



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Sex, quality of life and brain function in complex regional pain syndrome

Velzen, G.A.J. van

Citation

Velzen, G. A. J. van. (2022, November 16). *Sex, quality of life and brain function in complex regional pain syndrome*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/3486306>

Version: 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/1887/3486306>

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

Samenvatting, discussie en toekomstperspectieven

SAMENVATTING

In hoofdstuk 1 bespreek ik de klinische en pathofysiologische kenmerken van Complex Regionaal Pijn Syndroom (CRPS) met speciale aandacht voor neuronale plasticiteit in de hersenen. Hiernaast worden de doelstellingen van dit proefschrift besproken.

In **hoofdstuk 2** rapporteren we de gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven (in het Engels: “*health-related quality of life*” afgekort als QoL) van 975 CRPS-patiënten die tussen 2005 en 2011 vijf pijnklinieken en één afdeling neurologie (LUMC) in Nederland bezochten. Voor veel patiënten is CRPS een chronisch en invaliderend syndroom. CRPS heeft, naast het negatieve effect op de gezondheid, een diepgaand effect op veel andere aspecten van het leven en daarmee op het welzijn van de patiënt. In medische termen wordt dit welzijn gedefinieerd als gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven en wordt beoordeeld aan de hand van meerdere domeinen, waaronder fysieke en mentale gezondheidspercepties, fysiek en sociaal functioneren en sociaaleconomische status⁹. Kennis van de kwaliteit van leven van CRPS-patiënten kan bijdragen aan de ontwikkeling van succesvolle behandelstrategieën die gericht zijn op het verminderen van de ziektelast aangezien er tot op heden geen curatieve behandeling voor CRPS bestaat.

We maten de kwaliteit van leven met behulp van de Nederlandse versie van de Medical Outcomes Study Short Form 36 (SF-36)⁷⁶. Dit is een generieke vragenlijst bestaande uit 8 gezondheidsdomeinen, analoog aan die hierboven beschreven. Gegevens van de SF-36 werden geanalyseerd en gecorreleerd aan leeftijd, geslacht, ziekteduur en metingen van fysieke en psychosociale gezondheid. De resultaten hebben we vergeleken met eerder gepubliceerde data van andere chronische pijnsyndromen.

We toonden aan dat het verlies van kwaliteit van leven bij CRPS-patiënten ernstig is, zelfs in vergelijking met andere pijn gerelateerde ziekten zoals reumatoïde artritis⁸², amyotrofische schouder neuralgie⁸⁷ en patiënten met onderbeen amputaties met en zonder fantoompijn^{82,88,89}. Daarbij wordt het verlies van kwaliteit van leven vooral bepaald door fysieke beperkingen en in mindere mate door mentale klachten. Pijn was matig geassocieerd met fysieke en mentale gezondheid en patiënten die aan de strengere diagnostische criteria van CRPS voldeden, hadden lagere kwaliteit van leven dan patiënten die aan de minder strenge criteria voldeden. Samenvattend impliceren deze resultaten dat therapeutische strategieën zich vooral moeten richten op het verbeteren van fysieke mogelijkheden en het verminderen van pijn.

Afgezien van het duidelijke verschil in incidentie tussen vrouwen en mannen^{3,4}, was er eerder weinig bekend over eventuele verschillen in ziektekenmerken tussen mannen en vrouwen

met CRPS. In **hoofdstuk 3** hebben we gezocht naar sekseverschillen bij 698 CRPS type I patiënten die voldeden aan de Boedapest criteria (“clinical” of “research”) van CRPS². Tussen mannelijke en vrouwelijke CRPS-patiënten vergeleken we de klinische gegevens, pijnscores, pijn coping, lichamelijke beperkingen, angst, depressie en kinesiofobie. Het bleek dat het emotionele leed bij mannelijke CRPS-patiënten hoger was dan bij vrouwelijke CRPS-patiënten bij een vergelijkbare ernst van pijn. Dit effect werd mogelijk gemedieerd doordat mannen vaker gebruik maakten van passieve pijnverwerking strategieën en vaker leden aan depressie en kinesiofobie. Een groter bewustzijn van deze sekse-specifieke factoren kan bijdragen aan het bereiken van betere therapeutische behandelingsresultaten voor CRPS patiënten.

In **hoofdstuk 4** hebben we gezocht naar CRPS-specifieke veranderingen in structuur en functie van de hersenen. Eerder was er een verscheidenheid aan veranderingen gerapporteerd^{38–45,122,123} die volgden op klinische bevindingen van veranderde waarneming van gevoelsprikkels^{48–51} en motorische aansturing van ledematen^{52–54}. Sommige van deze onderzoeken hadden echter een hoog risico op bias (“systematische vertekening”)^{124,125}, veel studies gebruikten data die niet of onvoldoende waren gecorrigeerd voor herhaaldelijk statistisch testen en de resultaten waren vaak inconsistent tussen de studies. Vanwege deze gebreken was het doel van deze studie tweeledig: ten eerste om de eerdere Magnetic Resonance Imaging (MRI) resultaten te reproduceren met behulp van de huidige, correcte, statistische methoden. Ten tweede, om het bewijs voor specifieke structurele en functionele veranderingen van de hersenen die geassocieerd zijn met klinische kenmerken te beoordelen en de resultaten te vergelijken met die van eerder gepubliceerde MRI-onderzoeken.

Hiervoor hebben we bij 19 vrouwelijke CRPS-patiënten en 19 vrouwelijke gezonde controles meerdere MRI-technieken gebruikt, namelijk Voxel Based Morphometry (VBM) voor volumetrie van de grijze stof, Diffusion Tensor Imaging (DTI) voor analyse van de connectiviteit van de witte stof en functionele MRI voor de analyse van functionele veranderingen van de hersenen in rust. Met deze technieken konden we in onze studiepopulatie geen overtuigend bewijs vinden voor specifieke veranderingen van de hersenstructuur of hersenfunctie in rust. Bovendien, toen we eerder gepubliceerde resultaten kritisch beoordeelden, vonden we 1) een afwezigheid van consistente correlaties tussen de gemeten MRI-data en klinische kenmerken en 2) tegenstrijdige resultaten in termen van directionaliteit van de gemeten veranderingen (meer versus minder grijze stof, meer of minder hersenactivatie) en lokalisatie in de hersenen waar de veranderingen waren opgetreden.

Hoewel wij in CRPS patiënten geen significante veranderingen vonden in de structuur en functie van de hersenen in rusttoestand (**hoofdstuk 4** van dit proefschrift), is er in eerdere studies bewijs geleverd voor veranderde verwerking van (pijnlijke) stimuli, vooral in soma-

tosensorische- en limbische hersengebieden^{161,163,228,229}. Echter twee van deze studies zijn uitgevoerd zonder een controlegroep^{161,162} en alle studies presenteerden resultaten gebaseerd op statistische testen die niet (voldoende) waren gecorrigeerd voor herhaaldelijk testen.

In **hoofdstuk 5** bestudeerden we daarom de hersenactiviteit ten tijde van het toedienen van pijnlijke warmteprikkels op de aangedane hand van CRPS-patiënten en de rechterhand van gezonde controles. In de primaire analyse onderzochten we of er significante verschillen waren in hersenactiviteit tussen de groepen. In een secundaire analyse werden significante verschillen gebruikt om gecorreleerde hersenactiviteit van andere hersengebieden te meten, met name die hersengebieden die geassocieerd zijn met zintuigelijke waarneming, motoriek en gedrag. De resultaten waren als volgt: naast de verwachte hersenactiviteit in de pijn gerelateerde hersengebieden vonden we alleen in de CRPS patiënten een significante activering van de linker temporale pariëtale overgang (in het Engels ‘temporal parietal junction’, TPJ). Dit hersengebied is betrokken is bij de interpretatie van “opvallendheid” (in het Engels ‘saliency’) van zintuigelijke prikkels. De mate van hersenactiviteit correleerde positief met de ziekteduur, niet met de pijnintensiteit. Bovendien vonden we alleen in de CRPS-groep een negatieve correlatie tussen de linker TPJ en de ventromediale prefrontale cortex (VMPC), een hersengebied waarvan bekend is dat het sensorische informatie van de buitenwereld doorgeeft aan hersengebieden die betrokken zijn bij emoties. Bovendien is bekend dat verhoogde activering van de VMPC de affectieve last van pijn vermindert en met succes emotionele reacties op een negatieve emotionele stimulus onderdrukt^{191,192}. Er werden geen verschillen in hersenactiviteit van de motorcortex gevonden tussen patiënten met CRPS en gezonde controles, wat suggereert dat de motorische stoornissen bij CRPS niet direct verband houden met pijnlijke sensibele input. Concluderend, in CRPS-patiënten tonen de hersenen een verhoogde mate van gewaarwording van pijnlijke warmtestimuli die negatief geassocieerd is met hersengebieden die betrokken zijn bij het verminderen van de affectieve last van pijn.

De studie die in **hoofdstuk 6** wordt besproken is gericht op bewegingsstoornissen die gezien worden bij CRPS-patiënten. De aard van deze bewegingsstoornissen staat al geruime tijd ter discussie. Enerzijds worden ze gezien als het gevolg van verkeerde neuronale plasticiteit, anderzijds wordt vaak een gelijkis gezien met functionele bewegingsstoornissen (d.w.z. bewegingsstoornissen zonder aantoonbaar organisch substraat). Bij functionele bewegingsstoornissen is in eerdere publicaties aangetoond dat corticale hersenactiviteit over de primaire motor cortex verdwijnt tijdens expliciete (bewuste) bewegingstaken, maar aanwezig is tijdens impliciete (onbewuste) bewegingstaken. Deze dissociatie is toegeschreven aan interfererende activiteit van frontale of limbische hersengebieden tijdens expliciete bewegingstaken.

Met transcraniële magnetische stimulatie (TMS) stimuleerden we de primaire motor cortex van 12 CRPS-patiënten met bewegingsstoornissen, 12 gezonde controles en 6 patiënten waarvan een hand langdurig was geïmmobiliseerd in verband met een scafoïdfractuur. Deze laatste groep was geïnccludeerd om te corrigeren voor het feit dat veel CRPS-patiënten hun aangedane hand in veel mindere mate, of helemaal niet, gebruiken. TMS werd uitgevoerd in de volgende situaties: in rust, tijdens een (expliciete) ingebeelde bewegingstaak en tijdens een (impliciete) bewegingsobservatietaak.

We vonden dat, in vergelijking met gezonde controles, de motor cortex van CRPS-patiënten een vergelijkbare corticale prikkelbaarheid in rust toonde en een analoge verhoogde corticale prikkelbaarheid tijdens de impliciete en expliciete motorische taken. Daarom kon een dissociatie in motore corticale prikkelbaarheid tijdens impliciete en expliciete bewegingstaken, zoals gezien bij functionele bewegingsstoornissen, niet worden bevestigd in CRPS-patiënten. Daarbij werd dus ook een mogelijke interferentie van andere hersengebieden, althans tijdens deze taken, niet waarschijnlijk geacht. Ten tweede vonden we dat immobilisatie van een ledemaat een (tijdelijk) onvermogen veroorzaakt om de primaire motor cortex te activeren tijdens expliciete bewegingstaken.

ALGEMENE DISCUSSIE EN AANBEVELINGEN

Twaalf jaar geleden zag ik als coassistent neurologie een vrouwelijke patiënt van rond de vijftig die ongelooflijk veel pijn leed. Na het beluisteren van haar verhaal over “te strak zittend gips na een gebroken pols” toonde ze me met zeer veel tegenzin een slappe, rode, warme en gezwollen arm. Wegens allodynie weigerde ze verder lichamelijk onderzoek. Dit ziektebeeld fascineerde me zo dat het leidde tot een wetenschappelijke stage in Bath, VK onder supervisie van professor McCabe en een promotietraject in het Leids Universitair Medisch Centrum.

Wat me op dat moment het meest fascineerde waren de veronderstelde overeenkomsten met fantoompijn. Zo hebben CRPS-patiënten en fantoompijn-patiënten overeenkomstige gevoelsstoornissen waaronder brandende pijn, krampsensaties, stoornissen van de lichaamsperceptie en “neglect”-achtige symptomen van de aangedane ledemaat. Daarbij kon de pijn in beide syndromen worden verlicht met behulp van een spiegel^{128,230}!

Dit laatste was gebaseerd op de veronderstelling dat een discrepantie tussen de efferente motore commando's vanuit de hersenen en de verwachte, maar afwezige (in geval van fantoompijn) of foutieve (in het geval van CRPS) afferente sensibele terugkoppeling als pijnlijk zou worden ervaren²³¹. Bovendien bleken de eigenschappen van de aanwezige “referred sensations” (het voelen van een stimulus op een ander lichaamsdeel dan waar wordt gestimuleerd) te correleren met functionele reorganisatie van de primaire somatosensore cortex. Dit correleerde zeer sterk met de pijnintensiteit^{38,232} en, zo werd gedacht, zou leiden tot een onjuiste motorische output die door de hersenen als (additioneel) pijnlijk zou worden ervaren^{39,232}. In die tijd werd verondersteld dat met behulp van de spiegel de kwaliteit van afferente informatie zou verbeteren en daarmee de discrepantie tussen de verwachte en de ontvangen sensibele terugkoppeling zou normaliseren, wat op zijn beurt de ernst van de pijn zou doen verminderen.

Echter, recente studies hebben sterke argumenten aangevoerd tegen de eerder gemelde reorganisatie van de sensomotore cortex in CRPS^{122,233,234}. Bovendien wordt het bewijs voor therapeutische effecten van behandelingsstrategieën die zijn ontworpen om de verkeerde corticale reorganisatie in CRPS te herstellen, nu als kwalitatief onvoldoende beschouwd²³⁵.

De mogelijkheid van pijn die z'n oorsprong kent in de hersenen, en dus een belangrijke rol voor de hersenen in de pathofysiologie van CRPS, resulteerde in een aanzienlijk aantal studies die ook andere functionele en structurele verandering van de hersenen onderzochten. Zoals eerder besproken waren de resultaten in alle studies echter zeer heterogeen en

ontbraken er correlaties met klinische kenmerken. Verschillende problemen droegen bij aan het gebrek aan uniforme bevindingen: ten eerste zijn er in de afgelopen twee decennia belangrijke verbeteringen doorgevoerd in studieontwerp, beeldvormingstechnieken (verhoogde ruimtelijke resolutie als gevolg van krachtigere MRI-scanners) en statistische analyses. Ten tweede zijn de klinische eigenschappen van patiënten in en tussen studies zeer heterogeen. Dit laatste heeft een negatieve invloed op de power ('onderscheidende kracht') van de statische testen, omdat het de variabiliteit in de resultaten verhoogt. Verder wordt er vaak geen rekening gehouden met psychologische kenmerken terwijl deze enorm kunnen verschillen tussen patiënten. Bijvoorbeeld: aanwezigheid van eerdere traumatische gebeurtenissen, gebruik van verschillende pijn coping-strategieën, of verschil in opvattingen over het effect van lichaamsbeweging op pijn. Alle factoren kunnen de hersenactiviteit beïnvloeden, zowel in rust (**hoofdstuk 4**), tijdens het waarnemen van zintuiglijke stimuli (bijv. **hoofdstuk 5**) of tijdens motorische taken (bijv. **hoofdstuk 6**).

Ten slotte varieert de gemiddelde ziekteduur van patiënten in veel onderzoeken. Dit is belangrijk omdat de duur van de ziekte een grote invloed kan hebben op de expressie van het fenotype: na enkele maanden neemt de initiële neurogene ontsteking in CRPS af en verandert de autonome functie aanzienlijk. Na verloop van tijd zullen veel patiënten die eerder de diagnose CRPS gekregen hebben niet langer voldoen aan de criteria van CRPS, maar nog steeds last hebben van neuropathische pijn. Dit impliceert dat CRPS kan evolueren van een neuropathisch pijnsyndroom met een initiële specifieke (inflammatoire) pathofysiologie naar een chronische aandoening die overeenkomsten vertoont met andere neuropathische pijnsyndromen die worden gekenmerkt door een ontregeld pijnsysteem, zoals de resultaten van **hoofdstuk 5** lijken aan te tonen.

Dus, hoe hebben de studies die in dit proefschrift worden beschreven bijgedragen aan de huidige inzichten over CRPS? In **hoofdstuk 5** rapporteren we bevindingen van verhoogde gewaarwording van pijnlijke warmtestimuli die negatief geassocieerd is met hersengebieden die betrokken zijn bij het verminderen van de affectieve last van pijn. Deze bevindingen komen overeen met eerdere meldingen van pijn gerelateerde angst bij chronische CRPS¹²⁰. Daarbij heeft een eerdere studie aangetoond dat bij chronische pijn aandoeningen er een verschuiving optreedt van activatie van pijn-gerelateerde hersencircuits naar activatie van emotie-gerelateerde hersencircuits¹⁹⁶. Bovendien blijken CRPS-patiënten, zoals beschreven in **hoofdstuk 2** en **3**, opvallend slecht fysiek te functioneren. Dit is eerder verklaard door de vaak aanwezige notie dat beweging schadelijk kan zijn voor de aangedane ledenmaat en het gebruik van "rust" als pijn coping-strategie⁸⁵.

Concluderend suggereert dit dat de houding en het gedrag van patiënten ten opzichte van pijn en lichaamsbeweging een belangrijke rol spelen in de fysieke beperkingen die patiënten

ervaren. Daarom wordt een multidisciplinaire aanpak met revalidatieartsen, fysiotherapeuten, psychologen en pijnspecialisten sterk aanbevolen in de behandeling van chronische CRPS-patiënten.

De resultaten van **hoofdstuk 4**, in het bijzonder de besproken heterogeniteit van de eerder gepubliceerde resultaten in de literatuur, impliceren twee dingen: ten eerste, er is een kritische houding ten opzichte van de toegepaste methodologie van MRI hersenonderzoek nodig¹⁵⁵. Dit begint met onderzoekers die er naar streven om vals-positieve resultaten te vermijden en tijdschriften die studies met negatieve resultaten verwelkomen. Ten tweede is het de vraag of verder onderzoek naar veranderingen van de hersenen die CRPS symptomen zouden onderhouden of veroorzaken zinvol is. Zo worden er steeds meer onderzoeken gepubliceerd die geen bewijs vinden voor de oude hypothese van functionele reorganisatie van de primaire sensomotore cortex in CRPS^{122,233,234}. Ook worden patronen van hersenactiviteiten die voorheen werden geduid als biomarkers voor pijn in toenemende mate betwist omdat vergelijkbare patronen kunnen worden uitgelokt door de toediening van niet-pijnlijke stimuli²³⁶. Ten derde is er een gebrek aan bewijs voor behandelingsstrategieën die zich richten op het herstellen van de gehypothetiseerde corticale reorganisatie²³⁵ en voor behandelingen die zich richten op het beïnvloeden van de corticale hersenactiviteit zoals repetitieve transcraniële magnetische stimulatie of transcraniële gelijkstroomstimulatie²³⁷.

Sommige specifieke symptomen van CRPS vereisen echter nog nader onderzoek, met name de motorische stoornissen die bij deze aandoening worden gezien (zie ook de volgende paragraaf). Gezien de motorische stoornissen is het belangrijk op te merken dat bovenstaande kritiek van toepassing is op onderzoek van het cerebrum, niet het cerebellum. Gezien de belangrijke rol van het cerebellum in motorische aansturing, emotie- en pijnverwerking^{199,200}, zouden toekomstige beeldvormende studies zich kunnen richten op de rol van het cerebellum in CRPS, aangezien dit momenteel onvoldoende gedaan is. Bovendien zou beeldvormend onderzoek wel gebruikt kunnen worden voor patiëntselectieprocedures voor wetenschappelijke onderzoeken en als uitkomstmaat voor klinische onderzoeken (bijvoorbeeld om het effect van een interventie op hersenactiviteit van frontale of limbische hersengebieden te meten). Daarnaast is verder onderzoek nodig om te onderzoeken of beeldvormende technieken gebruikt kunnen worden voor risicoanalyseonderzoeken²³⁸. Bijvoorbeeld: is het mogelijk om voorspellers van chroniciteit bij CRPS te vinden? Zo ja, moeten op basis van deze resultaten bepaalde interventies worden aanbevolen? Bij voorkeur zou een longitudinaal onderzoeksdesign met herhaalde beeldvorming van de hersenen tijdens het ziekteverloop hierin inzicht kunnen verschaffen. Interessant is dat vergelijkbare methoden al gebruikt zijn bij kinderen met CRPS, echter de invloed van hersenontwikkeling in de kindertijd bemoeilijkt de interpretatie van die bevindingen^{239,240}.

Ten slotte, we baseren onze conclusies op de resultaten die we vinden, maar we missen de kennis van wat we niet kunnen meten. De huidige fMRI-technieken zijn bijvoorbeeld afhankelijk van het BOLD-signaal (Blood-Oxygenation Level Dependent) dat een maat is voor het zuurstofverbruik. Dit signaal is mogelijk te grof om relevante veranderingen in de hersenfunctie bij CRPS te vinden. Toekomstige technieken met verhoogde ruimtelijke resolutie kunnen daarom nieuwe inzichten opleveren. Hetzelfde geldt voor verbeteringen in softwareontwikkeling. De recente ontwikkelingen op het gebied van kunstmatige intelligentie zijn enorm en zouden, indien correct toegepast²³⁶, kunnen worden gebruikt voor een verbeterde interpretatie van de MRI data in het licht van de klinische kenmerken van de patiënt.

Van **hoofdstuk 6** hebben we geleerd dat de aansturing van de motoriek bij CRPS-patiënten niet overeenkomt met eerder gepubliceerde resultaten bij patiënten met functionele bewegingsstoornissen. Toekomstige studies waarin beide groepen zijn opgenomen zouden deze bevinding moeten bevestigen. De vraag is echter of de methode die we in **hoofdstuk 6** hebben gebruikt voldoende onderscheidend vermogen heeft. TMS heeft de beperking dat het alleen de activiteit van de primaire motorische cortex beïnvloedt, wat het eindstadium is van motorische planning. De hersenactiviteit van de premotorische cortex, de supplementaire motorische schors, de basale ganglia en het cerebellum wordt niet direct beïnvloed door TMS. Daarom zou het interessanter zijn om TMS te combineren met fMRI, zodat nieuwe informatie kan worden verkregen over de motorische planning die voorafging aan de activiteit van de primaire motorcortex. Dit is echter methodologisch een hele uitdaging, aangezien de spoel van een TMS-apparaat interfereert met het magnetische veld van de scanner.

Een belangrijke vraag die resteert is op welk onderdeel van de CRPS-pathofysiologie nieuwe therapeutische strategieën zich in de toekomst moeten richten. De resultaten van dit proefschrift impliceren dat veranderingen in de hersenstructuur of -functie in feite neveneffecten zijn van perifere pathologische processen. Daarom moet de aandacht verlegd worden naar de perifere processen die betrokken zijn in CRPS. Met name therapieën die centrale sensitisatie voorkomen of verminderen zouden effectief kunnen zijn vanwege het diepgaande negatieve effect op pijnremming en uiteindelijk op kwaliteit van leven. Ruggenmergstimulatie (SCS), waarbij elektroden worden geplaatst in de epidurale ruimte achter het ruggenmerg²³⁷, is zo'n behandeling en wordt beschouwd als een effectieve therapie bij de behandeling van CRPS-patiënten. Eenenvierde van de patiënten heeft ten minste 30% pijnvermindering na 11 jaar follow-up^{241,242}. Echter, ondanks de pijnvermindering, vertoonde SCS uitgevoerd bij chronisch CRPS-1 geen belangrijke verbetering in fysieke uitkomstmaten²⁴³. Veelbelovend zijn daarom recente resultaten die een beter effect laten zien van dorsale wortelstimulatie²⁴⁴. Van de 44 geïncludeerde patiënten met CRPS type 1 met aangedane onderste ledematen

die werden behandeld met dorsale wortelstimulatie, kreeg 82,5% een pijnvermindering van 50%, wat aanhield na 3 maanden en 12 maanden. Bovendien verbeterde de kwaliteit van leven aanzienlijk, inclusief fysiek functioneren en psychische belasting. Deze resultaten waren superieur aan de resultaten van de ruggenmergstimulatiegroep die ook in het onderzoek was opgenomen. Veelbelovend, echter de resultaten zullen moeten worden gereproduceerd door een onafhankelijke groep aangezien de studie was gesponsord door de industrie, de resultaten niet geblindeerd waren en een schijnstimulatie ontbrak.

Interessant is dat sommige studies op basis van diermodellen aantonen dat de aanvankelijk afwijkende perifere ontstekingsreactie kan leiden tot verhoogde niveaus van de pro-inflammatoire cytokines in blaarvloeistof en veneus bloed^{22,23,245-247} en verhoogde systemische T-celactiviteit^{20,23}. Deze resultaten worden nu opgevolgd door resultaten van geslacht specifieke pro-inflammatoire cytokineconcentraties in knaagdiermodellen van CRPS²⁴⁸ en geslachtshormoon-gemedieerde immuunreacties. Namelijk, als reactie op perifeer trauma activeren mannelijke knaagdieren een aangeboren immuunrespons in het ruggenmerg, terwijl vrouwelijke knaagdieren een adaptieve immuunrespons activeren^{249,250}. Mogelijk verklaren deze geslachtsgebonden differentiële immuunresponsen de hogere incidentie van CRPS bij vrouwen^{4,72} en kunnen ze een rol spelen bij het terugkeren van CRPS-symptomen na nieuw fysiek letsel. Nieuwe therapieën die zich richten op deze afwijkende immuunresponsen zouden de chroniciteit van CRPS kunnen voorkomen en daarmee een potentieel middel bieden om het ziekteverloop te veranderen en de kwaliteit van leven van patiënten te verbeteren.

