

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/29585> holds various files of this Leiden University dissertation.

Author: Niesters, Marieke

Title: Evolution of endogenous analgesia

Issue Date: 2014-10-30

Chapter 9

Samenvatting & Conclusies

Samenvatting

Endogene pijnmodulatie is een complex fenomeen dat betrokken is bij de perceptie van pijn. Efferente inhiberende en facilitatoire zenuwbanen die hun oorsprong vinden in het brein en afdalen naar de dorsale hoorn van het ruggenmerg, moduleren afferente pijnprikkels en hiermee de pijnperceptie. Dysfunctie van deze inhiberende zenuwbanen of een verschuiving in de balans tussen pijninhibitie en pijn-facilitatie wordt geassocieerd met de ontwikkeling van chronische pijn. Dit proefschrift beschrijft het effect van een aantal centraal werkende geneesmiddelen op endogene pijnmodulatie in gezonde vrijwilligers en chronische pijnpatiënten om zo het onderliggende werkingsmechanisme van endogene pijnstilling beter te leren begrijpen.

In **hoofdstuk 2** is het effect van de *N*-methyl-D-aspartaat (NMDA) receptor antagonist ketamine op de endogene pijnmodulatie bestudeerd in gezonde vrijwilligers. Tien gezonde personen (4 mannen/6 vrouwen) kregen een 1-uur durende infusie met placebo of S(+)-ketamine (40 mg/70 kg) op twee verschillende dagen in willekeurige volgorde. Na het beëindigen van de infusie werd de effectiviteit van het endogene pijnstillingssysteem onderzocht met behulp van twee experimentele testen: "conditioned pain modulation" (CPM) en "offset analgesia" (OA). Integenstelling tot placebo, kon na infusie met ketamine geen CPM respons worden waargenomen, maar vond significante facilitatie van pijn plaats ($p < 0.01$); de OA respons was onveranderd. Deze bevindingen geven aan dat ketaminebehandeling de balans tussen pijn-inhibitie en pijn-facilitatie heeft verschoven richting pijn-facilitatie en zijn suggestief voor een modulerende rol van NMDA en/of glutamaterge receptoren in de endogene pijnmodulatie. Het afwezig zijn van een effect van ketamine op OA impliceert dat er verschillen zijn tussen CPM en OA wat betreft het onderliggende mechanisme en de neurotransmitters die hierbij betrokken zijn.

In tegenstelling tot CPM was het relatieve nieuwe fenomeen OA alleen beschreven in jonge, gezonde vrijwilligers. In **hoofdstuk 3** hebben we de aanwezigheid van OA in een grote groep vrijwilligers van verschillende leeftijden onderzocht, alsmede in chronische pijnpatiënten. De OA respons werd in vrijwilligers ($n = 110$) in de leeftijdscategorie 6-80 jaar onderzocht, evenals in tien neuropathische pijnpatiënten. OA werd gedefinieerd als een afname in pijnscore in reactie op een verlaging van een pijnlijke warmtestimulus met 1 °C. OA was aanwezig in gezonde vrijwilligers onafhankelijk van leeftijd en geslacht met een afname in pijnscore van $97 \pm 1\%$ (gemiddelde \pm standaard error), wat aangeeft dat OA volledig ontwikkeld is op de leeftijd van 6 jaar en geen verdere veranderingen doormaakt. Echter, in neuropathische pijnpatiënten werd een verminderde of afwezige OA waargenomen (afname in pijnscore = $56 \pm 9\%$ vs. $98 \pm 1\%$, $p < 0.001$). Deze data duiden erop dat chronische neuropathische pijnpatiënten niet in staat zijn om hun pijnperceptie te moduleren tijdens veranderingen in pijnstimulatie op een moment waarop bij gezonde vrijwilligers sterke analgesie waarneembaar is. Of deze veranderde OA respons bijdraagt aan de chronificatie van pijn

of een consequentie is van het chronische pijnproces is onduidelijk en vergt verder onderzoek. Intraveneuze behandeling met ketamine, morfine en placebo had geen effect op de OA respons in patiënten ondanks sterke afname in spontane pijnscores, wat aangeeft dat de NMDA en μ -opioïd receptor waarschijnlijk niet betrokken zijn bij het mechanisme van OA. Mogelijk is niet het centraal zenuwstelsel maar een perifere lokatie betrokken bij de veranderde OA respons in patiënten.

Hoofdstuk 4 beschrijft het effect van ketamine en morfine op de CPM respons in chronische pijnpatiënten. De CPM respons werd bepaald in 10 neuropathische pijnpatiënten (2 mannen/8 vrouwen) met perifere neuropathie. Patiënten werden behandeld met S(+)-ketamine (0.57 mg/kg per uur gedurende 1 uur) en morfine (0.065 mg/kg per uur gedurende 1 uur) in een gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde dubbelblinde studie. CPM werd bepaald voor infusie en 100 minuten na de start van de behandeling. Voor behandeling was geen CPM aantoonbaar, wat aangeeft dat de pijn-inhiberende mogelijkheden in deze groep patiënten sterk verminderd is. Na behandeling met ketamine, morfine en placebo werd een significante CPM respons waargenomen van respectievelijk $40.2 \pm 10.9\%$, $28.5 \pm 7.0\%$ en $22.1 \pm 12.0\%$. De grootte van de CPM respons na behandeling was gecorreleerd aan de mate en duur van de afname van de spontane pijnscores. Dit suggereert dat endogene pijnmodulatie een rol speelt bij het analgetische effect van ketamine, morfine en placebo in de behandeling van chronische neuropathische pijn.

In **hoofdstuk 5** wordt het effect van langdurige behandeling met de nieuwe pijnstiller tapentadol beschreven. Tapentadol is een pijnstiller geschikt voor de behandeling van acute en chronische pijn. Het werkingsmechanisme berust op activatie van de μ -opioïd receptor gecombineerd met inhibitie van neuronale noradrenaline heropname. Beide mechanismen zijn betrokken bij het activeren van efferente inhiberende pijnbanen. 24 patiënten met diabetische polyneuropathie werden gerandomiseerd voor behandeling met tapentadol (gemiddelde dagelijkse dosis 433 ± 31 mg) of placebo gedurende 4 weken. CPM en OA werden voor en aan het einde van de behandeling bepaald. Voor behandeling was geen significante CPM of OA aantoonbaar. Tapentadol behandeling activeerde de CPM respons significant en induceerde pijnstilling. CPM nam toe van $9.1 \pm 5.4\%$ (voor behandeling) naar $14.3 \pm 7.2\%$ na placebo behandeling en $24.2 \pm 7.7\%$ na tapentadol behandeling ($p < 0.001$ vs. placebo). Verlichting van spontane pijn was groter in patiënten behandeld met tapentadol dan met placebo ($p = 0.028$). Zowel behandeling met placebo als met tapentadol had geen invloed op de grootte van de OA respons ($p = 0.78$). Deze resultaten tonen aan dat patiënten met pijnlijke diabetische polyneuropathie en een afwezige CPM respons baat hebben bij behandeling met tapentadol. Tapentadol induceerde pijnstilling die gekoppeld was aan (re)-activatie van efferente inhiberende pijnbanen.

Een relatief nieuwe benadering van geneesmiddelenonderzoek in het centraal zenuwstelsel is *resting-state* fMRI (RS-fMRI). RS-fMRI meet intrinsieke netwerk

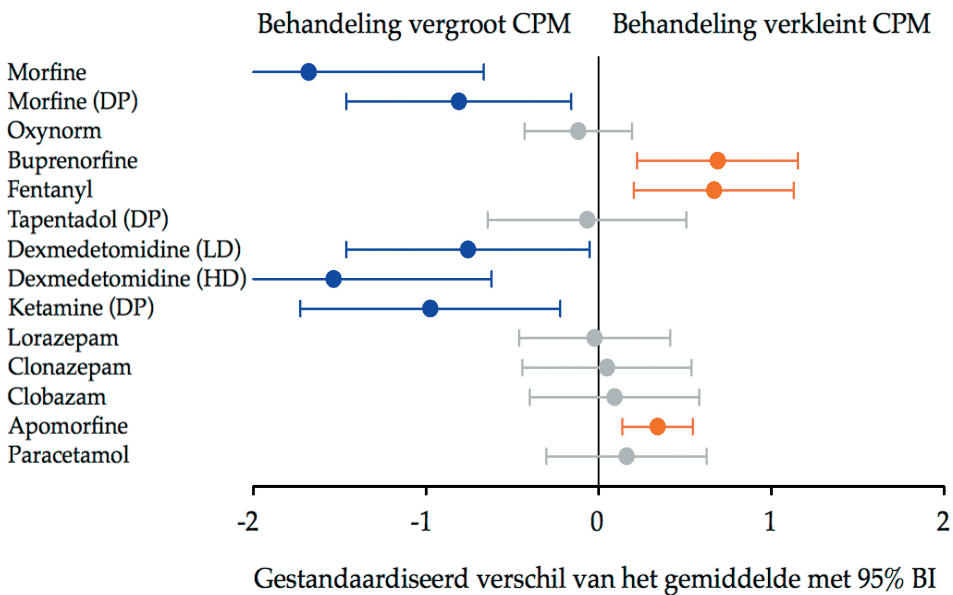
interacties in het brein in rust (niet taak-gerelateerd). In **hoofdstuk 6** is het effect van een lage dosis S(+)-ketamine op de intrinsieke breinconnectiviteit onderzocht. Het doel was om breinregio's te identificeren die betrokken zijn bij het farmacodynamische profiel van ketamine wat betreft analgesie en bijwerkingen (met name psychedelische effecten) en regio's betrokken bij pijnperceptie. Twaalf gezonde, mannelijke vrijwilligers werden intraveneus behandeld met een 2 uur durende S(+)-ketamine infusie (1e uur 20 mg/70 kg, 2e uur 40 mg/70 kg). Voor, tijdens en na toediening van ketamine werd de *resting-state* breinconnectiviteit gemeten. Tussen de scansessies door werden hitte pijntesten uitgevoerd om het analgetische effect van ketamine te bepalen. Ketamine verhoogde de connectiviteit in het cerebellum en de visuele cortex in relatie tot het mediale visuele netwerk. Een verminderde connectiviteit werd waargenomen in het auditore en somatosensore netwerk in relatie tot regio's betrokken bij pijnperceptie en de affectieve component van pijn. Hiertoe behoren de amygdala, insula en de anterieure cingulate cortex (ACC). Variaties in connectiviteit gerelateerd aan fluctuaties in pijnscores werden gezien in de ACC, insula, orbitofrontale cortex en de hersenstam, allen regio's betrokken bij endogene modulatie van pijn. De resultaten van deze studie geven weer dat RS-fMRI een bruikbare en efficiënte methode is om effecten van geneesmiddelen in het brein te onderzoeken. Een lage dosis ketamine induceerde connectiviteitsveranderingen in breinregio's betrokken bij motorfunctie, psychedelische effecten en de verwerking van pijn. Wat betreft de pijnverwerking kan het analgetische effect van ketamine worden veroorzaakt door verschillende mechanismen. Enerzijds werd een verminderde connectiviteit waargenomen in regio's van de pijnmatrix welke verantwoordelijk zijn voor de perceptie en de affectieve component van pijn. Anderzijds veranderde ketamine de connectiviteit in regio's betrokken bij endogene pijn-inhibitie.

Efferente zenuwbanen zijn belangrijk voor de normale perceptie van pijn. Er is echter weinig bekend over de rol van afferente zenuwbanen in de modulatie van pijn. In **hoofdstuk 7** werd het effect van spinale deafferentiatie op pijnsensitiviteit onderzocht en gecorreleerd aan functionele breinconnectiviteit gemeten met RS-fMRI. Deafferentiatie werd geïnduceerd door spinale of sham anesthesie (spinaal: 15 mg bupivacaïne geïnjecteerd op niveau L3-4; sham: geen punctie van de dura mater) in 12 mannelijke vrijwilligers. *Resting-state* breinconnectiviteit werd bepaald in relatie tot 8 algemene netwerken en 7 thalamus netwerken en gemeten voor, 1 en 2 uur na de spinale- of sham-injectie in een *cross-over* studiedesign. Om het effect van deafferentiatie op pijnsensitiviteit te beoordelen werd iedere 15 minuten de respons op een hitte pijnstimulus gemeten op niet-ge-deafferentieerde huid en gecorreleerd aan de RS-fMRI connectiviteitswaarden. Spinale anesthesie veranderde de functionele breinconnectiviteit in regio's van het sensorimotor systeem en de pijnmatrix in relatie tot de somatosensore- en thalamusnetwerken. Na spinale anesthesie werd een significante toename in pijnsensitiviteit gezien vergeleken met de shamprocedure (*area-under-the-curve*: 190.4 ± 33.8 versus 13.7 ± 7.2 ; $p < 0.001$). Deze toename in pijnsensitiviteit was gecorreleerd aan de functionele connectiviteitsveranderingen in the thalamus in relatie tot het thalamo-prefrontale netwerk en in de ACC en insula in relatie

tot het thalamo-parietale netwerk. Deze studie laat zien dat deafferentatie door spinale anesthesie geassocieerd is met snelle connectiviteitsveranderingen in het brein van zowel corticale als subcorticale regio's. Deze veranderingen zijn mogelijk een gevolg van reorganisatie van neuronale interacties tussen excitatoire en inhiberende factoren betrokken bij adaptatie en neuronale plasticiteit. Verder verhoogde spinale anesthesie de pijnsensitiviteit welke kon worden gecorreleerd aan versterkte connectiviteitspatronen in de thalamus, ACC en insula, allen regio's betrokken bij endogene pijnmodulatie.

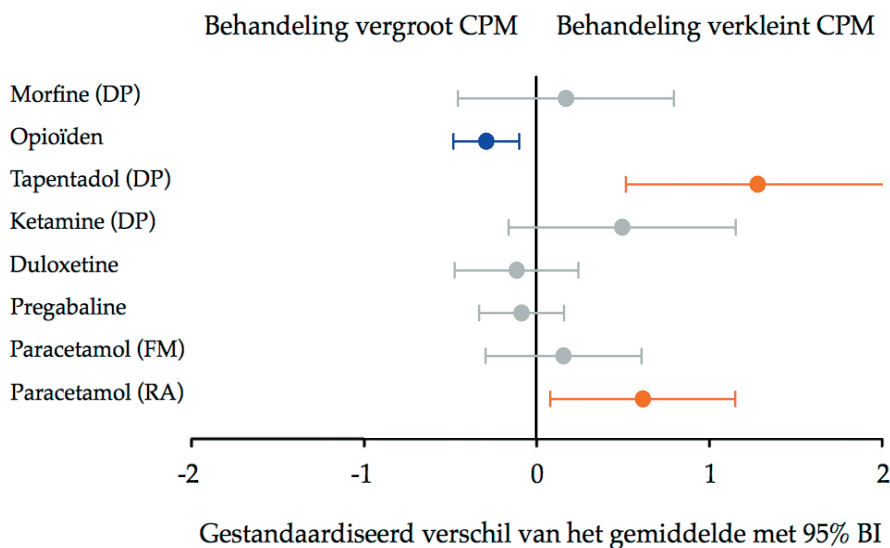
Vergelijking met de literatuur

Om de resultaten van dit proefschrift te kunnen vergelijken met eerder gepubliceerde literatuur werd een zoekopdracht in PubMed uitgevoerd met als doel studies te identificeren die het effect van centraal werkende geneesmiddelen op



Figuur 1. Vergelijking van de literatuur naar het effect van centraal werkende geneesmiddelen op CPM in gezonde vrijwilligers. De waarden zijn gestandaardiseerde verschillen van het gemiddelde \pm het 95% betrouwbaarheidsinterval (BI) berekend met relatieve CPM waarden ten opzichte van placebo behandeling of uitgangswaarden voorafgaand aan behandeling. De oranje symbolen geven behandelingen aan die CPM vergrootten, de blauwe symbolen behandelingen die CPM verkleinden. De grijze symbolen geven behandelingen aan die geen verandering in CPM induceerden. De gepresenteerde data die niet afkomstig zijn uit dit proefschrift komen van: Le Bars et al.¹ (morfine); Suzan et al.² (oxycodon); Arendt-Nielsen et al.³ (buprenorfine and fentanyl); Baba et al.⁴ (dexmedetomidine); Kunz et al.⁶ (lorazepam); Vuilleumier et al.⁷ (clonazepam and clobazam); Treister et al.⁸ (apomorphine) and Meeus et al.⁵ (acetaminophen). DP: dit proefschrift; LD: lage dosis; HD: hoge dosis.

CPM hebben onderzocht in gezonde vrijwilligers en chronische pijnpatiënten. Van alle relevante studies werden gestandaardiseerde effect groottes berekend met het statistische programma "Comprehensive Meta Analysis" v2.2.064 (Biostat, Englewood, VS). De resultaten van deze vergelijking voor de gezonde vrijwilligers staan in figuur 1. Voor alle geneesmiddelen geldt dat het effect op CPM in slechts één studie was onderzocht, met uitzondering van morfine waarvoor twee studies beschikbaar waren. In beide studies was een afname van CPM aantoonbaar na intraveneuze toediening van morfine (dit proefschrift en ref. 1). Een eenmalige toediening van oxycodon en tapentadol had geen effect op CPM (dit proefschrift en ref. 2). Echter, na een continue toediening van buprenorfine en fentanyl via een transdermale pleister werd een significante toename in CPM waargenomen.³ Niet-opioïd gerelateerde analgetica zoals ketamine en dexmedetomidine verkleinde CPM, met uitzondering van paracetamol (allen na eenmalige toediening).^{4,5} Centraal werkende geneesmiddelen zonder analgetische werking, zoals de GABA-erge stoffen, lieten geen effect op CPM zien.^{6,7} De dopamine agonist apomorfine, daarentegen, gaf wel een toename van CPM.⁸ Deze data geven aan dat geneesmiddelen met werking op de μ -, α_2 - en NMDA-receptor een invloed hebben op CPM in gezonde vrijwilligers. Echter, de studies



Figuur 2. Vergelijking van de literatuur naar het effect van centraal werkende geneesmiddelen op CPM in chronische pijnpatiënten. De waarden zijn gestandaardiseerde verschillen van het gemiddelde \pm het 95% betrouwbaarheidsinterval (BI) berekend met relatieve CPM waarden ten opzichte van placebo behandeling of uitgangswaarden voorafgaand aan behandeling. De oranje symbolen geven behandeling aan die de CPM vergrootten, de blauwe symbolen behandeling die CPM verkleinden. De grijze symbolen geven behandelingen aan die geen verandering in CPM induceerden. De gepresenteerde data die niet afkomstig zijn uit dit proefschrift komen van: Ram et al.⁹ (opioïden); Yarnitsky et al.¹⁰ (duloxetine); Bouwense et al.¹¹ (pregabalin) en Meeus et al.⁵ (paracetamol). DP: dit proefschrift; FM: fibromyalgie; RA: reumatoïde artritis.

vertoonden grote verschillen in de gebruikte methode om CPM te onderzoeken. Dit bemoeilijkt de interpretatie van de resultaten en verklaart mogelijk voor een groot deel de variabiliteit tussen de verschillende studies.

De resultaten voor de chronische pijnpatiënten zijn weergegeven in figuur 2. Alle geneesmiddelen werden voor een langere periode toegediend en zijn onderzocht in één studie. Terwijl in kankerpatienten een afname van CPM werd gezien tijdens behandeling met morfine, werd in neuropathische pijnpatiënten en patiënten met reumatoïde artritis een toename gezien na behandeling met respectievelijk tapentadol en paracetamol (dit proefschrift en refs. 5 en 9). Ondanks dat er geen significant effect op CPM werd waargenomen na behandeling met morfine, ketamine (dit proefschrift), duloxetine en pregabaline,^{10,11} kon een (lineaire) relatie worden aangetoond tussen de grootte van CPM toename en de mate van pijnstilling geïnduceerd door ketamine, morfine en tapentadol (dit proefschrift). Deze data geven aan dat ook in patiënten opioïderge en noradrenerge effecten CPM beïnvloeden. Het verschil in farmacologisch effect op CPM tussen gezonde vrijwilligers en patiënten wordt mogelijk verklaard door plastische veranderingen in het centraal zenuwstelsel die ontstaan in chronische pijnpatiënten (zoals centrale sensitisatie en inflammatie). Hierdoor is terughoudendheid geboden bij het vergelijken van behandelingseffecten tussen patiënten en vrijwilligers. Wederom was er een grote variabiliteit aanwezig in de studiemethoden tussen de verschillende onderzoeken wat mogelijk de uitkomst van deze meta-analyse heeft beïnvloed.

Conclusies

Uit de data gepresenteerd in dit proefschrift kunnen de volgende conclusies worden getrokken:

1. In gezonde vrijwilligers leidt een kortdurende behandeling met ketamine tot een verschuiving in de balans tussen pijn-inhibitie en pijn-facilitatie met als netto effect een toename van pijn-facilitatie (gemeten met CPM). Daarentegen wordt in chronische neuropathische pijnpatiënten, waarbij endogene pijnstilling aanvankelijk afwezig of gereduceerd is, een herstel of toename van pijn-inhibitie waargenomen na behandeling met ketamine.
2. Kortdurende behandeling met morfine herstelt de CPM respons in chronische neuropathische pijnpatiënten die voor behandeling een afwijkende endogene inhibitie van pijn lieten zien.
3. Langdurige (4-weken) behandeling met tapentadol vergroot de CPM respons in patiënten met chronische diabetische neuropathie.
4. Chronische neuropathische pijnpatiënten vertonen een afwezige of verminderde OA respons. Geen van de centraal werkende geneesmiddelen beschre-

ven in dit proefschrift (ketamine, morfine of tapentadol) zijn in staat om de OA respons te herstellen. Het is onbekend of dit wordt veroorzaakt door het afwezig zijn van een centraal substraat voor OA of dat andere receptoren of neurotransmitters (die niet worden beïnvloed door deze geneesmiddelen) in het centraal zenuwstelsel hierbij betrokken zijn.

5. *Resting-state* fMRI is een betrouwbare en efficiënte methode om farmacologische effecten in het brein te onderzoeken.
6. Ketamine behandeling en deafferentatie door spinale anesthesie veroorzaken beide veranderingen in functionele connectiviteit in corticale en subcorticale breinregio's. Beide beïnvloeden de pijnsensitiviteit, waarbij ketamine analgesie induceert en deafferentatie hyperalgesie. Beide effecten zijn gecorreleerd aan de veranderingen in functionele connectiviteit in breinregio's betrokken bij endogene pijnmodulatie.

Referenties

1. Le Bars D, Willer JC, De Broucker T. Morphine blocks descending inhibitory controls in humans. *Pain* 1992; 13-20
2. Suzan E, Midbari A, Treister R et al. Oxycodone alters temporal summation but not conditioned pain modulation: Preclinical findings and possible relations to mechanisms of opioid analgesia. *Pain* 2013; 154: 1413-18
3. Arendt-Nielsen L, Andresen TR, Malver L et al. A double-blind, placebo controlled study on the effect of buprenorphine and fentanyl on descending pain modulation: a human experimental study. *Clin J Pain* 2012; 28: 623-7
4. Baba Y, Kohase H, Oono Y et al. Effects of dexmedetomidine on conditioned pain modulation in humans. *Eur J Pain* 2012; 16: 1137-47
5. Meeus M, Ickmans K, Struyf F et al. Does acetaminophen activate endogenous pain inhibition in chronic fatigue syndrome/fibromyalgia and rheumatoid arthritis? A double-blind randomized controlled cross-over trial. *Pain Physician* 2013; 16: E61-70
6. Kunz M, Scholl KE, Schu U et al. GABAergic modulation of diffuse noxious inhibitory controls (DNIC): a test by use of lorazepam. *Exp Brain Res* 2006; 175: 363-71
7. Vuilleumier PH, Besson M, Desmeules J et al. Evaluation of anti-hyperalgesic and analgesic effects of two benzodiazepines in human experimental pain: a randomized placebo-controlled study. *PLOS one* 2013; 8: 1-14
8. Treister R, Pud D, Eisenberg E. The dopamine agonist apomorphine enhances conditioned pain modulation in healthy humans. *Neuroscience Letters* 2013; 548: 115-9
9. Ram KC, Eisenberg E, Haddad M et al. Oral opioid use alters DNIC but not cold pain perception in patients with chronic pain — New perspective of opioid-induced hyperalgesia. *Pain* 2009; 139: 431-8
10. Yarnitsky D, Granot M, Nahman-Averbuch H et al. Conditioned pain modulation predicts duloxetine efficacy in painful diabetic neuropathy. *Pain* 2012; 153: 1193-8
11. Bouwense SA, Olesen SS, Drewes AM et al. Effects of pregabalin on central sensitization in patients with chronic pancreatitis in a randomized, controlled trial. *Plos one* 2012; 7: 1-10