

Theoretische aspecten van Meet- en Regeltechniek bij Chronische Pijn.

Meekoppelingsprocessen als luxerend moment voor CRPS : een hypothese.

Abstract

CRPS is een acute pijntoestand, uitmondend in een situatie van chronische pijn met ernstig weefsel- en functieverlies. CRPS treedt gewoonlijk op na "minor" letsels en heeft dan een niet of nauwelijks stuurbaar verloop.(1)

In dit artikel wordt ingegaan op de functionele sturingsmechanismen van een biologisch organisme, de vergelijking met de techniek en de wijze van ontsporen van tegenkoppelingsmechanismen in onbestuurbare meekoppelingen.

In een biologisch systeem wordt de meet- en regeltechniek op lokaal, regionaal en centraal niveau aangestuurd. Lokaal gegenereerde stoffen als prostaglandines, hormonen en het centrale zenuwstelsel spelen hierbij een belangrijke rol.

Prostaglandines vervullen vele schakelfuncties en zijn betrokken bij vasoactieve processen, pijn en ontstekingen. Zij spelen een intermediërende rol tussen de activiteit van het autonome zenuwstelsel en lokale gebeurtenissen.

Een onderbelichte schakelfunctie van prostaglandines als ubiquitair voorkomende cofactoren kan in verband gebracht worden met het ontstaan van CRPS uit reeds aanwezige "minor" littekensituaties.

Inleiding

Het menselijk organisme is een Complex Adaptief Systeem (CAS) (2), dat een hoge mate van gespecialiseerde meet- en regeltechnische processen kent op lokaal, regionaal en centraal niveau.

Op lokaal niveau wordt wel gesproken over het Basis Bio regulatie Systeem (BBRS). Dat bestaat uit mesenchymaal weefsel, extracellulaire vloeistof met elektrolyten, voedingsstoffen en lokaal sturende chemische verbindingen en is voorzien van vaten en zenuwverbindingen.

Het wordt intact gehouden door homeostase. Het totale evenwicht binnen dit systeem kent vele gespecialiseerde regelkringen op cellulair en intercellulair niveau. Na, K en calcium spelen hierbij een belangrijke rol.(3)

De lokale processen worden gemedieerd en aangestuurd door lokale en centrale besturingsmechanismen op humoraal niveau en door directe besturing via (uitlopers van) het Centrale Zenuwstelsel. Humoraal door endocriene stoffen en lokaal geproduceerde regelaars als prostaglandines.

Centrale besturing vanuit ruggenmergsniveau en daarop via de hersenen gesuperponeerde reflexkringen van dikke gemyeliniseerde(A2) en dunne autonome vezels(C en A δ) (4)

Elk regelsysteem bevat een traag stabiel deel met daarnaast of daarboven een snel instabiel regelmechanisme. Dat geldt voor de mens evenzeer.

De hormonale sturing is een traag systeem; de verbindingen via het CSZ vormen het snelle systeem.

Daarmee wordt een stabiele meet en regeltechnische situatie gewaarborgd, die desondanks op snelle veranderingen adequaat weet te reageren.

Reflexen

Axonreflexen (5) en Multi synaptische reflexen (6) verbinden organen met het BBRS en de ectodermale structuren als zenuwstelsel en huid. Afferente en efferente impulsstromen beïnvloeden alle structuren behorend bij hetzelfde segment en via opstijgende en afdalende baansystemen ook kernen in het centrale zenuwstelsel en neurongebieden in hoger gelegen segmenten van het ruggenmerg. Hierdoor is het mogelijk dat reflexkringen

gesloten worden in gesensitiseerde (7,8) gebieden op andere niveaus van het ruggenmerg dan de oorsprong van de initiërende impulsstromen.
Zo kunnen pijnklachten ontstaan na het uitdoven van een oorspronkelijk pijnlijk proces op ander segmentaal niveau.

Alle regulatoire effecten van lokale weefselprocessen komen bij elkaar in de periferie. Dat is het duidelijkst zichtbaar bij weefselbeschadiging.

Regelsystemen

Celbeschadiging->

1. Lokale regulatie op humoraal niveau : prostaglandines, cytokines, elektrolyten e.a.
 2. Lokale regeling op hormonaal niveau: bijnierschors hormonen, thyroxine, hypofysaire hormonen, insuline ea.
 3. lokale regeling op axonreflex niveau: spieractiviteit, sensibiliteit
 4. lokale regeling op multisynaptisch niveau : zweetsecretie, pijn, temperatuur, hemodynamica.
 5. centrale regeling: pijngewaarwording, temperatuurregeling, emotionele reacties, temperatuurregeling, stofwisselings- en afweerregulatie.
- Er zijn vele interacties tussen de diverse regelsystemen.

Uiteindelijk vindt doorgaans weefselherstel plaats als gevolg van de werking van complexe tegenkoppelingssystemen. Soms blijven zichtbare littekens over. Vaak is met het blote oog niets meer te zien. Bij contrastrijk weefsel is met röntgen nog lange tijd de oorspronkelijke afwijking terug te vinden. Ook technetium scans laten nog lang afwijkingen van de oorspronkelijke situatie zien. Dus "restitutio ad integrum" is meer een visuele conclusie dan een situatie in de fysiologie. Het fenomeen chronische pijn is daarvan een duidelijk voorbeeld.

Meet- en regelkringen als gevolg van hormonale werking en regeling vanuit het centrale zenuwstelsel zijn niet aan discussie onderhevig. De terugkoppelingsprocessen en met name de relatie tussen lokale biochemische processen en de werking van het autonome zenuwstelsel wel. De jarenlang gevoerde discussies over hun invloeden bij het tegenwoordig genoemde CRPS hebben een duidelijke weerslag in de literatuur.(9)
Tegenwoordig dringt meer het besef door het niet een kwestie is van of-of maar en- en. Naast de invloed van het zenuwstelsel is vooral aandacht voor lokale processen, waarbij immunologische en ontstekingsprocessen volop in de schijnwerpers staan.
Centraal staat steeds de vraag naar het "waarom". Waarom ontstaat een actieve CRPS op het moment, dat hij ontstaat ? Waarom ontstaat CRPS na minimale trauma's en bij de een wel en de ander niet.? Waarom is het proces niet of nauwelijks voor therapeutische ingrepen benaderbaar.?

Bij al deze vragen komen de potentiële meet- en regeltechnische aspecten van prostaglandines niet of nauwelijks aan de orde.

Prostaglandines

Prostaglandines zijn ubiquitair in het menselijk lichaam voorkomende stoffen, die lokaal worden gesynthetiseerd en werkzaam zijn als cofactoren van alle in het organisme werkzame biochemische stoffen (10,11,12). Zij beïnvloeden (en bepalen wellicht) de activiteit ervan(13).

Ze worden gevormd door afbraak van celmembranen en vanuit cholesterol. Fosfolipasen en Cyclo-oxygenasen vervullen hierbij een belangrijke rol.

Zij vervullen een rol bij ontstekingen en hebben vasoactieve eigenschappen.

Beide processen spelen een rol bij wondgenezing, ontstekings- en degeneratieve processen.

Prostaglandines spelen ook een rol bij pijn. (14). Veel pijnstillers werken door remming van de prostaglandinesynthese.

Zonder prostaglandines is zelfs geen leven mogelijk.

Schematisch is de positie van prostaglandines als volgt:

Schematisch is de positie van prostaglandines als volgt:

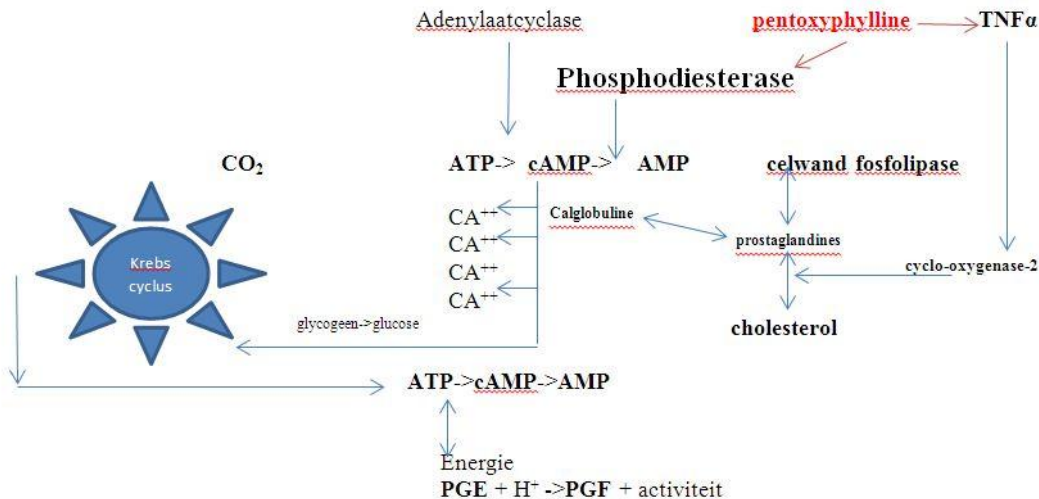


Fig 1.

Hypoxie →

8-iso-PGF_{2α} → reduced microvascular bloodflow → NO formation → vasodilatation

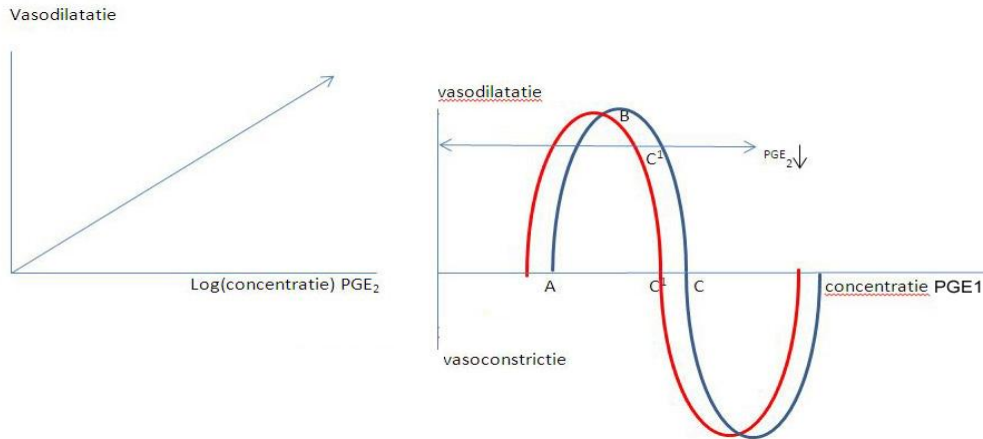
De Krebscyclus genereert ATP. De omzetting elders van ATP naar AMP levert vrijkoming van energie, die gebruikt wordt voor de omzetting van PGE in PGF en hierdoor in gerichte activiteit.

Calglobuline bindt Calcium ionen of maakt ze vrij onder invloed van prostaglandines.

Op de vaatwand hebben prostaglandines onder andere een vasodilaterend (PGE₁, PGE₂) of vasoconstrictief (6-keto PGF_{1α}, PGF_{2α}) effect.

Regeltechnisch is van belang, dat een prostaglandine als PGF_{2α} evenals PGE₂ een logaritmisches dosis-effect verloop kent binnen een groot gebied van concentratieverandering en 6-keto PGF_{1α} evenals PGE₁ een "bell shaped" dosis-effect.

Fig.2.



Vanuit meet en regeltechnisch standpunt zijn 6-keto PGF_{1α} en PGE₁ stoffen, die voor meet en regeltechnische veranderingen binnen het organisme zorgen wegens de dynamische dosis-effect curve en de mogelijkheid tot schakelen.

PGE₂ en PGF_{2α} zijn stoffen, die de gevoeligheid van het schakelsysteem van en PGE₁ en 6-keto PGF_{1α} beïnvloeden. Als vasodilatator remt PGE direct het effect van de vasoconstrictie van PGF.

In combinatie met PGE₂ geeft PGE₁ in lage dosering een potentiëring van het effect van PGE₂, terwijl het in hoge dosering een remming geeft van PGE₂ (15).

Deze bevindingen zijn in overeenstemming met de latere literatuur (16). Het punt "B" wordt bereikt bij een lagere concentratie PGE₁. De curve verschuift daarmee naar links. Is Punt "B" bereikt, dan neemt het effect van PGE₁ af. Het combinatie effect van PGE₁ en PGE₂ samen eveneens, overeenkomstig met het "bell-shaped" effect van PGE₁. (Fig.2.). Analooq aan de elektronica treedt er een faseverschuiving op.

"Bell shaped curve"

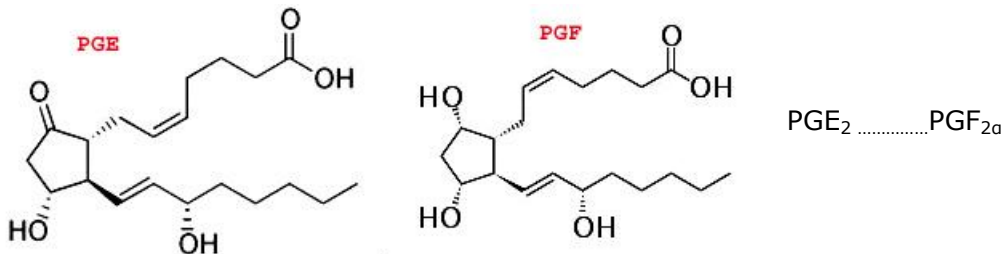
Schakelfunctie en tegen- en meekoppeling

6-keto PGF_{1α} en PGE₁ zijn het meest interessant wegens de potentiële schakelfunctie in wisselpunt "C". PGF_{2α} en PGE₂ respectievelijk 6-keto PGF_{1α} en PGE₁ hebben antagonistische effecten (17,18) al geven niet alle experimenten blijk van een antagonisme tussen PGF_{2α} en PGE₂ (16)

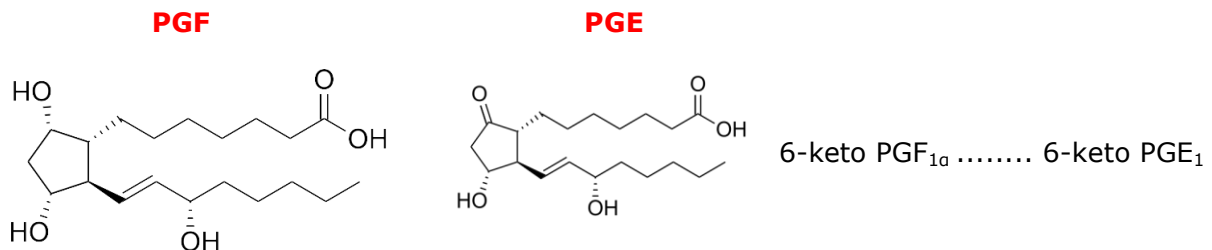
PGF_{2α} en PGE₂ zijn grotendeels lineair en 6-keto PGF_{1α} en PGE₁ "bell-shaped" in de concentratie-effectcurve.

Synthese:

PGF_{2α} ontstaat onder andere onder invloed van een reductase vanuit PGE₂.



PGE₂ kan uit PGF_{2α} ontstaan als gevolg van de werking van een dehydrogenase.



PGF₁ is een niet stabiel tussenproduct vanuit prostacycline dat direct omgezet wordt in het wel stabiele 6-keto PGF_{1α}. Onder invloed van een dehydrogenase ontstaat 6-keto PGE₁ dat op zijn beurt kan worden omgezet in 6 keto-PGF_{1α}. onder invloed van een reductase.

Dat betekent, dat beide groepen zich van elkaar onderscheiden door het bezit of ontbreken van een H^+ ion. Kennelijk maakt dit het verschil uit van hun antagonistische werking.

Voorbeeld schakeltraject PGE_1 (vasodilatatie): Fig.2.

(In dit deel wordt over PGE_1 gesproken als 6-keto PGE_1 wordt bedoeld)

Het schakeltraject begint bij punt "A" met de minimale effectconcentratie. Bij toenemende concentratie stijgt het effect tot een maximum bij punt "B". Het gebied rond "B" heeft betrekkelijk weinig effectvariatie bij relatief grote concentratieverschillen van PGE_1 . Daar ligt het meest stabiele deel van het regelsysteem. Toenemende concentratie doet het vasodilaterende effect van PGE_1 nu snel afnemen tot punt "C". Bij nog verder stijgende concentratie PGE_1 klapt het effect zelfs om: vasodilatatie gaat over in vasoconstrictie. Fysiologisch bereikt het organisme een gevaarlijke situatie. Door het verdwijnen van vasodilatatie als tegenkoppeling van vasoconstrictie krijgt de vasoconstrictie de overhand. Bij daling van de prostaglandine PGE_1 concentratie bij het herstel keert de regeltoestand tot de uitgangssituatie terug.

Is dat niet het geval dan wordt de bestaande activiteit van PGF versterkt in een meekoppeling (19) van het vasoconstrictieve systeem. Een dergelijke meekoppeling kent slechts één biologische situatie: de maximale uiterste stand. Tot zolang helpt geen enkele feedback. Vasodilaterende activiteiten verergeren de situatie evenals vasoconstrictieve, die via PGF tot stand komen. Er is een vicieuze cirkel ontstaan.

In de elektronica kent men een soortgelijke "bell-shaped" curve, bekend als de "zaagtand". Ook een analogon van de uit de hand lopende regelsituatie is bij de audiologie bekend onder de term "rondzingen".

Analoog aan de beschreven situatie voor PGE_1 kan men in het geval van een uit de hand lopende regeling van (6-keto)PGF₁ een versterking van de Prostaglandines van het "E" cluster verwachten. Er zouden dan ontstekingsverschijnselen met vasodilatatie kunnen ontstaan, zoals bij CRPS het geval is.

Uitgaande van PGE_1 kan een mee koppelingssituatie ernstige vasoconstrictie geven. Denk aan ernstig verlopende cardio-angineuze aanval.

Wordt in bovenstaand voorbeeld de X-as naar boven verschoven dan wordt de gevoeligheid van het systeem voor PGE_1 vergroot. Het doorslagpunt "C¹" wordt bij een lagere concentratie PGE_1 bereikt. Die gevoeligheidsverhoging kan ook ontstaan door een verlaging van compenserend PGF_{2α}.

PGE_2 heeft immers een lineair verlopend effect tegengesteld aan dat van PGF_{2α}.

Omgekeerd zal een verhoging van PGF_{2α} de X-as verschuiven naar beneden en daarmee het doorslagpunt verschuiven naar een hogere concentratie PGE_2 . Het systeem wordt ongevoeliger.

Zoals boven beschreven kent men in de elektrotechniek vergelijkbare situaties.

Daar kent men twee oplossingen: faseverschuiving van het signaal en afzwakking ervan. Schematisch betekent een faseverschuiving in bovenstaand voorbeeld een "verschuiving" van de curve naar rechts ten opzichte van de Y-as. Het snijpunt met de "X-as" komt dan bij een hogere concentratie prostaglandine. De curve verwijdt zich dan van het omslagpunt "C".

Dit komt overeen met het verschuiven van de X-as naar onder in het biologisch systeem.

Het systeem wordt ongevoeliger. C wordt bereikt bij grotere concentratie PGE_1 .

Deze oplossing van faseverschuiving is in een actief biologisch systeem waarschijnlijk alleen haalbaar zolang dat nog niet in meekoppelingssituatie verkeert.

Het alternatief is in analogie met het elektronisch systeem afzwakking van het signaal en dus verlaging van het prostaglandine gehalte van dat type, dat aanleiding geeft tot de meekoppeling.

Dus afzwakking van de productie uit de celwand en/of de productie uit cholesterol. Het ideale gebruikte middel moet daarvoor "prostaglandine neutraal" zijn. Dat wil zeggen geen invloed uitoefenen op de aard van de prostaglandine ("E" of "F")
Bijvoorbeeld: PGE wordt als neveneffect van een NSAID omgezet in PGF. Dan wordt de laatste niet alleen gevormd uit celwandbestanddelen en cholesterol, maar ook uit zijn (normale) antagonistische tegenhanger. Als de meekoppeling is ontstaan door PGF zal synthesesremming vanuit cholesterol alleen geen voldoende baat hebben voor het verlagen van de concentratie PGF.
En dus ook niet voor de meekoppelingsfase.
Er zijn aanwijzingen, dat verschillende typen NSAID's op dit vlak tegengestelde effecten sorteren. (20)

Voorbeeld schakelfysiologie

De schakelfunctie van prostaglandines kan verklaren, waarom er in de meet en regeltechniek op diverse plaatsen en situaties in een levend organisme schakeleffecten ontstaan. (bijvoorbeeld: ovulatie, menstruatie, bevalling)
Past men het cofactorschap van de prostaglandines toe met het concentratie-effect aspect op de bekende oestrogeen-progestageen concentraties in het verloop van een menstruele cyclus, dan resulteert een curve ,die overeenkomsten heeft met de bekende BTC. (21)

Pijn, viscera en huid

Prostaglandines zijn intensief onderzocht op hun relaties met hormonaal gestuurde systemen en hun werking op stuurmomenten in fysiologische processen. Voor het eerst zijn ze in hoge concentratie aangetoond in prostaatweefsel, vandaar de naamgeving (21). Ook in menstruatiebloed zijn ze in hoge mate aangetoond. Het ligt voor de hand, dat hun functie intensief is onderzocht bij gynaecologische aspecten. Hoewel men zou verwachten dat juist dan naar de schakelpotenties van prostaglandines zou worden gekeken, is dat niet het geval geweest.

Wel is er verband gelegd tussen dysmenorroe klachten en prostaglandines.(23,24) (Pubmed 308 hits op "dysmenorrhoe prostaglandins"). Pijnklachten voorkomend uit een inwendig orgaan. Saillant is het feit, dat pijnklachten van inwendige organen een zeurend weëig en diffuus karakter hebben, terwijl pijn van huidgebieden scherp, omschreven en aanwijsbaar is.(25)

Al vanaf 1880 wordt in literatuur gewezen op de viscerocutane reflexbanen, die voor deze aard van pijn van inwendige organen verantwoordelijk zou zijn. Bij de overdracht van de pijnlijke signalen speelt het orthosympatische zenuwstelsel een belangrijke rol. Prostaglandines spelen in buikorganen een belangrijke rol in de activering van het autonome zenuwstelsel.

Van de schakelfunctie van prostaglandines wordt tegenwoordig wel gebruik gemaakt voor het inleiden van een partus.

Wegens de aard, het ubiquitair voorkomen en de lokale productie bij weefselbeschadiging is het lastig de functie en concentratie van prostaglandines te meten in fysiologische en licht pathologische omstandigheden.(halfwaardetijd in bloedplasma: 1 minuut). Wat was er al en wat komt er door een interventie bij ?

Meetmethoden, die de activiteit van prostaglandines kunnen afleiden, zonder hun concentratie te beïnvloeden, zouden welkom zijn

Prostaglandines en pijn

Prostaglandines spelen ook een rol bij pijn en vervullen een schakelfunctie tussen centraal zenuwstelsel en processen in het perifere weefsel.

Van CRPS is bekend, dat centrale sensitatie evenals vasoconstrictieve en vasodilaterende processen een rol spelen bij de ontwikkeling en het beloop. Ook sensitatie van het CZS wordt gevonden(26,27,28).

Recent onderzoek toont een gerichte samenvatting over de in de literatuur beschreven onderwerpen en gevonden verbanden.(29). $PGF_{2\alpha}$ en PGE_1 komen in dit schema voor.

In complementaire literatuur wordt voor het ontstaan van sensitisatie het "Zweitschlag" fenomeen (Speransky 1950) verondersteld: Na een voorgaande perivasale sympathische prikkelingstoestand, die zich klinisch heeft hersteld, geeft een tweede prikkeling aanleiding tot een aanzienlijk groter weefseffect dan de eerste. (30)

Een eerste beschadiging wordt door het organisme met een litteken opgevangen, al dan niet voor het blote oog zichtbaar. Een tweede beschadiging is dan nodig om het systeem uit zijn evenwicht te krijgen, wat dan kan leiden tot een vicieuze cirkel van afferente en efferente impulsstromen, vascularisatie- en trofische veranderingen in het weefsel, waardoor een continue afferente en efferente impulsstroom blijft bestaan, totdat de vicieuze cirkel wordt onderbroken bijvoorbeeld door een tijdelijke blokkade met een lokaalanaestheticum

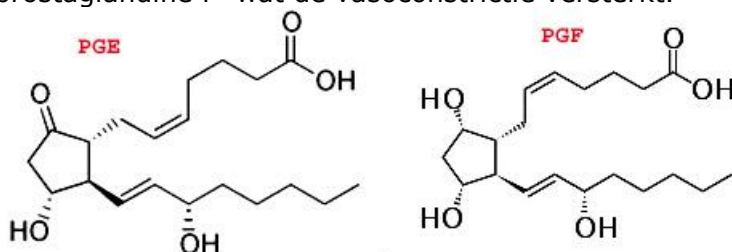
Onlogisch is dat niet. De zenuwcel en de verzameling zenuwcellen, waar hij zich tussen bevindt, fungeren als een dynamische condensator. Faciliterende en inhibiërende impulsen veranderen de spanning over de celmembraan. Normaal is er een drempel van 20 millivolt tussen rusttoestand en doorslag. Een beschadiging, die een zodanige drempelwijziging in zich houdt, dat een tweede met geringe impuls doorslag teweeg brengt heeft een sensitisatie teweeg gebracht.

Een sensitisatie van het orthosympatische systeem zal zich bij lichte prikkels: afkoeling door verlaging van de omgevingstemperatuur, vocht en tocht uiten in vasoconstrictieve impulsen. Dat resulteert in temperatuurverandering van de huid. Voor zover deze verandering zich in het infrarode stralingsgebied bevindt is deze niet zichtbaar voor het blote oog. De verandering kan wel worden gemeten. In 1954 verscheen een publicatie van Baumann en Ueckert over pijn en huidtemperatuur(31). De meeste gemeten (contact galvanometrie) plaatsen waren verlaagd in temperatuur ten opzichte van hun omgeving. Sinds 1962 was non-contactiele infrarood thermografie als meetmethode voor huidtemperatuur beschikbaar. Sinds die tijd verschenen er 462(pubmed) publicaties over pijn en Infrarood thermografie, waarvan slechts zeven volledig in tekst beschikbaar zijn en op onbegrepen pijn betrekking hebben(32,33,34,35,36,37,38). Een enkele publicatie gaat over "Cold spots" (33,39), de meeste over reflexdystrofie/CRPS (32,33,34,38).

Er is geen sensitisatie onderzoek bekend van potentiële CRPS patiënten, dus vóór het ontstaan van CRPS.

Thesis: CRPS is de eindstand van een meekoppelend meet-en regelsysteem.

Bij een beschadiging in een al eerder beschadigd gebied treedt een complex mechanisme op: Het orthosympatische systeem wordt actief. Vasoconstrictie vindt plaats. Het gebied wordt zuurstofarm. Het weefsel "verzuurt". Prostaglandine E wordt gereduceerd tot prostaglandine F wat de vasoconstrictie versterkt.



Cytokines en andere weefselbeschadigingsproducten komen vrij. Er ontstaan ontstekingsreacties in een vasoconstrictief gebied.

De concentratie PG F stijgt.

De vasoconstrictieve fase neemt af en slaat om in een meekoppeling van de vasodilatatie

en de ontstekingsbevorderende activiteit van de "Prostaglandine E".

De ontstekingscomponent neemt toe en het systeem is onbeheersbaar geworden tot de "eindstand" is bereikt.

Van CRPS is aangetoond, dat allerlei ontstekingsmediatoren een rol spelen. Ook in de restfase van CRPS (cold spots) is de verhoging van een aantal van deze stoffen aangetoond.

Zo zijn er twee denkrichtingen over de etiologie van CRPS ontstaan:(40)

1. Uitgaande van de invloed van het autonome zenuwstelsel: de vroeger als Sympathische reflexdystrofie bekend staande vorm
2. Uitgaande van een ontstekingsreactie als primaire bron.

Ad 1. De autonome reflexdystrofie kan moeilijk alle verschijnselen bij de acute CRPS verklaren.

Ad 2. De ontstekingsreactie als primaire bron verklaart niet het ontstaan bij relatief kleine letsels en ook niet, waarom dit slechts bij een klein percentage van patiënten met deze letsels voorkomt.

Daarnaast maakt het ook niet duidelijk, waarom de resttoestand na CRPS uitmondt in een koude littekenachtige situatie, waar nog steeds ontsteking mediërende stoffen in hogere concentratie aanwezig zijn, dan in gezond weefsel. (41)

Beide "scholen" gaan uit van een soort "oerknal" bij een luxerend letsel: er is geen bekend voorstadium.

Een derde school gaat uit van een al voor het luxerende letsel bestaande situatie van beschadigd- weefsel: een oud -al dan niet visueel zichtbaar- litteken, dat zijn bestaan kenbaar maakt door PIJN. Pijn, die niet of slecht reageert op pijnstillende medicamenten en jarenlang kan aanhouden. Pijn, die aanleiding kan geven tot de minimale ingrepen, die relatief frequent gevolgd worden door CRPS.

Alhoewel melding wordt gemaakt van temperatuurverlaging van de huid in deze gebieden is het niet duidelijk of dit het gevolg is van autonome dysregulatie na herstel van een letsel of het voortduren van een ontstekingsreactie, zoals in de eindfase van een acute CRPS.

Deze chronische vorm van pijn wordt niet zo onderzocht als de CRPS. Mogelijk, omdat CRPS een dramatisch verlopend zichtbaar medisch beeld kent, slecht beïnvloedbaar is voor therapie en een hoge mate van invaliditeit kent. Maar ook Chronische pijn zonder CRPS kent een hoge mate van invaliditeit. De maatschappelijke relevantie is door het veelvuldig voorkomen, de uitgebreide diagnostische en therapeutische trajecten en de resulterende invaliditeit in kwantitatief psycho-sociaal en economisch opzicht vele malen groter dan het probleem van CRPS.

Deze chronische pijn staat wellicht aan de basis van het acute CRPS, maar krijgt niet de aandacht, die erbij hoort. De moderne onderzoekstechnieken zijn heel wel in staat tegen een fractie van de onderzoekskosten bij acute CRPS de achtergronden van en een mogelijke relatie met actuele CRPS helder te krijgen.

Naar verwachting is de biochemische en meet- en regeltechnische situatie bij chronische pijn minder complex dan in een totaal ontregelde "oersoep" van een acute CRPS.

Belangrijke factoren als: biochemische parameters, huid en weefseltemperatuur en visualisatie zijn met bestaande technieken te onderzoeken.

Centraal bij al deze beschreven technieken staat de huid. De huid als biochemische en fysische parameter van pathologische processen. Dat de huid niet alleen een onderdeel is van deze processen, maar ook een interactieve monitor van zich elders afspelende processen is een essentieel onderdeel van begrip bij het ontstaan van acute CRPS.

Die functie is de leidraad van de onderzoeken beschreven in deze verhandeling.

Beschreven technieken, geschikt voor CRPS onderzoek:

1. Blister-zuig techniek
2. Veneuze concentratiemetingen
3. Temperatuur punt metingen
4. Temperatuur overall-metingen
5. Functietesten
6. Pijnschaal metingen

Temperatuurmetingen

Temperatuurmetingen worden bij pijnonderzoek al heel lang toegepast.

1. A. Aanvankelijk werden galvano-elektrische technieken gebruikt. Deze maken deel uit van de contactthermometrie.(31). Waarschijnlijk wegens de grote ongevoeligheid zijn contactmetingen met gewone koortsthermometers niet beschreven.

B. In de tachtiger jaren werden platen met vloeibare kristallen wegens hun prijs populair.

C. Thermistors met hoge gevoeligheid waren een iets minder kostbaar alternatief.

Nadeel: Contact met de huid verandert de huidtemperatuur in onvoorspelbare mate door temperatuuroverdracht van het instrument en reflexmatige vaatreacties als gevolg van de aanraking. Dat heeft invloed op de betrouwbaarheid van de metingen zelf. Voor de moderne thermistors gold dit in mindere mate.

2. Infrarood puntmeetapparatuur bestond in de jaren tachtig al, maar was erg kostbaar. Sinds de komst van de digitale koortsthermometer werd de puntmeettechniek frequent toegepast.
3. De top werd gevormd door non-contactiele infrarood scan apparatuur tussen 1950 en 1960

Ontwikkeld voor militaire toepassingen en later gemodificeerd voor borst onderzoek. Deze apparaten waren extreem kostbaar. In 1980 kostte een scan in Nederland tussen de 150000 en 300000 gulden.

De hoogtijdagen van infrarood thermografie lagen tussen 1980 en 1990. Sinds 2005 is er weer een voorzichtig reveil.

Infrarood thermografie

Non contactiele infrarood thermografie is van betekenis gebleken bij het onderzoeken van plaatsen met "koude pijn", al waren de onderzoekspopulaties vaak klein en matig beschreven. De sensitiviteit werd frequent als hoog gemeld, maar in de praktijk viel de specificiteit tegen. Pas in recent onderzoek is voor acute CRPS de sensitiviteit en specificiteit als beter dan de standaard aangetoond (42). Probleem is nog de kwantificering van thermografische beelden bij de moderne thermografen.

Een methode van kwantificering is beschreven in een onderzoek van 1986 van deze auteur betreffende het gebruik van pentoxyphylline bij pijn (publicatie in voorbereiding). Gebruik werd gemaakt van de digitale pixelwaarden van het thermografische beeld. De resultaten van Baumann en Ueckert (31) werden in dit onderzoek bevestigd. De meeste plaatsen van chronische pijn zijn koud ten opzichte van het contralaterale referentiepunt.

Bilsterstechniek

De blistertechniek wordt regelmatig toegepast en lijkt een goed uitgangspunt voor nader preoperatief onderzoek van patiënten , die wegens pijnklachten een operatie zullen ondergaan op een predilectieplaats voor CRPS.

Samenvatting hoofdthesis:

In dit artikel zijn de algemene principes beschreven van sturing binnen een biologisch meet en regelsysteem, uitgaande van een traag systeem, gericht op stabiliteit van de homeostasis met daarop een snel systeem gericht op adaptieve processen aan snel veranderende milieu omstandigheden. De basissituatie wordt gevormd door een biochemisch systeem binnen het mesenchymale weefsel zelf, mede gestuurd door hormonale beïnvloeding. Het gesuperponeerde systeem wordt gevormd door uitlopers van het centrale zenuwstelsel, gemoduleerd door ubiquitair lokaal werkende prostaglandines.

Na een beschadiging van het weefsel kan een vicieuze cirkel ontstaan, die aanleiding geeft tot –niet met het blote oog- zichtbare aanhoudende weefselbeschadiging met een continue afferente en efferente impulsstroom via het autonome zenuwstelsel.

De gesloten regelkring geeft aanleiding tot het genereren van een continue pulsstroom via het A δ en C vezel systeem. De hieruit ontstane pijn heeft wel een relatie met een voorbijge beschadiging maar heeft een actieve signaalfunctie in de zin van het signaleren van een sensitisatietoestand van het centrale zenuwstelsel.

Een tweede (geringe) beschadiging kan daardoor gemakkelijk leiden tot een vicieuze meekoppeling van het meet en regelsysteem. De biochemische intermediair wordt gevormd door de prostaglandines. Die meekoppelingssituatie zet het meetsysteem in de eindstand: de CRPS.

Publicaties over het voorstadium zijn niet te vinden. Daarom wordt verder onderzoek geadviseerd:

1. Zijn er net als in fase III van de CRPS cytokines te vinden in predilectieplaatsen.
 - a. Zo ja:
2. Verdwijnen die cytokines bij (tijdelijke) blokkering van de efferente impulsstroom vanuit het Centrale zenuwstelsel.

De invloed van lokale processen en het autonome zenuwstelsel kan hierdoor verhelderen en ook de (wellicht) schijnbare tegenstellingen tussen de CRPS en de Dystrofie "school".

Heerhugowaard, 2011-04-15

Verklarende woordenlijst afkortingen

ATP:

Adenosine Tri Phosfaat

BBRS:

in de complementaire geneeskunde gebruikt begrip voor het complex van mesenchymaal weefsel, extracellulaire vloeistof met elektrolyten, voedingsstoffen en lokaal sturende chemische verbindingen, dat voorzien is van vaten en zenuwverbindingen.

CA:

Calcium

cAMP:

Cyclisch Adenosine Mono Phosfaat

CAS :

Een complex adaptief systeem (CAS) is een [complex systeem](#) waarvan de onderling verbonden componenten de mogelijkheid hebben zich aan te passen en te "leren" van eerdere ervaringen. De term is bedacht aan het [Santa Fe Instituut](#) door [John Henry Holland](#), [Murray Gell-Mannen](#) nog enkele anderen. (Wikipedia)

CRPS:

Complex Regionaal Pijn Syndroom : voorheen heette dit ook wel: Südeckse Dystrofie of Sympathische reflexdystrofie.

CZS:

het centrale zenuwstelsel

NSAID:

Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs: pijnstillers, die de productie van prostaglandines remmen zoals aspirine.

PGE:

Prostaglandine van het "E" type

PGF:

Prostaglandine van het "F" type

Pubmed:

Een via het internet vrij (gratis) toegankelijke zoekrobot die de MEDLINE-databank met referenties naar medisch wetenschappelijke artikelen doorzoekt.

TNF α :

Tumor Necrosis Factor-alpha

Literatuurlijst:

1. Huygen FJPM. Neuroimmune alteration in the Complex Regional Pain Syndrome. Dissertation. 2004:13
2. Complex adaptief systeem.2012. [Internet]. Available from http://nl.wikipedia.org/wiki/Complex_adaptief_systeem
3. Lamers H. BBRs.2012.[internet]. Available from <http://www.harrylamers.nl/neuraal/bbrs.html>
4. Bernards JA, Boddeke HWGM. Reflexkringen. Medische Fysiologie. 2nd ed. Houten: Bohn Stafleu en van Loghum;2008:262-3.
5. Wolters E.Ch, Groenewegen HJ. Structuur, functie en dysfunctie van het zenuwstelsel. Neurologie.3rd ed. Houten:Bohn Stafleu en van Loghum;2004:375
6. Bernards JA, Boddeke HWGM. Reflexkringen. Medische Fysiologie. 2nd ed. Houten: Bohn Stafleu en van Loghum;2008:262-6
7. Wijhe M v. Het mechanische pijnformularium.2nd ed.Houten:Bohn Stafleu en van Loghum;2010:22
8. Voscopoulos C and Lema M. When does acute pain become chronic? British Journal of Anaesthesia. 2010.105(S1):i69–i85
9. Huygen FJPM. Neuroimmune alteration in the Complex Regional Pain Syndrome.Dissertation. 2004:135
10. Brennkemeyer VJ. Prostaglandines en de longen. Pharmaceutisch weekblad.1980. 115;679-82
11. Lewis GP. Pharmacology of prostaglandins. Pharmaceutisch weekblad. 1980.115;648-654
12. Lin MT, Chandra A, Sun R e.a. The catecholamine mechanisms of prostaglandin E1 induced hyperthermia in rats. J.Pharm.pharmacol. 1980.32(7):489-92
13. 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.
14. Kawabata A. Prostaglandin E2 and Pain—An Update. Biol. Pharm. Bull. 2011.34(8) 1170—73
15. Mc Donald JW, Stuart RK. Interaction of prostaglandins E1 and E2 in regulation of cyclic-AMP and aggregation in human platelets: evidence for a common prostaglandin receptor. J Lab Clin Med.1974 jul;84(1):111-21
16. Manku MS, Mtabaji JP, Horrobin DF. Effects of prostaglandins on baseline pressure and responses to noradrenaline in a perfused rat mesenteric artery preparation: PGE1 as an antagonist of PGE2. Prostaglandins. 1977 april;13(4): 701-9
17. G.J. Wiepz GJ, Wiltbank MC, Kater SB, Niswender GD, Sawyer HR. PGE2 attenuates PGF2 α -induced increases in free intracellular calcium in ovine large luteal cells. Prostaglandins. 1993 Febr; 45(2):167-76
18. Reynolds LP, Stigler J, Hoyer GL, Magness RR, Huie JM, Huecksteadt TP, ea. Effect of PGE₁ or PGE₂ on PGF_{2 α} -induced luteolysis in nonbred ewes. Prostaglandins. 1981 june; 21(6):957-72
19. Meekoppeling.Wikipedia.2011. [internet].Available from <http://nl.wikipedia.org/wiki/Meekoppeling>
20. Veen PHE van der. Effecten van Prostaglandinesyntheremmers. (publicatie in voorbereiding)
21. Leerboek der vrouwenziekten. Bouwdijk Bastiaanse MA ea. Amsterdam: Scheltema & Holkema; 1965:514
22. Prostaglandin.Wikipedia.2012.[internet] Available from <http://en.wikipedia.org/wiki/Prostaglandin>

23. Marjoribanks J, Proctor M, Farquhar C, Derks RS. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for dysmenorrhoea. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 Jan 20;(1):CD001751
24. Tzafettas J. Painful menstruation. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2006 Jan;3 Suppl 1:160-3.
25. Hansen K, Schliack H. Segmentale Innervation Ihre bedeutung für klinik und praxis. 2nd ed. Stuttgart: Thieme; 1962:408
26. Virginia S. Seybold, Yu-Ping Jia, Lia G. Abrahams. Cyclo-oxygenase-2 contributes to central sensitization in rats with peripheral inflammation. *Pain* 105 (2003) 47–55
27. Huygen FJPM. Neuroimmune alteration in the Complex Regional Pain Syndrome. Dissertation. 2004:23
28. Gracely RH, Lynch SA, Bennett GJ. Painful neuropathy: altered central processing maintained dynamically by peripheral input. *1992 nov;51(2):175–94*
29. Hettne KM†, Mos M de†, Bruijn AGJ de, Weeber M, Boyer S, Mulligen EM van et al. Applied information retrieval and multidisciplinary research: new mechanistic hypotheses in Complex Regional Pain Syndrome. *Journal of Biomedical Discovery and Collaboration.* 2007 May; 2:2 doi:10.1186/1747-5333-2-2:6. [Internet]. Available from: <http://www.j-biomed-discovery.com/content/2/1/2>
30. Barop H. Lehrbuch und Atlas Neuraltherapie nach Huneke. 1st ed. Stuttgart:Hippokrates Verlag;1996:31
31. Baumann W, Ueckert H. Headse Zonen und Hauttemperatur. *Aertzl. Praxis.* 1954;6(21)
32. Leandri M, Brunetti O, Parodi CI Telethermographic Findings After Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation. *PHYS THER.* 1986; 66:210-213.
33. Mathys Thurston N, Kent B, Jewell MJ, Bood H. Thermographic Evaluation of the Painful Shoulder in the Hemiplegic Patient *PHYS THER.* 1986; 66:1376-81.
34. Friedman MS. The use of thermography in sympathetically maintained pain. *Iowa Orthop J.* 1994;14:141-7.
35. Cooke ED, Steinberg MD, Pearson RM, Fleming CE, Toms SL, Elusade JA. Reflex sympathetic dystrophy and repetitive strain injury: temperature and microcirculatory changes following mild cold stress. *J R Soc Med.* 1993 December; 86(12): 690–3.
36. Niehof SP, Huygen FJ, van der Weerd RW, Westra M, Zijlstra FJ. Thermography imaging during static and controlled thermoregulation in complex regional painsyndrome type 1: diagnostic value and involvement of the central sympathetic system. *Biomed Eng Online.* 2006 May 12;5:30.
37. Herr K, Spratt KF, Garand L, Li L. Evaluation of the Iowa pain thermometer and other selected pain intensity scales in younger and older adult cohorts using controlled clinical pain: a preliminary study. *Pain Med.* 2007 Oct-Nov;8(7):585-600.
38. Niehof SP, Beerhuizen A, Huygen FJ, Zijlstra FJ. Using skin surface temperature to differentiate between complex regional pain syndrome type 1 patients after a fracture and control patients with various complaints after a fracture. *Anesth Analg.* 2008 Jan;106(1):270-7
39. Sharma SD, Smith EM, Hazleman BL, Jenner JR. Thermographic changes in keyboard operators with chronic forearm pain. *BMJ* 1997;314:118. [Internet] Available from: <http://www.bmj.com/content/314/7074/118?view=long&pmid=9006470>
40. Huygen FJPM. Neuroimmune alteration in the Complex Regional Pain Syndrome. Dissertation. 2004:135
41. Groeneweg JG, Huygen FJPM, Heijmans-Antonissen C, Niehof S, Zijlstra FJ. Increased endothelin-1 and diminished nitric oxide levels in blister fluids of patients with intermediate cold type complex regional pain syndrome type 1. *BMC Musculoskeletal Disorders* 2006, 7:91. [Internet] Available from: <http://www.biomedcentral.com/1471-2474/7/91>
42. Niehof SP. Videothermography: complex regional pain syndrome in the picture. Dissertation. 2007.18-145.