



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Complex regional pain syndrome related movement disorders : studies on pathophysiology and therapy.

Munts, A.G.

Citation

Munts, A. G. (2011, November 2). *Complex regional pain syndrome related movement disorders : studies on pathophysiology and therapy*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/18015>

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/1887/18015>

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

Samenvatting en conclusies (Dutch)

Dit proefschrift beschrijft de resultaten van een aantal studies naar de pathofysiologie en behandeling van complex regionaal pijnsyndroom (CRPS) gerelateerde bewegingsstoornissen.

Hoofdstuk 1. Algemene inleiding en doelen

Een korte samenvatting van de huidige kennis over CRPS gerelateerde bewegingsstoornissen wordt gegeven in hoofdstuk 1. Het syndroom komt meestal in combinatie met sensibele en autonome stoornissen voor. Het wordt vaak voorafgegaan door een trauma aan een ledemaat. De huidige theorie is dat het syndroom wordt veroorzaakt door een combinatie van trauma gerelateerde perifere en centrale neuro-immunologische factoren. Een belangrijk neurofysiologisch kenmerk is gebrek aan inhibitie. CRPS is een ernstige en invaliderende aandoening en de behandelingsmogelijkheden zijn beperkt.

Hoofdstuk 2. Hoe psychogeen is dystonie? Inzichten van vroeger naar nu

In de afgelopen eeuwen waren er afwisselend organische en psychogene verklaringen voor dystonie. In hoofdstuk 2 onderzoeken we deze geschiedenis en gaan daarbij uit van een spectrum van organisch naar psychogeen. We hebben ons gericht op (i) primair gegeneraliseerde dystonie; (ii) cervicale dystonie; (iii) schrijverskramp; en (iv) gefixeerde dystonie gerelateerd aan CRPS. We bestudeerden medische teksten vanaf de 19e eeuw inclusief de referenties. Jean-Martin Charcot was aanhanger van het concept van hysterie: stoornissen waarin naast predispositie omgevingsfactoren een belangrijke rol spelen. Sigmund Freud introduceerde de psychoanalyse: een inzichtgevende therapie voor psychische stoornissen. Deze ontwikkelingen, tezamen met de afwezigheid van een organisch substraat voor dystonie, waren destijds aanleiding voor een nadruk op psychogene verklaringen. Dientengevolge werd vele dystonie patiënten verteld dat ze leden aan psychologische conflicten en werd hun behandeling daarop gericht. Echter, door nieuwe beschrijvingen van families met meerdere aangedane personen in de jaren 50, de teleurstellende resultaten van psychotherapie bij torsie dystonie, de effectiviteit van chirurgische behandelingen en de lesie-studies in de jaren 60, raakten meer en meer artsen overtuigd van de organiciteit van dystonie. Het ultieme moment was de ontdekking van het *DYT1* gen in 1997. Inmiddels hadden experts de neurologische gemeenschap al overtuigd dat focale dystoniën zoals cervicale dystonie en schrijverskramp partiële uitingen van generaliseerde dystonie waren en dus een organische basis hadden. De pathofysiologie van CRPS gerelateerde gefixeerde dystonie bleef echter controversieel.

Kennis van deze ontwikkelingen die zich afspeelden op de grens tussen neurologie en psychiatrie is leerzaam en toont hoe ingewikkeld het is een onderscheid te maken. Vandaag de dag laten functionele imaging en neurofysiologische studies zien hoe onzeker het verschil tussen neurologische en psychiatrische stoornissen is en vervaagt de grens tussen organisch en psychogeen. Tegenwoordig wordt verondersteld dat gestoorde sensomotorische integratie en corticale exciteerbaarheid een belangrijke rol spelen in het ontstaan van dystonie. In feite verklaart het alle onderzochte dystonie varianten en brengt het ons terug naar de fysiologie van Sherrington.

Hoofdstuk 3. Thermische hypesthesie bij patiënten met complex regionaal pijnsyndroom gerelateerde dystonie

De kwantitatieve thermische test toonde koude en warmte hypesthesie zonder toegenomen hitte pijn sensitiviteit in de aangedane ledematen van CRPS patiënten met tonische dystonie ($n=44$) in vergelijking met gezonde controles met een zelfde leeftijds- en geslachtsopbouw ($n=35$). De mate van koude en warmte hypesthesie was onderling sterk gecorreleerd. Deze bevindingen vormen een aanwijzing voor gestoorde verwerking van dunne zenuwvezel (dat wil zeggen C en A δ vezels) informatie bij patiënten met CRPS gerelateerde dystonie.

Hoofdstuk 4. Gefixeerde dystonie bij complex regionaal pijnsyndroom: een beschrijvende en een modelmatige benadering

CRPS kan optreden na een trauma, meestal van een ledemaat, en wordt gekenmerkt door pijn en stoornissen in bloeddorstrooming, temperatuurregulatie en motorische controle. Ongeveer 25% van de patiënten ontwikkelt een gefixeerde dystonie. Betrokkenheid van dysfunctionele GABA (gamma-aminoboterzuur)-erge interneuronen wordt verondersteld, echter, de mechanismen zijn onzeker. De hypothese in deze studie was dat de dystonie het gevolg is van afwijkende proprioceptieve reflexen namelijk een gestoorde terugkoppeling van positie, snelheid of kracht. We onderzochten de dystone patronen bij 85 CRPS patiënten met dystonie systematisch door de houdingen van de gewrichten van de aangedane ledemaat te bestuderen. We vergeleken de patronen met een neuromusculair computer model dat gestoorde proprioceptieve reflexen simuleerde. Het computer model bestaat uit twee antagonistische spieren met een expliciete bijdrage van het musculetendineuze systeem, reflexpaden vanuit de spierspoeltjes en Golgi peeslichaampje en met tijdsvertragingen die neurale latentietijden vertegenwoordigen. Drie scenario's werden met het model gesimuleerd: (i) verhoogde reflex sensitiviteit

(verhoogde sensitiviteit van de reflexboog van zowel agonist als antagonist; (ii) onevenwichtige reflex sensitiviteit (verhoogde sensitiviteit van de reflexboog van de agonist); en (iii) onevenwichtige reflex uitgangswaarde (verhoogde uitgangswaarde van de proprioceptor van de agonist). Gefixeerde houdingen werden gevonden in 123 armen van 77 patiënten. Het dominante patroon bestond uit flexie van de vingers (116/123), de polsen (41/123) en de ellebogen (38/123). Gefixeerde houdingen werden gevonden in 114 benen van 77 patiënten. Het dominante patroon was plantairflexie van de tenen (55/114), plantairflexie en inversie van de enkel (73/114) en knieflexie (55/114). Alleen de simulaties met onevenwichtige reflex sensitiviteit voor kracht, afkomstig van Golgi peeslichaampjes, leidden tot patronen die veel gelijkenis vertoonden met de houdingen bij patiënten. In parallel experimenten met robotarmen is aangetoond dat dystonie patiënten minder goed in staat zijn de grootte van de krachtterugkoppeling aan te passen. De bevindingen van het huidige neuromusculaire model suggereren dat afwijkende regulatie van krachtterugkoppeling van Golgi peeslichaampjes, met betrokkenheid van een inheberend interneuron, ten grondslag liggen aan de karakteristieke gefixeerde flexie houdingen bij CRPS patiënten met dystonie.

Hoofdstuk 5. Analyse van ontstekingsmediatoren in de liquor cerebrospinalis bij chronische complex regionaal pijnsyndroom gerelateerde dystonie

Er is overtuigend bewijs voor betrokkenheid van het centrale zenuwstelsel bij neuropathische pijn en bewegingsstoornissen bij patiënten met CRPS. Eerder werden verhoogde liquorconcentraties van interleukine-1 β en interleukine-6 gevonden bij CRPS patiënten met of zonder bewegingsstoornissen. Het doel van de studie in hoofdstuk 5 was om deze liquor bevindingen te bevestigen en om onderzoek te doen naar eventuele nieuwe liquor biomarkers bij chronische CRPS patiënten met dystonie. Liquormonsters van 20 patiënten en 29 mensen die spinale anesthesie ondergingen vanwege een chirurgische ingreep werden gebruikt. We bepaalden interleukine-1 β , interleukine-6, interferon- γ induceerbare proteïne 10, RANTES ("regulated upon activation, normal T-cell expressed and secreted"), complement C3, mannose-bindend lectine, complement C1q, oplosbaar intercellulair-adhesiemolecuul-1, endotheline-1, stikstofoxide, humaan lactoferrine en hypocretine-1 concentraties in deze monsters. Er werd geen verschil in liquorconcentratie van deze effector mediators tussen patiënten en controles gevonden. Onze liquorbevindingen ondersteunen een rol van diverse ontstekingsmediatoren of hypocretine-1 bij chronische CRPS patiënten met dystonie niet.

Hoofdstuk 6. Klinische en neurofysiologische karakterisering van myocloniën bij complex regionaal pijnsyndroom

De oorsprong van myocloniën bij patiënten met CRPS is onbekend. Acht patiënten met CRPS gerelateerde myocloniën werden klinisch geëvalueerd en bestudeerd met intermusculaire en corticomusculaire coherentieanalyse. De schokken waren in rust aanwezig, verergerden tijdens actie en waren vaak geassocieerd met tremor of dystonie. Electromyografie toonde een variabele burst duur van 25-240 ms met burst frequenties welke varieerden tussen <1 schok/s in rust tot 20 Hz tijdens actie. Coherentie studies toonden toegenomen intermusculaire coherentie in de 6-12 Hz band bij vier patiënten, zoals ook gerapporteerd is bij patiënten met een versterkte fysiologische tremor. Bij twee patiënten werd coherentie tussen de twee lichaamshelften gevonden, wijzend op een centrale oorzaak. Significante coherentie entrainment werd gevonden bij 5 patiënten. We concluderen dat kenmerken van myocloniën bij CRPS anders zijn dan bij andere typen myocloniën.

Hoofdstuk 7. Intrathecale baclofen voor dystonie bij complex regionaal pijnsyndroom

Dystonie bij CRPS reageert slecht op behandeling. Intrathecale baclofen (ITB) kan dit type dystonie doen verbeteren, maar de informatie omtrent effectiviteit en veiligheid is beperkt. Een enkel-blinde placebo run-in dosis-escalatie studie werd uitgevoerd bij 42 CRPS patiënten om te onderzoeken of de dystonie ITB-responsief was. Zesendertig van de 38 patiënten die voldeden aan de responder-criteria ontvingen een pomp voor continue ITB toediening en werden 12 maanden vervolgd om de lange termijn effectiviteit en veiligheid te onderzoeken (open-label studie). Primaire uitkomstmaten waren Globale Dystonie Ernst (beide studies) en Dystonie-gerelateerde Functionele Beperkingen (open-label studie). De dosis-escalatie studie toonde een dosis-afhankelijk effect van ITB op dystonie ernst bij 31 patiënten in doseringen tot 450 µg/dag. Eén patiënt reageerde niet op de behandeling in de dosis-escalatie studie en drie patiënten vielen uit. Zesendertig patiënten startten de open-label studie. Intention-to-treat analyse toonde een aanzienlijke verbetering bij de door zowel patiënt als onderzoeker gescoorde mate van dystonie, pijn, handicap en kwaliteit van leven na 12 maanden. De respons in de dosis-escalatie studie voorspelde de respons op ITB in de open-label studie niet. Negenentachtig bijwerkingen traden op bij 26 patiënten en waren gerelateerd aan baclofen ($n=19$), pomp/catheter systeem defecten ($n=52$), of konden niet worden gespecificeerd ($n=18$). De pomp werd geëxplanteerd bij 6 patiënten tijdens de follow-up fase. Dystonie, pijn, handicap en kwaliteit van leven verbeterde allemaal onder ITB en bleef stabiel over een

periode van een jaar. Echter, bij ITB komen in deze patiëntengroep veel complicaties voor en verbetering van patiëntenselectie en pomp/catheter-integriteit zijn gewenst.

Hoofdstuk 8. Intrathecale glycine voor pijn en dystonie bij complex regionaal pijnsyndroom

Omdat glycinerge neurotransmissie een belangrijke inhiberende rol speelt bij het verwerken van sensibele en motorische informatie is intrathecale glycine (ITG) toediening een potentiële therapie voor zowel pijn als bewegingsstoornissen bij CRPS patiënten. Doelen van de studie beschreven in hoofdstuk 8 zijn het onderzoeken van de veiligheid en effectiviteit van ITG bij CRPS patiënten met dystonie. ITG behandeling gedurende 4 weken werd onderzocht bij CRPS patiënten met dystonie in de periode voorafgaand aan ITB behandeling. Twintig patiënten werden beoordeeld en na exclusie van één patiënt werden de overgebleven 19 patiënten gerandomiseerd in een dubbel-blinde placebo-gecontroleerde crossover studie. Veiligheid werd beoordeeld door klinische evaluatie, bloedonderzoeken en electrocardiogrammen. Effectiviteitsmaten waren pijn (numerieke beoordelingsschaal, McGill pain questionnaire), bewegingsstoornissen (Burke-Fahn-Marsden dystonia rating scale, unified myoclonus rating scale, tremor research group rating scale), activiteiten (Radboud skills questionnaire, walking ability questionnaire), en een clinical global impression (CGI) en patient's global impression score (PGI). ITG-gerelateerde bijwerkingen waren over het algemeen licht tot matig-ernstig en niet anders dan tijdens behandeling met placebo. Tijdens ITG behandeling waren de groeihormoon concentraties licht verhoogd. Hoewel er een trend naar verslechtering op de CGI en PGI tijdens ITG behandeling was, waren er geen significante verschillen tussen ITG en placebo behandeling in elk van de uitkomstmaten. ITG gedurende 4 weken was niet effectief op pijn en dystonie bij CRPS. Hoewel er geen ernstige bijwerkingen optraden zijn er meer studies nodig om potentiële neurotoxiciteit van ITG uit te sluiten.

Hoofdstuk 9. Effectiviteit en veiligheid van een eenmalige intrathecale methylprednisolon toediening bij chronisch complex regionaal pijnsyndroom

Geactiveerde immuuncellen in het ruggenmerg kunnen een belangrijke rol spelen in de ontwikkeling en instandhouding van neuropathische pijn, zoals gebeurt in reactie op een perifere ontsteking of weefselschade. Immuunactivatie kan daarom dienen als aangrijpingspunt voor immunomodulerende medicijnen zoals corticosteroiden. Deze dubbel-blinde gerandomiseerde placebo-gecontroleerde parallel-groep studie onderzocht de effectiviteit en veiligheid van een eenmalige intrathecale toediening van 60 mg methylprednisolon (ITM) bij chronische patiënten met CRPS. De primaire uitkomstmaat

was verandering in pijn (numerieke beoordelingsschaal; bereik 0-10) na 6 weken. Met 21 personen per groep had de studie een power van 90% om een klinisch relevant verschil (≥ 2 punten) te vinden. Nadat 21 patiënten (10 met ITM) waren geïnccludeerd, werd de studie voortijdig beëindigd omdat de interim analyse had getoond dat ITM geen effect op pijn (verschil in gemiddelde numerieke beoordelingsschaal op 6 weken 0,3, 95% betrouwbaarheidsinterval -0,7 tot 1,3) of een van de andere uitkomstmaten had. We vonden geen verschil in bijwerkingen tijdens behandeling met ITM en placebo. We concluderen dat behandeling met een eenmalige toediening van ITM niet effectief is bij chronische CRPS patiënten, wat zou kunnen betekenen dat spinale immuunactivatie geen rol speelt tijdens deze fase van het syndroom.

Hoofdstuk 10. Post-punctie hoofdpijn bij complex regionaal pijnsyndroom: een retrospectieve observationele studie

Doel: beschrijving van het ongewone beloop van post-punctie hoofdpijn na een pomp-implantatie voor ITB toediening bij patiënten met CRPS gerelateerde dystonie. Opzet: Patiëntenserie gebaseerd op gegevens welke verzameld werden van 1996 tot 2005. Setting: polikliniek bewegingsstoornissen, academisch ziekenhuis. Patiënten: 54 patiënten met CRPS gerelateerde dystonie die behandeld werden met ITB. Resultaten: een hoge incidentie (76%) en langdurig beloop (mediaan 18 dagen, bereik 2 dagen-36 maanden) van post-punctie hoofdpijn werd gevonden. Radionuclide studies werden gedaan bij 2 patiënten met langdurige symptomen (12-16 maanden) waarbij geen lekkage van liquor cerebrospinalis werd gevonden. Bij patiënten zonder tekenen van liquor lekkage ($n=38$), werd een epidurale bloedpleister ('blood patch') aangebracht bij 24 patiënten welke niet effectief bleek bij 54%, terwijl ketamine infusie toegediend bij 6 patiënten effectief was bij 67%. Conclusie: Onze observaties suggereren dat andere mechanismen dan intracranieële hypotensie een rol spelen bij het ontstaan en instandhouden van post-punctie hoofdpijn bij CRPS en stimuleert nieuw onderzoek over dit onderwerp.

Conclusies

Voorafgaand aan de studies in dit proefschrift waren de mechanismen welke ten grondslag liggen aan CRPS gerelateerde bewegingsstoornissen slecht begrepen. Eveneens waren er geen gerandomiseerde gecontroleerde onderzoeken.

Pathofysiologische studies

Hoewel thermische hypesthesie eerder werd gevonden bij CRPS patiënten zonder dystonie, was dit niet eerder onderzocht bij CRPS patiënten met dystonie. We vonden thermische hypesthesie bij CRPS patiënten met dystonie. Kennelijk is er een gestoorde verwerking van dunne zenuwvezel (dat wil zeggen C en A δ vezels) informatie bij deze patiënten. Omdat dezelfde afwijkingen werden gevonden bij CRPS zonder dystonie is het onzeker of deze afwijking een causale relatie met het ontstaan van dystonie heeft.

Door de ledematen van 85 patiënten met CRPS gerelateerde dystonie systematisch te evalueren, vonden we een dominant patroon van gefixeerde dystonie. Gefixeerde flexie van de vingers werd gevonden bij 95% van de aangedane armen en een multisegmentaal patroon van vinger, pols- en/of elleboogflexie en endorotatie/adductie van de schouder werd gevonden bij 66% van de aangedane armen. Een vergelijkbaar patroon werd gevonden bij aangedane benen: plantairflexie/inversie van de enkel werd gevonden bij 88% van de aangedane benen en een multisegmentaal patroon van enkel plantairflexie/inversie, teen- en/of knieflexie en endorotatie van de heup werd gevonden bij 66% van de aangedane benen. Onze modellering studie toonde dat afwijkende krachtterugkoppeling van Golgi peeslichaampjes gerelateerd kan zijn aan deze houdingen. Onze bevindingen in liquor cerebrospinalis zijn geen ondersteuning van een rol van ontstekingsmediatoren bij chronische CRPS patiënten met dystonie. Een zoektocht naar liquor biomarkers welke betrokken zijn bij moleculaire paden die een rol spelen bij neuroplasticiteit is mogelijk meer succesvol.

We onderzochten ook acht patiënten met CRPS gerelateerde myocloniën. Zowel de klinische als de neurofysiologische kenmerken waren gevariëerd. De significante coherentie entrainment die gevonden werd bij vijf patiënten kan duiden op een gebrek aan inhibitie van het centrale zenuwstelsel. Echter, coherentie entrainment wordt ook geduid als aanwijzing voor psychogene bewegingsstoornissen. Meer studies naar de waarde van entrainment zijn nodig.

Intrathecale therapie studies

Een eenmalige intrathecale toediening van 60 mg methylprednisolon was niet effectief bij chronische CRPS. Ook was continue ITG in doseringen tot 32 mg/24 u niet effectief bij CRPS gerelateerde dystonie. ITB verminderde wel de ernst van CRPS gerelateerde dystonie, verbeterde de kwaliteit van leven en bleef effectief gedurende een periode van een jaar (mediane dosis 615 μ g/dag). Helaas was ITB geassocieerd met vele complicaties; voor een grotere toepasbaarheid is zowel een betere patiëntselectie als een betere

pomp/catheterintegriteit gewenst. De bevindingen van deze studies ondersteunen een rol van GABA-erge mechanismen bij het ontstaan van dit type dystonie.

Toekomstige studies

Studies naar de pathofysiologie van CRPS gerelateerde dystonie hebben zich tot nu toe gericht op bepaalde mediators in de liquor cerebrospinalis en een aantal neurofysiologische kenmerken.

In tegenstelling hiermee kunnen moderne 'omics technieken tegelijkertijd alle metabolieten of eiwitten van biologische monsters bepalen. De uitkomst kan beschouwd worden als handtekening of 'endofenotype' van een ziekte. Extrapolatie naar andere 'omics' data kan helpen bij het ontraadselen van ziektemechanismen. Momenteel worden deze studies met gebruikmaking van verschillende lichaamsvloeistoffen van CRPS patiënten met dystonie uitgevoerd.

Het centrale zenuwstelsel reguleert het gedrag van het bewegingsapparaat via vele terugkoppelingslusen. Het voorspellen van dat gedrag kan moeilijk zijn. De resultaten uit onze modellering studie suggereren dat het zinvol is dystonie te bestuderen met closed-loop systeem identificatie technieken. Momenteel wordt deze benadering gebruikt in klinische studies naar CRPS gerelateerde dystonie.

Via intrathecale toediening van medicatie, hebben we ons gericht op modulatie van voornamelijk spinale mechanismen bij CRPS gerelateerde dystonie. Resultaten van deze studies bevestigen de bevindingen van neurofysiologische onderzoeken dat disinhibitie een belangrijke rol speelt. Versterking van de centrale GABA-erge, maar niet glycinerge, inhibitie lijkt de ernst van de dystonie te kunnen verminderen. Echter, met het oog op de vele complicaties van het toedieningsmechanisme dat nodig is voor ITB, zijn GABA-erge medicijnen met een betere bloed-hersenbarrière passage wenselijk.

Pijn en dystonie zijn vermoedelijk stoornissen van neurale circuits en niet het gevolg van een enkel defect. Vandaar dat neuromodulatie technieken die aangrijpen op supraspinale structuren, zoals repetitieve transcraniële magneet stimulatie of epidurale corticale stimulatie, wellicht nieuwe therapeutische opties zijn voor CRPS gerelateerde bewegingsstoornissen.

