

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/25101> holds various files of this Leiden University dissertation

Author: Bank, P.J.M.

Title: Motor dysfunction in complex regional pain syndrome : the role of sensory processing and sensory-motor integration

Issue Date: 2014-04-08

Chapter 9

Samenvatting, conclusies en perspectieven

Samenvatting

Complex Regionaal Pijn Syndroom (CRPS) wordt gekarakteriseerd door (hevige) pijn in combinatie met diverse sensibele, autonome, trofische en motorische afwijkingen. Het uitgebreide scala aan klinische verschijnselen dat wordt waargenomen bij CRPS is een resultaat van complexe interacties tussen de veronderstelde pathofysiologische mechanismen van CRPS, zoals buitenproportionele ontsteking, vasomotore disfunctie en maladaptieve plasticiteit van het centrale zenuwstelsel. De chronische fase van CRPS wordt veelal gedomineerd door pijn en bewegingsstoornissen. Hierdoor zijn patiënten vaak ernstig beperkt in hun dagelijks functioneren. De motorische problemen in CRPS worden voornamelijk gekarakteriseerd door een vermindering of verlies van vrijwillige sturing, waarbij de aangedane ledemaat bij sommige patiënten een abnormale stand aanneemt. Aangenomen wordt dat veranderingen in de structuur en functie van spierweefsel kunnen bijdragen aan de bewegingsstoornissen van CRPS. Steeds meer studies wijzen echter op veranderingen in het centrale zenuwstelsel. Zo wordt verondersteld dat verminderde remming (inhibitie) van het motorisch systeem, veranderingen in de verwerking van sensibele informatie en problemen met de integratie van sensorische en motorische signalen (sensomotorische integratie) een rol spelen bij CRPS. Het overkoepelende doel van dit proefschrift is om de relaties tussen deze aspecten te bestuderen teneinde meer inzicht te krijgen in de pathofysiologische mechanismen die ten grondslag liggen aan CRPS-gerelateerde bewegingsstoornissen en daarmee een bijdrage te leveren aan de wetenschappelijke onderbouwing van therapeutische interventies.

Pijn, een van de belangrijkste kenmerken van CRPS, kan verregaande gevolgen hebben voor het motorisch functioneren. Om een beeld te krijgen van de relatie tussen pijn en bewegen, bevat Hoofdstuk 2 een uitgebreid systematisch overzicht van de literatuur over de effecten van experimenteel geïnduceerde pijn op het motorisch systeem van gezonde proefpersonen. De daaropvolgende hoofdstukken beschrijven een aantal studies naar de veronderstelde pathofysiologische mechanismen van CRPS-gerelateerde bewegingsstoornissen. In Hoofdstuk 3 en 6 werd de vermeende rol van verminderde remming (inhibitie) van het motorisch systeem onderzocht. Aan de hand van uitgebreide

analyses van spieractiviteit werd getracht vast te stellen of de verminderde sturing van vrijwillige bewegingen en de standsafwijkingen bij CRPS kenmerken vertonen die typisch zijn voor dystonie, namelijk overmatige spieractiviteit (Hoofdstuk 3) en ‘gespiegelde spieractiviteit’ (Hoofdstuk 6). De studies beschreven in Hoofdstuk 4 en 5 richtten zich op de bestudering van proprioceptieve stoornissen (te weten het gevoel van gewrichtspositie en krachtproductie) en hun vermeende bijdrage aan de verminderde motorische functie in CRPS. Ten slotte werden in Hoofdstuk 6 en 7 de intentionele en niet-intentionele (senso)motorische interacties tussen de aangedane en niet-aangedane ledemaat onderzocht. In Hoofdstuk 8 (waarvan dit de Nederlandse vertaling is) worden de eerdere hoofdstukken samengevat en worden de hoofdbevindingen van het proefschrift besproken, alsmede de bijdrage ervan aan ons begrip van de bewegingsstoornissen bij CRPS.

Wanneer er sprake is van chronische pijn, zoals bij CRPS, wordt het bewegingsgedrag gevormd door een complexe wisselwerking tussen verschillende factoren: naast de directe gevolgen van pijnprikkels kunnen ook weefselbeschadigingen, psychologische aspecten van chronische pijn en langetermijngevolgen van aanpassingen aan pijn een rol spelen. In dergelijke omstandigheden is het daarom moeilijk om de complexe oorzaak-gevolg relatie tussen pijn en motoriek te doorgronden. Om inzicht te krijgen in de directe gevolgen van pijnprikkels, wordt in **Hoofdstuk 2** verslag gedaan van een uitgebreid systematisch onderzoek van de literatuur waarin de motorische consequenties van experimenteel geïnduceerde (sub)cutane pijn, gewrichtspijn, spierpijn en peespijn werden onderzocht bij gezonde proefpersonen. De resultaten van dit literatuuronderzoek toonden aan dat pijn diverse aspecten van bewegingssturing beïnvloedt op meerdere niveaus van het zenuwstelsel (van spinaal tot corticaal). Daarbij lijken de effecten van pijn grotendeels onafhankelijk te zijn van de herkomst ervan (huid, gewricht, spier of pees). In het algemeen zorgt pijn voor een remming (inhibitie) van activiteit van de (pijnlijke) agonist en de (niet-pijnlijke) antagonist en synergisten, vooral bij hogere intensiteit van spiercontractie. Desondanks werden er slechts subtiele veranderingen waargenomen in de kinetica (krachten en momenten) en de daaruit voortvloeiende kinematica (gewrichtshoeken, snelheden en versnellingen) van bewegingen. De uitvoering van verschillende motorische taken was zelfs grotendeels onaangetast, waarschijnlijk dankzij

een herverdeling van spieractiviteit – zowel binnen de (pijnlijke) agonist als tussen de verschillende niet-pijnlijke spieren die betrokken zijn bij de taak. Samengevat laten de bevindingen van dit literatuuronderzoek zien dat kortdurende, experimenteel geïnduceerde pijn in een ledemaat direct veranderingen teweegbrengt op verschillende niveaus van bewegingssturing. Mogelijk zijn deze veranderingen, die grotendeels onafhankelijk lijken van de exacte herkomst van de pijn, gericht op het bevorderen van beschermend en compensatoir gedrag. Wanneer er sprake is van chronische pijn, zoals bij CRPS, wordt het bewegingsgedrag gevormd door een complexe wisselwerking tussen de in dit hoofdstuk beschreven veranderingen en andere factoren, zoals structurele weefsel schade, langetermijnevolgen van aanpassingen aan pijn en emotionele en cognitieve reacties op (chronische) pijn.

De met CRPS samenhangende bewegingsstoornissen worden over het algemeen gekenmerkt door een beperkte actieve bewegingsuitslag (AROM), een verhoogde weerstand tegen passieve bewegingen en een abnormale voorkeurshouding van de aangedane ledemaat. Het experiment beschreven in **Hoofdstuk 3** had tot doel om meer inzicht te verkrijgen in de mechanismen die ten grondslag liggen aan deze specifieke motorische stoornissen, en in het bijzonder om te onderzoeken of zij een uiting zijn van dystonie. Daartoe werden de karakteristieken van oppervlakte-ElektroMyoGrafie (EMG) van de flexor carpi radialis en de extensor carpi radialis onderzocht tijdens het actief handhaven van verschillende flexie-extensie houdingen van de pols. EMG karakteristieken van zowel de aangedane als de niet-aangedane zijde van 15 chronische CRPS-patiënten werden vergeleken met EMG-karakteristieken van de niet-dominante zijde van 15 gezonde controlepersonen. De resultaten toonden aan dat de standsafwijkingen bij de onderzochte chronische CRPS-patiënten, die allen nog in enige mate hun pols actief konden bewegen, niet werden gekenmerkt door aanhoudende spiercontracties, en dat de AROM niet was gelimiteerd door overmatige co-contractie van de agonist en antagonist. Er bleek zelfs sprake van een tekort aan spieractiviteit: zowel de agonist als de antagonist werd slechts in beperkte mate geactiveerd, in overeenstemming met het beperkte bewegingsbereik. Aangezien dystonie is gedefinieerd als “een syndroom van aanhoudende spieractiviteit en abnormale co-contractie van agonist en antagonist spieren” (Fahn, 1988) kan worden geconcludeerd dat de beperkte AROM en de

standsafwijkingen bij patiënten met langdurige CRPS niet de typische kenmerken van dystonie vertonen. Deze bevinding kan belangrijke implicaties hebben voor de klinische praktijk, waarin de behandeling van CRPS-patiënten met dergelijke standsafwijkingen vaak is gericht op het verminderen van de activiteit van de spieren die verantwoordelijk worden gehouden voor de ontwikkeling en instandhouding van de abnormale gewrichtsstand, bijvoorbeeld door intramusculaire injecties met BotulineToxine of door orale toediening van spierverslappende medicatie. De huidige bevindingen benadrukken dus het belang van een grondige evaluatie van EMG-karakteristieken voordat een behandelstrategie wordt geselecteerd. Van een behandeling die is gericht op het verminderen van spieractiviteit kan vanzelfsprekend geen verbetering van het motorisch functioneren worden verwacht indien er helemaal geen sprake is van overmatige spieractiviteit. In dergelijke gevallen zou een behandelingstraject gericht op het voorkómen van verminderde spieractiviteit tot betere resultaten kunnen leiden (bijvoorbeeld door middel van fysiotherapie en oefentherapie waarbij gebruik van de aangedane ledemaat wordt gestimuleerd).

Voor adequate bewegingssturing is het essentieel om te beschikken over proprioceptieve informatie, dat wil zeggen, informatie omtrent de huidige positie en beweging van de ledematen en de hoeveelheid kracht die wordt geproduceerd. In verschillende studies zijn aanwijzingen gevonden dat verstoorde verwerking van proprioceptieve informatie een belangrijke rol kan spelen in de bewegingsstoornissen bij CRPS. Helaas is er nog weinig bekend over proprioceptie in relatie tot CRPS. De studies beschreven in Hoofdstukken 4 en 5 richtten zich daarom op de bestudering van proprioceptieve stoornissen en hun vermeende bijdrage aan de motorische disfunctie bij CRPS.

Hoofdstuk 4 beschrijft de nauwkeurigheid en de precisie van positiezin rond het polsgewricht van de aangedane en niet-aangedane zijde in 25 patiënten met chronische CRPS en in 50 gezonde controlepersonen. De geteste hand (die niet zichtbaar was voor de proefpersoon) werd bewogen naar vijf verschillende flexie- en extensieposities, ofwel door actieve bewegingen van de proefpersoon zelf, ofwel door passieve bewegingen die werden opgelegd door een motor. Zodra de doelpositie was bereikt, diende de geschatte handpositie aangegeven te worden door middel van een pijl. De fout tussen deze geschatte

handpositie en de werkelijke handpositie werd vervolgens onderworpen aan een uitgebreide analyse. De resultaten toonden aan dat CRPS-patiënten minder goed in staat waren om de handpositie juist in te schatten, zowel aan de aangedane zijde als de niet-aangedane zijde. De systematische 'misperceptie' werd voornamelijk gekenmerkt door een overschatting van gewrichtshoeken in de richting van extensie. De precisie van de geschatte handposities was sterker verminderd aan de aangedane zijde. Het is daarbij belangrijk om op te merken dat verschillen tussen CRPS-patiënten en controlepersonen niet alleen werden waargenomen wanneer de tests werden uitgevoerd voor identieke percentages van de maximale bewegingsuitslag van elk individu, maar ook wanneer controlepersonen werden getest op exact dezelfde polshoeken als de aangedane zijde van de patiënten. Bovendien werden ernstigere bewegingsbeperkingen van de aangedane zijde geassocieerd met een slechtere proprioceptie. Om te bepalen in welk stadium van informatieverwerking de waargenomen proprioceptieve stoornissen ontstaan, werden resultaten van aanvullende sensorische tests bestudeerd, werden vergelijkingen tussen condities met actieve en passieve polsbewegingen uitgevoerd en werd onderzocht hoe de nauwkeurigheid en precisie varieerden over de verschillende testposities. De resultaten van deze analyses suggereerden dat de verstoorde proprioceptie waarschijnlijk het gevolg was van veranderde verwerking van afferente (in plaats van efferente) informatie en de daaropvolgende interpretatie in het kader van een vervormd 'lichaamsschema'.

De onderzoeksvraag die in **Hoofdstuk 5** centraal stond, was of verstoringen in het gevoel van krachtproductie bijdragen aan de verminderde krachtsturing in patiënten met CRPS. De kenmerken van vrijwillige modulatie van kracht werden onderzocht in de aangedane ledemaat (bovenste extremiteit) in 28 CRPS-patiënten met abnormale gewrichtsstanden, in 12 CRPS-patiënten zonder abnormale gewrichtsstanden en in 32 gezonde controlepersonen. Isometrische grijpkracht werd vergeleken tussen condities mét en zónder visuele terugkoppeling van de geleverde kracht om te evalueren of proprioceptieve en tactiele informatie in voldoende mate bijdroegen aan de regeling van de krachtproductie. Zo konden mogelijke stoornissen in het gevoel van krachtproductie worden geïdentificeerd. De resultaten van dit experiment lieten zien dat de vrijwillige modulatie van grijpkracht was verminderd bij CRPS-patiënten. In het bijzonder CRPS-patiënten met een abnormale stand van de aangedane ledemaat vertoonden een

verminderde maximale kracht, een verminderd vermogen om de grijpkracht te verhogen volgens de taakinstructie, een hogere variabiliteit van de geleverde kracht en een minder adequate correctie van afwijkingen ten opzichte van het gewenste krachtniveau. Op het eerste gezicht leken de effecten van het verwijderen van de visuele terugkoppeling grotendeels vergelijkbaar voor de twee patiëntengroepen en de groep controlepersonen. Echter, wanneer de analyse van ‘fouten in krachtproductie’ werd beperkt tot het laagste krachtniveau (1 N) om mogelijke versturende effecten van motorische beperkingen te minimaliseren, bleek dat de CRPS-patiënten met een standsafwijking minder goed in staat waren om in te schatten hoeveel kracht zij uitoefenden op de sensor. Dit experiment werd tevens uitgevoerd voor de onderste extremiteit. Bij 15 CRPS-patiënten met abnormale gewrichtsstanden, bij 11 CRPS-patiënten zonder abnormale gewrichtsstanden en bij 32 gezonde controlepersonen werd de buigkracht van de grote teen geëvalueerd. De conclusies op basis van de bovenste extremiteit werden grotendeels bevestigd door de resultaten met betrekking tot de onderste extremiteit. Hierbij dient wel te worden opgemerkt dat bij de CRPS-patiënten de vrijwillige sturing van de onderste extremiteit ernstiger leek aangedaan dan de sturing van de bovenste extremiteit. Deze ernstige motorische beperkingen van de onderste extremiteit belemmerden de detectie van proprioceptieve stoornissen.

Verstoringen in de verwerking van proprioceptieve informatie, zoals beschreven in Hoofdstuk 4 en 5, en problemen met sensomotorische integratie hebben niet alleen invloed op het motorisch functioneren van de aangedane ledemaat, maar kunnen ook gevolgen hebben voor de coördinatie tussen de bewegingen van twee ledematen. Hoewel er aanwijzingen zijn voor abnormale koppeling tussen de aangedane en niet-aangedane ledemaat in CRPS, zijn de mogelijke consequenties hiervan nog onvoldoende duidelijk. Hoofdstuk 6 en 7 beschrijven daarom een onderzoek naar de (senso)motorische interacties tussen de aangedane en niet-aangedane arm. In deze hoofdstukken is getracht een onderscheid te maken tussen niet-intentionele en intentionele aspecten van koppeling tussen de ledematen om meer inzicht te krijgen in de schijnbare discrepantie tussen de uitvoering van automatische en vrijwillige bewegingen die in sommige gevallen van CRPS wordt waargenomen – een verschijnsel dat door sommige auteurs wordt beschouwd als bewijs dat de bewegingsstoornis psychogeen is.

Hoofdstuk 6 had als doel om vast te stellen of de abnormale standen en het verlies van vrijwillige sturing van de aangedane ledemaat samenhangen met niet-intentionele ontremming (disinhibitie) van contralaterale motorische activiteit. Een niet-intentionele ‘overflow’ of ‘neuronale overspraak’ van motorische stuursignalen van de vrijwillig aangestuurde arm naar overeenkomstige spieren in de contralaterale passieve arm is namelijk een bekend verschijnsel van dystonie (de zogenoemde ‘spiegeldystonie’). Om te bepalen of een dergelijke niet-intentionele koppeling tussen de aangedane en niet-aangedane zijde een rol speelt bij CRPS, werd ‘gespiegelde spieractiviteit’ geëvalueerd tijdens ritmische flexie-extensie bewegingen van één hand. Deze unimanuele taak werd uitgevoerd door 20 chronische CRPS-patiënten (zowel met de aangedane als de niet-aangedane zijde) en 40 gezonde controlepersonen (zowel met de niet-dominante als de dominante zijde). Een geavanceerde, sensitieve analysemethode werd toegepast op de EMG-metingen van de passieve arm om korte episodes van spiegelactiviteit te identificeren. Vervolgens werd bepaald in hoeverre het dominante ritme en de relatieve timing van deze niet-vrijwillige spieractiviteit in de passieve arm overeenkwamen met die van de overeenkomstige spier in de bewegende arm. Het aantal gedetecteerde episodes van spiegelactiviteit was vergelijkbaar voor beide zijden van de CRPS-patiënten en de controlepersonen. Bovendien was de spiegelactiviteit in de aangedane arm van de CRPS-patiënten (tijdens beweging van de niet-aangedane arm) vergelijkbaar met de spiegelactiviteit die werd waargenomen in de controlepersonen. De episodes met spiegelactiviteit in de niet-aangedane arm van de CRPS-patiënten (tijdens beweging van de aangedane arm) waren echter van kortere duur en vertoonden minder gelijkenis met activiteit van de overeenkomstige spier in de bewegende arm (in termen van het dominante ritme en de relatieve timing) dan de episodes van spiegelactiviteit in de controlegroep. Mogelijk was dit een secundair effect van de verminderde vrijwillige sturing van de aangedane arm. De kleinere bewegingsuitslagen van de aangedane arm hingen namelijk samen met lagere niveaus van spieractivatie, en een lagere intensiteit van motorische stuursignalen gaat waarschijnlijk gepaard met minder neuronale overspraak naar de contralaterale (niet-aangedane) zijde. De uitgebreide evaluatie van gespiegelde spieractiviteit leverde dus geen bewijs op voor ontremming van netwerken in het centrale zenuwstelsel die betrokken zijn bij het inhiberen of faciliteren van contralaterale

activiteit. Samengevat kan uit de resultaten van Hoofdstukken 3 en 6 worden geconcludeerd dat de onderliggende mechanismen van CRPS-gerelateerde bewegingsstoornissen niet overeenkomen met de mechanismen die ten grondslag liggen aan dystonie.

In **Hoofdstuk 7** is getracht onderscheid te maken tussen de vrijwillige (intentionele) en automatische (niet-intentionele) aspecten van de koppeling tussen de handen. In de literatuur wordt verondersteld dat de bimanuele taakuitvoering (bewegingen met twee handen) kan worden beïnvloed door verschillende bronnen van koppeling tussen de handen. De eerste bron weerspiegelt de processen die gerelateerd zijn aan de intentionele planning van het bimanuele coördinatiepatroon. De tweede bron weerspiegelt de intentionele correctie van fouten in het coördinatiepatroon zoals die worden waargenomen op basis van afferente informatie. De derde bron, tenslotte, weerspiegelt niet-intentionele reflex-achtige invloeden van afferente signalen van de andere hand, die zich uiten in aantrekking tot bepaalde coördinatiepatronen tussen de handen (fase-aantrekking). Twintig chronische CRPS-patiënten en 40 gezonde controlepersonen voerden een reeks unimanuele en bimanuele taken uit. Deze taken bestonden uit ritmische flexie-extensie bewegingen van de pols en verschilden in de mate waarin de genoemde bronnen van intentionele en niet-intentionele koppeling tussen de handen betrokken waren bij de taakuitvoering. Zo werd de intentionele koppeling tussen de handen niet alleen onderzocht tijdens actieve aansturing van de twee handen – om de invloed van bilaterale planning te onderzoeken, maar ook tijdens een taak waarbij actieve bewegingen van een hand moesten worden afgestemd op passieve bewegingen van de andere hand – om de invloed van foutcorrectie op basis van afferentie te onderzoeken. Niet-intentionele koppeling tussen de handen werd onderzocht in termen van fase-aantrekking tussen de handen, dat wil zeggen, de mate waarin actieve handbewegingen onbedoeld werden aangetrokken tot synchronisatie met het ritme van passieve bewegingen van de andere hand. Analyse van temporele aspecten van de koppeling tussen de handen toonde aan dat de coördinatie tussen de handen minder stabiel was bij CRPS-patiënten dan bij controlepersonen, vooral wanneer de aangedane zijde actief moest worden bewogen. Niet alleen waren de stabiliserende invloeden van bimanuele planning minder uitgesproken bij patiënten dan bij controlepersonen, ook vertoonden CRPS-

patiënten minder 'foutcorrectie' met de aangedane hand. Er werden geen aanwijzingen gevonden voor abnormale fase-aantrekking. Analyse van de spatiële koppeling tussen de twee handen toonde aan dat bij CRPS-patiënten de relatief kleine bewegingsamplitude van de aangedane hand enigszins werd vergroot tijdens actieve of passieve bewegingen van de niet-aangedane hand. Daarentegen bewoog de niet-aangedane hand met een iets kleinere amplitude tijdens intentionele coördinatie met de (over het algemeen kleinere) bewegingen van de aangedane hand. Alle resultaten bij elkaar genomen, blijkt uit Hoofdstuk 6 en 7 dat de motorische problemen in chronische CRPS grotendeels te wijten zijn aan verstoord functioneren van hogere-orde neurale centra die betrokken zijn bij de sturing van vrijwillige bewegingen van de aangedane ledemaat. Dit heeft echter ook gevolgen voor de temporele en spatiële koppeling tussen aangedane en niet-aangedane ledematen, vooral voor vrijwillige (intentionele) koppeling, in tegenstelling tot automatische (niet-intentionele) koppeling.

Concluderende opmerkingen

De chronische fase van CRPS wordt veelal gedomineerd door pijn en motorische problemen. De bewegingsstoornissen worden voornamelijk gekenmerkt door een vermindering of verlies van vrijwillige bewegingssturing en door abnormale standen van de aangedane ledemaat. Dit proefschrift beschrijft de resultaten van een aantal studies waarin de vermeende rol van verminderde remming (inhibitie) van het motorische systeem, veranderingen in de verwerking van sensibele informatie en problemen met de integratie van sensorische en motorische signalen (sensomotorische integratie) werd onderzocht. De volgende paragrafen bevatten een korte beschouwing van de verkregen inzichten met betrekking tot deze veronderstelde pathofysiologische aspecten en de mogelijke rol van pijn-gerelateerde processen. Tevens worden de mogelijke implicaties voor therapie kort besproken.

Verminderde inhibitie van het motorisch systeem?

In dit proefschrift werd geen bewijs gevonden voor verminderde inhibitie van het motorisch systeem. Ten eerste leverde de uitgebreide evaluatie van gespiegelde spieractiviteit in Hoofdstuk 6 geen aanwijzingen voor ontremming van neurale circuits die betrokken zijn bij contralaterale motorische activiteit. Dit werd nog eens bevestigd door de observatie in Hoofdstuk 7 dat de stabiliteit van bimanuele coördinatie duidelijker was verminderd voor in-fase-coördinatie (spiegelsymmetrische bewegingen van de handen) dan voor tegenfase-coördinatie (bewegingen van beide handen in dezelfde richting). Wanneer er bij CRPS sprake zou zijn van ontremming van contralaterale motorische activiteit, zou men juist het tegenovergestelde resultaat mogen verwachten. Ten tweede werd er geen bewijs gevonden voor abnormale reflex-achtige fase-aantrekking (Hoofdstuk 7).

De huidige bevindingen lijken onverenigbaar met de resultaten van eerdere studies die suggereren dat er bij CRPS-gerelateerde bewegingsstoornissen sprake is van een verminderde remming van het motorisch systeem. In eerdere studies werd bijvoorbeeld gebruik gemaakt van een vibrerende stimulus om inhibitie van de H-reflex te onderzoeken (van de Beek et al., 2002), werd (modulatie van) de exciteerbaarheid van corticospinale banen onderzocht door middel van transcraniële magnetische stimulatie (Eisenberg et al. 2005; Krause et al., 2004; Schwenkreis et al., 2003) en werden veranderingen in ritmische hersenactiviteit als reactie op een pijnprikkel in kaart gebracht met behulp van MagnetoEncefaloGrafie (Juottonen et al., 2002; Kirveskari et al., 2010). Tot nu toe is de vermeende rol van (dis)inhibitie echter voornamelijk onderzocht in rust, terwijl de huidige bevindingen betrekking hebben op het motorisch systeem 'in actie', tijdens de uitvoering van motorische taken.

Een andere aanwijzing voor disinhibitie van het motorisch systeem komt voort uit de significante vermindering van CRPS-gerelateerde bewegingsstoornissen door intrathecale toediening van de gamma-aminoboterzuur-B (GABA_B) receptor agonist baclofen (van Hilten et al., 2000; van Rijn et al., 2009). Hoewel deze bevindingen suggereren dat een verlies van spinale GABA-erge inhibitie kan bijdragen aan een verminderde motorische functie, dient te worden opgemerkt dat de werkingsmechanismen van baclofen nog grotendeels onbekend zijn. Er kan bijvoorbeeld

niet worden uitgesloten dat een deel van het effect van baclofen, als gevolg van een meer rostrale diffusie, wordt gemedieerd op een supraspinaal niveau.

Zoals vermeld in Hoofdstuk 1, was het tot op heden onduidelijk of de veelvuldig waargenomen bewegingsstoornissen bij CRPS die zijn onderzocht in dit proefschrift (verlies van vrijwillige bewegingssturing, een beperkte AROM, verhoogde weerstand tegen passieve bewegingen, en abnormale gewrichtsstanden) een uiting zijn van dystonie. Uit onze bevindingen (Hoofdstuk 3 en 6) blijkt echter dat deze specifieke bewegingsstoornissen bij chronische CRPS niet de typische kenmerken vertonen van dystonie. Ten eerste werden de standsafwijkingen bij chronische CRPS-patiënten, in ieder geval bij patiënten die hun pols in enige mate actief konden bewegen, niet gekenmerkt door aanhoudende spiercontracties en was de AROM niet gelimiteerd door overmatige co-contractie van de agonist en antagonist (Hoofdstuk 3, in overeenstemming met de resultaten van Van de Beek et al., 2002). Ten tweede vertoonde de aangedane arm geen verhoogde niveaus van spiegelactiviteit tijdens ritmische bewegingen van de niet-aangedane zijde (Hoofdstuk 6). Dit in tegenstelling tot de 'spiegeldystonie' die optreedt in de aangedane hand van patiënten met focale dystonie tijdens het uitvoeren van een taak met hun niet-aangedane hand, een verschijnsel dat wordt toegeschreven aan disfunctionele inhibitorische verbindingen tussen de hemisferen (Beck et al., 2009; Nelson et al., 2010). Ondanks de aanzienlijke gelijkenis in de klinische presentatie van CRPS-gerelateerde motorische disfunctie en dystonie, lijken er dus verschillende mechanismen ten grondslag te liggen aan deze bewegingsstoornissen.

De huidige bevindingen hebben betrekking op CRPS-patiënten met ten minste enige mate van vrijwillige motoriek (d.w.z., AROM > 30°). Het kan derhalve niet worden uitgesloten dat patiënten met een gefixeerde standsafwijking en een volledig verlies van bewegingssturing – die kunnen profiteren van intrathecale toediening van baclofen (van Hilten et al., 2000; van Rijn et al., 2009) – wél kenmerken van dystonie vertonen.

Veranderingen in sensorische verwerking?

Sensibele stoornissen bij CRPS, waaronder een veranderde gevoeligheid van afferenten in de huid en spieren (Hoofdstuk 3, 4 en 5; Eberle et al., 2009; Huge et al., 2008; Kemler et al., 2000; Maier et al., 2010; van Rooijen et al., 2013a), kunnen

interfereren met de motoriek. De in dit proefschrift beschreven studies leverden direct bewijs voor verstoorde verwerking van informatie gerelateerd aan gewrichtspositie (Hoofdstuk 4; in overeenstemming met Lewis et al., 2010) en krachtproductie (Hoofdstuk 5), en daarmee voor de nauwe relatie tussen proprioceptieve stoornissen en CRPS-gerelateerde bewegingsstoornissen. In Hoofdstuk 4 werd aangetoond dat CRPS-patiënten minder goed in staat waren om de polshoek juist in te schatten, waarbij de systematische ‘misperceptie’ voornamelijk werd gekenmerkt door een overschatting van gewrichtshoeken in de richting van extensie. Opvallend hierbij was dat de grootste verstoringen in proprioceptie werden waargenomen op extensieposities, precies daar waar de bewegingsbeperking het grootst was. Bovendien waren ernstigere bewegingsbeperkingen van de aangedane hand geassocieerd met een lagere precisie (d.w.z., hogere variabiliteit) van de geschatte handposities. De resultaten van Hoofdstuk 5 wezen op een verminderde precisie in het gevoel van krachtproductie (gereflecteerd in een verhoogde variabele fout). Juist de precisie van sensibele informatie is van cruciaal belang voor adequate bewegingssturing. Om te kunnen beschikken over nauwkeurige kennis met betrekking tot de toestand van het lichaam wordt proprioceptieve, tactiele en visuele informatie geïntegreerd in het centraal zenuwstelsel, waarbij het grootste gewicht wordt gegeven aan de meest precieze bron van zintuiglijke informatie (dit wordt ook wel ‘zintuiglijke weging’ genoemd; Bays en Wolpert, 2007; Ernst en Bühlhoff, 2004).

Adequate proprioceptie omvat drie opeenvolgende fasen van informatieverwerking: (1) de detectie en transmissie van afferente informatie; (2) de integratie van informatie uit verschillende perifere en centrale bronnen; en (3) de interpretatie van deze informatie in het kader van een lichaamsschema (Proske en Gandevia, 2012). Aan de hand van een uitgebreide evaluatie van de op proprioceptie gebaseerde inschattingen (zoals gepresenteerd in Hoofdstuk 4) is getracht vast te stellen in welke van deze fasen de proprioceptieve stoornissen bij CRPS hun oorsprong hebben. Mogelijk is de gevoeligheid van de bij proprioceptie betrokken receptoren (in spier, gewricht en/of huid) veranderd, bijvoorbeeld als gevolg van CRPS-gerelateerde trofische veranderingen of suboptimale aanpassing aan het kleinere bewegingsbereik van de aangedane ledemaat. Een verstoring in de centrale verwerking lijkt echter meer plausibel, aangezien pijn kan interfereren met de verwerking van afferente signalen die bijdragen aan de positiezin (zie Hoofdstuk 2) en

CRPS-patiënten dikwijls beschikken over een vertekend mentaal beeld van hun aangedane ledemaat (Förderreuther et al., 2004; Frettlöh et al., 2006; Lewis et al., 2007, 2010; Moseley, 2005; Peltz et al., 2011). De bevindingen van Hoofdstuk 4 wijzen inderdaad op veranderingen in de centrale verwerking van afferente informatie en suggereren dat de verkregen informatie wordt geïnterpreteerd in het kader van een 'lichaamsschema' dat niet geheel overeenkomt met de werkelijke toestand van de ledemaat.

Problemen met sensomotorische integratie?

Het al dan niet correct uitvoeren van een vrijwillige beweging is sterk afhankelijk van het vermogen om gebruik te maken van perifere sensibele feedback ter ondersteuning van de uitvoering van een motorische taak. Tijdens een beweging wordt de werkelijk verkregen sensorische informatie (zoals proprioceptieve, tactiele en visuele informatie) voortdurend vergeleken met de voorspelde sensorische uitkomsten (op basis van kopieën van de motorische stuursignalen en informatie over de starthouding van de ledemaat; Festinger en Canon, 1965). Het verschil tussen de werkelijke en voorspelde sensorische uitkomsten wordt vervolgens gebruikt door terugkoppelmodules die signalen genereren om de beweging bij te sturen (Bays en Wolpert, 2007; Wolpert en Ghahramani, 2000). Bij CRPS-patiënten kan de werkelijke sensorische uitkomst van een beweging afwijken van de voorspelde uitkomsten door functionele en structurele veranderingen in het spierweefsel (Hulsman et al, 2009; Tan et al., 2011; van der Laan et al., 1998; Vas et al., 2013) of door stoornissen in de verwerking van informatie van afferenten uit huid of spier (e.g., Eberle et al., 2009; Huge et al., 2011; Kemler et al., 2000; Maier et al., 2010; van Rooijen et al., 2013a). Tegelijkertijd kunnen verstoringen in het mentale beeld van de aangedane ledemaat (Förderreuther et al., 2004; Frettlöh et al., 2006; Lewis et al., 2007; Peltz et al., 2011) bijdragen aan foutieve voorspellingen van de sensorische uitkomsten van een bepaald motorisch stuursignaal. Dit impliceert dat de proprioceptiestoornissen in CRPS (zoals beschreven in Hoofdstuk 4 en 5) een negatief effect kunnen hebben op de motoriek; de uitvoering van een specifieke beweging kan worden aangepast op basis van zowel onjuist waargenomen als onjuist voorspelde sensorische uitkomsten van die beweging. De proprioceptiestoornissen in CRPS kunnen echter ook op de lange termijn gevolgen hebben voor de motoriek, aangezien het voorwaartse model dat de gevolgen van

geplande acties voorspelt onderhevig is aan processen die samenhangen met leren, adaptatie en onderhoud. Aangenomen wordt dat het cerebellum een belangrijke rol speelt bij deze processen (Ito, 1970; Miall et al., 1993; Wolpert and Kawato, 1998).

Het nauwe verband tussen proprioceptie en bewegingssturing werd treffend geïllustreerd in de 'kinesthetische tracking'-taak in Hoofdstuk 7. Wanneer bewegingen van de aangedane hand moesten worden afgestemd op passieve bewegingen van de andere hand, waren CRPS-patiënten minder goed in staat om fouten in het bewegingspatroon te corrigeren. De sturing van vrijwillige bewegingen van de aangedane ledemaat was dus aangetast door inadequate integratie van efferente en afferente informatie uit de vrijwillig bewogen aangedane hand met proprioceptieve informatie uit de passief bewogen niet-aangedane hand. De CRPS-patiënten bleken echter vrij goed in staat om bewegingen van de niet-aangedane hand af te stemmen op passieve bewegingen van de aangedane hand. Dit suggereert dat het eigenlijke probleem niet zit in de proprioceptieve informatie uit de aangedane ledemaat per se. Op basis van deze bevindingen kan worden verondersteld dat de verslechtering van bimanuele coördinatie voornamelijk is toe te schrijven aan foutieve integratie van afferente en efferente signalen in de hogere-orde centra die betrokken zijn bij de aansturing van de aangedane ledemaat.

In overeenstemming met deze hypothese was bij CRPS-patiënten de stabiliteit van bimanuele coördinatie vooral verminderd voor de taken waarbij de aangedane hand vrijwillig moest worden aangestuurd. Misschien hebben veranderingen in spierweefsel bijgedragen aan de beperkingen in vrijwillige modulatie van kracht en bewegingsamplitude bij patiënten met langdurige CRPS (Hulsman et al., 2009; Tan et al., 2011; van der Laan et al., 1998; Vas et al., 2013). Het in Hoofdstuk 6 en 7 gepresenteerde onderzoek suggereert echter dat de bewegingsstoornissen van CRPS grotendeels te wijten zijn aan disfunctie van neurale netwerken in de hersenhelft die verantwoordelijk is voor het aansturen van de aangedane ledemaat. Dit lijkt op zijn beurt weer gerelateerd te zijn aan verstoorde verwerking van proprioceptieve informatie (Hoofdstuk 4 en 5). In overeenstemming met eerdere suggesties dat de bewegingsstoornissen bij CRPS gerelateerd zijn aan verstoord functioneren van *hogere-orde centra* betrokken bij de *bewegingssturing van de aangedane ledemaat* (Maihöfner et al., 2007; Swart et al., 2009) werd er in dit proefschrift geen bewijs gevonden voor abnormale reflex-achtige fase-

aantrekking (Hoofdstuk 7) of ontremming van circuits die betrokken zijn bij contralaterale motorische activiteit (Hoofdstuk 6).

Potentiële rol van pijn-gerelateerde processen

Aangezien alle CRPS-patiënten matige tot zeer hevige pijn ervaren, is het verleidelijk om de waargenomen sensibele en motorische stoornissen simpelweg toe te schrijven aan pijn-gerelateerde processen. Zo kan pijn concurreren met andere aandacht-vereisende prikkels om een beperkte cognitieve capaciteit (Eccleston and Crombez, 1999; Grisart and van der Linden, 2001), of kunnen patiënten terughoudend zijn om een uiterste inspanning te leveren als gevolg van toenemende pijn. Toch zou een dergelijke verklaring geen recht doen aan de talrijke aanwijzingen voor betrokkenheid van andere factoren. Zo zijn de prominente beperkingen in krachtmodulatie bij CRPS-patiënten met abnormale gewrichtsstanden (Hoofdstuk 5) en variaties in bewegingsamplitude en stabiliteit van bimanuele coördinatie (tussen de verschillende taken beschreven in Hoofdstuk 7) waarschijnlijk toe te schrijven aan andere factoren dan pijn. Pijnscores waren immers vergelijkbaar voor de twee patiëntengroepen in Hoofdstuk 5 (CRPS mét en zónder abnormale standen) en voor alle taken en condities van het in Hoofdstuk 7 beschreven experiment.

Het valt echter niet te ontkennen dat pijn een belangrijke rol speelt in de bewegingsstoornissen bij CRPS. In een recente studie werd aangetoond dat pijnvermindering – ongeacht of deze werd bereikt door toediening van intraveneus ketamine of placebo – was geassocieerd met verbetering van het motorisch functioneren van CRPS-patiënten (Schilder et al., 2013). De relatie tussen pijn en verstoorde motorische functie in CRPS wordt verder onderstreept door verschillende cross-sectionele studies (waaronder Huge et al. 2011; van Rooijen et al., 2013a). In dit proefschrift werd een significante relatie gevonden tussen spierhyperalgesie en verminderde grijpkracht (Hoofdstuk 5). Daarnaast was hogere pijnintensiteit geassocieerd met lagere stabiliteit van de coördinatie tijdens taken waarbij de aangedane hand vrijwillig moest worden aangestuurd (Hoofdstuk 7). In het bijzonder voor patiënten met hogere pijnscores was het stabiliserende effect van bimanuele planning minder uitgesproken en werd de coördinatieve stabiliteit van de niet-aangedane hand sterker verminderd door passieve

bewegingen van de aangedane zijde. Potentiële relaties tussen pijn en de andere aspecten van sensorisch en motorisch functioneren werden onderzocht in Hoofdstuk 3, 4, 5 en 6, maar werden mogelijk gemaskeerd door beperkte variabiliteit in de gerapporteerde pijnmaten.

In Hoofdstuk 2 werd aangetoond dat kortdurende experimenteel geïnduceerde pijn in een ledemaat, ongeacht de exacte locatie, onmiddellijke veranderingen teweegbrengt op alle niveaus van het motorisch systeem ter ondersteuning van beschermend gedrag en compensatoire bewegingsstrategieën. In het geval van chronische pijn, zoals bij CRPS, wordt de motoriek echter niet alleen beïnvloed door de in Hoofdstuk 2 beschreven veranderingen, maar ook door andere factoren zoals weefselschade, langetermijngevolgen van aanpassingen aan pijn, en psychologische aspecten van chronische pijn (Hodges en Tucker, 2011).

Emotionele en cognitieve reacties op (chronische) pijn kunnen grote invloed hebben op het motorisch gedrag. Zo manifesteert angst voor pijn zich meestal in gewijzigde bewegingsstrategieën (Vlaeyen en Linton, 2000). De overtuiging dat een bepaalde activiteit schade zal toebrengen aan de aangedane ledemaat leidt dikwijls tot het vermijden van fysieke activiteit en ‘onbruik’ van de ledemaat in kwestie (zie bijvoorbeeld Rainville et al., 2011; Zale et al., 2013). Het is dan ook niet verwonderlijk dat wetenschappers in hun zoektocht naar determinanten van lichamelijke invaliditeit (zie Zale et al. 2013 voor een overzicht) en voorspellers voor de overgang van acute naar chronische pijn (bijvoorbeeld Gatchel et al., 1995; Hinrichs-Rocker et al., 2009; Pincus et al., 2002; Theunissen et al., 2012) vooral zijn geïntrigeerd door psychologische factoren. Gebaseerd op de veronderstelling dat pijn-gerelateerde onbruik de pathofysiologische mechanismen van CRPS kan beïnvloeden, waardoor een vicieuze cirkel in stand gehouden wordt (Bruehl, 2001), is er in de literatuur voor gepleit dat de behandeling van CRPS altijd een psychologische component zou moeten bevatten (Bruehl en Chung, 2006). Hoewel voor verscheidene chronische pijn-aandoeningen is aangetoond dat psychologische interventies een gunstig effect kunnen hebben op pijn en invaliditeit (Williams et al., 2012), zijn er tot op heden geen gerandomiseerde gecontroleerde studies naar de effectiviteit van psychologische interventies, alleen of in een multidisciplinaire context, bij CRPS gedaan. Wél zijn significante verbeteringen van pijnscores, het actieve

bewegingsbereik en het functioneren gerapporteerd voor een groep CRPS-patiënten die een multidisciplinaire interventie onderging – waarin fysiotherapie werd gecombineerd met trainingstechnieken gericht op het beheersen van pijn en het optimaliseren van pijn-coping (omgaan met pijn) – in vergelijking met een controlegroep die begeleid werd door een sociaal werker (Oerlemans et al., 1999, 2000b). Verder zijn onlangs veelbelovende resultaten van ‘pain exposure’-therapie gepresenteerd met betrekking tot vermindering van pijn en verbetering van de motoriek (de Jong et al., 2005; Ek et al., 2009; van de Meent et al., 2011). Vanwege het ontbreken van een geschikte controlegroep kan echter nog geen uitspraak worden gedaan over de effectiviteit van deze vorm van therapie, die bestaat uit behandeling van pijn-vermijdingsgedrag en oefeningen gericht op progressieve belasting van de aangedane ledemaat waarbij de pijngrens van de patiënt wordt overschreden.

Concluderend kan worden gesteld dat pijn zeer waarschijnlijk een rol speelt in de bewegingsstoornissen van CRPS, maar dat de precieze manifestatie van pijn-gerelateerde processen nog moet worden onderzocht. Het zou interessant zijn om CRPS-patiënten te vergelijken met patiënten met chronische (neuropathische) pijn van andere origine om te bepalen in hoeverre de in dit proefschrift beschreven stoornissen van (centrale) sensorische en motorische functies specifiek zijn voor CRPS of zijn geassocieerd met chronische pijn in het algemeen.

Therapeutische implicaties

De behandeling van CRPS-patiënten die zich presenteren met een standsafwijking van de aangedane ledemaat is vaak gericht op het verminderen van activiteit van de skeletspieren die verantwoordelijk worden gehouden voor de standsafwijking, bijvoorbeeld door intramusculaire injectie van BotulineToxine of door orale toediening van spierverslappende medicatie. Grondige evaluatie van EMG-kenmerken (Hoofdstuk 3 en 6 van dit proefschrift) leverde echter geen bewijs voor overmatige spieractivatie in de aangedane ledemaat van patiënten met chronische CRPS en ten minste enige mate van vrijwillige beweging (AROM > 30°). Sterker nog, de motorische disfunctie van CRPS leek eerder samen te hangen met een tekort aan spieractivatie (Hoofdstuk 3). Het is dan ook niet verrassend dat behandelingen gericht op het verminderen van overmatige

spieractiviteit over het algemeen een teleurstellend resultaat hebben (van Rooijen et al., 2011). Het is zelfs aannemelijk dat verdere verzwakking van reeds zwakke spieren bij deze patiënten kan leiden tot een verdere verslechtering van de motorische functie. Op basis van het huidige onderzoek is het helaas niet mogelijk om conclusies te trekken met betrekking tot de potentiële rol van overmatige spieractiviteit bij patiënten zie zich presenteren met een gefixeerde standsafwijking en een volledig gebrek aan vrijwillige sturing van de aangedane ledemaat. Onze bevindingen benadrukken echter wél het belang van een grondige evaluatie van EMG-kenmerken voorafgaand aan een besluit over de behandelstrategie: Medicamenteuze interventie gericht op het verminderen van spierspanning? Of juist behandeling gericht op het voorkomen van spieratrofie (bijvoorbeeld door middel van fysiotherapie en stimulering van het gebruik van de aangedane ledemaat)?

In een multidisciplinaire, revalidatie-gerichte behandeling van CRPS, waarin reactivering van de aangedane ledemaat centraal staat (Harden et al. 2013; Schrag et al., 2004; Stanton-Hicks et al., 2002; Turner-Stokes en Goebel, 2011), kan activiteit-gerelateerde pijn de therapietrouw belemmeren. Dit probleem kan mogelijk worden ondervangen door procedures toe te passen die de patiënt tijdens de therapie enigszins afleiden van pijn-gerelateerde processen. Bij patiënten met eenzijdige CRPS zou ritmische-bilaterale-arm-training, waarvan positieve effecten zijn gerapporteerd bij patiënten met een eenzijdige armparese na een beroerte (van Delden et al., 2013; Whittall et al., 2000), een nuttige aanvulling kunnen vormen op conventionele therapeutische strategieën die zijn gericht op het verbeteren van motorische functies van de aangedane ledemaat. Wanneer bewegingen van beide handen op elkaar afgestemd dienen te worden, wordt een patiënt immers gedwongen om de aandacht te verdelen over de aangedane en niet-aangedane ledemaat, terwijl tegelijkertijd de tussenledemaatkoppeling wordt uitgebuit om de motoriek van de aangedane zijde te verbeteren. In Hoofdstuk 7 werd aangetoond dat het motorisch functioneren van de aangedane hand enigszins verbeterde wanneer synchronisatie met actieve of passieve bewegingen van de niet-aangedane hand werd nagestreefd. Men dient zich echter te realiseren dat de niet-aangedane zijde ook geneigd kan zijn om zich aan te passen aan het verminderde functioneren van de aangedane zijde (Hoofdstuk 7; in overeenstemming met Steenbergen et al., 1996, 2008).

Aangezien de resultaten van Hoofdstuk 4 en 5 duiden op een verstoorde centrale verwerking van proprioceptieve informatie, zou het ook de moeite waard zijn om te onderzoeken of het herstel van motorische functies bij CRPS-patiënten bevorderd kan worden door therapeutische strategieën gericht op identificatie en herstel van proprioceptieve stoornissen (bijvoorbeeld met behulp van spiegeltherapie of door 'on-line' visuele terugkoppeling van kracht of beweging).

Perspectieven

CRPS wordt gekarakteriseerd door (hevige) pijn en verschillende combinaties van sensibele, autonome, trofische en motorische afwijkingen. Interindividuele verschillen in de mate waarin verschillende pathofysiologische mechanismen een rol spelen (bijvoorbeeld met betrekking tot ontsteking, vasomotore disfunctie of maladaptieve plasticiteit van het centrale zenuwstelsel, zie Hoofdstuk 1) kunnen ten grondslag liggen aan de klinische heterogeniteit van het syndroom (Marinus et al., 2011). De chronische fase van CRPS wordt meestal gedomineerd door pijn en motorische stoornissen. Dit betekent echter niet dat patiënten met reeds lang bestaande CRPS een uniforme groep vormen. Het scala aan motorische symptomen is breed en kan variëren van spierzwakte en tremor tot opvallende standsafwijkingen. Daarnaast is er bij sommige patiënten sprake van toename van de sensibiliteit (bijvoorbeeld hyperalgesie en/of allodynie), terwijl er bij andere patiënten sprake is van een afname daarvan (bijvoorbeeld hypoalgesie en/of hypesthesie). De meerderheid van de patiënten vertoont echter een combinatie van deze positieve en negatieve sensibele symptomen (Gierthmühlen et al., 2012; Maier et al., 2010). Tevens bestaan er grote interindividuele verschillen wat betreft de aanwezigheid en ernst van vasomotore symptomen, de cognitieve en emotionele reacties op (chronische) pijn, en de voorgeschiedenis van medicamenteuze en niet-medicamenteuze therapeutische interventies.

Vergelijkingen op groepsniveau, zoals gepresenteerd in dit proefschrift, zijn essentieel om meer inzicht te verkrijgen in de onderliggende pathofysiologische mechanismen van CRPS en kunnen bijdragen aan de wetenschappelijke onderbouwing van therapeutische interventies. Gezien de enorme interindividuele verschillen is het voor

selectie van de optimale behandelstrategie van een specifieke patiënt echter noodzakelijk dat de mechanismen die betrokken zijn bij het motorisch functioneren op individuele basis worden geëvalueerd. Het verdient daarom aanbeveling om bij toekomstig onderzoek in te zetten op de ontwikkeling van diagnostische instrumenten waarmee het mogelijk is om voor elke individuele patiënt de zwakste schakel(s) in het motorisch systeem te identificeren. Hierbij zou gestreefd moeten worden naar een compacte set van gemakkelijk toepasbare testen waarmee de arts of fysiotherapeut kan bepalen of de motorische beperkingen van een patiënt het gevolg zijn van structurele of functionele veranderingen van het spierweefsel, veranderde gevoeligheid van proprioceptieve receptoren, stoornissen in de verwerking van proprioceptieve informatie, stoornissen in de regulering van aandachtsprocessen, vervormingen van het lichaamsbeeld, of psychologische factoren (bijvoorbeeld pijn-gerelateerde angst voor bewegen).

De psychogene dan wel organische etiologie van CRPS-gerelateerde bewegingsstoornissen, en de standsafwijkingen in het bijzonder, is al vele jaren onderwerp van discussie (Munts et al., 2010; Ochoa en Verdugo, 2005; Schrag et al., 2004; Verdugo en Ochoa, 2000). Om de optimale behandelstrategie voor een specifieke CRPS-patiënt te kunnen selecteren, is het van groot belang om een diagnostisch instrument te ontwikkelen ter beoordeling van een mogelijke functionele (ofwel psychogene) component, die gesuperponeerd kan zijn op een organisch fundament. Aangezien de grens tussen psychogeen en organisch de afgelopen jaren steeds verder is vervaagd (Munts et al., 2010), zal het ontwikkelen van een dergelijk diagnostisch instrument waarschijnlijk een aanzienlijke methodologische uitdaging vormen. Hoewel functionele beeldvorming en neurofysiologische technieken hebben geleid tot vele nieuwe inzichten, heeft dit tot op heden nog niet geresulteerd in een onomstreden en betrouwbaar diagnostisch instrument. Lange tijd werd gedacht dat men op basis van de aan- of afwezigheid van de Bereidheidspotentialiaal onderscheid zou kunnen maken tussen vrijwillige en onvrijwillige bewegingen, maar deze aanname is recentelijk in twijfel getrokken (Hallett et al., 2010). Onlangs is er een testbatterij ontwikkeld voor de diagnose van psychogene tremor, waarbij onder andere wordt gemeten in hoeverre de tremorfrequentie verandert onder invloed van ritmisch tikken met de contralaterale hand en in hoeverre de tremoramplitude verandert wanneer een extra gewicht wordt aangebracht op de

aangedane ledemaat (Schwingenshuh et al., 2011). Helaas kunnen de betreffende testen (die zijn ontwikkeld voor een hyperkinetische bewegingsstoornis als tremor) niet worden toegepast op de voornamelijk hypokinetische bewegingsstoornissen die worden gezien in het kader van CRPS. Het paradigma dat is toegepast in Hoofdstuk 6 en 7 zou daarentegen wel een licht kunnen werpen op de schijnbare dissociatie tussen onvrijwillige en vrijwillige aspecten van motoriek bij CRPS, waarbij een duidelijke afwijking in de niet-intentionele koppeling tussen de ledematen zou kunnen pleiten tégen een psychogene en vóór een organische oorsprong van de bewegingsstoornis. De huidige observatie dat CRPS-patiënten meer uitgesproken problemen hebben met de intentionele koppeling tussen de ledematen impliceert echter niet noodzakelijkerwijs dat de CRPS-gerelateerde bewegingsstoornissen psychogeen zijn, zoals duidelijk mag zijn uit de voorgaande discussie over sensomotorische integratie (p. 232-234). Tegen deze achtergrond zou toekomstig onderzoek naar potentiële overeenkomsten en verschillen in de pathofysiologische aspecten van verminderde vrijwillige bewegingssturing bij CRPS en bij functionele (d.w.z., psychogene) bewegingsstoornissen kunnen leiden tot waardevolle inzichten en verbeterde behandelstrategieën.

Het lastige aan onderzoek naar bewegingsstoornissen is dat het in het algemeen niet kan plaatsvinden zonder enige (bij voorkeur objectieve) meting van het bewegen. Het volledige verlies van vrijwillige bewegingssturing waarmee sommige CRPS-patiënten kampen, zorgt in dit opzicht voor een enorme beperking van de mogelijkheden. Sommige patiënten zijn niet in staat om zelfs de eenvoudigste taken uit te voeren (zoals het buigen en strekken van de vingers of pols, of het buigen van de grote teen), laat staan dat zij in staat zijn om taken uit te voeren die meer gelijkenis vertonen met functionele taken in het dagelijks leven. Gezien de keuze voor relatief eenvoudige motorische taken, lijkt het dan ook aannemelijk dat er in het merendeel van de in dit proefschrift beschreven studies sprake is van een onderschatting van de sensibele en motorische beperkingen in CRPS. In sommige gevallen konden juist die (gedeelten van) metingen waarin de beperkingen het sterkst tot uiting kwamen niet worden meegenomen in de analyse. Daarnaast waren juist de meest ernstig aangedane patiënten soms niet in staat de experimentele taken uit te voeren. Zo konden patiënten alleen deelnemen aan de in Hoofdstuk 3, 4, 6 en 7 gepresenteerde experimenten indien het actieve bewegingsbereik van de pols ten minste

30° bedroeg. De huidige bevindingen hebben dus alleen betrekking op CRPS-patiënten die beschikken over enige mate van vrijwillige sturing van hun aangedane ledemaat. Het moet nog worden onderzocht of er bij patiënten met een gefixeerde standsafwijking en een volledig verlies van motoriek simpelweg sprake is van een ernstigere manifestatie van de symptomen die in dit proefschrift zijn beschreven, of dat deze patiënten een subgroep vormen met een andere fenomenologie en onderliggende pathofysiologie.

Ten slotte dient te worden opgemerkt dat de in dit proefschrift gepresenteerde bevindingen betrekking hebben op de chronische fase van CRPS. Op basis van de huidige bevindingen is het derhalve niet mogelijk om conclusies te trekken over de mogelijke rol van de onderzochte factoren in een eerder stadium van de ziekte. Prospectieve longitudinale studies zijn nodig om factoren te identificeren die kunnen voorspellen hoe symptomen zich ontwikkelen in de tijd: Welke patiënten zullen een bewegingsstoornis ontwikkelen, en welke patiënten niet? Deze risicofactoren kunnen een aanknopingspunt bieden voor identificatie van de primaire locatie van pathologische veranderingen in CRPS. Prospectieve longitudinale studies kunnen tevens een licht werpen op de cascade van (mogelijk compensatoire) processen die uiteindelijk leiden tot de sensibele en motorische stoornissen die kenmerkend zijn voor de chronische fase van CRPS. Inzicht in de volgorde en dynamiek van veranderingen op perifeer, spinaal en supraspinaal niveau kan bijdragen aan de ontwikkeling van gerichte interventies om de vicieuze cirkel te doorbreken die verantwoordelijk lijkt te zijn voor de instandhouding van symptomen in de chronische fase van CRPS (Bruehl, 2001; Bruehl en Chung, 2006), of nog beter, om reeds in een eerder stadium van CRPS in te grijpen in deze cascade van processen. Voorkomen is immers beter dan genezen.

