

Samenvatting

Hoofdstuk I Introductie

Het Complex Regionaal Pijn Syndroom (CRPS) is een ziekte die kan optreden als een complicatie na chirurgie of trauma. Het spontaan ontstaan van de aandoening is ook beschreven.

CRPS wordt gekarakteriseerd door continue pijn, sensorische, vasomotorische, sudomotorische, motorische en trofische stoornissen. Veel van deze symptomen zijn normaal na chirurgie of trauma en passen bij een steriele ontstekingsreactie en immobilisatie. Dit proces leidt in de regel tot herstel. Karakteristiek voor CRPS is dat de ontstekingsreactie niet lijkt te stoppen. Het klinische beeld wordt vaak gecombineerd met verstoringen van het centrale zenuwstelsel zoals allodynie, sympathische disregulatie en dystonie. Er wordt een onderscheid gemaakt tussen CRPS type 1 (CRPS 1), zonder zenuw schade en CRPS type 2 (CRPS 2), met zenuw schade.

Hoofdstuk II Neuroimmunologische veranderingen in het Complex Regionaal Pijn Syndroom

In een literatuuroverzicht hebben we aandacht gegeven aan een aantal klinische aspecten van het CRPS zoals oedeem, lokale temperatuur verandering en chronische pijn. Op basis hiervan veronderstellen wij dat een neurogene ontsteking ten grondslag kan liggen aan CRPS. Activatie van het immuunsysteem zou kunnen leiden tot de vrijmaking van neuropeptiden, pro-inflammatoire cytokines en eicosanoiden. Op hun beurt kunnen deze stoffen leiden tot een complexe interactie van primair en secundair gevormde mediators van ontsteking. Uitgebreid wordt de ontwikkeling en toepassing van farmaca besproken die werken via selectief antagonisme op de receptor of via enzymatische synthese inhibitie. Deze farmaca zouden een rol kunnen spelen in het voorkomen van verdere stimulatie van de cascade die kan leiden tot chroniciteit van CRPS.

Hoofdstuk III Computer gestuurde videothermografie van de huid is een hoog sensitieve methode voor de diagnose en monitoring van het Complex Regionaal Pijn Syndroom type 1

Het gebruik van thermografie voor de diagnose en evaluatie van CRPS 1 is gebaseerd op de aanwezigheid van huid oppervlakte temperatuur asymmetrie tussen de aangedane en niet

aangedane extremiteit. Interpretatie van thermografische afbeeldingen is echter subjectief en niet gevalideerd voor routine gebruik. Het doel van deze studie was het ontwikkelen van een sensitief, specifiek en reproduceerbaar wiskundig model. Hierbij werden infrarood metingen van computer gestuurde videothermografie van de huid uitgevoerd bij patiënten met een vroeg stadium van CRPS 1 in één hand. In totaal werden 18 patiënten met CRPS 1 in één hand, volgens de criteria van Bruehl en 13 gezonde vrijwilligers geïncludeerd. De ernst van de ziekte werd vastgesteld met behulp van een visuele analoge schaal (VAS) voor pijn en een McGill Pijn vragenlijst (MPQ), meting van mobiliteit met “active range of motion” (AROM) en de aanwezigheid van oedeem. Temperatuur asymmetrie in rust tussen 2 extremiteiten werd berekend door het gebruik van 3 verschillende modellen: de temperatuur asymmetrie factor, de ratio en het gemiddelde temperatuurverschil. Het onderscheidende vermogen van de 3 methoden werd bepaald met een “receiver operating curve” (ROC). De regressie tussen de gemeten temperatuur verdelingen van beide extremiteiten werd “geplot”. Vervolgens werd de correlatie tussen de gegevens berekend. In de gezonde vrijwilligers is de asymmetrie factor 0.91 ± 0.01 (SD), in de CRPS 1 patiënten 0.45 ± 0.07 (SD). Het resultaat van het wiskundig model gebaseerd op de ROC curve was uitstekend. Het gebied onder de curve was 0.97, de p-waarde <0.001 , de sensitiviteit 92% en de specificiteit 94%. De temperatuur asymmetrie factor was gecorreleerd met de duur van de ziekte en de VAS pijn. Geconcludeerd werd dat in de vroege fase van CRPS 1, bij metingen in rust, videothermografie een betrouwbare aanvulling is voor het stellen van de diagnose. Voorgesteld wordt dit objectieve meetinstrument te gebruiken voor observatie tijdens experimentele therapeutische interventies.

Hoofdstuk IV Bewijs voor lokale ontsteking in het Complex Regionaal Pijn Syndroom type 1

Het doel van deze studie was onderzoek naar de betrokkenheid van neuropeptiden, cytokines en eicosanoiden als lokaal gevormde mediators van ontsteking bij CRPS 1. Negen patiënten met aangetoonde CRPS 1, volgens de criteria van Bruehl, werden bestudeerd. Ziekteactiviteit en beschadiging werden vastgesteld met behulp van een VAS pijn, de MPQ, meting van verschil in volume en temperatuur tussen de aangedane en niet aangedane extremiteit en de reductie in AROM van de aangedane extremiteit. Op de aangedane en niet aangedane extremiteit werden kunstmatig blaren gemaakt met een vacuüm suctie methode.

Veneus bloed en blaarvocht werd afgenomen uit de aangedane en niet aangedane extremiteit voor meting van de cytokines Interleukine-6 (IL-6), Interleukine-1 β en Tumour Necrosis Factor alpha (TNF α), de neuropeptiden Calcitonin Gene Related Peptide (CGRP), Neuropeptide-Y en Prostaglandine E₂.

De in deze studie geïncludeerde patiënten hadden een gemiddelde tot ernstige ziekteactiviteit en beschadiging. In plasma werden geen veranderingen in de mediators van ontsteking gezien. In blaarvocht werden significant hogere gehalte's (mediaan \pm interkwartielafstand, Wilcoxon signed-ranks test $p < 0.05$) gevonden van IL-6 en TNF α in de aangedane extremiteit ten opzichte van de niet aangedane extremiteit. IL-6: 18 (11-37) pg/ml in de aangedane extremiteit versus 7 (4.7-8.2) pg/ml in de niet aangedane extremiteit en TNF α : 54 (19-68) pg/ml in de aangedane extremiteit versus 17 (4.9-20) pg/ml in de niet aangedane extremiteit.

Dit is de eerste studie waarin de betrokkenheid van mediators van ontsteking bij CRPS 1 zo duidelijk en direct werden aangetoond. Deze waarneming opent nieuwe wegen voor het succesvolle gebruik en de ontwikkeling van immunosuppressiva in CRPS 1.

Hoofdstuk V Succesvolle behandeling van CRPS 1 met anti-TNF

Intraveneuze toediening van anti-TNF wordt succesvol toegepast bij de ziekte van Crohn, reumatoïde artritis en een paar andere ontstekingsziekten waarbij TNF α bijdraagt aan de klinische symptomen van de ziekte.

Naar onze mening zijn er voldoende indicaties om een rol te veronderstellen voor anti-TNF in de behandeling van CRPS 1, namelijk: a) onze eigen observatie dat IL-6 en TNF α betrokken zijn bij de pathofysiologie van CRPS 1, b) een in een studie van Vaneker veronderstelde genetische predispositie en specifieke rol voor het TNF2 allel in CRPS 1 c) de observatie dat IL-6 en TNF α in het "chronisch constrictie ligatuur model" een sleutelrol spelen in de ontwikkeling van de klinische symptomen en d) dat deze symptomen in dit model tegengegaan kunnen worden met anti-TNF. Twee patiënten met CRPS 1, volgens de criteria van Bruhl, werden succesvol behandeld met anti-TNF. Verbetering werd aangetoond door veranderingen in klinische en biochemische parameters.

Hoofdstuk 6 Betrokkenheid van mestcellen bij de ontstekingsreactie in het Complex Regionaal Pijn Syndroom type 1

De pathogenese van CRPS 1 blijft onderdeel van discussie. Afferente en efferente mechanismen en betrokkenheid van het centraal zenuwstelsel worden verondersteld. Eerder toonden wij de betrokkenheid aan van de pro-inflammatoire cytokines IL-6 en TNF α in de pathogenese van CRPS 1. Dit is een direct bewijs voor een ontstekingsproces. Vele typen cellen zoals geactiveerde T-lymfocyten, monocyten, macrofagen en in de huid aanwezige cellen zoals mestcellen, kunnen bijdragen aan de productie van cytokines. Betrokkenheid van mestcellen is relatief eenvoudig te detecteren door meting van tryptase.

In deze studie werden 20 patiënten onderzocht. Allen voldeden aan de Bruehl criteria en hadden CRPS 1 in één extremiteit. Beschadiging werd vastgesteld met registratie van pijn middels een VAS en meting van verschillen in temperatuur, volume en mobiliteit tussen de aangedane en niet aangedane extremiteit. Kunstmatige blaren werden gemaakt in de huid met een vacuüm suctie methode. In het blaarvocht van de aangedane en niet aangedane extremiteit werden de gehalte's van IL-6, TNF α en tryptase bepaald.

Er werd een significant verschil (mediaan \pm interkwartielafstand, Wilcoxon signed-ranks test $p < 0.05$) gevonden tussen de aangedane en niet aangedane extremiteit in de gehalten van de IL-6, TNF α en tryptase. IL-6: 53.5 (17.3-225) pg/ml in de aangedane extremiteit versus 6.2 (2-20.3) pg/ml in de niet aangedane extremiteit, TNF α : 31 (15.5-131.5) pg/ml in de aangedane extremiteit versus 8 (4-39) pg/ml in de niet aangedane extremiteit en tryptase: 37 (20.5-62.3) ng/ml in de aangedane extremiteit versus 12.5 (6.7-23.5) ng/ml in de niet aangedane extremiteit. Er was een significante correlatie (0.455) tussen de intensiteit van pijn en tryptase gehalte's in de aangedane extremiteit (Spearman's test, $p < 0.05$).

Gebaseerd op deze bevindingen hebben we geconcludeerd dat mestcellen betrokken zijn bij de ontstekingsreactie in CRPS 1. Wij veronderstellen dat mestcellen een rol kunnen spelen in de productie van cytokines zoals TNF α .

Hoofdstuk VII Het uitwendig gebruik van capsaïcine in Complex Regionaal Pijn Syndroom type 2: een case report

In de literatuur worden enige casussen beschreven met een succesvolle behandeling van het CRPS 1 met capsaïcine. Dit case report beschrijft de succesvolle behandeling van een patiënt met een CRPS 2 met uitwendig capsaïcine. Na 6 weken behandeling werd een reductie in pijn, oedeem en huidtemperatuur en een verbetering in de mobiliteit waargenomen. De gehalte's van CGRP en TNF α gemeten in de vloeistof van kunstmatig gemaakte blaren in de aangedane extremiteit daalden tijdens de behandeling met capsaïcine.

Hoofdstuk VIII Het uitwendig gebruik van capsaïcine in de behandeling van het Complex Regionaal Pijn Syndroom type 1: een open label studie in 14 patiënten

Deze studie onderzocht de klinische en biochemische effecten van de uitwendige toepassing van capsaïcine in de behandeling van 14 patiënten met een CRPS 1, volgens de criteria van Bruehl, in één extremiteit.

Bij de start en aan het einde van 6 weken behandeling hebben we de symptomen van beschadiging gemeten en hebben we kunstmatig blaren gemaakt in de aangedane en de

niet aangedane extremiteit, waarin we de gehalte's gemeten hebben van IL-6, TNF α and CGRP.

Klinisch was er een significante verbetering na behandeling met capsaïcine. Dit werd aangetoond met een significante verbetering in de VAS pijn, bloodflow distributie met behulp van videothermografie en AROM. Biochemisch was de verbetering detecteerbaar in blaarvloeistof in de aangedane extremiteit als een significante daling in de gehalte's van TNF α ; start 24.0 (13.8-77.3) pg/ml versus eind 17.0 (7.3-42) pg/ml. Ook was er een niet significante daling in het gehalte van CGRP. Er werd een niet significante stijging in het gehalte van IL-6 waargenomen. Wij veronderstellen dat dit mogelijk een resultaat is van een neurotoxisch effect van capsaïcine; klinisch lijkt dit niet te resulteren in een beperking van de behandeling met capsaïcine.

Hoofdstuk IX Algemene discussie

Onze observatie van betrokkenheid van IL-6 en TNF α in CRPS 1 is een direct bewijs voor ontsteking. Het blijft de vraag hoe de cytokines zich gedragen gedurende het verloop van de ziekte. Spelen cytokines ook een rol in langer bestaande CRPS 1 of spelen cytokines alleen een rol in de subgroep zoals beschreven door Bruehl et al. met het fulminante beeld van CRPS 1? Zonder twijfel zullen niet alleen pro-inflammatoire maar ook anti-inflammatoire stoffen zoals IL-10 betrokken zijn. Meer studies zijn nodig om hun betrokkenheid bij het herstellen van een balans vast te stellen.

Wij hebben de succesvolle behandeling van 2 patiënten met CRPS 1 met anti-TNF laten zien. Afronding van onze open label studie met anti-TNF, gevolgd door een dubbel-blinde gerandomiseerde gecontroleerde trial is noodzakelijk om meer definitieve conclusies te kunnen trekken.

Wij hebben ook de betrokkenheid van mestcellen aangetoond in CRPS 1. Onze bevindingen suggereren een rol voor mestcellen in de afgifte van cytokines. Aanvullend onderzoek is nodig om de betrokkenheid van andere cellen vast te stellen.

Gebaseerd op deze bevindingen is er mogelijk plaats voor een farmacologische interventie studie bij patiënten met CRPS 1 met mestcel specifieke anti-allergische farmaca zoals anti-histaminica en mestcel stabilisatoren.

Meer studie is nodig naar de rol van neuropeptiden in CRPS. Interessant voor toekomstig onderzoek in CRPS kan de rol zijn van neurokinine-1 (NK-1) receptor antagonisten.

Een probleem in onderzoek naar CRPS is de afwezigheid van een gouden standaard. Daarom moet onderzoek in dit ziektebeeld aandacht besteden aan het verkrijgen van markers, zodat de diagnose in een meer sensitieve en specifieke manier gesteld kan worden. Tevens kunnen deze markers gebruikt worden om de ontwikkeling van de ziekte

en het effect van interventies beter vast te stellen. Computer gestuurde videothermografie lijkt een veelbelovend middel hierbij; deze methode moet nog verder ontwikkeld worden. De vraag blijft waarom sommige mensen met hetzelfde trauma of dezelfde chirurgische ingreep CRPS ontwikkelen en waarom anderen dit niet doen? Is er een genetische predispositie of een verworven immunologische verandering voor CRPS 1 vatbaarheid?

Dit proefschrift schenkt geen aandacht aan een belangrijk ander aspect van CRPS, namelijk sensitisatie.

Vandaag de dag besteden de onderzoekers uit de twee gedachtenstromen over de pathofysiologie van CRPS, namelijk zij die geloven in een ontstekingsreactie en zij die geloven in een verstoring op het niveau van het centraal zenuwstelsel, meer aandacht aan elkaar. Bijna iedereen is er van overtuigd dat een ontstekingsreactie en een disregulatie van het centrale zenuwstelsel beide onderdeel zijn van CRPS. Hieruit volgt dat het aannemelijk is dat meer dan één therapeutische optie mogelijk is. Oplossingen zouden moeten worden gezocht in combinaties van therapieën die zich richten op causale mechanismen.