



Universiteit  
Leiden  
The Netherlands

## **Dystonia in complex regional pain syndrome : clinical, pathophysiological and therapeutic aspects**

Rijn, M.A. van

### **Citation**

Rijn, M. A. van. (2010, October 12). *Dystonia in complex regional pain syndrome : clinical, pathophysiological and therapeutic aspects*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/16028>

Version: Corrected Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/16028>

**Note:** To cite this publication please use the final published version (if applicable).

**Samenvatting, conclusies en  
toekomstplannen**

Dit proefschrift beschrijft de resultaten van aan aantal studies naar bewegingsstoornissen bij patiënten met Complex Regionaal Pijn Syndroom (CRPS). Ten eerste onderzochten we de klinische karakteristieken en het ziektebeloop van bewegingsstoornissen bij CRPS (in het bijzonder dystonie) bij patiënten met meerdere aangedane extremiteiten. Vervolgens bestudeerden we de pathofysiologie van de aandoening door middel van neurofysiologisch onderzoek en functionele beeldvorming van de hersenen. Tenslotte evalueerden we de veiligheid en effectiviteit van behandeling met intrathecally baclofen bij CRPS-gerelateerde dystonie.

**Hoofdstuk 1** is de introductie van dit proefschrift. Hierin worden kort de naamgeving van het syndroom en de symptomatologie beschreven. De symptomen bestaan uit pijn en verschillende combinaties van sensibele stoornissen, autonome kenmerken en sudomotorische en trofische veranderingen. Daarnaast kunnen patiënten met CRPS bewegingsstoornissen ontwikkelen waarbij dystonie het meeste voorkomt. CRPS-gerelateerde dystonie kan zich voordoen in meerdere extremiteiten, is vaak moeilijk te behandelen en lijkt een slechte prognose te hebben. Er is gebrek aan betrouwbare informatie over de aard, het beloop en de klinische karakteristieken van dystonie bij CRPS patiënten. Deze informatie zou een beter inzicht kunnen verschaffen in onderliggende pathofysiologische mechanismen. Momenteel wordt CRPS gezien als een multifactoriële aandoening waarbij complexe interacties tussen het immuunsysteem en het (perifere en centrale) zenuwstelsel een rol spelen. Meerdere ziekteconcepten worden in dit hoofdstuk besproken. Er zijn slechts een paar studies gepubliceerd die de mogelijke mechanismen die aan CRPS-gerelateerde dystonie ten grondslag liggen als onderwerp hebben. Uit neurofysiologisch onderzoek zijn er aanwijzingen voor een gebrek aan inhibitie in het ruggenmerg en de motorische cortex, wat verder ondersteund wordt door de resultaten van een kleine studie die een gunstig effect liet zien van een behandeling met intrathecally baclofen, een middel dat inhibitie bevordert.

In **hoofdstuk 2** werden spreidingspatronen en de hiermee samenhangende klinische karakteristieken bestudeerd bij patiënten met CRPS in meerdere extremiteiten. Honderdvijfentachtig CRPS patiënten werden retrospectief geëvalueerd. Negenentachtig patiënten vertoonden CRPS in meerdere extremiteiten. Spreidingspatronen werden bestudeerd bij 72 patiënten bij wie CRPS begon in één extremiteit en uitbreidde naar een volgende. Hierbij werd contralaterale spreiding gevonden in 49%, ipsilaterale spreiding in 30% en diagonale spreiding in 14% van de patiënten. Er was sprake van een voorafgaand trauma bij respectievelijk 37, 44 en 91%. Spreidingspatronen verschilden significant tussen patiënten met spontane spreiding en patiënten met spreiding na een voorafgaand trauma. In vergelijking met patiënten met

één aangedane extremiteit, waren patiënten met meerdere aangedane extremiteiten gemiddeld zeven jaar jonger en hadden tevens vaker bewegingsstoornissen. De 'hazard' op spreiding van CRPS nam toe met het aantal aangedane extremiteiten. Concluderend kan gesteld worden dat bij patiënten met CRPS in meerdere extremiteiten, spreiding van symptomen veelal spontaan verloopt volgens een contralateraal of ipsilateraal patroon, en dat diagonale spreiding zeldzaam is en meestal vooraf wordt gegaan door een trauma. Spreiding van symptomen hangt samen met een jongere leeftijd bij ontstaan van CRPS en met de aanwezigheid van bewegingsstoornissen. Zowel processen in het ruggenmerg als supraspinale veranderingen zijn mogelijk verantwoordelijk voor spontane spreiding van CRPS.

**Hoofdstuk 3** beschrijft de resultaten van een retrospectieve studie waarbij we de klinische en temporele karakteristieken van bewegingsstoornissen bij CRPS onderzochten. Een Cox proportional hazards model werd gebruikt om factoren die het ontstaan van bewegingsstoornissen beïnvloedden te evalueren. Honderdvijfentachtig patiënten hadden CRPS in één of meerdere extremiteiten. Honderdeenentwintig van deze patiënten hadden bewegingsstoornissen waarbij dystonie het meeste voorkwam (91%). Tweeënzestig procent van deze patiënten vertoonde dystonie in meerdere extremiteiten. Patiënten met dystonie waren gemiddeld elf jaar jonger dan patiënten zonder dystonie en hadden ook vaker CRPS in meerdere extremiteiten. Het interval tussen het ontstaan van CRPS en dystonie in de eerste aangedane extremiteit varieerde van minder dan een week in 26% van de patiënten tot meer dan één jaar in 27%. De hazard op het ontwikkelen van dystonie in andere extremiteiten nam toe met het aantal extremiteiten dat al dystonie had ontwikkeld. Uit deze resultaten kan worden geconcludeerd dat dystonie bij CRPS een zeer variabele latentietijd kent, geassocieerd is met een jongere leeftijd bij ontstaan van CRPS en tevens een verhoogd risico geeft op het ontwikkelen van dystonie in andere extremiteiten. Het bestaan van een interval tussen ontstaan van de eerste CRPS symptomen en het ontstaan van dystonie en het progressieve beloop kan wijzen op de betrokkenheid van een ander onderliggend mechanisme welke mogelijk geassocieerd is met maladaptieve neuroplasticiteit.

Het doel van de studie beschreven in **hoofdstuk 4** was het evalueren van psychologische kenmerken bij ernstig aangedane patiënten met CRPS-gerelateerde dystonie. Bij 46 patiënten werden persoonlijkheidskenmerken, psychopathologie, dissociatieve ervaringen, het aantal traumatische ervaringen en kwaliteit van leven bestudeerd. De bevindingen bij deze groep werden vergeleken met twee historische controlegroepen (54 patiënten met een conversiestoornis en 50 patiënten met een affectieve stoornis) en met normatieve populatie data. Bij CRPS patiënten was er sprake van verhoogde scores

op de metingen voor somatoforme dissociatie, traumatische ervaringen, algemene psychopathologie, en lagere scores voor kwaliteit van leven vergeleken met data voor de algemene populatie. In vergelijking met patiënten met een conversiestoornis of een affectieve stoornis lieten CRPS patiënten significant lagere scores zien op de metingen voor persoonlijkheidskenmerken, recente levensgebeurtenissen en algemene psychopathologie. Het algemene niveau van psychopathologie bij CRPS patiënten was evenveel verhoogd als dat van patiënten met chronische pijn, maar het niveau was significant lager dan dat van beide psychiatrische controlegroepen. Het aantal vroege traumatische ervaringen was vergelijkbaar met dat van conversiepatiënten maar verhoogd in vergelijking met patiënten met een affectieve stoornis. Vroege traumatische ervaringen werden gerapporteerd bij 87% van de CRPS patiënten en lieten een matige correlatie met somatoforme dissociatieve ervaringen zien. Dit zou erop kunnen wijzen op dat vroege traumatische ervaringen een predisponerende, maar niet noodzakelijke factor zijn voor het ontwikkelen van CRPS-gerelateerde dystonie. Hoewel het psychologisch profiel van patiënten met CRPS-gerelateerde dystonie enkele afwijkingen laat zien, is een uniek afwijkend psychologisch profiel op groepsniveau niet aantoonbaar.

In **hoofdstuk 5** werden het voorkomen en de karakteristieken van hyperacusis bij patiënten met CRPS-gerelateerde dystonie onderzocht. Ernstig aangedane patiënten zouden mogelijk vaker hyperacusis hebben, hetgeen centrale betrokkenheid kan suggereren. Het voorkomen van hyperacusis en het niveau van spraakwaarneemdrempels (SRT), pure toon drempels (PTT) en onaangename luidheid (UCL) werden geëvalueerd bij 40 patiënten met CRPS-gerelateerde dystonie. PTT en SRT waren bij alle patiënten normaal. Vijftien patiënten (38%) rapporteerden hyperacusis en dit was geassocieerd met allodynie/hyperalgesie en met de aanwezigheid van meerdere aangedane extremiteiten. UCLs van patiënten met hyperacusis waren significant lager dan UCLs van patiënten zonder hyperacusis. De resultaten laten zien dat hyperacusis frequent voorkomt bij ernstig aangedane patiënten met CRPS-gerelateerde dystonie, wat kan wijzen op de uitbreiding van centrale sensitisatie naar auditieve circuits.

In **hoofdstuk 6** wordt een studie naar somatosensore verwerking van perifere toegediende stimuli bij CRPS patiënten met dystonie beschreven. Bij 33 patiënten met CRPS en dystonie en 19 gezonde controles werden “somatosensory evoked potentials” (SSEPs) bestudeerd. N9, N14, N20 en N35 amplitudes werden geregistreerd na gepaarde stimulatie van de n. medianus en n. ulnaris (“spatiëel”), en na stimulatie van beide zenuwen met enkelvoudige stimuli en inter-stimulus intervallen van 20 en 40 ms (“temporele” stimulatie). Tenslotte werden beide methoden geïntegreerd, wat resulteerde

in “spatiotemporele” stimulatie. De statistische analyse werd uitgevoerd met behulp van een “linear mixed model” variantie analyse. SSEP amplitudes waren significant lager na spatiële en temporele stimulatie. Er was geen verschil tussen patiënten en gezonde controles. Bij spatiotemporele stimulatie werd in beide groepen geen additioneel onderdrukkend effect gezien. Concluderend kunnen deze bevindingen erop wijzen dat proprioceptieve sensore verwerking bij CRPS-gerelateerde dystonie ongestoord is en dat inhibitie mogelijk beperkt is tot de motore cortex. Met het oog op het concept van dystonie als een stoornis van neurale circuits, is het de vraag of een bevinding als motore disinhibitie moet worden gezien als de “kip” of het “ei”. Gezien de perifere initiatie van de aandoening lijkt een spinale origine van CRPS-gerelateerde dystonie met secundaire veranderingen op het supraspinale niveau het meest waarschijnlijk.

**Hoofdstuk 7** beschrijft de bevindingen van ‘functionele magnetic resonance imaging’ (fMRI). Het doel van deze studie was het bepalen van de cerebrale-netwerk-functie bij CRPS patiënten met dystonie. Bij patiënten en controles werd de cerebrale verwerking van zowel het uitvoeren als visualiseren van handbewegingen met fMRI gemeten. Acht CRPS patiënten met dystonie van de rechter bovenste extremiteit en 17 gezonde, op leeftijd gematchte controles werden onderzocht. Vergelijken met controles werd bij patiënten bij het visualiseren van bewegingen van de aangedane hand aan de ipsilaterale zijde verminderde activatie gezien in de premotore en de aangrenzende prefrontale cortex, als ook in een cluster bestaande uit het frontale operculum, het anterieure deel van de insula en de gyrus temporalis superior. Aan de contralaterale zijde werd verminderde activatie gezien in de inferiore pariëtale en aangrenzende primaire sensore cortex. Bij het uitvoeren noch het visualiseren van bewegingen van de niet-aangedane hand was er verschil tussen patiënten en controles. Er kan geconcludeerd worden dat patiënten met CRPS-gerelateerde dystonie bij visualisatietaken verminderde activatie laten zien in gebieden die betrokken zijn bij het plannen van beweging, multimodale sensomotorie integratie, autonome functie en pijn. Mogelijk resulteert pijn in veranderingen in de cerebrale organisatie van beweging door functionele interactie tussen deze gebieden.

In **hoofdstuk 8** wordt een studie naar de effectiviteit en veiligheid van behandeling met intrathecaal baclofen (ITB) bij CRPS-gerelateerde dystonie beschreven. Om de respons van dystonie op ITB te onderzoeken werd een enkelblinde, placebo-run-in, dosis-escalatie studie uitgevoerd bij 42 CRPS patiënten. Zesendertig van de 38 patiënten die aan de responscriteria voldeden, kregen een pomp voor continue toediening van ITB en zij werden gedurende 12 maanden gevolgd om de langetermijneffectiviteit en -veiligheid vast te stellen (open-label studie). Primaire uitkomstmaten waren de globale dystoniescore (beide studies) en de score voor dystonie-gerelateerde functionele

bepkeringen (open-label studie). Bij doseringen tot 450 µg per dag liet de dosis-escalatie studie bij 31 patiënten een dosis-effect van baclofen op de dystoniescore zien. Eén patiënt reageerde niet op behandeling in de dosis-escalatie studie en drie patiënten vielen uit. Zesendertig patiënten stroomden door naar de open-label studie. Intention-to-treat analyse van de data van 12 maanden liet een substantiële verbetering zien van dystoniescore, pijn, beperkingen en kwaliteit van leven. De respons in de dosis-escalatie studie bleek de respons op ITB in de open-label studie niet te kunnen voorspellen. Bij 26 patiënten traden in totaal negenentachtig bijwerkingen op die gerelateerd waren aan baclofen (n=19) of aan defecten van het pomp/kathetersysteem (n=52). De overige bijwerkingen (n=18) konden niet worden duidelijk worden toegewezen. Bij zes patiënten werd de pomp in de follow-up fase geëxplanteerd. Samenvattend kan men stellen dat ITB behandeling resulteert in verbetering van dystonie, pijn, beperkingen en kwaliteit van leven en dat deze interventie effectief blijft gedurende een follow-upperiode van één jaar. Behandeling met ITB gaat echter gepaard met veel complicaties en het is belangrijk om de patiëntselectie en de functie van het pomp/kathetersysteem te verbeteren.

## Conclusies

In de laatste twee decennia is de kennis over bewegingsstoornissen bij CRPS langzaam toegenomen. De realisatie dat CRPS patiënten ook bewegingsstoornissen kunnen ontwikkelen heeft geresulteerd in een voorstel van een ‘expert consensus panel’ om deze klinische categorie aan de nieuwe criteria set toe te voegen<sup>1</sup>. Een goede beschrijving van klinische, pathofysiologische en therapeutische aspecten van bewegingsstoornissen bij CRPS kan mogelijk bijdragen aan betere behandelstrategieën voor deze invaliderende symptomen van het syndroom, en deze drie onderwerpen zullen worden bediscussieerd in het nu volgende deel van het proefschrift.

### Klinische karakteristieken

Het eerste doel van deze studie was het uitbreiden van onze kennis over de klinische karakteristieken en het ziektebeloop van aan CRPS gerelateerde bewegingsstoornissen en van die welke samengaan met het voorkomen van deze aandoening in meerdere extremiteiten. Wij onderzochten dus patiënten met een ernstig fenotype met invaliderende kenmerken. We realiseren ons dat deze subgroep van patiënten niet de “gemiddelde” CRPS patiënt representeert, maar het grote aantal van deze patiënten die in de loop der jaren op onze afdeling zijn gezien toont aan dat een dergelijk fenotype niet zeldzaam is. Patiënten met een ernstig CRPS fenotype met dystonie

en/of meerdere aangedane extremiteiten waren significant jonger bij het ontstaan van de CRPS symptomen in vergelijking met patiënten met een milder fenotype. Deze bevinding suggereert een genetische susceptibiliteit zoals ook bij andere aandoeningen is aangetoond<sup>2</sup>. CRPS blijkt daarnaast voor te kunnen komen in families en zulke patiënten ontwikkelen de ziekte op een jongere leeftijd en hebben een ernstiger fenotype dan sporadische gevallen<sup>3</sup>, wat tevens kan wijzen op een verhoogde vatbaarheid om de ziekte te krijgen<sup>4,5</sup>. Een andere studie liet een verhoogd risico zien voor broers en zussen van CRPS patiënten die de ziekte voor het vijftigste jaar ontwikkelden, en ook dit wijst op een mogelijke genetische component<sup>6</sup>. Tenslotte is een genetische predispositie waarschijnlijk gezien de associaties die werden gevonden met verschillende “human leukocyte antigen” (HLA) factoren<sup>7-10</sup>.

Zesenvijftig procent van de patiënten in onze studie ontwikkelden dystonie meer dan een maand na het begin van CRPS, terwijl 27% dit na één jaar en drie patiënten dit zelfs na meer dan vijf jaar na het begin van de ziekte ontwikkelden. De klinische kenmerken van patiënten die binnen een jaar na het begin van CRPS dystonie ontwikkelden verschilden niet van die welke dit na meer dan een jaar ontwikkelden en dit suggereert een gemeenschappelijk achterliggend mechanisme bij deze patiënten. Het latere ontstaan van dystonie dat bij veel patiënten werd gezien, suggereert dat onderliggende mechanismen van de acute fase van CRPS verschillen van die van dystonie. In overeenstemming met een andere studie vonden we dat als dystonie later ontstaat dan de niet-motorische symptomen van CRPS, het optreden van een nieuw trauma voorafgaand aan het ontstaan van dystonie zeldzaam is<sup>11</sup>. De vraag of dystone symptomen die aan een perifere trauma gerelateerd zijn een organische of psychogene oorzaak hebben is een voortdurend onderwerp van discussie. Echter, in overeenstemming met andere studies bij CRPS patiënten<sup>12-14</sup> en bij chronische CRPS patiënten met dystonie,<sup>15</sup> liet onze studie geen aanwijzingen zien voor de aanwezigheid van een uniek afwijkend psychologisch profiel. Ten opzichte van de algemene Nederlandse populatie liet het algemene niveau van psychopathologie bij CRPS patiënten een verhoging zien die vergelijkbaar is met die van patiënten met chronische pijn;<sup>16</sup> dit niveau was echter significant lager dan die van psychiatrische controlegroepen van patiënten met affectieve stoornissen of conversiestoornissen. Vroege traumatische ervaringen komen bij patiënten met CRPS-gerelateerde dystonie vaker voor dan bij studenten en de algemene populatie, en kunnen een mogelijke, hoewel niet noodzakelijke predisponerende factor voor CRPS-gerelateerde dystonie vormen. Zoals verwacht, rapporteerde de patiëntengroep een slechtere algemene gezondheid en lagere kwaliteit van leven dan de algemene populatie.



Het is belangrijk te benadrukken dat om een effectieve behandeling van CRPS te bewerkstelligen er aandacht dient te zijn voor psychosociale en gedragsmatige aspecten als onderdeel van de geïntegreerde multidisciplinaire benadering,<sup>17</sup> net zoals dat geldt voor andere groepen patiënten met chronische pijn, Co-existente psychiatrische stoornissen en belangrijke voortdurende stressoren moeten worden geïdentificeerd en behandeld om het succes van therapie te verbeteren.

### Pathofysiologie

De resultaten van onze studies naar klinische en neurofysiologische aspecten van patiënten met CRPS in meerdere extremiteiten en patiënten met bewegingsstoornissen bij CRPS laten aanwijzingen zien voor afwijkingen op meerdere niveaus van het centrale zenuwstelsel (CZS).

Er bestaat overtuigend bewijs voor een initiërende rol van het immuunsysteem en het perifere zenuwstelsel bij CRPS, waarbij er sprake is van abnormale inflammatie<sup>18,19</sup>. Het uitbreiden van symptomen en het optreden van bewegingsstoornissen kan echter niet alleen worden verklaard door stoornissen op een perifere niveau. De resultaten van de onderzoeken in dit proefschrift geven argumenten voor veranderingen op zowel spinaal als supraspinaal niveau.

### *Argumenten voor veranderingen op spinaal niveau:*

- Spontane uitbreiding van CRPS-symptomen treedt vaak op volgens een contralateraal patroon, wat verklaard kan worden door afwijkende spinale verwerking van binnenkomende sensore informatie<sup>20,21</sup>. Hierbij zouden commissurale spinale interneuronen een rol kunnen spelen, en mogelijk zijn hierbij ook spinale gliacellen en pro-inflammatoire cytokinen betrokken<sup>22,23</sup>.
- Veel CRPS patiënten ontwikkelden de dystonie later dan de andere symptomen. Zodra dystonie eenmaal aanwezig was, nam de hazard op dystonie in andere extremiteiten toe met het aantal extremiteiten dat reeds door dystonie was aangedaan. Op vergelijkbare wijze nam met de aanwezigheid van CRPS in meerdere extremiteiten de hazard op spreiding van symptomen naar volgende extremiteiten toe, zonder dat hiervoor een nieuwe trauma voor nodig was. Zowel het latere begin van dystonie als de versnelling van het ziektebeloop zijn kenmerken van maladaptieve neuronale plasticiteit en dit is ook een bekend fenomeen bij klinische manifestaties van enkele andere ziekten<sup>24-27</sup>. Dit overwegende, zou maladaptieve plasticiteit op spinaal niveau zich kunnen uiten in disinhibitie van spinale nociceptieve terugtrekreflexen (zie hierna). De bevindingen zouden echter ook kunnen worden verklaard door supraspinale veranderingen.

- Onze placebo-gecontroleerde dosis-escalatiestudie liet zien dat dystonie bij CRPS afneemt door behandeling met ITB. Dit ondersteunt de rol van spinale GABA-erge mechanismen bij deze aandoening; C en A $\delta$  sensibele vezels spelen een rol bij neurogene inflammatie en zijn verbonden met spinale circuits die nociceptieve terugtrekreflexen moduleren. Een van de primaire mediators van neurogene inflammatie, Substance P (SP), kan ook SP receptoren activeren op neuronen in lamina I van de achterhoorn van het ruggenmerg en zodoende long-term potentiation (LTP) induceren, een vorm van neuronale plasticiteit. Diermodellen van neurogene inflammatie hebben laten zien dat SP terugtrekreflexen verstrekt<sup>28</sup>. Buigspieren spelen een prominente rol bij terugtrekreflexen en het is opvallend dat er bij CRPS-gerelateerde dystonie een prominente betrokkenheid is van flexiehoudingen<sup>29,30</sup>. Neurofysiologische studies bij CRPS patiënten met dystonie hebben een verminderde presynaptische GABA-erge inhibitie laten zien<sup>31</sup>. Zowel de SP gesensitiseerde nociceptieve terugtrekreflexen in diermodellen als de dystonie bij CRPS- patiënten reageren op intrathecale toediening van de GABA<sub>B</sub>-agonist baclofen, welke spinale GABA-erge inhibitie verhoogt.<sup>32</sup> Onze bevindingen zouden kunnen wijzen op een disinhibitie van spinaal gemedieerde terugtrekreflexen als primair causaal mechanisme bij CRPS-gerelateerde dystonie als uiting van maladaptieve plasticiteit.

*Argumenten voor veranderingen op supraspinaal niveau:*

- Hyperacusis komt frequent voor bij patiënten met een ernstige vorm van CRPS-gerelateerde dystonie en is mogelijk een uiting van het uitbreiden van centrale sensitisatie naar auditieve circuits in de thalamus.
- Bij functionele beeldvorming van de hersenen met fMRI bij patiënten met CRPS en dystonie werd verminderde activatie tijdens visualisatietaken gezien in corticale gebieden die betrokken zijn bij het plannen van beweging, multimodale sensomotore integratie, autonome functie en pijn.
- Verschillende onderzoekers geven argumenten voor disinhibitie op het niveau van de motorische cortex bij CRPS-patiënten<sup>33,34</sup>. De resultaten van de SSEP studie laten zien dat corticale sensore verwerking van proprioceptieve input normaal is bij patiënten met CPRS en dystonie. Als corticale inhibitie een rol speelt, zal dat waarschijnlijk beperkt zijn tot de motore cortex.

Samengevat wijzen de resultaten van onze studies naar bewegingsstoornissen en spreiding bij CRPS op veranderingen in het CZS op zowel spinaal als supraspinaal niveau. Maladaptieve neurale plasticiteit is waarschijnlijk een belangrijk mechanisme dat ten grondslag ligt aan de bewegingsstoornissen. Neurale plasticiteit is een

eigenschap van het CZS die wordt gekarakteriseerd door het remodelleren van neuronale contacten in een poging om zich aan te passen aan een gewijzigde situatie<sup>35</sup>. Neurale plasticiteit kan gunstige effecten hebben en is nodig voor een normale ontwikkeling van het centrale zenuwstelsel en leren. Aan de andere kant kan abnormale plasticiteit aandoeningen veroorzaken zoals neuropathische pijn, tinnitus, en levodopa-geïnduceerde dyskinesiën<sup>25,27,35</sup>. Bij neuropathische pijn kan maladaptieve plasticiteit zich manifesteren door ectopische generatie van actiepotentialen, facilitatie en disinhibitie van synaptische transmissie, verlies van synaptische verbindingen, formatie van nieuwe synaptische circuits en gewijzigde neuroimmunologische interacties. Genetische polymorfismen, geslacht en leeftijd beïnvloeden allen de ontwikkeling van chronische pijn<sup>36</sup>. Bij de CRPS-symptomen chronische pijn en dystonie zou perifere neurogene inflammatie maladaptieve neurale plasticiteit in het ruggenmerg kunnen induceren (b.v. centrale sensitisatie) wat zich vervolgens kan uitbreiden naar meer rostraal (dus supraspinaal) gelegen structuren.

“Referred sensations”, veranderingen in grootte en de organisatie van de somatosensore kaart, en veranderingen in representatie van de motorische cortex suggereren corticale betrokkenheid in CRPS<sup>37</sup>. Een recente fMRI studie bij kinderen met CRPS rapporteert over Blood-Oxygen-Level-Dependent (BOLD) responses tijdens fulminante CRPS en na klinisch herstel<sup>38</sup>. De auteurs vonden significante veranderingen in circuits van het CZS die ondanks het verdwijnen van de pijn persisteerden. De vraag op welk niveau van het CZS pathologische veranderingen primair hun oorsprong hebben, blijft dus onopgehelderd.

De aanwezigheid van verstoringen op meerdere niveaus van het CZS bij CRPS-gerelateerde dystonie komt overeen met recente hypothesen betreffende onderliggende mechanismen voor andere vormen van dystonie<sup>39-42</sup>. Bij focale dystonie hebben verschillende onderzoekers bewijs gevonden voor corticale plasticiteit in vatbare personen<sup>43</sup>.

### Therapie

Onze studie naar behandeling van patiënten met CRPS-gerelateerde dystonie met ITB liet een duidelijke verbetering zien van dystonie en pijnscores na één jaar. Verbeteringen op het niveau van stoornissen en beperkingen kwamen overeen met verbeteringen in kwaliteit van leven. De toename van dystonie na katheter- of pompdysfunctie laat zien dat ITB slechts op symptomatisch niveau werkt. Behandeling met ITB kon ernstige complicaties geven, welke onder andere bestonden uit infecties, draindysfuncties en psychiatrische symptomen die konden resulteren in explantatie van het pomp-katheter systeem. Deze therapie zou daarom alleen toegepast moeten worden bij patiënten die geen baat hebben bij conventionele therapieën en dient te worden uitgevoerd door

artsen met ruime ervaring met implanteren en instellen van intrathecale pompen. De patiëntenselectie blijft echter moeilijk aangezien we geen variabelen konden identificeren die een slechte respons of verhoogde kans op complicaties kunnen voorspellen.

### Toekomstplannen

Prospectieve longitudinale epidemiologische studies zijn nodig om het natuurlijk beloop van CRPS te beschrijven en risicofactoren te identificeren die kunnen voorspellen bij welke patiënten de ziekte zal uitbreiden naar andere extremiteiten en welke patiënten bewegingsstoornissen zullen ontwikkelen. Genetisch onderzoek zal mogelijk aantonen welke personen gepredisponeerd zijn voor CRPS en bewegingsstoornissen in het bijzonder. Een van de andere toekomstige uitdagingen is het oplossen van het kip-of-ei vraagstuk betreffende de diverse pathofysiologische mechanismen op verschillende niveaus van het CZS; de volgorde en dynamiek van de veranderingen op perifeer, spinaal en supraspinaal niveau vereist nadere opheldering. Hier kunnen longitudinale neurofysiologische studies en biomarkerstudies in liquor bijdragen aan de ontwikkeling van geïndividualiseerde diagnostische en therapeutische strategieën, welke de uitbreiding van symptomen naar andere extremiteiten of de ontwikkeling van bewegingsstoornissen zouden kunnen voorkomen. Daarbij is ITB-behandeling een veelbelovende therapie voor bewegingsstoornissen bij CRPS, hoewel het selectief moet worden toegepast aangezien het een operatie vereist en vaak complicaties geeft. Daarnaast kan de effectiviteit van ITB verbeterd worden, bijvoorbeeld door onderzoek naar het effect van verschillende infusiesnelheden, de verfijning van katheters en pompsystemen en een betere identificatie van patiënten die waarschijnlijk goed zullen reageren op de therapie. Vanwege de achtergrond van CRPS verdienen niet-invasieve behandelstrategieën toegespitst op het moduleren van neurale plasticiteit de voorkeur. Zowel bij focale vormen van dystonie als bij CRPS zijn er ten aanzien van sensomotore trainingsprogramma's die gericht zijn op maladaptieve corticale veranderingen (bijvoorbeeld spiegeltherapie en transcraniële magnetische stimulatie) gunstige effecten gerapporteerd<sup>44,45</sup>.

Perifeer-geïnduceerde bewegingsstoornissen (Peripheral Trauma induced Movement Disorders, PTMDs) kunnen een andere focus van toekomstig onderzoek vormen. Van alle bekende gevallen van PTMDs in de literatuur heeft vijftig procent CRPS (eigen data, ingediend ter publicatie). PTMDs zijn sinds lange tijd een controversieel onderwerp in de wereld van bewegingsstoornissen. De relatie tussen perifeer trauma en bewegingsstoornissen heeft in de loop der tijd aan acceptatie gewonnen en in 1995 werd door Cardoso en Jankovic een voorstel gedaan voor diagnostische criteria. Er is echter nog steeds een duidelijk gebrek aan consensus betreffende de pathogenese

van PTMDs. Sommige auteurs opperen dat PTMDs veroorzaakt worden door maladaptieve plasticiteit in het CZS<sup>46,47</sup> maar dit wordt niet door iedereen gesteund<sup>48</sup>. Studies naar de rol van perifeer trauma bij CRPS-geïnduceerde bewegingsstoornissen kunnen bijdragen aan een beter begrip van betrokken ziektemechanismen. Samengevat kunnen toekomstige studies naar onderliggende mechanismen van neurale plasticiteit en studies naar modulatie van gestoorde neurale plasticiteit mogelijk leiden tot verbeterde behandelstrategieën bij CRPS-gerelateerde dystonie en op deze manier bijdragen aan een betere kwaliteit van leven en prognose van deze patiënten.

## References

1. Harden RN, Bruehl S. Diagnostic Criteria: The Statistical Derivation of the Four Criterion Factors. In: Wilson PR, Stanton-Hicks M, Harden RN eds. CRPS: Current Diagnosis and Therapy. Seattle: IASP Press; 2005:45-58.
2. Barcellos LF, Oksenberg JR, Begovich AB et al. HLA-DR2 dose effect on susceptibility to multiple sclerosis and influence on disease course. *American Journal of Human Genetics* 2003; 72:710-716.
3. de Rooij AM, de Mos M., Sturkenboom MC et al. Familial occurrence of complex regional pain syndrome. *Eur J Pain* 2009; 13:171-177.
4. Balding J, Kane D, Livingstone W et al. Cytokine gene polymorphisms: association with psoriatic arthritis susceptibility and severity. *Arthritis Rheum* 2003; 48:1408-1413.
5. Steer S, Lad B, Grumley JA et al. Association of R602W in a protein tyrosine phosphatase gene with a high risk of rheumatoid arthritis in a British population: evidence for an early onset/disease severity effect. *Arthritis Rheum* 2005; 52:358-360.
6. de Rooij AM, de Mos M., van Hilten JJ et al. Increased risk of complex regional pain syndrome in siblings of patients? *J Pain* 2009; 10:1250-1255.
7. Kemler MA, van de Vusse AC, Berg-Loonen EM et al. HLA-DQ1 associated with reflex sympathetic dystrophy. *Neurology* 1999; 53:1350-1351.
8. Mailis A, Wade J. Profile of Caucasian women with possible genetic predisposition to reflex sympathetic dystrophy: a pilot study. *Clin J Pain* 1994; 10:210-217.
9. van Hilten JJ, van de Beek WJT, Roep BO. Multifocal or generalized tonic dystonia of complex regional pain syndrome: a distinct clinical entity associated with HLA-DR13. *Ann Neurol* 2000; 48:113-116.
10. Vaneker M, Laan L van de, Allebes WA et al. Genetic factors associated with Complex Regional Pain Syndrome I: HLA DRB and TNF alpha promotor gene polymorphism. *Disability Medicine* 2002; 2:69-74.
11. Bhatia KP, Bhatt MH, Marsden CD. The causalgia-dystonia syndrome. *Brain* 1993; 116 ( Pt 4):843-851.
12. Beerthuizen A, Huygen FJPM, van 't Spijker A, Stronks DL, Yaksh A, Hanraets BM, de Wit R, lein J. Complex Regional Pain Syndrome type I (CRPSI): Prospective study on 596 patients with a fracture. Thesis 2008.
13. Beerthuizen A, van 't SA, Huygen FJ et al. Is there an association between psychological factors and the Complex Regional Pain Syndrome type 1 (CRPS1) in adults? A systematic review. *Pain* 2009; 145:52-59.
14. Lynch ME. Psychological aspects of reflex sympathetic dystrophy: a review of the adult and paediatric literature. *Pain* 1992; 49:337-347.
15. van der Laan L, van Spaendonck K, Horstink MW et al. The Symptom Checklist-90 Revised questionnaire: no psychological profiles in complex regional pain syndrome-dystonia. *J Pain Symptom Manage* 1999; 17:357-362.
16. Arrindell WA, Ettema JHM. SCL-90: Herzienne handleiding bij een multidimensionele psychopathologie-indicator. 2003. Lisse, Swets & Zeitlinger.
17. Bruehl S, Chung OY. Psychological and behavioral aspects of complex regional pain syndrome management. *Clin J Pain* 2006; 22:430-437.
18. Birklein F, Schmelz M. Neuropeptides, neurogenic inflammation and complex regional pain syndrome (CRPS). *Neuroscience Letters* 2008; 437:199-202.
19. Huygen FJPM, de Bruijn AGJ, Klein J et al. Neuroimmune alterations in the complex regional pain syndrome. *European Journal of Pharmacology* 2001; 429:101-113.
20. Koltzenburg M, Wall PD, McMahan SB. Does the right side know what the left is doing? *Trends in Neurosciences* 1999; 22:122-127.
21. Watkins LR, Maier SF. Beyond neurons: Evidence that immune and glial cells contribute to pathological pain states. *Physiological Reviews* 2002; 82:981-1011.
22. Harashita S, Sekiguchi M, Kobayashi H et al. Contralateral neuropathic pain and neuropathology in dorsal root ganglion and spinal cord following hemilateral nerve injury in rats. *Spine* 2008; 33:1344-1351.

23. Milligan ED, Twining C, Chacur M et al. Spinal glia and proinflammatory cytokines mediate mirror-image neuropathic pain in rats. *Journal of Neuroscience* 2003; 23:1026-1040.
24. Harrison PJ. The neuropathological effects of antipsychotic drugs. *Schizophrenia Research* 1999; 40:87-99.
25. Linazasoro G. New ideas on the origin of L-dopa-induced dyskinesias: age, genes and neural plasticity. *Trends in Pharmacological Sciences* 2005; 26:391-397.
26. Sutula TP. Mechanisms of epilepsy progression: current theories and perspectives from neuroplasticity in adulthood and development. *Epilepsy Research* 2004; 60:161-171.
27. Woolf CJ, Salter MW. Neuronal plasticity: increasing the gain in pain. *Science* 2000; 288:1765-1769.
28. Parsons AM, Honda CN, Jia YP et al. Spinal NK1 receptors contribute to the increased excitability of the nociceptive flexor reflex during persistent peripheral inflammation. *Brain Research* 1996; 739:263-275.
29. Schwartzman RJ, Kerrigan J. The movement disorder of reflex sympathetic dystrophy. *Neurology* 1990; 40:57-61.
30. van Hilten JJ, van de Beek WJ, Vein AA et al. Clinical aspects of multifocal or generalized tonic dystonia in reflex sympathetic dystrophy. *Neurology* 2001; 56:1762-1765.
31. van de Beek WJ, Vein A, Hilgevoord AA et al. Neurophysiologic aspects of patients with generalized or multifocal tonic dystonia of reflex sympathetic dystrophy. *J Clin Neurophysiol* 2002; 19:77-83.
32. Saito K, Konishi S, Otsuka M. Antagonism Between Lioresal and Substance-P in Rat Spinal-Cord. *Brain Research* 1975; 97:177-180.
33. Krause P, Foerderreuther S, Straube A. Bilateral motor cortex disinhibition in complex regional pain syndrome (CRPS) type I of the hand. *Neurology* 2004; 62:1654.
34. Schwenkreis P, Janssen F, Rommel O et al. Bilateral motor cortex disinhibition in complex regional pain syndrome (CRPS) type I of the hand. *Neurology* 2003; 61:515-519.
35. Moller AR. Plasticity diseases. *Neurol Res* 2009; 31:1023-1030.
36. Costigan M, Scholz J, Woolf CJ. Neuropathic pain: a maladaptive response of the nervous system to damage. *Annu Rev Neurosci* 2009; 32:1-32.
37. Swart CM, Stins JF, Beek PJ. Cortical changes in complex regional pain syndrome (CRPS). *Eur J Pain* 2009; 13:902-907.
38. Lebel A, Becerra L, Wallin D et al. fMRI reveals distinct CNS processing during symptomatic and recovered complex regional pain syndrome in children. *Brain* 2008; 131:1854-1879.
39. Abbruzzese G, Berardelli A. Sensorimotor integration in movement disorders. *Movement Disorders* 2003; 18:231-240.
40. Breakefield XO, Blood AJ, Li YQ et al. The pathophysiological basis of dystonias. *Nature Reviews Neuroscience* 2008; 9:222-234.
41. Mink JW. Abnormal circuit function in dystonia. *Neurology* 2006; 66:959.
42. Pleger B, Tegenthoff M, Schwenkreis P et al. Mean sustained pain levels are linked to hemispherical side-to-side differences of primary somatosensory cortex in the complex regional pain syndrome I. *Exp Brain Res* 2004; 155:115-119.
43. Quartarone A, Rizzo V, Morgante F. Clinical features of dystonia: a pathophysiological revisitation. *Curr Opin Neurol* 2008; 21:484-490.
44. Borich M, Arora S, Kimberley TJ. Lasting effects of repeated rTMS application in focal hand dystonia. *Restor Neurol Neurosci* 2009; 27:55-65.
45. Moseley GL. Graded motor imagery is effective for long-standing complex regional pain syndrome: a randomised controlled trial. *Pain* 2004; 108:192-198.
46. Jankovic J. Can peripheral trauma induce dystonia and other movement disorders? Yes! *Mov Disord* 2001; 16:7-12.
47. Weiner WJ. Can peripheral trauma induce dystonia? No! *Mov Disord* 2001; 16:13-22.
48. Berardelli A, Rothwell JC, Hallett M et al. The pathophysiology of primary dystonia. *Brain* 1998; 121 ( Pt 7):1195-1212.