

Samenvatting

Het onderzoek gepresenteerd in dit proefschrift is gericht op de diagnostiek en het meten van verschijnselen van CRPS 1, en de betrokkenheid van NMDA receptoren en de waarde van NMDA receptor antagonisten (in het bijzonder magnesium) bij deze aandoening. In *hoofdstuk 1*, worden de klachten, mogelijke ziektemechanismen en problemen met de diagnose en behandeling van CRPS 1 geïntroduceerd, gevolgd door de doelstellingen van dit proefschrift.

In hoofdstuk 2, 3 en 4 worden methoden behandeld voor het optimaliseren van de diagnose en het meten van klachten van CRPS 1. In *hoofdstuk 2* worden de gevolgen van simultaan gebruik van verschillende diagnose criteria voor CRPS 1 onderzocht. Voor de diagnostische criteria volgens Veldman et al., IASP en Bruehl et al., werd bij 372 poliklinische patiënten met de verdenking CRPS 1 onderzocht in welke mate zij aan (één of meerdere van) de criteria voldeden. De mate van overeenkomst tussen de drie diagnostische sets in het diagnosticeren van CRPS 1 was beperkt. Significante verschillen tussen de sets in klinisch patiëntenprofiel werden gevonden voor de gerapporteerde klachten ten aanzien van aan- of afwezigheid van: continue disproportionele pijn, een groter aangedaan gebied dan oorspronkelijk trauma, toename van klachten na inspanning, rapportage van oedeem, temperatuur asymmetrie, hyperesthesie, allodynie en hyperalgesie. Significante verschillen tussen de criteria werden ook gevonden voor de door artsen waargenomen symptomen hyperesthesie en allodynie. Voor de strengst geselecteerde patiënten (zij die aan alle of geen van de criteria voldeden) werd de hoogste gecombineerde waarde van sensitiviteit en specificiteit gevonden voor gerapporteerde hyperesthesie, allodynie, waargenomen kleur asymmetrie, hyperesthesie, temperatuur asymmetrie en oedeem. Op basis van deze bevindingen kan geconcludeerd worden dat het gebruik van verschillende diagnostische sets kan leiden tot verschillen in aantallen positief gediagnosticeerde patiënten, en dat verschillende CRPS 1 patiënt profielen worden gecreëerd door gebruik van verschillende diagnostische criteria. Nadrukkelijke verwijzing naar de gebruikte diagnostische criteria in studies is van belang omwille van vergelijkbaarheid tussen studies. Daarnaast vergemakkelijkt duidelijke omschrijving van klinische profielen van in onderzoek betrokken patiënten de interpretatie van subgroep gerelateerde verschijnselen en effecten, en maakt subgroep gebaseerde pooling van studies mogelijk.

In *hoofdstuk 3* wordt de ontwikkeling beschreven en betrouwbaarheid onderzocht van de TREND Symptom Inventory (TSI), een vragenlijst waarin een breed scala van CRPS 1 klachten kunnen worden geregistreerd. De test-hertest betrouwbaarheid

van de TSI werd onderzocht voor 26 CRPS 1 en 42 fibromyalgie patiënten die twee identieke TSI vragenlijsten invulden met een tijdsinterval van één week. De praktische bruikbaarheid en de content validiteit van de TSI werden bepaald aan de hand van een aanvullende vragenlijst, waarin de patiënten verzocht werden de duidelijkheid van vragen, antwoordmogelijkheden en de gebruikte terminologie van de TSI aan te geven. De TSI bleek valide en betrouwbaar voor zowel CRPS 1 als fibromyalgie patiënten. Vergelijking van klachten gerapporteerd door CRPS 1 en fibromyalgie patiënten toonde aan dat een verandering in koude perceptie, kleurverandering, verandering in huidtemperatuur, transpiratieasymmetrie, veranderen van de mate van zwelling tijdens beweging en trofische veranderingen van de huid significant meer gerapporteerd werden door CRPS 1 patiënten, terwijl klachten van de thoracale en lumbale wervelkolom, constipatie, urineretentie en sicca klachten (droge mond) significant vaker door fibromyalgie patiënten gerapporteerd werden. Sensibiliteitsklachten (met uitzondering van verandering in koude perceptie), motorische klachten en viscerale klachten (diarree en incontinentie) werden door zowel CRPS 1 als fibromyalgie patiënten gerapporteerd. De resultaten van dit onderzoek tonen aan dat de TSI gebruikt kan worden voor het evalueren van overeenkomsten en verschillen tussen CRPS 1 en fibromyalgie patiënten.

In *hoofdstuk 4* wordt het gebruik van de Semmes Weinstein Monofilamenten (SWM) voor het meten van de gevoeligheid van de huid van de voet onderzocht. De betrouwbaarheid, de normaalwaarden en de stabiliteit (door het bepalen van systematische veranderingen in gevoeldrempelwaarden) van de SWM werden bepaald voor de voeten van 60 gezonde proefpersonen. De interbeoordelaarsbetrouwbaarheid voor twee of drie onderzoekers werd onderzocht voor vijf locaties van de plantaire zijde van beide voeten met behulp van de monofilamenten: 1.65, 2.36, 2.44, 2.83, 3.22, 3.61, 3.84, 4.08, 4.31, 5.56, 6.65. De intrabeoordelaarsbetrouwbaarheid en systematische veranderingen in gevoeldrempelwaarden over de tijd werd drie weken later bepaald door één onderzoeker. De mediane interbeoordelaarsbetrouwbaarheid was voor beide voeten matigtotslecht, terwijl een goede intrabeoordelaarsbetrouwbaarheid werd gevonden voor de linker voet, en een matig tot slechte intrabeoordelaarsbetrouwbaarheid werd gevonden voor de rechter voet. De normaalwaarde van de SWM voor de voeten tussen lag, uitgaande van de gevonden betrouwbaarheidsscores, tussen monofilamenten 3.22 en 4.08. Aangezien tijd gerelateerde veranderingen bij gezonde proefpersonen werden waargenomen, dienen herhaalde metingen bij patiënten met zorg te worden beoordeeld.

Hoofdstuk, 5, 6, 7 en 8 gaan over de betrokkenheid van NMDA receptoren bij de pathofysiologie van CRPS 1 en de behandeling van CRPS 1 met NMDA receptor antagonisten. In *hoofdstuk 5* worden de resultaten van een kwalitatieve immunohistochemische analyse gepresenteerd. De expressie van NMDA1, gefosforiseerde NMDA1 (pNMDA1), NMDA2B en NMDA2D receptor subtypen werd geëvalueerd in huid van de dorsale zijde van de hand en bovenarm van geamputeerde ledematen van zes CRPS 1 patiënten. Als controle werd huidweefsel van vier kadavers zonder CRPS en één CRPS 2 patiënt gebruikt. Positieve NMDA1 en pNMDA1 structuren werden gevonden in de epidermis en in haarfollikels van handweefsel van zowel CRPS 1 patiënten als controles. In tegenstelling tot controleweefsel, werd in handweefsel van CRPS 1 patiënten tevens NMDA 1 en pNMDA1 positieve structuren gevonden in zweetklieren. Verder bleken zweetklieren in vergelijking tot de controles talrijker aanwezig te zijn in CRPS 1 patiënten. NMDA2B en 2D receptoren werden niet gedetecteerd in de hand en in de onderarm werden geen positieve NMDA structuren gevonden. Deze bevindingen suggereren dat de verhoogde expressie van (p)NMDA1 receptoren in zweetklieren van CRPS 1 handweefsel kan bijdragen aan de sensorische klachten in CRPS 1.

In *hoofdstuk 6* wordt een systematisch literatuuronderzoek over de effectiviteit van verschillende NMDA receptor antagonisten voor de behandeling van verschillende neuropathische pijnandoeningen (inclusief CRPS 1) gepresenteerd. Tot 26 oktober 2009 werd in Pubmed (inclusief MEDLINE), EMBASE en CENTRAL gezocht naar gerandomiseerde placebo gecontroleerde trials (RCTs) voor neuropathische pijn. De methodologische kwaliteit van de geïnccludeerde studies werd met behulp van de Delphi lijst door twee onderzoekers onafhankelijk beoordeeld. Hedges' g werd gebruikt voor het berekenen van de individuele effect size, welke waar mogelijk werd gepoold gebruik makend van een fixed of random effects model. Achtentwintig studies voldeden aan de inclusiecriteria. Een gepoolde effect size kon berekend worden voor studies voor de subgroepen: intraveneuze ketamine bij CRPS, orale memantine bij postherptische neuralgie, intraveneuze ketamine bij post-amputatie pijn en orale memantine bij post-amputatie pijn. Een significant gezamenlijk effect werd alleen gevonden voor de behandeling van post-amputatie pijn met intraveneuze ketamine. Op basis van dit systematisch literatuuronderzoek kunnen geen conclusies getrokken worden over de overall effecten van NMDA receptor antagonisten op neuropathische pijn. Meer RCTs in homogene patiëntenpopulaties zijn nodig om te bepalen of NMDA receptor antagonisten daadwerkelijk een toegevoegde waarde hebben bij de behandeling van neuropathische pijn.

In *Hoofdstuk 7* wordt een geblindeerde gerandomiseerde pilotstudie gepresenteerd waarin de effecten van intraveneus toegediende magnesium, een niet competitieve NMDA receptor antagonist voor de behandeling van CRPS 1 wordt onderzocht. Acht patiënten kregen 70 mg/kg magnesiumsulfaat infusies in vier uur gedurende vijf dagen. Om blinding mogelijk te maken kregen twee patiënten gelijke hoeveelheden NaCl 0,9% oplossing. De interventie werd ondersteund met fysiotherapie volgens een gestandaardiseerd protocol. Pijn werd gemeten met behulp van een 11-punts Box-schaal (drie maal daags, voor de duur van één week) en met de McGill pijn vragenlijst. De gevoeligheid van de huid werd gemeten met de SWM. De SomScore op Stoornis Niveau werd gebruikt om de mate van stoornis vast te stellen. Tevens werd de mate van functionele beperking (Vragenlijst Vaardigheden en Vragenlijst Loopvaardigheid) en de kwaliteit van leven (Short Form-36, EuroQol) geëvalueerd. De metingen werden uitgevoerd op baseline en 1, 3, 6 en 12 weken na de interventie. Milde bijwerkingen werden gemeld en de infusies werden over het algemeen goed verdragen. Bij alle vervolgmetingen was de pijnintensiteit significant verminderd ten opzichte van de mate van pijn voor start van de interventie. Eén week na de interventie werd er een significante vooruitgang waargenomen voor de sensorische subschalen van de McGill. Twaalf weken na de interventie werd een significante verbetering gevonden voor de mate van stoornis en kwaliteit van leven. Geen verbetering werd gevonden voor de gevoeligheid van de huid en de mate van functionele beperking. Geconcludeerd werd dat de bevindingen van deze pilotstudie bemoedigend zijn en dat de behandeling van CRPS 1 met intraveneuze magnesium in een grote gerandomiseerde placebo gecontroleerde studie nader moet worden onderzocht.

In *hoofdstuk 8* worden de resultaten gepresenteerd van een studie waarin de relatie tussen individuele verschillen in de magnesium status en de reactie op de intraveneuze magnesium behandeling bij CRPS 1 patiënten is onderzocht. Bij 25 CRPS 1 patiënten, gediagnosticeerd volgens de IASP criteria, werd de magnesium status bepaald met behulp van de magnesium retentie test, waarbij 0.56 mmol/kg magnesium intraveneus werd toegediend. Gebruik makend van magnesium bepalingen uit 24 uren urineverzamelingen vóór start en vanaf de start van de magnesium infusie werd berekend hoeveel procent van de toegediende infusie door de patiënt werd opgenomen. Patiënten met een magnesium opname hoger dan 29% werden als magnesium deficiënt beschouwd. De reductie in pijn werd gemeten middels een 11-punts Box-schaal (drie maal daags, één week lang) en met de McGill pijn vragenlijst en werd genoteerd voor start van de interventie en 1 en

3 weken na de interventie. Het mediane percentage magnesiumretentie was 26% (IQR 14-35%), waarbij twaalf patiënten als magnesium deficiënt beschouwd konden worden. Mediane baseline waarden van de box pijn en McGill en vervolgmetingen verschilden niet significant tussen magnesium deficiënte en niet-magnesium deficiënte patiënten. Echter, in de groep magnesium deficiënte patiënten werd een significant langere pijn vermindering waargenomen en waren meer subschalen van de McGill pijn vragenlijst verbeterd ten opzichte van de groep niet-magnesium deficiënte patiënten. Het hoge percentage van magnesium deficiënte CRPS 1 patiënten in onze steekproef kan een aanwijzing zijn voor mogelijke magnesium deficiëntie bij een subgroep van CRPS 1 patiënten. Het tekort aan magnesium zou mogelijk kunnen leiden tot sensibilisering van nociceptoren en/of een verhoogde inflammatoire reactie zoals waargenomen in CRPS 1. Het belang van de relatie tussen magnesiumretentie enerzijds en het optreden van sensorische verschijnselen, evenals de relatie tot behandelingseffect verdient verder onderzoek.

In *hoofdstuk 9* worden de belangrijkste bevindingen van dit proefschrift besproken en worden suggesties voor verder onderzoek gepresenteerd.