

ZICHT OP ONBEGREPEN PIJN

Een schijnbaar ondoorgrondelijk ziektebeeld

Chronische pijn is een onbegrepen aandoening, waarvan verondersteld wordt, dat hij een psychologische achtergrond heeft. Hoewel een chronisch pijnpatiënt van karakter verandert, lijkt dat meer gevolg dan oorzaak. Chronische pijn is technisch zichtbaar te maken met Infrarood videothermografie, zoals een botbreuk met röntgen of MRI. Behandeling is mogelijk en controleerbaar voor een grote groep patiënten. Eenvoudig en goedkoop. Al dertig jaar lang...Dit boekje is beschrijft een fenomeen, dat de mens, die arts is niet met zijn ogen, microscoop, MRI en laboratorium kan zien, omdat het buiten het zichtbare lightspectrum valt. Het is bedoeld voor chronisch pijnpatienten en geïnteresseerden. Het eerste deel is beschrijvend van opzet. Het tweede deel (Addendum) is een nadere toevoeging voor mensen, die gewend zijn populair wetenschappelijke literatuur te lezen. Het gaat dieper in op de medische achtergronden van chronische pijn, maar is niet bedoeld voor professionals. Voor hen komt te zijner tijd een wetenschappelijke publicatie beschikbaar.

P.H.E. van der Veen, arts

8-11-2016



ZICHT OP ONBEGREPEN PIJN

Een schijnbaar ondoorgrondelijk ziektebeeld

INHOUD

DEEL I

- 1) Voorwoord
- 2) Samenvatting
- 3) Definitie
- 4) Geschiedenis van chronische onbegrepen pijn
- 5) Chronische onbegrepen pijn in de tegenwoordige tijd.
 - Onderzoeksresultaten
 - Pijndiagnostiek
 - Pijntherapie.
 - TENS
- 6) De toekomst, die er al is
 - Onderzoeksresultaten
 - Pijndiagnostiek
 - Infrarood video thermografie
 - Pijntherapie.
 - Niet medicamenteus
 - Medicamenteus
 - Wat kan er in de research met deze resultaten worden gedaan?
 - CRPS
- 7) De toekomst, die nog niet bestaat
 - Ontstaansmodel over chronische onbegrepen pijn
 - Allereerst chronische onbegrepen pijn zonder vindbare achterliggende aandoening
 - Nabespreking, adviezen en Adressen

DEEL II

- 8) Verdieping van de toekomst, die nog niet bestaat
 - Ontstaansmodel over chronische onbegrepen pijn
 - Ontstaansmodel over CRPS/Overeenkomst chronische onbegrepen pijn en CRPS
 - Naschrift
- 9) Literatuur

Voorwoord

Er is al veel geschreven over chronische onbegrepen pijn. Er zijn organisaties opgericht, die zich bezighouden met naamgeving en bevordering van onderzoek, maar de resultaten van de laatste dertig jaar zijn pover. De sector begint aan beroepsblindheid te lijden. Eenmaal psychologisch, andermaal psychologisch en altijd psychologisch. De auteur van dit boekje heeft niets tegen psychologie, ook niets tegen begeleiding van pijnpatiënten door psychologen. Alles wat kan ondersteunen is goed. Maar als blijkt, dat chronische onbegrepen pijn wel degelijk een apart ziektebeeld is in de meest medische zin, wordt het tijd voor een tegengeluid.

Om maar met het eind te beginnen: “Chronische onbegrepen pijn zonder bekende bevindingen” is geen aandoening om er als behandelaar grijze haren van te krijgen, of zelfs maar een reden om met de handen in het haar te grijpen voor de jongeren onder ons. Het blijkt een aandoening, waarbij al heel lang allerlei voorspelbare bevindingen bestaan, die ook beschreven zijn. Dus de naam alléén al is niet goed. Er zijn bekende bevindingen. Daarbij komt, dat er ook al geruime tijd technisch aanvullend onderzoek bestaat, dat chronische onbegrepen pijnplaatsen in beeld kan brengen en zelfs kan meten. En als laatste klap van het vuurwerk: er zijn al geruime tijd oorzakelijke behandelingsmogelijkheden met een medicament. Het medicament bestaat al dertig jaar. Het is géén pijnstiller als zodanig, maar heeft wel een pijnstillend effect, omdat het wat doet aan de vermoedelijke oorzaak. Het effect van het medicijn is te meten en zichtbaar te maken. Met al deze eigenschappen zou “Chronische onbegrepen pijn zonder bekend substraat” onder de medische definitie van ZIEKTE moeten vallen.

Ziekte blijkt overigens een wat moeizaam begrip: Pinkhof: “Vertalend en verklarend Woordenboek van uitheemse geneeskundige termen” 1963 heeft 5 pagina’s over ziekte, maar geen verklaring van het begrip zelf. Dr. O. Dubois een fenomeen in oeroude tijden heeft in de 155^e druk ruim 450 pagina’s over ziekte, maar geen woord over wat ziekte nou eigenlijk inhoudt. Iedereen wordt geacht dat zelf te weten. Gelukkig leven we nu in moderne tijden. Als we Google te hulp roepen krijgen we 65000 hits. De eerste pagina staat vol met uitroepen over het ziektebegrip, maar nergens een definitie.

De centrale raad van beroep stelde in 1963: *bij ziekte moet het gaan om een procesmatig gebeuren, bestaande uit een verstoring van lichamelijke of geestelijke functies van de mens, waarbij een daling van diens niveau van prestatievermogens optreedt. Ziekte betreft een dynamisch proces gericht op herstel.*

Een beetje een kreupele definitie. En zoals altijd zit het venijn in de staart. Herstel: is dat volledig herstel in de nieuwstaat? Dan zal er nooit bij iemand sprake zijn of zijn geweest van ziekte. Is dat herstel tot er geen klachten meer zijn, of tot er nog een beetje klachten zijn, of tot volledig arbeidsherstel of tot een beetje arbeidsherstel. De juristen hebben er duidelijk geen verstand van, dus alle

jurisprudenties kunnen we laten zitten.

Het handboek *Integrale Geneeskunst* dan: *Ziekten zijn gezonde processen, die zijn 'ontspoord' of blijven steken*. Dat komt echter neer op de uitspraak: alles wat niet gezond is, is ziek. Daarmee wordt het probleem niet opgelost maar verplaatst naar het begrip gezond. Er blijken vele soorten ziektebegrip: sociaal, psychisch, psychiatrisch, verslaving en zelfs verziekt.

“Ziekte definitie” dan ? Via google: 14 definities ! De WHO

(Wereldgezondheidsorganisatie) heeft het –nu begrijpelijk- niet over ziektes maar over gezondheid. Per definitie is niet gezond nog niet ziek.

De Wikipedia dan maar : ***Ziekte** is een schadelijke lichamelijke of psychische afwijking van een organisme. Meer specifiek is het een verstoring van de homeostase, het zelfregulerend proces waarbij biologische systemen hun stabiliteit bewaren door zich aan te passen aan de omstandigheden. Dit gaat vaak gepaard met symptomen die wijzen op de abnormale toestand. Gezien de vele verschillende ziekten is een eenduidige definitie echter niet goed mogelijk en is een scherpe afbakening tussen ziekte en gezondheid niet altijd duidelijk. Daarbij speelt ook een rol dat het begrip ten dele cultureel is bepaald, wat bijvoorbeeld blijkt uit de medicalisering van de samenleving.*”

Dat lijkt goed te beginnen, maar hapert bij : “een eenduidige definitie is niet goed mogelijk”

Hier vallen mijn laatste niet grijze haren uit. Er wordt al jaren, door behandelaars én patiënten geroepen, dat chronische onbegrepen pijn nu eindelijk eens als ziekte moet worden erkend. Maar er blijkt helemaal geen definitie van ziekte als zodanig te bestaan. Wat wil iedereen dan?

Het is duidelijk, er moet een definitie van ziekte worden bedacht, die voor elke vorm ervan geldig is.

In dit boekje wordt onder ziekte verstaan: **Een lichamelijke of psychische afwijking van het statistisch gemiddelde gezondheidsniveau, zodanig dat een herkenbaar medische toestand ontstaat, waarvan het begin, het beloop en het eind voorspelbaar is. Een toestand waarvoor ook een rationele behandeling bestaat of kan bestaan.**

Dat houdt in, dat op dit moment Chronische onbegrepen pijn zonder bekende onderliggende aandoening al aan de definitie voldoet. Ondanks het feit, dat in het algemeen het beeld wordt geschapen, dat het (nog) niet zover is. **Psychische oorzaken zijn echt onzin, zoals in dit boekje aangetoond zal worden.**

Natuurlijk hebben psychische factoren invloed op het beloop van het ziekteproces, zoals bij elke ziekte het geval is, maar de pijn is echt. Het is geen nepsignaal.

Chronische onbegrepen pijnplaatsen zijn objectief zichtbaar te maken, mits we daar maar een passend hulpmiddel voor gebruiken. In de tijd vóór Huygens¹ kon men

¹ Christiaan Huygens (14 april 1629 – 8 juli 1695) bouwde zelf al microscopen.

micro-organismen niet zien. Daar was een microscoop voor nodig. Vóór Röntgen waren de botten ook niet zichtbaar. De hersenen zijn nog niet zo lang te onderzoeken. Nu wel met CT-scan, MRI en PET-scan.

Chronische onbegrepen pijn is te onderzoeken door gebruik te maken van infrarood straling. Onze ogen nemen dat niet waar, maar de huid straalt die wel uit. De mate van uitstraling is op plaatsen van pijn en speciaal chronische onbegrepen pijn anders dan op gezonde plaatsen. Dat kun je zichtbaar maken en meten en zodra je kunt meten, kun je onderzoeken. Onderzoeken waarom je ziet, wát je ziet of wat er verandert als je iets doet of nalaat. Je kunt gericht therapieën bedenken en controleren, wat de effecten daarvan zijn. Op zich niets vreemds voor een medicus, maar waarom gebeurt dat dan nauwelijks op dit gebied? Daarover en over de andere achtergronden van vertragingen in wetenschappelijke kennisoverdracht meer in dit boekje.

De auteur heeft zich vanaf 1975 verdiept in chronische onbegrepen pijn. Hij liep niet de gebaande paden. Kapte zichzelf wel een weg door het oerwoud van bestaande opvattingen ten behoeve van zijn patiënten en met succes. Maar toch binnen het kader van wetenschappelijke normen en waarden. Een medische aanpakswijziging moest wel verantwoord kunnen worden. Binnen dit geheel zou een promotietraject gepast kunnen hebben. Ons onderwijssysteem bleek daar niet voldoende op ingericht, zodat er enige vertraging is ontstaan in de verslaglegging. De auteur liep een andere weg dan het gebruikelijke wetenschappelijke pad, waardoor zijn ideeën en die van de wetenschap elkaar niet meer kruisten. Dan is publiceren van resultaten lastig. Behalve het spannen van enkele lianen is de kloof ook nu nog niet volledig overbrugbaar gebleken.

De gedachten over chronische onbegrepen pijn konden wel worden onderzocht en de onderzoeken zijn uiteindelijk in 2013, 2014 en 2015 gepubliceerd. Maar gezien de onderwerpen in het onlangs gehouden Congres over de pijn lijkt het pad nog steeds te ver van de bestaande wetenschappelijke paden te liggen.

In het licht van een aankomende carrière-afsluiting (de jaren beginnen te tellen) daarom dan maar dit boekje, niet geschreven voor de beroepsgroep. (Die stelt andere wetenschappelijke eisen. Wellicht komt dat later nog.) Maar vooral voor diegenen om wie het toch werkelijk gaat: de patiënt met chronische onbegrepen pijn en/of zijn/haar omgeving, die geïndoctrineerd wordt met het idee: je hebt misschien ooit wel iets gehad, maar nu zit het vastgebakken in je beleavingswereld. Een belastend idee. Niet de dokter (als onderzoeker) faalt, maar zijn patiënt. In werkelijkheid faalt het lijf, net als bij elk ander ziektebeeld.

Medische terminologie is niet geheel te vermijden. Deze dokter is ook maar een mens. Aan de andere kant zal de wetenschappelijke onderbouwing ook niet steeds

aanwezig zijn. Toch zal deze onderbouwing op de achtergrond wel steeds de leidraad zijn. De auteur zal proberen het begrijpelijk te houden, maar zingt nou eenmaal toch, zoals hij gebekt is. Met alle beperkingen van dien.

Om het voor allen behapbaar te houden, bestaat dit boekje uit twee delen.

Het eerste deel gaat over de chronische onbegrepen pijn, zonder vindbare afwijkingen in het algemeen. Daarin worden achtergronden, oude en moderne bevindingen behandeld. Ook de gevolgen voor de huidige opvattingen over ontstaan, diagnostiek en therapie komen aan bod. Het wordt afgesloten met mogelijke toepassingen voor diagnostiek en therapie, die nu nog niet in de praktijk worden gebruikt. Tenslotte wordt dit deel afgerond met een blik in de toekomst, gebaseerd op hypothesen.

Het tweede deel is een kijk op de wetenschappelijke wegen, die tot de resultaten van het eerste deel hebben geleid met voorbeelden, ook afgerond met een blik op de toekomst. Dit deel blijkt voor de gemiddelde (niet medisch ingevoerde) lezer al te ingewikkeld. Zie het daarom als iets om in te grasduinen, voor diegenen, die gewend zijn met (populair-)wetenschappelijke literatuur om te gaan. Als "extraatje". Het is dan ook "Addendum" genoemd, de toevoeging.

Wellicht werpt dit boekje toch een ander -infrarood- licht op een probleem, waar ook huisartsen nog steeds van in wanhoop blijken te raken.

Omdat opvattingen van de auteur en wetenschappelijk aanvaarde feiten door elkaar kunnen lopen, zullen de wetenschappelijke feiten worden aangegeven met een () en een verwijzing naar bestaande literatuur. De persoonlijke worden aangegeven door (*). Ik ben mij ervan bewust, dat critici daar op kunnen inhaken met "dat is niet bewezen". Dat is niet erg. In de eerste plaats is de geneeskunde gebaseerd op wat (nog) niet bewezen is. In de tweede plaats is iets voor de een bewezen, wat het voor de ander nog lang niet is. Het meest passend is "Wie geneest heeft gelijk".

Om de lezer niet teveel te belasten met deze academische problematiek, wordt de literatuurverwijzing zoveel mogelijk tot één beperkt. Wie er dieper in wil duiken vindt in zo'n publicatie wel weer verdere verwijzingen.

Hoewel ook hierover een hele discussie kan plaatsvinden, zal een wetenschappelijke kanswaarde als $P \leq 0.001$ als bewijs worden geaccepteerd. Deze waarde betekent, dat de kans, dat de uitkomst op toeval berust kleiner of gelijk is aan 1 op 1000. In dit boekje geldt, dat $P \leq 0.001$ WAAR en bewezen is.

Ik hoop, dat met deze publicatie chronische onbegrepen pijn voor de lijder daaraan beter draagbaar kan worden gemaakt. Verbetering haalbaar: JA. Volledig herstel is vooralsnog niet haalbaar. Je kunt nou eenmaal doorgemaakte letsels en beschadigingen niet meer **geheel** ongedaan maken. Dat is het leven.

P.H.E. van der Veen, arts. Heerhugowaard, 08-11-2016

Samenvatting

Deze publicatie behandelt alle tot dusver bekende en niet bekende aspecten van chronische onbegrepen pijn met uitzondering van de psychologische. De auteur is geen psycholoog en er zijn meer dan voldoende boeken over geschreven.

Waar mogelijk wordt de tekst verduidelijkt met opnames van chronische onbegrepen pijn, diagnostiek en behandeling. Want zo inzichtelijk is chronische onbegrepen pijn wel.

Gestart wordt met de geschiedenis van chronische onbegrepen pijn. Die geschiedenis bepaalt de toekomstige ontwikkeling van diagnostiek en behandeling, al zal de gemiddelde patiënt het meest geïnteresseerd zijn in alleen de behandelingsmogelijkheden. Maar daar zal die patiënt in de regel nog niet ver mee komen. De bestaande behandelingsmogelijkheden zijn niet wetenschappelijk gestoeld. In gewone taal en kort door de bocht: Iedereen doet maar wat op basis van zijn of haar ideeën. Bij sommigen heeft het effect en bij anderen weer niet. En niemand weet waarom. Dus moet je mondig zijn, achtergrondkennis hebben, kunnen vragen en weerwoord geven bij diegenen, die vinden, dat ze deskundig zijn. Kortom, je moet begrijpen, wat de ziekte inhoudt. De behandelaars houden zich daar niet mee bezig. De geschiedenis is “over de datum”, terwijl daar wel de oplossing is te vinden.

Na het verleden gaat het over het heden. Onderzoeksresultaten en wat de behandelaars daarmee doen. Pijndiagnostiek en pijntherapie.

Daarna de toekomst. Te beginnen met die onderzoeksresultaten, diagnose- en therapiemogelijkheden, die er nu al zijn, maar niet of nauwelijks worden gebruikt. Dat moet voldoende zijn om het laatste deel te kunnen begrijpen: Wat is chronische onbegrepen pijn, waar zit het en ontstaat het. Waardoor kan chronische onbegrepen pijn ontstaan en waarom is chronische onbegrepen pijn een ziekte in medische zin ? Wat kan de relatie zijn van CRPS (Chronisch Regionaal Pijn Syndroom), voorheen bekend onder de naam Dystrofie, met de gebruikelijke vormen van chronische onbegrepen pijn ? Hoe kun je een dreigende of beginnende CRPS onderscheiden van de andere vorm van chronische onbegrepen pijn en hoe kun je dat behandelen ? Hoe kun je begrijpen, dat CRPS zo moeilijk behandelbaar is ? Maar de conclusie is uiteindelijk, dat chronische onbegrepen pijn duister blijft voor onze ogen maar een helder licht laat schijnen als we gebruik maken van de technische hulpmiddelen van vandaag. Er zijn plekken, waar mensen al goed zijn opgeleid om die te gebruiken. Er zijn voor aankomend deskundigen opleidingsmogelijkheden en er zijn op wetenschap gebaseerde behandelings- en preventiemogelijkheden. Het begrip “Omgaan met chronische onbegrepen pijn” krijgt zo een heel andere dimensie.

Definitie

Chronische onbegrepen pijn is volgens de definitie van de IASP (International Association for the Study of Pain): "een onplezierige gevoels- en emotionele ervaring, met werkelijke of mogelijke weefselbeschadiging of beschreven in termen daarvan." De duur is dan langer dan zes maanden. In feite blijkt pijn al chronisch na een duur van 4 maanden.

Het is een ervaring inderdaad, zoals een kind het eens uitdrukte: "Pain is, if it hurts" De IASP houdt de mogelijkheid open, dat er van werkelijke weefselbeschadiging sprake is in plaats van de gangbare definitie, dat de pijn niet meer te maken heeft met actuele weefselbeschadiging, maar *"een eigen leven is gaan leiden"* (Rapport Pijnbehandeling 1986).

Geschiedenis chronische onbegrepen pijn

De mensheid is al heel lang betrokken bij pijn. Pijn is een alarmsignaal, waarvoor geen geheugen lijkt te bestaan. Alleen aan de omstandigheden herinneren we ons de mate van pijn.

Het recente verleden van chronische onbegrepen pijn gaat terug tot de Frans-Duitse oorlog die begon in 1870. Er was toen veel behoefte aan middelen ter bestrijding van pijn, maar onderzoek was al veel eerder gedaan. In 1848 demonstreerde Koller het verdovende effect van cocaïne op het oog. Maar in oorlogsomstandigheden komt de praktische toepassing pas aan bod. In 1886 werd verslag gedaan over de tijdelijke verdooving van ganglia (zenuwknopen) met cocaïne. In 1992 bracht de chirurg Carl Ludwig Schleich (1823–1907) op een chirurgencongres zijn methode van “Infiltrations-Anästhesie” met cocaïne oplossing. Aanvankelijk onder een storm van protest van zijn collegae. Dat was en is niet ongebruikelijk in de medische wereld. Vooruitgang gaat óf met zeer kleine stapjes óf met grote tegenstand of zelfs stormachtige tegenwerking. Pas tien jaar later kwam geleidelijk erkenning.

De opkomende industrialisering liep samen met een grote behoefte aan basale medicamenten. Dat gaf een impuls aan het verder ontwikkelen van vervangers van cocaïne. In 1905 ontdekt de Duitse wetenschapper Einhorn op basis van cocaïne het plaatselijke verdovingsmiddel Novocaïne ook wel Procaïne genoemd. De basis van de moderne plaatselijke verdovingsmiddelen was gelegd.

Naast het zoeken naar andere pijnstillers werden natuurlijk ook andere toepassingen van de ontwikkelde producten onderzocht. Als gevolg van de omstandigheden in die tijd **natuurlijk** in Duitsland, vormde dat de basis voor andere behandelingsvormen van chronische onbegrepen pijn en functionele aandoeningen. Plaatselijke en regionale blocks met het ontwikkelde injecteerbare plaatselijk verdovingsmiddel Procaïne werden daarvoor toegepast.

De ontdekkingen van het bestaan van reflectoire verbindingen (rechtstreekse kabelverbindingen) tussen ingewanden en huid, vice-versa, gaven hieraan steun.

In 1886 vindt de Duitse homeopaat Weihe bij verschillende ziekten 195 steeds weerkerende pijnlijke punten in de **huid**. In 1898 al presenteerde Head zijn onderzoek over verstoringen van de sensibiliteit (huidgevoel) bij aandoeningen van de inwendige organen en In 1925 publiceerde de Deense onderzoeker Wernøe (I-5) zijn onderzoek op glasaaltjes, waarbij hij reflectoire verbindingen vaststelde tussen ingewanden en huid. Het was een experimenteel bewijs voor de bevindingen van Head en tegelijk een aanwijzing, dat de bevindingen van Weihe wel eens juist konden zijn. Tenslotte publiceerde Baumann in 1954 (I-16) een onderzoek over temperatuurverschillen in de segmentale dermatomen (huidsegmenten) van de twaalfvingerige darm en de lever. (Over segmenten later meer: addendum pag.40)

De huid werd

met galvanische (elektrische) apparatuur gemeten. Hierbij werd gebruik gemaakt van het feit dat de huid in pijngebieden andere natuurkundige eigenschappen bezit dan de huidgebieden zonder pijn. Er was een rechtstreeks verband tussen de organen en de huid, wat de bevindingen van Head en Wernøe ondersteunde. De plaatsen van chronische onbegrepen pijn waren in de huid in 70% van de gevallen kouder dan hun omgeving. In hetzelfde jaar publiceerde Ueckert (I-40) een onderzoek naar de Headse zones en de huidtemperatuur. Die huidtemperatuur was

en is de meest opvallende en best te bestuderen eigenschap in zo'n pijngebied. Die bevinding is door verschillende onderzoekers opgepakt (I-7) en de bevindingen zijn tussen 2008 en 2016 gepubliceerd.

Uiteindelijk verscheen er in het Duitse taalgebied in 1962 een zeer uitgebreid leerboek over reflexverbindingen tussen inwendige organen en de huid en over chronische onbegrepen pijn in die huidgebieden (Hansen & Schliack)(II-2). Het eerste model over chronische onbegrepen pijn.

In de tussenliggende periode van 1900 tot 1945 wordt druk geëxperimenteerd met Procaïne als middel ter behandeling van diverse soorten aandoeningen. De Duitse arts Spiess(I-9) maakt in 1906 melding van zijn bevindingen, dat wonden en ontstekingsprocessen sneller en met minder complicaties herstellen na injecties met Procaïne. Een opmerkelijke waarneming gezien het feit, dat de allerlaatste research op het gebied van pijn dit nu wetenschappelijk kan ondersteunen. Meer dan honderd jaar na dato. Vanaf 1909 werden de blokkerende technieken toegepast, die vandaag de dag in gespecialiseerde pijncentra (ook universitaire) plaatsvinden. Deze worden ook door complementair werkende artsen (Neuraaltherapie) verricht. De Franse legerarts Leriche (I-38) blokkeert in 1913 voor de eerste maal het ganglion stellatum, een heel belangrijk centrum, waar allerlei zenuwvezels bij elkaar komen. Ook heden ten dage wordt dit regelmatig in pijncentra of door Neuraal-therapeutisch werkende artsen toegepast.

Een keerpunt kwam in 1925 toen twee Duitse broers -beiden arts- de blokkerende werking van het Procaïne als het ware herontdekten. Zij ontwikkelden deze techniek verder tot een volledige behandelmethode voor veel functionele aandoeningen. Sindsdien spreekt men over de Neuraaltherapie volgens Huneke: de achternaam van deze artsen. (I-9)

Uit deze beschreven periode komen enkele facetten van chronische onbegrepen pijn met regelmaat naar boven:

- De huid als bron van pijn
- De temperatuur van de pijnplaatsen in de huid.
- Verbindingen van de huid met inwendige organen of andere onderdelen van hetzelfde segment (pg.40).
- De invloed van een plaatselijk verdovingsmiddel, dat ook ontstekingsremmende eigenschappen zou bezitten.

Geen van deze elementen wordt gebruikt in de wetenschap over chronische onbegrepen pijn heden ten dage. Ze blijken van essentiële betekenis voor het begrijpen van, de diagnostiek bij en behandeling van chronische onbegrepen pijn.

Chronische onbegrepen pijn zonder vindbare afwijkingen in de tegenwoordige tijd.

Researchresultaten.

Naast de beschreven onderzoeken voor 1960 zijn er weinig nieuwe geweest, die de huid als bron van chronische pijn hebben onderzocht. Er zijn een paar in de periode 1980-1990 en één in 2008. Bij al deze is gebruik gemaakt van infrarood thermografie, waarbij de huidtemperatuur is gemeten. Volgens Baumann en Ueckert is de huidtemperatuur bij chronische onbegrepen pijn in 70% van de gevallen verlaagd. (I-40). Er is sprake van een "Cold Spot". Volgens Head staan deze zones in verbinding met inwendige organen. WERNØE toonde die relatie aan met glasaaltjes. Bij de mens werd deze relatie wel als waar aangenomen, maar wetenschappelijk was het tot 1980 (I-7) nog niet aangetoond.

In de medische wereld wordt de huid als bron van pijn niet of nauwelijks (h)erkend. Als de bron niet van inwendige organen lijkt te komen, bijvoorbeeld bij pijnklachten op de armen of benen wordt gewezen naar de spieren, het bindweefsel of de gewrichten. Bij pijn op de buik wordt gezocht naar aandoeningen **IN** de buik. Een blindedarmaandoening wordt in eerste instantie gezocht door diep op de buikwand te drukken op een speciaal punt, genoemd naar de ontdekker ervan : Mc Burney. Er wordt geen acht op geslagen, dat die blindarm ook anatomisch wel eens op een andere plaats ligt, dan normaal het geval is. Dan nog is druk op Mc.Burney's punt pijnlijk.

In 1966 publiceerde de hoogleraar vrouwenziekten Prof. Kloosterman een artikel over "Buikwandpijn". Hij constateerde, dat veel buikpijnklachten niet met het inwendige van de buik te maken had, maar met de buikwand zelf. De huid als pijngenerator is niet bij hem opgekomen. Er was een eerdere publicatie uit 1926 van J.B Carnett, die beschreef hoe pijn in de buikwand kon komen door prikkeling van kleine huidtakjes van een huidzenuw. Als je die doorsnijdt, is dan de pijn verdwenen. Een techniek, die in Amerikaanse literatuur tot op de dag van vandaag voorkomt. De diagnose wordt gesteld door (jawel) plaatselijke verdoving van de pijnlijke plaats in de huid.

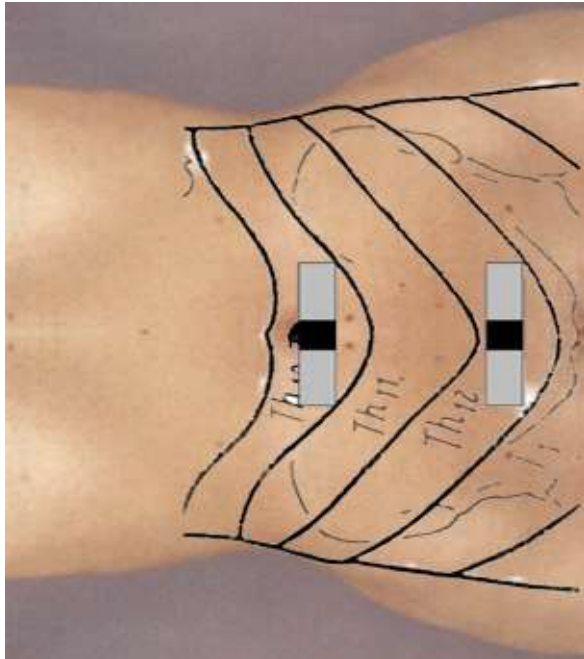
Helaas sluit die aanpak een buikaandoening niet uit, als tenminste de theorie van Head en anderen juist zou zijn. Maar zoals vermeld, was dat wetenschappelijk in 1980 nog onbevestigd.

Dus begon het onderzoek naar chronische pijn met twee onderzoeksvragen: **Kan pijn in de huid ontstaan en toch te maken hebben met andere niet zichtbare processen in inwendige organen?** De tweede vraagstelling kwam uit deze vraagstellingen voort. Als Baumann en Ueckert gelijk hebben, moeten pijnplaatsen ook meetbaar zijn met infrarood thermografie, maar **hoe gevoelig is deze apparatuur dan** ? In 1980 was daar weinig over bekend.

Moderne meetapparatuur was in die tijd net op de markt gekomen. Elke grote fabrikant van medische apparatuur had er wel een. Philips medical systems in Nederland ook. Die stelde een infrarood thermograaf voor onderzoek ter beschikking. De claim was, dat temperatuurverschillen van 0.1 °C meetbaar zouden zijn. Zou deze nauwkeurigheid voldoende zijn om biologische processen te monitoren en zo ja op welke plaatsen dan ? Om dit te kunnen beantwoorden

werden twee studies opgezet:

1. voor het meten van biologische processen via de huidtemperatuur werd een onderzoek bij zwangeren opgezet. Zwangerschap wordt als fysiologisch proces beschouwd en niet als ziekte. Als veranderingen in de fysiologische toestand van de baarmoeder alleen kunnen worden gemeten in het huidgebiedje, dat een verbinding zou hebben met de baarmoeder is die verbinding daadwerkelijk ook bij



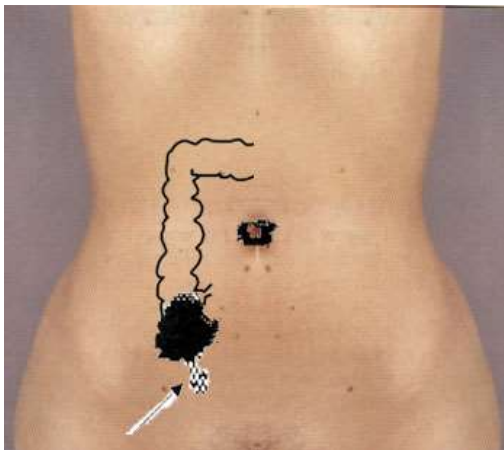
Bovenstaand plaatje is van een op de rug liggende persoon met het hoofd naar links. De lijnen, die op de huid zijn getekend, bakenen de grenzen van de huidsegmenten af. Meer over segmenten is te lezen in het Addendum. Het kleine zwarte vlakje in Th10 ligt onder de navel. Het vlakje in Th12 is het gebiedje, dat verbindingen heeft met de baarmoeder. De temperaturen in dit vlakje werden vergeleken met die van de navel en de beide grijze vlakken als controle.

de mens vastgesteld. Activiteit verandering in het orgaan is dan zichtbaar en meetbaar op de huid. Die gebeurtenissen achter de verandering worden een "viscero-cutane reflex" genoemd. Voor dat doel werden uiteindelijk 17 zwangeren gedurende hun zwangerschap begeleid en werden er bij elk bezoek infrarood metingen verricht. Het te meten gebied was bepaald aan de hand van de beschrijvingen van de professoren Hansen en Schliack (1-32) over de verbindingen van een heel bepaald huidgebied met de baarmoeder. Die verbindingen worden "segmentaal" genoemd. (Addendum pg.40). Uit het onderzoek bleek dat de huidtemperatuur in de eerste 32 weken in dat specifieke huidgebied geleidelijk steeg en vanaf de 34^e week scherp daalde.(1-6). Dat markeert de start van het bevallingsproces. Er was jaren met traditionele middelen naar dit moment gezocht, maar het werd pas bij gebruik van infrarood apparatuur en bij meting aan de huid zichtbaar.

De nauwkeurigheid van 0.1 °C leek dus voldoende om normale levensprocessen te kunnen volgen.

2. De tweede studie betrof een niet-fysiologische prikkeling van een orgaan. Om dit te toetsen werd bij een aantal vrijwilligsters, die een IUD (spiraaltje) lieten plaatsen ook de temperatuur van datzelfde gebied als bij zwangeren gemeten voor en na het plaatsen. Ook dat onderzoek kon met succes worden afgerond. De huidtemperatuur in het huidgebied horend bij de baarmoeder stijgt meer dan in de andere huidgebieden. Die temperatuurverhoging blijft aanwezig, zolang het spiraaltje in het lichaam blijft. De viscero-cutane reflex was dus ook bij de mens definitief aangetoond. Processen in de buik **kunnen** dus een verandering teweeg brengen in de huid met onder andere verandering van de huidtemperatuur. Uit de vermelde onderzoeken blijkt, dat prikkeling van inwendige organen meetbaar

is op de huid, maar het bewijst niet dat pijn zelf ook kan worden overgedragen. Dat wordt pas aangetoond in 2008 door een Deense onderzoeksgroep onder leiding van Arendt-Nielsen (1-8). Die groep heeft een onderzoek gedaan bij Stomapatiënten. Als gevolg van een darmaandoening werd bij hen een kunstmatige darmuitgang op de huid aangebracht. Die opening werd met een prikkelende stof aangeraakt. Het gevolg was een pijnlijke plek op de huid, die via het zenuwstelsel met dat stukje darm was verbonden. Ook een viscerocutane reflex dus. Daarmee werd aangetoond, dat darmprickeling pijn in de huid kon doen ontstaan. Eigenlijk was dat al heel lang bekend, maar niet herkend. Bij een blindedarmontsteking is er een pijnlijke plek in de rechter onderbuik. Druk op die plek wijst op een blindedarmaandoening. Maar men ging en gaat er nog steeds



Na blindedarmoperatie. Het zwart is de projectie van het infraroodbeeld op de gewone huid. Het pijltje wijst naar het punt van Mc Burney. Zwart is het koudste huidgebied. Ingetekend is het opstijgende been van de dikke darm

vanuit, dat pijn door druk op die plek wordt veroorzaakt, doordat er op de blindedarm zélf wordt gedrukt. Maar het bovengenoemde experiment wijst erop, dat de verergering van pijn kan ontstaan door druk en de bijbehorende rek op de pijnlijke **huidplaats** zelf (*). Ook als de blindedarm in zeldzame gevallen op een andere plaats ligt in de buik dan normaal verergert de pijn bij druk op het bekende punt. Bekijken we de huid van een patiënt, die al geopereerd was aan zo'n ontsteking en toch pijnklachten hield, dan zie je op dat drukpunt een plaats, die koud is ten opzichte van de omgeving (3.9°Celsius). In dit geval is het zelfs de koudste plaats van de buikwand. Het pijltje is de plek van dat drukpunt. Het grootste deel van de buikwand heeft een temperatuur van 33°Celsius. Het drukpunt (pijnpunt) heeft

in deze infrarood foto uit 1980 een temperatuur van 29.1 °Celsius. Dat is bijna 4 graden verschil. Het drukpunt is ontdekt door dokter Mc Burney en heet sindsdien "het punt van Mc Burney".

Verdoof je dit huidpunt met wat plaatselijk verdovingsmiddel, dan is de pijn weg. Bij een ontstoken blindedarm blijft er een zeurderige misselijk makende pijn over.

Een pijnlijk huidgebied kan dus iets te maken hebben met een proces diep in het lichaam. Head's opvatting van 80 jaar eerder werd hiermee experimenteel bevestigd. Het betekent ook, dat de mening van Prof. Kloosterman en Carnett, dat bij buikwandpijn geen inwendig buikonderzoek meer hoeft plaats te vinden niet juist en onvoldoende veilig is. Het doorsnijden van zenuwen heeft het risico, dat de draden naar het alarm worden doorgesneden en de oorzaak van het alarm wordt gemist. De oorzaak van pijn **kan** in de huid liggen, maar kan ook een reactie zijn van een dieperliggende oorzaak. De aan de onderzoeken ten grondslag liggende vraagstelling: "**Kan pijn in de huid ontstaan en toch te maken hebben met andere niet zichtbare processen in inwendige organen ?**" moet daarom met **JA** worden

beantwoord.

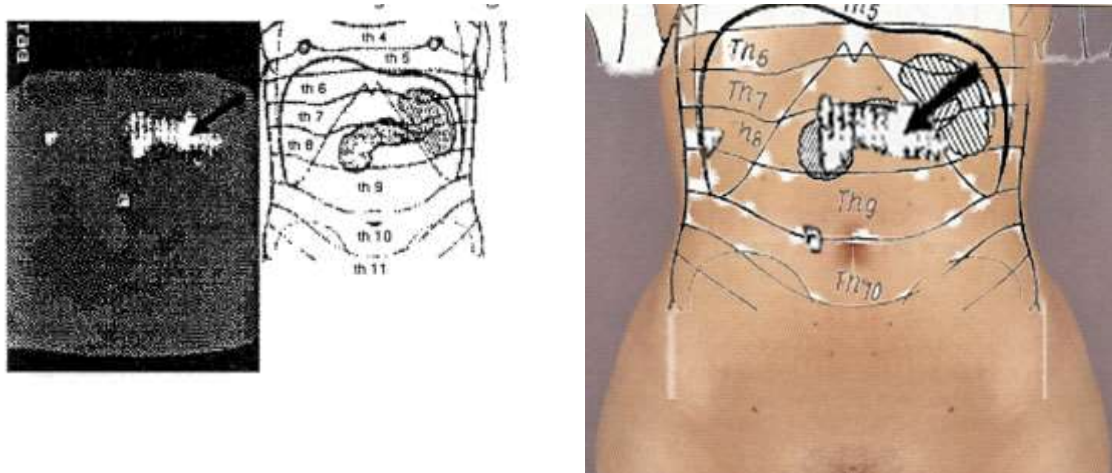
Chronische pijn in de buikwand verdient dus een grondig onderzoek naar de toestand van de buikorganen, waarbij de plaats van de pijn op de huid al een indruk kan geven over welke organen daarbij betrokken kunnen zijn.

Doorsnijden van zenuwen hoort daarbij geen overweging te zijn. Het testen met plaatselijke verdovingsvloeistoffen geeft namelijk geen indruk over wel of niet goed functioneren van de zenuwen. Het geeft informatie over het aanwezig zijn van vaatvernauwende en/of vaatverwijdende stoffen in de huid. Deze stoffen worden door de verdovingsvloeistoffen geblokkeerd.

De tweede startvraag: “**hoe gevoelig is deze apparatuur dan ?**” is met het zwangerschapsonderzoek beantwoord. De gevoeligheid van de meetapparatuur ligt op fysiologisch niveau. Dat betekent, dat **normale** veranderingen in de biologische toestand van buikorganen al zichtbaar zijn in de warmteveranderingen plaatselijk op de buikhuid.

Bij alle tot nu beschreven onderzoeken steeg de temperatuur van de huid.

Een voorbeeld van een warme pijnplaats is het thermogram van een kankergezwel in de alvleesklier:

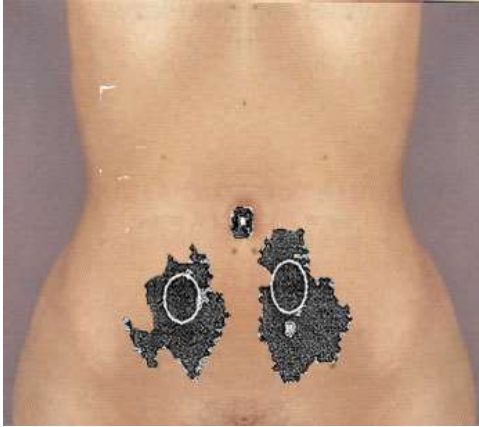


Van links naar rechts: Origineel infrarood beeld (1980). Wit is warm. Het witte gebied is het pijngebied. Midden: een tekening van de positie van de alvleesklier met aan de rechter zijde de milt. Opvallende overeenkomst tussen vorm van het witte gebied en de alvleesklier. Rechts: een lichaam met daarop geprojecteerd de tekening van de ligging van de alvleesklier en het thermogram. De pijl wijst naar het meest pijnlijke gebied.

Maar Baumann en Ueckert vonden in 1954 al, dat 70% van de pijnplaatsen op de huid niet **warm**, maar **koud** waren.

Wat betekent dat voor chronische onbegrepen pijn ?

Naar aanleiding van onbegrepen buikkachten, waarbij de pijnplaats wel kon worden aangewezen, werd een nieuw onderzoek opgezet. Ook nu weer waren 75% van de pijnplaatsen **koud**. Dat kwam overeen met de bevindingen van Baumann en Ueckert, dertig jaar eerder. De huidtemperatuur op de pijnplaats is bij chronische pijn kennelijk in de meeste gevallen gedaald. Maar in de vorige beschreven studies waren de reacties op inwendige prikkels de oorzaak van **opwarming** van de huid



Een thermogram van 1981, suggestief voor links én rechts eierstokcysten. Bij regulier onderzoek werd één cyste links gevonden. Bij operatie werd ook rechts een cyste gevonden. Het thermogram is hier op de huid geprojecteerd. Zwart op het thermogram betekent koud

Kan die temperatuurdaling ook te maken hebben met processen in de buik, zoals bij warme huidplaatsen eerder is aangetoond? In de proeffase met infrarood thermografie in 1980 werden ook in de algemene praktijk koude pijnplaatsen aangetroffen op de buikwand. Onder andere na een blindedarmoperatie en bij cysten aan de eierstokken. Op armen en benen werden koude pijnplaatsen aangetroffen na oude letsels. Dat zou erop kunnen wijzen, dat koude plaatsen als een litteken overblijven bij herstel van een oorspronkelijk warm proces. Maar iets zeggen over ingewanden zonder in de buik te kijken was in 1980 niet zo eenvoudig als nu. Eigenlijk zaten die ingewanden bij pijnonderzoek wat in de weg. Je kunt je dan het volgende afvragen: *Zijn deze bevindingen ook zo, als je niet op de*

buik gaat meten, maar bijvoorbeeld op een arm of een been?

Daarvoor werd er een andere studie opgezet: pijnplaatsen, waar geen directe relatie met ingewanden bestaat. Die liggen op de extremiteiten (armen en benen). Het voordeel van deze studie is, dat pijnplaatsen onmiddellijk kunnen worden vergeleken met dezelfde plaatsen aan de gezonde zijde van het lichaam. Ook bij deze groep bleek, dat de pijnplaatsen bij de start van het onderzoek in 75% van de gevallen koud waren ten opzichte van de gezonde, niet pijnlijke zijde.

Wat gebeurt er dan op die plaatsen? En waarom is ongeveer 75% koud ten opzichte van de omgeving?

Temperatuurverandering in de huid heeft te maken met het vrijkomen van stoffen in de huid, die een vaatverwijdende of vaatvernauwende werking hebben. De vaatverwijdende ervan worden ook in verband gebracht met ontstekingen en pijn. Wil je daar iets over weten, dan moet je gaan testen met een medicament, dat daar invloed op heeft. Voor de buikwand is dat niet gemakkelijk te doen. Er kan sprake zijn van “iets” in de buik zelf, waar geen zicht op is. Het geeft ook mogelijke risico’s voor de patiënten. Wat ben je dan aan het beïnvloeden in de buik, waar je letterlijk geen zicht op hebt? Voor de armen en benen is het gemakkelijker. Er is daar doorgaans geen direct effect van de ingewanden. Testen met een geneesmiddel is hier overzichtelijker en heeft minder risico’s.

De gedachtengang was toen (1980): door onbekende factoren is het onwillekeurige zenuwstelsel op chronische onbegrepen pijnplaatsen overactief. Dat zorgt voor samentrekking van de bloedvaten in het verzorgde gebied. Dat wordt zuurstofarm. Het uitgangspunt werd daarmee: als pijn en vaatvernauwing iets met elkaar van doen hebben, moet een doorbloedingsverbeterend middel pijn verlagend kunnen werken. In die tijd was er al enkele jaren een medicijn op de markt voor mensen met zogenoemde “etalagebenen”. Bij hen zijn er doorbloedingsstoornissen in de benen. Het middel, dat nog steeds in de handel is als Trental® is een synthetisch

familielid van coffeïne. De bijwerkingen lijken dus ook erg op die van coffeïne en daar was al veel over bekend. Zo gedacht, zo gedaan. Er waren meer dan voldoende vrijwilligers met eenzijdige chronische onbegrepen pijnklachten. Als begeleidend onderdeel van het protocol werd hier de verandering van het pijngevoel gemeten in de begrippen: gelijk gebleven, verbeterd of verslechterd.

De pijnplaatsen waren, zoals eerder vermeld, vóór de behandeling in 75% van de gevallen koud ten opzichte van de gezonde, niet pijnlijke zijde.

Na de behandeling was er geen of nauwelijks verschil tussen links en rechts. De koude pijnplaatsen waren warmer geworden en (opvallend) de warme waren kouder geworden. De pijnvering was verbeterd, al was dat laatste geen sterke bevinding (I-14). Op grond van dit onderzoek werd het gebruikte medicament als middel van eerste keus bij chronische onbegrepen pijn in de eigen praktijk ingevoerd. Het bleek voor velen voldoende.

De bevindingen konden wel de verbeterde doorbloeding verklaren, maar niet de afkoeling op plaatsen waar de pijnlijke huid warmer was dan de andere zijde.

Pas sinds enkele jaren kan de werking van Trental® als pijnstiller bij chronische onbegrepen pijn goed worden verklaard. Ook het merkwaardige verschijnsel, dat hetzelfde medicament tegelijkertijd de huidtemperatuur kan doen dalen én stijgen. Dat blijkt van belang bij de later te bespreken CRPS, de voormalige “Südeckse dystrofie”. De gestelde vragen bij de start van dit onderzoek: *“Wat gebeurt er dan op die plaatsen? En waarom is ongeveer 75% koud ten opzichte van de omgeving?”* zijn pas aan de hand van zeer recente bevindingen bij CRPS terug te voeren op literatuur van de jaren 70. Die literatuur bevat de sleutel tot het ontrafelen van het raadsel chronische pijn. De toekomst van pijnonderzoek ligt dus ver in het verleden. Het lijkt alles te maken te hebben met **koude ontstekingen**.

In deze fase van de onderzoeken is duidelijk, dat chronische pijn zich genesteld heeft in de huid. Vandaar, dat de plekken zo goed zijn aan te wijzen. Driekwart ervan is koud als gevolg van een doorbloedingsbelemmering. Die is aantoonbaar en meetbaar evenals een verbetering van de doorbloeding. Een verbetering zorgt ook voor minder pijn. De belemmering van de bloeddorstroming ontstaat door vaatvernauwing. Dat is geen vaatvernauwing door verkalking, maar één die ontstaat door verkramping als gevolg van overactiviteit van het onwillekeurige zenuwstelsel.

Oplossing van vragen leidt altijd tot nieuwe:

Waarom dan overactiviteit van het zenuwstelsel en waarom op deze plaats en niet een andere? Wat gebeurt er dan verder op deze plaats? Waarom pijn?

Ook voor de beantwoording van deze vragen is veel in historische literatuur te vinden. Als “historisch” wordt in dit boekje literatuur beschouwd, ouder dan 10 jaar. Die literatuur voldoet niet meer aan de wetenschappelijke normen van de tegenwoordige tijd. Het waarom daarvan is niet helemaal duidelijk.

In de Duitse Neuraaltherapie spreekt men over een “Stoorveld”, (I-2) dat kan ontstaan door een beschadiging, letsel, bloeding, ontsteking of breuk. Hier vindt men de aansluiting op onze huidige opvattingen: Chronische onbegrepen pijn kan ontstaan als gevolg van een beschadiging. Er is echter één essentieel verschil. In de Duitse literatuur is het Stoorveld een **ACTIEF** proces en in onze algemene opvattingen van nu is het een zinloos signaal geworden, **INACTIEF**. Voor diagnostiek

en therapie is dit een essentieel verschil. Bij een actief proces moet je voorspelbare verschijnselen kunnen vinden. Bij een inactief proces zal je (behalve littekens) niets meer kunnen vinden. Elke fysiotherapeut, manueel therapeut, chiropractiker, neuuraaltherapeut zal precies kunnen aangeven, wat hij/zij verwacht en wáár. Elke opgeleide thermografie deskundige zal kunnen vertellen, wat hij/zij zal zien. Feitelijk zou elke huisarts, opgeleid in chronische onbegrepen pijn met basis-medisch (fysisch) onderzoek hetzelfde kunnen vinden. Wetenschappelijk verantwoord of niet. Dit alles wijst op een **ACTIEF** proces. Als een “stoornis” dus.

Vindbare afwijkingen zijn onder andere:

- Vaatvernauwing
- Temperatuurdaling
- Verandering van de zuurgraad van de huid
- Verandering in de huidpotentiaal (elektrische spanning van de huid)
- Elektrische huidweerstand verandering
- Stuggere huid
- Gelosen: bolvormige zwellingen in bindweefsel en spieren
- Hyperesthesie (overgevoeligheid van de huid)
- Veranderde transpiratie
- Spierkrampen, verharde spiergedeelten

De beschadigingen kunnen lang voor de pijnklachten zijn ontstaan: in principe vanaf de geboorte. Meerdere beschadigingen kunnen elkaar versterken (sensitisatie) en daardoor een drempelwaarde overschrijden (*). Dan kunnen in het ruggenmerg de zenuwcellen ontladen en een reflexkring sluiten.(*). Je kunt zo’n reflexkring vergelijken met een telefoonoproep. Vanaf het toestel gaat een signaal naar de centrale, waar wordt overgeschakeld naar het gekozen nummer. Daar gaat de bel over. Zodra er wordt opgenomen is de kring gesloten.

In de biologische werkelijkheid gaat het heel wat ingewikkelder. Een snuifje daarvan wordt in het Addendum uitgewerkt.

Als uit deze beschadigde plekken teveel prikkels samenkomen wordt het onwillekeurige zenuwstelsel te actief. Er kan dan vaatvernauwing optreden met temperatuurdaling ter plekke als gevolg. Dit was allemaal al vóór 1970 bekend. Na 1970 kwam een heel ander onderzoeksveld in beweging.

Dat van de **Prostaglandines**.

Prostaglandines zijn heel merkwaardige lichaamseigen stoffen, die overal in het lichaam worden gevormd. Uit celwanden en cholesterol.(I-19)

Ze worden niet, zoals hormonen met het bloed door het lichaam getransporteerd, maar hebben op de plaats van vorming hun werking.(I-18). Ze werken niet op zichzelf, maar binden zich aan een uitvoerende stof als een soort buddy. De werking is niet langdurig. Ze worden weer snel afgebroken. Maar zonder prostaglandines is geen leven mogelijk. De aard van de werking wordt bepaald door de stof, waar ze zich aan binden, maar de grootte van het effect daarvan wordt door de prostaglandineconcentraties bepaald. Prostaglandines worden in verband gebracht met ontsteking, vaatverwijding en vaatvernauwing en pijn.(IV-25)

In 1969 werden twee types chemisch gesynthetiseerd. Vanaf dat moment kon men experimenteren met de werking daarvan. Daar werd zeer druk gebruik van gemaakt. Maar de uitkomsten waren zeer tegenstrijdig. Waar in het ene onderzoek een vaatvernauwing werd gemeld, was het in een ander vaatverwijding. Werd in de één slaapverwekkendheid geconstateerd, in een ander was het slapeloosheid. Het was zeer verwarrend en in de meest huidige onderzoeken is dat nog steeds zo.

In 1977 publiceerden twee farmacologen in Montreal onderzoek met een weefselpreparaat. (I-21) Dat onderzoek is niet als baanbrekend herkend, waardoor er niet veel mee is gedaan, maar is het in feite wel. Het kan vele in het lichaam voorkomende verschijnselen, die periodiek optreden, verklaren. Het kan ook verklaren, waarom een weefselbeschadiging, die gepaard gaat met zwelling, roodheid, warmte en pijn na herstel kan overgaan in een littekenachtige situatie met beperking van weefseldoorbloeding, weefselverlies (atrofie), koude en pijn. Pijn, die erger wordt bij koude, vocht, tocht en stress en blijft hangen: chronische onbegrepen pijn dus. Het kan zelfs verklaren, waarom er na een kleine beschadiging: bijvoorbeeld een kleine operatie aan de pols of na een botbreukje een ernstige aandoening kan optreden, die men vroeger Südeckse dystrofie noemde en tegenwoordig CRPS (Complex Regionaal Pijn Syndroom)(I-7). Dat is een heftig verlopende ontstekingsreactie van een gewricht en het omringende weefsel, waarvan ook de oorzaak onbekend is. Als de ontsteking is uitgeraasd, blijft er een gebied van weefselverlies, koude en pijn over. In dit weefsel zijn dezelfde ontstekingsfactoren aangetroffen, als in de acute fase. De opletende lezer zal de treffende overeenkomst hebben gezien met chronische onbegrepen pijn. Alleen bij de chronische onbegrepen pijnplaatsen is nooit gezocht naar deze ontstekingsfactoren, terwijl er in de acute fase (het letsel) wel precies dezelfde factoren worden gevormd als in de acute fase van de CRPS(I-49). (Meer hierover in het Addendum)

Dan is er nog een derde onderzoeksveld, ook sinds de jaren '70. Dat van de **infrarood thermografie**. (III-7)

Infrarood thermografie begon niet als video. Aanvankelijk werden er losse beelden gemaakt van warmte-afgeevende voorwerpen. In de begintijd was deze techniek geheim eigendom van militaire instanties. Pas in de jaren zestig werd het vrijgegeven voor civiele doeleinden. De burger mocht meeprofiteren.

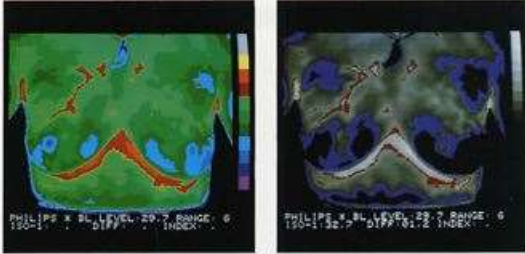
De medische wereld was toen op zoek naar een goede methode om bevolkingsgroepen te screenen op borstkanker. De elektronicabedrijven zagen daar brood in. Vanaf 1970 had elke grote fabrikant er wel een. De kosten waren hoog, uiteenlopend van 150 000 gulden (Philips) tot 350 000 gulden (Siemens). Het waren grote logge apparaten, met vloeibare stikstof gekoeld, maar wel met een absolute nauwkeurigheid van 0.1 graad Celsius.

In de tien jaar tussen 1960 en 1970 werd ongelooflijk veel onderzoek gedaan naar borstscreening. Helaas waren er teveel onjuiste kankerdiagnoses en bij de komst van de mammografie was het met de borstkanker-screening gedaan. Voor de thermografie was het een flop gebleken. Nu speelt het alleen nog een rol in combinatie met een andere vorm van screening.

De fabrikanten gingen ijverig op zoek naar andere toepassingen voor hun

apparatuur. In dit kader stelde Philips een thermograaf beschikbaar voor onderzoek naar chronische onbegrepen pijn.

Colour display. Display in ten colours provides a clear indication of temperature differences. The colour range is shown in the right-hand section of the image. The absolute black level temperature, in combination with the colour scale, permits exact quantitative temperature measurement.




Absolute black level indication eliminates the need for calibration with a separate black body, resulting in greater accuracy and shorter examination times.

Although the colour display is preferred for the majority of applications, a high resolution black/white display offers advantages in such applications as tracing the course of the vascular pattern.

The area of raised temperature in the upper part of the right breast results from a previous biopsy, and is not pathological.

Two-colour isotherms. Two isotherms can be displayed with separate colour for easy identification. The isotherm with the lower value is shown in blue, and the other in red. The isotherm width is 3% of the adjusted range, and the accuracy of the difference between the two isotherms is within 0.1 °C.

Zoals eerder beschreven waren er toen al veel bevindingen bij chronische onbegrepen pijn. En er waren temperatuurafwijkingen bij deze pijnplaatsen beschreven. Infrarood-thermografie kon de huidtemperatuur meten en in beeld brengen. De onderzoeken, die de auteur heeft gedaan stammen allemaal uit die tijd en begonnen in samenwerking met de afdeling medische fysica en de pijnpolikliniek van de Erasmus-universiteit.

Helaas heeft alle

techniek maar een beperkte levensduur en deze eerste generatie stierf tegen het einde van de 20^e eeuw bijna uit.

Inmiddels was men wel bezig met het ontwerpen van de tweede generatie infrarood camera's, die van de sensorchip zonder noodzakelijke koeling met vloeibare stikstof of vloeibare argon. Die camera's zijn inmiddels behoorlijk volwassen geworden en bieden dezelfde of betere kwaliteit als de eerste generatie. Maar het principe blijft: ze kunnen de pijnplaatsen in beeld brengen en meten. Koude of warme pijnplaatsen om het even. Een goed opgeleide en getrainde arts kan deze beelden interpreteren, zoals een goed opgeleide röntgenoloog röntgenbeelden en MRI kan interpreteren.

Dat is nog een probleem in Nederland. Thermografie wordt gebruikt bij TNO en de VU in het kader van inspanningsfysiologie en is er een hoogleraar voor. Maar er is hier slechts één opleidingscentrum, gelieerd aan een universitaire instelling.

Wereldwijd is er maar één universitair opleidingscentrum: In Sao Paulo/Brazilië. Wil je de beelden goed kunnen beoordelen, dan moet de opname aan speciale eisen voldoen. Die eisen zijn opgesteld door een handvol zeer ervaren hoogleraren, die zich al vele jaren bezig houden met het thermografisch onderzoek en het beoordelen van het beeldmateriaal. Ze zijn gepubliceerd in een zeer specialistisch wereldwijd tijdschrift "Thermology International"

Deze groep specialisten heeft zich in Europa verenigd in de "European Association of Thermology", de EAT. Een goede thermografieopname moet aan verschillende voorwaarden voldoen, opgesteld door die vereniging. Een goede thermografie beoordelaar ook.

Elk jaar geeft -onder andere- Prof. Dr. med. Marcos Brioschi hoogleraar uit SAO Paulo, die voorzitter is van de Brazilian Society of Thermology en lid van de American Academy of Thermology meerdaagse cursussen in Nederland.

De opleiding geboden in cursusvorm, betekent dus dat je jaarlijks moet bijscholen om voldoende kennis te vergaren.

De temperaturen worden gemeten aan de hand van de warmte-uitstraling van het lichaam. Thermografie is een uiterst nauwkeurige meetmethode en luchtstroming en warmteweerkaatsing beïnvloeden de resultaten sterk. Daarom levert alleen goed uitgevoerd onderzoek onder de juiste omstandigheden correcte meetwaarden.

Het zal duidelijk zijn, dat voor een goede thermografie opname een speciale ruimte moet worden ingericht. Een gewone spreekkamer is daarvoor niet geschikt.

Ook de beoordeling is niet aan iedereen toevertrouwd. Het vereist een grondige kennis van medische aandoeningen, een grondige kennis van thermografiebeelden en een grondige kennis van de techniek achter de thermografie. In Brazilië is –voor zover bekend- de enige universitaire opleiding voor medische thermografie. Die duurt twee jaar. Indien de techniek onvoldoende beheerst wordt, geeft dit een probleem voor de beoordeling.

Videothermografie is een uitstekend hulpmiddel, goedkoop, veilig en betrouwbaar bij chronische onbegrepen pijn en (dreigende CRPS). Ook dat vereist opleiding en expertise. Eén enkel plaatje is zelden voldoende om een diagnose aan te vullen, te bevestigen of te ontkennen. Je ziet namelijk geen structuren, maar alleen FUNCTIES. Een functie kan normaal of voorbijgaand zijn en dat zegt op zich niet zoveel. Een functie, die wijzigt door bijvoorbeeld een belastingtest of een medicament zegt veel meer. Je kunt de aard van de verandering zien op een thermogram. Een goede onderzoeker maakt dan ook (bijna) altijd een belastingtest. Slechts in een enkel geval kan daarvan worden afgezien.

Bij chronische onbegrepen pijn kan het verschil worden gemaakt tussen koude en warme pijnplaatsen. Daar zijn geen andere onderzoeksmogelijkheden voor. Met een belastingtest kan het worden onderscheiden van een dreigende CRPS.

Het kan een beginnende CRPS aantonen en een actieve CRPS bevestigen.

Behandelingsmethoden kunnen worden getoetst en (beginnend) herstel kan worden vastgesteld.

De toekomst voor diagnostiek is hiermee begonnen, maar het maakt op dit moment (nog) geen deel uit van de gangbare opvattingen.

Pijndiagnostiek van de tegenwoordige tijd

Pijndiagnostiek is net als elke andere diagnostiek te verdelen in drie groepen:

1. Anamnese : de medische vragenlijst, die een dokter doorloopt na het aanhoren van de klacht(en)
2. Fysische diagnostiek : een algemeen onderzoek, dat een dokter met eenvoudige middelen in zijn eigen spreekkamer kan uitvoeren: kijken, horen, tasten, voelen, testen.
3. Aanvullend technisch onderzoek: laboratorium, röntgen, MRI

Op het gebied van Pijndiagnostiek is nog veel te winnen. In het algemeen is de anamnese op een totaalscreening gericht en wordt er geen specifieke vragenlijst voor chronische onbegrepen pijn gehanteerd, voor zover die er al is. Zo kunnen er vragen worden gesteld over letsels (ook lang geleden), die nog niet in het dossier zijn opgenomen, bestaande littekens en operaties. Elke operatie laat littekens achter, ook als ze niet te zien zijn met het blote oog. Ook kunnen vragen worden gesteld over aard van de pijn (brandend, knijpend, dof, zeurend, krampend, borend of stekend). Elk type pijn heeft zijn eigen karakteristieken.

Fysische diagnostiek is meer of minder uitgebreid, naarmate de arts meer in het onderwerp is ingevoerd. Doorgaans gaat de arts uit van een bestaande vooronderstelling. Namelijk, dat er geen medisch probleem is, als een globale medische screening is uitgevoerd zonder aanwijzing voor een onderliggende ziekte. Dan is het een ongevaarlijke en lastige resttoestand of een voorbijgaande aandoening van het bewegingsapparaat. Maar dat is niet genoeg.

Op pagina 16 staat de lijst van vindbare afwijkingen. Afwijkingen, die bij de meeste artsen niet (goed) bekend zijn, maar bij de meeste fysiotherapeuten wel.

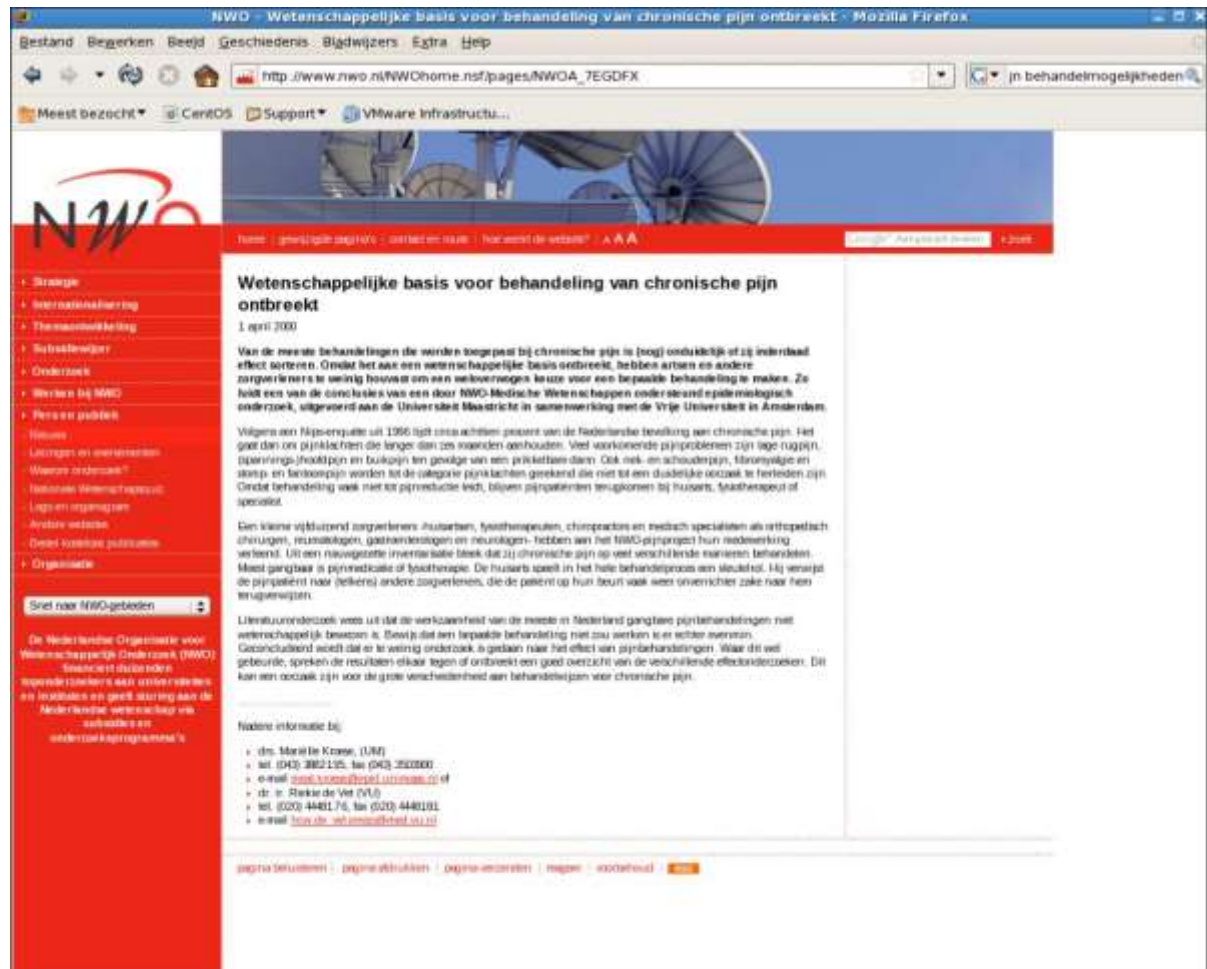
Aanvullend technisch onderzoek. Bij chronische onbegrepen pijn is alles negatief. Er wordt niets gevonden. Daarmee wordt de diagnose chronische onbegrepen pijn bij "Uitsluiting" vastgesteld. Meestal na een langdurig, belastend en kostbaar onderzoeksprogramma.

Pijntherapie van de tegenwoordige tijd

Deze therapie kan in twee stromingen worden onderscheiden: de reguliere en de complementaire. De complementaire therapie omvat een enorm veld van behandelingsvormen voortgekomen uit oude culturen en soms al vele duizenden jaren oud. Soms voortgekomen uit wilde hersenspinsels en commerciële belangen. Sommige staan beschreven in oude geschriften, die in hun tijd als wetenschappelijk of tenminste als "best practices" konden worden beschouwd. Andere hebben nauwelijks een beschreven achtergrond. De bekendste ervan voor pijnbehandeling zijn homeopathie, neurale therapie en acupunctuur. Vanuit de bewegingsleer chiropraxie, osteopathie en manuele therapie. Op allemaal is wat aan te merken, maar er zijn ook vanuit modern wetenschappelijk oogpunt bekeken positieve elementen. Van al deze technieken lijkt de homeopathie voor pijnbehandeling het minst effectief en de neurale therapie(1-38) en manuele therapie(1-57) het best

verklaarbaar.

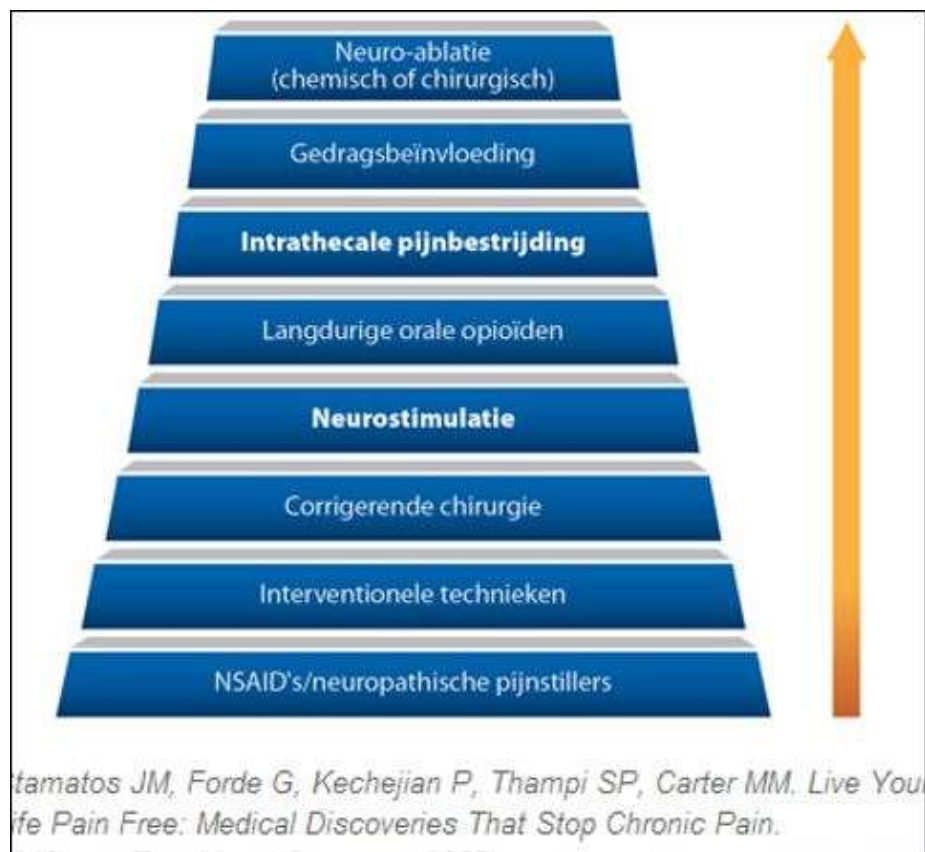
Maar de reguliere behandelaanpak is niet veel beter. Zo kan de NWO (De Nederlandse Organisatie voor Wetenschappelijk Onderzoek) op haar website in



2000 melden na een onderzoek van de universiteit van Maastricht, dat behandelingen louter “Trial and Error” zijn, zonder voldoende wetenschappelijke onderbouwing. Op deze markt zijn er zelfs tallozen bezig zonder enige wetenschappelijke onderbouwing, zoals uit bovenstaande website blijkt. Er is wel een standaardisatie voor behandelingen, maar dat zegt niks over de wetenschappelijke achtergrond ervan. Een gedeelte is in het voorgaande al behandeld.

In 1986 werd de officiële trend gezet: In het Rapport Pijnbehandeling werd het standpunt verwoord, dat ook nu nog zichtbaar is in de IASP definitie. Chronische onbegrepen pijn is een niet meer relevant (lees: niet actief) signaal, dat door onbekende omstandigheden is blijven bestaan. De voorkeursbehandeling is die via psychologische weg. Maar ook deze weg is niet wetenschappelijk getoetst. Ook niet op effectiviteit en doelmatigheid. In wetenschappelijke zin is er dus geen verschil te vinden tussen complementaire aanpak en reguliere aanpak. De complementaire behandeling heeft vaak nog het voordeel een beschreven en uitgebreide “Best Practice” te bezitten.

Wel is er een behandelprotocol:



Opvallend in dit protocol is dat de officieel ondersteunde behandelwijze:

“Gedragsbeïnvloeding” als op één na laatste in de behandelingsreeks staat.

In Nederland staat de psychologische benadering nogal bovenaan. Het is opmerkelijk, dat die in bovenstaand protocol als op één na de laatste wordt genoemd.

De eerste is de medicijnverstrekking met vooral prostaglandine synthaseremmers (aspirine, diclofenac en paracetamol) en antidepressie medicijnen, die in de hersenen pijn dempen.

Dan twee vormen van chirurgisch ingrijpen, die vaak neerkomen op het doorsnijden van zenuwen en verwijderen van lelijke littekens.

Dan beïnvloeding met een TENS apparaat, waarvan niemand op wetenschappelijke gronden weet hoe het werkt, waar je de elektroden moet zetten, hoe hoog de frequentie moet zijn en hoe hoog de sterkte. Conclusie: iedereen doet maar wat.

Het is een vorm van elektro-acupunctuur. Een andere vorm van neurostimulatie is een directe prikkeling op het ruggenmerg door daar elektrodes te plaatsen. In principe kunnen de elektrodes daarna niet meer verwijderd worden. Er zijn redelijk tot goede resultaten mee gemeld, maar het vereist een neurochirurgische operatie. De volgende in de lijst is de toediening van opiumachtige medicamenten. Zij blokkeren de werking van prostaglandines in het centrale zenuwstelsel.

Het nadeel is de verslavende werking en de nogal stevige bijwerkingen van morfine. Volgens de voorstanders valt het met verslaving en bijwerkingen erg mee bij chronische onbegrepen pijn. Als dat waar is, pleit dat tegen een psychische bron

van deze pijn. Dan mag je juiste versnelde verslaving, afhankelijkheid en bijwerkingen verwachten.

Een volgende stap is een infuus met continu morfine achtige stoffen gedruppeld op het ruggenmerg. Het heeft in principe dezelfde nadelen als implantatie van elektroden en morfine.

De laatste stap is vernietiging van zenuwweefsel, waarbij helemaal niemand meer weet wat de gevolgen kunnen zijn.

Al deze therapieën kunnen in gespecialiseerde pijncentra, meestal verbonden aan universitaire instellingen worden verricht. Buiten deze centra zijn er nog enkele andere gespecialiseerde centra te vinden.

Daarbuiten zijn er talloze aanbieders van pijnbestrijding, die aansporen het niet meer te “pikken” en die een pijnvrij bestaan beloven.

Ze weten niet meer dan de rest!

Samengevat: niemand weet, wat hij feitelijk doet, anders dan pijnbestrijding en soms zelfs dat niet. Het waarom en waarom niet is niet anders dan 50 jaar geleden. Alleen de technische know how is sterk vooruitgegaan. Dus het is feitelijk niet anders geworden dan in het NWO bericht van 2000 is aangegeven.

In het Rapport Pijnbehandeling genoemde specialisaties:

De bereikbaarheid van de informatie van universitaire pijncentra, toch de speerpunten van onderzoek is mager. De specialisatie is vaak vaag aangegeven op de website. Je kunt er alle kanten mee uit. Dat is niet echt specialisatie. Op een verzoek om nadere specificatie heeft alleen de universiteit van Utrecht gereageerd. Maar ook zij zijn niet gespecialiseerd in Chronische onbegrepen pijn zonder bekende aandoening. Weliswaar zijn ze wel gespecialiseerd in de neuropathische pijn: pijn die ontstaat door zenuwbeschadiging en is waarschijnlijk de chronische onbegrepen pijn ook neuropathisch. Maar per definitie wordt chronische onbegrepen pijn niet beschouwd als pijn ten gevolge van zenuwbeschadiging. Het wordt beschouwd als een zinloze restsituatie. Alleen de Erasmusuniversiteit is gespecialiseerd in Chronische onbegrepen pijn, zij het een zeer speciale vorm daarvan. Dus geen van alle houdt zich bezig met onderzoek naar het omvangrijkste medische probleem van deze tijd.

Een aparte alinea wordt gewijd aan TENS



TENS

Een aparte alinea voor TENS. Dat betekent “Transcutaneous electrical nerve stimulation” ofwel prikkeling van zenuwen door de huid heen. Waarom een aparte alinea ?

De apparaatjes worden vrijelijk verkocht met vaak een minimale bijsluiter. Dat laatste kan ook haast niet anders, want kennis over wat er gebeurt, is bij de fabrikanten nauwelijks aanwezig. Bij artsen is die kennis er overigens ook vaak niet. Het kan vermindering van pijn geven.

Wat denkt men dat TENS doet en wat gebeurt er werkelijk?

Dat is knap ingewikkeld en veel lastiger dan het lijkt. Een aantal ook lastige begrippen komen nu voorbij.

In de pijnwereld spreekt men over nociceptieve pijn en neuropathische pijn.

Nociceptieve pijn kan gedefinieerd worden als: pijn, die ontstaat om het lichaam te beschermen tegen weefselbeschadiging. Als er iets in het weefsel gebeurt, dat schade dreigt op te leveren worden er zenuwvezels geactiveerd. Afhankelijk van de prikkel zijn dat verschillende soorten zenuwvezels. Uitgaande van de definitie zijn de zenuwvezels in deze gevallen **onbeschadigd**.

Bij **neuropathische** pijn zijn de zenuwvezels al wél **beschadigd** door bijvoorbeeld een bloeding, ontsteking of letsel. Bescherming tegen dreigende beschadiging is er in dit geval niet meer bij. De beschadiging is er al en de pijn is het gevolg.

Het is duidelijk, dat nociceptieve pijn spontaan ophoudt als de prikkel verdwijnt.

Neuropathische pijn houdt niet zo snel op, omdat de zenuw zelf al beschadigd is.

TENS voor een nociceptieve pijn is daarmee niet echt zinvol. Die pijn gaat vaak spontaan over en verdwijnt zeker, als de oorzaak ophoudt te bestaan.

Dus TENS is theoretisch het meest geschikt voor Neuropathische pijn. Maar is dit in de praktijk wel zo? Weliswaar kan deze pijn blijven bestaan, ook als de

beschadigende factor is verdwenen. De zenuw is immers kapot. Maar wat gebeurt er met een zenuw die beschadigd raakt? In een vereenvoudigd model kan men een zenuw zien als een stroomdraad. Die bestaat er dan in twee soorten: geïsoleerde draden en blanke draden. De geïsoleerde zijn relatief dik en de ongeïsoleerde dun.

Ook in het lichaam komen dit soort draden voor. De geïsoleerde draden geleiden sneller dan de blanke draden. Zij spelen vooral een rol in nociceptieve pijn.

De blanke draden eindigen overal in het weefsel en spelen vooral een rol bij neuropathische pijn. Een nociceptieve vezel kan blanke-draad eigenschappen krijgen door verlies van de isolatie.

De naam TENS suggereert een directe activering van zenuwvezels. Dat zouden dan de geïsoleerde moeten zijn. Prikkeling van de blanke draden geeft een erg onplezierig gevoel: hitte of pijn en dat wil je niet als Tensgebruiker.

Er is dus een vreemde situatie: prikkeling van de intacte geïsoleerde vezels lijkt niet zinvol en prikkeling van de blanke draden is onaangenaam.

Er is een ontsnapping aan dit dilemma: jaren geleden is de Nobelprijs uitgereikt wegens de publicatie van het volgende model: "De Gate theorie".

Prikkeling van de dikke vezels remt de aankomst in het centrale zenuwstelsel (hersenen en ruggenmerg) van de prikkel van de dunne vezels.

Het lijkt als de rit van twee treinen: een sneltrein en een boemel. De sneltrein passeert als eerste en gooit de wissels om. De boemel moet die eerst terugzetten en komt dus veel te laat op het station. Het perron is al bezet door de sneltrein.

Dus theoretisch kan prikkeling via het dikvezelige systeem een centrale remming

geven van het dunvezelige. TENS kan daarmee nuttig zijn voor neuropathische pijn. Theoretisch.! Zenuwcellen gedragen zich als een condensator: ze worden opgeladen en bij een bepaalde drempel ontladen ze zich. Dat heet een actiepotentiaal. De zenuwvezel, die geprikkeld wordt, maakt deel uit van de zenuwcel. In de literatuur is geen verschil te vinden in het gedrag van zenuwcellen van het geïsoleerde systeem en dat van het ongeïsoleerde. Er is verschil in geleidingssnelheid, maar niet in de hoogte en duur van de ontlading.



Hoe maakt nu een TENS verschil tussen dikke en dunne vezels? Als er geen verschil zou zijn, is prikkeling van de dikke vezels het meest gunstig bij pijn. Dat remt immers het effect van de pijnprikkels (vorige alinea).

De hoogste frequentie van het apparaat zou dan het handigste zijn. Hoe meer remmende prikkels hoe beter.. Waarom dan al die lagere instellingen dan de maximale 200 ??? En waarom dan twee elektroden en niet één met een goed geleidende

onderlaag voor het lichaam als tweede ?

Dit is raadsel nummer 1. Raadsel nummer 2 is ingewikkelder: de vorm van de elektrische prikkel: een zogenaamde blok-naald puls. (zie hiernaast). Waarom voor deze puls gekozen is, weet ook geen fabrikant. Het is afkomstig uit de elektro-acupunctuur en de theorie is, dat de naaldvorm afhankelijk is van het weefsel, waar de puls op is gericht. De energie, die op het weefsel terecht komt is daarmee sterk wisselend. Dat levert samen met de instelbare intensiteitsknop een totaal onvoorspelbare uitkomst op, die per plaats en sessie kan verschillen. Het enige, dat duidelijk is, dat de positieve elektrode positief is en de negatieve elektrode negatief. Ook, dat de netto geleverde energie zeer gering is. Dat is in feite het oppervlak van het blok minus het oppervlak van de naald. Met integraalberekening zou dat berekend kunnen worden in een proefopstelling, maar als juist is, wat gesteld wordt, is het bij elke patiënt op elke wisselende plaats en per sessie verschillend. Daar komt nog bij dat –uiteraard- het effect op de negatieve elektrode precies is omgekeerd ten opzichte van de positieve. De blokpuls is daar een naaldpuls en de naaldpuls een blokpuls. Tenslotte is er nog het effect van het inschakelen en uitschakelen van de apparatuur. Uit de medische fysica is bekend, dat het uitschakelen een omgekeerd effect heeft als het inschakelen. Dus bij uitschakelen keren alle effecten nog een keer om. Dat een zo kleine energiehoeveelheid door de huid heen kan komen is al zeer dubieus. Dat die dan ook nog een zenuw kan bereiken is twee en dan nog zodanig kan prikkelen, dat het spanningsverschil tussen de buitenwand van de zenuwcel kan oplopen van -70 millivolt naar -50 millivolt, zodat een actiepotentiaal kan ontstaan is drie. Kortom het lijkt een magisch gebeuren, rijp voor de vereniging tegen de kwakzalverij. Maar toch is het de vraag of je die conclusie wel mag trekken. Het denkmodel kan verkeerd zijn. Wat kan dan wel gebeuren?

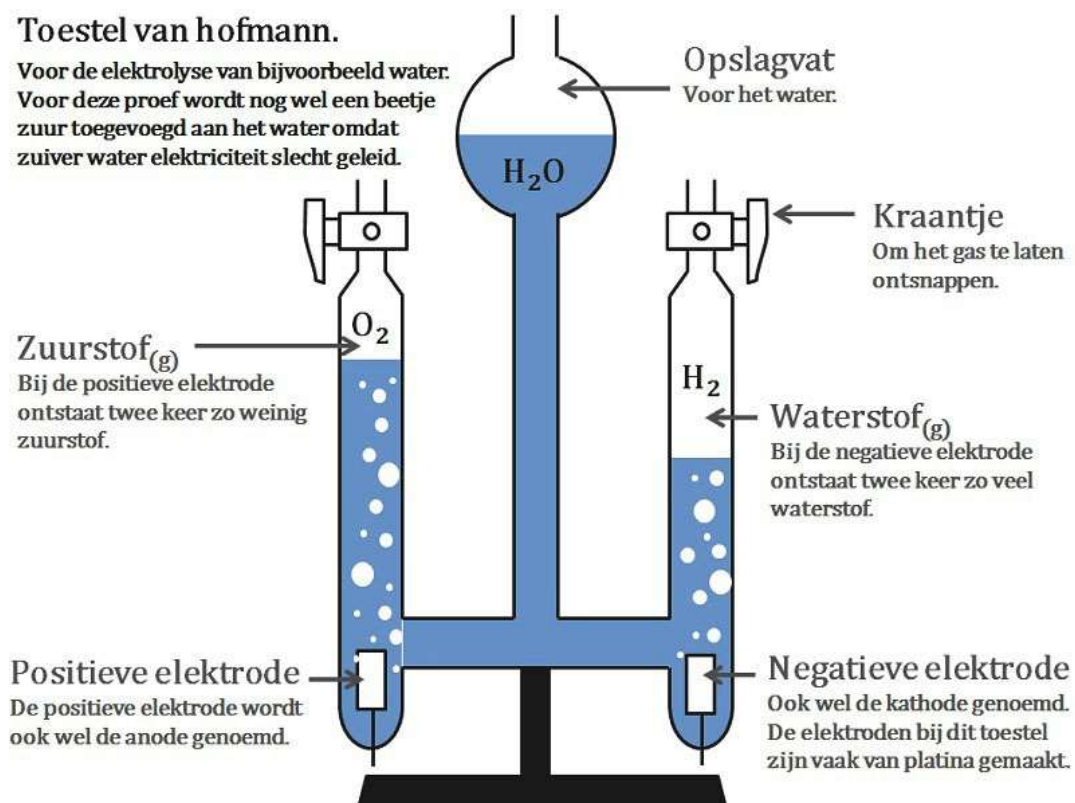
Ook het volgende is een denkmodel, maar op basis van het voorgaande zou een TENS niet meer effect kunnen geven dan een wichelroede.

Hoe het ook zij. De anode (positieve elektrode) is positief. Dat trekt negatieve ionen aan in het weefsel. Denk aan een zoutoplossing, waarin twee elektroden staan. Zet er stroom op en bij de positieve elektrode borrelt zuurstof op. Bij de negatieve: waterstof. De negatieve zuurstofionen worden aangetrokken door de anode en de positieve waterstofionen door de kathode.

Het menselijk lichaam bevat ruim 40 liter vloeistof. In feite zout water. Dat geleidt goed. Dus kleine stroompjes lijken daarmee niet onmogelijk. De anode trekt zuurstofionen aan en de kathode waterstofionen. Tot zover net als in het voorbeeld. Maar wat kan er dan gebeuren?

Toestel van hofmann.

Voor de elektrolyse van bijvoorbeeld water. Voor deze proef wordt nog wel een beetje zuur toegevoegd aan het water omdat zuiver water elektriciteit slecht geleid.



Beeld van www.4nix.nl

Op de plek van de zuurstofionen worden vaatvernauwende prostaglandines gevormd en op de plek van de waterstofionen vaatverwijdende. Dat is te meten met infrarood thermografie. Maar de vaatvernauwende hebben ook een prikkelende werking op de zenuwvezels in en direct onder de huid en de vaatverwijdende remmen juist die prikkeling. (Hoe dat werkt wordt verder in het Addendum uitgelegd). Zo is wel een invloed van TENS denkbaar, maar zeker niet via directe zenuwstimulatie. Resteren nog wel de basisproblemen van de onvoorspelbare instellingen en elektrodeplaatsingen van TENS.

Bijwerkingen Wat is theoretisch het gevaar van bijwerkingen: etsing van weefsel.

Zowel de zuurstofionen als de waterstofionen zijn zeer agressief en instabiel. Zolang er evenveel gevormd wordt als ter plaatse kan worden weggevangen is er geen overschot. Zodra een overschot ontstaat, kan celbeschadiging plaats vinden met littekenvorming. Een potentiële nieuwe bron voor een chronische onbegrepen pijnplaats, verergering dus. Dus theoretisch is TENS bij onoordeelkundig gebruik niet ongevaarlijk.

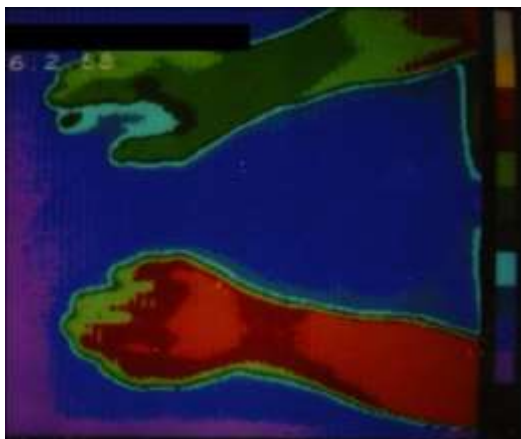
De toekomst die er al is

Onderzoeksresultaten.

In het laatste pijncongres in september 2016 werd een presentatie gehouden over de laatste ontwikkelingen. Aan bod kwamen de laatste ontdekkingen over ontstekingseffecten in het hele zenuwstelsel tot in de hersenen aan toe. Dat zou de aanzet kunnen geven tot het ontwikkelen van nieuwe medicijnen, maar ook tot nieuwe diagnostiek. Sinds enige jaren worden ontstekingsprocessen in het centrale zenuwstelsel al beschreven (III-39). Sinds kort ook op plaatsen in de hersenen zelf. Ontstekingen gaan in de actieve fase gepaard met zwelling, warmte, pijn en functieverlies. Niet alleen in het zenuwstelsel, maar ook in de periferie, in het omringende weefsel. In de resttoestand van een ontsteking kunnen littekens ontstaan. Daarvan is alleen bij CRPS aangetoond, dat daar dezelfde ontstekingsfactoren als in de acute fase nog aanwezig zijn, ook al is het CRPS gebied dan koud (I-49). Warmte is te meten. De koude in de resttoestand ook.

Diagnostiek

Zoals eerder beschreven bij onderzoek van het verleden en heden is er inmiddels een goed alternatief, waarmee de diagnose “Gericht”, dus niet “bij uitsluiting” kan worden vastgesteld zonder een langdurig, belastend en kostbaar ander onderzoek. Dat onderzoek is niet algemeen bekend en wordt dus ook niet of nauwelijks gebruikt: **Infrarood thermografie.(III-19)**



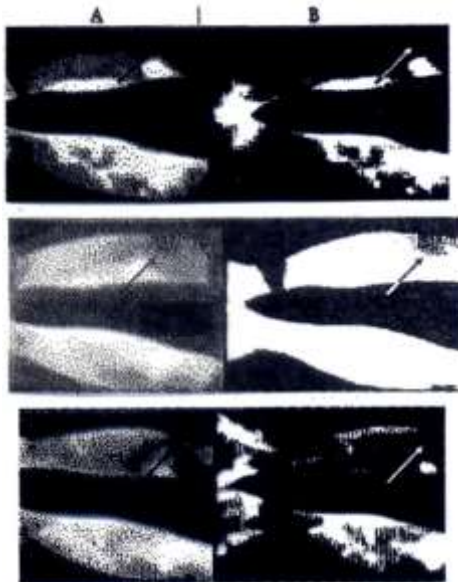
Net als bij röntgen is hierbij een goede opleiding noodzakelijk. De interpretatie van thermografiebeelden is specialistisch werk. Het “er-even-bijdoen” is even risicovol als een foute diagnose. Bij CRPS is het een diagnostisch instrument van voorkeur, naast de vragenlijsten en het fysisch onderzoek.

Deze diagnostiek is dan ook uitgebreid beschreven in de onderzoeksgegevens in het hoofdstuk over de tegenwoordige tijd. In tegenstelling tot Röntgen, Ct-scan en

MRI maakt thermografie alléén functieplaatjes van de huid. Géén plaatjes van organen of structuren ónder de huid, zoals mammografie. De huid straalt warmte uit, net als huizen of warme apparaten. Warmte is infrarood licht met een golflengte die dicht tegen het zichtbare licht aanligt, maar er wel net buiten. Daarom kunnen wij het niet met het blote oog zien. De apparatuur voor medische

thermografie is daarop ingesteld. (III-7) Zo kunnen we het met een technisch hulpmiddel toch waarnemen. Bovenstaande foto is zo'n beeld uit 1980. In de originele opname is elk thermografisch beeld grijs. De computer maakt van elk temperatuurgebiedje een gekleurd gebied. Blauw is hier de laagste temperatuur en lichtrood de hoogste. In dit plaatje is te zien, dat de rechter arm kouder is dan de linker. Een gezonde situatie heeft een symmetrisch beeld. Zulke plaatjes kunnen van alle lichaamsdelen worden gemaakt.

Hieronder een typisch voorbeeld van chronische onbegrepen pijn (1981). Opname van een onderarm van een bloemenhandelaar. Eigen bedrijf. Gevallen over een emmer. Gevolg linker onderarm breuk bij de elleboog. Doordat bij deze opname gebruik is gemaakt van een spiegel op de hangende camera is rechts op de foto in werkelijkheid links! Let op het horloge om de linker pols (B2). Het lijkt de rechter arm, maar is de linker. Door een orthopeed behandeld. Klinisch fraai genezen. Toch veel klachten behouden met name bij koude, vocht en krachtsbelasting. Verbetering in rust. Ernstig beperkt in het uitoefenen van zijn bedrijf.



Toelichting:

Onder de linker kolom A de originele thermogrammen (grijs). Van boven naar beneden: onder normale belasting, na rust, na matige belasting.

Onder de rechter kolom: dezelfde plaatjes na invoer van een "drempelwaarde": alle waarden beneden een ingestelde temperatuur zijn weg gefilterd. Het beeld wordt zo duidelijker. Wit is een normale temperatuur en dus een normale doorbloeding. Zwart is minder doorbloed en dus kouder. Het pijltje geeft de voormalige breukplaats aan.

Zelfs in de rustfase is het oude breukgebied nog kouder dan de omgeving. Bij belasting ontstaat er een groot verschil tussen links en rechts ten nadele van rechts. Dan is er ook veel meer pijn.

Niet in de protocollen genoemde behandelingswijzen

Pijntherapie niet medicamenteus (met injecties)



In de therapie van nu is sprake van protocollaire behandelmethoden. Er zijn ook niet-protocollaire behandelmethoden.

Daar is één behandelmethode bij, die al meer dan honderd jaar wordt toegepast en ook zeer uitgebreid is beschreven. Gedeelten van die beschreven behandelingen worden ook in gespecialiseerde (waaronder universitaire)

centra toegepast. Strikt genomen valt ook deze methode onder de –niet wetenschappelijk bewezen- complementaire, ook wel alternatief genoemde, geneeskunde.

Een vreemde situatie. In Nederland werken er zo'n dertig goed opgeleide artsen, die na hun artsenstudie nog een aanvullende opleiding van twee tot drie jaar hebben gevolgd, meestal in Duitsland. Een deel daarvan is goed georganiseerd, met nascholingsverplichting en een klachtenregeling. Die heten hier alternatief werkend arts en zij worden door de medische beroepsgroep met een scheef oog aangekeken. Hun therapie wordt Neuraaltherapie(I-39) genoemd.

In feite gaat het om goed geplaatste plaatselijk-verdovende injecties in de zo genoemde "Stoornissen". Die zijn eerder in dit boekje al aan de orde geweest. Anesthesisten doen (ook in academische ziekenhuizen) hetzelfde, maar meestal gericht op zenuwknopen (ganglia) en daar heet het ineens normale geneeskunde. Maar de medische beschrijving van deze techniek ligt al een twintigtal jaren vóór er de term neuraaltherapie aan werd gegeven...

Daarom wordt er hier een beetje dieper op in gegaan. In het Addendum (Deel II) wordt ingegaan op het farmacologische werkingsmechanisme, de effecten via blokkering van de zenuwvezels, de reactie van het zenuwstelsel en de biochemische reactie in het weefsel, waar de stoornis, die geblokkeerd wordt, zich bevindt.

Al die processen zijn gelijk, waar de injectie dan ook plaats vindt. De reguliere geneeskunde maakt er gebruik van en daarom hoort Neuraaltherapie gewoon thuis als specialisme binnen de reguliere geneeskunde. Het alternatief is het te beschouwen als niet regulier en dan zou het zeker niet binnen academische setting moeten worden toegepast. Het is het één of het ander.

De therapie heeft twee merkwaardige effecten: de werkingsduur is langer dan de levensduur van het medicament. Ten tweede: bij herhaling van de behandeling neemt de werkingsduur toe, naar het lijkt volgens een exponentiële curve.

Van deze vloeistoffen wordt bovendien gemeld, dat ze een ontstekingsremmend effect zouden hebben. Gezien de aard van het middel is dat niet onwaarschijnlijk.

Waarom dan toch deze oude therapie binnen het kader van de "toekomst, die er al is" ?

Omdat deze therapie een belangrijke invloed kán hebben binnen het behandelingskader van chronische onbegrepen pijn, maar het nog nauwelijks heeft. Vooral door onbekendheid. Wetenschappelijk onderzoek is juist op deze complementaire therapie goed mogelijk en gewenst. De therapie is er dus al, maar moet nog beter worden onderbouwd. Datzelfde geldt voor de blokkades in de reguliere geneeskunde.

Pijntherapie medicamenteus (met pillen)

Een tweede vorm van therapie die er al is, maar niet wordt gebruikt, is een medicamenteuze therapie. Terwijl de diagnostiek er nu helemaal is en ook een op deze diagnostiek gebaseerde therapie al dertig jaar voorhanden is. Het medicijn is gewoon in Nederland verkrijgbaar en is nog goedkoop ook, omdat de patentperiode inmiddels is verlopen. De bijwerkingen zijn niet gevaarlijker en soms zelf veel minder gevaarlijk dan de alternatieven.

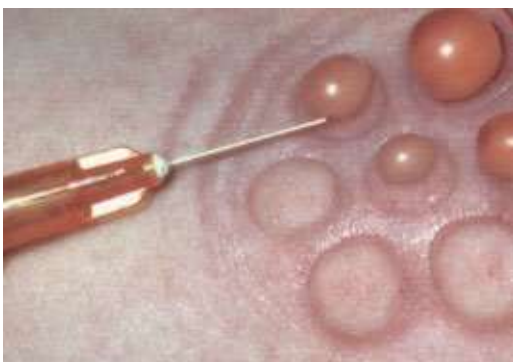
Dat middel heet Pentoxifylline, ook wel PTX genoemd (). Het is in de handel onder

de merknaam TRENTAL^R. Al dertig jaar is het beproefd wegens de verbetering van de vaatdoorbloeding. De laatste paar jaar is er erg veel literatuur uit het laboratorium over de ontstekingsremmende werking ervan (1-61). En een ontstekingsremming specifiek van die eiwitten, die bij CRPS een rol spelen én een rol spelen bij de ontdekte ontstekingsprocessen in het centrale zenuwstelsel. Het is wel erg toevallig, als dát toeval zou zijn. Dat middel is bij een onderzoek bij mensen gebruikt bij chronische onbegrepen pijn in 1989. Het bleek een significante verbetering te geven, zowel bij koude pijngebieden als bij warme pijngebieden. Dat laatste kon toen niet worden verklaard, maar nu wellicht wel. Er zijn duurdere middelen nu beschikbaar: op jaarbasis kosten die tussen de 30 000 en 40 000 euro per persoon. Dat is teveel voor grootschalig onderzoek, maar PTX is dat niet. Dat kost ongeveer 250 euro per persoon op jaarbasis. Overigens is TRENTAL^R géén zelfzorgmedicijn. Het moet door een arts worden voorgeschreven onder de voorwaarden, die de geneesmiddelenwet stelt! Alleen daardoor kan het veilig worden gebruikt.

Wat kan er in de research met deze resultaten worden gedaan?

Als men al uitgaat van het bestaan van ontstekingsprocessen in het centrale zenuwstelsel, dan kan men zich de vraag stellen: *wat gebeurt er dan op de pijnplaats zelf, in het weefsel, waarin de zenuwuiteinden uitmonden*, want een ontsteking in het centrale zenuwstelsel ontstaat niet uit zichzelf. Een ontsteking in het weefsel rondom de zenuwvezels kan die vezels beschadigen. Dat is ook het idee achter de CRPS. Beschadiging van de vezels zelf is ook beschreven bij bloeditstoringen er omheen. *Wat voor stoffen worden er daar dan gevormd? Lijken die op de ontstekingsbevorderende eiwitten van de CRPS? Zo ja, wat kun je er mee doen? En als er sprake is van vaatvernauwing en verslechterde doorbloeding, zoals oude literatuur aangeeft? Hoe kun je dat allemaal onderzoeken en wat kun je er dan aan doen?*

In de eerste plaats nagaan of er ontsteking is rond de zenuwvezels, waardoor overdracht naar het centrale zenuwstelsel kan plaatsvinden. Daarvoor kan dezelfde techniek (Blisters: zie plaatje) gebruikt worden, die in 1968 al is beschreven en ook



Beeld van de omslag van de dissertatie van Prof. dr. F.J.P.M. Huygen, 2004

bij dystrofie (1998) en CRPS (2001, 2008) is gebruikt.

Dus niemand hoeft met lege handen te staan. Er bestaat al lang een nieuwe techniek, die warmte of doorbloedingsproblemen kan opsporen en meten. (ook al gebruikt in 1993). Ook over de stoffen, die in die weefsels kunnen voorkomen is veel bekend.

In de tweede plaats kan onderzoek plaatsvinden naar de effecten van neurale therapie en de processen, die zich

afspelen in het weefsel na toediening van de lokaal-anesthetica.

En tenslotte in de derde plaats gewoon de literatuur nalopen, waarin onderzoek met (Pentoxifylline) PTX is vermeld. Zelfs bij een dierexperimenteel onderzoek stelt

een auteur de vraag of het niet eens tijd wordt dit middel bij de mens toe te passen. Ook dat is al eens gebeurd. Waar is het wachten op ?

Conclusie over het voorgaande: Er is geen enkele reden om als behandelaar zich aan de haren uit het moeras van chronische onbegrepen pijn te trekken of wanhopig te worden. Er is alle reden voor onderzoekers om eens na te gaan of de pijnplaatsen bij chronisch pijnlijden niet dezelfde ontstekingsfactoren bevatten als een koude CRPS. Er is alle reden voor verzekeraars zich eens achter de oren te krabben of er niet één centrum moet komen, dat de leiding heeft over chronisch pijnonderzoek. Het kan een slordige paar miljard euro opleveren. En er is alle reden voor politici zich nu eens druk te maken over chronische onbegrepen pijn. U betaalt er nu ook allemaal dik aan mee uit eigen zak, dames en heren ! Wellicht kan dat heel wat minder. En eigenlijk is er ook geen reden van zorg voor de patiënt: er zijn onderzoeksmogelijkheden en er is een wetenschappelijk gegronde therapie en er zijn gerichte researchmogelijkheden. Niks psychologie. Gewoon medische kennis en wetenschap. In mijn opleiding heb ik ook geleerd: eerst luisteren, dan kijken, horen en voelen en tenslotte nadenken.....

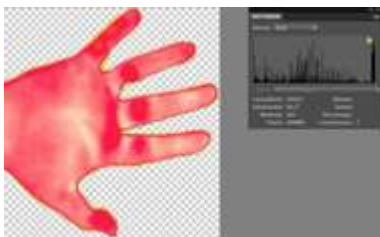
Dat kan heel goed bij chronische onbegrepen pijn zonder bekende aandoening. Want uiteraard, de Chronische onbegrepen pijn is een direct gevolg van de aandoening, die er nog is.

Ook een aparte alinea over CRPS

CRPS

Een aparte alinea over CRPS.

CRPS behoort per definitie tot chronische onbegrepen pijn zonder bekende achterliggende aandoening en zou daar dus behandeld kunnen worden. Maar CRPS heeft ook een afwijkend beeld van de meest voorkomende vorm van Chronische onbegrepen pijn. Daarnaast



Links het beeld van een hand, waarvan de zwelling nog duidelijk zichtbaar is. De rode kleur is een kunstmatige kleur, hoog in de gebruikte temperatuurschaal. In het originele beeld zal het zeer lichtgrijs zijn geweest. Rechts is de temperatuurverdeling als histogram zichtbaar. Dit is een ernstige fase van een CRPS.

is CRPS een beeld, dat wereldwijd wel wordt onderzocht en niet de status heeft van een restpijn, die geen functie meer heeft. En het is een dramatisch verlopend ziektebeeld met een hoge graad van invaliditeit. Dus blijft de vraag: Is dit wel een variant van chronische onbegrepen pijn of is het een zelfstandig ziektebeeld.

Daarom een aparte alinea in dit deel van de publicatie, gevolgd door een verdere verdieping in het laatste hoofdstuk.

CRPS is een nieuwe naam. De aandoening stond al vele jaren geleden bekend onder een reeks van namen, waarvan de Südeckse dystrofie of de Autonome reflex dystrofie de bekendste waren. De eerste heeft betrekking op de naam van de eerste

beschrijver, zoals gebruikelijk was in de geneeskunde en de tweede beschrijft de gedachte oorsprongswijze.

CRPS kan ontstaan na betrekkelijk geringe letsels of kleine operaties. Het betreft meestal een gewricht aan een extremiteit (arm of been) van de patiënt. Meestal pols, enkel of knie. De aandoening kan spontaan "genezen" . Genezen tussen aanhalingstekens, omdat niet duidelijk gedefinieerd is, wat onder genezen nu eigenlijk wordt verstaan. Herstel van functie, herstel zonder klachten, herstel zonder restverschijnselen of herstel "ad integrum". Onder dit laatste wordt verstaan, herstel in de oorspronkelijke gezonde toestand.

De laatste twee en vooral de allerlaatste zijn in de klinische diagnostiek nauwelijks of niet met zekerheid vast te stellen. De diagnostiek is daar niet voldoende voor ontwikkeld. Of toch wel ? In elk geval wordt dat soort diagnostiek slechts op een enkele plaats in de wereld gebruikt.

Maar in een beperkt aantal gevallen gaat de ontsteking een eigen leven leiden en is dan niet of nauwelijks beïnvloedbaar. Het gewricht en het omgevende eindweefsel : bindweefsel, vaten, kraakbeen en been, is fors gezwollen, zeer warm en zeer pijnlijk en er is vrijwel volledig functieverlies.

Vanuit de historie zijn er twee "scholen" ontstaan: universitaire onderzoeksgroepen met verschillende opvattingen over het ontstaan. Een groep, die nog steeds uitgaat van een beslissende rol van het onwillekeurige zenuwstelsel en een groep, die uitgaat van een ontsteking met een invloed van het afweersysteem. Tot voor kort was de CRPS bij de laatste onderzoeksgroep verdeeld in twee vormen: de CRPS-1 en de CRPS-2. De een zou een gevolg zijn van een zenuwbeschadiging, waarbij inhoud van de zenuw in het omringende weefsel zou weglekken en daar een ontstekingsreactie veroorzaken. De ander ging uit van het tegendeel: eerst een ontsteking, die de zenuw zou beschadigen.

De universiteit van Rotterdam houdt zich bezig met de "immuun" theorie.

In deze gevallen is er geen spontaan herstel zonder ernstig functieverlies.

In de visie van de universiteit van Sao Paulo (Brazilië) is er nog een derde vorm: een CRPS, die van de klinische verschijnselen alleen de pijn heeft en een koude pijnplaats, die onder invloed van autonome koude-stress warmer wordt.

Deze vorm kan alleen met video-thermografie worden gediagnosticeerd. Het is als het ware een overgangsvorm tussen chronische onbegrepen pijn zonder bekend ziektebeeld en een CRPS met de kenmerkende symptomatologie.

Koude-stress is de situatie, dat de patiënt met één of beide benen in een bak koud (10 graden Celsius) water zit, terwijl de pijnplaats elders op het lichaam met video-thermografie wordt gemeten. De koude op de voet- en beenhuid geeft via het onwillekeurige zenuwstelsel vaatvernauwing en dus afkoeling op de pijnlijke plaats, behalve bij (dreigende) CRPS. Dan wordt het gebied warmer. Het is duidelijk, dat deze vorm pleit voor de school met de opvatting over ontstaan uit een autonome reflex.

Is dat belangrijk voor een patiënt met chronische onbegrepen pijn of een patiënt met CRPS ?

Ja, dat is heel belangrijk wegens de prognose: de verwachte ontwikkeling van het ziektebeeld en de mogelijke, meest effectieve behandelingswijze. Het is ook

belangrijk voor de uit te voeren diagnostiek.

In het laatste hoofdstuk wordt daarop uitgebreid teruggekomen.

Samengevat: bij CRPS is er sprake van een meer of minder heftige ontstekingsreactie, waarbij spontaan “herstel” kan plaatsvinden, of een situatie, waarbij niet of nauwelijks beïnvloeding mogelijk is. Er is een invloed van een ontstekingssysteem, zenuwbeschadiging en een invloed van het onwillekeurige zenuwstelsel. Het ontstaansmechanisme is onbekend, al is er inmiddels wel een hypothese over gepubliceerd.

De toekomst, die nog niet bestaat.

Ontstaansmodel van chronische onbegrepen pijn

Wil je iets kunnen onderzoeken, dan kun je uitgaan van de laatste publicaties en daarop verder voortborduren. De wetenschap ontwikkelt zich doorgaans met kleine stapjes. Als dat op een doodlopende weg zou zijn, schiet het niet echt op. Daarom is het belangrijk je een beeld te vormen van het probleem, waarmee je te maken hebt. Dat beeld heet een model. In dat model kunnen de bestaande opvattingen passen, maar het hoeft niet perse. Daarna probeer je de belangrijkste elementen te analyseren en er een onderzoek voor te bedenken.

Zo zijn er voor CRPS al de genoemde modellen. Het bestaande model voor chronische onbegrepen pijn is een zinloos signaal, dat toch afgaat.

Zoals het wetenschappelijk hoort, wordt het CRPS model getoetst. Het model van chronische onbegrepen pijn is en wordt niet getoetst. Het is een bewijs uit het “Ongerijmde”. Er wordt niets gevonden en dus...Eigenlijk heel arrogant. Alsof men het model al uitgebreid heeft getoetst.

Zoals in het eerste deel al is beschreven kan er veel gevonden worden, zelfs met eenvoudige middelen.

Maar we zullen ons nu bezig houden met het ontwikkelen van een model, dat niet zal blijken te passen bij het bestaande model van signaal zonder functie.

Dat zal niet gemakkelijk voor iedereen zijn te volgen, omdat het onvermijdelijk technische en medische termen bevat en een bijbehorende gedachtengang. Iets voor de gevorderde lezer van populair wetenschappelijke tijdschriften.

Allereerst chronische onbegrepen pijn zonder vindbare achterliggende aandoening.

Een model maak je, gebaseerd op vraagstellingen.

De eerste set vragen, die gesteld is: Waarom kun je chronische onbegrepen pijn niet objectiveren, terwijl er zoveel vindbare verschijnselen zijn? Waar moet je zoeken en welke instrumenten kun je gebruiken ?

Het gekozen antwoord was: alle verschijnselen hebben een segmentaal karakter (pg.40). Het beste benaderbare segmentdeel is de huid. Daarvan is al bekend, dat pijnplaatsen daar te meten zijn door hun temperatuur. De huid wordt bij vrijwel alle onderzoeken over het hoofd gezien.

Vraag: wat gebeurt er in de huid, wat aanleiding geeft tot een temperatuurverandering?

Antwoord: in eerste instantie gaat het om wat er gebeurd is in of met de huid. Opvallend zijn het aantal littekens, die gevonden worden en verlaagd zijn in temperatuur.

Vraag: wat is er gebeurd , voordat een litteken ontstond.

Antwoord: een letsel met ontsteking of bloeditstorting of botbreuk of een combinatie.

Vraag: zijn er vergelijkbare situaties bij andere aandoeningen?

Antwoord: Inderdaad. Bij CRPS is er een ontsteking in aansluiting op een klein letsel: bloeditstorting, botbreuk of kleine operatie. Die ontsteking is in beeld te brengen, omdat het gebied warm is. Dat kan met infrarood thermografie worden gemeten en in beeld gebracht. In de huid van dit gebied worden ontstekingsbevorderende eiwitten gevonden. Na uitdoven van de ontsteking is het gebied kouder dan de omgeving. Ook dat kan met infrarood worden gemeten. In het gebied worden dezelfde ontstekingsfactoren gevonden als in het warme gebied.

Vraag: waarom kan een klein letsel dan bij de een herstellen en bij de ander zo'n ontstekingsbeeld veroorzaken?

Antwoord: één en één is twee! Volgens literatuur uit de alternatieve behandelmethode, die neurale therapie genoemd wordt, heet een pijngebied een stoorveld. Dat kan grote problemen veroorzaken, als er een tweede letsel op plaats vindt. Men spreekt in verband hiermee over een "Zweitschlag". Een tweede klap op de plek van een eerste.

Vraag: hoe kan dan zo'n warm gebied zo onbeïnvloedbaar zijn voor behandeling?

Antwoord: Dat is een lastige. In de geneeskunde zijn er meer voorbeelden van aandoeningen, die ondanks ingrijpen toch hun eigen gang gaan. Een dreigend hartinfarct kon jaren geleden toch doorgaan in een infarct, ondanks medisch ingrijpen. Een zeldzame degeneratieve ziekte als de ziekte van Rye is ook een voorbeeld. Een structurele oplossing is niet voor handen. In de elektronica kent men dit verschijnsel wel onder de term "rondzingen". Iedereen kent de fluitende microfoon. Dat heeft met versterking te maken en was en is een punt bij het ontwerpen van signaalversterkers. Op een bepaald moment is het uitgaande signaal zo sterk, dat het ook als ingangssignaal wordt verwerkt, dan weer versterkt tevoorschijn komt enzovoort.. In de elektronica zijn er twee oplossingen voor dit probleem: signaalverzwakking en faseverschuiving.

Vraag: is een van deze oplossingen ook toepasbaar in de geneeskunde?

Antwoord: Als er een signaalversterker is, zou dat moeten kunnen.

Vraag: is er iets, wat op een signaalversterker lijkt ?

Antwoord: Inderdaad. In 1977 publiceerden twee farmacologen eigenschappen van prostaglandines, die lijken op een signaalversterker. Theoretisch zouden beide elektronische oplossingen mogelijk moeten zijn in deze biochemische omgeving.

Vraag: Welke eigenschappen hebben die prostaglandines nog meer, dat je ze in

verband kunt brengen met chronische onbegrepen pijn en CRPS ?

Antwoord: Prostaglandines worden al sinds de jaren zeventig in verband gebracht met vaatverwijding en vaatvernauwing, met warmte en ontsteking.

Vraag: het is wel toevallig dat de eigenschappen van prostaglandines zo in het plaatje vallen van chronische onbegrepen pijn en CRPS en dan bovendien ook nog de eigenschappen vertonen van een signaalversterker. Is dat in een model samen te brengen?

Antwoord : ja inderdaad. Het is in een model samen te brengen.

En zo is het model over de invloed van prostaglandines bij het ontstaan van chronische onbegrepen pijn en CRPS ontstaan. Daarbij moet men zich realiseren, dat elk model een (sterke) vereenvoudiging is van de werkelijkheid. Miljoenen jaren van evolutie laten zich niet zo een twee drie in een model persen.

Maar een model kan richting en structuur geven aan onderzoek. Het kan als voor de vroege zeevaarders het wegtrekken van een wolkenhemel zijn en de sterren worden zichtbaar. De koers kan (weer) worden bepaald.

Nabespreking, adviezen en Adressen

Dit boekje is gestart met het uitgangspunt, dat de toekomst van chronische onbegrepen pijnbehandeling onmiskenbaar ligt in het verleden. Het verleden, dat de sleutels bevat om verschijnselen te kunnen begrijpen. Het begrip, dat weer noodzakelijk is om het fenomeen chronische onbegrepen pijn zonder bekende achterliggende aandoening gericht te kunnen onderzoeken en behandelen.

Na bespreking van alle gevonden researchresultaten belandden we in het heden en kwamen we tot de verbazende conclusie, dat de lei volledig is gewist. Het gevolg: opnieuw uitvinden van het wiel. Dus geruime tijd stilstand. Geruime tijd is in dit geval zeker tachtig jaar.. Intussen betaalt de gemeenschap miljarden per jaar aan dit schijnbaar niet op te lossen probleem..... Het is om moedeloos van te worden.

Maar de belofte in dit boekje was, dat er wel degelijk licht is in deze duisternis. Voor de toekomst, die in de praktijk al geruime tijd is begonnen.

27 jaar geleden is op basis van bestaande oude kennis de handschoen opgepakt en er blijkt een zinvolle mogelijkheid voor diagnostiek en behandeling aanwezig te zijn. Aanvankelijk gebaseerd op kennis van toen. Maar zoals zo vaak in de geneeskunde komt een zinnige diagnostiek en behandeling vaak, voordat (volledig) begrepen is, hoe die werkt. Volledig in overeenstemming met Hippocrates' uitspraken in vervlogen jaren. Pas in recente literatuur wordt steeds meer duidelijk, hoe die werking kan plaatsvinden. Behandelingsresultaten en onderzoeksresultaten beïnvloeden elkaar wederkerig.

Een groot deel moet nader worden onderzocht, maar zoals uit het laatste hoofdstuk

mag blijken: er zijn al genoeg aanknopingspunten om diagnostiek en behandeling te kunnen starten. Dat is de toekomst, die er nu al is.

Voor de echte toekomst resteert de research. Het toetsen van hypothesen, die vergaande consequenties kunnen hebben. Zeker als die toetsing onder handbereik ligt. Maar de patiënt moet daar niet op hoeven te wachten. Elke arts heeft beloofd onnodig lijden zoveel als mogelijk te voorkomen.

Dit boekje is bedoeld om duidelijk te maken, wat tot dusver onzegbaar is gebleken. In de vorige alinea is de tachtigjarige stilstand in pijnonderzoek genoemd.

Dat is toch vreemd, terwijl juist de technisch wetenschappelijke ontwikkeling zeer snel en intensief is geweest. Alsof het voorgaande in één klap is vergeten.

Hoe kan dat komen?

Voor de tweede wereldoorlog was de Duitse en Franse invloed op de wetenschap zeer groot. Het had aanzien. Na de tweede wereldoorlog is deze invloed vrijwel totaal verdwenen. De Engels-Amerikaanse wetenschap heeft dit vrijwel totaal overgenomen. Daarmee is de wetenschappelijke kennis van voor die tijd vrijwel verdwenen. Men kent die niet meer en doet er niets meer mee.

Sinds de jaren tachtig ging de wetenschappelijke ontwikkeling snel en steeds sneller. Door ontwikkeling van computers en internet konden sneller en nauwkeuriger metingen worden gedaan, berekend en gepubliceerd. Meer gebieden op de wereld deden mee aan deze publiciteitsrage, die langzamerhand op een diarree begon te lijken. Niet alleen, wat betreft de hoeveelheden, maar ook wat betreft de kwaliteit. De roep om kwaliteitsbewaking kwam. Er werden kwaliteitscriteria geformuleerd. Eén van de criteria betreft de auteurs: hoe vaker geciteerd, hoe hoger op de ranglijst. Maar de mens in vindingrijk. Het duurde niet lang of de excessen verschenen. Artikelen werden in drie, vier of meer parten geknipt en door evenveel auteurs ondertekend. Daarmee had een auteur een aantal publicaties op zijn/haar naam in plaats van één. De kans om geciteerd te worden nam daarmee toe. Ook het aantal publicaties. In principe gold dat ook voor de tijdschriften. Die stegen hoger in de ranking naarmate artikelen in hun blad vaker geciteerd werden in andere bladen.

De druk om te publiceren is daarmee fors gestegen. De oneigenlijke ontsnappingsclausules ook. Dus is de doorlooptijd van onderzoek en publicatie feitelijk verkort. Oude(re) publicaties doen dan al snel niet meer mee. Het is als het ware een vorm van economische veroudering. In de praktijk is een artikel na 2 tot 3 jaar zonder veel citaties al "over de datum". Daar zit veel rommel tussen maar ook heel specialistisch waardevolle artikelen. Dat zit zo: als iemand in een zeer specialistisch high tech gebied bezig is en publiceert, is dat waarschijnlijk een zeer waardevol artikel, maar hij kan het alleen plaatsen in een specialistisch tijdschrift. Waarschijnlijk zijn er maar weinig specialisten, die ook in dat vakgebied zitten, dus het tijdschrift wordt weinig gelezen en weinig geciteerd. Dus komt dat onder in de rankinglijst. Anderen denken dan: hmmm niet geweldig bekend tijdschrift, dus de auteur zal ook wel niet veel voorstellen. Dus ook zo geen citaties.

Dat soort publicaties veroudert erg snel.

Dat versterkt het in de vergetelheid raken van verouderende of oude publicaties, die als gevolg van demografische situaties na bijvoorbeeld een oorlog toch al

vergeten zijn.

Het bovenstaande zou wel eens de hoofdrede kunnen zijn voor het in de vergetelheid raken van onderzoek betreffende chronische onbegrepen pijn. Wat dan gebeurt, is het wiel opnieuw uitvinden. De Engels- talige wetenschappers spreken geen Duits ! Maar krijg dat maar eens omgekeerd.

Wat is dus het gevolg?

De basis van het begrip over chronische onbegrepen pijn is al gelegd door Mackenzie in 1893 toen hij verband legde tussen stoornissen in de gevoelswaarneming en inwendige ziekten. Head volgde met zijn werk over de gevoeligheidsveranderingen van de huid bij aandoeningen van de inwendige organen. (1898).

Chronische onbegrepen pijn onderzoek is daarmee al 123 jaar oud. In die jaren werd de sleutel voor het oplossen van het chronisch pijnprobleem al aangereikt. Nadrukkelijk werd gewezen op de rol van de huid en de bijbehorende (orgaan) systemen. Sindsdien zijn er talloze onderzoeken beschreven tussen 1893 en 1950, alles samengevat in een leerboek over segmenten, reflexen en pijn. Dat boek, samengesteld door de Duitse hoogleraren Prof.dr. Karl Hansen en Priv.-Doz.dr. Hans Schliack is in 1964 uitgegeven door Thieme Verlag in Stuttgart, een vooraanstaand uitgever van medische publicaties. Er zijn ongeveer duizend verwijzingen naar uitgegeven publicaties. Een meer dan indrukwekkende "Best Practice" lijst.(II-2) Het gevolg is nu, dat 123 jaar na de eerste publicaties en 52 jaar na deze wetenschappelijke "wake up call" een huisarts op een pijncongres in Amsterdam met tientallen deelnemende organisaties komt vertellen over de **wanhoop van huisartsen** bij de confrontatie met chronische onbegrepen pijn. En dat een hoogleraar Pijngeneeskunde op datzelfde congres melding maakt van: **"Chronische onbegrepen pijn is zonder twijfel één van de belangrijkste thema's en uitdagingen voor de gezondheidszorg."**

123 jaar wetenschappelijk onderzoek met meer dan duizend onderzoekers helemaal de mist ingegaan. Voor pijnonderzoek is de tijd meer dan een eeuw teruggedraaid en niemand is op de gedachte gekomen om daar iets mee te doen. Daarvan getuigt de al besproken website van het NWO in 2000.

Adviezen

Het advies aan de wetenschap kan niet anders zijn: kijk naar de vergeten schat van meer dan duizend vroegere collegae, die de sleutel voor ontraadseling van het verschijnsel chronische onbegrepen pijn al hebben gegeven. Voor zover de medische wereld afwacht om de vraag naar hulp te kunnen inschatten, is het dan aan de patiënt om die vraag te stellen. En voor deze gesteld kan worden, dient die patiënt zich af te vragen, wat hij/zij te melden heeft, en welk probleem er aangepakt dient te worden. Dit boekje geeft genoeg feitenmateriaal om een (beetje) assertieve patiënt te kunnen ondersteunen voor de vraag: Wat wilt U? Wat kan ik voor U doen?

Op beleidsniveau kunnen ook de beleidsmakers zich de vraag stellen: Wat kan ik voor U doen? Een antwoord op die vraag zou zijn: bevorder de therapiemogelijkheden voor zover die er zijn en als je dat niet zonder onderbouwing wil, bevorder dan het onderzoek naar chronische onbegrepen pijn

zonder bekende achterliggende aandoening. Er zijn nu invalshoeken genoeg en het jaar heeft niet één week van de pijn, maar 52 weken van de pijn. En beleidsmakers: daar draagt u hoe dan ook een forse steen uit eigen portemonnee aan bij. Doe er iets aan!

Adressen:

Er zijn slechts een paar adressen te melden in dit boekje:



In de eerste plaats de universiteit van SAO PAULO afdeling Thermology.

Hoogleraar: Prof.dr.med. Marcos Brioschi.

De enige universitaire instelling, waar op dit moment een opleiding Medische thermografie wordt geven (voor professionals).

<http://ibtm.com.br/ultimas-noticias/>

Prof. Brioschi is lid van de Editorial Board van de EAT: European Association of Thermology. en geeft elk jaar college in het Thermografie Centrum te Epe voor professionals (Voertaal: Engels).

<http://www.thermografie-centrum.nl/>

Infrarood thermografie wordt bij CRPS patiënten gebruikt in het Erasmus MC te Rotterdam. <http://www.erasmusmc.nl/pijn/research/4142174/>

Het Erasmus MC is gespecialiseerd in CRPS. Niet in chronische onbegrepen pijn zonder bekende onderliggende aandoening. Daarin is geen enkel Universitair centrum in Nederland gespecialiseerd.

Patiëntenvereniging CRPS

<http://www.posttraumatischedystrofie.nl/activiteiten.html>

Patiëntenorganisatie voor en door mensen met chronische onbegrepen pijn:

<http://pijn-hoop.nl/>

Dutch Pain Society (D.P.S.)

<http://www.dutchpainsociety.nl/>

Gezondheidskrant

<http://www.gezondheidskrant.nl/tag/chronische-pijn/>

Chronic-pain-science foundation

<https://chronic-pain-science.info>

Einde deel I

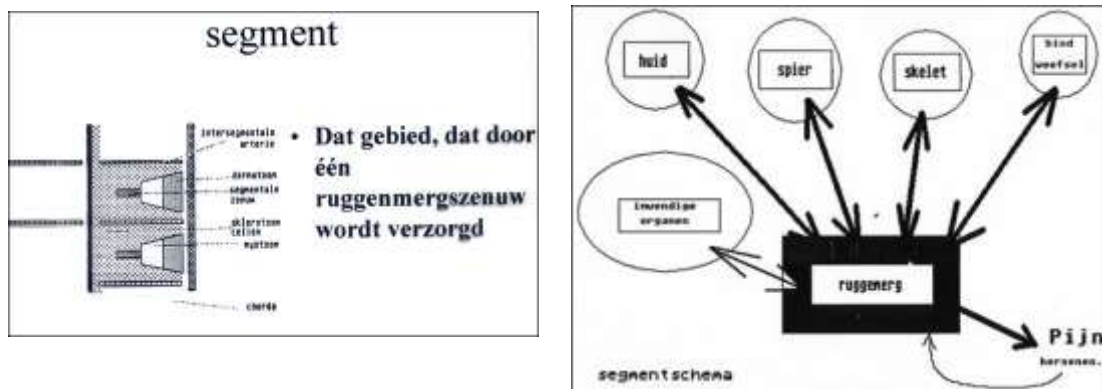
DEEL II

ADDENDUM

Ontstaansmodel over chronische onbegrepen pijn

Verklaring en mechanismen van het ontstaan van chronische onbegrepen pijn tot en met het heden en via hypothesen: de toekomst van Chronische onbegrepen pijn

Vanaf eind 19^e eeuw werd de nadruk al gelegd op verbindingen via de telefooncentrale in het ruggenmerg tussen huid, skeletonderdelen, ingewanden, spieren, vaten en bindweefsel. Er werd aangetoond, dat effecten in het ene onderdeel reacties in de andere te weeg bracht. Dat gaat door middel van elektrochemische verbindingen met bedrading. De reacties tussen de diverse onderdelen werden reflexen genoemd. Een reflex is een reactie tussen twee segmentonderdelen, die allemaal verzorgd worden door één ruggenmergszenuw.

Wat is een segment ?

In de groei van een jong embryo krijgen de – van oorsprong dezelfde- cellen verschillende functies. Aanvankelijk vormen ze een streng (de chorda), die zich op regelmatige plekken insnoert, zoals bij een regenworm. Daarna krijgen ze een functie. In het linker plaatje aangegeven als intersegmentale arterie (een slagadertje tussen twee segmenten in); een dermatoom (latere huidcellen); een myotoom (latere spiercellen), een sklerotoom (latere skeletcellen) en de aanleg van een segmentale zenuw. Hoe het weefsel ook uitgroeit. Het blijft met deze zenuw verbonden. In het linker plaatje zijn twee segmenten in opbouw te zien.



Het rechter plaatje toont de situatie bij de volwassen mens: het ruggenmerg via zenuwen verbonden met de bijbehorende onderdelen. Het ruggenmerg is de wijk-telefooncentrale. Alle onderdelen communiceren continu met elkaar.

De verbindingen tussen huid en ingewanden, tussen huid en spieren en bindweefsel is het meest onderzocht. De huid is in deze onderzoeken niet toevallig, het heeft het meest onder oog-en handbereik gelegen.

Als je alle segmenten boven elkaar legt, ontstaat de wervelkolom met ruggenmerg.

De uittreepplaatsen van de zenuwen en hun oorsprongsgebied in het merg liggen daar nog dicht bij elkaar, maar dat verandert, naarmate het uitgegroeide weefsel functies krijgt ver van dit gebied. De zenuw van de vijfde lendenwervel loopt bijvoorbeeld door tot in de voet en de zesde nekwervelzenuw tot in de hand. Zo ontstaat een computersysteem met de sensoren dichtbij en veraf. Dat systeem bestaat uit gestapelde terminals, die onderling zijn verbonden en ook verbonden zijn met de hoofdcomputer: de hersenen.

Het zenuwstelsel wordt verdeeld in twee hoofdniveaus: het willekeurige zenuwstelsel en het onwillekeurige zenuwstelsel. Het willekeurige deel is te beïnvloeden vanuit de eigen wil. Als je iets wil pakken dirigeert dat je hand naar de plaats waar dat moet gebeuren. Zo nodig loop je ernaar toe. Maar veel automatische processen zijn niet zo eenvoudig vanuit de wil te besturen: een angstreactie, zweetproductie, pupilgrootte, vaatvernauwing bij koude en verwijding bij warmte enzovoorts.

Veel automatisch geregelde zaken op detailniveau worden vanuit de ruggenmergsterminal bestuurd. Dat zijn vooral de zaken, die in de vroege jaren van pijnonderzoek zijn bestudeerd en die essentieel blijken te zijn voor het begrijpen van ontstaan en beïnvloeding van chronische onbegrepen pijnprocessen. Het begrip segment komt hierbij regelmatig voor.

Tegenwoordig wordt over de huid, als het gemakkelijkst te onderzoeken onderdeel van het segment finaal heen gekeken. En de gemakkelijkst te onderzoeken functie van de huid is de temperatuur ervan.

Voor de temperatuurregulatie van het lichaam vervult de huid een belangrijke rol. Bij kouder worden gaan de huidbloedvaten dicht en bij warmer worden gaan ze open. De temperatuur van het lichaam blijft hierdoor redelijk constant. Maar het is niet zo, dat **alle** bloedvaten van de huid tegelijk open of dichtgaan. Dat zou enorme temperatuurwisselingen voor het lichaam als geheel geven. De regeling vindt voornamelijk op segmentaal niveau plaats. Waar in het lichaam de temperatuur plaatselijk stijgt of daalt, vindt onder de huid even plaatselijk vaatverwijding of vaatvernauwing plaats. Elk gebiedje in het lichaam heeft als het ware zijn eigen radiator. Het is daarom niet verbazend, dat een neuraaltherapeut in dezelfde situatie veranderingen vindt in de huid, de manueel therapeut of de chiropractiker in de wervelkolom, de fysiotherapeut in bindweefsel en spieren. Feitelijk gaat het om een en hetzelfde in verschillende delen van hetzelfde segment.

Bij chronische onbegrepen pijn zonder achterliggende ziekte kun je daarom ook behandelen in de huid, het skelet, bindweefsel, de spieren, zenuwknopen of het centrale zenuwstelsel met –in theorie- dezelfde effect mogelijkheden.

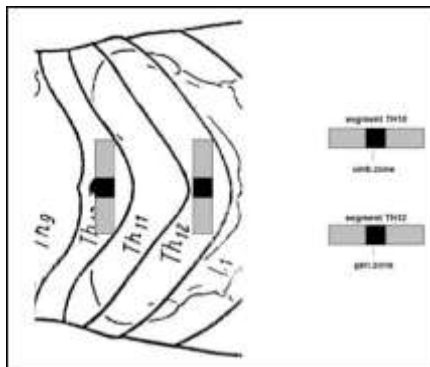
Is er ergens in het lichaam een ontsteking, dan is er een bijbehorend huidgebiedje, dat ook warm wordt. Is er ergens een afkoeling, dan koelt ook de huid ergens af. Het omgekeerde is ook waar. Is de huid warm, dan zijn de bijbehorende plekken in het segment ook warm. Is de huid koud, dan zijn ook de delen in het segment koud. De temperatuur van de huid is elektrisch te bepalen, omdat met de temperatuur ook de zweetproductie verandert. Daardoor verandert weer de weerstand van de huid. En die is te meten. Dat is in 1954 voor het eerst beschreven.

Vanaf 1960 werd het gemakkelijker. De huid straalt warmte uit in de vorm van lichtgolven. Die golven hebben een golflengte, die dicht tegen die van het zichtbare

licht aanliggen, maar toch net er buiten. Menselijke ogen kunnen die lichtgolven doorgaans niet waarnemen. De lichtgolven noemt men infrarood. (beneden de golflengte van het rode licht). Met speciale fotocamera's kon men toen dat licht wel waarnemen en in beelden vastleggen. Nachtcamera's werken tegenwoordig ook met die warmtestraling. De camera's van de eerste generatie waren logge apparaten, gekoppeld aan grote computers. Nu zijn het "handheld" camera's, waarvan de beelden bewerkt kunnen worden vanuit een laptop of tablet. Segmentale reacties zouden met deze apparatuur moeten kunnen worden vastgelegd. "Zouden moeten kunnen", want hoewel het technisch zou moeten kunnen, was dat tot 1980 bij de mens nog niet eerder bewezen. Daarmee ging chronische onbegrepen pijn onderzoek de volgende fase in.

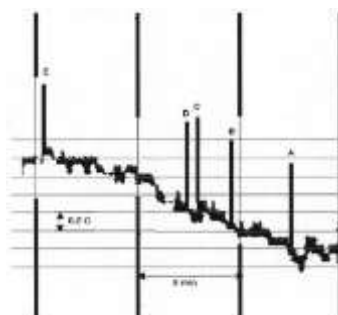
Head had de verbindingen tussen ziekte en huid al beschreven. Maar de wetenschap was in die tijd een andere dan in 1980. Honderd jaar eerder bestond die vooral uit beschrijvingen van bevindingen. Statistiek werd niet gebruikt. Bij onderzoek is het altijd mogelijk, dat verschijnselen worden gesignaleerd, die door toeval zo zijn als ze lijken te zijn. Het verband, dat Head, Mackenzie, Wernøe en anderen hebben vastgesteld tussen huid en ingewanden kon door toeval zijn bepaald. Niet waarschijnlijk, maar toch...

Voor verder onderzoek naar het verschijnsel pijn, zoals in oude literatuur beschreven, moest in een experiment eerst de beschreven bevinding worden getoetst op een wijze, waarbij statistische toetsing wél mogelijk was.



De vraagstelling was daarbij: treden er op een specifiek huidgebiedje temperatuurveranderingen op, die een oorzakelijk verband hebben met prikkeling van een gebiedje in de ingewanden? Een voor de hand liggend onderzoeksinstrument was een infrarood thermograaf. Maar die waren nogal kostbaar. Desondanks werd door Philips een thermograaf voor onderzoeksdoeleinden ter beschikking gesteld.

In overleg met twee afdelingen van de Erasmusuniversiteit werd besloten de plaatsing van spiraaltjes thermografisch te meten. Bij de plaatsing van een spiraaltje (IUD) vindt er onvermijdelijk prikkeling van het baarmoederslijmvlies plaats. Dat is ook de veronderstelde werking van een IUD. Als de bevindingen van Head, Mackenzie en Wernøe waar zouden zijn, dan moet de inbrengprocedure op een klein vooraf te bepalen huidgebiedje een temperatuurverandering geven ten opzichte van de rest van de buikhuid. Dat gebiedje is op het plaatje de "gen.zone", het midden gebied van het huidsegment, horend bij borstswervel nr 12, aangegeven met Th_{12} . In de loop van de inbrengprocedure die ongeveer 7 minuten duurt stijgt de temperatuur in dat gebiedje 0.4 °C meer dan op de



A: start van inbrengprocedure
B-D: plaatsing IUD
E: einde procedure

rest van de buikhuid, gerepresenteerd door het gemiddelde van segment Th₁₀ en Th₁₂.

Daarmee is een direct verband getoond van huid en ingewand door een prikkeling in dat stukje ingewand. In de volgende twee weken daalde het temperatuurverschil tot 0.2 °C. Zolang het iud op zijn plaats bleef zitten, was de temperatuur wat verhoogd. Na verwijdering daalde die met 0.2 °C tot de uitgangswaarde. De viscerocutane reflex was hiermee bij de mens aangetoond.

Dat heeft gevolgen. Het betekent bij een pijnplaats op de buikwand, dat er een pijnlijk proces kan zijn in het bij dat segment behorend orgaan. Zoals bijvoorbeeld een blindedarmontsteking of een tumor van de pancreas. Het betekent ook, dat het ooit door de gynaecoloog Professor Kloosterman geïntroduceerde en veelvuldig nagevolgde buikwandonderzoek niet bewijzend is voor het ontbreken van een aandoening in de buik. Het lijkt wel zo te zijn voor plaatsen die bij infrarood thermografie als koud kunnen worden bestempeld.(*).

Met dit onderzoek is wel aangetoond, dat processen binnen het segment temperatuurveranderingen op de huid kunnen geven, maar niet, dat ze ook pijn kunnen genereren in dat huidgebied. Het feit, dat plaatselijke verdoving van die gebieden de aard van de pijn kan wijzigen, wijst in die richting, maar pas in 2008 kwam daarvoor definitief bewijs(1-8).

Voor de gebruikte meetapparatuur heeft dit onderzoek ook gevolgen. De apparatuur blijkt gevoelig genoeg om geringe afwijkingen te kunnen meten, maar de vraag doet zich nu voor: **hoe** gevoelig is het instrumentarium werkelijk?

Voor elk diagnostisch instrument in de geneeskunde geldt, dat je wel zoveel mogelijk bestaande ziekte wilt diagnosticeren, maar juist niet teveel valse diagnoses. Voor het eerste is zeer gevoelige apparatuur nodig, maar die kan het nadeel hebben, dat iets wat nog fysiologisch (normaal) is ook als ziek wordt bestempeld. Dat wil je niet. Maar het omgekeerde: het missen van een diagnose wil je ook niet. Dus het bepalen van de gevoeligheid van een apparaat is belangrijk. Uit het vorige experiment blijkt, dat infrarood thermografie een gevoelig meetapparaat is. Maar hoe gevoelig?

Hiervoor werd een tweede studie opgezet: het meten van dezelfde huidgebieden bij vrouwen in hun zwangerschap. Die wordt in de geneeskunde als een normaal, gezond proces gezien. Dus is de vraag: kun je afwijkingen zien bij vrouwen, waarbij de zwangerschap niet gaat zoals verwacht en kun je veranderingen zien bij vrouwen met een normaal verlopende zwangerschap?

Hiervoor waren voldoende aanmeldingen (in totaal 17 vrouwen).

Zij werden elke keer als ze zich meldden voor onderzoek gemeten.

Tussen de groepen zwangeren, die gezond of niet helemaal gezond waren in de zwangerschap werd wel een verschil gevonden, maar één, die niet significant was.

De groepen waren daarvoor te klein. Voor beide groepen samen werd wel een scherpe significante temperatuurdaling in de 34^e week als uiting van de aanzet tot de bevalling vastgesteld. Dat moment was al jaren gezocht, maar nooit gevonden.

De apparatuur blijkt hiermee gevoelig tot op normaal functionerend niveau. Dat vormt een dilemma voor beoordeling op één beeld. De kans, dat iets ziekte genoemd wordt, dat het niet blijkt te zijn is heel groot. Dat wil je ook niet als pijnpatiënt. Dus zijn voor een beoordeling minstens twee beelden nodig, liefst met een tussenliggende belasting, waarvan het effect bekend is. Het verschil maakt de

beoordeling.

Met dit als uitgangspunt werden twee andere onderzoeken gepland.

Eén van de buikhuid bij chronisch pijnpatienten met buikklachten onder toepassing van een medicament en één bij chronisch pijnpatienten met de pijnplaats eenzijdig op arm of been, ook met een medicament.

In die tijd waren er geen medisch ethische commissies. Als voorloper daarvan waren er wel internationale afspraken (Helsinki) gemaakt over eisen, waaraan mensgebonden onderzoek moest voldoen. Belangrijkste elementen daarin waren: onderzoeken moesten direct ten goede komen aan het welzijn van diegenen, die meewerkten en ze moesten van te voren goed zijn ingelicht over eventuele risico's. De meest voor de hand liggende wijze, was gebruik te maken van in die tijd gebruikelijke pijnstillers. Een daarvan werd veel gebruikt voor pijn, maar er waren signalen, dat pijn erop kon verergeren. De ander werd veel gebruikt bij buikpijnklachten. Het zou een spierverslappend effect hebben. Maar over één daarvan was een discussie gaande, betreffende de veiligheid. Weliswaar was het gewoon in de handel en mocht het gewoon worden voorgeschreven en zou het ook tegen die klachten worden gebruikt. Maar het bleef een onderzoekssituatie. De meeste problemen doen zich bij medicijnen voor bij de dosering. Waardoor kan in de loop van dit artikel duidelijk worden. Dus uiteindelijk werd besloten de dosering zover te verlagen, dat er geen schadelijke werking meer kon worden verwacht, maar nog wel een werking op fysiologisch (normaal functioneel niveau). De meetapparatuur had immers aangetoond tot op dit niveau te kunnen waarnemen.

Wat is in deze situatie eigenlijk normaal fysiologisch niveau en om welke stoffen gaat het dan eigenlijk ? Dat was een onderzoeksveld, dat in de jaren zeventig explosief tot ontwikkeling kwam. Het veld van de **prostaglandines**.

En met die prostaglandines komen we bij de kern van pijnonderzoek.

Het werkzame niveau van prostaglandines ligt tussen nanogrammen en femtogrammen per milliliter lichaamsvloeistof. Dat is tussen één miljardste van een gram en daar weer één miljoenste van (10^{-9} tot 10^{-15} van een gram). De medicamenten, waar bij het geplande onderzoek sprake van was, stonden toen al bekend als stoffen, die de productie van deze prostaglandines remmen. Eén ervan (indomethazine of indocid®) werd en wordt gegeven in doseringen van 10 tot 50 milligram per keer. Tot drie keer daags. De ander (novaminsulfon, ook wel metamizol genoemd), al meer dan honderd jaar in gebruik, wordt gegeven in een dosering van 500 tot 1000 milligram per keer ook driemaal daags. De mens heeft ongeveer 40 liter vloeistof in het lichaam. Bij een dosering van indocid van 25 milligram komt dat neer op 625 nanogram per milliliter en voor metamizol bij een dosering van 500 mg op 12500 nanogram per milliliter. Het komt er ongeveer op neer, dat je met indocid een luciferbrandje wil blussen met een emmer water en met novaminsulfon eenzelfde brandje met een whirlpool vol water. Vooral de laatste lijkt wat erg "over de top". Je kunt je gemakkelijk voorstellen, dat zoiets af en toe wat erg giftige werking heeft. In de literatuur wordt voor metamizol een dosering van 35 microgram per milliliter (ofwel 35 000 nanogram) al als toxisch aangegeven.

Om dichterbij de fysiologische werking te komen, is toen gekozen voor een

proefdosering van 0.1 mg van beide stoffen. Theoretisch voldoende om effect te kunnen meten en sterk beneden een mogelijke schadelijke werking.

Natuurlijk was er een nadeel. Voor de reguliere geneeskunde waren en zijn dit onwerkzame hoeveelheden en staan ze dus gelijk aan de werking van een placebo (nepmiddel zonder enige werking).

Gekozen is voor een opzet, die dubbelblind en cross-over wordt genoemd.

Dubbelblind houdt in, dat niemand van de bij de studie betrokkenen wist welk potje (die gelabeld waren als X, Y en Z) welke stof bevatte. De sleutel lag bij de apotheker in de kluis. Cross-over betekent, dat een deelnemer in willekeurige volgorde een week lang een medicijn gebruikte. Dan een week niets en dan de volgende.

Aan het eind had elke deelnemer alle drie de medicijnen gebruikt.

Voor de gewone geneeskunde betekende dit gewoon het vergelijken van drie placebo's. Je zou dus geen meetbaar effect, in welke situatie mogen verwachten.

De uitkomst was verrassend. In de eerste plaats bleken ook hier weer 75% van de pijnplaatsen voor de start van het onderzoek koud te zijn. Een opvallende overeenkomst met de bevindingen van Baumann en Ueckert. Daarnaast werd er wel degelijk een meetbaar effect gevonden. Significant. Vreemd, omdat het effect niet verschillend was voor de verschillende stoffen en ook vreemd, omdat hetzelfde gebeurde bij het placebo. Er is dus in de periode van het onderzoek wel iets gebeurd bij de patiënt-deelnemers, meetbaar, maar ook bij het gebruik van een placebo... De eerste maal dat een placebo ook objectief meetbare effecten heeft getoond. Een deugdelijke verklaring is echter nooit gevonden. Het onderzoek is niet in hogere dosering herhaald (I-15).

Het laatste onderzoek (I-14) is daarom niet met een van deze middelen uitgevoerd.

In dit onderzoek ging het om eenzijdige pijnplaatsen op arm of been. De andere kant werd als referentie gebruikt. Nu werd niet uitgegaan van eventuele aanwezige stoffen in het pijngebied, maar van de doorbloeding erin. Bekend was nu, dat ongeveer 70% van die plaatsen kouder was dan de omgeving en dus minder doorbloeding had.

Gepoogd werd te onderzoeken of het gebrek aan doorbloeding de pijnverwekkende oorzaak kon zijn. Bij een heftig ziektebeeld, dat toen de "autonome reflexdystrofie" heette en nu CRPS, werd als veroorzaker het onwillekeurige zenuwstelsel gezien.

Dat kan bij overmatige activiteit de bloedvaten sterk vernauwen.

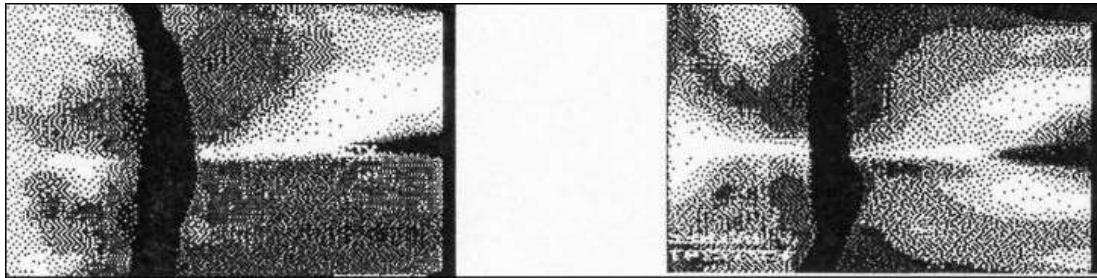
Enkele jaren voor dit onderzoek kwam een middel op de markt om de doorbloeding en de zuurstofvoorziening in de benen van mensen met vernauwde bloedvaten te verbeteren. De artsenbezoekers verklaarden de werking aldus: de bloedvaten zijn dan zo nauw, dat de rode bloedcellen met de normale vorm van sjoelbakschijfjes er niet meer doorheen kunnen. Het medicijn verandert niet de breedte van de vaten, maar maken van de sjoelbakschijfjes een soort "pizza calzone". De bloedcellen worden als het ware dubbelgeklapt en gaan dan als een soort "strooitje" in de lengterichting door het bloedvat.

Een aardig idee voor de situatie, dat een bloedvat door zijn omringende spiertjes zou zijn samengetrokken. Dat was het idee bij de dystrofie, maar wellicht gold het ook voor een pijnplaats. Die is ook minder doorbloed en niet door verkalking van het vat. Als er daar door de vaatvernauwing een situatie van zuurstofgebrek zou zijn, wat weer aanleiding zou kunnen zijn voor ontstaan van pijn als alarmsignaal, zou deze stof een geschikt medicament zijn voor het voorgenomen onderzoek.

Het voldeed ook aan alle criteria van de Helsinki overeenkomst, de internationale afspraken over mensgebonden onderzoek.

Ditmaal werd niet met placebo en vergelijkingsmedicament gewerkt.

Wel werd een schaal van gevoelsverbetering bijgehouden: verbeterd, gelijk gebleven en verslechterd. Dat er geen geheugen is voor pijn bij de mens was toen nog niet bekend. Nu zou dit onderzoek dagelijks worden vastgelegd in een meetschaal van 1 tot 10. (De VAS-schaal). Dat is ook beter statistisch te bewerken.

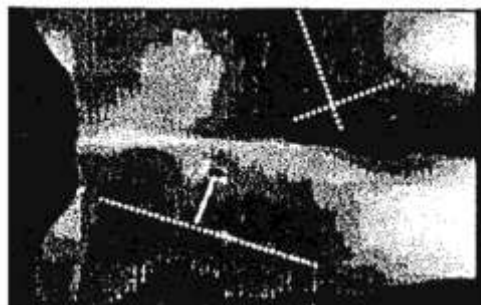
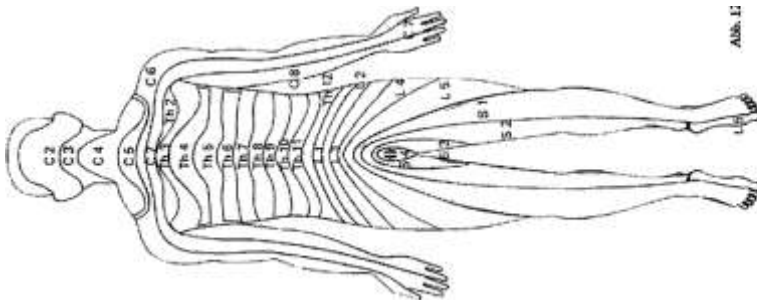


Bovenstaande infrarood plaatjes zijn van zo'n patiënt met eenzijdige pijn in de bil en bovenbeen. De patiënt ligt op de buik met het hoofd naar links. De donkere strek is de opgerolde slip. Links vóór behandeling en rechts erna (1988). Markant punt is het donkere rechthoekje rechts op de plaats van de portemonnee. Het is het ook, althans het onzichtbare litteken van een bloedingstoring na een val erop. Met infrarood wordt het weer zichtbaar. In het rechter plaatje is de ideale situatie hersteld.

De resultaten waren desondanks verbluffend.

In de eerste plaats waren de pijnplaatsen vóór de studie ook hier in 75% van de gevallen koud. In de tweede plaats nam de doorbloeding in de pijnplaatsen fors toe, zelfs zodanig dat het natuurlijke links-rechts evenwicht werd hersteld.

Er bleek zelfs een statistische relatie te bestaan tussen het infrarood resultaat en de verandering van het ervaren pijngevoel. (Een aanwijzing voor "Pijn kun je meten!")



Het bovenstaande staande beeld is een ander, niet behandeld, voorbeeld van een patiënt met chronische onbegrepen pijnklachten na een serie hondenbeten. Betrokkene stond over de achterbak van zijn auto gebogen, toen hij van achteren werd aangevallen door een hond en diverse beten opliep. Hij bleef pijnklachten houden. Hier waren wel uitwendige littekens te zien (stippelijntjes). Maar de symmetrie tussen links en rechts is ook hier erg verstoord en het doorbloedingsgebied is over een veel groter gebied verstoord,

dan de littekens zelf (1980). De patiënt ligt in de houding, zoals bij het schema. Licht is normaal, zwart is een doorbloedingsbeperking.

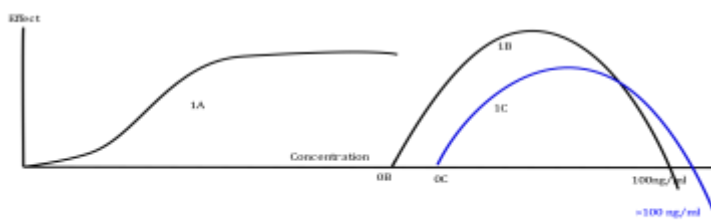
Er is nu vastgesteld, dat chronische onbegrepen pijnplaatsen opvallen bij infrarood meting door hun temperatuur ten opzichte van de omgeving of ten opzichte van hun referentiepunten aan de andere zijde van het lichaam. Het is ook opvallend, dat het in ongeveer 70% van de gevallen een temperatuurverlaging betreft. En tenslotte is het ook opvallend dat het hetzelfde getal is bij drie verschillende onderzoeken met jaren verschil onder verschillende omstandigheden en met verschillende apparatuur en verschillende onderzoekers. Daarvan is de oorzaak nog niet opgehelderd.

Nu deden zich de volgende vragen voor: *Wat gebeurt er in het weefsel op de pijnplaatsen? Waardoor wordt het centrale zenuwstelsel geactiveerd om de kringpiertjes rond de bloedvaten zo samen te trekken, dat de doorbloeding wordt gestoord? En tenslotte, hoe kun je dat dan onderzoeken?*

Voor je dat gaat onderzoeken moet er eerst een model komen. Ongericht zomaar iets doen leidt tot ongestructureerde uitkomsten en dat wil niemand.

Het begint bij de vraag: *“welke stoffen zitten er in weefsel, die pijn kunnen veroorzaken of beïnvloeden?”* Voor een deel werd die al beantwoord in de literatuur vanaf 1969. Een nieuwe groep stoffen kwam beschikbaar voor onderzoek: de prostaglandines. Al snel werden die stoffen in verband gebracht met ontstekingsverschijnselen: roodheid, zwelling, warmte en pijn. En drie van deze vier hebben te maken met de bloedvaten: verwijding en doorlaatbaarheid. De vierde met zenuwprickeling.

In die tijd waren er al diverse pijnstillers op de markt, waarvan naderhand bleek, dat hun werking bestond uit het remmen van de productie van prostaglandines. Deze



Naar de originele curve van Horrobin en Manku 1977.

Fig: 1A Dosis-effectcurve met maximale plateaufase

Fig: 1B Parabolische Klok-fase met twee snijpunten door de X-as. Na het tweede snijpunt klappt het effect om in het tegendeel.

Fig: 1C Combinatie van 1A en 1B: De curve verschuift. Het nulpunt komt bij een hogere concentratie. Het tweede snijpunt ligt bij een concentratie > 100 ng/ml. Het omklappunt komt dus bij een hogere concentratie, waardoor het regelsysteem ongevoeliger wordt. Dit heeft faseverschuiving.

worden plaatselijk in het weefsel gevormd en zij worden daar ook snel weer afgebroken. Ze worden nauwelijks door het bloed vervoerd naar andere plaatsen, omdat ze zo snel worden afgebroken. Het zijn dus plaatselijke werkende stoffen, die een centrale rol lijken te hebben in het besturen van een ontstekingsproces. Jammer was, dat uit alle onderzoeken in de begintijd de werkingsuitkomsten, zacht gezegd niet eenvormig waren. Tot in

1977 een paar farmacologen onderzoek naar die gesynthetiseerde stoffen deden,

dat wel een duidelijk beeld gaf. Dat onderzoek toonde voor twee onderzochte stoffen een verschillende activiteit (E2 en E1). De dosis-effect curve van E2 liep snel op en verliep daarna vrijwel horizontaal. Het effect veranderde nauwelijks bij toenemende concentratie. Bij E1 veranderde het wel. Op een bepaald moment was er geen stijging meer, maar nam het zelfs af. En bij nog hogere concentratie sloeg het effect om in het tegendeel. Zoals diverse, in al wat oudere geneeskunde, geneesmiddelen ook deden en doen. Digoxine bijvoorbeeld, een geneesmiddel tegen een "zwak hart" veroorzaakt in hogere doseringen dat "zwakke hart". Een vaatvernauwend middel als ergotamine, gebruikt in lage dosering voor een betere vaatdoorbloeding geeft in hogere dosering een vaatvernauwing gebruikt tegen migraine. En zo zijn er nog wel een aantal. De twee farmacologen in Montreal gebruikten noradrenaline, dat een vaatvernauwend effect heeft en bloeddruk verhogend werkt. Bij toenemende concentratie prostaglandine neemt de vaatvernauwing toe en op een zeker moment af. Bij nog hogere concentratie slaat het effect van noradrenaline plotseling om in een vaatverwijding.. Alsof je een schakelaar omzet.

Als je die beide soorten prostaglandines tegelijk toedient, wordt de top lager en breder. Een ideaal profiel voor een stof, die een biochemisch meet- en regelsysteem kan besturen.

Wat is een biochemisch meet- en regelsysteem? In het kort weergegeven is dat een systeem, dat er voor moet zorgen, dat allerlei functies binnen een organisme stabiel blijven. Zonder meet en regelsysteem gedraagt onze lichaamstemperatuur zich, alsof we een reptiel zijn. Bij warmte komen we op gang en bij koude staat alles stil. Zonder sturing zou de insulineproductie gigantisch pieken en dalen, de bloeddruk variëren tussen shock en piekhoogte. De stofwisseling zou gigantische pieken en dalen vertonen met zeer hoge en zeer lage temperaturen. Kortom, er zou een situatie ontstaan, die niet met het leven verenigbaar is. De mens is een volledig geautomatiseerd systeem, met een onvoorstelbaar aantal sensoren en computers, die de regelprocessen van moment tot moment bewaken. En normaal gesproken merk je daar helemaal niets van.

En daarvoor moeten er systemen zijn, die alles bewaken en regelen.

In de techniek, waar men druk bezig is allerlei processen te automatiseren is meet- en regeltechniek een hoofdvak. In de geneeskunde opleiding bestaat het vak niet.....

In de techniek kent men trage en snelle regelsystemen. Een traag regelsysteem geeft grote variaties in de te regelen functie, een snel systeem klikt aan en uit. Grote variaties heeft zijn nadelen: bij de kamertemperatuur bijvoorbeeld: het ene moment bevroren je voeten, het andere moment worden ze gekookt. Bij heel snelle variaties moet je verwarmingssysteem dagelijks gerepareerd worden. Dat wil je ook al niet. Dus bestaat een goed regelsysteem er uit, dat een basisniveau wordt ingesteld. Natuurlijk vinden daar veranderingen in plaats. Bij een CV wordt het systeem dan te warm of te koud vóór er wordt omgeschakeld. Om het comfortabel te houden zit er een snelle regeling bovenop. Dat varieert kleine wisselingen. Bij de mens is er ook zo iets: hormonen sturen andere organen aan in hun functie. Bijvoorbeeld: de regeling van onze lichaamstemperatuur.

Onderin de hersenen zit een kleine sensor, die de bloedtemperatuur registreert. Bij daling van die temperatuur gaan er signalen via signaalstoffen (hormonen) naar de schildklier, die schildklierhormoon gaat produceren. Dat komt in het bloed en

stimuleert vervolgens de stofwisseling in de lichaamscellen, waaruit warmte vrijkomt. Dat verwarmt de vloeistof rond de cellen en uiteindelijk ook het bloed dat door dat weefsel stroomt. Dat bloed stroomt weer door de sensor. Die reageert dus laat op de veranderingen. Het is een traag proces met grote golvingen. Dit hormonale proces is dus niet voldoende, het is te traag. Daar bovenop zit dan een snel proces dat er voor zorgt dat die grote wisselingen niet optreden. Het grove gemiddelde wordt daarmee hormonaal bepaald. De wisselingen op dat gemiddelde door een snel proces. *Wat is dat proces?* In het algemeen wordt gedacht, dat het zenuwstelsel daarvoor zorgt, maar hoe? *Welke sensoren zorgen ervoor dat de benodigde informatie wordt overgebracht naar de stuurcomputer?*

En wordt dan niet een gebied vergeten?

Uiteindelijk gaat het erom, dat het weefsel op temperatuur blijft. De cellen, maar ook hun omringende omgeving. De cellen zorgen in zekere zin voor zichzelf: zij produceren warmte en geven die af aan hun omgeving op basis van het schildklierhormoon. Wordt er teveel geproduceerd, dan wordt de omgeving te warm en moet die warmte worden afgevoerd. Dat gebeurt niet door het schildklierhormoon. Het signaal "te warm" gaat niet zoals bij honden naar de tong maar via zenuwen naar de huid, waar plaatselijk in het huidsegment de vaatjes opengaan. Wordt het via de centrale sensor (de hypothalamus) geregeld, dan zouden alle huidvaten opengaan en onderkoeling optreden. Worden de grenswaarden van de hypothalamus overschreden, dan gebeurt dat ook: bijvoorbeeld na forse lichamelijke inspanning.

Maar in het algemeen is de regel: decentraal, waar het kan en centraal, waar het moet.

Dus waar zit de primaire stuurcomputer: in het ruggenmerg, op segmentaal niveau. *Hoe komen die signalen daar:* via de zenuwen. *Hoe worden die geactiveerd?* Door de prostaglandines. Het is dan mooi, dat die prostaglandines ook in staat zijn op het goede moment te schakelen, anders worden die zenuwen nooit gestimuleerd. En zo zijn we weer terug bij het schema van Horrobin en Manku.

Die schakelfunctie komt ook mooi van pas bij ontstekingen: daar is de stofwisseling verhoogd en komt warmte vrij. Er komen ook pijnverwekkende eiwitten vrij. De vaten lekken vocht. Dus moet er naast het ingewikkelde immuunsysteem ook gewoon onze interne reiniging aan het werk. De temperatuur moet worden verlaagd, het lekken van de vaten beperkt en de ontsteking verwekkende eiwitten afgevoerd. Hier kunnen de prostaglandines ook hun schakeleffecten ontplooien. Bij een bepaalde concentratie zorgen zij ervoor dat de vaten weer dichtgaan, de ontsteking geremd wordt en de temperatuur in het gebied zakt.

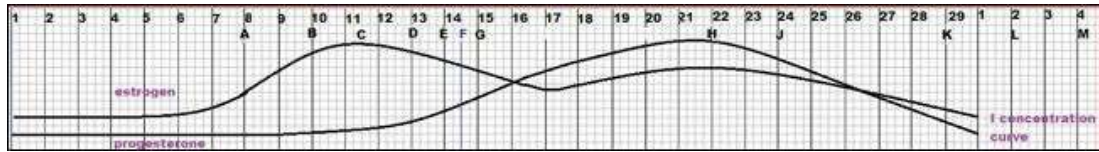
Een leuk idee, maar zijn er aanwijzingen in het lichaam, dat de prostaglandines ook werkelijk deze schakelfunctie vervullen?

Er is niets te vinden, dus een eigen test moet worden bedacht.

Van het beloop van een menstruele cyclus is van alles bekend. Van dag tot dag het verloop van hormoonspiegels in het bloed, de lichaamstemperatuurcurve, de gevoeligheid van eierstokweefsel voor prostaglandines, allerlei schakelmomenten zoals ovulatie en start menstruele periode. Wat zou er gebeuren, als je de eigenschappen van de curve van Horrobin en Manku loslaat op het hormoonverloop van de cyclus. Momenteel wordt ervan uitgegaan, dat de

schakelmomenten hormoon gestuurd zijn.

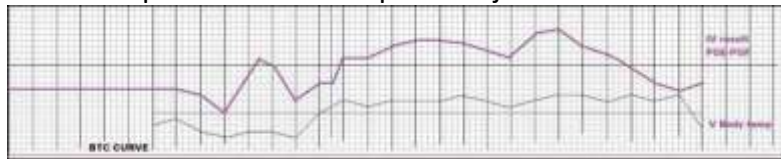
Maar is dat wel zo ?



De concentraties lopen daarvoor te egaal:

Daar zie je niet echt schakelmomenten in.

Als je de curve van Horrobin en Manku hierop loslaat en rekening houdt met bekende en beschreven weefseleigenschappen dan ontstaat het beeld van de “Basale Temperatuur Curve” (BTC). Dat is de lichaamstemperatuur, gemeten in rust voor het opstaan. Er is een opmerkelijke overeenkomst tussen de laatste twee:



De bovenste curve is de berekende curve, de onderste een standaardcurve.

curves. Dat wijst in de richting van een algemene schakelfunctie van de prostaglandines. Er zijn dus inderdaad aanwijzingen, dat prostaglandines een schakelfunctie kunnen vervullen.

Deze hypothese is gepubliceerd in Medical Hypothesis:

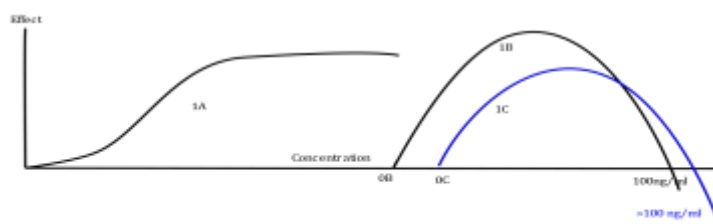
Veen PHE van der. A theoretical model of biochemical control engineering based on the relation between estrogens/progestagens and prostaglandins.

Medical Hypotheses 84 (2015), pp. 557-569 DOI information: 10.1016/j.mehy.2015.02.021

Ontstaansmodel over CRPS/Overeenkomst chronische onbegrepen pijn en CRPS.

Dan nu het model voor CRPS en chronische onbegrepen pijn zelf op basis van dezelfde schakelfunctie van prostaglandines.

Dat model is gebaseerd op de curve van Horrobin en Manku, de farmacologen van Nova Scotia. Die curve –hieronder weergegeven- lijkt op een elektronische sinusvorm.



Naar de originele curve van Horrobin en Manku 1977.

Fig: 1A Dosis-effectcurve met maximale plateaufase

Fig: 1B Parabolische Klok-fase met twee snijpunten door de X-as. Na het tweede snijpunt klappt het effect om in het tegendeel.

Fig: 1C Combinatie van 1A en 1B: De curve verschuift. Het nulpunt komt bij een hogere concentratie. Het tweede snijpunt ligt bij een concentratie > 100 ng/ml. Het omklappunt komt dus bij een hogere concentratie, waardoor het regelsysteem ongevoeliger wordt. Dit heeft faseverschuiving.

In de elektronica wordt wisselstroom weergegeven in een sinusvorm, golvend van positief naar negatief. In het voorbeeld staan twee sinusgolven, enigszins verschoven ten opzichte van elkaar. Dat heet een faseverschuiving. In dit geval geen elektronica, maar concentratie-effectcurves van prostaglandines. Iets mooier weergegeven, dan de originele. Met concentratieverandering kun je dus het effect beïnvloeden. Dat zal duidelijk zijn, maar hoe nu een faseverandering?

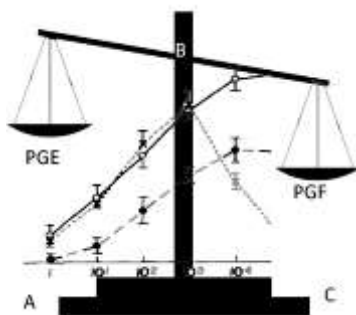
In bovenstaand plaatje is de x-as naar beneden verplaatst door prostaglandine E₂ toe te voegen. Het effectverloop van dit type is niet klokvormig zoals Prostaglandine E₁ maar verloopt na een snelle start vrijwel horizontaal. (als een nieuw soort X-as) Te zien is, dat Prostaglandine E₁ (PGE₁) geremd wordt door prostaglandine E₂. Het effect is op punt A voor PGE₁ groter dan voor de combinatie. Hetzelfde geldt voor punt C. Daarboven is punt C naar rechts verschoven tot C1. De rode curve heeft dus bij hogere concentraties Prostaglandine minder effect dan de blauwe en kruist de X-as (het omslagpunt) pas bij een stuk hogere concentratie. Dat betekent in dit geval, als de oorspronkelijke concentratie PGE₁ al een omslag heeft gegeven van vaatverwijding naar vaatvernauwing, bij toevoeging van PGE₂ deze omslag weer ongedaan kan worden gemaakt. Faseverschuiving betekent net als in de elektriciteit ook hier een theoretische oplossing voor "rondzingen" (het fluiten van een geluidsinstallatie). Van deze twee prostaglandines zijn ook twee tegenhangers bekend, die normaal vaatvernauwend zijn, maar in overdosis vaatverwijdend en ontstekingsbevorderend.

De ernstige vorm van CRPS is een zelfversterkend systeem. Alle tegenmaatregelen lijken het alleen maar te versterken. Dat kent men in de elektronica ook: het wordt rondzingen genoemd. Het is een probleem bij het versterkerontwerp. Maar daar heeft men er twee oplossingen voor: faseverschuiving en signaalverzwakking. In analogie met de elektronica zou dit aangrijpingspunten voor therapie bij CRPS moeten kunnen opleveren. In het biochemische voorbeeld van 1977 betekent dat: verhoging van de concentratie E2 en/of verlaging van de concentratie E1. E1 is hier het signaal. Verlaging van de concentratie: verzwakking van het signaal. E2 zorgt voor de faseverschuiving. De horizontale lijn schuift naar omlaag. De afstand tussen A en C neemt dan toe. Het doorslagpunt C komt verder weg te liggen. Tot zover lijkt alles te kloppen.

Maar wat zou de relatie tussen chronische onbegrepen pijn en CRPS dan kunnen zijn?

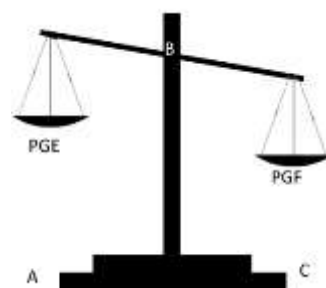
Laten we uitgaan van een ideaal meet en regelsysteem. Dat heeft minimaal een schakelfunctie.

Zo'n curve kan er als volgt uitzien:



Dit is ongeveer het model, dat Horrobin en Manku vonden als E2 met E1 wordt gecombineerd. Het gebied rond B is een erg stabiele fase. Verandert nauwelijks als de concentratie 1000-10000 keer verandert. Bij B zijn de twee tegengestelde prostaglandines in evenwicht. Vanaf B neemt bij toenemende concentratie PGE het effect af. Bij C keert het effect zelfs om.

Wat gebeurt er nu in het weefsel als er bijvoorbeeld een bloeditstorting plaats vindt? Gezond weefsel bevindt zich in de stabiele fase, maar er komt nu een grote hoeveelheid ontstekingsbevorderend eiwit (die we cytokines noemen) vrij, samen met hun eigen prostaglandine, die ook vaatverwijdend en ontstekingsbevorderend is. Dan neemt de concentratie van het prostaglandine toe. Het effect neemt dan af en komt ergens tussen B en C te liggen.



Je kunt het zien als een weegschaal. Op de ene schaal ligt PGF en op de andere PGE. Evenveel. De balans is in evenwicht. PGE wordt omgezet in PGF en de balans verschuift naar PGF. Dat krijgt meer gewicht. In de beschreven situatie ligt op de ene kant het effect van vaatverwijdende en ontstekingsfactoren (PGE) en op de andere het effect van vaatvernauwende en ontstekingsremmende factoren (PGF).

Die laatste krijgen meer effect. De weegschaal zakt steeds meer van B in de richting van C.

Dat is een natuurlijk proces bij herstel van ontstekingen. Het lichaam geeft tegengas.. Maar in deze situatie overwegen de vaatvernauwende prostaglandines. Met infrarood vind je een koude plek. Er is dus geen volledig herstel opgetreden na

de bloeding, al zie je dat niet. Het is een onzichtbaar litteken, die pijn genereert. Dan kunnen twee situaties daar verandering in brengen:

- Bij verhoging van de activiteit van het onwillekeurige zenuwstelsel vindt vaatvernauwing plaats. De productie van PGF stijgt en punt C kan worden gepasseerd. Het koude gebied wordt **warmer**. Dat is met infrarood te meten (Brioschi).
- Vindt er in het koude gebied opnieuw een beschadiging plaats, dan wordt het concentratiepunt C al snel bereikt. De buffer van 1000 tot 10 000 keer rond punt B is namelijk al overschreden. De vaatvernauwing die optreedt valt nog weg binnen de ontstekingsreactie, die er nog is. Die wordt dus niet gezien, maar zou er wel moeten zijn. Na punt C vindt er iets bijzonders plaats. De vaatvernauwende prostaglandines keren hier om in vaatverwijdende en versterken daarmee de al aanwezige vaatverwijdende



prostaglandines in werking. Er is geen ontstekingsremmende en vaatvernauwende werking meer. Het proces wordt "autonoom". Voeg je ontstekingsremmende prostaglandines toe, dan verergeren die de ontsteking. Voeg je prostaglandines toe, die ontsteking bevorderen, dan wordt de ontsteking ook erger.

Aan de linker zijde twee uitvergroete delen van een pols. EI1 is een deel van de rechter pols gezien aan de binnenzijde. EI2 is de linker pols, eveneens gezien vanuit de binnen zijde. EI2 is het gebied van een polsbreuk. Op de plaats waar in EI1 een blauw driehoekje is (de koudste plaats) is in EI2 een rood pijltje (de warmste plaats). Er is een donkere ring te zien in EI2 tussen het blauwe en rode pijltje. Dat lijkt een rest van een voormalig koud gebied, waarbinnen een ontsteking als gevolg van de breuk is begonnen. Nader statistisch onderzoek is nodig!

Het is alsof je een brand wil blussen met water. Dan wordt het water ineens benzine.....

Vanuit de bevindingen van Horrobin en Manku geredeneerd, is CRPS dus geen aparte andere ziekte dan chronisch pijnlijden, maar een verergering daarvan. Er zijn aanwijzingen met testen, dat dit inderdaad zo is, maar die conclusie vereist nog nader onderzoek.

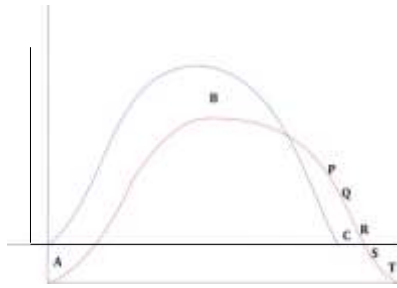
Punt C is binnen het schakelsysteem de schakelknop.

Noradrenaline wordt van vaatvernauwend ineens vaatverwijdend of Ergotamine wordt van vaatverwijdend ineens vaatvernauwend of Digoxine wordt van "hartversterkend" ineens "hartverzwakkend". Of een klein letsel in een gebied dat in het verleden al een letsel doormaakte gaat over in een actieve CRPS.

Veel kleine operatieve ingrepen- bijvoorbeeld in de pols- worden verricht wegens al bestaande pijnklachten in dat gebied. Die pijnklachten zijn vaak het gevolg van vroegere weefselbeschadiging. In complementaire geneeskundige kringen spreekt men dan van "de eerste klap". De operatie vormt dan "de tweede klap".

Het probleem is echter, dat bijna niemand zich "de eerste klap" realiseert. Die kan al heel lang terug liggen.

Gevolgen van de curve van Horrobin en Manku voor de diagnostiek.



Theoretisch kun je effecten verwachten als de biologische concentraties van prostaglandines (PG's) zich bewegen van A naar B of omgekeerd. Het effect neemt toe of af in verhouding tot de concentratie PG's. Afname kan tot uitval van vitale lichaamsfuncties leiden. Voor chronische onbegrepen pijn kunnen de volgende situaties verwacht worden:

Als een ontstekingsbeeld na een letsel of operatie niet volledig herstelt, blijft een chronische ontsteking in het weefsel over. (zie de weegschaal op de vorige pagina). De effectcurve bevindt zich dan op punt P. Er is een overmaat ontstekingsbevorderende PG's met een vaatvernauwing. Het resultaat is een gebied, dat wel ontstoken is, maar kouder is dan de omgeving! Een **koude ontsteking** dus. Maar in de geneeskunde hoort een ontsteking **warm** te zijn. Dat kan dus eigenlijk niet. Bij CRPS is dat inmiddels toch al wetenschappelijk bewezen, maar dat geldt niet voor de restsituatie na letsels. Wel is inmiddels bewezen dat de meeste chronisch pijnplaatsen ook **koud** zijn. Net als bij CRPS in de huid. Een tweede situatie doet zich voor, als zich bij de eerste situatie (curve op punt P) een vorm van weefselstress voordoet. Elke gebeurtenis, die het weefsel doet afkoelen: koude, vocht, tocht en emotionele stress doet de bloedvaten onder de huid dichttrekken. Dat kun je met infrarood thermografie meten. De huidtemperatuur daalt verder. De curve bevindt zich dan op punt Q of punt R. Elke pijnpatiënt weet: in deze situaties neemt de pijn toe. De derde situatie doet zich voor (curve in punt R) als er zoveel ontstekingsbevorderende PG's aanwezig zijn, dat punt C bijna is bereikt. Er is dan een erg koude ontsteking. Koude stress brengt de situatie dan voorbij punt C. De **koude** ontsteking gaat dan abrupt over in een **warme** ontsteking. Dat is al het ontstaan van een CRPS.... In deze fase nog omkeerbaar. De vierde situatie ontstaat als er al een warme pijnplaats is. (curve in punt S). Koude-stress maakt die plaats dan nog warmer. (curve in punt T) Koude pijnplaatsen, die kouder worden of warmer na "cold stress" zijn bekende verschijnselen in de thermografie. Koude plaatsen, die warmer worden ook. Ze worden dan zelfs beschreven als CRPS of dreigende CRPS of beginnende CRPS. Een warme plaats, die warmer wordt, is in de infrarood thermografie een bewezen CRPS. Maar hoe dit alles ontstaat, wordt nog niet begrepen, terwijl de curve van Horrobin en Manku dat alles in een oogopslag duidelijk maakt. Zo kan een koude pijnplaats van een CRPS worden onderscheiden en een dreigende of beginnende CRPS worden opgespoord. (Brioschi, I-62,I-63.)

Wat zijn de consequenties van de hypothese als die juist is ?

1. Een CRPS kan ontstaan vanuit een al bestaande beschadiging, die alleen met een technetium scan of infrarood thermografie zichtbaar te maken is. De strijd tussen de opvattingen van de Deense school en de Rotterdamse school is daarmee beslecht. CRPS kan ontstaan vanuit een autonome

reflex, dat wil zeggen: stress of koude-stress of vanuit een zenuwbeschadiging of vanuit een weefselbeschadiging of vanuit een combinatie.

2. In de koude pijnplaatsen in de huid zitten nog ontstekingsbevorderende eiwitten (cytokines) en prostaglandines. De laatste zijn niet te meten. De eerste wel. Daar is een bestaande techniek voor. Prof Huygen (Erasmusuniversiteit) heeft die techniek gebruikt bij zijn promotieonderzoek.
3. Als die stoffen aanwezig zijn, is dat net als bij CRPS de restant van het ontstekingsproces, dat er bij de ontsteking/letsel/breuk was. Er is dan geen volledig herstel en het alarm, dat pijn is, is nog even reëel als tijdens het letsel zelf. **Niks psychisch.....**
4. Er is ook een vaatvernauwing in die gebieden, gedeeltelijk door het centrale zenuwstelsel verzorgd, gedeeltelijk door de stoffen, die nog in het weefsel zitten.
5. Voor therapie moet je de vaatvernauwing opheffen en de ontstekingsfactoren blokkeren.
6. Voor die plaatsen met chronische onbegrepen pijn is er al 30 jaar een getest middel : Pentoxifylline (PTX) , in de handel als "Trental ®". Trental heeft zowel doorstroming verbeterende effecten als blokkering van de cytokines. Alles in één beproefd medicament. Bij chronische onbegrepen pijn moet dat liefst niet worden gecombineerd met andere pijnstillers!!!!
7. CRPS moet (vrijwel) altijd ontstaan na een ander letsel in dezelfde streek, dat overigens best 20 of 30 jaar geleden mag zijn geweest.
8. CRPS kan alleen worden behandeld met middelen, die de cytokines blokkeren en zelf geen vaatvernauwende prostaglandine agonistische activiteit hebben . (wegens de vaatvernauwende component, die er dan bij CRPS is, kunnen de ontstekingsfactoren niet makkelijk uit het weefsel "wegspoelen".) Ook hier heeft dan Trental® een logische toepassing.
9. Behandeling met doorstroming met lokaalanaesthetica, die geen vaatvernauwende invloed hebben is een theoretische mogelijkheid.
10. Dreigende CRPS kan ook theoretisch goed met Neuraaltherapie worden behandeld.
11. De diagnose van chronische onbegrepen pijn en (vroeg) CRPS is eenvoudig, goedkoop en niet belastend: Met infrarood videothermografie: chronische onbegrepen pijnplaatsen zijn meestal koud. Evenals warme pijnplaatsen behoren ze kouder te worden bij toepassing van "koude stress". Een voorstadium van CRPS is koud en wordt warmer bij "koude stress". Een actieve CRPS is warm en wordt warmer.
12. Preventie van chronische onbegrepen pijn is alleen mogelijk door de ontstekingscomponent bij letsels zo effectief mogelijk te behandelen.
13. Preventie van CRPS als gevolg van (kleine) operaties aan of bij gewrichten is mogelijk door meting van de operatiegebieden en nabijgelegen gewrichten met infrarood videothermografie **MET** toepassing van een "koude stress"test. Dreigende CRPS en beginnende CRPS kan zo worden opgespoord. In die gevallen in principe niet opereren voordat het gebied in stabiele situatie is gebracht.

14. Consequente toepassing van het voorgaande kan een paar miljard euro schelen op de begroting voor volksgezondheid en in elk geval een heleboel narigheid voorkomen.

De hypothese is wetenschappelijk uitgewerkt en gepubliceerd in 2015:

Veen PHE van der. CRPS A contingent hypothesis with prostaglandins as crucial conversion factor.

Medical Hypotheses. 85 (2015) 568-575. DOI information:
<http://dx.doi.org/10.1016/j.mehy.2015.07.017>

TENS

Op pagina 23 tot en met 25 is verhaald over de TENS en prostaglandines. Voor chronische onbegrepen pijn zijn daar twee van belang: de vaatvernauwende en de vaatverwijdende. De vaatvernauwende activeren het doorslaan van de condensatoren, de zenuwcellen. Doordat ze die rol hebben, worden via het zenuwstelsel de spiertjes rond de bloedvaten geactiveerd en die trekken daardoor samen. Daardoor ontstaat vaatvernauwing. Een andere bijzonderheid van de prostaglandines is, dat ze van elkaar verschillen in één waterstofatoom. Je kan verwachten, dat bij de kathode een ophoping ontstaat van waterstofionen en bij de anode een ophoping van zuurstofionen. Bij de kathode kunnen daarom met tussenkomst van enzymen waterstofionen zich aan de vaatvernauwende prostaglandine binden, die daardoor vaatverwijdend wordt en bij de anode gaat het net andersom. Door de overmaat zuurstofionen wordt het waterstofion als het ware met hulp van enzymen van de prostaglandine afgetrokken en bindt het zich aan de zuurstof tot water. Het resultaat is daar, dat het vaatverwijdende effect overgaat in vaatvernauwing. Vaatverwijding geeft warmte en vaatvernauwing onttrekt warmte. Dat is met infrarood apparatuur te meten. Inderdaad blijkt, dat er bij de kathode een warm gebied ontstaat en bij de anode een koud gebied.(*)
 De prostaglandines beïnvloeden de conditie, zuurgraad, elektrische potentiaal, stofwisseling en doorbloeding onder de elektrode. Ze hebben ook invloed op het ontstaan van de actiepotentiaal van de zenuwcel. Als die geactiveerd wordt gaat een impuls van de cel via uitlopers, die zenuwvezels genoemd worden naar het ruggenmerg en verder. Maar tegelijkertijd kunnen er veel vrije radicalen: zuurstof en waterstof aanwezig zijn. Die kunnen zich binden aan verschillende soorten celbestanddelen en daardoor de cel doden. Dat heet "etsing".
 Hoewel er nooit melding van gemaakt is, is dit theoretisch mogelijk, als de elektroden ongelukkig zijn geplaatst en hoge frequenties en intensiteiten worden gebruikt.

Neuraaltherapie.

Neuraaltherapie, op diverse plaatsen al aangestipt en in de reguliere pijnbestrijding "zenuwblokkade" genoemd, gaat verder dan alleen de blokkade. Daarom hier nog een alinea betreffende de wetenschappelijke achtergrond. Na een bloeditstorting, ontsteking of botbreuk ontstaat in het weefsel een

ontstekingsreactie. Er gebeurt daar nogal wat en veel stoffen, die een rol hebben in het herstel worden dan gevormd of komen vrij uit cellen van het afweerapparaat (I-59). Zoals eerder beschreven zijn dit de effectoren, waarbij prostaglandines de buddies vormen. De werking van die effectoren kan worden geblokkeerd door het blokkeren van de prostaglandines. Selectief (als dat al mogelijk is) of massief. De verdovingsmiddelen (lokaalanesthetica genoemd) blokkeren de werking van prostaglandines, maar hebben daarnaast ook een prostaglandine-achtige werking zelf. Dat is al heel lang bekend. Dezelfde farmacologen, die ook de dosis-effect curve publiceerden, deden hier onderzoek naar.(I-21).

In de zenuwvezelmembraan bevinden zich natrium en kalium kanaaltjes, waardoor een trein van pulsen door de zenuw naar het ruggenmerg kan worden geleid.

De prostaglandines, die in het weefsel betrokken zijn bij het ontstekingsproces, zorgen er binnen de zenuwvezel voor, dat die open en dicht worden gezet.

Lokaalanesthetica zorgen ervoor, dat die kanaaltjes worden gesloten en de zenuw geen actie vertoont. De pijn houdt op, zolang het middel actief blijft. Dat is de zenuwblokkade. Maar er gebeurt meer. Ook de prostaglandines in het weefsel zelf worden geblokkeerd. Daarmee dempt de ontstekingsreactie zelf af. Na de uitwerking op de zenuwvezel is er minder prikkelingsactiviteit in het weefsel zelf.

Dus blijft het pijn dempend effect langer aanhouden dan de levensduur van het verdovingsmiddel. En dat is nou net precies het effect, dat neuraletherapeuten claimen. Dat kan een verklaring zijn voor de werking van neuraletherapie in chronische-pijn weefsel. (Als daar inderdaad een chronische ontsteking kan worden aangetoond.) Dan is een injectie op de zenuw lang niet altijd nodig. In het weefsel zelf is dan al genoeg.

Maar er gebeurt nog meer. Prikkeling van een zenuw geeft een impuls of serie impulsen naar het ruggenmerg. Daarvandaan komt een reactie terug naar het weefsel. Die reactie kan vaatvernauwend zijn, als het onwillekeurige zenuwstelsel er bij betrokken is. In gebieden van chronische onbegrepen pijn is er al sprake van vaatvernauwing. Dat is inmiddels voldoende aangetoond. Er is daar ook sprake van zuurstofgebrek. Er is inmiddels literatuur, die aangeeft, dat er dan ook een tekort is aan stikstofdioxide. Dat is een lichaamseigen vaatverwijder, die ter plaatse door de vaatwandbekleding wordt aangemaakt. Daarmee is er een vicieuze cirkel op een gebied van chronische onbegrepen pijn. Lokaalanesthesie kan die vicieuze cirkel doorbreken.

De vaten gaan dan open en het weefsel wordt weer meer van zuurstof voorzien. Uiteraard is dit een zeer verkorte, zeer eenvoudige weergave van een heel complex proces, maar het maakt wel duidelijk, dat neuraletherapie op wetenschappelijk onderzochte en gefundeerde feiten berust en daarmee niet als alternatieve therapie kan worden beschouwd. Zeker niet als in chronische onbegrepen pijnplaatsen inderdaad een chronische ontsteking, zoals bij CRPS ook het geval is, wordt aangetoond.

Naschrift

In de nadagen van mijn medisch leven heb ik besloten, de kennis die is opgedaan in 40 jaar praktijkvoering en research op een drempelloze manier vrij te geven, voor iedereen, die er belangstelling voor heeft. Kennis, die anders onherroepelijk de weg zou opgaan van alle kennis, die tot de tweede wereldoorlog is verzameld, maar niet in het laatste chronische onbegrepen pijn van de pijnwetenschappers is doorgedrongen.

Maar ook na de tweede wereldoorlog verschenen verslagen van onderzoeken, waarvan het niemand is opgevallen, dat ze belangrijk konden zijn voor chronische onbegrepen pijn. Ze zakten weg in vergetelheid.

Ik ben mij bewust dat ik een apart pad heb bewandeld langs ongebaande wegen het kreupelhout, dat me tegenhield weghakkend. Dat is me vaak niet in dank afgenomen. Ik weet nog goed dat ik in het allereerste begin, zoekend naar wat de thermografieapparatuur kon betekenen, in mijn enthousiasme en nieuwsgierigheid in een waarneming een patiënt van een collega zag met rugklachten. In het niersegment zag ik een wonderbaarlijk nierpatroon. Er waren nauwelijks klachten van een mogelijke urine infectie, maar toch. Voor de rugklachten had ik niet veel meer te bieden dan een pijnstillers en het advies voor alle zekerheid de volgende dag een urine te laten nakijken. De huisarts werd daarvan op de hoogte gesteld. Die urine leverde niets op. Een dag later had patiënt koorts en bracht weer urine, die ditmaal onmiskenbaar een urineweginfectie toonde. De huisarts belde mij met het verzoek “dit nooit weer te doen bij zijn patiënten”. Alzo geschiedde.

Na 40 jaar is het genoeg. Ik had graag mijn hypothese nog getoetst, maar aan alles komt een eind.

Ik hoop dat deze bijdrage helpt een eind te maken aan de lijdensweg van – inmiddels- twee en een half miljoen Nederlanders. De patiënten in het buitenland nog niet meegeteld. Of deze bijdrage daaraan werkelijk bijdraagt mag de patiënt nu zelf beoordelen. Ik krijg er geen grijze haren meer van. Die heb ik al.

Rest mij alle vrienden en bekenden, die mij hebben bijgestaan met meer of minder, maar altijd met goedbedoelde constructieve kritiek, te bedanken. Sommigen hebben er pijn van gekregen, maar zonder hun hulp zou dit een warrig, mopperend epistel zijn geworden. Ook door hen is er een tweedeling in de opzet gekomen, zodat iedereen tijdig kan stoppen en niet in een Bommeliaans bos hoeft te verdwalen. Ik ben blij mijn 40 jarig jubileum te kunnen afsluiten met zoveel Tom Poezen om me heen.

Geraadpleegde literatuur (niet uitputtend)

CRPS

1. Huygen FJPM. Neuroimmune Alterations in the Complex Regional Pain Syndrome. Proefschrift. 2004: 130-31 [Internet]: Available from <http://www.erasmusmc.nl/pijn/research/promoties1/4142182/>
2. Pischinger A. Das System der Grundregulation. 5th ed. Heidelberg: Haug Verlag; 1975. 55–58.
3. Complex adaptief systeem. 2012. [Internet]. Available from http://nl.wikipedia.org/wiki/Complex_adaptief_systeem
4. Veen PHE van der. A theoretical model of biochemical control engineering based on the relation between oestrogens/progestagens and prostaglandins. Medical Hypotheses. 2015 (in press)
5. Wernøe ThB. Viscero-cutane Reflexe. Pflügers Arch Physiol. 1925;210:1
6. 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
7. 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
8. Arendt-Nielsen L, Schipper KP, Dimcevski 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.
9. Barop H. Lehrbuch und Atlas Neuraltherapie nach Huneke. 1st ed. Stuttgart: Hippokrates Verlag; 1996: 21-27
10. Bernardis JA, Boddeke HWGM. Reflexkringen. Medische Fysiologie. 2nd ed. Houten: Bohn Stafleu en van Loghum; 2008:262-3.
11. Wolters ECh, Groenewegen HJ. Structuur, functie en dysfunctie van het zenuwstelsel. Neurologie. 3rd ed. Houten: Bohn Stafleu en van Loghum; 2004:375
12. Wijhe M v. Het mechanische pijnformulier. 2nd ed. Houten: Bohn Stafleu en van Loghum; 2010:22
13. Voscopoulos C and Lema M. When does acute pain become chronic? British Journal of Anaesthesia. 2010.105(S1):i69–i85
14. 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.
15. Veen PHE van der. Abdominal Wall Pain: Effects of Placebo Measured by Infrared Thermography. Thermology Int. 2014. 24(4) 157-165
16. Baumann W. Ueber Thermometrische Untersuchungen im Zwölffingerdarm und der Leber und der segmental zugeordneten Dermatomen. Munch Med Wschr. 1954;96: 605.
17. Huygen FJPM. Neuroimmune alteration in the Complex Regional Pain Syndrome. Dissertation. 2004:135
18. Brenninkmeyer VJ. Prostaglandines en de longen. Pharmaceutisch weekblad. 1980. 115;679-82
19. Lewis GP. Pharmacology of prostaglandins. Pharmaceutisch weekblad. 1980. 115;648-654
20. 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
21. 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.
22. Kawabata A. Prostaglandin E2 and Pain—An Update. Biol. Pharm. Bull. 2011.34(8) 1170—73
23. Voorhoeve PE et.al. Leerboek der neurofysiologie. Amsterdam/Brussel: Elsevier; 1978:58,88
24. 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
25. 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

- 26.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
- 27.Reynolds LP, Stigler J, Hoyer GL, Magness RR, Huie JM, Huecksteadt TP, ea. Effect of PGE1 or PGE2 on PGF2 α -induced luteolysis in nonbred ewes. *Prostaglandins*. 1981 june; 21(6):957-72
- 28.Meekoppeling.Wikipedia.2011. [internet]. Available from <http://nl.wikipedia.org/wiki/Meekoppeling>
- 29.Leerboek der vrouwenziekten. Bouwdijk Bastiaanse MA ea. Amsterdam: Scheltema & Holkema; 1965:514
- 30.Marjoribanks J, Proctor M, Farquhar C, Derks RS. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for dysmenorrhoea. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Jan 20;(1):CD001751
- 31.Tzafettas J. Painful menstruation.*Pediatr Endocrinol Rev*.2006 Jan;3 Suppl 1:160-3.
- 32.Hansen K, Schliack H. Segmentale Innervation Ihre bedeutung für klinik und praxis. 2nd ed. Stuttgart: Thieme; 1962:408
- 33.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
- 34.Huygen FJPM. Neuroimmune alteration in the Complex Regional Pain Syndrome. Dissertation. 2004:23
- 35.Gracely RH, Lynch SA, Bennett GJ. Painful neuropathy: altered central processing maintained dynamically by peripheral input.1992 nov;51(2):175–94
- 36.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>
- 37.Speransky AD. Grundlage einer theorie der medezin. SÄNGER Verlag, Berlin.1950
- 38.Dosch P. Lehrbuch der Neuraltherapie nach Huneke.6st ed.Heidelberg: Karl F. Haug Verlag;1976:24-25
- 39.Barop H. Lehrbuch und Atlas Neuraltherapie nach Huneke.1st ed. Stuttgart:Hippokrates Verlag;1996:31
- 40.Baumann W, Ueckert H.Headse Zonen und Hauttemperatur. *Aertzl. Praxis*. 1954;6(21)
- 41.Leandri M, Brunetti O, Parodi CI Telethermographic Findings After Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation. **PHYS THER**. 1986; 66:210-213.
- 42.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.
- 43.Friedman MS. The use of thermography in sympathetically maintained pain. *Iowa Orthop J*. 1994;14:141-7.
- 44.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.
- 45.Niehof SP, Huygen FJ, van der Weerd RW, Westra M, Zijlstra FJ. Thermography imaging during static and controlled thermoregulation in complex regional pain syndrome type 1: diagnostic value and involvement of the central sympathetic system. *Biomed Eng Online*. 2006 May 12;5:30.
- 46.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.
- 47.Niehof SP, Beerthuizen 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
- 48.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>
- 49.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>
- 50.Niehof SP. Videothermography: complex regional pain syndrome in the picture.Dissertation.2007.18-145.
- 51.[Internet]; available from http://en.wikipedia.org/wiki/Hydrogen_bond

- 52.[Internet];Available from:
<http://www.guidetopharmacology.org/GRAC/LigandDisplayForward?ligandId=1909>
- 53.[Internet];Available from:
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/dipyron#section=Chemical-and-Physical-Properties>
- 54.[Internet];Available from:
https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Diclofenac_sodium#section=Chemical-and-Physical-Properties
- 55.[Internet];Available from:
<http://www.guidetopharmacology.org/GRAC/LigandDisplayForward?ligandId=5239>
- 56.[Internet];Available from:
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/pentoxifylline#section=Create-Date>
- 57.Kendall HO, Kendall FP, Wadsworth GE. Muscles Testing and Function.1971. Ed.2 Williams and Wilkins Company.
59. Voscopoulos C , Lema M. When does acute pain become chronic?. British Journal of Anaesthesia 105 (S1): i69–i85 (2010).doi:10.1093/bja/aeq323
60. Yalcin M, Akarsu M, Celik A, Sagol O, Tunalı S, Ertener e.a. A comparison of the effects of infliximab, adalimumab, and pentoxifylline on rats with non-alcoholic steatohepatitis. Turk J Gastroenterol 2014; 25 (Suppl.-1) : 167-75
61. Brie D , Sahebkar A, Penson PE, Dinca M, Ursoniu S, Serban MC, Zanchetti A, Howard G, Ahmed A, Aronow WS, Muntner P, Lip GY, Wong ND, Rysz J, Banach M. Effects of pentoxifylline on inflammatory markers and blood pressure: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. J Hypertens. 2016 Aug 10.
62. Gulvich SJ, Conwell TD, Lane J, Lockwood B, Schwettmann RS, Rosenberg N, Goldman LB.Stress infrared telethermography is useful in the diagnosis of complex regional pain syndrome,Type I (formerly reflex sympathetic dystrophy). Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc. 2004;2:1178.
63. Timothy D. Conwell, DC. The role of cold water autonomic functional stress testing in the evaluation of patients with presumptive crps. Colorado Infrared Imaging Center, Denver, Colorado. Congress: CRPS/RSD: Diagnostic/Technical Advances in the Understanding of Autonomic Function. Thermology international 18/2 (2008).

Visceral Cutaneous Reflexes

- 1.Kloosterman GJ. Pijn in de onderbuik. NTVG. 1963;107.I.3:101-7
- 2.Hansen K, Schliack H. Segmentale Innervation : Ihre bedeutung für klinik und praxis. 2nd ed. Stuttgart: Thieme; 1962
- 3.Schubert R, Haute JVD, Hassenburger J, Beller FK. Directed dynamic cooling: a methodic contribution in telethermography. Acta Thermografica. 1977; 2: 94-99
- 4.Jarrell J. Demonstration of Cutaneous Allodynia in association with Chronic Pelvic Pain. Jove.2009;28:1-2. [Internet] Available from:
<http://www.jove.com/index/Details.stp?ID=1232>
- 5.Siegler AM. Basal Body Temperature in Pregnancy. Obstetrics & Gynecology. 1955;6:830-2
- 6.Wrenn TR, Bitman J, Sykes JF. Body Temperature Variations in Dairy Cattle during the Estrous Cycle and Pregnancy. Journal of Dairy Science. 1958;8:1071-6.
- 7.Huygen FJPM. Neuroimmune Alterations in de Complex Regional Pain Syndrome. Computer assisted skin videothermography is a highly sensitive tool in the diagnosis and monitoring of complex regional Pain Syndrome type I. Dissertation. 2004:42. [publ in Eur.Journ. of Appl.Phys. 2004;19:516]
- 8.Bundrick JB, Litin SC, Clinical pearls in general internal medicine.MD Mayo Clin Proc. 2011;86(1):71-2
- 9.Horne AW, Critchley HOD, Doust A, Fehr D, Wilson J, Wu O ea. GaPP: a pilot randomised controlled trial of the efficacy of action of gabapentin for the management of chronic pelvic pain in women: study protocol. BMJ Open 2012;2: e001297. [Internet]. Available from: <http://www.bmjopen.bmj.com/content/2/3/e001297.full>
- 10.Costanza CD, Longstreth GF, Liu AL. Chronic abdominal wall pain: clinical features, health care costs, and long-term outcome. Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2004;2:395-9.

11. Grover M. Chronic abdominal wall pain: a missed diagnosis. [Internet] 2012. Available from: www.med.unc.edu/ibs/files/educational-gi-handouts/Chronic%20Abdominal%20Pain.pdf
12. Lindsetmo RO, Stulberg J. Chronic abdominal wall pain-a diagnostic challenge for the surgeon. (abstract) *Am. J. Surg.* 2009 Jul;198:129-34
13. Hong-mei X, Na-wei Z, Zhen-yu Z, Shu-hong L, Xiu-ting S, Chong-dong L. Characteristics of pathological findings in women with chronic pelvic pain using conscious mini-laparoscopic pain mapping. *Chin. Med. J.* 2010;123(24):3706
14. Cheng C, Rosamilia A, Healey M. Diagnosis of interstitial cystitis/bladder pain syndrome in women with chronic pelvic pain: a prospective observational study. *Int Urogynecol J.* 2012 Mar;8 [Internet] Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22398828>
15. Fenton BW, Palmieri PA, Durner C, Fanning J. Quantification of abdominal wall pain using pain pressure threshold algometry in patients with chronic pelvic pain. *Clin J Pain.* 2009 Jul-Aug;25(6):500-5
16. McGowan L, Escott D, Luker K, Creed F, Chew-Graham C. Is chronic pelvic pain a comfortable diagnosis for primary care practitioners: a qualitative study. [Internet]. *BMC Family Practice* 2010, 11:7. Available from: <http://www.biomedcentral.com/1471-2296/11/7>
17. Andrews J, Yunker A, Reynolds WS, Likis FE, Sathe NA, Jerome RN. Noncyclic Chronic Pelvic Pain Therapies for Women: Comparative Effectiveness. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2012 Jan. Report No.: 11(12)-EHC088-EF. [Internet] 2012 Available from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK84586/>
18. Díaz-Mohedo E, Barón-López FJ, Pineda-Galán C. Etiological diagnostic and therapeutic consideration of the myofascial component in chronic pelvic pain. (Abstract). *Actas Uro Esp.* 2011;35(10):610
19. Nogueira AA, Poli Neto OB, e Silva JC, Reis FJ. Myofascial syndrome: a common and underdiagnosed cause of chronic pelvic pain in women. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.* 2009 Sep;31(9):425-6.
20. Jarrell J, Giamberardino MA, Robert M, Esfahani MN. Bedside Testing for Chronic Pelvic Pain: Discriminating Visceral from Somatic Pain. *Pain Research and Treatment.* [Internet]. 2011 Available from: <http://www.hindawi.com/journals/prt/2011/692102/>
21. Meyer GW, Friedman LS, Grover S. Chronic abdominal wall pain. (abstract). [Internet] 2011. Available from: <http://www.uptodate.com/contents/chronic-abdominal-wall-pain>
22. Anderson R, Wise D, Sawyer T, Nathanson BH. Safety and effectiveness of an internal pelvic myofascial trigger point wand for urologic chronic pelvic pain syndrome. *Clin J Pain.* 2011 Nov-Dec;27(9):764-8.
23. Berger RE, Ciol MA, Rothman I, Turner JA. Pelvic tenderness is not limited to the prostate in chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome (CPPS) type IIIA and IIIB: comparison of men with and without CP/CPPS. *BMC Urol.* 2007 Oct 2;7:17.
24. Wernøe Th B. Viszero-Kutane Reflexe. *Pflügers Arch. Physiol.* 1925;210:1.
25. Hansen K, Schliack H. Segmentale Innervation : Ihre bedeutung für klinik und praxis. 2nd ed. Stuttgart: Thieme; 1962:324.
26. Davis SN, Maykut CA, Binik YM, Amsel R, Carrier S. Tenderness as measured by pressure pain thresholds extends beyond the pelvis in chronic pelvic pain syndrome in men. *J Sex Med.* 2011 Jan;8(1):232-9.
27. Adibi P, Toghiani A. Chronic abdominal wall pain: prevalence in out-patients. *J Pak Med Assoc.* 2012 Mar;62(3 Suppl 2):S17-20.
28. Kanakarajan S, High K, Nagaraja R. Chronic abdominal wall pain and ultrasound-guided abdominal cutaneous nerve infiltration: a case series. *Pain Med.* 2011 Mar;12(3):382-6. doi: 10.1111/j.1526-4637.2011.01056.x. Epub 2011 Feb 18.
29. Lindsetmo RO, Stulberg J. Chronic abdominal wall pain--a diagnostic challenge for the surgeon. *Am J Surg.* 2009 Jul;198(1):129-34.
30. Skinner AV, Lauder GR. Rectus sheath block: successful use in the chronic pain management of pediatric abdominal wall pain. *Paediatr Anaesth.* 2007 Dec;17(12):1203-11.
31. Paajanen H. Does laparoscopy used in open exploration alleviate pain associated with chronic intractable abdominal wall neuralgia? *Surg Endosc.* 2006 Dec;20(12):1835.
32. Peleg R. Abdominal wall pain caused by cutaneous nerve entrapment in an adolescent girl taking oral contraceptive pills. *J Adolesc Health.* 1999 Jan;24(1):45-7.
33. Peleg R, Gohar J, Koretz M, Peleg A. Abdominal wall pain in pregnant women caused by thoracic lateral cutaneous nerve entrapment. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1997 Aug;74(2):169-71.

34. Boelens OB, Scheltinga MR, Housterman S, Roumen RM. Management of anterior cutaneous nerve entrapment syndrome in a cohort of 139 patients. *Ann Surg.* 2011 Dec;254(6):1054-8.
35. Peleg R. Abdominal wall pain caused by cutaneous nerve entrapment in an adolescent girl taking oral contraceptive pills. *J Adolesc Health.* 1999 Jan;24(1):45-7.
36. Srinivasan R, Greenbaum DS. Chronic abdominal wall pain: a frequently overlooked problem. Practical approach to diagnosis and management. *Am J Gastroenterol.* 2002 Apr;97(4):824-30.
37. Greenbaum DS, Greenbaum RB, Joseph JG, Natale JE. Chronic abdominal wall pain. Diagnostic validity and costs. *Dig Dis Sci.* 1994 Sep;39(9):1935-41.
38. Chung SD, Keller JJ, Lin HC. A case-control study of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome and colorectal cancer. *BJU Int.* 2012 Feb 7. doi: 10.1111/j.1464-410X.2012.10929.
39. Eisenberg Center John M. Effectiveness of Treatments for Noncyclic Chronic Pelvic Pain in Adult Women. Comparative Effectiveness review no 41. [Internet] 2012 jan. Available from: <http://www.effectivehealthcare.ahrq.gov/pelvicpain.cfm>
40. Clouse RE, Emeran A, Mayer EA, Aziz Q, Drossman DA, Dumitrascu DL ea. Functional Abdominal Pain Syndrome. *Gastroenterology.* 2006;130:1492-1497

Chronic Pain Pharmacological

1. Voorhoeve PE, Admiraal PV, Bosch DA, Fontein BthP, Groenman NH, Mellenbergh GJ ea. Pijnbehandeling. Rijswijk: Gezondheidsraad; 1986:11
2. Pijnstichting Nederland. Pijn een Pijnlijk Probleem. 1982: 61,62
3. Pijnstichting Nederland. Chronische onbegrepen pijn in Cijfers. 1986: tbl 21
4. Vrancken, AME. Chronische onbegrepen pijn, het kruis van de geneeskunde. Rotterdam, np., 1989: p 19
5. Huygen FJPM, Bruijn AGJ de, Klein J, Zijlstra FJ. Neuroimmune alterations in the complex regional pain syndrome. *Eur Journ of Pharmac.* 2001;429: 101-13
6. Hansen K, Schliack H. Segmentale Innervation Ihre bedeutung für klinik und praxis. 2nd ed. Stuttgart: Thieme; 1962:161
7. Tebra W. Thermografie met digitale beeldverwerking. Polytechnisch tijdschrift elektrotechniek/ elektronica. 1981; 36(3): 152-8.
8. Hobbins MD. Thermography and Pain. *Medical Thermography.* 1978: 273-274
9. Uematsu S, Hendler N, Hungerford D, Long D, Ono N. Thermography and Elektromyography in the differential diagnosis of chronic pain syndromes and reflex sympathetic dystrophy. *Electromyogr Clin Neurophysiol.* 1981 Feb-Mar; 21(2-3):165-82.
10. 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.
11. Aarts HF. Regional Intravascular Sympathetic Block with guanethidine. Amsterdam: Mondeel; 1980.
12. Juan H. Prostaglandins as modulators of pain. *Gen Pharmacol.* 1978;9(6):403-9.
13. Deraedt R, Jouquey S, Delevallee F, Flahaut M. Release of prostaglandins E and F in an algogenic reaction and its inhibition. *Eur Journ of Pharmac.* 1980 Jan 11;61(1):17-24.
14. Ambache N, Zar MA. Evidence against adrenergic motor transmission in the guinea-pig vas deferens. *J Physiol.* 1971 Jul; 216(2): 359-89.
15. Kadlec O, Masek K, Seferna I. A modulating role of prostaglandins in contractions of the 16 guinea-pig ileum. *Br J Pharmacol.* 1974 Aug; 51(4):565-70.
16. Kalsner S. A vasodilator innervation to the central artery of the rabbit ear. *Br J Pharmacol.* 1974 Sep;52(1):5-12.
17. 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. Available from: <http://www.j-biomed-discovery.com/content/2/1/2>
18. Phosphodiesterase Inhibitor. Wikipedia; 1-2. Available from: http://en.wikipedia.org/wiki/Phosphodiesterase_inhibitor
19. Steketee J. Thermografie. TGO. 1979; 2:2-8
20. Schubert R, Haute JV d, Hassenburger J, Beller FK. Directed dynamic cooling: a methodic contribution in telethermography. *Acta Thermographica* 1977; 2(2): 94-99.

21. Veen PHE vd. Viscero-cutaneous reflexes in relation to abdominal and pelvic pain. A study from 1982 with females with IUD insertions. *Thermology international*. 2013, 23(3):90 (Fig 3).
22. Newman RI, Seres JL, Miller EB. Liquid Crystal Thermography in the Evaluation of Chronic Back Pain: a Comparative Study. *Pain*. 1984 Nov; 20(3): 293-305.
23. Chafetz N, Wexler CE, Kaiser JA. Neuromuscular thermography of the lumbar spine with CT correlation. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1988 Aug;13(8):922-5.
24. Ben-Eliyahu DJ. Infrared thermographic imaging in the detection of sympathetic dysfunction in patients with patellofemoral pain syndrome. *J Manipulative Physiol Ther*. 1992 Mar-Apr;15(3):164-70. Erratum in: *J Manipulative Physiol Ther* 1992 Jul-Aug;15(6)
25. Iakhontova OI, Rutgaizer IaM, Bosikova EP. The use of thermography in clinical practice. *Vrach Delo*. 1989 Jun;(6):24-7.
26. Emery M, Jones J, Brown M. Clinical application of infrared thermography in the diagnosis of appendicitis. *Am J Emerg Med*. 1994 Jan;12(1):48-50.
27. Leclaire R, Esdaile JM, Jéquier JC, Hanley JA, Rossignol M, Bourdouxhe M. Diagnostic accuracy of technologies used in low back pain assessment: Thermography, triaxial dynamometry, spinoscopy, and clinical examination. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1996 Jun 1;21(11):1325-30; discussion 1331
28. Di Benedetto M, Huston CW, Sharp MW, Jones B. Regional hypothermia in response to minor injury. *Am J Phys Med Rehabil*. 1996 Jul-Aug;75(4):270-7.
29. Huygen FJPM, Niehof S, Klein J, Zijlstra FJ. Computer-assisted skin videothermography is a highly sensitive quality tool in the diagnosis and monitoring of complex regional pain syndrome type I. *Eur J Appl Physiol*. 2004 May;91(5-6):516-24. Epub 2004 Jan 21.
30. Gulevich SJ, Conwell TD, Lane J, Lockwood B, Schwettmann RS, Rosenberg N, Goldman LB. Stress infrared telethermography is useful in the diagnosis of complex regional pain syndrome, type I (formerly reflex sympathetic dystrophy). *Clin J Pain*. 1997 Mar;13(1):50-9.
31. Niehof SP, Huygen FJ, van der Weerd RW, Westra M, Zijlstra FJ. Thermography imaging during static and controlled thermoregulation in complex regional pain syndrome type 1: diagnostic value and involvement of the central sympathetic system. *Biomed Eng Online*. 2006 May 12;5:30.
32. Groeneweg JG, Huygen FJPM, Niehof SP, Wesseldijk F, Busmann JBJ, Schasfoort FC et al. Effect of tadalafil on blood flow, pain, and function in chronic cold Complex Regional Pain Syndrome: a randomized controlled trial. *BMC Musculoskeletal Disorders* 2008, 9:143
33. Schandené L, Vandenbussche P, Crusiaux A, Alegre ML, Abramowicz D, Dupont E, et al. Differential effects of pentoxifylline on the production of tumor necrosis factor- α (TNF- α) and interleukin-6 (IL-6) by monocyte and T cells. *Immunology*. 1992;76:30-34
34. Barton MH, Ferguson D, Davis PJ, Moore JN. The effects of pentoxifylline infusion on plasma 6-keto-prostaglandin F1 alpha and ex vivo endotoxin-induced tumour necrosis factor activity in horses. *J Vet Pharmacol Ther*. 1997 Dec;20(6):487-92.
35. Roy RA, Boucher JP, Comtois AS. Comparison of paraspinal cutaneous temperature measurements between subjects with and without chronic low back pain. *J Manipulative Physiol Ther*. 2013 Jan;36(1):44-50.
36. Ammer K, Scharlalmueller T, Melnizky P. Thermal imaging in acute herpes zoster or post-zoster neuralgia. *Skin. Res. Technol*. 2001 Nov;7(4):219-22
37. Sun Sook Han, Cheol Hee Jung, Sang Chul Lee et al. Does skin temperature difference as measured by infrared thermography within 6 months of acute herpes zoster infection correlate with pain level? *Skin Research and Technology* 2010;16:198-201
38. Nahm FS. Infrared Thermography in Pain medicine. *The Korean Journal of pain*. 2013;26(3):219-22
39. Seybold VS *, Jia Y-P, Abrahams LG. Cyclo-oxygenase-2 contributes to central sensitization in rats with peripheral inflammation. *Pain* 105 (2003) 47-55

Biochemical Measuring and Controlling systems.

- 1.Hansen K, Schliack H. Segmentale Innervation Ihre bedeutung für klinik und praxis. 2nd ed. Stuttgart: Thieme; 1962
- 2.Horrobin DF, Manku MS. Roles of prostaglandins suggested by the prostaglandin agonist/antagonist actions of local anaesthetic, anti-arrythmic, anti-malarial, tricyclic antidepressant and methyl xanthine compounds: Effects on membranes and on nucleic acid function. Med.Hypoth.1977; 3/2 : 74
- 3.Horrobin DF, Manku MS. Roles of prostaglandins suggested by the prostaglandin agonist/antagonist actions of local anaesthetic, anti-arrythmic, anti-malarial, tricyclic antidepressant and methyl xanthine compounds: Effects on membranes and on nucleic acid function. Med.Hypoth.1977; 3/2 : 75
- 4.Horrobin DF, Manku MS. Roles of prostaglandins suggested by the prostaglandin agonist/antagonist actions of local anaesthetic, anti-arrythmic, anti-malarial, tricyclic antidepressant and methyl xanthine compounds: Effects on membranes and on nucleic acid function. Med.Hypoth.1977; 3/2 : 71-86
- 5.Lewis GP. Pharmacology of Prostaglandins. Pharmaceutisch Weekblad.1980;115:648-54
- 6.Maier R. Biochemistry of Prostaglandins. Pharmaceutisch Weekblad.1980;115:642-47
- 7.Pischinger A. Das System der Grundregulation. 5nd ed. Heidelberg: Haug Verlag. 1975;55-58
- 8.Dosch P. Lehrbuch der Neuraltherapie nach Huneke.6nd ed. Heidelberg: Haug Verlag.1976;22-26
- 9.Clark, K, Myatt, L, Glob. libr. women's med.,(ISSN: 1756-2228) 2008;:2. DOI 10.3843/GLOWM.10314 available from http://www.glowm.com/section_view/heading/Prostaglandins%20and%20the%20Reproductive%20Cycle/item/313
- 10.Costa G, Pasquale R D, Abate F, e.a. Effetti di alcune prostaglandin sui livelli plasmatici di prolattina nell ratto. Boll.Soc.Ital.Biol.Sper.1979;15:1485-91
- 11.Costa G, Trovato A, Abate F, e.a.Ruolo del sistema prostaglandinico nell controllo monoaminergico della liberazione di prolattina nell ratto. Boll.Soc.Ital.Biol.Sper.1979;15:1485-91; 15:1492-97
- 12.Costa G, Frisina N, Forestieri AM,ea. Effetti inhibitori dell'indometacina sulla liberazione di prolattina indotta CON peptidi oppioidi. Boll.Soc.Ital.Biol.Sper.1979;15:1485-91; 23:2425-30
- 13.Merkus JMWM, Sorge AA van . Prostaglandines in de gynaecologie en obstetrie. Pharmaceutisch weekblad. 1980;115:668-676
- 14.Perrin DG. studies on the effects or some prostaglandins and luteinizing hormone releasing hormone on luteinizing hormone levels in the female rabbit and rhesus monkey. Dissertation Abstr.Internal.B40.1980;9:4153
- 15.Ufer J. Hormone therapy in the gynaecology: base figures and practical application. library or Congress catalog no. 72-171799. 1973; 4 ed: Figure 20
- 16.Brenninkmeyer VJ, Prostaglandines en de longen. Pharmaceutisch Weekblad.1980;115:679-82
- 17.Brouwers JRB, Bakker JH. Prostaglandines bloedstolling en vaatziekten. Pharmaceutisch Weekblad.1980;115:655-59
- 18.Harting JW. Prostaglandines en het maag-darmkanaal. Pharmaceutisch weekblad. 1980; 115: 660-4
- 19.Moore WW. Endocrinology or The imprinting. In: Selkurt F, editor. Physiology. Boston: Little, Brown Lilly and; p. 704-11
- 20.Brown & Barker. Basic Endocrinology. 2 ed. Oxford: Blackwell Scientific Publications.1966; 8-9.39-46
- 21.Warberg J,Larsen E. effect or 7 oxa-13-prostynoic acid on prostaglandin induced LH release in male rats. Acta Physiol.Psychiatr.1980;108(2):25
- 22.Bernheim HA, Gilbert TM, Stitt JT. prostaglandin E levels in third ventricular Cerebrospinal fluid or rabbits during fever and payroll in body temperature and. J Physiol.1980;301:69-78
- 23.Dascombe MJ, Milton AS. Study on the possible entry or strains for endotoxin and prostaglandin E2 into the central nervous system from the Blood. Brit.J.Pharmacol.1979;66(4):565-72
- 24.Komaroni I. effect or prostaglandin1 on oxygen consumption and colonic temperature in the neonatal guinea pig. Acta Physiol.ACAD.Scie. Hüng. 1978;52(2):230
- 25.Szekely M. Endotoxin fever in the newborn kitten: the role or prostaglandins and monoamines. Acta Physiol.ACAD.Scie. Hüng
- 26.Tse J, Coceani F. Does 15-hydroxy prostaglandindehydrogenase contribute to prostaglandin inactivation in brain. prostaglandins.1979;17(1):71-77

27. Karppanen H, Siren ALL, Eskeli Kaivosoja A. Central cardiovascular Minimum set effects or prostaglandin F2 α in rats. prostaglandins. 1979;17(3):385-94
28. Lin MT, Chandra A, Sun R, ea. The Catecholamine mechanisms or prostaglandin E1 induced hypothermia in rats . J J Pharm Pharmacol. 1980 Jul;32(7):489-92
29. Ufer J. Hormone therapy in the gynaecology: base figures and practical application. library or Congress catalog no. 72-171799. 1973; 4 ed: 65-66
30. Bouwdijk Bastiaanse, MOM, Berge BS ten, Holmer M, Plate WP, Rom FMP de, Stolte LAM. editie der vrouwenziekten. 2e ed. Amsterdam: Scheltema and Holkema. 1965;514
31. STACHENFELD NS, SILVA C, KEEFE DL. estrogen modifies the temperature effects or progesterone. J Appl Physiol. 2000; 88: 1643-1649
32. Isometrik. own work. Available from: [Internet].
<http://en.wikipedia.org/wiki/Sensitization>.
 licensed under: http://commons.wikimedia.org/wiki/file:MenstrualCycle2_and.svg
33. Carr BROWN, Wilson JD. Disorders or the ovary and female reproductive tract. In: Braunwald E, Isselbacher KJ, Petersdorf RG, et all, eds. Harrison's Principles or Internal medicine. 11th ed. New York: McGraw-Hill, 1987: 1818-1837.
34. Grimshaw A. The Endocrine Cycle and the Physiology or the hormone and Cycle. [Internet]. 2014. Available from: [Internet].
<http://lakecharlesobgyn.com/complete/231-Endocrinology-hormone-and-Cycle.aspx>
35. Häggström, M. Reference ranges for oestradiol, progesterone, luteinizing premenopausal follicle-stimulating hormone during the hormone and cycle. Wikiversity Journal of or medicine 1 (1). 2014. DOI:10.15347/wjm/2014.001. ISSN 20018762. - Own work.
 Available from: [Internet]. http://and.Wikipedia.org/wiki/hormone_and_cycle
36. Patwardhan VV, Lanthier A. Concentration or prostaglandins PGF and PGF, estrone, oestradiol and progesterone in Human corpora lutea. Prostaglandins. 1980 December; 20(6):963-69
37. Manku M S, 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.
38. Veen PHE van der, Martens EP. Viscerocutaneous reflexes with abdominal wall pain: A study conducted in 1981 on a general practice in a general practice. Thermology international. 2013;23(2):56-63
39. Arendt-Nielsen L, Schipper KP, Dimceviski G, Sumikura H, Krarup AL, Giamberardino MA, Drewes AM. Viscero-somatic reflexes in referred pain are evoked by capsaicin stimulation of the human gut. Eur J Pain. 2008;12(5):544-551
40. Oosterbaan RJ. Agricultural Waterlogging, Soil Salinity, field Irrigation, Plant Growth, Subsurface drainage of, Groundwater modelling, Surface Runoff, Country Reclamation, and other Crop Production and Water Management. 2014.
 [Internet]: Available from: <http://www.waterlog.info>