

Samenvatting

Een brandende kwestie

onderzoek naar inflammatie en centrale sensitizatie bij CRPS

Dit proefschrift bevat studies met betrekking tot pathologische mechanismes, behandeling en meet instrumenten bij Complex Regionaal Pijn Syndroom (CRPS). Hierbij ligt de focus op de rol van inflammatie, oxidatieve stress en centrale sensitizatie bij patiënten met CRPS. In **Hoofdstuk 1** wordt het doel van dit proefschrift beschreven en worden de verrichte studies geïntroduceerd.

Hoofdstuk 2 bevat de algemene introductie, waarin de huidige stand van zaken met betrekking tot de kennis omtrent CRPS-1 wordt samengevat. De Boedapest criteria worden gepresenteerd als internationaal geaccepteerde klinische diagnostische criteria met als doel de uniformiteit van diagnostiek te vergroten en de vergelijkbaarheid tussen studies te verbeteren. Verschillende pathologische mechanismes geassocieerd met CRPS die in de afgelopen jaren zijn bestudeerd worden beschreven. De nadruk ligt hierbij op inflammatie en oxidatieve stress, maar ook autonome stoornissen, vasculaire pathologie, centrale sensitizatie, corticale verstoringen en psychologische factoren worden behandeld. Hieruit volgend wordt een breed scala aan therapieën beschreven gericht op pijnbestrijding en meer mechanisme gerelateerde behandelingen (bijv. anti-inflammatoire therapie, vasodilatatoire medicatie). Invasieve therapieën, zoals ruggenmerg stimulatie, worden aangestipt, maar dienen verder te worden ontwikkeld.

Recent zijn er verschillende epidemiologische, genetische en klinische studies verricht om factoren te identificeren, die betrokken zijn bij het ontstaan van CRPS-1. Dergelijk onderzoek is van belang om ziektemechanismes beter te begrijpen en patiënt profielen te identificeren om preventie van CRPS te verbeteren. In **Hoofdstuk 3** wordt een studie gepresenteerd naar het voorkomen van co-morbiditeit bij CRPS patiënten. Hiervoor werden 669 CRPS-1 patiënten en 180 pijnpatiënten zonder CRPS geïnccludeerd in vier universitaire medische centra waarbij vragenlijsten werden verzameld over demografische kenmerken, symptomen, algehele gezondheid, medicatiegebruik en operaties in de voorgeschiedenis. De belangrijkste bevindingen waren een hoge prevalentie van gastro-intestinale stoornissen en spier, bot en huidafwijkingen. Dit kan gerelateerd zijn aan een verstoorde inflammatoire balans, maar kan ook samenhangen met autonome stoornissen. Spier, bot en huidafwijkingen werden even vaak

beschreven door patiënten met andere vormen van chronische pijn, waaruit mag worden opgemaakt dat het hierbij gaat om algemene pijn gerelateerde mechanismen. Toekomstige case-control studies, waarbij zowel de patiënt als de controle persoon op gelijke wijze worden onderzocht, zijn nodig om onze bevindingen te bevestigen.

In **Hoofdstuk 4** wordt een systematische review over de effecten van anti-inflammatoire therapie op CRPS-1 weergegeven. Tweeëntwintig onafhankelijke studies werden geanalyseerd waarin het effect van corticosteroiden, vrije radicalenremmers en een combinatie van corticosteroiden en vrije radicalen remmers werden onderzocht. Pijnvermindering, verbetering van bewegingsuitslag en klinische verbetering werden zowel gevonden bij behandeling met corticosteroiden als met vrije radicalenremmers. Daarnaast blijkt de vrije radicalenremmer vitamine C bewezen positieve effecten met betrekking tot de preventie van CRPS te hebben. Toekomstig onderzoek naar het effect van anti-inflammatoire therapie bij patiënten met CRPS-1 is gewenst, omdat de meeste geïnccludeerde studies methodologische tekortkomingen vertoonden en de uitkomsten op punten tegenstrijdig waren. Daarnaast kan onderzoek gericht op specifieke subgroepen van CRPS-1, waarbij een duidelijk inflammatoir profiel op de voorgrond staat, een toegevoegde waarde hebben bij het bestuderen van meer mechanisme gebaseerde benaderingen.

In **Hoofdstuk 5** wordt een studie gepresenteerd waarin markers voor oxidatieve stress bij CRPS patiënten worden onderzocht. Bij negen vrouwelijke patiënten met kortdurend CRPS en negen gezonde leeftijd gematchte vrijwilligers werden bloed en urine samples verzameld. In deze studie waren markers voor lipiden peroxidatie (MDA en F2 isoprostanen) en DNA schade (8OHdG) niet verhoogd in CRPS patiënten ten opzichte van de gezonde vrijwilligers. Deze uitkomst was tegengesteld aan eerdere studies, waarbij verhoogde hoeveelheden MDA werden gevonden in serum en speeksel. De uitkomst kan gerelateerd zijn aan het feit dat het in onze studie ging om metingen van systemische lichaamsvloeistoffen, alhoewel CRPS, met name in de vroege inflammatoire fase met name regionaal tot uitdrukking komt. Toekomstig onderzoek zou zich moeten richten op lokale inflammatoire markers en markers voor oxidatieve stress in geselecteerde CRPS patiënten met een inflammatoir profiel.

In **Hoofdstuk 6 en 7** worden klinische studies beschreven, waarbij effecten van anti-inflammatoire therapie worden geanalyseerd. **Hoofdstuk 6** beschrijft een proof-of-concept studie over de effecten van het verhogen van beschikbaarheid van acetylcholine. Autonome

endogene subsystemen, zoals het cholinerge anti-inflammatoire pad, zouden een belangrijke rol kunnen spelen in het temperen van inflammatie. Autonome stoornissen en inflammatoire ontregeling zijn beide genoemd als pathologische mechanismes bij CRPS. Beïnvloeding van dit pad kan mogelijk een nieuwe therapeutische optie bieden voor patiënten met CRPS. In deze studie werden tien patiënten met CRPS-1 behandeld met de cholinesteraseremmer pyridostigmine in een cross-over opzet bestaand uit twee maal een vier weken durende behandelfase en twee maal een drie weken durende controrefase. Patiënten werden gescreend op de aanwezigheid van autonome stoornissen en het inflammatoire profiel werd geregistreerd. Negen van de tien patiënten lieten verbetering zien op één of meer uitkomstmaten, maar deze verbeteringen waren beperkt. In een kleine subgroepanalyse werd bij patiënten met autonome stoornissen of een inflammatoir profiel een betere uitkomst gezien na behandeling. Deze bevinding kan wijzen op een verstoord cholinerg anti-inflammatoir pad bij CRPS.

In **Hoofdstuk 7** wordt een gerandomiseerde gecontroleerde studie beschreven over de effecten van intraveneus magnesium sulfaat. Inflammatie na een trauma kan lijden tot perifere en centrale sensitisatie door activatie van inactieve NMDA receptoren en lokale toename van dichtheid van NMDA receptoren. Bij CRPS patiënten kan zich dit uiten in spontane pijn en toename van reactie op stimuli (bijv. allodynie). Eerdere studies tonen aan dat het proces van perifere en centrale sensitisatie en het verminderen van sensorische stoornissen kan worden tegen gegaan door het gebruik van NMDA receptor antagonist (bijv. magnesium of ketamine). In deze studie werden 56 patiënten geïncludeerd en gerandomiseerd, waarbij de helft magnesium sulfaat ($MgSO_4$) en de andere patiënten placebo IV (NaCl 0.9%) kregen gedurende vijf aansluitende dagen. In deze studie toonde behandeling met intraveneus magnesium sulfaat geen verbetering van pijn of beperkingen bij patiënten met CRPS in vergelijking met placebo.

Het aantal studies naar de diagnostiek en wijze waarop de ernst van CRPS kan worden bepaald is in de afgelopen jaren sterk toegenomen. Valide meetinstrumenten, die de ernst van CRPS in overeenstemming met de huidige diagnostiek uitdrukken en betrouwbaar kunnen worden gebruikt voor het klinisch vervolgen van patiënten zijn beperkt. Recent is de CRPS severity score (CSS) geïntroduceerd die klinische en anamnestiche symptomen gevat in de huidige diagnostische criteria combineert. In **Hoofdstuk 8** wordt een studie beschreven waarin de CSS nader wordt gevalideerd. In deze studie worden correlaties tussen de CSS, de Somscore op Stonis Niveau (SSN) en subjectieve veranderingen geëvalueerd bij 34 CRPS

patiënten, die gevolgd worden tijdens een klinische studie. Er wordt een matige tot excellente correlatie gevonden tussen de CSS en de SSN en tussen de CSS en subjectief ervaren veranderingen. Deze bevindingen zijn vergelijkbaar met eerder onderzoek, waarin positieve correlaties tussen de CSS en kwaliteit van leven (Rand-36), temperatuurverschillen en verminderde bewegingsuitslag werden gevonden. Hieruit kan geconcludeerd worden dat de CSS een valide meetinstrument is om de ernst van CRPS uit te drukken. Veranderingen van de CSS en ISS over de tijd van de studie correleerden ook sterk, waaruit kan worden opgemaakt dat de CSS kan worden gebruikt als meetinstrument voor het vervolgen van de ernst van CRPS over de tijd. Ter verbetering van de CSS werd een gelijkwaardiger verdeling van symptomen op de gehele score voorgesteld en er zou een weging kunnen worden toegepast op basis van de ernst van een symptoom.

Hoofdstuk 9 bevat een algemene discussie met betrekking tot het gepresenteerde onderzoek in dit proefschrift.