

Een andere aanpak van Postoperatieve pijn bij een gecompliceerd verlopende THP.

Een andere aanpak van Postoperatieve pijn bij een gecompliceerd verlopende THP.

PHE van der Veen

Onyx 13

1703 CD Heerhugowaard

Tel: +31725720430

Fax:+31848330847

Email: henk@chronic-pain-science.nl

Abstract

Dit artikel bespreekt aan de hand van een case report een nog niet beschreven experimentele aanpak bij een ,door een interne nabloeding gecompliceerde ,Total Hip Prothese (THP).

Enerzijds betreft dit een experimentele medicatiewijziging van de pijnbestrijding, anderzijds een longitudinale studie met infrarood thermografie naar verandering van de autonome regelfunctie in het aangetaste been. Het gezonde been fungeerde als referentie.

Een aanvankelijk goed verlopende THP operatie werd gecompliceerd door een postoperatieve bloeding, waarbij naar schatting 1.5 liter bloed intern in het bovenbeengebied is weggestroomd.

Drie maal binnen tien dagen na de operatie werd een VAS-score bereikt, die het maximum van 10 te boven ging. Eén daarvan is waarschijnlijk medicamenteus veroorzaakt. Bij de eerste maal op de dag van ontslag werd een Hb controle uitgevoerd en een röntgencontrole op de positie van de prothese. De medicatie werd met 25 mg indomethazine verhoogd tot paracetamol 4x daags 1000 mg en indomethazine 25 mg 4 x daags. Bij een recidief, een week later, werd deze medicatie door de patiënt zelf acuut gestaakt en vervangen door 3x daags 400 mg Pentoxifylline (PTX) oraal. De VAS- score daalde hierna van > 10 naar 1 binnen één dag en is daarna niet meer hoger geweest dan 4.

Tien dagen na de operatie kreeg de patiënt de beschikking over een infrarood thermografieapparaat en vervolgens werden 's morgens en 's avonds volgens standaardprocedure beide bovenbenen ventraal en dorsaal gemeten gedurende 47 dagen. Vastgelegd werden de gemiddelde temperaturen van de meetgebieden en de daarin voorkomende maxima en minima.

Op de dag van medicatiewisseling werden typische infrarood beelden gevonden, die de pijn en het verdwijnen ervan zou kunnen verklaren. Bij de vervolgmetingen werd een opmerkelijke overeenkomst gevonden tussen alle meetwaarden na rusttoestand en in mindere mate 's avonds na dagactiviteit. Deze overeenkomst is niet toe te schrijven aan identieke beelden links en rechts. De beelden links en rechts waren niet identiek. Ook de maxima en minima verschilden per dag van plaats.

Geconcludeerd wordt, dat door of ondanks PTX een (verandering van) sensitisatie toestand kan zijn ontstaan in een segmentaal gedeelte van het spinale merg, waarbij linker en rechter zijde elkaar gespiegeld hebben gesynchroniseerd en waarbij een invloed van hogere centra aanwezig kan zijn geweest. Een dergelijk proces van synchronisatie zou een rol kunnen spelen in de mogelijkheid van het "overslaan" van een actief CRPS proces naar de hetero-laterale zijde, al worden hiervoor in de bestaande literatuur geen aanknopingspunten gevonden.

Inleiding/ Casusbeschrijving

Deze casusbeschrijving is niet een gebruikelijke case historie. Het betreft een ongebruikelijk ingrijpen van een patiënt in het beloop van een gecompliceerd verlopend herstelproces als gevolg van een inwendige postoperatieve bloeding. De patiënt heeft als arts jarenlange ervaring met infrarood thermografie en chronisch pijnlijden. Het ingrijpen heeft het karakter van een n=1 experimenteel onderzoek. Bij dit onderzoek is een gebruikelijke pijntherapie met succes (post of propter) vervangen door een niet eerder gepubliceerde aanpak met een niet eerder voor dit doel beschreven medicament. Vervolgens is het herstelproces bewaakt gedurende 47 dagen en met I-R thermografie vastgelegd.

Casus

Een 71 jarige man, arts, met dubbelzijdige heupartrose werd 9 juni 2015 geopereerd aan de linker zijde. Hij was bekend met migraine aanvallen, waarvoor sumatriptan werd gebruikt. Verder verkeerde hij in goede algemene conditie. In de periode voor de operatie werd paracetamol 500 mg 3x daags en indomethazine 25 mg twee keer daags gebruikt. Bestaande medicatie werd een week voor de operatie geheel gestopt. De operatie werd verricht onder spinaal anesthesie. Wijze van benadering: antero-lateraal. De ingreep verliep

Een andere aanpak van Postoperatieve pijn bij een gecompliceerd verlopende THP.

voorspoedig. 500 cc bloedverlies tijdens de operatie. Bij het sluiten van de wond bestond nog wel een lekkage vanuit de spongiosa, waarvan verwacht werd, dat die verder spontaan zou beëindigen.

Enkele uren later trad een heftige acute nabloeding op met bloeddrukdaling.

De wond bleef droog. Het bovenbeen werd rood, zeer pijnlijk en gespannen. Hb daling tot 5.6.

In de loop van de volgende dagen nam de pijn af. De wond bleef ook nu droog en ontslag volgde op de 4^e dag. De middag na ontslag ontstond acuut weer een toestand met een zeer gespannen bovenbeen en heftige pijn. Controle op de polikliniek toonde een Hb van 5.2 en röntgenologisch een prothese in situ. Aan de pijn medicatie werd indomethazine 25mg toegevoegd. Verder geen aanvullende therapie. Geschat interne bloedverlies 1.5 liter.

Gezien de voorgeschiedenis werd thuis het controle regime van het ziekenhuis voortgezet. De Bloeddruk varieerde tussen 99/65 en 120/80. De polsfrequentie tussen 60 en 80. De VAS-score lag tussen 3 en 10 aan het einde van de nacht, dalend tot 3-4 in de loop van de dag. De lichaamstemperatuur varieerde tussen 36.8 °C en 37.2 °C.

Medicatie: 4 maal 1000 mg paracetamol en 4x 25 mg indomethazine, naast de gebruikelijke antistolling en protonremmers.

Op de 11e dag in de loop van de nacht herhaalde zich de situatie van de dag van ontslag.

VAS-score > 10 en een zeer gespannen pijnlijk en koud aanvoelend bovenbeen. De tensie bleef laag stabiel: 95/70 en de polsfrequentie 55 regulair aequaal. De pijn was krampend en stekend tegelijk. Alsof de spieren zich rond een vaste ontstoken massa samentrokken. Patiënt besloot op eigen initiatief alle pijnmedicatie geheel te staken en te vervangen door pentoxifylline 3 x daags 400 mg oraal. De pijn daalde na een uur. De VAS-score daalde in de avond tot 1, steeg in de daarop volgende nacht naar 4. Overdag was de score weer 2. Een nacht later ging de VAS-score naar 3 en was er een migraineaanval bij ontwaken. 25 mg sumatriptan werd zoals gebruikelijk bij een aanval aan de medicatie toegevoegd. 4 uur later was het been uiterst pijnlijk, erg gespannen en voelde koud aan. De situatie was vergelijkbaar met de twee voorgaande. Ondanks de hoofdpijn potentiërende werking van Pentoxifylline werd de behandeling ermee voortgezet. Om 23.00 uur was de VAS-score terug op drie.

Vanaf 1906 (ddmm) kon beschikt worden over een infrarood thermograaf. (Fig.2)

Dat was ook de dag van de medicatiewisseling. Die dag werd om 10.00 uur 's morgens de eerste thermografieopname gemaakt, zes uur na inname van Pentoxifylline (PTX) (Fig.3)

De huidtemperatuur metingen van de ventrale en dorsale zijde, zowel links als rechts, 's morgens en 's avonds werden ruim 6 weken voortgezet.

Hypothese

De achter de behandelingswijziging en dit onderzoek is, dat er sprake is van een door vasoconstrictie afgegrensd ontstekingsproces, dat hierdoor niet in regressie kan gaan. Een rheologische behandeling kan hierbij het verschil maken.

Methoden en Materialen

Haematoomresolutie/Medicatie

Voor haematoomresolutie is gebruik gemaakt van Pentoxifylline (PTX) oraal 400 mg 3x daags.

Medicatie

PTX (Pentoxifylline) is sinds december 1986 in Nederland geregistreerd geneesmiddel met een rheologische werking. Het is een specifieke phosphodiesterase remmer met een effect op IL-6 en TNF α .

De stof verbetert de doorbloeding en heeft een specifiek ontstekingsremmend effect.

Een andere aanpak van Postoperatieve pijn bij een gecompliceerd verlopende THP.

Infrarood thermografie Fig.2.

Emissiegraad	0,98
Gerefl. temp.	2,0°C
Tekstcommentaar	
Rij toevoegen	+
Afbeeldingsinformatie	
Cameramodel	FLIR E60bx
Serienummer camera	49038140
Lens	FOL 10 mm
Infraroodresolutie	320 x 240
Bestands grootte	227,9 KB
Datum van aanmaken	19-6-2015 10:03:39
Laatst gewijzigd	5-8-2015 16:17:16

Fig 2

Voor de metingen werd gebruik gemaakt van een Flir Camera Type E60bx voorzien van Software Flir Tools versie 5.2.15161.1001. Thermal sensitivity (NETD): 0.05 °C; Field of View: 25° x 19°; IR Focus Distance Min: 40 cm; IR resolution: 320x240; Image Capture Frequency: 60 Hz.

De metingen zijn 6 weken postoperatief twee maal daags voortgezet. Gemeten zijn de ventrale en dorsale zijde van linker en rechter bovenbeen. Bepaald zijn de gemiddelde temperaturen, de maxima en de minima.

Statistiek

Hoewel de curves op het oog overeenkomen is het toch soms de schijn, die bedriegt. Statistisch zijn overeenkomsten echter moeilijk aan te tonen in tegenstelling tot verschillen. Daarom is er voor gekozen uit te gaan van de Δt van de links en rechts gemeten gebieden: maximum, minimum en gemiddeld, ventraal en dorsaal. Wegens grote uitbijters vóór de negende dag is uitgegaan van het traject na de negende dag. Van alle Δt is een T toets verricht, getoetst tegen een tolerantie van 0, met bepaling van het betrouwbaarheidsinterval van 95%. Vervolgens zijn de uitkomsten getoetst aan de te verwachten biologische tolerantie.

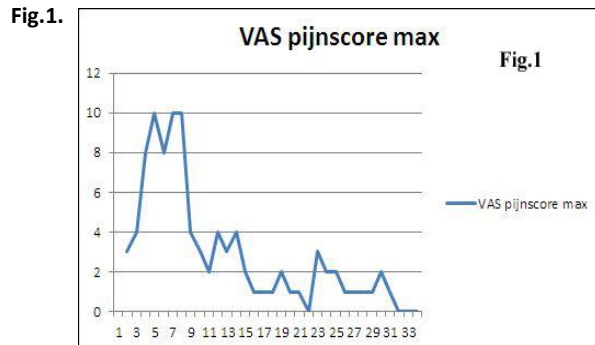
Resultaten

Pijnscores

De pijnscores vanaf de 4^e tot de 20^e dag: Tabel 1

VAS	1306	1406	1506	1606	1706	1806	1906	2006	2106	2206	2306	2406	2506	2606	2706	2806
0700	3	4	8	10	8	10	>10	4	3	2	4	3	4	2	1	1
1200	1	1	3	2	2		2	2	>10	2	2	1	1	1	1	1

Toelichting tabel 1: Eerste rij kalenderdata: ddmm . Rij twee: VAS-scores van de nacht, om 07.00 uur 's morgens vastgelegd. Rij drie: VAS-scores om 12 uur 's middags..



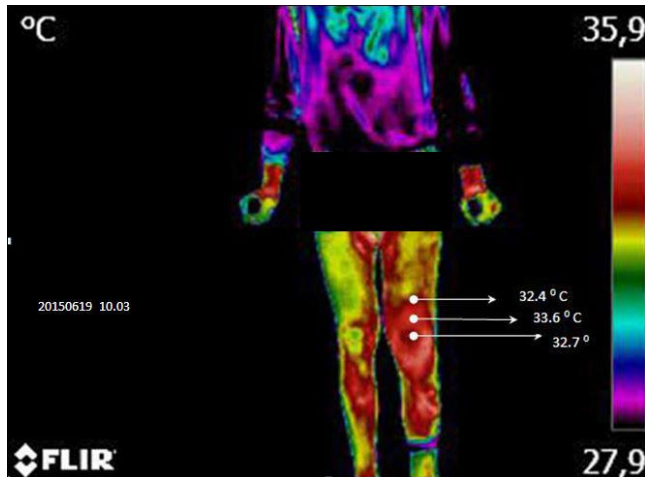
Na wijziging van de medicatie op de negende dag is de pijn in het geopereerde been gaan zakken binnen één uur. Na zes uur was de VAS-score van >10 gedaald naar 4. In de rest van de dag verder dalend naar 1. De nachtelijke hoge scores vóór 1906 (ddmm) zijn daarna niet meer opgetreden. (fig.1)

Toelichting Fig.1: De maximale (nachtelijke VAS)-scores. Horizontaal de meetnummers. Verticaal de VAS-scores. Punt 2 is 1306 (ddmm) Punt 8: 1906 (ddmm). Na de overgang van analgetica op PTX zakte de nachtelijke pijnscore binnen enkele dagen naar ≤ 3 .

Een andere aanpak van Postoperatieve pijn bij een gecompliceerd verlopende THP.

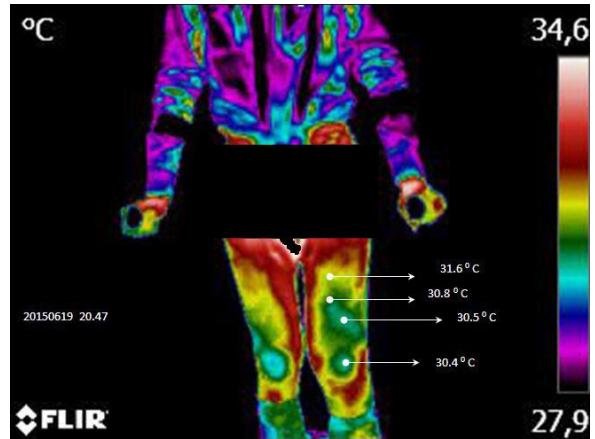
I-R thermografie (Fig.3. en Fig.4.)

Fig.3.



Toelichting fig.3. Meting na VAS >10 en 6 uur na medicatie wijziging in PTX. Temperatuur in °C. Duidelijk is de aanzienlijke verbreding van het linker been te zien. Vas-score: 4
Op dit thermogram wordt een ontstekingsreactie gezien, omgeven door een vasoconstrictief gebied. (Fig.3. en fig.5.) Er is een negatieve temperatuurgradiënt (Tabel 2)

Fig.4.

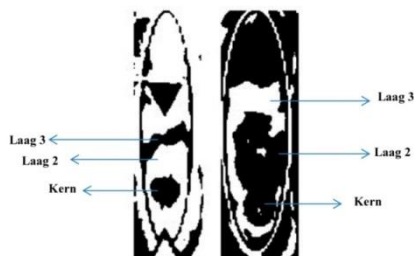


Toelichting fig.4.: De drie schillen zijn nog aanwezig, maar de koude schil is nu in een warme schil veranderd. Meetwaarden respectievelijk 30,5 °C, 30,8 en 31,6. De vasoconstrictie zit nu centraal met een warme omringende vasodilatatieve schil. De kern is duidelijk afgekoeld ten opzichte van 's morgens. De VAS-score is ten tijde van deze opname : 1. De ontstekingsreactie is hier afgekoeld . (Tabel 2). De afkapseling is verdwenen. (Fig.4. en fig.5.). Er is nu een oplopende temperatuurgradiënt.

Tabel 2.

	Centrale Temperatuur °C	Temp 1 ^e schil °C	Temp 2 ^e schil °C
Meting 10.00 uur	32.7	33.4	32.6
Meting 23.00 uur	30.5	30.8	31.6

Het thermografiebeeld van het linker bovenbeen toont rond de knie een warm beeld omringd door een koudere zone: Fig.5.



Toelichting fig.5.: Het linker bovenbeengebied 's morgens en 's avonds met binair filter.

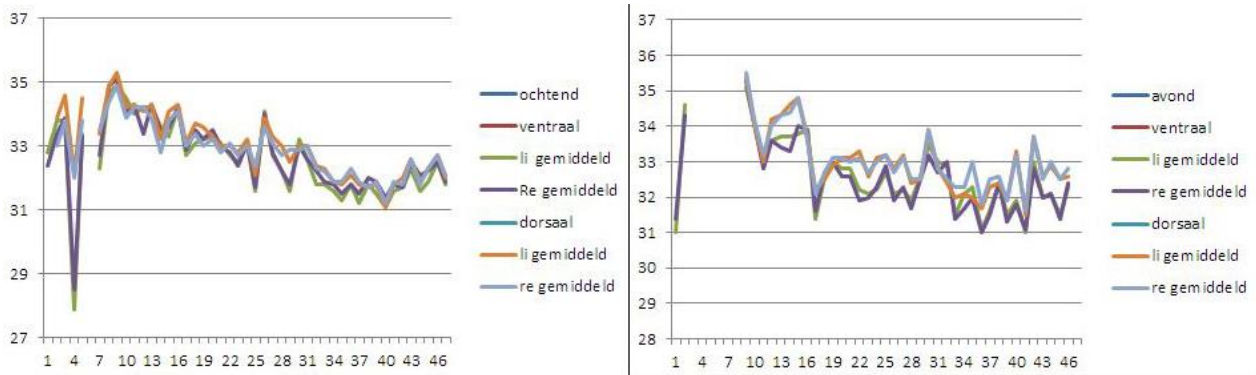
Links 6 uur na 400 mg PTX. Rechts 17 uur na 3x 400 mg PTX.

Links: Binnen het ovale meetgebied ligt onder de driehoek een centrale zwarte cirkel. Dat is een koud gebied. Rond de cirkel bevindt zich een witte (warmere) ring. Daaromheen weer een dunnere donkere ring. (pal onder de driehoek). Het representeert de knie, waarom heen een groot warm gebied en daaromheen een schil met vasoconstrictie, die daarom weer kouder is. Meetwaarden respectievelijk 32,7 °C , 33,4 °C ,32,6 °C.

Rechts: hetzelfde gebied. De kern en laag twee zijn afgekoeld en daardoor zwart weergegeven. De omringende laag is in temperatuur toegenomen en daardoor wit weergegeven. Meetwaarden respectievelijk 30,5 °C. ,30,8 °C. en 31,6 °C.

I-R thermografie Fig.6. en Fig.7 .Longitudinale temperatuurregistratie over 47 dagen

Fig.6.



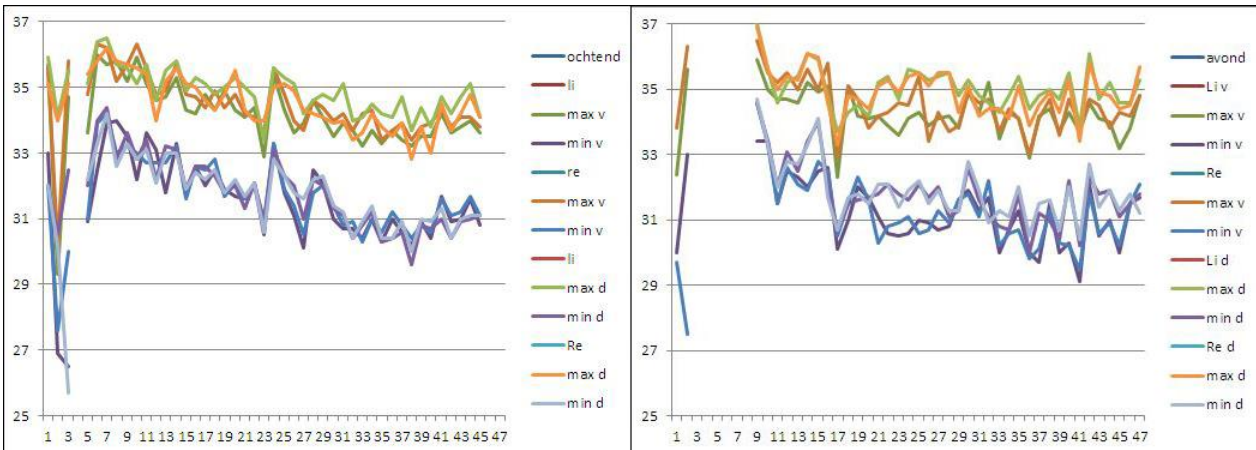
Toelichting:

Fig.6. verticale as: temperatuur in °C. Horizontale as: de meetmomenten 's morgens over 47 dagen, te beginnen 10 dagen postoperatief. Waarden: De gemiddelde waarden van de ventrale en dorsale zijde van beide benen

Fig.6 links: 's morgens na rust.

Fig.6 rechts: 's avonds na fysieke belasting.

Fig.7.



Toelichting:

Fig.7. verticale as: temperatuur in °C. Horizontale as: de meetmomenten 's morgens over 47 dagen, te beginnen 10 dagen postoperatief. Waarden: De maxima en de minima binnen het meetgebied van beide benen, ventraal en dorsaal.

Fig.7 links: 's morgens na rust.

Fig.7 rechts: 's avonds na fysieke belasting

In de voortgezette curven van de gemiddelde temperatuur, maximale temperatuur en minimum temperatuur binnen de diverse meetgebieden, blijkt een hoge mate van overeenkomst tussen links en rechts in rusttoestand. Na fysieke activiteit lijkt deze overeenkomst pas na de 31^e meetdag te ontstaan. De temperatuur van alle meetpunten zakt drie tot vier graden Celsius van het begin van de metingen tot de 31^e dag., terwijl de lichaamstemperatuur slechts 0.4 °C varieerde.

Een andere aanpak van Postoperatieve pijn bij een gecompliceerd verlopende THP.

Statistiek Resultaten

	One-sample Test		Test value=0			
	t	Df	Sig.(2-tailed)	Mean Difference	95% Confidence Interval of the difference	
					Lower	Upper
Ochtvent_dmax	-4.939	39	<0.001	-0.25500	-0.3594	-0.1506
Ochtdors_dmax	6.112	39	<0.001	0.35750	0.2392	0.4758
Avvent_dmax	-3.916	38	<0.001	-0.24872	-0.3773	-0.1202
Avdors_dmax	2.415	38	0.21	0.10769	0.0174	0.1980
Ochtvent_dmin	-1.537	39	0.132	-0.10500	-0.2432	0.0332
Ochtdors_dmin	-0.253	39	0.802	-0.01	-0.0899	0.0699
Avvent_dmin	-1.407	38	0.167	-0.08205	-0.2001	0.0360
Avdors_dmin	-1.742	38	0.090	-0.07692	-0.1663	0.0125
Ochtvent_dgem	-2.713	39	0.010	-0.10000	-0.1746	-0.0254
Ochtdors_dgem	2.863	39	0.007	0.09750	0.0286	0.1664
Avvent_dgem	2.913	38	0.006	0.07949	0.0242	0.1347
Avdors_dgem	-1.672	38	0.103	-0.05385	-0.1190	0.0113

Toelichting: Ocht= 's morgens; vent= ventraal; d= Δt (links-rechts); max= maximum; dors=dorsaal; Av= 's avonds; min=minimum; gem= gemiddelde temperatuur van gemeten gebied.

Discussie

Behandelkeuze overwegingen

Een interne bloeding wordt door orthopedisch chirurgen nogal laconiek opgevat: verdwijnt vanzelf, goed oefenen. Aan de andere kant levert openen van de operatiewond en wondspoeling grote risico's op voor infectie. Dat maakt een expectatief handelen begrijpelijk en aanvaardbaar. Een groot haematoom vereist echter wel meer nazorg. Haematoom resorptie gaat voor het omringende weefsel niet geruisloos voorbij. Een THP heeft overeenkomsten met een fractuur van het femur. Daar komen onder andere IL-6 en TNFα vrij. (1). Bij een experimentele tibiafractuur bij ratten komen naast IL-1β ook IL-6 en TNFα vrij (2). In lage dosering, binnen korte tijd na het trauma en in zuurstofarme omgeving beïnvloeden ze op positieve wijze via een milde ontstekingsreactie de botangroei en de angiogenese, nodig voor het herstel. (1,3,4). Gevonden is, dat de lokale IL-6 concentratie binnen 14 uur na het trauma een piek bereikt en dan afneemt binnen 48 uur. De anti-inflammatoire cytokines nemen dan juist toe (5). Het positieve effect van een ontstekingsreactie op de botgroei is er niet meer bij een "hyper" ontsteking en bij een langdurig aanhoudende ontstekingsreactie (langer dan 14 dagen). Bovendien gaat het bij een fors haematoom, verspreid over een groot oppervlak tussen fasciën en dichtbij gemyeliniseerde zenuwvezels niet om herstel van botgroei. Een perineuraal haematoom kan ontsteking van de zenuw veroorzaken en daarmee myeline schade. (6). In de literatuur wordt wel gesproken over een vernietigende ontstekingsreactie, maar met uitzondering van een CRPS wordt daar geen nadere onderbouwing van gevonden. IL-6 en TNFα zijn frequent genoemde pro-inflammatoire factoren, die ook in verband worden gebracht met ontstaan van CRPS. CRPS is een ontstekingscomplicatie, die zich ook postoperatief bij een THP kan voordoen. In deze casus gaat het om een geschat bloedvolume van 1.5 liter, dat zich door de zwaartekracht geleidelijk tussen fasciën in het mesenchymale weefsel naar caudaal zal verplaatsen. Lokale bloedophopingen kunnen worden verwacht. Lokaal geconcentreerde ontstekingsprocessen dus ook. Een dergelijke bloedmassa wordt niet binnen twee weken geresorbeerd. De positie in de nabijheid van dikvezelige zenuwvezels kan naast zenuwbeschadiging daardoor ook een verandering van gevoeligheid in het centrale

Een andere aanpak van Postoperatieve pijn bij een gecompliceerd verlopende THP.

zenuwstelsel teweeg brengen: sensitisatie.

Sensitisatie als gevolg van een hematoom gerelateerde ontsteking geeft een risico op het ontstaan van chronische pijnklachten en speelt mogelijk een rol bij het ontstaan van CRPS. Chronische pijn na een THP is een frequent voorkomende aandoening: 10%. (7).

Na weefsel en/of zenuwbeschadiging ontstaat een verhoogde prikkelbaarheid en verlaagde prikkel drempel van de perifere zenuwvezels. Myelinescheden worden beschadigd en vezels gaan zich gedragen als ongemyleiniseerde C vezels. Deze prikkelen de centrale neuronen. Hyperexcitable spinal neurons show reduced thresholds, greater evoked responses, increased receptive field sizes, and ongoing stimulus-independent activity (8)

Een andere mogelijkheid voor het ontstaan van sensitisatie zou zijn een koppeling van postganglionaire afferente neuronen aan sympathische, waardoor een directe invloed van impulsen uit het beschadigde gebied de sympathische neuronen zouden kunnen sensitiseren.(9) . Een derde mogelijkheid is, dat de pro-inflammatoire cytokines IL-6 en TNF α direct de primaire afferente neuronen sensitiseren, waardoor hyperalgesie kan ontstaan.(10). Daarnaast verhoogt TNF α de frequentie van spontane exciterende post-synaptische impulsstromen in de dorsale hoorn. IL-6 remt de frequentie van remmende impulsstromen in de dorsale hoorn (11,12) . Naast de invloed op de afferente neuronen en de dorsale hoorn heeft TNF α ook een centrale rol bij het ontstaan van neuropathische pijn in de hippocampus, locus coeruleus en nucleus ruber (13).

Medicatie moet er op gericht zijn om de perfusie in het gelaedeerde gebied te verbeteren, de resolutie van het hematoom te bevorderen en de ontstekingsreactie in te dammen.

Paracetamol –het gebruikelijke middel voor pijnbehandeling- is niet een echt NSAID. Het heeft een neutrale H⁺ bindingscapaciteit. Dat betekent een zekere neutraliteit ten opzichte van het vermogen vaten te vernauwen, dan wel te verwijden. Infrarood thermografie laat geen doorbloedingsverbetering zien. Perfusie zal er dus niet door worden bevorderd, resolutie evenmin en een inflammatoir effect kan niet worden verwacht.

Indomethazine is een NSAID, dat de productie remt van prostaglandines, met name van het prostaglandine E type, dat vasodilatatief en ontstekingsbevorderend werkt. Met Infrarood thermografie veroorzaakt zowel paracetamol als indomethazine een kouder beeld. Perfusie en resolutie zal er niet door worden bevorderd. Antiphlogistische effecten heeft het wel, maar niet specifiek tegen ontstekingsreacties, veroorzaakt door TNF α en IL-6.

Propentofylline, een methylxanthine, blokkeert het vrijkomen van TNF α en IL-1 β bij door formaline geïnduceerde pijn in het diermodel. Er wordt geconcludeerd, dat plaatselijke toediening van PTX een waardevolle benadering is van inflammatoire pijn (14) . Bij een experimenteel opgewekte tibiafractuur reduceerde PTX de mRNA expressie en de cytokine proteïne concentraties van TNF α , IL-1 β en IL-6.(15). In een neuropathisch pijnmodel reduceerde PTX het niveau van de pijn (16).

Xanthine derivaten, waaronder ook PTX zijn prostaglandine agonisten-antagonisten (17).

Ook prostaglandines spelen een rol bij pijn, zenuwstimulatie en regelsystemen (18). Van PTX werd reeds in 1989 aangetoond bij infrarood thermografische opnames van chronische pijnplaatsen bij mensen, dat het Cold spots in temperatuur verhoogde en Hot spots in temperatuur verlaagde. Er bleek tevens een significante correlatie tussen pijngevoel en thermografische verandering. (19)

PTX voldoet van genoemde medicamenten het beste aan de theoretische eisen voor het te gebruiken farmacon.

De keuze van medicament is in het licht van de keuzemogelijkheden achteraf waarschijnlijk een juiste keuze geweest. De snelle reactie na toediening van PTX in deze casus is niet in strijd met de in de literatuur beschreven eigenschappen van PTX. De daling na medicatiewisseling van de VAS-score van > 10 tot 4 in zes uur en verdere daling tot 1 suggereert een directe invloed van PTX . Hoewel de pijnvermindering ook kan komen door het staken van de hoge analgetica dosering is dat minder waarschijnlijk, omdat enerzijds de pijnscores daarna op PTX verder dalen en laag blijven, anderzijds de gebruikte analgetica dan zelf een effectomslag van pijn verminderend naar pijn verhogend zouden moeten hebben bij hoge dosering. Daarvoor is echter in de literatuur geen aanwijzing gevonden.

Een andere aanpak van Postoperatieve pijn bij een gecompliceerd verlopende THP.

Dat vasoconstrictie naast ontsteking een rol heeft gespeeld in deze casus wordt ondersteund door de onbedoelde test met sumatriptan, dat ook een sterk vasoconstrictief effect heeft. Tenslotte wijst het thermografisch beeld kort na starten met PTX en geruime tijd daarna (na meerdere malen PTX toediening) op een gebied met ontstekingsreacties, afgekapseld door een vasoconstrictief gebied. De ontstekingsfactoren, aanwezig en mogelijk nog actief ter plaatse gevormd, konden geen kant op. Pas na opheffen van de vasoconstrictie zou dat mogelijk kunnen zijn. Van PTX is eerder aangetoond, dat de stof de temperatuur in koude pijngebieden verhoogt en in warme pijngebieden verlaagt (19). Er is tevens een significante correlatie aangetoond tussen verandering van ervaren pijngevoel en verandering van het thermografisch beeld(19). Van PTX is bekend, dat het vasoconstrictie vermindert en ontstekingsmediatoren als IL-6 en TNF α remt.

Infrarood thermografie

Voor nazorg is frequente non-invasieve controle noodzakelijk.

Dolor, rubor en calor zijn bij ontstekingsprocessen bekende fenomenen, maar bij diepe processen niet met het blote oog aan de buitenkant zichtbaar. Toch zijn de effecten als gevolg van viscerocutane processen met apparatuur zichtbaar op de huid in de bij de viscerale processen behorende segmentale gedeelten (20,21,22). Een ontsteking toont zich als een warm gebied op de huid, al kan de bron daarvan fysiek verschoven zijn ten opzichte van de huid. Het viscerale segment bevindt zich lang niet altijd ter hoogte van het cutane segment (22). Wat men met een infrarood camera waarneemt, is dan ook een menging van processen, direct in of tegen de huid gelegen en het vaso-actieve effect van arterio-veneuze complexen in de onderste huidlaag. De laatste spelen bij de meeste pathologische processen de hoofdrol. Fig.3. is een voorbeeld van een infrarood camerabeeld. Het haematoom zit niet direct onder de huid. In de resolutiefase is het been dan ook niet blauw, groen of geel geweest. Toch is een reactief proces en de aard van dat reactieve proces zichtbaar als gevolg van viscerocutane reflexactiviteit. De temperatuur geeft daarmee het resultaat van het autonome meet en regelsysteem weer in de zin van vasoconstrictie en/of vasodilatatie in het bijbehorende segmentale huidgebied (19,20,21,22,23). Infrarood thermografie is een eenvoudige, niet belastende non-invasieve methode voor procesvolgning.

In de meetreeksen van de IR Thermografische metingen komen enkele onverwachte verschijnselen voor. Ten eerste een temperatuurdaling van drie tot vier graden in de eerste 31 meetdagen. (42 dagen, gerekend vanaf de operatie). Dat betekent een stijging van meer dan 4 graden kort na de operatie ten opzichte van de rusttoestand ervóór. De lichaamstemperatuur bleef stabiel met een variatie van maximaal 0.4°C. Een temperatuurstijging van 0.2°C bevindt zich op fysiologisch niveau. Anderhalve graad stijging is thermografisch al "significant". Een stijging van meer dan drie graden Celsius van de huidtemperatuur is zeer hoog en kan in dit geval niet zijn ontstaan door wijziging van de totale lichaamstemperatuur. Dat betekent, dat er postoperatief geen sprake is geweest van een systemische ontstekingsreactie naar aanleiding van het ontstane haematoom, zoals bij een tibia fractuur kan voorkomen. Er is lokaal zeker sprake geweest van een inflammatoir beeld. De daling kan toegeschreven worden als een vermindering van de ontstekingsreactie als gevolg van herstel én de toegediende PTX, die niet alleen de perfusieomstandigheden verbeterde maar ook de pro-inflammatoire werking remde van TNF α en IL-6. De termijn van 31 meetdagen (42 gerekend vanaf de operatie) komt overeen met de gemiddelde hersteltijd na een orthopedische operatie.

Ten tweede is opmerkelijk dat de curve van de niet geopereerde zijde in rusttoestand vrijwel identiek is aan die van de geopereerde zijde, terwijl rechtszijdig zeker geen sprake was van een lokaal reactieve gebeurtenis.

De I-R beelden worden in deze situatie bepaald door viscerocutane reflexbanen, die ook bij de mens zijn aangetoond (21,22,23). Door autonome sturing vanuit segmentale delen van het spinale systeem.

Het beloop van de gemiddelde temperatuur én het verloop van de maxima en minima binnen het gemeten gebied is in rusttoestand aan de rechter zijde gelijk aan die van de linkerzijde, terwijl het thermografisch detailbeeld in de meetgebieden niet identiek was én de maxima en minima ook niet steeds spiegelbeeldig links en rechts met elkaar

Een andere aanpak van Postoperatieve pijn bij een gecompliceerd verlopende THP.

overeenkwamen. Dat geldt niet alleen voor de ventrale zijde, maar ook voor de dorsale.(Fig.6 en fig.7.)

Men zou verwachten, dat de meest beschadigde kant andere waarden zou vertonen dan de minst beschadigde. Normaliter zijn er forse links rechts verschillen bij eenzijdige beschadiging.(19).

Dat zou kunnen duiden op een sensitisatietoestand van het spinale merg, een sensitisatietoestand, die dan al binnen 10 dagen postoperatief moet zijn ontstaan. Een sensitisatietoestand ook, die zich niet beperkt tot één segment: L1, maar zich uitstrekt tot en met segmenten L2, L3 ventraal en L3,L4,S1,S2 en S3 dorsaal (25).

Dus vanaf L1 caudaal tot einde spinale merg. Een sensitisatietoestand, die niet alleen in het ipsilaterale deel in de achterhoorn zit, maar ook heterolateraal. Er is dan sprake van een gespiegelde situatie. Binnen het gebied ligt ook het sklerotoom van de knie en de enkel.

Sensitiseren van deze gebieden betekent dan ook een potentiële facilitering van een eventueel al bestaande sensitisatie in knie en enkel met risico op het ontstaan van chronische pijnklachten of mogelijk zelfs een CRPS.

Wegens de gespiegelde sensitisatie kan dat homo en heterolateraal plaatsvinden.

Een nuttige functie van het streven naar een gespiegeld sensitisatiebeeld is de mogelijkheid van aansturing van herstel aan de zieke zijde door een “voorbeeld” aan de gezonde zijde. Hierbij zou de toegepaste PTX een rol kunnen spelen. PTX, die dan stabiliserend zou kunnen werken op de sensitisatie van de neuronale activiteit in het dorsale merg. Een eerdere studie met PTX (19) liet ook een links rechts symmetrie zien bij behandeling van chronische eenzijdige pijnplaatsen. In dit geval zou PTX het middel bij uitstek kunnen zijn voor aanpak van postoperatieve pijn met IR thermografisch links-rechts verschillen.

Statistiek

De technische nauwkeurigheid van de apparatuur is 0.1°C . De tolerantie tussen twee metingen (links-rechts) kan daarmee 0.2°C bedragen. De temperatuurverhoging van de huid bij IUD-plaatsingen is 0.2°C - 0.4°C . Bij een reeks metingen is die waardeverandering nog significant ($P < 0.001$) (21), maar het valt bijna binnen de fysiologische marge. De totale tolerantie is daarmee 0.4°C - 0.6°C . Het lijkt daarom redelijk om uit te gaan van een minimale tolerantie van 0.5°C . Binnen het bereik van 0- 0.5 is het mogelijk, dat metingsresultaten geen klinische impact zullen hebben. In het betrouwbaarheidsinterval van alle Δt 's komt 0.5 niet voor. Het gemiddelde verschil van de metingen is dus aantoonbaar KLEINER dan hetgeen klinisch relevant wordt gevonden.

De waarden van de Δt van de gemiddelden van de totaal gemeten gebieden (dgem) vallen zelfs binnen de technische tolerantie van 0.2°C .

De optische vaststelling, dat de curves overeenkomen, lijkt dus in overeenstemming met de statistische toetsing.

Therapeutische consequenties

Een advies van “goed oefenen” alleen is dan geen valide advies, omdat het druk op een ontstekingsproces, dat geen kant op kan, zal kunnen verergeren. Er zal dan ernstig weefselverlies, met beschadiging van neuronale systemen mogelijk kunnen zijn. In een andere ontstekingsvorm (CRPS), die ook na THP operaties voorkomt en na beschadiging van neuronale systemen, spelen mediators als IL-6 en TNF α een rol. Zelfs in de thermografisch koude resttoestand bij herstel komen deze stoffen nog in significante hoeveelheden in het beschadigde gebied voor (24). PTX heeft met zijn rheologische werking en het effect op IL-6 en TNF α wellicht een therapeutische basis bij –door bloedingen gecompliceerde- THP operaties in het kader van postoperatieve pijnbestrijding en preventie van CRPS.

Vraagstellingen

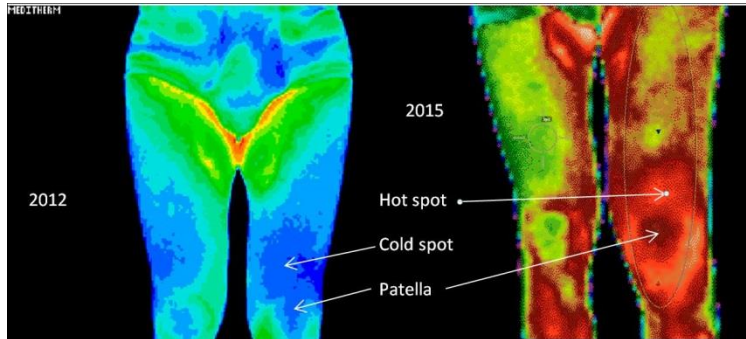
vasoconstrictieve zone

Waarom er rond een ontstekingsgebied een afsluitende vasoconstrictieve zone kan ontstaan, is in de literatuur niet terug te vinden. Het zou door een verhoogde sympathische activiteit kunnen zijn (een al bestaand oud litteken) of

Een andere aanpak van Postoperatieve pijn bij een gecompliceerd verlopende THP.

door een verhoogde productie van Prostaglandines van het “E type”. In deze casus is er sprake van een litteken (Cold spot), waarbij zich op dezelfde plaats een afgekapselde Hot spot lijkt te ontwikkelen.

Fig.8.



Toelichting Fig.8. Links een ventrale opname van het bovenbeen in 2012. Boven de patella een Cold spot. In de opname van 19062015 is dit door het haematoom veranderd in een hot spot met vasoconstrictoire rand. Alsof het centrum een “upgrading” tot hot spot heeft ondergaan. Een soort “upgrading” bij Cold CRPS als gevolg van een vasodilatator werd in jul. 2015 beschreven (24).

Nader onderzoek is hiervoor nodig. Wellicht speelt dit ook een rol bij het ontstaan van CRPS.

Conclusies

De uitkomsten zijn niet in strijd met de hypothese.

Achteraf blijkt de beslissing om de pijnmedicatie te wijzigen in PTX een gelukkige keus. Wetenschappelijk echter post of propter. Voor de patiënt is dat in deze casus minder relevant.

Een door een postoperatieve bloeding gecompliceerd herstel is een potentieel systeembedreigende situatie. Die moet niet alleen worden afgedaan met “veel oefenen”. Stuwings van ontstekingsprocessen moet worden vermeden door verbetering van de doorstroming.

Geneesmiddelen met een vasoconstrictieve werking moeten worden vermeden.

PTX zou wellicht hierin een therapeutische rol kunnen spelen op basis van theoretische overwegingen en een n=1 getoetste situatie. Uiteraard is hiervoor nader gestructureerd onderzoek noodzakelijk.

De hoge mate van overeenkomst van de meetcurves links en rechts is niet duidelijk te verklaren. Wellicht speelt links-rechts sensitatisatie een rol. Beïnvloeding van de sensitisatietoestand op spinaal niveau vanuit een stabiliserende functie van PTX, perifeer en centraal is mogelijk. Nader onderzoek is aangewezen.

Acknowledgements

Ik wil graag mevrouw Irma Wensink

www.infrarood-camera.eu

bedanken voor de belangeloos ter beschikking gestelde Flir Camera.

Funding

Private self-financing - no external funding

Disclosure

There is no conflict of interest whatsoever.

Referenties:

1. Okan Bastian,* Janesh Pillay,† Jacqueline Alblas,‡ Luke Leenen,* Leo Koenderman,† and Taco Blokhuis*, Systemic inflammation and fracture healing *Journal of Leukocyte Biology* Volume 89, May 2011 669-71
2. Wei T, Sabsovich I, Guo T-Z, Shi X, Zhao R, Li W et al. Pentoxifylline attenuates nociceptive sensitization and cytokine expression in a tibia fracture rat model of complex regional pain syndrome. *Eur J Pain*. 2009 Mar; 13(3): 253–62. doi: 10.1016/j.ejpain.2008.04.014
3. Paula Kolar MD, Timo Gaber PhD, Carsten Perka MD, Georg N. Duda PhD, Frank Buttgerit MD Human Early Fracture Hematoma Is Characterized by Inflammation and Hypoxia *Clin Orthop Relat Res* (2011) 469:3118 DOI 10.1007/s11999-011-1865-3
4. James K Chan¹, Graeme E Glass¹, Adel Ersek¹, Andrew Freidin¹, Garry A Williams^{1,†}, Kate Gowers², Ana I Espirito Santo¹, Rosemary Jeffery^{3,‡}, William R Otto³, Richard Poulosom^{3,‡}, Marc Feldmann¹, Sara M Rankin², Nicole J Horwood¹ & Jagdeep Nanchahal Low-dose TNF augments fracture healing in normal and osteoporotic bone by up-regulating the innate immune response *EMBO Molecular Medicine* Vol 7 | No 5 | 2015 547
5. K. Horst, D. Eschbach R. Pfeifer S. Hübenthal M. Sassen T. Steinfeldt H. Wulf S. Ruchholtz, H. C. Pape, F. Hildebrand Local Inflammation in Fracture Hematoma: Results from a Combined Trauma Model in Pigs Mediators of Inflammation Volume 2015, Article ID 126060, 8 pages <http://dx.doi.org/10.1155/2015/126060>
6. Steinfeldt T, Wiesmann T, Nimphius W, Cornelius V, Eismann D, Kratz T, Hadzic A, Wulf H, Werner T Perineural hematoma may result in nerve inflammation and myelin damage. *Reg Anesth Pain Med*. 2014 Nov-Dec;39(6):513-9. doi: 10.1097/AAP.0000000000000170
7. Amaya F, Izumi Y, Matsuda M, Sasaki M. Tissue Injury and Related Mediators of Pain Exacerbation. *Current Neuropharmacology* .2013;11:592-7
8. Baron R1, Hans G, Dickenson AH. Peripheral input and its importance for central sensitization. *Ann Neurol*. 2013 Nov;74(5):630-6. doi: 10.1002/ana.24017.
9. Jänig W, Levine JD, Michaelis M. Interactions of sympathetic and primary afferent neurons following nerve injury and tissue trauma. *Prog Brain Res*. 1996;113:161-84.
10. Wylde V, Sayers A, Lenguerrand E, Goberman-Hill A et al. Preoperative widespread pain sensitization and chronic pain after hip and knee replacement: a cohort analysis. *Pain*. 2015 Jan; 156(1): 47–54. doi: [10.1016/j.pain.0000000000000002](https://doi.org/10.1016/j.pain.0000000000000002)
11. Kawasaki Y, Zhang L, Cheng J-K, Ji R-R. Cytokine Mechanisms of Central Sensitization: Distinct and Overlapping Role of Interleukin-1 β , Interleukin-6, and Tumor Necrosis Factor- α in Regulating Synaptic and Neuronal Activity in the Superficial Spinal Cord. *J Neurosci*. 2008 May 14; 28(20): 5189–5194. doi: [10.1523/JNEUROSCI.3338-07.2008](https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3338-07.2008)
12. Leung L, Cahill CM. TNF-alpha and neuropathic pain--a review. *J Neuroinflammation*. 2010 Apr 16;7:27. doi: 10.1186/1742-2094-7-27.
13. Andrade P, Visser-Vandewalle V, Hoffmann C, Steinbusch HWM, Daemen MA, Hoogland G. Role of TNF-alpha during central sensitization in preclinical Studies. *Neurol Sci*. 2011; 32:757–771. DOI 10.1007/s10072-011-0599-z
14. Dorazil-Dudzic M, Mika J, Schafer MK, Li Y, Obara I, Wordliczek J, Przewłocka B. The effects of local pentoxifylline and propentofylline treatment on formalin-induced pain and tumor necrosis factor-alpha messenger RNA levels in the inflamed tissue of the rat paw. *Anesth Analg*. 2004 Jun;98(6):1566-73
15. Wei T, Sabsovich I, Guo T-Z, Shi X, Zhao R, Li W et al. Pentoxifylline attenuates nociceptive sensitization and cytokine expression in a tibia fracture rat model of complex regional pain syndrome. *Eur J Pain*. 2009 Mar; 13(3): 253–62. doi: 10.1016/j.ejpain.2008.04.014
16. Vakili A1, Shirvanian M, Safakhah H, Rashidy-Pour A. Pentoxifylline decreases allodynia and hyperalgesia in a rat model of neuropathic pain. *Daru*. 2011;19(4):306-11.
17. Horrobin DF, Manku MS. Roles of prostaglandins suggested by the prostaglandin agonist/antagonist actions of local anaesthetics, anti-arrhythmic, anti-malarial, tricyclic antidepressant and methyl Xanthine compounds: Effects on membranes and on nucleic acid function. *Med. Hypoth*. 1977; 3/2: 71-86.

Een andere aanpak van Postoperatieve pijn bij een gecompliceerd verlopende THP.

18. Veen PHE van der. CRPS A contingent hypothesis with prostaglandins as crucial conversion factor. Article in Press. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mehy.2015.07.017>
19. 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.
20. Baumann W. Über Thermometrische Untersuchungen im Zwölffingerdarm und der Leber und der segmental zugeordneten Dermatomen. *Munch Med. Wschr.* 1954;96: 605
21. Veen PHE van der. Viscero-cutaneous reflexes in relation to abdominal and pelvic pain. A study from 1982 in females with IUD insertions. *Thermol. Int.* 2013, 23(3) 87-92
22. Arendt-Nielsen L, Schipper KP, Dimceviski G, Sumikura H, Krarup AL, Giamberardino MA, et al. Viscero-somatic reflexes in referred pain areas evoked by capsaicin stimulation of the human gut. *Eur J Pain* 2008;12(5):544–51.
23. Veen PHE van der, Martens EP. Viscero-cutaneous reflexes with abdominal wall pain: a study conducted in 1981 on pregnant women from a general practice. *Thermol Int.* 2013;23(2):56–63
24. Hansen K, Schliack H. Segmentale Innervation Ihre bedeutung für klinik und praxis. 2nd ed. Stuttgart: Thieme; 1962:98-9
25. Dirckx M, Stronks DL, van Bodegraven-Hof EA, Wesseldijk F, Groeneweg JG, Huygen FJ. Inflammation in cold complex regional pain syndrome. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2015 Jul;59(6):733-9. doi: 10.1111/aas.12465. Epub 2015 Jan 19.