

# Neuropathische pijn

## T R E F W O O R D E N

NEUROPATHISCHE PIJN; SENSITISATIE; ELEKTROGENESIS; HYPERALGESIE; ALLODYNIE; MEDICAMENTEUZE BEHANDELING.

door W.J. Meijler

### Samenvatting

Neuropathische pijn is gerelateerd aan een beschadiging of een functiestoornis van het perifere zenuwstelsel. In het geval van een beschadiging van het centrale zenuwstelsel wordt ook gesproken van centrale pijn.

Sensitatie speelt een belangrijke rol bij neuropathische pijn en verklaart de kenmerkende klinische verschijnselen als hyperalgesie en allodynie. Door elektrogenerisatie als gevolg van verstoorde (cortico-spinale) inhibitie kan neuropathische pijn ook gepaard gaan met stimulusafhankelijke pijn.

De medicamenteuze behandeling van neuropathische pijn is gericht op een vermindering van de elektrogenerisatie en de sensitatie. Als belangrijkste medicatie gelden antidepressiva en anti-epileptica. In dit artikel wordt nader ingegaan op de voor- en nadelen van de verschillende medicaties. De behandeling van neuropathische pijn is echter een weg van 'trial and error' waarbij het uiteindelijke resultaat tot dusver vaak teleurstellend is.

(*Tijdschr Neurol Neurochir* 2004;105(5):200-205)

### Inleiding

Neuropathische pijn is gerelateerd aan een beschadiging of een functiestoornis van het perifere zenuwstelsel. Bij pijn veroorzaakt door beschadiging van het centrale zenuwstelsel wordt ook de term centrale pijn gebruikt. Aangezien bij centrale pijn vermoedelijk dezelfde pathofysiologische veranderingen optreden als bij beschadigingen van het perifere zenuwstelsel wordt centrale pijn ook neuropathische pijn genoemd. Hiervoor gelden dezelfde principes van pijnbestrijding.

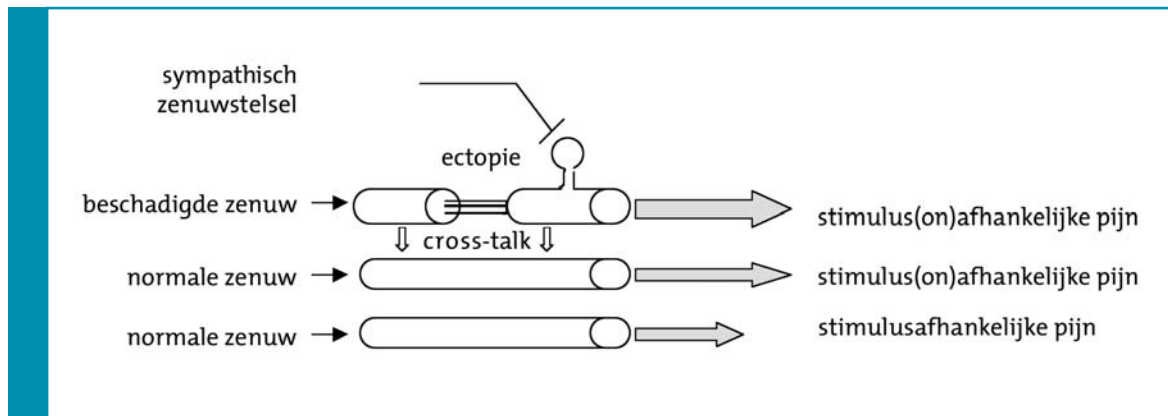
De pathofysiologie van neuropathische pijn onderscheidt zich van normale, nociceptieve en inflammatoire pijn waarbij het zenuwstelsel intact is. De behandeling van neuropathische pijn is daarom wezenlijk anders.

In dit artikel wordt nader ingegaan op de huidige inzichten over de oorzaak van neuropathische pijn, de klinische bevindingen en de pijnbehandeling. Bij de pijnbehandeling ligt de nadruk op de medicamenteuze benadering.

### Pathofysiologie

Naar de huidige inzichten wordt de pathofysiologie van pijn onderscheiden in nociceptieve, inflammatoire en neuropathische pijn. Nociceptieve, normale pijn is een sensatie veroorzaakt door (acute) weefselbeschadiging. Door aanhoudende weefselchade, waarbij ontstekingsmediatoren vrijkomen, kan inflammatoire pijn ontstaan. Hierbij verandert de gevoeligheid van nociceptoren zelf. Door mechanische beschadiging, ontsteking, tumorgroei of een auto-immuunproces komen een groot aantal mediators uit beschadigde cellen vrij. Dit zijn onder andere cytokines, purines, groeifactoren en amines die enerzijds zorgen voor een prikkeldrempelverlaging van nociceptoren en anderzijds ook zelf pijn kunnen veroorzaken. Deze perifere sensitatie verklaart het verschijnsel van hyperalgesie en allodynie (niet-nociceptieve prikkels worden als nociceptief ervaren) bij aanhoudende weefselchade. Bovendien kan sensitatie normale pijnprikkels versterken en langer laten aanhouden. Sensitatie kan blijven bestaan als de oorspronkelijke beschadiging en nociceptieve pijn is verdwenen. Deze eigenschap van het zenuwstelsel om zich morfologisch en functioneel aan te passen (neuroplasticiteit) speelt een cruciale rol bij aanhoudende pijn.<sup>1</sup>

Als zenuwvezels, die nociceptieve signalen geleiden, zelf beschadigd raken door doorsnijding, anoxie, metabole ontregeling et cetera kan pathologische pijn ontstaan die gepaard gaat met stimulusafhankelijke, spontane pijn en/of stimulusafhankelijke pijn (zie *Figuur 1*, op pagina 201). Beschadiging van neuronale cellen veroorzaakt niet alleen sensibiliteitsverlies maar er treden tevens veranderingen op in omliggende, niet-beschadigde neuronen die eerder en sterker gaan reageren op sensorische en nociceptieve prikkels.<sup>2</sup> Deze beschadigde neuronale cellen



**Figuur 1.** Schematische weergave van morfologische en pathofysiologische veranderingen van beschadigde zenuwen.

groeien uit zoals bij neuomen en er vormen zich microneuomen. Bij dit proces blijkt het 'nerve growth factor' (NGF) een belangrijke rol te spelen. Microneuomen ontstaan niet alleen op de plaats van de beschadiging. Zij vormen zich ook in het gehele verloop van de geschakelde neuronen van perifeer tot centraal, zoals in de achterhoorn van het ruggenmerg en de basale kernen. Niet-nociceptieve prikkels, zoals aanraking of warmte, worden dan als nociceptief herkend (allodynie).

Neuomen blijken als overactieve zenuwen te reageren en ectopische prikkelvorming treedt op. Bovendien kan de ene zenuw de andere activeren (cross-talk). Deze impulsgeneratie verklaart de fenomenen als paresthesiën en stimulusafhankelijke pijn. Stimulusafhankelijke pijn kan ook gerelateerd zijn aan een (over)actief sympathisch zenuwstelsel ('sympathetic maintained pain').

Het eerder beschreven fenomeen van sensitisatie speelt ook een belangrijke rol bij deafferentatiepijn. Dit is ook het gevolg van het wegvallen van inhibitie in de achterhoorn van het ruggenmerg. Perifeer zenuwstelsel kan ertoe leiden dat inhiberende interneuronen verloren gaan en de achterhoorn daardoor een spontane en verhoogde activiteit vertoont.<sup>3</sup>

## Farmacologie

Farmacologisch gezien kunnen impulsgeneratie en sensitisatie onder dezelfde noemer geplaatst worden. Bij deze processen spelen diverse receptoren en transmitters een rol. Pijnspecifieke natriumkanalen accumuleren niet alleen op de plek van de beschadigde zenuw maar ook in het proximale deel van de axon. In het proximale deel van de axon veroorzaken

de pijnspecifieke natriumkanalen een hyperexcitatie-toestand en ectopische prikkelvorming. Helaas bestaan er tot nu toe (nog) geen specifieke natriumblokkerende farmaca die alleen de spontane overactiviteit van de pijngerelateerde C- en A-deltavezels kunnen remmen zonder cardiovasculaire bijwerkingen.

Aangenomen wordt dat tricyclische antidepressiva (amitriptyline) en anti-epileptica (carbamazepine, gabapentine), die momenteel worden voorgeschreven bij deafferentatiepijn, hoofdzakelijk werkzaam zijn op de pijnspecifieke natriumkanalen.

Ook de N-methyl-D-aspartaat (NMDA-)receptor met zijn transmitter glutamaat is betrokken bij de signaaltransmissie van het eerste op het tweede neuron en ook bij de centrale sensitisatie. NMDA-antagonisten hebben een effect op neuropathische pijn.

In sommige gevallen is het sympathische zenuwstelsel bij pijn betrokken. Niet alleen worden  $\alpha$ -adrenergereceptoren overgevoelig voor catecholamines en noradrenalines. Sympathische zenuwen vertonen tevens 'sprouting' op de plaats van het dorsale ganglion en kunnen via cross-talk nociceptieve zenuwen activeren. Deze overactivering kan behandeld worden met een sympathicusblokkade, guanethidine of  $\alpha$ -1-antagonisten. De resultaten zijn echter vaak teleurstellend.<sup>4</sup>

Deafferentatiepijn kan voorkomen bij beschadigingen van het gehele zenuwstelsel. Niet elke patiënt met zenuwstelsel heeft echter pijn. Tot op heden is het onduidelijk welke patiënt wel en welke patiënt niet reageert met pijn. Er zijn echter aanwijzingen dat genetische factoren een rol spelen maar ook de vulnereabiliteit van het organisme op het moment van de beschadiging speelt een rol.<sup>5</sup>

Tabel 1. Overzicht van de belangrijkste neuropathische pijnsyndromen.

Beschadiging perifere zenuwstelsel	Beschadiging centrale zenuwstelsel
postherpetische neuralgie	dwarslaesie
diabetische neuropathie	multiple sclerose
neuroom	ziekte van Parkinson
carpaletunnelsyndroom	CVA
tarsaletunnelsyndroom	epilepsie (zeldzaam)
meralgia paraesthetica	
trigeminusneuralgie	
sympathische reflexdystrofie	
fantoempijn	

### Voorkomen van neuropathische pijn

Voorbeelden van neuropathische pijn staan weergegeven in *Tabel 1*. Er is niet veel bekend over de prevalentie van neuropathische pijn, maar van enkele specifieke neuropathische pijnsyndromen zijn wel schattingen bekend. Deze schattingen kunnen zeer uiteenlopen.<sup>6</sup> Bij 3-5% van de patiënten met een lumbosacraal radiculair syndroom treedt neuropathische pijn als complicatie op. De prevalentie van neuropathische pijn kan oplopen tot 75% bij dwarslaesies. Bij patiënten met de ziekte van Parkinson wordt een prevalentie genoemd van 40% waarvan een deel centrale pijn is.<sup>7</sup>

### Klinische bevindingen

Neuropathische/centrale pijn wordt veroorzaakt door een beschadiging van het zenuwstelsel. Hierdoor worden in bijna alle gevallen ook typische stoornissen van de gnostische en vitale sensibiliteit gevonden. Dit is echter geen 'conditio sine qua non'. Neuropathische pijn kan zelfs ook voorkomen in een gebied dat helemaal gevoelloos is geworden door een invasieve neurodestructieve pijnbehandeling (anaesthesia dolorosa).

Bij onderzoek wordt op de volgende klinische, aan pijngerelateerde fenomenen gelet:

- Dysesthesie: spontane of opgewekte onaangename en abnormale sensatie.
- Paresthesie: spontane en abnormale niet-pijnlijke sensatie.

- Hyperpathie: vertraagde, versterkte, onaangename gewaarwording door vooral herhaalde prikkeling.
- Hyperalgesie: verlaagde pijndrempel.
- Allodynie: pijnlijke reactie op normaal niet-pijnlijke stimulus.

De lokalisatie van neuropathische pijn is gerelateerd aan neurologische innervatiepatronen. Neuropathische pijn als gevolg van een zenuwbeschadiging volgt dus het verloop van de beschadigde perifere zenuw(en).

### Medicamenteuze behandeling van neuropathische pijn

Hoewel zenuwblokkades en neurostimulatie ook worden toegepast bij neuropathische pijn is de medicamenteuze behandeling de belangrijkste (zie *Tabel 2*, op pagina 203).

De medicamenteuze behandeling van neuropathische pijn is wezenlijk anders dan van nociceptieve en inflammatoire pijn. Deze pijn is effectief te behandelen met opioïden en niet-opioïden waaronder voornamelijk de prostaglandinesynthetaseremmers. Zoals beschreven is impulsgeneratie en sensitisatie het pathofysiologische fenomeen van deafferentiatie bij neuropathische en centrale pijn. Meestal wordt medicatie voorgeschreven die neuronale hyperexcitatie vermindert.<sup>8</sup> De mate van selectiviteit van deze middelen bepaalt de balans tussen de gewenste hoofdwerving en de (ongewenste) nevenwerkingen. In het algemeen wordt met een

Tabel 2. Overzicht van de medicamenteuze mogelijkheden bij sensitisatie.

• Antidepressiva	amitriptyline imipramine desipramine
• Neuroleptica	haloperidol
• Anti-epileptica	carbamazepine fenytoïne gabapentine lamotrigine
• GABA-agonist	baclofen
• Lokale anesthesie	lidocaïne flecainide
• Adrenergica	clonidine fenoxybenzamine
• NMDA-antagonist	ketamine amantadine
• Opioiden	tramadol oxycodon fentanyl methadon

*N.B. De toepassing van verschillende van deze middelen is nog experimenteel.*

lage dosis van een middel begonnen. Op geleide van de bijwerkingen wordt de dosis geleidelijk om de drie tot zeven dagen verhoogd tot een evalueerbaar effect is bereikt. Vervolgens wordt het middel eventueel gecombineerd met een middel uit een andere groep met het doel het effect te verbeteren. Het zal zelden voorkomen dat een patiënt pijnvrij wordt. Dragelijke pijn is een goede optie. Meestal wordt een effectieve behandeling gedurende een half jaar gecontinueerd waarna de medicatie geleidelijk wordt afgebouwd om daarna het effect opnieuw te beoordelen.

Vooral de tricyclische antidepressiva worden veel voorgeschreven. Het effect van amitriptyline bij verschillende neuropathische pijnsyndromen is 'evidence based' zoals bij postherpetische neuralgie en diabetische neuropathie. Dat betekent dat deze medicatie bij één op de drie patiënten een pijnreductie veroorzaakt van meer dan 50%. Amitriptyline moet langzaam worden ingeslopen vanwege de (anticholinerge) bijwerkingen zoals droge mond, wazig zien, obstipatie, sufheid en orthostatische hypotensie. De beginosis

is 1 dd 10-25 mg voor de nacht tot 75-100 mg per dag. Vooral bij ouderen kunnen hartritme stoornissen optreden. Helaas blijken de moderne antidepressiva zonder anticholinerge bijwerkingen, zoals 'selective serotonin reuptake inhibitors' (SSRI's), minder effectief bij neuropathische pijn.<sup>9</sup>

Neuroleptica worden meestal gecombineerd met antidepressiva. Een combinatie kan echter meer bijwerkingen veroorzaken zoals slaperigheid. Er is overigens nauwelijks gecontroleerd onderzoek dat de ratio hiervan aantoont. Toch is er 'clinical evidence' dat juist het combineren van medicaties in lage dosis effectiever is dan een dosisverhoging van één middel. Haloperidol wordt het meest gebruikt in een dosis van 1-2 mg per dag.

Sinds jaar en dag worden anti-epileptica ook voorgeschreven bij neuropathische pijn.<sup>10</sup> Het bekendste middel is carbamazepine. Van carbamazepine is het effect door gecontroleerd onderzoek aangetoond bij diabetische neuropathie en trigeminusneuralgie. Carbamazepine wordt in een dosering van 400-800 mg per dag als middel van eerste keuze

## AANWIJZINGEN VOOR DE PRAKTIJK

- 1 Neuropathische pijn is een verzamelbegrip voor pijn door beschadiging of dysfunctie van het zenuwstelsel.
- 2 Bij neuropathische pijn worden klinische verschijnselen gevonden zoals hyperalgesie en allodynie.
- 3 De behandeling van neuropathische pijn is een weg van 'trial and error' waarbij vooral antidepressiva en anti-epileptica voorgeschreven worden.

beschouwd bij paroxismale, stekende pijn. Het insluipen met carbamazepine verloopt vooral bij ouderen regelmatig moeizaam vanwege bijwerkingen zoals sufheid en duizeligheid. Oxcarbazepine lijkt een goed alternatief met dezelfde effectiviteit maar met minder subjectieve bijwerkingen. Fenytoïne bleek bij diabetische neuropathie in twee studies wel en in één niet-effectief te zijn.<sup>11</sup>

De nieuwe anti-epileptica hebben een gunstiger bijwerkingenprofiel. Gabapentine werd in dubbelblinde studies onderzocht bij patiënten met pijn ten gevolge van postherpetische neuralgie en diabetische neuropathie.<sup>12,13</sup> In beide studies was het effect significant beter dan het effect van een placebo. In de vergelijkende cross-over studie van Morello *et al.* waarin gabapentine vergeleken werd met amitriptyline bleken beide middelen even effectief.<sup>14</sup> In deze studie werd evenwel een relatief lage dosering van gabapentine (maximaal 1.800 mg per dag) gegeven. De begin dosis is 300 mg per dag terwijl de effectieve dosis meestal ligt tussen de 1.800 en 3.600 mg per dag.

Ook lamotrigine blijkt in dubbelblinde studies effectief bij verschillende vormen van neuropathische pijn zoals recent is beschreven bij centrale pijn.<sup>15</sup> Het nadeel is dat lamotrigine heel langzaam ingesloopen moet worden (6 weken) in verband met mogelijke allergische reacties.

GABA-agonisten, lokale anesthesie en adrenergica worden voorgeschreven bij neuropathische pijn. Er is weliswaar een theoretische achtergrond voor het gebruik, maar heel weinig gecontroleerd onderzoek heeft het effect aangetoond.

Veel wordt verwacht van de NMDA-antagonisten. Parenterale ketamine blijkt een krachtige analgesie te veroorzaken. De dosering bedraagt 5-20 mg ketamine per uur via een subcutaan of intraveneus infuus. Ketamine kan ook oraal worden gegeven.<sup>16</sup> Ook amantadine blijkt effectief voor de behandeling

van pijnsyndromen, waarbij sensitisatie is opgetreden.<sup>17</sup> Methadon blijkt deels ook een NMDA-antagonist te zijn. Deze middelen kunnen echter veel bijwerkingen veroorzaken.

Het gebruik van opioïden bij neuropathische pijn is nog steeds omstreven. Hoewel er vrij veel onderzoek bekend is waarbij opioïden vooral werkzaam zijn bij nociceptieve pijn is er ook onderzoek waarbij de werkzaamheid bij neuropathische pijn werd aangetoond.<sup>18</sup> Dat geldt met name voor tramadol, oxycodon, fentanyl en methadon. Methadon blijkt bovendien aan te grijpen op de NMDA-receptor. Momenteel is het algemeen aanvaard om een proefbehandeling met opioïden als laatste redmiddel te geven bij ernstige, invaliderende neuropathische pijn nu de angst voor gewenning en verslaving bij ernstige pijn een mythe blijkt te zijn.

### Conclusie

Neuropathische pijn is een verzamelnaam van pijnsyndromen door beschadiging of dysfunctie van het perifere en centraal zenuwstelsel. Sensitisatie en elektrogenerisatie vormen de pathofysiologische verklaring van neuropathische pijn. Tot nu toe is onduidelijk waarom de ene patiënt wel en de andere patiënt geen neuropathische pijn krijgt door zenuwbeschadiging.

De behandeling is de weg van 'trial and error' waarbij het uiteindelijke resultaat vaak teleurstellend is. Deze weg is echter wel de moeite waard omdat de lijdensdruk van patiënten met neuropathische pijn groot is.

### Referenties

1. Rahman W, Suzuki R, Dickenson A. Pains, brains and spinal gains: facilitatory mechanisms underlying altered pain states. *Int J Pain Med and Palliative Care* 2003;2:82-9.

2. Woolf CJ, Mannion RJ. *Neuropathic pain; aetiology, symptoms, mechanisms and management. Lancet* 1999;353:1959-64.
3. Devor M, Seltzer Z. *Pathophysiology of damaged nerves in relation to chronic pain. In: Wall P, Melzack R. Textbook of Pain. 4th ed. Churchill Livingstone; 1999. p. 129-64.*
4. Kingery WS. *A critical review of controlled clinical trials for neuropathic pain and complex regional pain syndromes. Pain* 1997;73:123-39.
5. Scholz J, Woolf CJ. *Can we conquer pain? Nature Neuroscience* 2002;5(Suppl):1062-7.
6. DelleMijn PLI, Weber WEJ. *Pijnsyndromen: neuropathische pijn. In: Handboek Pijnbestrijding. Tijdstroom; 2000.*
7. Ford B. *Pain in Parkinson's disease. Clin Neurosci* 1998;5: 63-72.
8. Sindrup SH, Jensen TS. *Efficacy of pharmacological treatment of neuropathic pain: an update and effect related to mechanism of drug action. Pain* 1999;83:389-400.
9. Collins SL, Moore RA, McQuayHJ, Wiffen P. *Antidepressants and anticonvulsants for diabetic neuropathy and postherpetic neuralgia: a quantitative systematic review. J Pain Symptom Manage* 2000;20:449-58.
10. Tremont-Lukats IW, Megeff C, Backonja MM. *Anticonvulsants for neuropathic pain syndromes. Drugs* 2000;60:1029-52.
11. McQuay HJ, Moore A. *An evidence-based resource for pain relief. Oxford Medical Publications; 1998.*
12. Rowbotham M, Harden N, Stacey B, Bernstein P, Magnus-Miller L. *Gabapentin for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomized controlled trial. JAMA* 1998;280:1837-42.
13. Backonja M, Beydoun A, Edwards KR, Schwartz SL, Fonseca V, Hes M, et al. *Gabapentine for the symptomatic treatment of painful neuropathy in patients with diabetes mellitus: a randomised controlled trial. JAMA* 1998;280:1831-6.
14. Morello CM, Leckband SG, Stoner CP, Moorhouse DF, Sahagian GA. *Randomised doubleblind study comparing the efficacy of gabapentin with amitriptyline on diabetic peripheral neuropathy pain. Arch Intern Med* 1999;159:1931-7.
15. Vestergaard K, Andersen G, Gottrup H, Kristensen BT, Jensen TS. *Lamotrigine for central poststroke pain: a randomized controlled trial. Neurology* 2001;56:184-90.
16. Fitzgibbon EJ, Hall P, Schroder C, Seely J, Viola R. *Low dose ketamine as an analgesic adjuvant in difficult pain syndromes. A strategy for conversion from parenteral to oral ketamine. J Pain Symptom Manage* 2002;23:165-70.
17. Pud D, Eisenberg E, Spitzer A, Adler R, Fried G, Yarnitsky D. *The NMDA receptor antagonist amantadine reduces surgical neuropathic pain in cancer patients: a double blind, randomized, placebo controlled trial. Pain.* 1998;75:349-54.
18. Raja SN, Haythornthwaite JA, Pappagallo M, Clark MR, Trivison TG, Sabeen S, et al. *Opioids versus antidepressants in postherpetic neuralgia. Neurology* 2002;59:1015-2.

Ontvangen 26 maart 2004, geaccepteerd 28 juli 2004.

#### Correspondentieadres auteur:

**Dr. W.J. Meijler, neuroloog/klinisch farmacoloog**

Integraal Kankercentrum Noord-Nederland  
Postbus 330  
9700 AH Groningen  
Tel: 050-5215900  
E-mail: w.j.meijler@ikn.nl

Belangenconflict: geen gemeld.  
Financiële vergoeding: geen gemeld.

# Hersenenletsel?



## Cerebraal

**Voor informatie:**  
Tel.: 030-296 44 69  
Fax: 030-293 42 97  
Email: helpdesk@cerebraal.nl  
Website: www.cerebraal.nl

Vereniging voor mensen met niet-aangeboren hersenenletsel en direct betrokkenen