

Chronische pijn en de NMDA-receptor

T R E F W O O R D E N

N-METHYL-D-ASPARTAAT (NMDA)-RECEPTOR EN ANTAGONISTEN; PIJN; MAGNESIUM; DEXTROMETHORFAN; KETAMINE; AMANTADINE.

door H.M. Koning, E. van Roon en W.W.A. Zuurmond

Samenvatting

Neuroplastische veranderingen in het ruggenmerg kunnen leiden tot het ontstaan en het in stand houden van chronische pijn. De N-methyl-D-aspartaat (NMDA)-receptor is daarbij belangrijk. Een NMDA-receptorantagonist kan bij chronische pijnsyndromen, waarbij centrale sensibilisatie een rol speelt, pijnverlichting geven. De huidige klinisch toepasbare NMDA-antagonisten zijn magnesium, dextromethorfan, ketamine en amantadine.

(*Ned Tijdschr Neurol* 2002;6:481-486)

Inleiding

Weefselbeschadiging kan leiden tot een verhoogde prikkelbaarheid van het pijnvoortgeleidingssysteem, zowel op perifere als op centraal niveau.

Perifere sensibilisatie is een verhoogde gevoeligheid van afferente pijnvezels op de plaats van het letsel. De meeste pijnsignalen ontstaan door activatie van polymodale nociceptoren en er bestaat een nauwe relatie tussen de mate van stimulatie van deze receptoren en de pijnrespons. Echter, in de aanwezigheid van weefselbeschadiging reageren de nociceptoren op lokaal gevormde mediators en worden zo gevoeliger voor chemische, thermische en mechanische stimuli.

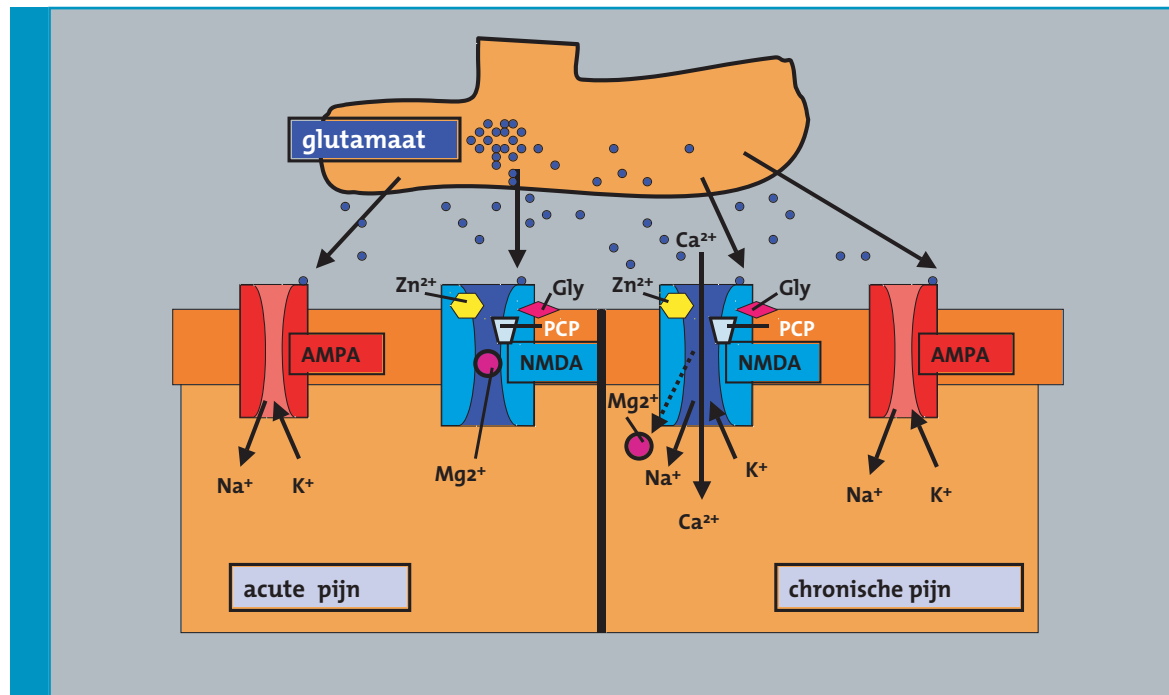
Een weefselbeschadiging kan echter ook aanleiding geven tot functionele en structurele veranderingen in het ruggenmerg, die het pijnvoortgeleidingssysteem ter plaatse gevoeliger maken voor nociceptieve informatie. Dit noemt men centrale sensibilisatie. Deze neuroplastische veranderingen spelen mogelijk een rol bij het ontstaan en het in stand houden van chronische pijn.

Centrale sensibilisatie

Centrale sensibilisatie is een verhoogde gevoeligheid van neuronen in het centraal zenuwstelsel, waardoor de respons op nociceptieve informatie vanuit de plaats van het letsel is toegenomen. Centrale sensibilisatie is betrokken bij het 'wind up' fenomeen.¹ Wanneer de zenuwvezels in een perifere zenuw met voldoende intensiteit worden gestimuleerd, kan het herhalen van de gefixeerde stimulus een progressieve toename in de amplitude van de respons geven. Dit wordt het 'wind up' fenomeen genoemd. 'Wind up' kan de respons van de achterwortelneuronen tot twintig maal in amplitude versterken, zelfs na het stoppen van de perifere stimuli. Activatie van N-methyl-D-aspartaat (NMDA)-receptoren in de achterwortel van het ruggenmerg is noodzakelijk voor het optreden van centrale sensibilisatie.

De NMDA-receptor

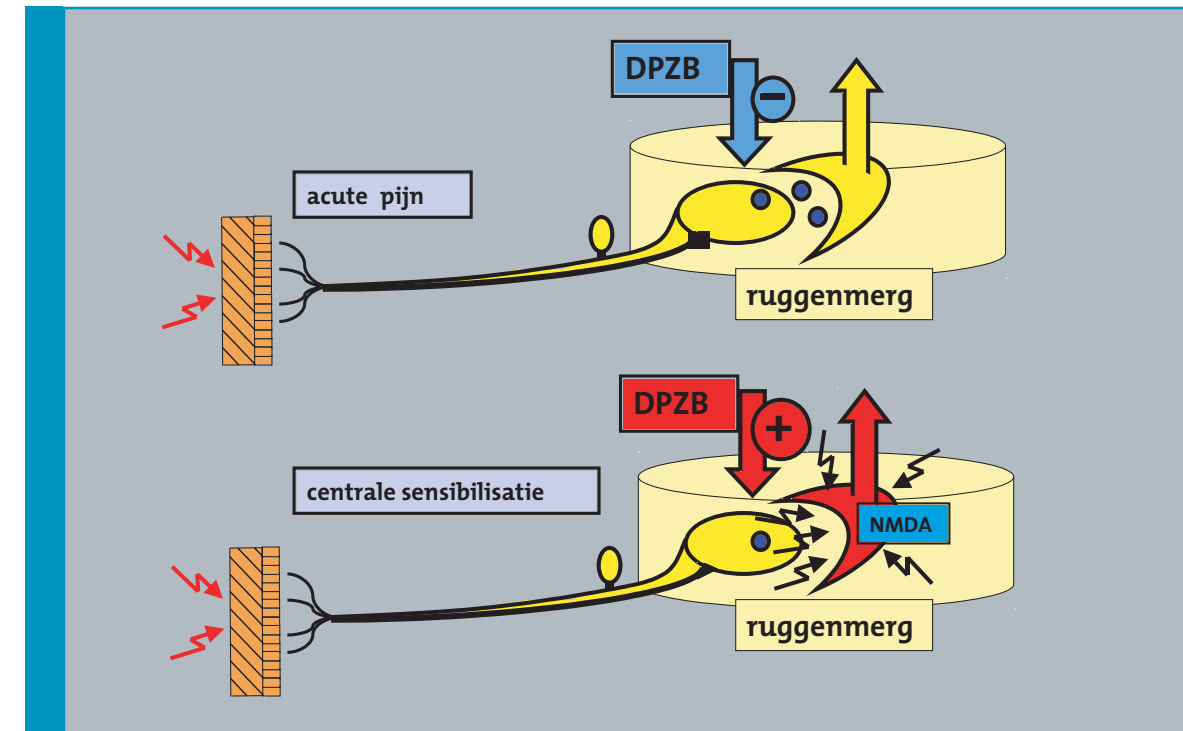
In het ruggenmerg vindt er een synaptische overdracht van pijninformatie plaats en glutamaat is daarbij de belangrijkste excitatoire neurotransmitter. De vier voornaamste receptoren voor glutamaat zijn de amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionzuur (AMPA)-receptor, de metabotrofische (mGlu)-receptor, de kinaat-receptor, en de NMDA-receptor. De AMPA-receptor lijkt onder normale omstandigheden de intensiteit en de duur van de perifere pijnstimulus voort te geleiden. De invloed van de metabotrofische-receptor is minder goed begrepen, maar het kan de werking van de AMPA- en NMDA-receptoren versterken. De NMDA-receptor is betrokken bij het ontstaan van centrale sensibilisatie.¹ Het AMPA-receptorkanaal laat slechts Na⁺- en K⁺-ionen door. Bij de NMDA-receptor is er sprake van een ionenkanaal voor de kationen Na⁺, K⁺ en Ca²⁺ met receptoren voor glutamaat, specifieke NMDA-agonisten, glycine en niet-competitieve antagonisten, zoals phencyclidine en ketamine (*Figuur 1*, op pagina 482). Naast glycine kunnen ook zinkionen (Zn²⁺) de functie van het ionenkanaal remmend of activerend moduleren. In een normale situatie blokkeert Mg²⁺ het ionenkanaal van de NMDA-receptor. Bij een geringe depolarisatie laat het kanaal dan slechts Na⁺ en K⁺ door. Echter, bij een sterke depolarisatie wordt de Mg²⁺-blokkade opgeheven, waardoor het NMDA-receptorkanaal



Figuur 1. Afbeelding van de NMDA- en AMPA-receptoren. Pijn informatie geeft presynaptische vrijlating van glutamaat. Bij acute pijn activeert glutamaat de AMPA-receptor die Na⁺- en K⁺-ionen doorlaat. Bij langdurige stimulatie kan het Mg²⁺-ion uit het ionenkanaal verdwijnen en de NMDA-receptor is dan beschikbaar. Bij de NMDA-receptor is er sprake van een ionenkanaal voor Na⁺, K⁺, en Ca²⁺ met receptoren voor glutamaat, specifieke NMDA-agonisten, glycine (Gly), Mg²⁺, en niet-competitieve antagonisten, zoals phencyclidine (PCP).

na activering door glutamaat ook voor Ca²⁺ permeabel is. Het grote verschil tussen de activering van het AMPA-receptorkanaal en de activering van het NMDA-receptorkanaal is dus de instroom van calcium die bij de NMDA-receptor kan optreden. Na het activeren van de NMDA-receptor stroomt calcium de neuronen in en dit leidt tot de vorming van stikstofmonoxide (NO). NO, in lage gereguleerde concentraties, heeft verschillende fysiologische eigenschappen, zoals de regulatie van de werking van vasculaire gladde spiercellen, neuronen, macrofagen, trombocyten, en neutrofielen. In hoge concentraties is het echter neurotoxisch en leidt het vervolgens tot een cascade van intracellulaire gebeurtenissen, die aanleiding geven tot neuroplastische veranderingen van het centraal zenuwstelsel. In het ruggenmerg ontstaat er een verhoogde gevoeligheid van de neuronen in de achterhoorn, maar ook de descenderende pijnremmende invloeden vanuit de hersenen veranderen (Figuur 2). Verschillende hersengebieden kunnen de pijnvoortgeleiding remmen via descenderende zenuwbanen naar de achterhoorn van het

ruggenmerg. Onder invloed van NO blijken de descenderende zenuwbanen vanuit de hersenen de pijnvoortgeleiding in het ruggenmerg te bevorderen in plaats van te remmen.² NMDA-receptoren spelen geen duidelijke rol bij acute pijnklachten van lichaamsweefsel, maar zijn wel betrokken bij hyperalgetische reacties na weefselbeschadiging en ontsteking. De NMDA-receptoren worden geactiveerd door aanhoudende pijnstimuli. Bij viscerale pijn heeft de NMDA-receptor een afwijkende rol.³ Pijnlijke stimuli vanuit inwendige organen kunnen wel de NMDA-receptor activeren, zonder dat er sprake is van een uitgebreid letsel of van een ontsteking in de aangetaste inwendige organen. De neuroplasticiteit van het ruggenmerg is belangrijk bij het ontstaan en handhaven van chronische pijn.⁴ Een lichte weefselbeschadiging kan op deze wijze aanzienlijke functionele en structurele veranderingen in het centraal zenuwstelsel veroorzaken. Een NMDA-receptorantagonist kan dit proces beïnvloeden, zowel preventief (ter voorkoming van centrale sensibilisatie) als correctief (ter opheffing van een al ontstane centrale sensibilisatie).⁵



Figuur 2. Het pijnvoortgeleidingssysteem perifeer en in het ruggenmerg tijdens acute pijn en bij centrale sensibilisatie. Bij centrale sensibilisatie is er in het ruggenmerg een verhoogde gevoeligheid van de neuronen in de achterhoorn en stimuleren de descenderende pijnremmende zenuwbanen (DPZB) vanuit de hersenen de pijnvoortgeleiding.

NMDA-receptorantagonisten

NMDA-receptorantagonisten remmen de centrale sensibilisatie zonder de normale sensorische transmissie te veranderen.⁶ Bij volledig blokkade van de NMDA-receptor treden bijwerkingen op zoals geheugenvermindering, psychomimetische effecten, ataxie en motorische incoördinatie. De uitdaging is om NMDA-receptorantagonisten te ontwikkelen die de pathologische activatie van NMDA-receptoren voorkomen, maar hun fysiologische activiteit wel toestaan. De huidige klinisch toepasbare NMDA-antagonisten zijn magnesiumzouten, dextromethorfan, ketamine en amantadine. Andere geneesmiddelen, zoals tricyclische antidepressiva, nitroglycerine en K-opioïden, remmen ook de NMDA-receptor. Echter bespreking van deze middelen valt buiten de opzet van dit artikel. NMDA-receptorantagonisten zijn bruikbaar bij chronische pijnsyndromen, waarbij centrale sensibilisatie een rol speelt. Er zijn aanwijzingen dat de NMDA-receptor betrokken is bij ontstekingspijn, zenuwpijn, fibromyalgie, post-traumatische pijn en ischemische pijn.⁷ Het gebruik van een NMDA-receptorantagonist, tijdens en na een operatieve in-

greep, kan de ontwikkeling van centrale sensibilisatie na de ingreep voorkomen. De combinatie van NMDA-receptorantagonisten met opioïden kan ook zinvol zijn. De antinociceptieve effecten van opioïden worden versterkt en er zijn aanwijzingen dat de ontwikkeling van morfinetolerantie wordt tegengegaan.⁸

Magnesium

Mg²⁺ is een fysiologische antagonist van het NMDA-receptorcomplex. De Mg²⁺-ionen geven een fysiologische blokkade van de ionenkanalen die verbonden zijn met de NMDA-receptor. De blokkade voorkomt dat extracellulair Ca²⁺ de cel ingaat en de secundaire neuroplastische veranderingen in gang zet. Een intraveneus infuus met Mg²⁺ vermindert postoperatieve en oncologische pijn, maar bij neuropathische pijn is de effectiviteit niet duidelijk.⁹⁻¹¹ Bijwerkingen van Mg²⁺-toediening zijn in de uitgevoerde onderzoeken mild of afwezig. De auteurs van dit artikel hebben geen ervaring met het gebruik van Mg²⁺ als NMDA-receptorantagonist.

Dextromethorfan

Dextromethorfan is een niet-competitieve NMDA-receptorantagonist met enig effect op de morfine-receptoren. Dextromethorfan heeft een zwak analgetisch effect, maar het kan wel centrale sensibilisatie beïnvloeden. Verschillende studies tonen geen analgetisch effect van dextromethorfan aan bij neuropathische pijn, postherpetische neuralgie of oncologische pijn.¹²⁻¹⁴ In onderzoeken bij pijnlijke diabetische neuropathie, geeft dextromethorfan in hoge dosering (gemiddeld 381 mg/dag) een pijnverlichting.¹³

Er zijn aanwijzingen dat dextromethorfan zowel de mate als de duur van de pijnstilling van morfine vergroot. Dextromethorfan wordt bij langdurige opiaattoediening onderzocht om, zowel opiaat tolerantie en afhankelijkheid te voorkomen als tegelijkertijd ook de analgesie te verbeteren.⁸

De begintdosering van dextromethorfan is 45-60 mg/dag per os (oraal) en de dosering wordt dan geleidelijk verhoogd, tot een analgetisch effect optreedt zonder ernstige bijwerkingen. Een gemiddelde dosis van 400 mg/dag in de onderhoudsfase wordt in het algemeen goed getolereerd. Dextromethorfan is vrij verkrijgbaar en komt niet in aanmerking voor financiële vergoeding. De apotheek kan dextromethorfan ook verstrekken en dit is goedkoper dan bij de drogist.

Ketamine

Ketamine is een non-competitieve NMDA-receptorantagonist met verschillende effecten op het centraal zenuwstelsel. In hoge dosering wordt het als anestheticum bij operaties gebruikt. In zeer lage dosering werkt ketamine selectief als NMDA-receptorantagonist en is het geschikt voor de behandeling van chronische pijn. Ketamine kan pijn verminderen bij postherpetische neuralgie¹⁵, fantoompijn¹⁶, aangezichtspijn¹⁷, migraine¹⁸ en andere zenuwpijnen.¹⁹ Hoewel in de literatuur wordt aangegeven dat een lage dosering ketamine goed wordt verdragen, dient men toch voorzichtig te zijn met orale toediening.¹⁶ Oraal toegediende ketamine ondergaat een uitgebreid 'first pass' metabolisme, resulterend in lage ketamine concentraties en hoge norketamine concentraties in bloed en weefselvloeistoffen. Norketamine is ook een NMDA-receptorantagonist en het pijnstillende effect van orale ketamine lijkt deels te komen van de relatief hoge concentraties norketamine in het centraal zenuwstelsel.²⁰ Hepatisch falen is waargenomen na langdurig gebruik

van ketamine per os bij een patiënt met postherpetische neuralgie.²¹ Lage doseringen van ketamine voor langere periodes kunnen psychische bijwerkingen geven.

De kans op bijwerkingen en de parenterale toedieningswijze van ketamine, beperken het gebruik van dit middel bij de bestrijding van chronische pijn. Slechts een zeer selecte groep patiënten met ernstige zenuwpijn, die niet reageren op de gebruikelijke behandelingen en wel reageren op een testdosis ketamine, komt hiervoor in aanmerking.

In de praktijken van de auteurs wordt ketamine als NMDA-receptorantagonist toegepast bij oncologische patiënten, die met zeer hoge doseringen opioïden ernstige pijn blijven houden. Ketamine wordt via een intraveneus infuus voor 4 dagen toegediend in een dosering van 200 mg/dag. De reguliere standaard toediening van opioïden wordt bij de start van het infuus gestopt en morfine wordt alleen zo nodig op basis van pijnklachten gegeven. Dit ter voorkoming van ademdepressie door opioïden indien de pijnklachten goed reageren op ketamine. Na vier dagen wordt de patiënt weer ingesteld op morfine-preparaten. De ervaringen van de auteurs met oncologische patiënten zijn tot nu toe positief: een aantal patiënten hebben met lagere doseringen opioïden een betere pijnstilling na deze behandeling. Bij chronische benigne pijnklachten zijn geen positieve resultaten met deze behandeling gezien.

Amantadine

Een mogelijk alternatief voor het gebruik van ketamine als NMDA-receptorantagonist is amantadine. Amantadine is bekend als een antiviraal geneesmiddel, dat ook toegepast wordt bij de behandeling van de ziekte van Parkinson en de ziekte van Alzheimer. Uit onderzoek bleek echter, dat amantadine ook een non-competitieve NMDA-antagonist is. In tegenstelling tot enkele andere NMDA-antagonisten is amantadine reeds beschikbaar voor klinisch gebruik bij mensen. Er is uitgebreide ervaring met het gebruik van amantadine bij de ziekte van Parkinson. In hogere doseringen (300 mg/dag of hoger) is het optreden van het organisch psychosyndroom de beperkende factor, maar bij het gebruik als NMDA-receptorantagonist wordt een lage dosering geadviseerd en dan geeft het weinig bijwerkingen.

Een dubbelblinde placebo gecontroleerde studie naar het gebruik van amantadine voor neuropathische pijn bij oncologische patiënten, toonde aan

AANWIJZINGEN VOOR DE PRAKTIJK

- 1 NMDA-receptorantagonisten zijn bruikbaar bij chronische pijnsyndromen, waarbij centrale sensibilisatie een rol speelt.
- 2 De combinatie van NMDA-receptorantagonisten met opioïden kan zinvol zijn om tolerantie en afhankelijkheid te voorkomen en het analgetisch effect te verbeteren.
- 3 Bij postherpetische neuralgie en fibromyalgie kan amantadine mogelijk pijnverlichting geven.

dat amantadine een veilige en effectieve behandeling is en dat de mate van pijnstilling overeenkomt met die van ketamine.²² Amantadine wordt toegediend in een éénmalige dosering van 200 mg intraveneus of éénmaal daags 100 mg per os voor twee weken. Meer klinisch onderzoek naar de toepasbaarheid van amantadine bij verschillende indicatiegebieden is noodzakelijk.

In de praktijken van de auteurs wordt amantadine gebruikt als adjuvans bij het gebruik van morfinepreparaten en bij chronische pijnsyndromen. Amantadine geeft weinig tot geen pijnverlichting bij chronische nek- en rugpijn, maar de resultaten voor postherpetische neuralgie en fibromyalgie zijn duidelijk beter.

Conclusie

Centrale sensibilisatie en de neuroplasticiteit van het centraal zenuwstelsel krijgen steeds meer aandacht in de literatuur, voor hun rol bij het optreden en handhaven van chronische pijnklachten. De NMDA-receptor speelt een sleutelrol in deze processen. Door de activatie van de NMDA-receptor treedt er een verstoring van het pijnmodulerend systeem in het centraal zenuwstelsel op. Er zijn aanwijzingen dat de NMDA-receptor betrokken is bij ontstekingspijn, zenuwpijn, fibromyalgie, post-traumatische pijn en ischemische pijn. Het gebruik van een NMDA-receptorantagonist kan een oplossing voor deze pijnklachten bieden. Bij langdurige opiaattoediening kunnen NMDA-receptorantagonisten mogelijk zowel tolerantie en afhankelijkheid voorkomen alsook het analgetische effect van opioïden verbeteren. De momenteel in Nederland beschikbare NMDA-receptorantagonisten zijn niet geregistreerd voor de indicatie 'pijn'. De toepassing van NMDA-receptorantagonisten voor de behandeling van pijn

lijkt veelbelovend. Echter, gestructureerd onderzoek in grote patiëntenpopulaties met zorgvuldig gekozen doseringen en toedieningsvormen is essentieel voor een goede plaatsbepaling.

De heer K.Koster wordt bedankt voor zijn hulp bij de illustratie.

Referenties

1. Dickenson AH. Spinal cord pharmacology of pain. *Br J Anaesth* 1995;75:193-200.
2. Urban MO, Coutinho SV, Gebhart GF. Involvement of excitatory amino acid receptors and nitric oxide in the rostral ventromedial medulla in modulating secondary hyperalgesia produced by mustard oil. *Pain* 1999;81:45-55.
3. Olivar T, Laird JMA. Differential effects of N-methyl-D-aspartat receptor blockade on nociceptive somatic and visceral reflexes. *Pain* 1999;79:67-73.
- 4.Coderre TJ, Katz J, Vaccarino AL, Melzack R. Contribution of central neuroplasticity to pathological pain: review of clinical and experimental evidence. *Pain* 1993;52:259-85.
5. Kristensen JD, Svensson B, Gordh Jr T. The NMDA-receptor antagonist CPP abolished neurogenic 'wind-up pain' after intrathecal administration in humans. *Pain* 1992;51:249-53.
6. Price DD, Mao J, Frenk H, Mayer DJ. The N-methyl-D-aspartate receptor antagonist dextromethorphan selectively reduces temporal summation of second pain in man. *Pain* 1994;59:165-74.
7. Dickenson AH. NMDA receptor antagonists: interaction with opioids. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997;41:112-5.
8. Manning BH, Mao J, Frenk H, Price DD, Mayer DJ. Continuous co-administration of dextromethorphan or MK-801 with morphine: attenuation of morphine dependence and naloxone-reversible attenuation of morphine tolerance. *Pain* 1996;67:79-88.
9. Tramer MR, Schneider J, Marti RA, Rifat K. Role of magnesium sulfate in postoperative analgesia. *Anesthesiology* 1996;84:340-7.
10. Crosby V, Wilcock A, Corcoran R. The safety and efficacy of a

- single dose (500 mg or 1 g) of intravenous magnesium sulphate in neuropathic pain poorly responsive to strong opioid analgesics in patients with cancer. *J Pain Symptom Manage* 2000;19:35-9.
11. Felsby S, Nielsen J, Arendt-Nielsen L, Jensen TS. NMDA-receptor blockade in chronic neuropathic pain: a comparison of ketamine and magnesium chloride. *Pain* 1995;64:283-91.
 12. McQuay HJ, Carroll D, Jadad AR, Glynn CJ, Jack T, Moore RA et al. Dextromethorphan for the treatment of neuropathic pain: a double-blind randomised controlled crossover trial with integrated n-of-1 design. *Pain* 1994;59:127-33.
 13. Nelson KA, Park KM, Robinovitz E, Tsigos C, Max MB. High-dose oral dextromethorphan versus placebo in painful diabetic neuropathy and postherpetic neuralgia. *Neurology* 1997;48:1212-8.
 14. Mercadante S, Cassuccio A, Genovese G. Ineffectiveness of dextromethorphan in cancer pain. *J Pain Symptom Manage* 1998;16:317-22.
 15. Wong CS, Shen TT, Liaw WJ, Cherng CH, Ho ST. Epidural co-administration of ketamine, morphine and bupivacaine attenuates post-herpetic neuralgia – a case report. *Acta Anaesthesiol Sin* 1996;34:151-5.
 16. Nikolajsen L, Hansen CL, Nielsen J, Keller J, Arendt-Nielsen L, Jensen TS. The effect of ketamine on phantom pain: a central neuropathic disorder maintained by peripheral input. *Pain* 1996;67:69-77.
 17. Mathisen LC, Skjeltved P, Skoglund LA, Oye I. Effect of ketamine, an NMDA-receptor inhibitor, in acute and chronic orofacial pain. *Pain* 1995;61:215-20.
 18. Nicolodi M, Sicuteri F. Exploration of NMDA-receptors in migraine: therapeutic and theoretic implications. *Int J Clin Pharmacol Res* 1995;15:181-9.
 19. Stubhaug A, Breivik H. Longterm treatment of chronic neuropathic pain with the NMDA (N-methyl-D-aspartate) receptor antagonist ketamine. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997;41:329-31.
 20. Shimoyama M, Shimoyama N, Gorman AL, Elliott KJ, Inturrisi CE. Oral ketamine is antinociceptive in rat formalin test: role of the metabolite, norketamine. *Pain* 1999;81:85-93.
 21. Kato Y, Homma I, Ichiyangi K. Postherpetic neuralgia. *Clin J Pain* 1995;11:336-7.
 22. 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.

Correspondentie-adres auteurs:

Dr. H.M. Koning, anesthesioloog

Medisch Centrum Leeuwarden
Afdeling Anesthesiologie
Henri Dunantweg 2
8935 AD Leeuwarden
Tel: 058-2866666
E-mail: hmkon@xs4all.nl

E. van Roon, ziekenhuisapotheker

Medisch Centrum Leeuwarden
Apotheek
Henri Dunantweg 2
8935 AD Leeuwarden

Prof. Dr. W.W.A. Zuurmond, anesthesioloog

Vrije Universiteit medisch centrum
Afdeling Anesthesiologie
Postbus 7057
1007 MB Amsterdam
Tel.: 020-4444444

Correspondentie gaarne richten aan de eerste auteur.