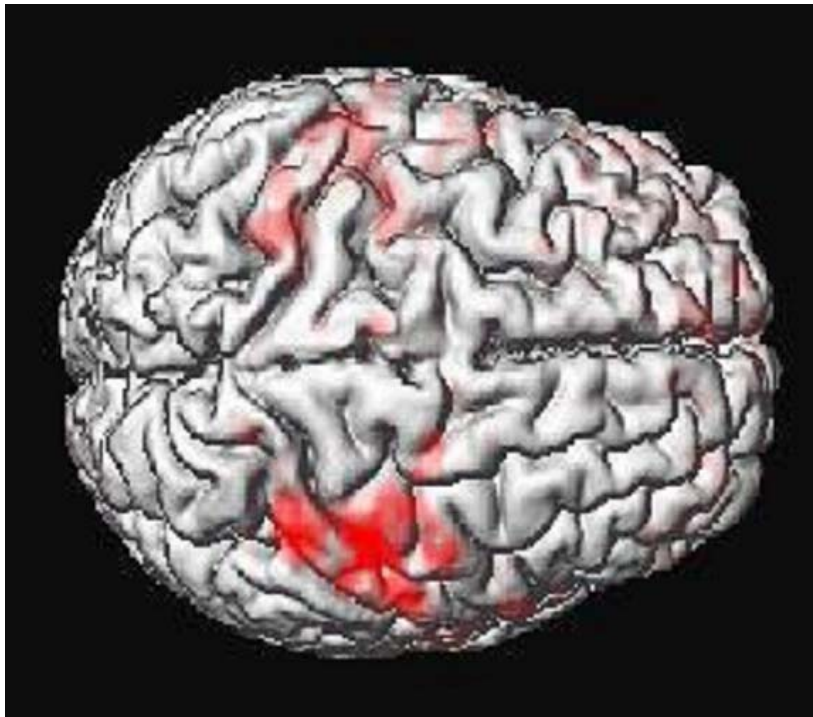


Verandering in patronen van hersenactiviteit bij patiënten met reflex dystrofie:

een fMRI studie



Erasmus Universiteit Rotterdam

Masterthesis Klinische & Gezondheidspsychologie

Mijke Huibers

Studentnummer: 155957

Instellingbegeleider: Jos van der Geest

Instituutsbegeleider: Jan van Strien

Augustus 2006

**Verandering in patronen van
hersenactiviteit bij patiënten met
reflex dystrofie:
een fMRI studie**

Erasmus Universiteit Rotterdam
Masterthesis Klinische & Gezondheidspsychologie

Mijke Huibers
Studentnummer: 155957
Instellingbegeleider: Jos van der Geest
Instituutsbegeleider: Jan van Strien
Augustus 2006

Inhoud

	Pagina
I. Samenvatting	4
II. Inleiding	6
III. Methode	
a. Deelnemers	13
b. Apparatuur	13
c. Onderzoeksdesign fMRI	15
d. Procedure	16
e. Data-analyse	18
IV. Resultaten	
a. fMRI metingen	21
b. Functionele data	26
V. Discussie	28
VI. Conclusie	34
Referenties	35
Dankwoord	38
Bijlagen	39

I. Samenvatting

In deze studie werd onderzoek gedaan naar spiegeltherapie, een nieuwe behandeling van Complex Regionaal Pijnsyndroom (CRPS, ook wel reflex dystrofie genoemd). De therapie is gebaseerd op de ontdekking van onder andere Ramachandran & Rogers- Ramachandran (1996) dat een illusionaire visuele feedback van het bewegen van de aangedane hand leidt tot een vermindering van de ervaren pijn. Deze illusionaire feedback wordt verkregen door de patiënt via een spiegel naar de bewegende gezonde hand te laten kijken. Hoe deze therapie leidt tot een reductie van de klachten is echter tot nu toe onduidelijk en onderwerp van deze studie.

Verondersteld wordt dat de hersenactiviteit tijdens het bewegen van de hand na zes weken oefenen volgens de spiegeltherapie methode leidt tot een veranderde representatie van de hand in het brein. In deze studie werd van drie patiënten met de aandoening reflex dystrofie aan de pols de ernst van de aandoening vastgesteld. Vervolgens is, met behulp van een functionele Magnetic Resonance Imaging- scan (fMRI), de intensiteit en locatie van de hersenactiviteit gemeten. Hierbij is gebruik gemaakt van het computerprogramma, Statistical Parametric Mapping versie 2 (SPM2). Het scannen vond plaats tijdens een motorische taak (vingertappen) en in rust. De patiënten kregen vervolgens zes weken therapie, een persoon volgde de standaard behandeling, de andere twee "spiegeltherapie". Deze spiegeltherapie bestond uit het intensief maar gecontroleerd bewegen van de gezonde hand terwijl de patiënt via een spiegel naar het spiegelbeeld van zijn hand keek. Hierbij werd de illusie gewekt dat de patiënt de aangedane hand bewoog. Na zes weken zijn de metingen en de scan voor beide groepen herhaald. Het doel van deze studie was uiteindelijk een groep van 20 patiënten te includeren (10 in elke groep). Deze studie fungeert als een "pilot- studie".

Bij het tussenplaatsen van de spiegel bleek bij twee van de drie patiënten vooral de visuele gebieden een verhoogde activiteit te vertonen. Een van de patiënten toonde een verhoogde activiteit van het cingulum bij tussenplaatsing van de spiegel. Dit gebied speelt een rol bij pijn en het wijst erop dat er inderdaad een illusionaire visuele feedback wordt opgewekt. Na zes weken spiegeltherapie is dit gebied echter niet significant minder actief. Hiermee kan de werking van de therapie niet worden aangetoond. De twee patiënten in de onderzoeksgroep toonden beiden na zes weken spiegeltherapie een verandering in de activiteit van de hersenen. De persoon die de controletherapie volgde vertoonde geen significante verandering in hersenactiviteit. Dit duidt op een werking van de therapie ten opzichte van de controlegroep. Echter is het kleine aantal deelnemers niet voldoende om dit effect aan te tonen. Ook het gebrek aan betrouwbare functionele data kan de theorie niet ondersteunen. Toch lijkt een voortzetting van de studie waarbij uiteindelijk ook de functionele data betrokken worden van groot belang. De resultaten kunnen niet alleen leiden tot mogelijk betere behandelen van de aandoening, maar is weer een stap vooruit in het ontrafelen van de werking van het menselijk brein.

II. Inleiding

Dit onderzoek richt zich op het mechanisme achter een nieuwe therapievorm bij patiënten met de aandoening "Complex Regionaal Pijn Syndroom" (CRPS, ook wel reflex dystrofie genoemd) in het Erasmus MC te Rotterdam. Reflex dystrofie is een aandoening in een gewricht van de patiënt die zich kenmerkt door pijn, verstoring in de motoriek (spasmen) en/ of het veranderen van de vascularisatie (oedeem) in het aangedane lichaamsdeel. Het syndroom is in de meeste gevallen een complicatie na bijvoorbeeld een fysiek trauma, infectie of maligniteit maar kan ook spontaan optreden (type I, CRPS I, McCabe, Haigh, Ring, Halligan, Wall & Blake, 2003). Van alle patiënten met een distale radius fractuur (polsbreuk) ontwikkelt 5-11% de complicatie reflex dystrofie (Gratl, Steinborn, Wizgall, Mittlmeier & Schürmann, 2003). Een tweede type van deze aandoening ontstaat na perifeer zenuwletsel maar wordt in deze studie buiten beschouwing gelaten.

Tot nu toe is er geen probate behandeling bekend voor patiënten met reflex dystrofie. Er is onder andere getracht met behulp van beta blockers, ontstekingsremmers, fysiotherapie en zenuwblokkades de patiënten te behandelen, maar deze therapieën leverden geen significant verbeteringen op (McCabe et al., 2003).

Een nieuwe therapievorm, spiegeltherapie genaamd, zou wel succesvol kunnen zijn. In deze therapie wordt tussen de twee handen een spiegel geplaatst zodanig dat de patiënt zijn gezonde hand kan bewegen en het spiegelbeeld hiervan over de positie van de aangedane hand geprojecteerd wordt (zie figuur 1). De patiënt voelt geen pijn terwijl hij de illusionaire visuele feedback krijgt dat zijn aangedane hand beweegt. In de start van de therapie wordt de patiënt gevraagd plaatjes van handen te bekijken en te benoemen of het rechts of links is. Vervolgens wordt gevraagd de aangedane hand in

een bepaalde houding te leggen. Hiervoor wordt gebruik gemaakt van een voorbeeldboek met afbeeldingen van handen in verschillende posities. Dan start de eigenlijke therapie en beweegt de patiënt tijdens de therapie sessies de gezonde hand terwijl hij zijn ogen geconcentreerd op het spiegelbeeld houdt.



Figuur 1. De proefpersoon ziet het spiegelbeeld van de niet aangedane hand terwijl de aangedane hand zich achter de spiegel bevindt.

Altschuler, Wisdom, Stone, Foster, Galasko, Llewellyn & Ramachandran (1999) onderzochten patiënten met reflex dystrofie in de pols die spiegeltherapie hebben gevolgd. Zij toonden aan dat acht weken oefenen de pijn in de aangedane hand significant reduceert. Hoe het komt dat deze spiegeltherapie een positief effect heeft op de pijn en functie van de aangedane hand is nog onduidelijk.

Pijn en motorische functie zijn elk op een andere plek in het brein vertegenwoordigd. Er wordt recent vanuit gegaan dat deze functies niet volledig vastliggen. Langdurige pijnervaring na het bewegen van de aangedane hand bijvoorbeeld zorgt er op termijn voor dat er een koppeling plaatsvindt tussen het ervaren van pijn en de gemaakte beweging. Deze koppeling zou met behulp van spiegeltherapie weer ongedaan gemaakt worden als de patiënt een illusionaire visuele feedback krijgt dat de hand beweegt en er wordt geen pijn ervaren.

Dit werd in eerdere studies als "remapping" of "plasticiteit" hypothese aangeduid (Ramachandran et al., 1996, Ramachandran & Hirstein, 1998, Ramachandran, 2005 & McGabe et al., 2003). Hierbij wordt dus gesteld dat het bewegen of sensorisch stimuleren van de aangedane hand foutief geassocieerd is met pijn.

Pijn en beweging zouden dus foutief aan elkaar gekoppeld kunnen zijn. Maar welke gebieden zijn verantwoordelijk voor pijn en beweging? Hoewel dit nog niet helemaal duidelijk is heeft de opkomst van functionele beeldvormende technieken een grote bijdrage aan dit vraagstuk geleverd. Zo publiceerden Peyron, Laurent & García-Larrea (2000) in hun artikel een review over welke hersengebieden een verhoogde activiteit tonen als reactie op pijn. Hierbij werd gebruik gemaakt van een PET- scan of een functionele MRI scanner. In deze studies is bij patiënten en/ of gezonde proefpersonen een stimulus aangeboden terwijl de scan de hersenactiviteit in beeld bracht. De resultaten toonden aan dat verschillende gebieden in de hersenen activiteit vertonen bij het aanbieden van een pijnlijke stimulus. Hieronder wordt kort een aantal belangrijke conclusies uit dit onderzoek opgesomd.

Zowel de second somatic (SII) en Insular regionen als de anterior cingulate cortex (ACC) bleken actief bij het aanbieden van een schadelijke stimulus. Met schadelijke pijn wordt een ervaring bedoeld die waargenomen wordt op het moment dat de persoon in aanraking komt met stimulus die altijd, dus ook bij iedereen, tot weefselschade lijdt. Een verhoging in hersenactiviteit geldt ook, zij het iets minder overtuigend, voor de contralaterale thalamus en de primary somatic area (SI).

Een opmerkelijk fenomeen is "abnormale pijn", dit treedt op als een niet schadelijke stimulus wordt aangeboden. Er wordt bijvoorbeeld in de hand geknepen en dit wordt door de gezonde proefpersonen niet

als pijnlijk ervaren en door de patiënten wel. Zij vertonen dan een verhoogde activiteit in zowel de thalamus, insular en SII. Het ACC laat hier juist een verlaagde activiteit zien.

Als gevolg van de arousal die optreedt tijdens pijn vertoont de thalamus bilateraal een verhoogde activiteit. De ACC is vooral ook betrokken bij de affectieve componenten en aandacht van de pijnlijke stimulus als ook de respons selectie.

Naast de pijngebieden zijn ook de veranderingen in hersenactiviteit tijdens het tappen met de vingers van belang. Jueptner en Krukenberg (2001) toonden aan dat contralateraal de anterior cingulate cortex (Gebieden volgens Brodmann 23 en 24), sensorimotor cortex en posterior putamen een verhoogde activiteit hebben tijdens een taak met vingertappen. Ipsilateraal is de neocerebellaire hemisfeer meer actief dan tijdens rust. Als tijdens het tappen van de vingers meer aandacht vereist is, zoals ook bij onze spiegeltaak wellicht het geval is, zijn een aantal andere gebieden meer actief. De dorsolaterale prefrontale cortex (contralateraal Brodmann 10, bilateraal Brodmann 9 en 46) en de anterior cingulate cortex (Brodmann 24 bilateraal. Ook toonden Jueptner et al. een kleine activiteit in de ipsilaterale caudate nucleus aan.

Tijdens het kijken naar de bewegende vingers verwachten wij dat de premotor cortex (Brodmann 44 en 6) een verhoogde activiteit vertoont. Dit is in eerdere functionele beeldvormende onderzoeken reeds aangetoond (Rizzolatti, 2005). In deze gebieden zijn zogeheten spiegelneuronen aanwezig. Deze neuronen laten dezelfde verhoogde activiteit zien op het moment dat een individu een actie zelf uitvoert als wanneer deze de actie een ander ziet uitvoeren. De neuronen spiegelen op deze manier de activiteit van de ander, vandaar de benaming.

Er is al eerder onderzoek gedaan naar de hersenactiviteit bij patiënten met reflexdystrofie. Zo toonden Maihöfner, Handwerker, Hermann, Neundörfer & Birklein (2003) aan dat de mate van pijn ervaren bij reflex dystrofie correleert met de locatie en intensiteit van de representatie van de aangedane hand in het brein. De beeldvormende techniek die zij gebruikten, magnetoencephalografie (MEG) is echter veel minder nauwkeurig dan functionele Magnetic Resonance Imaging (fMRI). Andere studies naar spiegeltherapie richten zich voornamelijk op de verandering in functie van de hand en niet naar veranderingen in hersenactiviteit. Er wordt bijvoorbeeld gekeken of de patiënt meer kracht heeft na de therapie. Hierbij wordt geen gebruik gemaakt van functionele beeldvormende technieken. Deze toevoeging is juist van belang omdat hiermee meer inzicht kan worden verkregen in de mogelijk veranderde cerebrale activiteit na het volgen van de therapie. Dit is ook van belang voor het onderzoek naar de oorzaak van reflex dystrofie.

In het Erasmus Medisch Centrum in Rotterdam wordt veel onderzoek gedaan naar reflexdystrofie. Zo startte de afdeling revalidatie van het Erasmus medisch centrum in 2005 een longitudinaal onderzoek naar ontstaan en ontwikkeling van reflex dystrofie. Deze studie naar de werking van spiegeltherapie is daar een onderdeel van. De afdeling revalidatie wilde hierbij beeldvormende technieken gebruiken. Dit werd door een samenwerking met de afdelingen radiologie en neurowetenschappen mogelijk gemaakt.

Onderzoeksdoel

Het doel van dit onderzoek is om de onderliggende werking van de spiegeltherapie te achterhalen. Een tweede doel van dit onderzoek is om beter begrip te krijgen van het ontstaan van de aandoening. Ten

slotte heeft dit onderzoek tot doel een beter begrip van de aandoening reflex dystrofie in het algemeen te krijgen.

Maatschappelijke relevantie

Indien meer bekend wordt over het ontstaan van reflex dystrofie en de onderliggende werking van spiegeltherapie zou dit in de toekomst tot preventieve behandeling kunnen leiden. Dit dient niet alleen de groep patiënten maar ook onze maatschappij. Reflex dystrofie leidt namelijk tot een verhoogd ziekteverzuim en arbeidsongeschiktheid en het is dan ook van groot belang deze aandoening zo optimaal mogelijk wordt behandeld zodat het ziekteverzuim en de te maken ziektekosten worden gereduceerd.

Het begrip van het ontstaan, verloop en effectieve therapievormen is ook van belang voor de medische wetenschap. Het levert fundamentele kennis op over de werking van het brein in het algemeen en de mogelijke flexibiliteit van de hersenen en het verwerken van pijnprikkels in het bijzonder. Een beter begrip van de werking van het brein kan ook weer leiden tot de ontwikkeling van nieuwe, beter werkende, medicijnen en therapieën voor andere aandoeningen in het centraal zenuwstelsel.

Onderzoeksvraag en hypothesen

In dit onderzoek staat de vraag centraal met welke intensiteit en op welke locatie de hersenen activiteit vertonen tijdens het uitvoeren van een spiegeltherapie- taak en verschilt deze van de conditie zonder tussenplaatsing van de spiegel? Wij gaan er van uit dat de hersenactiviteit in beide situaties verschilt.

De tweede vraag is of deze verandering na zes weken therapie gelijk blijft of verschilt. De tweede hypothese is dat na 6 weken spiegeltherapie het verschil in activiteit groter is bij het plaatsen van

de spiegel tussen de handen dan op tijdstip 1. En wordt ook verwacht dat dit verschil bij de conventionele therapie niet aanwezig is.

De derde onderzoeksvraag is welke verandering in hersenactiviteit optreedt bij het vingertappen van de aangedane hand na zes weken therapie. De vraag hierbij is of de hersenactiviteit bij het vingertappen van de aangedane hand op tijdstip 1 verschilt van die op tijdstip 2. Hierbij wordt verondersteld dat deze activiteit na zes weken spiegeltherapie verandert maar gelijk blijft na de conventionele therapie. Tot slot komt in dit onderzoek het herstel van de aangedane hand aan bod. De vraag hierbij is of een verandering in hersenactiviteit tijdens vingertappen van de aangedane hand correleert met een functionele verandering van de hand of verandering in ervaren pijn. De vierde hypothese hieromtrent stelt dat de verandering in hersenactiviteit correleert met de verandering in functie van de hand.

III. Methode

a. Deelnemers

Het onderzoek richt zich op patiënten met chronische reflex dystrofie die onder behandeling staan van de afdelingen revalidatie en pijnbehandeling in het Erasmus Medisch Centrum te Rotterdam.

Aan de patiënten is door de behandelend arts allereerst mondeling en later schriftelijk gevraagd deel te nemen aan de studie. De eerste 20 patiënten die voldoen aan de criteria voor reflex dystrofie, geen contra-indicaties hebben voor de fMRI en instemmen in deelname worden geselecteerd voor het onderzoek en willekeurig aan twee onderzoeksgroepen toebedeeld. De ene groep krijgt de conventionele behandeling, de andere de spiegeltherapie. Op dit moment konden slechts drie patiënten worden geïnccludeerd. De data van deze personen fungeerden als pilotstudy in deze thesis. Twee van hen volgden spiegeltherapie, een de conventionele therapie.

b. Apparatuur

Het vaststellen van de aandoening reflex dystrofie heeft plaatsgevonden op de afdeling revalidatie aan de hand van de criteria zoals vastgesteld door Bruehl, Harden, Galer, Saltz, Bertram, Backonja, Gayles, Rudin, Bhugra, & Stanton- Hicks (1998, zie bijlage I). Deze criteria zijn gehanteerd omdat zij momenteel gebruikt worden bij een longitudinale studie naar het ontstaan van reflex dystrofie op de afdeling revalidatie van het Erasmus Medisch Centrum. Door het hanteren van dezelfde criteria is het eventueel mogelijk op een later tijdstip de verkregen data te vergelijken. Ook de functionele data zijn aangeleverd door deze afdeling. Van iedere patiënt hebben zij voor en na de start van de therapie onder andere kracht, pijn, omvang en temperatuur van de hand gemeten. De verschillende technieken staan opgesomd in bijlage II. Het reikt voor deze thesis te ver om de keuze

van de verschillende meetmethoden te motiveren. Zij zijn in elk geval onderdeel van een grotere studie in het Erasmus MC omtrent het ontstaan van reflex dystrofie en worden als valide en betrouwbaar beoordeeld. Ook wordt in eerdere studies omtrent spiegeltherapie en reflex dystrofie gebruik gemaakt van deze tests (o.a. Maihöfner, Handwerker & Birklein, 2004, Maihöfner et al., 2003 & McGabe et al., 2003). Hierdoor wordt het mogelijk de resultaten met elkaar te vergelijken.

De spiegeltherapie begon met het herkennen van handen op foto's. Hiervoor kregen de patiënten een plaatjesboek mee met wisselend de linker- en rechterhand afgebeeld in verschillende houdingen. De patiënt moest per plaatje benoemen welke hand er afgebeeld stond. Vervolgens moest de patiënt de houdingen namaken die afgebeeld stonden op de plaatjes. Na deze oefenperiode ging de patiënt de daadwerkelijke spiegeltherapie uitvoeren. Hierbij werd de deelnemer gevraagd de gezonde hand te bewegen en zag hij het spiegelbeeld hiervan over de aangedane hand geprojecteerd. Voor de spiegeltherapie heeft de afdeling revalidatie een aantal draagbare spiegels laten maken. Deze zijn zodanig uitklapbaar dat de patiënt de aangedane hand achter de spiegel kon plaatsen en een overkapping voorkwam dat zij hun gezonde hand zagen bewegen. Zij konden alleen het spiegelbeeld zien van de gezonde hand. Daarnaast kregen de deelnemers een instructievideo mee naar huis zodat ze alles thuis nog eens rustig uitgelegd konden krijgen.

De functionele beelden van het brein zijn vervaardigd middels een klinische 1.5 Tesla Magnetic Resonance Imaging (MRI) scanner (Signa CV/I, General Electric, Milwaukee, USA) met een standaard hoofdcoil. Het hoofd van de proefpersoon is vastgezet met behulp van kussentjes. Van iedere proefpersoon is een T1 gewogen SE (TR/ TE 500/4ms) gemaakt als anatomische referentie. Vervolgens zijn T2*-

gewogen "single shot" gradiënt echo's EPI functionele scans gemaakt tijdens vijf verschillende condities. De totale scantijd werd hiermee 35 minuten.

c. Onderzoeksdesign fMRI

In deze studie werd de hersenactiviteit in beeld gebracht met behulp van een functionele Magnetic Resonance Imaging (fMRI) terwijl de patiënt een taak uitvoert die gelijk is aan de taak tijdens spiegeltherapie (zogeneten spiegeltaak). Afwisselend werd aan de patiënt gevraagd met de aangedane en of de gezonde hand een motorische taak (vingertappen) uit te voeren op een frequentie van 1 Hz. Om dit tempo aan te geven werd tijdens de scan een piepje met deze frequentie via de koptelefoon aangeboden. Vervolgens werd er bij een aantal condities een spiegel tussen beide handen geplaatst. In tabel 1 zijn de verschillende condities weergegeven. Een uitgebreid scan protocol wordt weergegeven in bijlage III.

Tijdens de vijf condities werd met behulp van de fMRI- scanner de hersenactiviteit in kaart gebracht. De verschillen in hersenactiviteit voor en na de therapie zijn vergeleken. Maar ook de verandering in hersenactiviteit op het moment dat er een spiegel tussen de handen wordt geplaatst is geanalyseerd.

Conditie	Hand	Taak
1	Aangedaan	Vingertappen aangedane hand zonder spiegel
2	Gezond	Vingertappen gezonde hand zonder spiegel
3	Gezond	Vingertappen gezonde hand met spiegel (spiegeltaak)
4	Beide	Vingertappen beide handen met spiegel
5	Beide	Vingertappen beide handen zonder spiegel

Tabel 1. Condities tijdens de functionele Magnetic Resonance Scan

d. Procedure

De therapie die in dit onderzoek centraal staat is de zogeheten spiegeltherapie, gebaseerd op het werk van Ramachandran et al. (1996). Hierbij plaatst de patiënt zijn gezonde hand voor een spiegel en de aangedane hand erachter ("virtual reality box", zie figuur 1). De patiënt ziet een projectie van de gezonde hand in de spiegel waardoor wordt gesuggereerd dat dit de aangedane hand is. Als de patiënt wordt gevraagd om de gezonde hand te bewegen terwijl hij in de spiegel kijkt wordt de illusie gewekt dat de aangedane hand op eenzelfde manier beweegt (Ramachandran & Hirstein, 1998). Op deze illusie is spiegeltherapie gebaseerd. De therapeut liet de patiënt herhaaldelijk met de gezonde hand bewegingen maken terwijl hij via het spiegelbeeld een illusionaire visuele feedback kreeg dat de aangedane hand bewoog.

In dit onderzoek waren we geïnteresseerd in de hersenactiviteit zoals deze plaatsvond tijdens spiegeltherapie. De werkwijze zal hieronder worden uiteengezet aan de hand van het stroomschema weergegeven in bijlage IV.

Werving

Voor de werving van de deelnemers maakten wij gebruik van patiënten die zich aanmeldden op de afdeling revalidatie en de afdeling pijnbehandeling van het Erasmus Medisch Centrum te Rotterdam. In eerste instantie werd door de revalidatiearts aan de hand van de criteria van Bruehl et al. (1998, bijlage I) vastgesteld of de patiënt voldoet aan de omschrijving van reflex dystrofie. Deze patiënten werden dan door de arts gevraagd mee te doen aan de studie en aan hen werd uitleg gegeven over de procedure. De patiënt kreeg een informatiebrochure over de studie, een formulier betreffende de contra-indicaties en een aanmeldingsformulier. De revalidatiearts

adviseerde de patiënt deze informatie thuis nog eens door te lezen en wees hen op de telefoonnummers voor verdere informatie. Als de persoon zich schriftelijk aangemeld had werd er met hen contact opgenomen voor het maken van een afspraak. Er is in dit gesprek nog eens benadrukt dat de proefpersoon zich ieder moment, zonder opgave van reden en zonder nadelige effecten voor hun behandeling, uit de studie konden terugtrekken. Aan iedere proefpersoon werd een onderzoeksnummer toegekend. Alleen de proefleiders kennen de sleutel tot de persoonlijke gegevens van de proefpersonen om zo de privacy te waarborgen.

Functioneel onderzoek en vragenlijst

Bij de eerste afspraak werd door de revalidatie arts de empirisch biologische data van de proefpersonen vastgelegd met behulp van vragenlijsten. Deze waren nodig om co-variantie van bijvoorbeeld leeftijd en/ of geslacht met de veranderingen in hersenactiviteit uit te kunnen sluiten. Ook de duur van de reflex dystrofie werd hierbij meegenomen.

Daarnaast werd de functionaliteit van beide handen vastgelegd. Hiervoor is een aantal testen gebruikt zoals genoemd in bijlage II. Met deze data kon de ernst van de aandoening op tijdstip 1 tussen de groepen worden vergeleken.

fMRI

Naast de functionele data van de handen is ook de data van de hersenactiviteit in verschillende condities gemeten met behulp van een fMRI. Op de afdeling radiologie werden de patiënten allereerst op contra-indicaties onderzocht. Dit zijn bijvoorbeeld het hebben van niet-verwijderbare magnetische metalen in of op het lichaam (bijvoorbeeld een pacemaker). Maar ook corpulentie of claustrofobie kan ervoor

zorgen dat er niet gescand kan worden. Tijdens de opnames is de hersenactiviteit vastgesteld in verschillende condities; het bewegen van de aangedane en/ of de gezonde hand met en zonder spiegel (zie bijlage III).

Therapie

Door de revalidatiearts werd de toewijzing per onderzoeksgroep willekeurig bepaald. De patiënt kreeg van deze arts ook de uitleg over de betreffende therapie en hoe deze uitgevoerd diende te worden. De onderzoeksgroep kreeg 6 weken spiegeltherapie volgens het behandelingsprotocol "Complex Regionaal Pijn Syndroom Type I met spiegeltherapie" zoals gehanteerd wordt op de afdeling revalidatie in het Erasmus MC te Rotterdam. De controlegroep werd behandeld volgens de standaard behandeling.

Herhaling metingen

Na zes weken is van alle patiënten opnieuw de functionaliteit van de handen vastgesteld. Beide groepen werden opnieuw gescand volgens hetzelfde protocol. Als na analyse van de data blijkt dat de spiegeltherapie een significante verbetering van de functie van de hand opgeleverd heeft krijgen de deelnemers uit de controlegroep de mogelijkheid aangeboden ook de spiegeltherapie te volgen.

e. Data- analyse

Naast het meten van de verandering in plaats en intensiteit van de hersenactiviteit werden een aantal co-variabelen in het onderzoek meegenomen. Naast het gebruik van de fMRI- scan werd zo de functie van de handen, ervaren pijn en biologisch empirische data ook meegenomen (bijlage II). Dit gebeurde op de afdeling revalidatie van het Erasmus Medisch Centrum door de onderzoekers aldaar.

fMRI

Bij de analyse van de beeldvormende informatie is gebruik gemaakt van "statistical parametric mapping software" (SPM2, Wellcome Department of Cognitive Neurology, University College London, UK). Hierbij is gebruik gemaakt van de standaard procedure van bewegingscorrectie, alternatieve co-registratie, smooth-waarde 12 en normaliseren van de beelden. Om verschillen in patronen van hersenactiviteit aan te tonen voor en na spiegeltherapie bij patiënten met reflex dystrofie werd per voxel (3-dimensionale pixel) de intensiteit van het signaal vastgesteld. Clusters van voxels werden tussen de verschillende condities en tijdstippen met elkaar vergeleken ($p < .001$, niet gecorrigeerd). Hierbij zijn alleen clusters groter dan 10 voxels en intensiteitsverschillen met $p < .05$ als significant beoordeeld.

Offline zijn de resultaten van de scans vergeleken. Om de eerste twee vraagstellingen te kunnen beantwoorden is de hersenactiviteit van conditie 2 (het vingertappen met de gezonde hand) vergeleken met die van conditie 3 (met tussenplaatsing van de spiegel) dit gebeurde zowel op tijdstip 1 als op 2. Hiermee kon de invloed van de spiegel worden vastgesteld.

Daarna werd voor het beantwoorden van de tweede vraagstelling de data van de aangedane hand op tijdstip 1 (voor de start van de therapie) met die van tijdstip 2 (na zes weken therapie) met elkaar vergeleken. Door deze vergelijking kon de verandering in hersenactiviteit na zes weken therapie worden vastgesteld. Door deze per groep te analyseren kon een vergelijking worden gemaakt van de twee therapievormen.

Voor de vierde vraagstelling was het van belang dat de biologisch empirische data (leeftijd, geslacht, duur reflex dystrofie en dergelijke) en de functionaliteit van de hand (temperatuur, bewegingsbeperking en dergelijke) met de resultaten van de derde analyse vergeleken

werd. Hiermee kon een centrale verandering na spiegeltherapie worden vergeleken met een eventuele verandering in de functie van de hand.

De andere condities kunnen van belang zijn bij latere analyses maar worden in dit onderzoek buiten beschouwing gelaten. Zo kan de data van de proefpersonen worden ingedeeld in een spiegeltherapie-groep en een controlegroep. Dan kunnen de gemiddelden van de intensiteit van de hersenactiviteit kunnen met behulp van een gepaarde t- test tussen de onderzoeksgroepen en voor en na de therapie per locatie worden vergeleken ($p < .01$). Dit is met slechts drie patiënten niet mogelijk.

Functionele data

Van iedere patiënt is voorafgaand en aan het eind van de therapie de functie van beide handen vastgesteld en een aantal vragenlijsten afgenomen. De data die hierbij werd verkregen is met behulp van het data- analyse programma SPSS geanalyseerd. Hierbij werd de functie van de aangedane hand op tijdstip 1 tussen de groepen vergeleken. Deze mogen niet significant verschillen. Daarnaast werd per groep vastgesteld of de functie van de hand na zes weken therapie is veranderd. Ook hier is een vergelijking tussen beide groepen gemaakt. Hiermee zou bijvoorbeeld kunnen worden aangetoond dat de groep deelnemers die de spiegeltherapie volgden significant meer krachtstoename hebben in hun aangedane hand dan de controlegroep.

IV. Resultaten

a. fMRI metingen

Vraagstelling 1: gezonde hand met spiegel versus zonder spiegel op tijdstip 1

In tabel 2 wordt per deelnemer weergegeven welke hersengebieden een verhoogd BOLD signaal weergeven als wordt vergeleken tussen de conditie vingertappen van de gezonde hand met tussenplaatsing van de spiegel en de conditie zonder spiegel. Dit is dus de spiegeltaak vergeleken met de conditie waar de spiegel nog niet is ingevoegd. De data van drie deelnemers wordt achtereenvolgens weergegeven waarbij proefpersoon een en twee de spiegeltherapie volgden en deelnemer drie de conventionele therapie. Hierbij worden alleen clusters van meer dan 10 voxels en een $p < .05$ (ongecorrigeerd) weergegeven. Zowel bij proefpersoon één als bij proefpersoon twee leidt het tussenplaatsen van de spiegel tot een verhoogde activiteit van een aantal visuele gebieden (o.a. primary visual area en visual area 5). Bij proefpersoon twee vindt ook een verhoogde activiteit in het cingulum plaats. Deze vindt zowel ipsi- als contralateraal plaats. De data van de controle persoon toonden geen significante verschillen in hersenactiviteit weer na tussenplaatsing van de spiegel.

Vraagstelling 2: Gezonde hand met spiegel versus zonder spiegel op tijdstip 2

In tabel 3 worden de resultaten van eenzelfde analyse weergegeven maar nu na 6 weken therapie. Hierbij toonde proefpersoon één weinig verschil in hersenactiviteit ten opzichte van de eerste scan. Net als tijdens de eerste scan worden vooral visuele gebieden actiever door het tussenplaatsen van de spiegel. De tweede proefpersoon daarentegen liet veel minder verschil in activiteit zien in de visuele gebieden in vergelijking met tijdstip een. Het cingulum bleef een

verhoging in hersenactiviteit tonen na tussenplaatsing van de spiegel. De deelnemer die de conventionele therapie volgde liet op tijdstip twee een verhoogde activiteit in zowel visuele gebieden als visueel motorische gebieden zien.

Vraagstelling 3: Aangedane hand tijdstip 2 vergeleken met tijdstip 1

Om de werking van de therapie aan te kunnen tonen is de hersenactiviteit van de aangedane hand van de drie deelnemers tijdens de taak met het tappen van de vingers op de twee tijdstippen vergeleken (zie tabel 4). Bij de eerste proefpersoon werd een verhoging in hersenactiviteit op tijdstip 2 van voornamelijk visuele gebieden aangetoond. Ook bij de tweede proefpersoon waren het vooral visuele gebieden die een hogere hersenactiviteit vertoonden ten opzichte van tijdstip 1. Daarnaast toonde deze persoon ook een verhoogde activiteit in twee somatosensorische gebieden. De hersenactiviteit van de controlepersoon toonde geen significante verandering ten opzichte van tijdstip 1.

Proefpersoon 1

Cluster-Grootte	T	p^1	x,y,z (mm)	Gebied	Ipsi Contra ²	%	Functie gebied
451	4.29	.00	-54, -74, 10	Mid.occipitaal Mid.temporaal	Contra	60.96 10.42	PVA/V1 V5

Proefpersoon 2

Cluster-Grootte	T	p	x,y,z (mm)	Gebied	Ipsi- Contra	%	Functie gebied
1124	6.24	.00	-66, -56, 8	Mid. temporaal Angular gyrus	Ipsi Ipsi	35.85 19.84	V5 visueel
283	5.50	.02	50, 46, 10	Mid. occipitaal Mid. frontaal	Ipsi Contra	14.32 69.95	PVA/ V1 SEF
408	5.31	.00	-48, 10, -40	Inf.frontaal tri. Inf. Temporaal	Contra Ipsi	30.05 38.73	- / Broca visueel
420	4.75	.00	4, 64, 14	Inf.front. orbit Mid.temp.pole Sup.temporaal Mid temporaal	Ipsi Ipsi Ipsi Ipsi	21.57 13.97 5.64 5.15	- / Broca V5 FEF V5
568	4.71	.00	52, -66, 20	Med. Front.sup. Superior front. Med.front.sup. Mid. temporaal Angular Mid. occipitaal Sup. temporaal	Contra Contra Ipsi Contra Contra Contra	45.95 28.81 23.33 52.46 29.75 8.45 5.81	visueel SMA visueel V5 visueel PVA/ V1 FEF
133	4.67	.05	50, 40, -20	Inf.front.orbit. Mid.front.orbit	Contra Contra	69.92 20.30	- / Broca - / Broca
460	4.48	.00	34, -30, 58	Postcentraal Precentral	Contra Contra	66.09 26.52	FEF/ som.sens FEF/ motor
685	4.40	.00	0, -40, 40	Precuneus Mid.cingulum Post cingulum Mid.cingulum Post cingulum Precuneus	Ipsi Contra Ipsi Ipsi Contra Contra	27.01 22.04 18.83 15.33 9.20 7.45	V6a pijn pijn pijn pijn V6a
283	4.22	.01	-12, -102, 16	Sup.occipitaal Calcarine Cuneus Mid.occipital	Ipsi Ipsi Ipsi Ipsi	52.65 15.55 8.83 5.30	visueel PVA/ V1 PVA/ V1 PVA/ V1
134	4.00	.05	60, -48, -10	Inf.temporaal Mid. temporaal	Contra Contra	69.40 30.60	visueel V5

Controle

Cluster-Grootte	T	p	x,y,z (mm)	Gebied	Ipsi- Contra	%	Functie gebied
-----------------	---	-----	------------	--------	-----------------	---	----------------

Geen significant verschil in hersenactiviteit tussen de conditie vingertappen met en zonder spiegel.

Tabel 2. Vingertappen van de gezonde hand met tussenplaatsen van de spiegel wordt vergeleken met de situatie voor het plaatsn van de spiegel op tijdstip 1, voor start van de therapie. Per deelnemer wordt weergegeven welke hersengebieden er een verhoogd BOLD signaal weergeven. Hierbij zijn weergegeven de grootte van het cluster, t- waarde, x, y, z waarden volgens Montreal Neurological Institute (MNI), anatomische aanduiding, hemisfeer waarin de activiteit zich bevind ten opzichte van het vingertappen, percentage van het cluster dat in dit anatomisch gebied actief is en de functie van het gebied zoals deze tot nog toe bekend is. Alleen gebieden met een cluster >10 voxels en $p < .05$ (ongecorrigeerd) worden in de tabel weergegeven. PVA/ V1 primary visual area, V5 visual area 5, SMA supplementary motor area, FEF frontal eye field, PEF parietal eye field, V6a visual area 6a.

¹ Ongecorrigeerde p - waarde.

² De activiteit vindt Ipsi-/ Contralateraal plaats ten opzichte van de gezonde hand die het vingertappen uitvoert.

Proefpersoon 1 herhaling

Cluster-Grootte	T	p^1	x,y,z (mm)	Gebied	Ipsi Contra ²	%	Functie gebied
130	3.90	.05	20, -98, 14	Mid. Occipitaal	Ipsi	65.28	PVA/V1
				Sup. Occipital	Ipsi	12.04	visueel

Proefpersoon 2 herhaling

Cluster-Grootte	T	p	x,y,z (mm)	Gebied	Ipsi- Contra	%	Functie gebied
511	3.57	.00	8, -52, 14	Precuneus	Contra	34.05	V6a
				Precuneus	Ipsi	24.46	V6a
				Cingulum post.	Ipsi	16.83	pijn
				Cingulum post.	Contra	10.96	pijn
				Calcarine	Contra	4.50	PVA/ V1

Controle herhaling

Cluster-Grootte	T	p	x,y,z (mm)	Gebied	Ipsi- Contra	%	Functie gebied
5484	5.40	.00	12, -36, 82	sup. parietaal	Ipsi	20.19	PEF
				sup. parietal	Contra	14.42	PEF
				postcentral	Ipsi	13.02	somatosensory
				precuneus	Ipsi	12.84	V6
				precuneus	Contra	12.55	V6
				sup.occipital	Ipsi	4.16	visueel
				mid. occipital	Ipsi	4.01	PVA/ V1
				inf. Parietal	Contra	3.54	PEF
				paracentraal	Ipsi	2.75	motor, 6
				cuneus	Ipsi	2.63	PVA/ V1
				mid.occipital	Contra	2.41	PVA/V1
				Angular	Ipsi	1.15	vision?
				Cuneus	Contra	1.13	PVA/ V1
				1641	4.83	.00	-8, -80, 2
Cerebellum 6	Contra	17.49	Occ.mot.vermis				
Calcarine	Contra	16.03	PVA/ V1				
Lingual	Ipsi	14.50	PVA/V1				
Cerebellum 6	Ipsi	8.65	occ.mot.vermis				
Calcarine	Ipsi	3.35	PVA/ V1				
Cerebellum 4/5	Ipsi	3.17	motor				
Fusiform	Contra	1.83	V4				
459	4.09	.00	26, -12, 64	Vermis 6		1.10	occ.mot.vermis
				Sup. frontaal	Ipsi	56.86	SMA
				Precentral	Ipsi	29.19	FEF, motor

Tabel 3. Vingertappen van de gezonde hand met tussenplaatsen van de spiegel wordt vergeleken met de situatie voor het plaatsnemen van de spiegel op tijdstip 2, na 6 weken therapie. Per deelnemer wordt weergegeven welke hersengebieden er een verhoogd BOLD signaal weergeven. Hierbij zijn weergegeven de grootte van het cluster, t- waarde, x, y, z waarden volgens Montreal Neurological Institute (MNI), anatomische aanduiding, hemisfeer waarin de activiteit zich bevindt ten opzichte van het vingertappen, percentage van het cluster dat in dit anatomisch gebied actief is en de functie van het gebied zoals deze tot nog toe bekend is. Alleen gebieden met een cluster >10 voxels en $p < .05$ (ongecorrigeerd) worden in de tabel weergegeven. PVA/ V1 primary visual area, V5 visual area 5, SMA supplementary motor area, FEF frontal eye field, PEF parietal eye field.

¹ Ongecorrigeerde p - waarde.

² De activiteit vindt Ipsi-/ Contralateraal plaats ten opzichte van de gezonde hand die het vingertappen uitvoert.

Proefpersoon 1

Cluster-Grootte	T	P^1	x,y,z (mm)	Gebied	Ipsi Contra ²	%	Functie gebied
4445	8.27	.00	52, -68, 20	Mid. occipitaal	Contra	36.42	PVA/ V1
				Mid. temporaal	Contra	26.79	V5
				Sup. Occipitaal	Contra	9.65	visueel
				Inf. Occipital	Contra	8.26	PVA/ V1
				Angular	Contra	2.65	vision?
3178	6.34	.00	-22, -94, 20	Cuneus	Contra	1.03	PVA/ V1
				Mid. occipitaal	Ipsi	49.02	PVA/ V1
				Mid. temporaal	Ipsi	9.22	V5
				Sup. Occipital	Ipsi	7.21	visueel
				Lingual	Ipsi	6.36	PVA/ V1
280	4.15	.01	44, -22, -20	Angular	Ipsi	4.50	visueel
				Inf. Occipital	Ipsi	3.52	PVA/ V1
				Fusiform	Ipsi	1.83	V4
				Fusiform	Contra	34.64	V4
				Inf. Temporaal	Contra	19.64	visueel
				Mid. temporaal	Contra	7.86	V5

Proefpersoon 2

Cluster-Grootte	T	p	x,y,z (mm)	Gebied	Ipsi- Contra	%	Functie gebied
12821	8.76	.00	30, -54, 58	post.centraal	Ipsi	17.25	Som.sensorisch
				sup.parietal	Ipsi	12.32	PEF
				mid.occipital	Ipsi	9.54	PVA/ V1
				precentraal	Ipsi	8.64	FEF/ motor
				Sup. occipitaal	Ipsi	8.06	visueel
				Inf. Occipitaal	Ipsi	6.66	
				Supramarginaal	Ipsi	5.05	
				Inf. Parietal	Ipsi	4.34	PEF?
				Inf. Temporaal	Ipsi	2.52	visueel
				Mid. temporaal	Ipsi	2.00	V5
				Sup. frontaal	Ipsi	1.64	SMA
				Fusiforme	Ipsi	1.40	V4
				Angular	Ipsi	1.12	visueel
680	6.09	.00	-56, -74, -4	Lingual	Ipsi	1.12	PVA/ V1
				Mid. occipitaal	Contra	34.71	PVA/ V1
				Inf.occipitaal	Contra	27.50	visueel
				Mid. temporaal	Contra	4.71	V5
2484	5.82	.00	-30, -72, 58	Inf.temporaal	Contra	4.12	visueel
				sup.parietal	Contra	40.90	PEF
				inf. Parietal	Contra	16.87	PEF
				Postcentral	Contra	14.37	som.sensorisch
295	4.81	.01	-70, -20, 32	mid.occipital	Contra	9.02	PVA/ V1
				sup. occipital	Contra	3.22	visueel
				supramarginal	Contra	34.92	
				postcentral	Contra	3.39	som.sensorisch

¹ Ongecorrigeerde p - waarde² De activiteit vindt Ipsi-/ Contralateraal plaats ten opzichte van de aangedane hand die het vingertappen uitvoert.

Controle

Cluster-Grootte	T	<i>p</i>	x,y,z (mm)	Gebied	Ipsi- Contra	%	Functie gebied
-----------------	---	----------	------------	--------	-----------------	---	----------------

Geen significante verschillen tussen t2 en t1 in de conditie vingertappen met de aangedane hand.

Tabel 4. Per deelnemer wordt weergegeven welke hersengebieden er een verhoogd BOLD signaal weergeven als de activiteit van het vingertappen op tijdstip 2 wordt vergeleken met die van tijdstip 1 voor de aangedane hand. Hierbij zijn weergegeven de grootte van het cluster, t- waarde, x, y, z waarden volgens Montreal Neurological Institute (MNI), anatomische aanduiding, hemisfeer waarin de activiteit zich bevindt ten opzichte van het vingertappen, percentage van het cluster dat in dit anatomisch gebied actief is en de functie van het gebied zoals deze tot nog toe bekend is. Alleen gebieden met een cluster >10 voxels en $p < .05$ (ongecorrigeerd) worden in de tabel weergegeven. PVA/ V1 primary visual area, V5 visual area 5, FEF frontal eye field, PEF parietal eye field, V4 visual area 4, SMA supplementary motor area.

*b. Functionele data**Vraagstelling 4: Correlatie functionele data met de vierde analyse*

De metingen van de handfunctie van de verschillende personen op tijdstip nul, een en twee verschilden onderling sterk (zie tabel 5). Doordat de onderzoeksgroep op dit moment klein is heeft er geen betrouwbare analyse plaats kunnen vinden. Dit kan pas als het volledige onderzoek is afgerond. De sample zou moeten bestaan uit 10 patiënten per onderzoeksgroep. Bij dit aantal wordt een significant resultaat ($p < .05$) behaald indien bij acht of meer proefpersonen een verandering optreedt (Siegel & Castellan, 1988, zie bijlage IV).

Deelnemer	Test NHP1		VASnu1		VASminst1		VASergst1	
	1	2	1	2	1	2	1	2
Proefpersoon 1	23	26	67	53	9	8	100	100
Proefpersoon 2	20	23	73	69	37	45	79	76
Controle 1	38	33	72	*	46	*	85	*

Deelnemer	Test Pinchaang.		Pinchgezond		Knijpaang.		Knijpgezond	
	1	2	1	2	1	2	1	2
Proefpersoon 1	26	52	67	96	53	58	340	361
Proefpersoon 2	100	95	147	178	123	180	524	416
Controle 1	*	2.5	68	55	56	60	386	358

Tabel 5. Data van de functionele tests per deelnemer weergegeven. * Data ontbreken. Per test staat de score op tijdstip 1 en 2 weergegeven. Nine Hole Peg test (NHP), Visual Analogue Scale (VAS), huidig (VASnu), minst (VASminst), ergst (VASergst), Pinch van de aangedane hand (Pinchaang.), gezonde hand (Pinchgezond), Knijpkracht aangedane hand (Knijpaang.) en gezonde hand (Knijpgezond).

V. Discussie

In dit onderzoek is de hersenactiviteit van proefpersonen met reflex dystrofie aan hun pols vastgelegd met behulp van een fMRI- scan. Tijdens deze scan voerden zij onder andere de spiegeltaak uit en tapten met de vingers van de aangedane hand. Het doel van deze studie was de werking van het brein tijdens spiegeltherapie te onderzoeken en hiermee niet alleen reflex dystrofie beter te behandelen maar ook de centrale werking van de therapie en de werking van het brein beter in beeld te brengen. Hierbij was de verwachting dat er een reorganisatie van het brein plaats zou vinden na het volgen van zes weken spiegeltherapie. De resultaten laten zien dat de veranderingen in hersenactiviteit sterk verschillen per persoon. Voor een betrouwbare analyse is het dan ook nodig om de data van de voorgenomen 20 deelnemers te analyseren. Toch is er uit de analyse van deze drie personen een aantal interessante bevindingen naar voren gekomen.

Allereerst richtte de analyse zich op het effect van het tussenplaatsen van de spiegel. Hiervoor werd de data van conditie drie (vingertappen gezonde hand met spiegel) vergeleken met conditie twee (vingertappen gezonde hand zonder spiegel) op tijdstip 1 met elkaar vergeleken. De analyse toont dat de tussenplaatsing van de spiegel bij twee van de drie proefpersonen vooral een verhoging in activiteit in visuele gebieden veroorzaken. Voor zover bekend is dit niet eerder in onderzoek aangetoond. Toyokura, Muro, Komiya & Obara (2002) toonden juist aan dat de supplementary motor area (SMA) een verhoogde activiteit laat zien bij het kijken naar je bewegende hand via de spiegel. Toch lijkt een verhoging van visuele velden bij het zien van twee bewegende handen in plaats van één verklaarbaar. Er worden immers meer visuele stimuli aangeboden bij het kijken via een spiegel.

Bij de tweede deelnemer vertoont het cingulum ook meer activiteit na het plaatsen van de spiegel. Een verhoogde activiteit van het cingulum wordt in verband gebracht met pijn toegebracht door een schadelijke stimulus (Peyron et al., 2000). Dit resultaat suggereert dat de illusionaire feedback in de spiegeltaak wordt opgewekt, net zoals tijdens de werkelijke therapie. Tussenplaatsing van de spiegel leidt namelijk tot een verhoogde activiteit in dit pijn gebied. Toch is dit resultaat niet helemaal betrouwbaar. Tijdens deze taak is namelijk niet gevraagd aan de patiënt of hij zelf ook een verhoogde pijn ervaarde. Daarnaast vergt het kijken via de spiegel ook meer aandacht. Het zou goed mogelijk kunnen zijn dat een verhoogde aandacht de oorzaak is van de verhoogde activiteit in dit gebied (Jueptner et al., 2001).

Na 6 weken therapie werd opnieuw een scan gemaakt en werd dezelfde analyse uitgevoerd. Deze data toonde aan dat de tweede proefpersoon geen verandering in activiteit in het cingulum heeft als de derde en tweede conditie worden vergeleken op tijdstip 2. Dit zou verklaard kunnen worden doordat de spiegeltherapie (nog) niet voldoende effect heeft gehad. De eerste proefpersoon laat geen verhoogde activiteit zien in het cingulum bij tussenplaatsing van de spiegel op tijdstip 1 en toont dientengevolge op tijdstip 2 ook geen afname hiervan. De persoon die de conventionele therapie volgde liet op tijdstip 1 geen significante verandering in de hersenactiviteit zien na tussenplaatsing van de spiegel. Bij de herhaling echter wel. Hier waren het ook weer voornamelijk visuele, somatosensorische en motorische gebieden die een verhoogde activiteit tonen. Een verklaring hiervoor is niet eenvoudig. Mogelijk speelt een betere concentratie op de taak hier een rol maar dit is niet meer na te gaan.

De derde onderzoeksvraag richtte zich op een mogelijke verandering van de hersenactiviteit in de representatie van de aangedane hand na 6 weken therapie. Hiervoor werd de data van de

aangedane hand op tijdstip 2 vergeleken met die van tijdstip 1. Hierbij laten beide proefpersonen een verhoogde activiteit in zowel visuele, motorische als somatosensorische gebieden zien. Dit gebeurt zowel ipsi- als contralateraal. De controlepersoon laat geen significante veranderingen zien. Dit duidt erop dat de spiegeltherapie tot een verandering in hersenactiviteit leidt zoals ook werd verondersteld in de plasticiteits hypothese en de conventionele therapie niet.

Tot slot het beantwoorden van de vierde vraagstelling; correleert de veranderde hersenactiviteit met de functie van de aangedane hand? Hiervoor bleek het aantal van drie proefpersonen te klein om betrouwbare uitspraken te kunnen doen. Er is dus niet aangetoond dat de functie van de aangedane hand bij de twee proefpersonen significant verbeterd is en die van de controlepersoon gelijk is gebleven. Als de proefpersonen significant verbetering tonen in hun functie van de aangedane hand kan pas vastgesteld worden dat de spiegeltherapie vooruitgang biedt.

Om aan te tonen dat de illusionaire beweging van de aangedane hand daadwerkelijk wordt opgewekt werd een verhoogde activiteit van de ipsi- laterale motorcortex verwacht. Deze werd alleen aangetoond in de tweede meting van de controlepersoon. Verwacht werd dat deze onafhankelijk van de therapievorm op zou treden en ook onafhankelijk van het tijdstip. Er zou dus twijfel kunnen bestaan of in deze setting de spiegeltaak goed wordt nagebootst. Het zou bijvoorbeeld kunnen zijn dat de proefpersonen niet voldoende geconcentreerd naar de spiegel kijken tijdens de taak of de projectie van het spiegelbeeld niet volledig over de aangedane hand wordt afgebeeld. Daarnaast zou de duur van het onderzoek en de spanning die de krappe scanner opwekt wordt kunnen zorgen voor een verminderde concentratie. De verhoogde activiteit van het cingulum bij een proefpersoon na tussenplaatsing van de spiegel spreekt dit echter weer tegen.

In eerdere studies werd reeds met behulp van een functionele MRI scan onderzoek gedaan bij patiënten met reflex dystrofie (Maihöfner, Foster, Birklein, Neundörfer & Handwerker, 2004). En ook is vingertappen een veel onderzocht item in de fMRI scanner. Tot nu toe is er echter geen onderzoek geweest die het fingertappen bij reflex dystrofie patiënten voor en na spiegeltherapie hebben vastgelegd. Hiermee kan de verkregen data dus niet worden vergeleken.

De eerste resultaten leverden in ieder geval veelbelovende gegevens op. Voor een meer betrouwbaar resultaat is het echter noodzakelijk meer patiënten aan het onderzoek deel te laten nemen. Dit zal in het komende jaar dan ook gaan gebeuren. Dan ook pas kan de functionele data worden gebruikt en eventuele correlaties hiermee worden aangetoond. De gebruikte tests geven op individueel niveau een te grote variantie om zinnige uitspraken te doen.

Er zijn daarnaast nog een aantal punten van aandacht die bij vervolg van het onderzoek mee moeten worden genomen. Zo is bij de eerste drie patiënten tijdens het scannen niet gevraagd hoeveel pijn zij ervaren. Dat betekent dat niet duidelijk is geworden of de activiteit die in de hersenen optrad op enige manier gerelateerd is aan de pijn die zij normaliter ervaren. Dit zal bij het verdere onderzoek worden meegenomen en zal de patiënt na iedere conditie worden gevraagd hoeveel pijn hij heeft ervaren (Numeric Rate Scale, Maihöfner et al., 2004).

Bij het analyseren van fMRI beelden wordt gebruik gemaakt van het analyse programma SPM2. In de verschillende stappen moet door de experimentoer een aantal keuzes gemaakt worden. Bijvoorbeeld welk significantieniveau gekozen wordt, maar ook meer arbitrair zoals als de patiënt bijvoorbeeld tussendoor verschoven is. Dit maakt de analyse van de gegevens subjectief en daarmee minder betrouwbaar. Daarna wordt er aan de hand van de veranderde hersenactiviteiten

gekeken wat de functie van deze gebieden is. Hiervoor bestaat geen consensus en wordt aan de hand van eerdere publicaties door de experimentoer vastgesteld. Een zeer arbeidsintensief en nauwkeurige taak. En hoewel deze door de proefleider met zorg is gedaan blijft de methode twijfelachtig. In de toekomst zal echter steeds beter bekend zijn welke hersengebieden welke functie hebben en wellicht kan een computerprogramma dit deel van de analyse uitvoeren opdat deze objectiever plaatsvindt. Voorlopig zou een oplossing kunnen zijn dat een andere onderzoeker blind de data analyseert.

Daarnaast is er nog de keuze van de deelnemers, allen patiënten in het Erasmus Medisch Centrum te Rotterdam. Deze groep patiënten is gekozen omdat er geen reden is aan te nemen dat deze groep significant verschilt van de reflex dystrofie patiënten populaties in andere ziekenhuizen. Door de patiënten in hetzelfde ziekenhuis te selecteren wordt getracht de invloed van storende variabelen op de resultaten te beperken. De patiënten hebben zo bijvoorbeeld allemaal dezelfde therapeut en dezelfde onderzoekers. Daarnaast is het logistiek gezien erg wenselijk binnen een organisatie te handelen. Een 'experimentors bias' wordt voorkomen door de verkregen data via een sleutel om te nummeren. Het is hierdoor bij de analyse van de data voor de onderzoeker niet bekend welke therapie de patiënt gevolgd heeft. De motivatie van de therapeut zelf kan echter per conditie verschillen als deze bijvoorbeeld een voorkeur heeft voor de nieuwe behandelmethode. Dit kan leiden tot een systematische bias voor deze therapievorm die niet geheel te voorkomen is. In deze studie is de therapeut echter een onderzoeker met ervaring van de afdeling revalidatie die niet een uitgesproken voorkeur heeft voor de spiegeltherapie. Hiermee wordt deze bias zo veel als mogelijk voorkomen.

De resultaten kunnen niet zondermeer op de hele populatie patiënten met reflex dystrofie gegeneraliseerd worden omdat alleen patiënten geïnccludeerd worden die geen contra-indicaties voor de fMRI hebben. Bij deze contra- indicaties horen onder andere het hebben van een pacemaker, het ervaren van claustrofobie maar ook het dragen van een neurostimulator.

Omdat in eerdere studies minder gevoelige technieken zijn gebruikt om de hersenactiviteit in kaart te brengen (Maihöfner et al., 2003) is dit onderzoek een waardevolle bijdrage aan het onderzoek van spiegeltherapie. De resultaten van dit onderzoek lijken de plasticiteits hypothese van Ramachandran et al. (1996) te steunen. Zeker als het onderzoek compleet is uitgevoerd en het aantal van 20 deelnemers is gehaald lijken er genoeg interessante aanknopingspunten te zijn om het onderzoek verder voort te zetten. Zeker met de genoemde aanbevelingen meenemend belooft het een interessant vervolg te krijgen.

VI. Conclusie

In dit onderzoek werd bij drie deelnemers de aandoening reflex dystrofie vastgesteld en de (beperkingen in) functie vastgelegd. Van alle deelnemers werd een functionele MRI scan gemaakt tijdens vingertappen in verschillende condities. Bij één conditie wordt een spiegel tussen beide handen geplaatst om zo een illusionaire visuele feedback op te wekken zoals ook gebeurt tijdens de spiegeltherapie. Twee deelnemers volgden hierna zes weken spiegeltherapie en één de conventionele therapie. Na zes weken werden zowel de functionele metingen als de fMRI scan herhaald. Analyse van de functionele data kon geen uitsluitsel geven over een functieverandering van de aangedane hand. De fMRI data gaven wel een aantal interessante bevindingen. Zo leidde de tussenplaatsing van de spiegel bij één patiënt tot een verhoogde activiteit in een van de pijngebieden. Verder leverde het plaatsen van de spiegel vooral een versterkt signaal vanuit visuele gebieden. Beide proefpersonen toonden op de nameting een verhoogde activiteit in visuele gebieden, de controlepersoon liet geen verandering in hersenactiviteit zien. Als de illusie daadwerkelijk wordt opgewekt tijdens de spiegeltaak zou ook een verhoogde activiteit in de ipsi- laterale motorcortex worden verwacht. Dat zou bewijzen dat de illusie daadwerkelijk op centraal niveau plaatsvindt. Dit is alleen in de tweede meting bij de controlepersoon vastgesteld.

De verhoogde activiteit in de pijn- en visuele gebieden zijn belangrijke bevindingen in dit onderzoek. Ook dat de controlepersoon geen verandering in hersenactiviteit laat zien op tijdstip 2 is interessant. Het is echter onbetrouwbaar omdat in slechts één van de zes metingen de ipsi- laterale motorcortex een verhoogde activiteit laat zien. Deze pilot- studie heeft in elk geval aangetoond dat verder onderzoek nodig is en als 20 deelnemers geanalyseerd zijn zal duidelijk worden of de therapie een centrale verandering laat optreden.

Referenties

Altschuler, E.L., Wisdom,, S.B., Stone, L., Foster, C., Galasko, D., Llewellyn, D.M. & Ramachandran, V.S. (1999). Rehabilitation of hemiparesis after stroke with a mirror. *The Lancet* 33, 2035- 2036.

Bruehl, S., Harden, R.N., Galer, B.S., Saltz, S., Bertram, M., Backonja, M., Gayles, R., Rudin, N., Bhugra, M.K. & Stanton- Hicks, M. (1998). External validation of IASP diagnostic criteria for Complex Regional Pain Syndrome and proposed research diagnostic criteria. *Pain* 81, 147- 154.

Gradl, G., Steinborn, M., Wizgall I., Mittlmeier, T. & Schürmann, M. (2003). Acute CRPS I (Morbus Sudeck) following distal radial fractures- methods for early diagnosis. *Zentralbl. Chir.* 128, 1020- 1026.

Jueptner, M. & Krukenberg, M. (2001). Motor system: cortex, basal ganglia and cerebellum. *Anatomic basis of functional magnetic resonance imaging*, 11 (2), 203-219.

Maihöfner, C., Forster C., Birklein, F., Neundörfer, B. & Handwerker, H.O. (2004). Brain processing during mechanical hyperalgesia in complex regional pain syndrome: a functional fMRI study. *Pain* 114, 93- 103.

Maihöfner, C., Handwerker, H.O., Neundörfer, B. & Birklein, F. (2004). Cortical reorganisation during recovery from complex regional pain syndrome. *Neurology* 63 (4), 693- 701.

Maihöfner, C., Handwerker, H.O., Hermann, O., Neundörfer, B. & Birklein, F. (2003). Patterns of cortical reorganisation in complex regional pain syndrome. *Neurology*, 61 (12), 1707- 1715.

McGabe, C.S., Haigh, R.C., Ring, E.F.J., Halligan, P.W., Wall, P.D. & Blake D.R. (2003). A controlled pilot study of the utility of mirror visual feedback in the treatment of complex regional pain syndrome (type 1). *Rheumatology* 42, 97-101.

Peyron, R., Laurent, B. & Garcia- Larrea, L. (2000). Functional imaging of brain responses to pain. A review and meta- analysis. *Neurophysiol. Clin.* 30, 263- 288.

Ramachandran, V.S. (2005). Plasticity and functional recovery in neurology. *Clin.Med.* 5, 368-373.

Ramachandran, V.S. & Hirstein, W. (1998). The perception of phantom limbs. *Brain*, 121, 1603- 1630.

Ramachandran, V.S. & Rogers- Ramachandran, D. (1996). Synaesthesia in phantom limbs induced with mirrors. *Proc.R.Soc.Lond.* 263, 377- 386.

Rizzolatti, G. (2005). The mirror neuron system and its function in humans. *Anatomical embryology*, 210, 419- 421.

Siegel, S. & Castellan, N.J. (1988). *Nonparametric statistics for the behavioral sciences*. McGraw- Hill Book company, Singapore.

Toyokura, M., Muro, I., Komiya, T. & Obara, M. (2002). Activation of pre- supplementary motor area (SMA) and SMA proper during unimanual and bimanual complex sequences: an analysis using functional magnetic resonance imaging. *Journal Neuroimaging*, 12 (2), 172- 178.

Dankwoord

Mijn dank gaat uit naar de afdeling revalidatie en neurowetenschappen die het mogelijk gemaakt hebben dat ik dit onderzoek kon uitvoeren. Ton Schreuders en Ruud Selles bedank ik voor de samenwerking en alle informatie die ze mij hebben gegeven over reflex dystrofie en de therapieën. Mijn speciale dank gaat uit naar Caroline Schraa-Tam en Jos van der Geest die mij hebben begeleid bij het scannen en het analyseren van de data. Dankzij hen, en natuurlijk Koen, leerde ik in korte tijd vele mogelijkheden van SPM2.

Hoewel de samenwerking maar kort was, was de feedback van Jan van Strien helder en opbouwend, hiervoor mijn dank.

Dit onderzoek had niet tot stand kunnen komen zonder de medewerking van de drie patiënten. Zij maakten veel tijd vrij om aan dit onderzoek mee te werken en doorstonden de belastende scansessies om dit onderzoek tot een succes te maken. Ik ben er van overtuigd dat hun bijdrage in de toekomst bij zal dragen in een beter inzicht in het ziektebeeld.

Bijlagen

Bijlage I

Reflex dystrofie inclusiecriteria volgens Bruehl et al. (1998).

De patiënt heeft:

1. Een voortdurende pijn die oneveredig is aan het letsel. (inciting event)
2. Melding maken van ten minste een symptoom in elk van de vier onderstaande categorieën:
 - a. Sensorisch: hyperesthesia.
 - b. Vasomotorisch: asymmetrie in temperatuur en/ of verandering in huidskleur en of/ asymmetrie in huidskleur.
 - c. Sudomotor/ oedeem: verandering in oedeem en/ of zweten of asymmetrisch zweten.
 - d. Motorisch/ trophic: verminderde bewegings range, en/ of motorische dysfunctie (zwakte, tremor, dystonia) en/ of trophic changes (haar, nagels, huid).
3. Ten minste een teken in twee of meer van de onderstaand categorieën
 - a. Sensorisch: toont hyperalgesia (op pinprick) en/ of allodynia (op lichte aanraking).
 - b. Vasomotorisch: toont asymmetrische temperatuur en/ of huidskleurverandering en/ of asymmetrie.
 - c. Sudomotorisch/ Oedeem: toont oedeem en of verandering en/ of asymmetrie in zweten.
 - d. Motorisch/ trophic: toont een bewegingsbeperking, en/ of motorische dysfunctie (zwakheid, tremor, dystonia) en/ of trophic veranderingen (hair, nail, skin).

Bijlage II

Metingen en meetinstrumenten

Pijn

Visual Analogue (VAS) vijf vragen

McGill Pain Questionnaire (MPQ-DLV) 20 vragen

Mobiliteit

Polis AROM (flexie) (tip-DPC) m.m.

Duim mobiliteit volgens Kapandji (0-10)

Gemiddelde flexie contractuur 4 vingers

Spierkracht

Dynamometer voor knijpkracht aangedane en niet- aangedane hand
(gem. van drie metingen)

Dynamometer voor pincetkracht aangedane en niet- aangedane hand
(gem. van drie metingen)

Coördinatie en snelheid

Nine Hole Peg Test (seconden)

Sensibiliteit

Semmes Weinstein filamenten van vijf punten verdeeld over de hand

Zwelling

Omtrek 'figure of eight' omtrek aangedane en niet- aangedane hand

Temperatuur

Enkele punten op aangedane en niet- aangedane hand volgens TREND protocol Pijn Kennis Centrum verschil linker en rechterhand in graden Celsius met First Temp Genius M3000A (Sherwood Company)

Videothermograaf gekoppeld aan Laser Doppler van het Pijn Kennis Centrum zal bij enkele mensen worden ingezet om de temperatuur te meten bij afkoeling van de hand.

ADL

Radboud Skills Questionnaire (RASQ) vragenlijst 45 vragen

Quality of Life

Euro Quality of life-5D gezondheidsvragenlijst (6+8 vragen)

Bijlage III**Scanprotocol**

Date & Time: Birthyear:	Subjectnr.:	M/V	CRPS RE/LI	re/li-handig
----------------------------	-------------	-----	------------	--------------

Scan parameters (anatomy):

scan#:	TR(ms):	thickness(mm):
Slab:	Matrix:	

Experiment CRPS

Scan# :	Stimulus:	Filename:
Start :	End :	
Remarks :		

Stimulation: Rest v.s. moving (30sec blocks, 5 min)
Condition: Aangedane hand, zonder spiegel

EPI Runs

TR(ms): 3000	#vol: 100
Slices:	FOV:

Scan# :	Stimulus:	Filename:
Start :	End :	
Remarks :		

Stimulation: Moving vs rest (30sec blocks, 5 min)
Condition: Gezonde hand, zonder spiegel

EPI Runs

TR(ms): 3000	#vol: 100
Slices:	

Scan# :	Stimulus:	Filename:
Start :	End :	
Remarks :		

Stimulation: Moving vs rest (30sec blocks, 5 min)
Condition: Gezonde hand, met spiegel

EPI Runs

TR(ms): 3000	#vol: 100
Slices:	

Scan# :	Stimulus:	Filename:
Start :	End :	
Remarks :		

Stimulation: Moving vs rest (30sec blocks, 5 min)
Condition: Beide handen, met spiegel (gezonde hand voor, ongezonde hand erachter)

EPI Runs

TR(ms): 3000	#vol: 100
Slices:	

Scan# :	Stimulus:	Filename:
Start :	End :	
Remarks :		

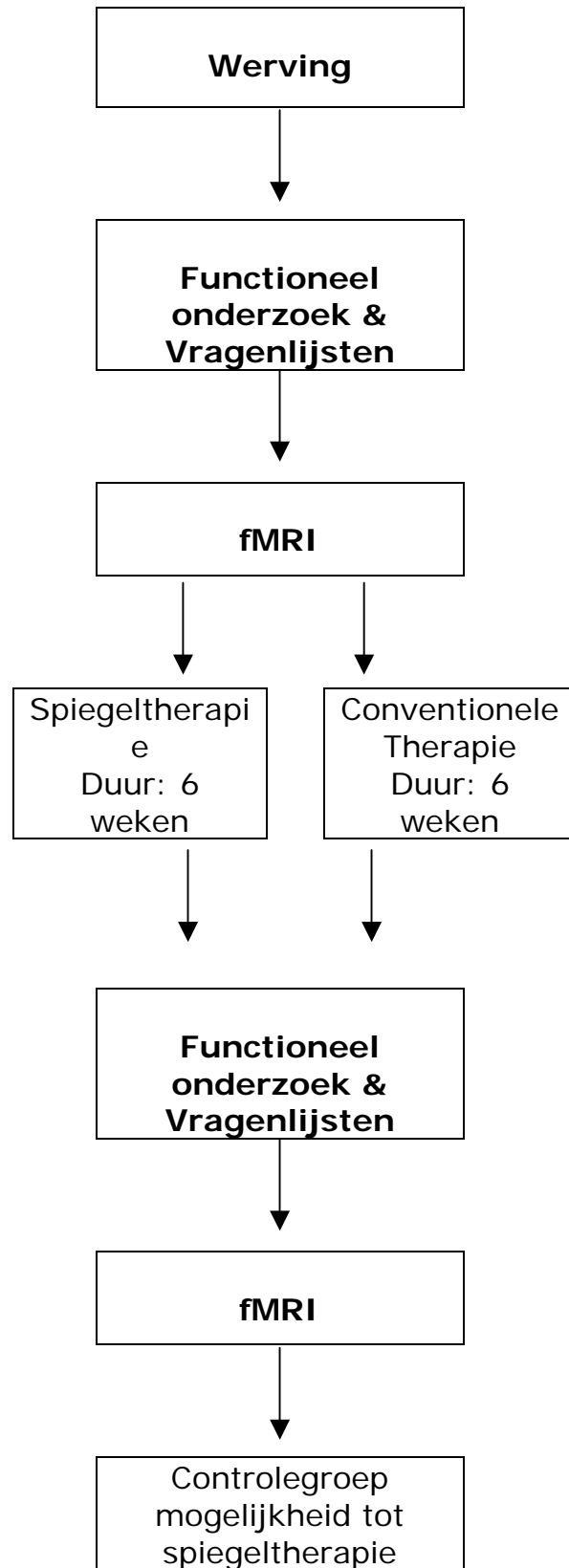
Experiment CRPS

Stimulation: Moving vs rest (30sec blocks, 5 min)
Condition: Beide handen, zonder spiegel

EPI Runs

TR(ms): 3000	#vol: 100
Slices:	

Bijlage IV



Bijlage V**Kansverdeling aantal p.p. met verandering ($p=1/2$), bij $N=10$**

Aantal proefpersonen met verandering	Kans
10	.000977
9	.00977
8	.0435
7	.11719
6	.205078
5	.24609
4	.205078
3	.11719
2	.0435
1	.00977
0	.000977

$$P[\#H] = \frac{N!}{(\#H)!(N-\#H)!} \left(\frac{1}{2}\right)^n$$

Uit: Siegel & Castellan (1988).