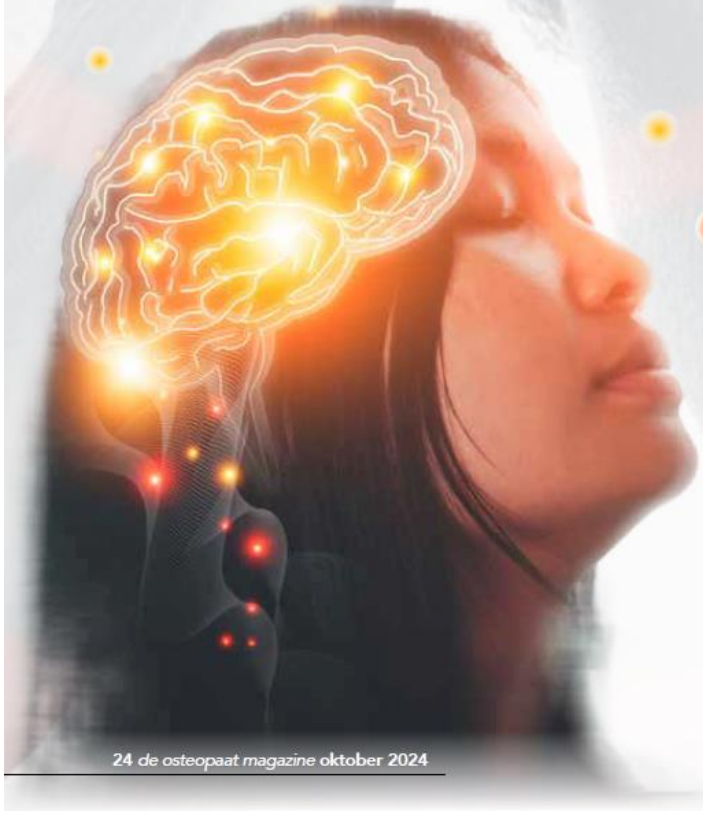
De specialist

Pijn als opinie van het brein

Is er een relatie tussen het immuunsysteem en het autonome zenuwstelsel? En wat is de mogelijke rol van ons zenuwstelsel bij het in stand houden van pijn en ontstekingen? Cindy Cleypool is anatoom en promoveerde op dit onderwerp.

TEKST: PAULIEN BAKKER

'Pijn is geen afspiegeling van de hoeveelheid weefselschade. Pijn is een opinie van het brein', zegt Cindy Cleypool gelijk. Ze is onderzoeker aan het Universitair Medisch Centrum Utrecht en is veel te vinden in de snijzaal. Daar onderzoekt ze hoe weefsels zijn opgebouwd en hoe ze via zenuwen communiceren met het brein.



Pijn is dus een interpretatie door het brein, maar het brein kan het ook mis hebben. Dat zou wel eens veel van de chronische pijn kunnen verklaren waarvoor artsen geen fysieke oorzaak kunnen vinden.

Voorspellingsmachine

Volgens het oude model maakt het brein op basis van alle inkomende impulsen – zoals geluiden, beelden, gevoel, geuren – vliegensvlug een analyse en daarna een beeld van een situatie. Maar inmiddels begint die zienswijze te kantelen. Uit neurowetenschappelijk onderzoek blijkt dat het brein namelijk helemaal niet alle binnenkomende informatie analyseert, maar continu voorspellingen doet. Op basis van eerdere ervaringen voorspelt het wat het in de nabije toekomst verwacht te gaan horen, zien, voelen en ruiken. Maar ook wat er in ons lichaam geactiveerd moet worden om ons op deze toekomst voor te bereiden. Binnen de neurowetenschappen wordt dit *predictive coding* genoemd.
Het brein gebruikt vervolgens de daadwerkelijk binnenkomende informatie om te controleren of deze voorspelling ook klopt.
Maar als een voorspelling niet klopt, is er sprake van een *predictive coding error*. Het brein zal dan een gewogen besluit moeten nemen: negeert het de fout of past het zijn voorspellingsmodel

aan? Dat wordt *precision weighing* genoemd en hierbij wordt er een afweging gemaakt tussen het belang van de voorspelling en van de feitelijke input.

MRI-scans

Cleypool: 'Het brein doet dus voorspellingen; het activeert processen in het lichaam op basis van herinneringen en kijkt dan of de binnenkomende informatie klopt bij de voorspelling. Maar wat als het verkeerd zit en zijn voorspelling niet aanpast? Zou dit kunnen leiden tot lichamelijke klachten? Er zijn inmiddels sterke aanwijzingen dat dit bij chronische pijn het geval is. De hersenen voorspellen ten onrechte dat een situatie weer net zo zal zijn als een eerdere pijnlijke gebeurtenis en activeren, bij wijze van bescherming, vanuit het geheugen alvast dezelfde pijn.'
Het brein heeft bijvoorbeeld ooit de koppeling gemaakt tussen bukken en pijn. Vervolgens activeert het de pijnsensatie tijdens het bukken of zelfs al bij de gedachte aan bukken. Neurowetenschappelijk onderzoek heeft deze werking van het brein inmiddels aangetoond: in MRI-scans lichten precies dezelfde centra in de sensibele cortex op bij het denken aan bukken als wanneer er daadwerkelijk wordt gebukt.

In het lab

Cleypool vraagt zich nu af of chronische ontstekingen ook voortkomen uit een voorspellingsfout van het brein. 'Ik denk dat het mechanisme hetzelfde werkt bij chronische pijn als bij chronische ontstekingen. Het brein voorspelt een gevaarlijke situatie en hierop anticiperend, activeert het alvast het immuunsysteem via het autonome zenuwstelsel.'
Bij dieren bevinden zich vezels van het autonome zenuwstelsel in de milt en lymfeklieren, maar ook in lymfoïde weefsel in bijvoorbeeld de wand van de darm en het oog. Deze zenuwvezels liggen vlakbij immuuncellen die via specifieke receptoren ontvankelijk zijn voor neurotransmitters, de signaalstofjes waarmee zenuwen communiceren. Als je die zenuwen met een stroomstootje stimuleert, geven ze hun neurotransmitter vrij die de werking van het immuunsysteem lokaal beïnvloedt.
De verwachting is nu dat dit voor mensen ook geldt. 'Bij de mens vind je ook zenuwen in de buurt van immuuncellen.' Het immuunsysteem staat mogelijk dus onder controle van ons autonome zenuwstelsel (AZS), net als bijvoorbeeld onze maag en speekselklieren. Stel dat het brein ten onrechte voorspelt dat er een infectie dreigt, dan zou het lokaal via het AZS alvast een ontstekingsreactie kunnen activeren.'
Maar wat als deze voorspelling niet klopt is en deze fout zichzelf niet lijkt op te lossen? Dit zou kunnen leiden tot een chronische ontsteking zonder dat daar daadwerkelijk een prikkel, zoals een bacteriële infectie, voor aanwezig hoeft te zijn in het lichaam. Hoe krijg je het brein weer in een modus dat het die onjuiste voorspelling bijstelt aan de hand van de feitelijke input die er binnenkomt?

Pijncentrum

Cleypool: 'De vraag is dus of we het systeem kunnen bijsturen. Voor chronische pijn zijn daar inmiddels verschillende therapieën voor ontwikkeld, zoals *Pain Reprocessing Therapy*.' Je leert in deze therapie hoe de hersenen werken en dat je brein, als het onveiligheid voorspelt, het pijncentrum activeert zonder dat het daar prikkels uit het pijngebied voor nodig heeft. 'De patiënt leert in de therapie om zijn brein te kalibreren; er is geen lichamelijke schade, het is veilig waardoor pijn minder of helemaal niet meer gegenereerd hoeft te worden.'
Een andere veelbelovende therapie is *Emotional Awareness and Expression Therapy* (EAET). 'Dan ga je leren dat het voelen van negatieve emoties veilig is, dat je ze niet langer hoeft te onderdrukken. Als iemand in een emotioneel onveilige omgeving is opgegroeid, kan het brein negatieve emoties zoals boosheid als bedreigend zijn gaan zien en dat vervolgens gaan onderdrukken. Patiënten moeten dan eerst leren om erop te vertrouwen dat het voelen van negatieve emoties veilig is. Hoe dit op zijn beurt weer bijdraagt aan het herstellen van predictive coding errors is nog niet helemaal duidelijk, maar mogelijk verlaagt hierdoor het algemene (onbewuste) gevoel van onveiligheid waardoor het brein situaties minder bedreigend inschat.'

Veilig

Dat een onveilige jeugd een rol speelt bij het ontstaan van chronische pijn, maar ook bij chronische ontstekingsziekten, blijkt uit onderzoek. De meerderheid van patiënten met chronische pijn scoort hoog op de zogenaamde ACE-lijst (ACE staat voor *Adverse Childhood Experiences*); een vragenlijst waarin gevraagd wordt naar negatieve jeugdervaringen, waaronder (emotionele) onveiligheid. Cleypool: 'Van nul tot zeven jaar zuigt het brein informatie op en ontwikkelt op basis daarvan een model van de wereld, waar het je hele leven op terug zal vallen. Als er in die eerste jaren veel onveiligheid was, stelt het brein zich in op onveiligheid en zich moeten beschermen.'

'Het brein doet voorspellingen en activeert processen in het lichaam op basis van herinneringen'

Wanneer iemand onveilig opgroeit, staat het systeem dus onbewust altijd op de uitkijk voor gevaar. Komt er een stressvolle periode aan, dan voedt dit, sneller dan bij mensen met een lage ACE-score, het gevoel van onveiligheid. Het brein gaat op overlevingsstand, zal situaties gevaarlijker inschatten en voorspellingen doen die meer gericht zijn op overleven. De voorspellingsmachine die ons brein is, neemt dan helaas ook slechter nieuwe input op die niet past bij het beeld van onveiligheid; het houdt meer rigide vast aan zijn voorspellingen en zal bij wijze van bescherming alvast een pijn- en ontstekingsreactie activeren.
Therapieën om het brein bij chronische ontstekingen te kalibreren zijn er nog niet. Maar gezien deze nieuwe inzichten, zouden de nieuwe vormen van therapie die zeer veelbelovend zijn voor chronische pijn ook wel eens effectief kunnen zijn bij chronische ontstekingen. 'Het is een radicaal andere manier van denken. De toekomst zal moeten uitwijzen of dat ook zo werkt.'