

Complex regionaal pijnsyndroom: verander(en)de inzichten

J. Marinus, R.S.G.M. Perez, F.J.P.M. Huygen, F.J. Zijlstra en J.J. van Hilten

Complex regionaal pijnsyndroom (CRPS) is een aandoening waar ongeveer 1 op de 50 personen in zijn of haar leven mee te maken krijgt. Het syndroom wordt gekenmerkt door pijn in combinatie met sensibele, autonome, motorische en trofische stoornissen. Voor het stellen van de klinische diagnose worden de criteria volgens Veldman aanbevolen.

De symptomen van de initiële fase zijn waarschijnlijk voor een belangrijk deel toe te schrijven aan neurogene en immunologisch gemedieerde inflammatie. Naast perifere mechanismen spelen bij CRPS echter ook spinale en corticale processen een belangrijke rol. In ongeveer 20% van de gevallen krijgt de aandoening een chronisch beloop dat gekenmerkt wordt door chronische pijn, vasomotore disfunctie of bewegingsstoornissen.

Voor aanwijzingen over de behandeling van CRPS wordt gebruik gemaakt van aanbevelingen uit recent verschenen richtlijnen voor diagnostiek en behandeling van CRPS. Daarnaast zijn er op het gebied van de behandeling van deze aandoening veel nieuwe, veelbelovende ontwikkelingen gaande, waarbij eveneens wordt stilgestaan.

(Tijdschr Neurol Neurochir 2008;109:13-20)

Inleiding

Complex regionaal pijnsyndroom (CRPS) is de huidige term voor de aandoening die voorheen bekend stond als reflex sympathische dystrofie (RSD) of posttraumatische dystrofie (PD). In 1994 heeft de International Association for the Study of Pain (IASP) de nieuwe benaming CRPS voorgesteld, waarbij een onderscheid wordt gemaakt tussen CRPS type 1, zonder zenuw schade (de vroegere RSD) en CRPS type 2, met zenuw schade (de vroegere causalgie).¹

CRPS wordt gekenmerkt door pijn in combinatie met sensibele, autonome, motorische en trofische stoornissen.² De pijn is continu aanwezig ('spontaneous') of wordt door een lichte stimulus opgewekt ('stimulus-evoked'). De sensibiliteitsstoornissen omvatten allodynie en hyperalgesie, maar ook hypalgesie en hypesthesie kunnen voorkomen. De autonome stoornissen betreffen oedeem, verandering van huiddoorbloeding

(zich uitend in kleur- en/of temperatuurveranderingen) en verandering van zweetsecretie (met name hyperhidrose). De motorische symptomen bestaan vooral uit spierzwakte en bradykinesie, maar bij ongeveer 25% van de patiënten kunnen, meestal later in het ziektebeloop, bewegingsstoornissen als dystonie, tremor en myoclonieën voorkomen.^{3,4} De trofische stoornissen kunnen zich uitend in veranderingen van de huid en in een veranderde haar- en nagelgroei.^{2,4} Voor het stellen van de diagnose is het niet nodig dat al deze verschijnselen aanwezig zijn.

In de huidige bijdrage wordt stilgestaan bij aspecten van de epidemiologie, diagnostiek, pathofysiologie en behandeling van CRPS-1. Tevens wordt op deze plaats verwezen naar de recent verschenen CRPS-richtlijn van het CBO (Kwaliteitsinstituut voor de gezondheidszorg), waarin de huidige stand van zaken omtrent diagnostiek en behandeling van CRPS is gebundeld.⁵

Auteurs: dhr. dr. J. Marinus en dhr. dr. J.J. van Hilten, afdeling Neurologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden, dhr. dr. R.S.G.M. Perez, afdeling Anesthesiologie, VU medisch centrum, Amsterdam, en Instituut voor Extramuraal Geneeskundig Onderzoek (EMGO), Amsterdam, dhr. dr. F.J.P.M. Huygen en dhr. dr. F.J. Zijlstra, afdeling Anesthesiologie, Erasmus MC, Rotterdam.

Correspondentie graag richten aan dhr. dr. J. Marinus, senioronderzoeker/epidemioloog, afdeling Neurologie (K50), postbus 9600, 2300 RC Leiden, tel: +31 (0)71 526 46 40, e-mailadres: j.marinus@lumc.nl

Belangenconflict en financiële ondersteuning: De auteurs maken allen deel uit van het TREND (Trauma RElated Neuronal Dysfunction) consortium, waarin op geïntegreerde wijze onderzoek naar CRPS plaatsvindt. Het TREND consortium wordt mede mogelijk gemaakt door een subsidie van het Ministerie van Economische Zaken ('Besluit Subsidies Investerings Kennisinfrastructuur'; BSIK03016). Meer informatie over het TREND consortium is te vinden op www.trendconsortium.nl

Ontvangen 13 november 2007, geaccepteerd 7 januari 2008.

Tabel 1. Diagnostische criteria voor complex regionaal pijnsyndroom.

Criteria volgens Veldman

1. 4 van de 5 volgende verschijnselen:
 - onverklaarde diffuse pijn,
 - verschil in huidskleur,
 - verschil in huidtemperatuur,
 - diffuus oedeem,
 - actieve bewegingsbeperking;
2. Verergering van de symptomen na inspanning;
3. Aanwezigheid van symptomen in een gebied dat groter is dan het gebied van het primaire letsel of operatie, en in ieder geval in het gebied distaal van het primaire letsel.

International Association for the Study of Pain (IASP)-criteria

1. Ontstaan na een uitlokkende gebeurtenis (noxe) of zenuwletsel (type 2);
2. De aanwezigheid van spontane pijn/allodynie/hyperalgesie in een gebied dat niet behoort tot het verzorgingsgebied van een perifere zenuw en dat disproportioneel is ten aanzien van de uitlokkende gebeurtenis;
3. De aanwezigheid – anamnestic of bij lichamelijk onderzoek – van oedeem, abnormale huiddoorbloeding of abnormale sudomotorische activiteit in de regio van de pijn sedert de uitlokkende gebeurtenis;
4. De diagnose wordt verworpen bij de aanwezigheid van condities die een verklaring kunnen bieden voor de mate van pijn en disfunctie.
Aan criteria 2-4 moet in ieder geval worden voldaan.

Epidemiologische gegevens

In een recent uitgevoerd onderzoek bleek dat de incidentie van CRPS in Nederland 26,2 per 100.000 persoonsjaren bedraagt.⁶ Dit betekent dat ongeveer 1 op de 50 personen er gedurende het leven mee te maken krijgt en dat er jaarlijks in Nederland ongeveer 4.300 nieuwe gevallen te verwachten zijn. CRPS kan op alle leeftijden voorkomen, maar de hoogste incidentie wordt gevonden in de leeftijdscategorie van 50-70.⁶ Vrouwen zijn 3- tot 4-maal zo vaak aangedaan als mannen.⁶ In verreweg de meeste gevallen is een trauma (vaak in combinatie met een periode van immobilisatie) of operatie de aanleiding voor het ontstaan van CRPS. In ongeveer 10% van de gevallen ontstaat het beeld spontaan of is er geen duidelijke oorzaak aan te wijzen. Over het beloop zijn geen goede data beschikbaar.

Diagnostiek

De diagnose van CRPS wordt aan de hand van klinische verschijnselen gesteld, omdat een gouden standaard ontbreekt. Er bestaan verschillende diagnostische criteriasets, maar het ontbreken van een gouden standaard maakt het onmogelijk om vast te stellen welke de voorkeur verdient.

De CBO-werkgroep geeft voor het stellen van de

klinische diagnose voor de Nederlandse situatie de voorkeur aan de criteria volgens Veldman (zie *Tabel 1*). Voor wetenschappelijk onderzoek adviseert zij de patiëntengroepen aan de hand van de criteria van Veldman,⁴ en/of IASP¹ en/of Bruhl² te beschrijven.

Pathofysiologie

Lang werd gedacht dat een verhoogde activiteit van het sympathische zenuwstelsel aan dit ziektebeeld ten grondslag lag. Het is echter steeds duidelijker geworden dat er eerder sprake is van een verlaagde dan van een verhoogde activiteit van de sympaticus.⁷ CRPS draagt met verschijnselen als pijn, roodheid, warmte, zwelling en functieverlies alle kenmerken van een ontsteking in zich (zie *Figuur 1*), waardoor veel onderzoek hierop gericht is geweest.⁸⁻¹⁰

CRPS: aberrante inflammatie?

De gedachte dat een ontspoord ontstekingsproces een rol speelt, wordt gevoed door de bevinding dat verhoogde concentraties van de neuropeptiden 'calcitonin-gene-related-peptide' (CGRP) en 'substance P' (SP) bij CRPS-patiënten worden aangetroffen.¹¹ Deze neuropeptiden worden door C-vezels afgescheiden, die naast hun (afferente) sensorische rol ('langzame pijn') ook een (efferente) neurosecretore

functie hebben. Een toename van CGRP en SP kan leiden tot vasodilatatie, plasma-extravasatie (en dus oedeem), hyperhidrose, en mogelijk ook tot een toename van haargroei.¹¹⁻¹³ Het proces waarbij zenuwen (een deel van de) inflammatoire verschijnselen veroorzaken, wordt neurogene inflammatie genoemd.¹¹ Daarnaast bleek uit recenter onderzoek in artificieel verkregen blaarvocht dat de concentraties van de pro-inflammatoire cytokines IL-6 en anti-TNF- α in de aangedane extremiteit van CRPS-patiënten verhoogd zijn in vergelijking met de niet-aangedane extremiteit, een verschil dat zelfs enkele jaren kan blijven bestaan.^{14,15} Het gegeven dat de ontstekingsverschijnselen nog aanwezig zijn terwijl het herstel van het primaire letsel (fractuur, distorsie, wond) in veel gevallen allang is voltooid, duidt erop dat de ontstekingsreactie te lang aanhoudt en niet tijdig wordt gestopt. Tezamen tonen deze bevindingen aan dat de verschijnselen van de acute fase wijzen op aberrante inflammatie, waarbij zowel neurogene als immunologische factoren een rol lijken te spelen.

CRPS: vasomotore disfunctie?

Hoewel CRPS in de beginfase vooral wordt gekenmerkt door inflammatoire verschijnselen ('warme dystrofie'), komt er bij sommige patiënten, soms al vroeg in het ziektebeeld, een afname van de regionale bloeddoorstroming voor ('koude dystrofie'). Enerzijds komt dit mogelijk door een verminderde werking van de centrale sympaticus,⁷ anderzijds zijn er op grond van de gestoorde balans tussen endotheline-1 (ET-1, vasoconstrictor) en stikstofoxide (NO, vasodilatator) aanwijzingen voor een gestoorde vaatregulatie op endotheel niveau.^{16,17}

CRPS: spinale en corticale betrokkenheid?

Niet alleen perifeer, maar ook centraal treden er bij CRPS een aantal veranderingen op dat ertoe leidt dat het zenuwstelsel gevoeliger wordt, een proces dat centrale sensitisatie wordt genoemd. Centrale sensitisatie is een gevolg van een toegenomen excitabiliteit van neuronen in de dorsale hoorn van het ruggenmerg, die deels direct, door een versterkte synaptische overdracht, en deels indirect, door een afname van tonische en fasische inhibitie (disinhibitie), ontstaat.¹⁸ Op moleculair niveau hangt centrale sensitisatie samen met veranderingen van de afgifte van neuropeptiden, neurotransmitters, prostaglandine E2 en expressie van de N-methyl-D-aspartate (NMDA)-receptor.¹⁹ Het centrale zenuwstelsel blijkt dus in staat om zich op grond van perifere veranderingen aan te passen, een fenomeen dat neurale plasticiteit wordt genoemd. Gezamenlijk leiden deze veranderingen ertoe dat



Figuur 1. Inflammatoire kenmerken van complex regionaal pijnsyndroom.

neuronen die normaliter alleen bij een hoge stimulus-intensiteit geactiveerd worden, nu bij veel lagere prikkelsterktes gestimuleerd worden. Het gevolg is dat pijnprikkels versterkt worden waargenomen (hyperalgesie), aanrakingen soms al pijnlijk zijn (tactiele allodynie), terwijl soms zelfs geen prikkel nodig is om pijn te ervaren ('spontane pijn'). Een uitbreiding van de pijngevoeligheid naar aangrenzende, oorspronkelijk niet-getroffen gebieden treedt daarnaast ook op. Opvallend is echter dat er naast gebieden met een verhoogde sensibiliteit, ook gebieden met verminderde sensibiliteit voorkomen en dat deze vaak veel groter zijn dan het gebied van allodynie en hyperalgesie.²⁰ De hypersensibiliteit lijkt geheel uit spinale mechanismen verklaard te kunnen worden, terwijl dit voor de hyposensibiliteit nog niet duidelijk is. Naast eerder genoemde verschijnselen treedt er bij centrale sensitisatie ook een versterking van de nociceptieve terugtrekreflex ('nociceptive withdrawal reflex'; NWR) op, welke tot doel heeft om weefselschade te beperken.²¹ Andere uitingen van een betrokkenheid van het centrale zenuwstelsel zijn de bewegingsstoornissen (te weten bradykinesie, dystonie, tremor en myoclonieën), die bij circa 25% van de CRPS-patiënten voorkomen.²² De dystonie, die meestal tonisch van karakter is en gekenmerkt wordt door flexistanden van met name de distale delen van de extremiteiten, wordt hierbij het vaakst gezien (zie *Figuur 2*, pagina 16).²³ Er zijn aanwijzingen dat de dystonie bij CRPS optreedt in het kader van centrale disinhibitie, waarbij GABA-erge interneuronale circuits een belangrijke rol spelen.^{24,25} Niet alleen op perifeer en spinaal niveau treden er bij CRPS veranderingen op, in toenemende mate wordt duidelijk dat er ook op corticaal niveau de nodige aanpassingen plaatsvinden (zie *Tabel 2*, pagina 17, voor overzicht en referenties).²⁶⁻³⁷ Deze veranderingen



Figuur 2. Voorbeelden van dystonie bij complex regionaal pijnsyndroom.

betreffen onder andere een veranderde corticale representatie van het aangedane lichaamsdeel, een verminderde corticale inhibitie en toegenomen activering van motorische schorsgebieden bij motorische taken. Al deze bevindingen tonen aan dat corticale processen een niet te onderschatten rol spelen bij CRPS, een gegeven dat voor de toekomst mogelijk consequenties kan hebben voor de behandeling.

Behandeling

Pijn en functieverlies staan bij CRPS meestal op de voorgrond en het ligt daarom voor de hand om bij de behandeling van deze aandoening een belangrijke plaats in te ruimen voor pijnmedicatie en fysio-/ergotherapie. Daarnaast worden er vaak therapieën toegepast die tot doel hebben om de onderliggende pathofysiologische processen positief te beïnvloeden. Maar hoe staat het met het bewijs voor de effectiviteit van deze interventies bij CRPS? Uit de CBO-richtlijn blijkt dat dit voor veel van de bij CRPS toegepaste therapieën beperkt is of zelfs geheel ontbreekt, hetgeen bijvoorbeeld geldt voor mannitol, corticosteroiden, calcitonine, intraveneuze sympaticusblokkades en capsaïcine. De belangrijkste aanbevelingen over de behandeling van CRPS uit de CBO-richtlijn worden hierna samengevat.

Aanbevelingen ten aanzien van de behandeling

Pijnbehandeling

Aanbevolen wordt om pijnmedicatie volgens de WHO-ladder tot en met stap 2 toe te passen, dat wil zeggen paracetamol en NSAID's (stap 1) en zwakke

opioïden (stap 2); morfine en morfineachtige preparaten hebben hier dus geen plaats.⁵ Indien *aanvalsgewijze* neuropathische pijn op de voorgrond staat, kunnen anti-epileptica worden voorgeschreven, waarbij vermeld moet worden dat alleen het effect van gabapentine bij CRPS is onderzocht. In doseringen van 600-1.800 mg/dag gedurende de eerste 8 weken bleken pijn, allodynie en hyperesthesie enigszins af te nemen. Het effect van 2 andere anticonvulsieve middelen, carbamazepine en fenytoïne, is alleen bij andere neuropathische pijnsyndromen onderzocht en kan daarom worden overwogen.

Tricyclische antidepressiva worden op dit moment beschouwd als de beste behandeling bij *continue* neuropathische pijn. Het effect bij CRPS is niet onderzocht, maar wel bij andere neuropathische pijnsyndromen, waarbij amitriptyline en nortriptyline effectiever bleken dan de overige antidepressiva.

Paramedische en revalidatiegeneeskundige behandeling

Onderzoek heeft aangetoond dat paramedische behandeling met geprotocolleerde fysiotherapie zinvol is.⁵ Hetzelfde geldt voor ergotherapie bij CRPS van de bovenste extremiteit.^{38,39} Er is tevens bewijs dat de fysiotherapeutische behandeling ook in een latere fase van CRPS zinvol kan zijn, maar het bewijs hiervoor is minder sterk.^{40,41} Er is geen bewijs voor het nut van een multidisciplinaire revalidatiegeneeskundige behandeling van patiënten met CRPS-1.

Scavengers

Dimethylsulfoxide (DMSO)-crème 50% 5-maal daags gedurende 3 maanden heeft een positief effect op de symptomen bij CRPS indien de klachten minder dan een jaar bestaan en wordt daarom aanbevolen.⁵ DMSO zou vooral effectief zijn bij een primair warme CRPS. Daarnaast zijn er aanwijzingen dat bij patiënten met een primair koude huidtemperatuur, N-acetylcysteïne 3-maal daags 600 mg gedurende 3 maanden effectief kan zijn.⁴²

Sympaticusblokkades

Uit systematische reviews naar het effect van intraveneuze sympaticusblokkades met verschillende sympaticolytische middelen komt naar voren dat deze behandeling geen meerwaarde heeft.⁵ Routinematig toepassen van percutane sympaticusblokkades wordt eveneens afgeraden, hoewel de werkgroep hierbij aantekent dat deze mogelijk wel zinvol zijn om de doorbloeding te verbeteren bij patiënten met een koude vorm van CRPS-1.⁵

Naast bovenbeschreven behandelingen zijn er nog enkele interventies die in bijzondere gevallen kunnen

Tabel 2. Aanwijzingen voor corticale betrokkenheid bij complex regionaal pijnsyndroom.

Trager herkennen zijde die met klachten overeenstemt	Moseley ²⁶
Veranderd lichaamsschema	Forderreuther et al. ²⁷ , Moseley ²⁸
Dysynchiria (stimulatie ene hand geeft sensatie in andere hand)	Acerra et al. ²⁹
Toename pijn en zwelling na imaginaire bewegingen	Moseley ³⁰
Corticale representatie aangedane gebied kleiner	Maihöfner et al. ³¹ , Juottonen et al. ³² , Pleger et al. ³³
Verlaagde activiteit S1 en S2 na niet-pijnlijke elektrische stimulatie	Pleger et al. ³⁴
Verhoogde activiteit S1 na tactiele stimulatie	Juottonen et al. ³²
Afgenomen intracorticale inhibitie	Schwenkreis et al. ³⁵ , Eisenberg et al. ³⁶
Sterkere contralaterale activering MC, S1 en S2 bij motorische taken	Maihöfner et al. ³⁷
Ipsilaterale activering MC en S1	Maihöfner et al. ³⁷
Toegenomen excitabiliteit (alleen bij patiënten mét allodynie)	Schwenkreis et al. ³⁵
<i>MC=motorische cortex, S1=primaire sensorische schors, en S2=secundaire sensorische schors</i>	

worden toegepast. Bij patiënten met chronische CRPS kan ruggenmergstimulatie tot langdurige pijnvermindering en verbetering van kwaliteit van leven leiden, maar niet tot een verbetering van functie.⁴³ Intrathecale behandeling met baclofen kan worden overwogen bij patiënten met CRPS-1 indien de dystonie op de voorgrond staat en conventionele therapie (bijvoorbeeld met oraal toegediende baclofen) geen effect heeft gehad.⁴⁴ Voor deze beide behandelingen is beperkt bewijs aanwezig en er wordt aangeraden deze alleen in gespecialiseerde centra uit te voeren.

Preventie

Recentelijk werd aangetoond dat een behandeling met 500 mg vitamine C gedurende 50 dagen het risico op het ontwikkelen van CRPS na een polsfractuur aanzienlijk kan verminderen.⁴⁵

Nieuwe ontwikkelingen

Hoewel goed onderzoek op dit gebied ontbreekt, lijkt het zo te zijn dat ongeveer driekwart van de patiënten na een periode van ongeveer 6-12 maanden geheel of gedeeltelijk herstelt, hoewel er in de meeste gevallen wel sprake is van restklachten.⁴⁶ Bij een deel van de patiënten blijven de klachten echter onverminderd aanwezig, waarbij het beloop verschillend kan zijn (zie *Figuur 3*, pagina 18).

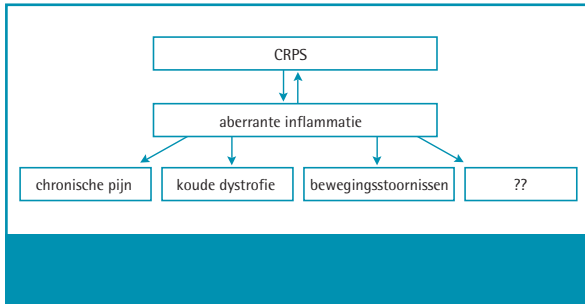
Ongeacht het stadium van CRPS zullen pijnbestrijding en functieverbetering steeds belangrijke doelen in de behandeling zijn. Afhankelijk van het beloop kunnen er nog andere specifieke doelen zijn, zoals verbetering van doorbloeding in het geval van koude dystrofie en verbetering van motorische controle in het geval van dystonie.

Medicamenteuze therapie

Gezien de belangrijke rol van de NMDA-receptor in het proces van centrale sensitatie, lopen er in Nederland onderzoeken die het effect van NMDA-receptorantagonisten op pijn en andere verschijnselen van CRPS bestuderen. Daarnaast worden er studies uitgevoerd die tot doel hebben de NO/ET-1-balans te herstellen en het effect hiervan op de vasomotore regulatie bij 'koude' CRPS te bestuderen. Verder vinden er studies plaats naar de rol van intrathecale toediening van medicatie bij de behandeling van pijn en dystonie. Daar de inclusie van deze studies nog gaande is, kunnen er over de werkzaamheid van deze interventies nog geen conclusies worden getrokken.

Het belang van bewegen

Uit humaan en dierexperimenteel onderzoek blijkt dat bewegen enorm belangrijk is voor behoud en verbetering van functie. Zo liet onderzoek bij trans-



Figuur 3. Verschillende beloopvormen van complex regionaal pijnsyndroom (CRPS).

gene muizen zien dat aanvang en progressie van de ziekte van Huntington kunnen worden vertraagd indien deze muizen verblijven in een omgeving die tot bewegen uitnodigt.⁴⁷ Soortgelijk onderzoek bij muizen met andere aandoeningen, waaronder de ziekte van Parkinson, beroerte en traumatisch hersenletsel, maakte duidelijk dat dit een algemeen principe is waarbij aan neuroplasticiteit verwante processen een belangrijke rol spelen.⁴⁸ Omgekeerd blijkt dat immobilisatie leidt tot verlies van functie, die eveneens gepaard gaat met corticale veranderingen.⁴⁹ Immobilisatie door middel van onderarmgips gedurende 4 weken bij gezonde vrijwilligers kan zelfs leiden tot symptomen die lijken op CRPS (pijn, temperatuurverschil, bewegingsbeperking en sensibiliteitsstoornissen, waaronder hyperalgesie).⁵⁰ Het is in dit kader van belang om te realiseren dat de pijn bij sommige personen kan leiden tot angst voor bewegen, hetgeen zou kunnen resulteren in gehele of gedeeltelijke immobilisatie met alle mogelijke negatieve gevolgen van dien. Bewegen wordt in de behandeling van CRPS meestal gerealiseerd door fysio- en/of ergotherapie voor te schrijven. De effectiviteit van fysiotherapie bij CRPS is in een grote gerandomiseerde klinische studie (RCT) aangetoond.³⁸ In het behandelingsprotocol van dit laatstgenoemde onderzoek werden intensiteit en vorm van de fysiotherapeutische behandeling afgestemd op de individuele patiënt. De belangrijkste doelen van de behandeling waren: toename van de controle over de pijn, verbetering van de omgang ('coping') met CRPS, eliminatie van de bron van instandhouding van de pijn, en het verbeteren van vaardigheden. Hoewel de effectiviteit van fysiotherapie bij CRPS dus is aangetoond, is er over de vorm waarin dit moet worden aangeboden de laatste tijd veel discussie. Waar in het onderzoek van Oerlemans het adagium 'with pain no gain' was, suggereert recent onderzoek dat het geleidelijk opbouwen van activiteiten die door patiënten als beangstigend of provocerend worden beschouwd, mogelijk ook succesvol kan zijn.⁵¹ Het

ging hier echter om een open onderzoek met een kleine steekproef.

Daarnaast verscheen in 2004 in Medisch Contact een verhaal over een therapeut uit Macedonië, die een aantal 'uitbehandelde' CRPS-patiënten succesvol had behandeld met manipulaties en passieve bewegingen, waarbij opviel dat zij zich niets aantrok van de pijn van de patiënt.⁵² Inmiddels wordt deze therapie in Nederland in een aantal instituten toegepast, hoewel nog geen gecontroleerd onderzoek naar de effectiviteit en mogelijke schadelijke bijwerkingen heeft plaatsgevonden.

Een andere ontwikkeling in de behandeling is het gebruik van spiegels om sensorische feedback te optimaliseren. Bij spiegeltherapie wordt het aangedane ledemaat bewogen in een doos die de hand (of voet) aan het zicht onttrekt en waar de visuele feedback van de aangedane hand wordt vervangen door die van de (gereflecteerde) onaangedane hand. Spiegeltherapie zou motorische output en sensorische feedback met elkaar in overeenstemming brengen, waarbij de achterliggende gedachte is dat de incongruentie tussen motorische intentie en voorspelde proprioceptieve of visuele feedback van het aangedane ledemaat aanleiding kan geven tot pijn.⁵³ Vooral bij patiënten met een korte ziekteduur is op deze wijze mogelijk een snelle pijnreductie te bewerkstelligen; deze pijnreductie houdt aanvankelijk slechts kort aan, maar breidt zicht bij herhaald oefenen in duur uit.⁵⁴

Het voorgaande maakt duidelijk dat het veld volop in beweging is, maar laat ook zien dat het bewijs voor sommige nieuwe interventies nog erg mager is.

Conclusie

De symptomen van de initiële fase van CRPS zijn waarschijnlijk voor een belangrijk deel toe te schrijven aan neurogene en immunologisch gemedeerde inflammatie. Deze inflammatie kan in sommige gevallen aanleiding geven tot het ontstaan van een gestoorde vaatregulatie en tot betrokkenheid van het centrale zenuwstelsel.

Gezien de huidige ontwikkeling waarbij klachten en verschijnselen van CRPS-patiënten herleid worden tot bepaalde mechanismen, ligt het in de verwachting dat ook therapeutische interventies zich hierop zullen richten.

Referenties

1. Stanton-Hicks M, Janig W, Hassenbusch S, Haddock JD, Boas R, Wilson P. Reflex sympathetic dystrophy: changing concepts and taxonomy. *Pain* 1995;63:127-33.

Aanwijzingen voor de praktijk

1. Voor het stellen van de klinische diagnose complex regionaal pijnsyndroom (CRPS) wordt aangeraden om gebruik te maken van de diagnostische criteria volgens Veldman. Voor wetenschappelijk onderzoek wordt aangeraden om daarnaast ook andere diagnostische criteria te gebruiken (IASP, Bruhl).
2. De behandeling van CRPS bestaat naar huidige maatstaven bij voorkeur uit een combinatie van pijnmedicatie, fysio-/ergotherapie en (gedurende het eerste jaar) DMSO-crème. Afhankelijk van het beloop van de ziekte kunnen er nog andere behandelingen worden toegevoegd.

2. Bruhl S, Harden RN, Galer BS, Saltz S, Bertram M, Backonja M, et al. External validation of IASP diagnostic criteria for Complex Regional Pain Syndrome and proposed research diagnostic criteria. *International Association for the Study of Pain. Pain* 1999;81:147-54.

3. Birklein F, Riedl B, Sieweke N, Weber M, Neundorfer B. Neurological findings in complex regional pain syndromes--analysis of 145 cases. *Acta Neurol Scand* 2000;101:262-9.

4. Veldman PH, Reynen HM, Arntz IE, Goris RJ. Signs and symptoms of reflex sympathetic dystrophy: prospective study of 829 patients. *Lancet* 1993;342:1012-6.

5. Richtlijn Complex Regionaal Pijn Syndroom type 1. Alphen aan de Rijn: Van Zuiden Communications B.V.; 2006. Te raadplegen op http://www.cbo.nl/product/richtlijnen/folder/20021023121843/rl_crps_2006.pdf (14 januari 2008)

6. De Mos M, De Bruijn AG, Huygen FJ, Dieleman JP, Stricker BH, Sturkenboom MC. The incidence of complex regional pain syndrome: A population-based study. *Pain* 2007;129:12-20.

7. Wasner G, Schattschneider J, Heckmann K, Maier C, Baron R. Vascular abnormalities in reflex sympathetic dystrophy (CRPS I): mechanisms and diagnostic value. *Brain* 2001;124:587-99.

8. Heerschap A, Den Hollander JA, Reynen H, Goris RJ. Metabolic changes in reflex sympathetic dystrophy: a 31P NMR spectroscopy study. *Muscle Nerve* 1993;16:367-73.

9. Oyen WJ, Arntz IE, Claessens RM, Van der Meer JW, Corstens FH, Goris RJ. Reflex sympathetic dystrophy of the hand: an excessive inflammatory response? *Pain* 1993;55:151-7.

10. Südeck P. Die sogenannte akute Knochenatrophie als Entzündungsvorgang. *Chirurg* 1942;15:449-57.

11. Birklein F, Schmelz M, Schifter S, Weber M. The important role of neuropeptides in complex regional pain syndrome. *Neurology* 2001;57:2179-84.

12. Weber M, Birklein F, Neundorfer B, Schmelz M. Facilitated neurogenic inflammation in complex regional pain syndrome. *Pain* 2001;91:251-7.

13. Leis S, Weber M, Isselmann A, Schmelz M, Birklein F. Substance-P-induced protein extravasation is bilaterally increased in complex regional pain syndrome. *Exp Neurol*

2003;183:197-204.

14. Huygen FJ, De Bruijn AG, De Bruin MT, Groeneweg JG, Klein J, Zijlstra FJ. Evidence for local inflammation in complex regional pain syndrome type 1. *Mediators Inflamm* 2002;11:47-51.

15. Munnikes RJ, Muis C, Boersma M, Heijmans-Antonissen C, Zijlstra FJ, Huygen FJ. Intermediate stage complex regional pain syndrome type 1 is unrelated to proinflammatory cytokines. *Mediators Inflamm* 2005:366-72.

16. Groeneweg JG, Huygen FJ, Heijmans-Antonissen C, Niehof S, Zijlstra FJ. Increased endothelin-1 and diminished nitric oxide levels in blister fluids of patients with intermediate cold type complex regional pain syndrome type 1. *BMC Musculoskelet Disord* 2006;7:91.

17. Schattschneider J, Hartung K, Stengel M, Ludwig J, Binder A, Wasner G, et al. Endothelial dysfunction in cold type complex regional pain syndrome. *Neurology* 2006;67:673-5.

18. Woolf CJ, Salter MW. Plasticity and pain: role of the dorsal horn. In: McMahon SB, Koltzenburg M, editors. *Wall and Melzack's Textbook of Pain*. Elsevier; 2006. p. 91-105.

19. Woolf CJ, Mannion RJ. Neuropathic pain: aetiology, symptoms, mechanisms, and management. *The Lancet* 1999;353: 1959-64.

20. Rommel O, Gehling M, Dertwinkel R, Witscher K, Zenz M, Malin JP, et al. Hemisensory impairment in patients with complex regional pain syndrome. *Pain* 1999;80:95-101.

21. Skljarevski V, Ramadan NM. The nociceptive flexion reflex in humans - review article. *Pain* 2002;96:3-8.

22. Van Hilten JJ, Blumberg H, Schwartzman RJ. Factor IV: Movement Disorders and Dystrophy - Pathophysiology and Measurement. In: Wilson PR, Stanton-Hicks M, Harden RN, editors. *CRPS: Current Diagnosis and Therapy*. Seattle: IASP Press; 2005. p. 119-37.

23. Van Rijn MA, Marinus J, Putter H, Van Hilten JJ. Onset and progression of dystonia in Complex Regional Pain Syndrome. *Pain* 2007;130:287-93.

24. Schwartzman RJ, Kerrigan J. The movement disorder of reflex sympathetic dystrophy. *Neurology* 1990;40:57-61.

25. Van Hilten JJ, Van de Beek WJ, Vein AA, Van Dijk JG,

- Middelkoop HA. Clinical aspects of multifocal or generalized tonic dystonia in reflex sympathetic dystrophy. *Neurology* 2001;56:1762-5.
26. Moseley GL. Why do people with complex regional pain syndrome take longer to recognize their affected hand? *Neurology* 2004;62:2182-6.
27. Forderreuther S, Sailer U, Straube A. Impaired self-perception of the hand in complex regional pain syndrome (CRPS). *Pain* 2004;110:756-61.
28. Moseley GL. Distorted body image in complex regional pain syndrome. *Neurology* 2005;65:773.
29. Acerra NE, Moseley GL. Dysynchiria: Watching the mirror image of the unaffected limb elicits pain on the affected side. *Neurology* 2005;65:751-3.
30. Moseley GL. Imagined movements cause pain and swelling in a patient with complex regional pain syndrome. *Neurology* 2004;62:1644.
31. Maihofner C, Handwerker HO, Neundorfer B, Birklein F. Patterns of cortical reorganization in complex regional pain syndrome. *Neurology* 2003;61:1707-15.
32. Juottonen K, Gockel M, Silen T, Hurri H, Hari R, Forss N. Altered central sensorimotor processing in patients with complex regional pain syndrome. *Pain* 2002;98:315-23.
33. Pleger B, Tegenthoff M, Schwenkreis P, Janssen F, Ragert P, Dinse HR, et al. Mean sustained pain levels are linked to hemispherical side-to-side differences of primary somatosensory cortex in the complex regional pain syndrome I. *Exp Brain Res* 2004;155:115-9.
34. Pleger B, Ragert P, Schwenkreis P, Forster AF, Wilimzig C, Dinse H, et al. Patterns of cortical reorganization parallel impaired tactile discrimination and pain intensity in complex regional pain syndrome. *Neuroimage* 2006;32:503-10.
35. Schwenkreis P, Janssen F, Rommel O, Pleger B, Volker B, Hosbach I, et al. Bilateral motor cortex disinhibition in complex regional pain syndrome (CRPS) type I of the hand. *Neurology* 2003;61:515-9.
36. Eisenberg E, Chistyakov AV, Yudashkin M, Kaplan B, Hafner H, Feinsod M. Evidence for cortical hyperexcitability of the affected limb representation area in CRPS: a psychophysical and transcranial magnetic stimulation study. *Pain* 2005;113:99-105.
37. Maihofner C, Baron R, DeCol R, Binder A, Birklein F, Deuschl G, et al. The motor system shows adaptive changes in complex regional pain syndrome. *Brain* 2007;130(Pt 10):2671-87.
38. Oerlemans HM, Oostendorp RA, De Boo T, Goris RJ. Pain and reduced mobility in complex regional pain syndrome I: outcome of a prospective randomised controlled clinical trial of adjuvant physical therapy versus occupational therapy. *Pain* 1999;83:77-83.
39. Oerlemans HM, Oostendorp RA, De Boo T, Van der Laan L, Severens JL, Goris JA. Adjuvant physical therapy versus occupational therapy in patients with reflex sympathetic dystrophy/complex regional pain syndrome type I. *Arch Phys Med Rehabil* 2000;81:49-56.
40. Moseley GL. Graded motor imagery is effective for long-standing complex regional pain syndrome: a randomised controlled trial. *Pain* 2004;108:192-8.
41. Van Wilgen CP, Geertzen JH, Dijkstra PU. Complex Regionaal Pijn Syndroom type 1, behandeld als een chronisch pijnsyndroom. *Ned Tijdschr Fysiotherapie* 2002;112:69-76.
42. Perez RS, Zuurmond WW, Bezemer PD, Kuik DJ, Van Loenen AC, De Lange JJ, et al. The treatment of complex regional pain syndrome type I with free radical scavengers: a randomized controlled study. *Pain* 2003;102:297-307.
43. Kemler MA, Barendse GA, Van Kleef M, De Vet HC, Rijks CP, Furnee CA, et al. Spinal cord stimulation in patients with chronic reflex sympathetic dystrophy. *N Engl J Med* 2000; 343:618-24.
44. Van Hilten BJ, Van de Beek WJ, Hoff JI, Voormolen JH, Delhaas EM. Intrathecal baclofen for the treatment of dystonia in patients with reflex sympathetic dystrophy. *N Engl J Med* 2000;343:625-30.
45. Zollinger PE, Tuinebreijer WE, Breederveld RS, Kreis RW. Can vitamin C prevent complex regional pain syndrome in patients with wrist fractures? A randomized, controlled, multicenter dose-response study. *J Bone Joint Surg Am* 2007;89:1424-31.
46. Sandroni P, Benrud-Larson LM, McClelland RL, Low PA. Complex regional pain syndrome type I: incidence and prevalence in Olmsted county, a population-based study. *Pain* 2003;103:199-207.
47. Van Dellen A, Blakemore C, Deacon R, York D, Hannan AJ. Delaying the onset of Huntington's in mice. *Nature* 2000; 404:721-2.
48. Nithianantharajah J, Hannan AJ. Enriched environments, experience-dependent plasticity and disorders of the nervous system. *Nat Rev Neurosci* 2006;7:697-709.
49. Huber R, Ghilardi MF, Massimini M, Ferrarelli F, Riedner BA, Peterson MJ, et al. Arm immobilization causes cortical plastic changes and locally decreases sleep slow wave activity. *Nat Neurosci* 2006;9:1169-76.
50. Butler SH, Nyman M, Gordh T. Immobility in volunteers transiently produces signs and symptoms of complex regional pain syndrome. In: Devor M, Rowbotham MC, Wiesenfeld-Hallin Z, editors. *Progress in Pain Research and Management*. Seattle: IASP Press; 2000. p. 657-60.
51. De Jong JR, Vlaeyen JW, Onghena P, Cuypers C, Den Hollander M, Ruijgrok J. Reduction of pain-related fear in complex regional pain syndrome type I: The application of graded exposure in vivo. *Pain* 2005;116:264-75.
52. Ek JW, Van Gijn JC. Een wonderbaarlijke genezing: Macedonische therapie succesvol bij posttraumatische dystrofie. *Medisch Contact* 2004;11:401-3.
53. Ramachandran VS, Rogers-Ramachandran D, Cobb S. Touching the phantom limb. *Nature* 1995;377:489-90.
54. McCabe CS, Haigh RC, Ring EF, Halligan PW, Wall PD, Blake DR. A controlled pilot study of the utility of mirror visual feedback in the treatment of complex regional pain syndrome (type 1). *Rheumatology* 2003;42:97-101.