



Universiteit  
Leiden  
The Netherlands

## **Motor dysfunction in complex regional pain syndrome : studies on objective measures**

Schilder, J.C.M.

### **Citation**

Schilder, J. C. M. (2015, April 7). *Motor dysfunction in complex regional pain syndrome : studies on objective measures*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/32666>

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/1887/32666>

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

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/32666> holds various files of this Leiden University dissertation

**Author:** Schilder, Janneke

**Title:** Motor dysfunction in complex regional pain syndrome : studies on objective measures

**Issue Date:** 2015-04-07

# **CHAPTER 8**

---

**Samenvatting, conclusies en  
toekomstperspectieven**

## Samenvatting

Dit proefschrift beschrijft de resultaten van studies die, gebruikmakend van objectieve metingen, verschillende aspecten van stoornissen in de motoriek bij CRPS onderzoeken. Bij deze aandoening worden vaak problemen met het initiëren van een beweging en het vertraagd uitvoeren van bewegingen beschreven. De termen akinesie, bradykinesie en hypokinesie worden veel gebruikt om problemen in motorisch functioneren te beschrijven. Echter, omdat deze termen tegenwoordig veel door elkaar gebruikt lijken te worden, hebben wij eerst een historisch review gedaan naar de oorsprong en evolutie van deze termen. Daarna hebben we door middel van een nieuw ontwikkelde methode van bewegingsanalyse getracht om de gestoorde motorische functie bij CRPS patiënten objectief te kunnen vastleggen. Omdat pijn een van de hoofdsymptomen is bij CRPS hebben we vervolgens de invloed van pijn op motorische functie bestudeerd bij deze patiënten.

Aansluitend hebben we het effect van botuline neurotoxine (BoNT) injecties geëvalueerd, aangezien er vaak wordt gerapporteerd dat dit middel verminderd tot ineffectief zou zijn bij CRPS patiënten met standsafwijkingen van de ledematen. Als we zouden kunnen aantonen, en vervolgens achterhalen, waarom BoNT inderdaad niet goed werkt bij deze patiënten, zou dit een belangrijke bijdrage kunnen leveren aan onze kennis over welke factoren van invloed zijn bij de gestoorde motorische functie bij CRPS.

Aangezien vasomotore disfunctie ook een belangrijk CRPS-kenmerk is, en standsafwijkingen van de ledematen geassocieerd zijn met CRPS van het koude-type, hebben we tevens onderzocht hoe de circadiaanse huidtemperatuurregulatie en de variabiliteit hierin verloopt bij een groep CRPS patiënten met gestoorde motorische functie.

**Hoofdstuk 1** is de inleiding van dit proefschrift. Het biedt een overzicht van de huidige kennis over CRPS op het gebied van de pathofysiologie, de symptomen en verschijnselen, de diagnose en epidemiologie, en geeft tevens de doelen van dit proefschrift weer.

In **hoofdstuk 2** hebben we de ontwikkeling van de drie meest gebruikte termen in het gebied van de bewegingsstoornissen geëvalueerd: akinesie, bradykinesie en hypokinesie. Bij het bestuderen van bewegingsstoornissen in het algemeen viel op dat deze termen in de huidige literatuur inconsistent en vaak door elkaar worden gebruikt, wat tot verwarring en fouten leidt. Bovendien wordt met deze termen vaak een groter spectrum van verstoringen in motorische functie bedoeld dan uit de

letterlijke Griekse vertaling valt af te leiden. Het doel van deze studie was om het ontstaan en de verandering in betekenis van deze termen over tijd te onderzoeken, voornamelijk in relatie met de ziekte van Parkinson. We hebben hiervoor een selectie van medische en neurologische tekstboeken en hun referenties bestudeerd, alsook werk van experts op het gebied van bewegingsstoornissen, in de periode tussen 1817 en 2012. De inhoudsopgave en index werden doorzocht op de volgende woorden (of hun Duitse of Franse vertaling): akinesie, bradykinesie, hypokinesie, paralyse agitante, ziekte van Parkinson en extrapiramidaal. Het blijkt dat Franse auteurs de term bradykinesie hebben geïntroduceerd, aanvankelijk om de traagheid van bewegen te beschrijven in patiënten met cervicale dystonie, terwijl zij rond 1920 het 'bradykinetisch syndroom' introduceerden om een scala aan motorische verschijnselen te beschrijven die optraden bij patiënten met de ziekte van Parkinson. Akinesie en hypokinesie werden al in de 19<sup>e</sup> eeuw gebruikt, als tegenhanger van hyperkinesie, om perifere zenuwverlamming aan te duiden, maar pas vanaf 1920 ook in de context van de ziekte van Parkinson. Het gebruik van de termen akinesie, bradykinesie en hypokinesie nam toe toen de prevalentie van patiënten met parkinsonisme steeg ten gevolge van de encefalitis lethargica-epidemie in deze periode, en een tweede stijging werd gezien bij de introductie van levodopa in 1961. De effecten van levodopa op de motorische functie moesten nauwkeurig worden geobserveerd en beschreven, en akinesie was de term die hiervoor het meest werd gebruikt in die tijd. Vanaf 1980 werden bovendien criteriasets ontwikkeld, die doordat zij de term bradykinesie bevatten en veelvuldig gebruikt werden, er toe leidden dat akinesie als meest gebruikte term werd vervangen door bradykinesie. De laatste decaden zijn er zeer veel artikelen verschenen, en met de introductie van het internet zijn deze tevens gemakkelijk te verspreiden en toegankelijk voor een groot publiek. De enorme toename in het aantal publicaties leidt ook tot een toename in de heterogeniteit in het gebruik van de drie termen. Om verwarring en fouten te voorkomen hebben wij in dit hoofdstuk daarom enkele voorstellen gedaan voor het gebruik van de termen akinesie, bradykinesie en hypokinesie in de toekomst. Echter, een breed gesteunde consensus is nodig om over de exacte terminologie te beslissen. De belangrijkste aanbeveling blijft tot die tijd toch nog het altijd de exacte beschrijving van de gestoorde bewegingen, zoals James Parkinson 200 jaar geleden reeds deed.

In **hoofdstuk 3** hebben we akinesie, bradykinesie en hypokinesie gebruikt om stoornissen in de motorische functie te beschrijven bij een groep CRPS patiënten. Hoewel afwijkingen in motorische functie bij CRPS al vaker zijn beschreven, was dit nooit objectief vastgelegd. Een experimentele opstelling stelde ons in staat om de

snelheid, frequentie, amplitude en het aantal haperingen gedurende een periode van 15 seconden van vingertikken te analyseren. Dit werd gedaan aan de beide handen van 80 CRPS patiënten van wie één arm was aangedaan. Deze parameters werden vervolgens vergeleken met die van 60 patiënten met de ziekte van Parkinson en 75 gezonde controles. Deze analyse toonde aan dat CRPS patiënten trager waren en meer haperingen vertoonden in het vingertikken dan de andere twee groepen. Bovendien waren de niet-aangedane handen van CRPS patiënten in vergelijking met de handen van controles ook trager, en vertoonden tevens meer haperingen tijdens de taak. CRPS patiënten met dystonie voerden het vingertikken slechter uit dan CRPS patiënten zonder dystonie. Dat in zowel de aangedane als niet-aangedane hand in CRPS patiënten een gestoorde motorische functie werd gevonden, wijst op betrokkenheid van centrale (motorische) circuits.

Of de gestoorde motorische functie bij CRPS patiënten samenhangt met pijn werd onderzocht in de studie die staat beschreven in **hoofdstuk 4**, waar we op eenzelfde manier de motorische functie kwantificeerden bij 29 CRPS patiënten die deelnamen aan een onderzoek naar de effecten van ketamine versus placebo. In de initiële gerandomiseerde, dubbelblinde trial werd ketamine of placebo intraveneus toegediend, en de effecten hiervan op pijn (gemeten op een numerieke pijnschaal van 0-10) werden onderzocht. Tevens werd de motorische functie gemeten op verschillende tijdstippen (1, 3, 6 en 12 weken) na infusie. Een linear mixed model analyse toonde aan dat pijnintensiteit omgekeerd gerelateerd was aan motorische functie, waarbij het niet uitmaakte of patiënten ketamine of placebo hadden gekregen. Bewegingsparameters veranderden 3-12% per punt verandering in pijnintensiteit. Omdat patiënten zich niet bewust waren van de mogelijke effecten van het toegediende middel op motorisch functioneren, suggereren deze bevindingen dat veranderingen in motorische functie gemedieerd werden door, of gelijktijdig optraden met, veranderingen in pijnintensiteit. Hieruit kan worden opgemaakt dat verlichting van pijn een belangrijke rol zou kunnen spelen in de behandeling van een gestoorde motorische functie bij CRPS.

In **hoofdstuk 5** hebben we de effectiviteit van BoNT op spieren van aangedane onderste extremiteiten van CRPS patiënten met tonische dystonie onderzocht. Tonische dystonie komt vaak voor bij CRPS en is erg invaliderend, terwijl er weinig effectieve behandelopties zijn. Ondanks dat we weten dat BoNT bij patiënten met spasticiteit of primaire dystonie vaak goed werkt, zijn de resultaten bij patiënten met tonische dystonie bij CRPS vaak teleurstellend. Echter, hoewel dit laatste vaak wordt beweerd door experts, is dit nooit onderzocht in studieverband. Daarom hebben wij in dit hoofdstuk onderzocht of het effect van botuline neurotoxine type A (BoNT-A),

gemeten in de extensor digitorum brevis spier van 17 CRPS patiënten met tonische dystonie in het aangedane been, vergelijkbaar was met het effect van BoNT-A in dezelfde spier in het niet-aangedane been en/of in deze spier bij gezonde controles. Een respons werd gedefinieerd als een vermindering van de 'compound muscle action potential' (CMAP-) amplitude van meer dan 20% van de baseline CMAP-amplitudewaarde 2 weken na injectie met BoNT-A. Dit was het geval bij 16 van de 17 CRPS patiënten, en verschilde niet van de respons in de niet-aangedane zijde van deze patiënten (12/13) of van de respons bij gezonde controles (17/17). De mate van CMAP-amplitudevermindering was wel significant lager bij patiënten dan bij controles ( $56,0 \pm 22,3$  versus  $70,6 \pm 14,6$  %;  $p = 0,031$ ), wat kan worden verklaard door een afgenomen activiteitsniveau in de CRPS groep en het feit dat het op de juiste plek injecteren bij de patiënten moeizamer verliep door de afwijkende stand van de voet. De CMAP-amplitudevermindering was niet gerelateerd aan huidtemperatuur. Concluderend lijkt BoNT-A bij CRPS patiënten met dystonie, in tegenstelling tot de eerder heersende gedachte, normaal te werken, hoewel niet valt uit te sluiten dat het mogelijk net iets minder effectief is dan bij gezonde controles.

Naast een stoornis in de sensibiliteit en motoriek, wordt CRPS ook gekenmerkt door een gestoorde vasomotore functie (zich uitend in veranderingen van huidtemperatuur en/of -kleur). Vasomotore disfunctie speelt een belangrijke rol in de diagnostische criteria van CRPS en is het onderwerp van veel gecontroleerd uitgevoerde experimenten. Er is echter weinig bekend over de variabiliteit in huidtemperatuur onder normale, dagelijkse omstandigheden, net als over de huidtemperatuurregulatie gedurende de nacht. Omdat veranderingen in huidtemperatuur een belangrijke rol lijken te spelen in het optreden van slaperigheid en de inductie van slaap, zou het meten hiervan gedurende deze periode bij CRPS patiënten belangrijke informatie kunnen opleveren in de zoektocht naar het pathofysiologisch mechanisme achter vasomotore disfunctie bij CRPS. Bovendien is vasomotore disfunctie niet eerder onderzocht bij chronische CRPS patiënten met standsafwijkingen. In **hoofdstuk 6** hebben wij daarom onderzoek gedaan naar de verandering in huidtemperatuur na verwarming door een externe warmtebron, en onderzochten wij de circadiaanse variabiliteit - die door middel van een draadloze sensor elk uur gedurende 14 dagen werd gemeten - bij 14 chronische CRPS patiënten met een standsafwijking van het aangedane onderbeen en bij 17 controles. Hoewel de aangedane ledemaat van patiënten significant kouder was voorafgaand aan de opwarming, bleek de reactieve vasodilatatie tijdens en na verwarming gelijk aan die bij de controles. Verder was het mediane verschil in huidtemperatuur tussen de aangedane en niet-aangedane voet van CRPS patiënten overdag groter dan tussen de

beide voeten van de controles, maar 's nachts was dit temperatuurverschil tussen beide voeten in patiënten en controles gelijk. Daarnaast was de variatie in de temperatuurverschillen tussen beide benen overdag in de CRPS patiënten aanzienlijk groter dan bij de controles. Deze resultaten tonen aan dat de mechanismen die overdag een rol spelen in de verminderde circulatie van de huid bij CRPS, onder bepaalde omstandigheden reversibel kunnen zijn. De grote variatie in huidtemperatuurverschillen tussen beide benen van CRPS patiënten overdag doet tevens twijfel rijzen of slechts één temperatuurmeting, zoals momenteel wordt gebruikt in de diagnostische criteria van CRPS, voldoende is om de validiteit van deze criteria te waarborgen. Daarnaast toonde deze studie aan dat temperatuurverschillen van minimaal 1.0°C pas als uiting van vasomotore disfunctie moeten worden beschouwd.

### **Concluderende opmerkingen en toekomstperspectieven**

De laatste decaden zijn er een groot aantal publicaties over CRPS verschenen. Hoewel de pathofysiologische mechanismen nog niet compleet zijn achterhaald, wordt wel algemeen aangenomen dat een afwijkende inflammatoire reactie, autonome disfunctie en een verstoring in het centraal zenuwstelsel de belangrijkste onderliggende pijlers zijn. Multipiele perifere en centrale veranderingen zijn beschreven bij CRPS, waaronder neurogene inflammatie, dunnevezelneuropathie, veranderde immuunrespons, afwijkende activiteit van het autonoom zenuwstelsel, lokale weefselhypoxie, verandering in de representatie van lichaamsdelen op de cortex, verminderde grijze stofdichtheid, en veranderde inhibitie [1]. Het is tot nu toe echter onmogelijk om te onderscheiden welke hiervan causale factoren zijn, welke onafhankelijk tegelijkertijd optreden en welke factoren juist als een gevolg van de aandoening moeten worden beschouwd, zoals de veranderingen die optreden bij een periode van pijngeïnduceerde immobiliteit. Zoals algemeen wordt aangenomen is longitudinaal onderzoek de beste manier om inzicht te verkrijgen in de pathofysiologische cascaden. Echter, dit staat of valt bij de inclusie van de juiste patiënten, wat een enorme uitdaging is in zo'n heterogene aandoening als CRPS. Omdat een gouden standaard ontbreekt is de diagnose CRPS gebaseerd op symptomen en verschijnselen. En hoewel de recente implementatie van de Boedapestcriteria een substantiële verbetering in accuraatheid heeft betekend [2], blijft het toepassen ervan lastig omdat een diagnose gebaseerd op symptomen en verschijnselen sterk afhankelijk is van de beschrijvingen van patiënten en dokters. In hoofdstuk 2 hebben wij gezien dat men in de vroege 19<sup>e</sup> eeuw, op basis van de



symptomen alleen, dacht dat patiënten met multipele sclerose en met de ziekte van Parkinson aan dezelfde ziekte leden. Door de ontdekking van een anatomisch substraat voor beide ziekten en door de implementatie van strenge criteria, kunnen deze ziekten tegenwoordig gemakkelijk worden onderscheiden.

Met de steeds beter ontwikkelde beeldvormende technieken zou het in de toekomst mogelijk moeten worden om structurele en functionele veranderingen in CRPS te kunnen detecteren, en hopelijk zijn we daardoor in de toekomst ook in staat om onderscheid te maken tussen verschillende subgroepen in de grote groep die nu in zijn geheel wordt geduid als CRPS. Het gebruik van objectieve en bij voorkeur kwantitatieve maten om de verschillende beperkingen en veranderingen in CRPS vast te leggen, zal daarbij zeker van waarde zijn; dit was een van de hoofddoelen van dit proefschrift. Met een kwantitatieve experimentele opstelling vonden wij aanwijzingen voor gestoorde motorische functie bij CRPS (hoofdstuk 3), welke omgekeerd gerelateerd bleek te zijn aan pijn (hoofdstuk 4). Hoewel gestoorde motorische functie een bekend kenmerk is van CRPS, is er maar weinig bekend over hoe dit nu precies optreedt en blijft persisteren na de initiële – meestal pijnlijke – gebeurtenis. Zowel op spinaal als op supraspinaal niveau zijn wel potentiële bijdragende factoren gevonden. Centrale sensitisatie bijvoorbeeld, wat geassocieerd is met een verhoogde excitabiliteit van spinale neuronen en wat al binnen uren na perifere inflammatie of zenuw schade kan optreden, is mogelijk een belangrijk spinaal mechanisme dat ten grondslag ligt aan de chronificatie van pijn bij CRPS [3,4]. Omdat er beschreven is dat centrale sensitisatie spinaal gemedieerde motorprogramma's zoals de nociceptieve terugtrekreflex en simpele motorische leertaken beïnvloedt, is het aannemelijk dat het ook de willekeurige motoriek beïnvloedt [5-8]. Een gestoorde verwerking van spinale nociceptieve prikkels beïnvloedt ook de overdracht naar supraspinale, pijngerelateerde regio's zoals de rostrale anterieure cingulaire cortex, de hypothalamus, de amygdala, het periaqueductale grijs, en het rostrale ventromediale deel van de hersenstam [9]. Op supraspinaal niveau zijn bij CRPS zowel in sensorische als motorische gebieden prominente veranderingen beschreven, maar het blijft onduidelijk of deze het gevolg zijn van de veranderingen die na het initiële trauma optreden op spinaal niveau of dat ze onafhankelijk daarvan plaatsvinden.

In dit proefschrift hebben we ook bewijs gevonden voor verstoringen van centrale motorische circuits bij CRPS: naast de aangedane zijde vertoonde ook de niet-aangedane zijde een gestoorde motorische functie (hoofdstuk 3). Bilaterale veranderingen in motorische circuits zijn eerder beschreven bij CRPS patiënten met één aangedane extremiteit in studies die zich richtten op de mate van excitatie van de motorische cortex gemeten met behulp van transcraniële magnetische stimulatie en

magneto-encefalografie [10-12], terwijl met functionele MRI (fMRI) een verhoogde activatie van de ipsilaterale motorische cortex werd gevonden [13]. Tezamen suggereren deze bilaterale veranderingen een verstoorde verwerking van centrale motorische processen. Eerder werd beschreven dat ipsilaterale betrokkenheid zou kunnen worden beschouwd als een adaptieve respons om toch een adequate motorische reactie te kunnen handhaven [13], maar hoe deze ipsilaterale cortex, welke correspondeert met de niet-aangedane zijde, dan betrokken raakt, is onduidelijk. Beter begrip van en inzicht in de menselijke pijnverwerking in vivo, zowel op spinaal (zoals recent ontwikkeld, zie [14] en [15]) als op supraspinaal niveau, kan worden verkregen met niet-invasieve methoden zoals fMRI. Nieuwe studies die met fMRI zowel de acute als de chronische fase bestuderen, en zodoende veranderingen in de tijd kunnen vervolgen, zijn nodig om nieuw licht te werpen op de onderliggende mechanismen.

In hoofdstuk 4 hebben we bewijs gevonden voor een nauwe koppeling tussen motorische en pijn-gerelateerde centrale circuits, wat in overeenstemming is met eerdere studies waar bij CRPS en bij chronische unilaterale pijn in de arm na interventies welke gebruik maken van 'motor imagery' (denkbeeldig bewegen), zoals spiegeltherapie en herkenning van de lateraliteit van de hand, een verbetering van de reactietijden werd gevonden [16,17]. Tevens komt deze bevinding overeen met resultaten uit andere studies die aantoonde dat repetitieve transcraniële magnetische stimulatie van de motorische cortex tot vermindering van (zowel acute als chronische) pijn leidde [18-20]. Om de verbindingen tussen motorische en pijn-gerelateerde hersengebieden beter te onderzoeken zouden nieuw ontwikkelde technieken zoals 'diffusion tensor imaging' en 'probabilistic tractography' van waarde kunnen zijn. Op dit moment is er slechts één studie die de verbindingen tussen emotionele en autonome hersengebieden bij CRPS heeft onderzocht, en hieruit bleek dat er bij CRPS een substantiële globale desorganisatie tussen witte en grijze stof bestaat, met afgenomen langeafstandsverbindingen en regionale grijze stofatrofie in hersengebieden die betrokken zijn bij emotionele besluitvorming en sympathische activiteit [21]. Hoewel het onderzoek niet gericht was op de motorische schors, benoemen de auteurs wel kort dat er tussen een deel van de anterieure cingulaire cortex en de supplementaire motorische cortex ook een veranderde connectiviteit werd gevonden. Het zou interessant zijn als vervolgonderzoek zich zou richten op de verbindingen vanuit motorische hersengebieden, en tevens om de relatie tussen motor- en pijngerelateerde hersengebieden en de gebieden betrokken bij autonome regulatie in kaart te brengen, aangezien autonome disfunctie ook een belangrijke rol speelt bij CRPS.

Voor en tijdens de studies die in dit proefschrift zijn opgenomen, werd tonische dystonie gezien als een van de belangrijkste uitingen van een gestoorde motorische functie bij CRPS. Een recent onderzoek heeft echter laten zien dat de continue spieractiviteit en abnormale cocontractie, beide essentiële kenmerken van tonische dystonie, niet voorkwamen in een groep van chronische CRPS patiënten met standsafwijkingen van de aangedane armen [22]. In tegenstelling tot het eerder heersende idee lijkt abnormale spiercontractie dus niet ten grondslag te liggen aan (alle) standsafwijkingen van ledematen bij CRPS. Hoewel dit nog moet worden geverifieerd in een grotere groep patiënten en bij andere ledematen, zou het ontbreken van verhoogde spieractiviteit die met deze standsafwijkingen samenhangt wel verklaren waarom het effect van BoNT vaak als teleurstellend wordt ervaren in deze groep. Ook zijn onze bevindingen dat BoNT in deze groep fysiologisch normaal lijkt te werken hiermee in overeenstemming (hoofdstuk 5). Hoewel wij niet hebben gekeken naar spieren die actief betrokken zijn bij het veroorzaken van de standsafwijkingen, wat, samen met de effecten van BoNT op pijn, nog verder moet worden onderzocht, lijkt het belangrijkste toch de selectie van de juiste patiënten voor een bepaalde therapie te zijn. Er zijn naast verhoogde spieractiviteit een aantal andere oorzaken gevonden die kunnen bijdragen aan de standsafwijkingen in CRPS, zoals lokale veranderingen in spieren (spierbuikverkorting en uiteindelijk spiercontracturen) [23-26]. Tevens kunnen de standsafwijkingen een reactie zijn op veranderde verwerking van proprioceptieve informatie (als gevolg van sensorische veranderingen in CRPS) [27], of het resultaat zijn van spierhyperalgesie (als gevolg van nociceptieve sensitatie) [28,29], wat kan leiden tot beschermend en compensatoir motorisch gedrag [27,30]. Andere centrale (corticale) mechanismen zoals een verstoord lichaamsschema of inadequate motorprogrammering [13,31], kunnen ook aan de standsafwijkingen bijdragen. Zolang de belangrijkste bijdragende oorzaak niet bekend is, adviseren wij om van standsafwijkingen te spreken en niet van tonische dystonie, omdat dit enkel beschrijvend is en niet verwijst naar een mogelijk onderliggend mechanisme.

Wij zouden willen aanbevelen dat in vervolgonderzoek de primaire focus bij elke individuele patiënt moet liggen op het achterhalen van het belangrijkste mechanisme of de zwakste schakel achter de gestoorde motorische functie, zowel voor wetenschappelijk vervolgonderzoek als ook in de therapeutische setting. In een chronische pijnandoening zoals CRPS is gestoorde motorische functie namelijk hoogstwaarschijnlijk het resultaat van een complexe interactie tussen verschillende factoren. Momenteel ontbreekt een internationale consensus voor de optimale behandeling van CRPS, en een benadering gericht op het belangrijkste onderliggend

mechanisme in deze heterogene ziekte heeft de voorkeur. Orale spierrelaxantia of BoNT injecties moeten bijvoorbeeld niet worden gebruikt als er geen EMG-bewezen verhoogde spieractiviteit aanwezig is. Tevens moet men bedenken dat er, naast het vaak teleurstellende effect van thans bekende pijnstillers, ook andere manieren zijn om de pijn bij CRPS te beïnvloeden. Bijvoorbeeld door middel van interventies die op het eerste oog aangrijpen op de motorische functie (zoals spiegeltherapie en handlateralisatie training, en repetitieve transcraniële magnetische stimulatie van de motorische cortex), maar toch voor pijnvermindering zorgden bij patiënten met chronische armpijn en CRPS [16-20]. In hoofdstuk 4 hebben we aangetoond dat de motorische functie verslechterde bij een toename in pijnintensiteit, wat impliceert dat met interventies die juist op pijn zijn gericht, de motorische functie ook kan verbeteren. Dit wetende zouden er in de toekomst nieuwe behandelingsmogelijkheden kunnen worden ontwikkeld die niet direct het hoofdsymptoom lijken te behandelen, maar dit wel kunnen beïnvloeden doordat zij aangrijpen op een van de andere CRPS-symptomen zoals trofische veranderingen, oedeem en vasomotore disfunctie.

Standsafwijkingen bij CRPS zijn vaak geassocieerd met een koude huidtemperatuur [32], wat ook wij in dit proefschrift hebben gevonden (hoofdstuk 6). We toonden verder aan dat de nachtelijke huidtemperatuurregulatie bij CRPS patiënten met standsafwijkingen normaal leek te zijn, wat wil zeggen dat de huidtemperatuurverschillen die overdag tussen de aangedane en niet-aangedane zijde aanwezig waren, verdwenen als patiënten naar bed gingen. Deze bevindingen leiden onmiddellijk tot meer vragen, zoals: Wat is de bijdrage van de verandering in positie op de huidtemperatuur? en: Wat is de exacte bijdrage van in slaap vallen op de regulatie van de huidtemperatuur? Hoewel we gepoogd hebben deze vragen te beantwoorden in een kleine groep patiënten, moet vervolgonderzoek erop gericht zijn om hier meer duidelijkheid in te scheppen, gebruikmakend van een meer gecontroleerde setting. Dan moet ook worden onderzocht wat het effect is van de huidtemperatuurveranderingen op de standsafwijkingen. Verder moet nog worden geverifieerd of vergelijkbare resultaten worden verkregen in de aangedane armen van CRPS patiënten zonder standsafwijkingen en bij acute CRPS patiënten. Voor de praktijk is het goed om deze veranderingen te kennen om ze vervolgens toe te kunnen passen in de therapeutische setting. Zo lijkt bijvoorbeeld goede slaaphygiëne van groot belang voor patiënten die een slechte circulatie en wondgenezing van de aangedane extremiteit hebben.

## Referenties

1. Stanton T, Wand B, Carr D, Birklein F, Wasner G, O'Connell NE. Local anaesthetic sympathetic blockade for complex regional pain syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;8: CD004598.
2. Harden R, Bruehl S, Perez R, Birklein F, Marinus J, Maihofner C, Lubenow T, Buvanendran A, Mackey S, Graciosa J, Mogilevski M, Ramsden C, Chont M, Vatine J-J. Validation of proposed diagnostic criteria (the "Budapest Criteria") for Complex Regional Pain Syndrome. *Pain*, 2010;150(2):268–274.
3. Woolf CJ, Mannion RJ. Neuropathic pain: aetiology, symptoms, mechanisms, and management. *Lancet* 1999;353:1959–64.
4. Samad TA, Moore KA, Sapirstein A, Billet S, Allchorne A, Poole S, Bonventre JV, Woolf CJ. Interleukin-1beta-mediated induction of Cox-2 in the CNS contributes to inflammatory pain hypersensitivity. *Nature* 2001;410:471-5.
5. Woolf CJ, Wall PD. Morphine-sensitive and morphine-insensitive actions of C-fibre input on the rat spinal cord. *Neurosci Lett* 1986;64:221–5.
6. Parsons AM, Honda CN, Jia Y, Budai D, Xu X-J, Wiesenfeld-Hallin Z, Seybold VS. Spinal NK1 receptors contribute to the increased excitability of the nociceptive flexor reflex during persistent peripheral inflammation. *Brain Res* 1996; 739:263–75.
7. Ferguson AR, Crown ED, Grau JW. Nociceptive plasticity inhibits adaptive learning in the spinal cord. *Neuroscience* 2006;141: 421–31.
8. Ferguson AR, Bolding KA, Huie JR, Hook MA, Santillano DR, Miranda RC, Grau JW. Group I Metabotropic Glutamate Receptors Control Metaplasticity of Spinal Cord Learning through a PKC-Dependent Mechanism. *J Neurosci* 2008; 28(46): 11939–49.
9. Tracey I. Getting the pain you expect: Mechanisms of placebo, nocebo and reappraisal effects in humans. *Nat Med* 2010;16:1277-83.
10. Schwenkreis P, Janssen F, Rommel O, Pleger B, Völker B, Hosbach I, Dertwinkel R, Maier C, Tegenthoff M. Bilateral motor cortex disinhibition in complex regional pain syndrome (CRPS) type I of the hand. *Neurology* 2003; 61(4): 515–9.
11. Krause P, Foerderreuther S, Straube A. Bilateral motor cortex disinhibition in complex regional pain syndrome (CRPS) type I of the hand. *Neurology* 2004;62(9): 1654–5.
12. Kirveskari E, Vartiainen NV, Gockel M, Forss N. Motor cortex dysfunction in complex regional pain syndrome. *Clinical Neurophysiology : Official Journal of the International Federation of Clin Neurophysiol* 2010;121(7): 1085–91.
13. Maihöfner C, Baron R, DeCol R, Binder A, Birklein F, Deuschl G, Handwerker O, Schattschneider J. The motor system shows adaptive changes in complex regional pain syndrome. *Brain* 2001;130:2671–87.
14. Zambreanu L, Wise RG, Brooks JCW, Ianetti GD, Tracey I. A role for the brainstem in central sensitisation in humans. Evidence from functional magnetic resonance imaging. *Pain* 2005;114:397-407.
15. Rempe T, Wolff S, Riedel C, Baron R, Stroman PW, Jansen O, Gierthmühlen J. Spinal fMRI reveals decreased descending inhibition during secondary mechanical hyperalgesia. *PLoS One* 2014,9:e112325.
16. Schwoebel J, Friedman R, Duda N, Coslett HB. Pain and the body schema: evidence for peripheral effects on mental representations of movement. *Brain* 2001;124:2098–104.
17. Moseley GL. Distorted body image in complex regional pain syndrome. *Neurology* 2005;65:773.

18. Fregni F, Freedman S, Pascual-Leone A. Recent advances in the treatment of chronic pain with non-invasive brain stimulation techniques. *Lancet Neurol* 2007;6:188-91.
19. Lefaucheur JP. Use of repetitive transcranial magnetic stimulation in pain relief. *Exp Rev Neurother* 2008;8:799-808.
20. O'Connell NE, Wand BM, Marston L, Spencer S, Desouza LH. Non-invasive brain stimulation techniques for chronic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;9:CD008208.
21. Geha, P. Y., Baliki, M. N., Harden, R. N., Bauer, W. R., Parrish, T. B., & Apkarian, A. V. (2008). The brain in chronic CRPS pain: Abnormal gray-white matter interactions in emotional and autonomic regions. *Neuron*, 60(4), 570–81.
22. Bank PJ, Peper CE, Marinus J, Beek PJ, van Hilten JJ. Deficient muscle activation in patients with complex regional pain syndrome and abnormal hand postures: an electromyographic evaluation. *Clin Neurophysiol* 2013;124:2025-35.
23. Van der Laan L, ter Laak HJ, Gabreels-Festen A, Gabreels F, Goris RJ. Complex regional pain syndrome type 1 (RSD): pathology of skeletal muscle and peripheral nerve. *Neurology* 1998;51:20-5.
24. Hulsman NM, Geertzen JH, Dijkstra PU, van den Dungen JJ, den Dunnen WF. Myopathy in CRPS 1: disuse or neurogenic? *Eur J Pain* 2009;13:731-6.
25. Tan EC, Jansen AJ, Roestenberg P, van den Heuvel LP, Goris RJ, Rodenburg RJ. Mitochondrial dysfunction in muscle tissue of complex regional pain syndrome type 1 patients. *Eur J Pain* 2011;15:708-15.
26. Vas LC, Pai R, Radhakrishnan M. Ultrasound appearance of forearm muscles in 18 patients with complex regional pain syndrome 1 of the upper extremity. *Pain Pract* 2013;13:76-88.
27. Bank PJ, Peper CE, Marinus J, Beek PJ, van Hilten JJ. Motor consequences of experimentally induced limb pain: a systematic review. *Eur J Pain* 2013;17(2):145–57.
28. Huge V, Lauchart M, Forderreuther S, Kaufhold W, Valet M, Azad SC, Beyer A, Magerl W. Interaction of hyperalgesia and sensory loss in complex regional pain syndrome type 1 (CRPS I). *PLoS One* 2008;3:e2742.
29. Maier C, Baron T, Tölle TR, Binder A, Birbaumer N, Birklein F, Gierthmühlen J, Flor H, Geber C, Hüge V, Krumova EK, Landwehrmeyer GB, Magerl W, Maihofner C, Richter H, Rolke R, Scherens A, Schwarz A, Sommer C, Tronnier V, Uceyler N, Valet M, Wasner G, Treede R-D. Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): somatosensory abnormalities in 1236 patients with different neuropathic pain syndromes. *Pain* 2010;150(3):439–50.
30. Hodges PW, Tucker K. Moving differently in pain: a new theory to explain the adaptation to pain. *Pain* 2011;152(3):S90-8.
31. Swart CM, Stins JF, Beek PJ. Cortical changes in complex regional pain syndrome. *Eur J Pain* 2009;13:902-7.
32. Eberle T, Doganci B, Krämer HH, Geber C, Fechir M, Magerl W, Birklein F. Warm and cold complex regional pain syndromes: differences beyond skin temperature? *Neurology* 2009;72:505–12.



