

Centrale sensitisatie bij fibromyalgie

Literatuuronderzoek

*Welke symptomen van centrale sensitisatie bij
fibromyalgiepatiënten zijn kenmerkend voor deze dysregulatie en
welke behandelmogelijkheden waarbij de fysiotherapeut een rol
kan spelen, grijpen aan op centrale sensitisatie?*

Linda Goebel 0806773

Sandra Hoeveler 0830143

Afstudeerbegeleider: Albere Köke

30 Mei 2012

**ZU
YD**

Inhoudsopgave

Samenvatting	1
Hoofdstuk 1: Inleiding	2
1.1 Etiologie van chronische pijn	2
1.1.1 Weefselreactie op schade	2
1.1.2 Indeling van pijn	4
1.2 Centrale sensitisatie	5
1.3 Ziektebeeld fibromyalgie.....	7
1.4 Behandeling van fibromyalgie	9
1.5 Probleemstelling.....	12
Hoofdstuk 2: Methode	13
2.1 Zoekstrategie	13
2.2 Selectiecriteria en selectieprocedure	14
2.3 Data-extractie	14
2.4 Data-analyse	15
Hoofdstuk 3: Resultaten	17
3.1 Symptomen	17
3.1.1 Hyperalgesie.....	17
3.1.2 Allodynie	19
3.1.3 Perifere nociceptieve input	20
3.1.4 Verlengde na-sensaties	22
3.1.5 Lokalisatie van pijn / expansie van pijn-receptieve velden	24
3.1.6 Vermoeidheid	24
3.1.7 Slaapstoornissen	25
3.1.8 Co-morbiditeiten	25
3.1.9 Overige	25
3.2 Behandel mogelijkheden	26
3.2.1 Verminderen van de nociceptieve respons (centrale desensitisatie)	26
3.2.2 Reductie van perifere nociceptieve input	27
3.2.3 Verminderen van inadequate gedachten t.a.v. chronische pijn	28
3.2.4 Verbetering van de slaapkwaliteit	28

3.2.5 Behandeling van oorzakelijke factoren	28
Hoofdstuk 4: Discussie	29
4.1 Antwoord op de vraagstelling	29
4.2 Discussie van de resultaten	29
4.2.1 Symptomen	30
4.2.1.1 Vaststellen van de kenmerken door de fysiotherapeut	32
4.2.2 Behandel mogelijkheden	33
4.3 Suggesties voor verder onderzoek	36
4.4 Kritische blik op eigen methode	37
4.5 Afsluiting	38
Hoofdstuk 5: Conclusie	40
Literatuurlijst	41
Bijlagen	45
Bijlage 1: Data-extractie symptomen	45
Bijlage 2: Data-extractie behandel mogelijkheden	60

Samenvatting

Aan de hand van deze literatuurstudie worden de symptomen van centrale sensitisatie bij fibromalgiepatiënten in kaart gebracht en er wordt bepaald of deze kenmerkend zijn voor centrale sensitisatie bij deze patiëntengroep. Hiervoor moeten ze door minstens twee RCT's of CT's bevestigd worden. Daarnaast worden de behandel mogelijkheden bij deze patiëntengroep, waarbij de fysiotherapeut een rol kan spelen, geïnventariseerd. Hierbij bepalen de auteurs hun standpunt ten aanzien van het belang van deze doelstellingen / interventies. Er werd gezocht op de volgende trefwoorden: 'central sensitization', 'central sensitisation', 'hyperexcitability', 'hypersensitivity', 'central sensitivity', 'clinical symptoms', 'physical therapy', 'behavior therapy', 'physical intervention' en 'physical treatment'. De gevonden symptomen werden in negen categorieën samengevat: hyperalgesie, allodynie, perifere nociceptieve input, verlengde na-sensaties, lokalisatie van pijn / expansie van pijn-receptieve velden, vermoeidheid, slaapstoornissen, co-morbiditeiten en overige. Kenmerkende symptomen hierbij zijn hyperalgesie, myofascial trigger points als bron van perifere nociceptieve input en verlengde na-sensaties. Behandelgrootheden en daarbij genoemde middelen zijn 1. verminderen van de nociceptieve respons door middel van cognitief-gedragmatige therapie, 2. reductie van perifere nociceptieve input door middel van fysische therapie, manuele fysiotherapie, mobilisatie van weke delen en aangepaste therapeutische handelingen, 3. verminderen van inadequate gedachten ten aanzien van chronische pijn door middel van educatie over pijnfysiologie, 4. verbetering van de slaapkwaliteit en 5. behandeling van oorzakelijke factoren zoals angst, depressie en slapeloosheid. Verder onderzoek is nodig.

Hoofdstuk 1: Inleiding

2,2 miljoen Nederlanders leven met een vorm van chronische pijn [1]. De lage rug is met 42% de meest voorkomende lokalisatie van chronische pijn, hierna volgen de extremiteiten met 39% gevolgd door de gewrichten met 31% [1]. Er zijn verschillende oorzaken voor chronische pijn. Bij een kwart van de getroffen mensen is de oorzaak artrose en bij een kwart is de oorzaak niet bekend [1]. Fibromyalgie staat met 14% op de vierde plaats als mogelijke oorzaak van chronische pijn [1]. De grootste groep chronische pijnpatiënten (33%) is tussen 41 en 60 jaar oud, het zijn dus niet alleen de oudere mensen die door deze aandoening getroffen worden. 60% van de patiënten lijden 2-15 jaar aan deze langdurige aandoening. 34% van de patiënten met een vorm van chronische pijn worden door de fysiotherapeut behandeld. Bij 73% van de patiënten speelt medicatie een belangrijke rol bij de behandeling van de pijnklachten [2].

De kwaliteit van leven van chronische pijnpatiënten, gemeten in een Nederlands Universitair Pijnbehandelcentrum in 2005 is veel lager dan bij patiënten met migraine of kanker. Chronische pijn brengt voor de desbetreffende ernstige beperkingen met zich mee op zowel lichamelijk- als op sociaal- en maatschappelijk vlak [1]. Bij 25% van de patiënten zijn de chronische pijnklachten van invloed op de werksituatie [2]. De zorg voor deze patiëntengroep schiet vaak tekort. Veel mensen met chronische pijn moeten, ongeacht de oorzaak of soort pijn, vaak jaren wachten op een goede diagnose en behandeling. De helft van de mensen in behandeling geeft aan op dit moment nog tamelijk veel pijn te ervaren (63%) omdat de pijnbestrijding (nog) niet adequaat is [1]. Om de zorg voor deze patiëntengroep te kunnen verbeteren is het noodzakelijk dat de betrokken hulpverleners over een goed inzicht in de mechanismen over pijn beschikken.

1.1 Etiologie van chronische pijn

In dit hoofdstuk wordt de lezer geacht zich in het onderwerp pijn te verdiepen om het probleem rond het onderwerp chronische pijn beter te kunnen begrijpen.

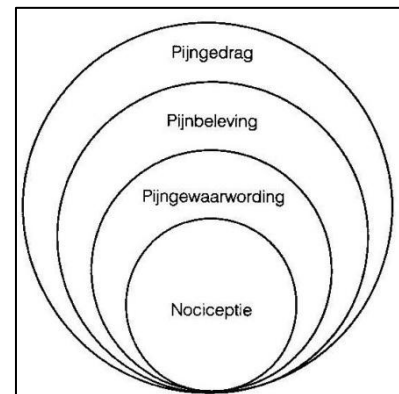
1.1.1 Weefselreactie op schade

Nociceptieve (pijnlijke) prikkels worden geleid via de vrije zenuwuiteinden van C-vezels en A-delta-vezels. Hun geleidingssnelheid verschilt, omdat C-vezels ongemyeliniseerd (langzaam-leidend) en A-delta-vezels wel gemyeliniseerd (snel-leidend) zijn. Perifere zenuwen blijken voor meer dan de helft te bestaan uit C-

vezels, 10-20% zijn A-delta-vezels en de rest vormen de snel-geleidende A-alfa- en A-beta-vezels. De precieze verhouding in een zenuw hangt samen met de geïnnerveerde structuur. Bij een schadelijke prikkel worden er zelden uitsluitend C- of A-delta-vezels geprikkeld. Meestal worden alle vezeltypen tegelijk geactiveerd volgens een bepaald patroon.

Bij een verwonding kunnen de waargenomen sensaties in twee fasen onderscheiden worden. Ten eerste wordt een felle, scherpe kortdurende en goed gelokaliseerde pijscheut waargenomen, die heel snel weer verdwijnt. Dit wordt ook wel primaire pijn genoemd. In de tweede fase wordt een doffe, vervelende, zeurende pijn waargenomen. Men spreekt hier van secundaire pijn. De snelle primaire pijn komt tot stand via de dun gemyeliniseerde A-delta-vezels. Deze pijn komt heel nauwkeurig overeen in tijd en plaats met de toegediende pijnlijke prikkel. De langzame secundaire pijn begint pas later en is bovendien langdurig en diffuus gelokaliseerd. Deze wordt doorgegeven via de ongemyeliniseerde C-vezels [3].

Volgens het zogenaamde model van Loeser (zie afbeelding 1) bestaat het fenomeen pijn uit vier verschillende aspecten, vertegenwoordigd in de vorm van vier cirkels [4]. Aan het begin staat de nociceptie, de perifere prikkeling van de op pijnlijke prikkels gespecialiseerde zenuwuiteinden. Als er alleen sprake is van nociceptie weet de persoon nog niet dat er 'pijn' aanwezig is. Vervolgens wordt de pijnlijke prikkel door het centrale zenuwstelsel



Afbeelding 1: Pijnmodel van Loeser

geregistreerd en de persoon wordt zich bewust van de pijn. Dit is de pijngewaarwording of pijsensatie. De derde cirkel geeft de pijnbeleving aan. Dit is het emotionele aspect van pijn en hoe de pijn door de betreffende persoon ervaren wordt. Hierbij spelen persoonlijke aspecten een belangrijke rol; bijvoorbeeld de persoonlijkheid van iemand, eerdere ervaringen met betrekking tot pijn, de betekenis die iemand aan de pijn geeft maar ook de omgeving van een persoon. Hieruit resulteert een bepaald pijngedrag. Dit is de manier hoe iemand met de pijn omgaat. Het pijngedrag wordt zowel bepaald door de soort waargenomen pijnlijke prikkel, maar wordt ook grotendeels bepaald door de manier van pijnbeleving. Vooral de laatste twee cirkels van Loeser; de pijnbeleving en het pijngedrag, spelen bij patiënten met een vorm van chronische pijn een belangrijke rol.

1.1.2 Indeling van pijn

Het zou heel mooi zijn als pijn ingedeeld zou kunnen worden volgens een ontstaansmechanisme, omdat de therapeutische maatregelen zich dan hierop kunnen richten. Bij acuut optredende pijn ten gevolge van een wond of ontsteking is dit wel mogelijk. Het probleem is echter dat er nog te weinig kennis en duidelijkheid is over de mechanismen van chronische pijn. Dit heeft tot gevolg dat er vele verschillende indelingen van pijn bestaan. Een eerste mogelijke indeling heeft betrekking op de lokalisatie van de pijn, maar dit geeft eigenlijk geen informatie over het ontstaansmechanisme van de pijn. Iets concreter is de indeling aan de hand van de plaats van de oorsprong van de pijn (somatogeen, viscerogeen, neurogeen of psychogeen) [3]. Een andere indeling gaat ervan uit dat pijn óf een somatische- óf een psychische oorzaak heeft en volgens dit criterium kan worden ingedeeld [3]. Deze indeling lijkt niet hanteerbaar, omdat bij alle soorten pijn zowel psychische- als ook somatische factoren een rol spelen. Ook de indeling in benigne en maligne pijn lijkt niet hanteerbaar, omdat er geen specifiek criterium voor deze indeling bestaat. Bovendien kan er een onderscheid gemaakt worden tussen nociceptieve en niet-nociceptieve pijn. Het hierbij gehanteerde criterium is het al of niet aanwezig zijn van schadelijke prikkels of weefselschade [3]. Dit speelt bij de keuze voor de verschillende therapeutische interventies een belangrijke rol. Vervolgens kan de pijn ook aan de hand van de tijdsduur in een acute of chronische pijn worden ingedeeld. Bij acute pijn is er vaak sprake van weefselschade en heeft de pijn een waarschuwingfunctie. Als de pijn langer dan drie maanden blijft bestaan, spreekt men van chronische pijn [3].

Heel belangrijk is het feit dat acute pijn niet hetzelfde is als nociceptieve pijn en aan de andere kant chronische pijn ook nociceptief kan zijn, bijvoorbeeld in het geval van chronische weefselschade zoals bij chronische artritis of kanker [3].

Desondanks neemt de kans op nociceptie af als de pijnklachten langer bestaan. Er zijn dus een aantal mogelijkheden om pijn volgens verschillende aspecten in te kunnen delen. De meeste indelingen die boven beschreven staan, zijn erg zwart-wit. Echter, de meeste problemen zijn een combinatie van verschillende aspecten. Dit is de reden waarom geen van de beschreven indelingen echt praktisch hanteerbaar is. Een indeling van pijn volgens het al of niet aanwezig zijn van het fenomeen centrale sensitisatie zou mogelijk wel meerwaarde voor de praktijk kunnen hebben, omdat hierbij naar het ontstaansmechanisme van de pijn wordt gekeken.

1.2 Centrale sensitisatie

Het fenomeen centrale sensitisatie is gebaseerd op de plasticiteit van neuronale structuren. Hierbij vinden op centraal niveau in het zenuwstelsel chemische-, structurele- en functionele veranderingen plaats, met als doel een effectiever werkend systeem. Het gevolg hiervan is een overgevoeligheid voor prikkels [5]. In het kader van acute pijnklachten is deze fysiologische reactie zeker zinvol om het genezingsproces te ondersteunen, maar in het geval van chronische pijn is een effectiever werkend systeem niet wenselijk en bij de afwezigheid van nociceptie zelfs inadequaats. Hoe dit fysiologisch te werk gaat is nog niet wetenschappelijk vastgelegd en de hypothesen zijn nog steeds in ontwikkeling; de basale theorie en verklaring erachter heeft de afgelopen jaren steeds meer vorm gekregen.

Tegenwoordig wordt in het algemeen ervan uit gegaan dat de volgende verschijnselen bij centrale sensitisatie optreden. Deze zijn 1. een verlaagde drempelwaarde voor pijn, zodat niet-pijnlijke prikkels als pijnlijk worden ervaren (allodynie), 2. een verhoogde gevoeligheid voor pijnlijke prikkels qua intensiteit en duur (hyperalgesie), 3. gewaarwording van pijn na afloop van de pijnlijke prikkel en 4. een pijnlijke lokale omgeving rond het gebied waar de nociceptie van afkomstig is, hoewel er geen sprake van een pijnlijke prikkel kan zijn (expansie van het receptieve veld) [6].

Er kunnen een drietal processen worden genoemd als men wil beschrijven hoe dit fysiologisch te werk gaat. Deze kunnen vrij snel op gang komen maar ze zijn ook reversibel [6]. Ten eerste vinden er plastische veranderingen in de synapsen van de dorsale hoorn van het ruggenmerg plaats: een hoge nociceptieve input leidt indirect tot activatie van intracellulaire enzymen, welke ionen kanalen en receptoren activeren, hun verdeling en functie veranderen en uiteindelijk de prikkelbaarheid verhogen [7]. Ten tweede treden er in een late fase ook veranderingen in de DNA-transcriptie in de dorsale hoorn op met als gevolg een in de oorsprong veranderde samenstelling en activiteit van verschillende structuren binnen de synapsen [7]. Ten derde wordt het pijn dempend systeem geremd (disinhibitie): er worden minder pijn dempende neurotransmitters in het ruggenmerg vrijgemaakt en het aantal pijn dempende interneuronen neemt af [7]. De gate-control theorie, beschreven door Melzack en Wall in 1965 [8], geeft een voorbeeld op welke manier pijninhibitie kan plaatsvinden. Zoals beschreven in het hoofdstuk *1.1.1 Weefselreactie op schade*, spelen er bij nociceptie verschillende soorten van neuronen een rol. Bij de gate-control theorie is cruciaal dat de snel-leidende A-beta-vezels, afkomstig van perifere mechanosensoren, via een interneuron in het ruggenmerg een dempende invloed kunnen uitoefenen op de langzaam-leidende C-vezels, afkomstig van perifere

nocisensoren [9]. Is dit onder normale omstandigheden het geval, bijvoorbeeld door toediening van een mechanische prikkel binnen hetzelfde segment, dan is de nocisensorische informatie naar supraspinaal minder sterk en het individu ervaart minder pijn. Bij hernieuwde nocisensorische input daarentegen, zijn de C-vezels in staat de dempende invloed weer te verminderen en het pijnsignaal sterker door te laten komen [9]. Daarnaast kan de pijn dempende activiteit door supraspinale factoren, zoals aandacht of hormonen, positief of negatief beïnvloed worden. Bij de diagnostiek van pijnklachten is het maken van onderscheid tussen nociceptieve pijn en pijn ten gevolge van centrale sensitisatie een belangrijke aspect. Vaak wordt ervan uitgegaan dat wanneer pijn chronisch is, er automatisch centrale sensitisatie aanwezig is en dat bij (sub-) acute pijn er geen sprake kan zijn van centrale sensitisatie. Dit is echter niet altijd het geval. Centrale sensitisatie is een proces dat erg vroeg na het ontstaan van pijnklachten kan optreden [10] en vaak de overgang van een (sub-) acute naar een chronische pijnproblematiek moduleert [11].

Bij sommige medische aandoeningen is centrale sensitisatie een inherent onderdeel van het fysiologisch proces. In tabel 1 wordt een overzicht gegeven van verschillende medische diagnoses waarbij centrale sensitisatie mogelijk een rol speelt.

Tabel 1: Medische diagnoses geassocieerd met centrale sensitisatie [10]*

Medische diagnose	Centrale sensitisatie is kenmerkend voor de aandoening	Centrale sensitisatie is aanwezig in een subgroep van de aandoening
Chronische lagerugklachten		X
Chronische whiplashgerelateerde stoornissen	X	
(Sub-) acute whiplashgerelateerde stoornissen		X
Temporomandibulaire disfuncties		X
Myofasciale pijnsyndromen		X
Artrose		X
Reumatoïde artritis		X
Fibromyalgie	X	
Chronisch vermoeidheidssyndroom	X	
Chronische hoofdpijn		X
Prikkelbare darmsyndroom	X	
*Overzicht gebaseerd op wetenschappelijke publicaties over het voorkomen van centrale sensitisatie bij de genoemde aandoening		

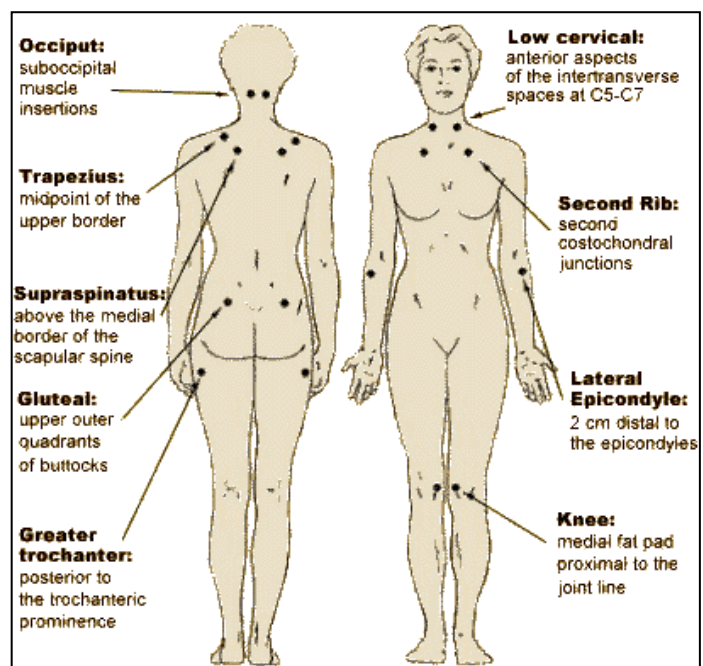
Bij verschillende chronische aandoeningen is centrale sensitisatie alleen in een subgroep aanwezig. Bij andere medische diagnoses blijkt centrale sensitisatie kenmerkend te zijn. Een van deze medische diagnoses is fibromyalgie. In

verschillende studies wordt aangegeven dat fibromyalgie nauw gerelateerd is aan de aanwezigheid van centrale sensitisatie en dat centrale sensitisatie kenmerkend is voor de aandoening fibromyalgie [10, 12, 13]. In deze scriptie willen we nader ingaan op centrale sensitisatie bij fibromyalgie omdat deze aandoening vaak voorkomt en omdat patiënten met fibromyalgie vaak verwezen worden naar de fysiotherapeut.

1.3 Ziektebeeld fibromyalgie

Fibromyalgie is een chronisch pijnsyndroom met een prevalentie van ongeveer 2% [14]. Bij vrouwen treedt fibromyalgie met een verhouding van 9:1 duidelijk vaker op dan bij mannen [15]. De reden voor deze geslachtsverhouding is niet duidelijk. Verschillende aspecten waaronder genetische-, hormonale- en externe factoren lijken hierbij een rol te spelen [15]. De leeftijdsgroep tussen de 20-50 jaar lijkt het meest kwetsbaar voor het ontwikkelen van fibromyalgie. Patiënten met fibromyalgie ondervinden pijn in de spieren, botten en gewrichten verdeeld over het hele lichaam en zijn verhoogd gevoelig op de zogenaamde 'tender points'. Dit zijn specifieke punten op het menselijk lichaam waar een patiënt met fibromyalgie heel erg

gevoelig op reageert bij aanraking. In 1990 heeft het American College of Rheumatology (ACR) een aantal classificatiecriteria voor het stellen van de diagnose 'fibromyalgie' opgesteld [16]. Deze classificatiecriteria zijn gebaseerd op de aanwezigheid van de bovengenoemde 'tender points'. Om de diagnose volgens deze classificatie te



Afbeelding 2: De 18 tenderpoints op het menselijk lichaam

kunnen stellen moet een andere organische oorzaak voor de aanwezige pijnklachten kunnen worden uitgesloten en moet de patiënt minstens op elf van de achttien beschreven 'tender points' (zie afbeelding 2) overgevoelig op druk reageren.

Bovendien moet de pijn verdeeld over het hele lichaam optreden; dit betekent dat de patiënt zowel axiaal, aan de rechter- en de linker lichaamshelft als ook in het boven- en onderlichaam pijn moet ervaren [16]. Maar omdat patiënten met fibromyalgie zich met een heel divers klachtenbeeld presenteren, voldoen 25% van de patiënten niet aan de criteria volgens de ACR, hoewel zij toch symptomen van fibromyalgie vertonen [16]. Om deze reden duurt het vaak lang tot er een duidelijke diagnose gesteld kan worden. De pijnklachten gaan vaak gepaard met andere symptomen zoals vermoeidheid, stijfheid van de gewrichten, hoofdpijnklachten, slaapstoornissen, concentratie- en geheugenstoornissen, depressie en angststoornissen [17]. Om deze reden heeft Wolfe et al 2010 [18] nieuwe classificatie criteria voor het stellen van de diagnose fibromyalgie ontwikkeld, die niet op de aanwezigheid van tender points baseren maar gericht zijn op de aanwezigheid van verschillende symptomen. De diagnose wordt gesteld aan de hand van de scores op de widespread pain index (WPI) en op de symptom severity scale (SS scale). De WPI meet op hoe veel verschillende lokalisaties op het lichaam de pijn gedurende één week optreedt. Bij de WPI is een score van nul tot negentien mogelijk. De SS scale bestaat uit twee onderdelen. Aan de ene kant wordt gemeten hoeveel problemen iemand ervaart met betrekking tot vermoeidheid, niet uitgerust wakker worden en cognitieve functies. Aan de andere kant wordt de mate waarin somatische symptomen optreden gescoord. Voor ieder item van beide onderdelen is een score van nul (geen problemen / geen symptomen) tot drie (problemen die de kwaliteit van leven verminderen / een groot aantal symptomen) mogelijk. In total is een score van nul tot twaalf op de SS scale mogelijk. De drie criteria van Wolfe et al voor het stellen van de diagnose fibromyalgie zijn; 1. Scores op de WPI en de SS scale van $[WPI \geq 7 \text{ en } SS \geq 5]$ of $[WPI 3-6 \text{ en } SS \geq 9]$, 2. de symptomen moeten ten minste drie maanden met dezelfde intensiteit optreden en 3. de pijn kan niet door een andere aandoening verklaard worden. Volgens de ACR zijn deze nieuwe criteria van goede methodologische kwaliteit en van betekenis voor de praktijk. In verschillende studies werd aangetoond dat bij het ontstaan van fibromyalgie centrale pijnprocessen, genetische veranderingen en externe factoren een rol spelen [14]; de laatste twee met ongeveer een even grote invloed [19]. Er kan een verandering van de centrale pijnmechanismen worden aangetoond, waardoor er een verhoogde gevoeligheid voor verschillende prikkels ontstaat. Dit wordt centrale sensitisatie genoemd. Tijdens de behandeling is het dan de vraag hoe met centrale sensitisatie om te gaan.

1.4 *Behandeling van fibromyalgie*

Ondanks groeiende wetenschappelijke kennis over de etiologie en pathologie van fibromyalgie is een genezing nog niet mogelijk [20]. Voor de aanpak bij fibromyalgie (ongeacht de factor centrale sensitisatie) staan tegenwoordig een aantal multidisciplinaire richtlijnen ter beschikking, opgesteld door verschillende instellingen zoals bijvoorbeeld de 'American Pain Society', de 'European League Against Rheumatism' of de 'Association of the Scientific Medical Societies' in Duitsland [21-23]. De multidisciplinaire behandelgrootheden bij fibromyalgie zijn; pijnvermindering, in stand houden of heropbouwen van het emotioneel evenwicht, verbetering van slaapkwaliteit en conditie (coördinatie, lenigheid, uithoudingsvermogen, kracht en snelheid) en het positief beïnvloeden ten aanzien van lichamelijke uitputting [24]. Een andere bron stelt veel meer de autonomie en de psycho-sociale factoren van de patiënt centraal en geeft anders leren denken, voelen en doen als doel van pijnrevalidatie aan [25]. De uiteindelijk nagestreefde behandeldoelen zijn afhankelijk van het individu, omdat het klachtenbeeld bij fibromyalgiepatiënten zich op diverse manieren kan uiten. De behandelmethode kan dus bij ieder patiënt verschillend zijn door het gekozen middel en de gekozen dosering van de interventie.

De middelen die de multidisciplinaire zorg ter beschikking heeft zijn divers in soort en effectiviteit en reiken van een farmacotherapeutische behandeling (door middel van antidepressiva) en psychische begeleiding tot fysiotherapeutische interventies (zoals oefentherapie, massage en educatie) [20, 26]. Een overzicht over de mogelijke interventies bij fibromyalgie, ongeacht de effectiviteit, is in tabel 2 weergegeven.

*Tabel 2:
Lijst van mogelijke multidisciplinaire interventies bij fibromyalgie [19, 20, 25]*

Therapieën en behandelingen:

- Cognitieve gedragstherapie
- Oefentherapie: aeroob, spierversterkend of mobiliserend
- Qi Gong, T'ai Chi en Yoga
- Balneotherapie
- (Spier-) Ontspanningstherapie
- Massagetherapie
- Acupunctuur
- Trigger point injectie
- Hypnotherapie
- Eye Movement Desensitization and Reprocessing (EMDR)
- Biofeedback

Multidisciplinaire middelen en aandachtspunten van de therapie:

- Multicomponente therapie
- Patiënteducatie
- Inzicht in beïnvloedende factoren
- Structuur in activiteit en rust
- Graded Exposure / Activity
- Re-integratie in werk
- Self-efficacy
- Systeembegeleiding
- Acceptance and Commitment Therapy
- Mindfulness
- Bevorderen van het lichaamsbewustzijn

Farmacotherapeutische middelen:

- Antidepressiva
- Tricyclische antidepressiva (pijnstillende werking)
- Pijnstillers
- Spierverslappers
- Anticonvulsants (tegen neuropathische pijnsyndromen en epileptische aanvallen)
- Opioïden

Ondanks de grote variatie aan middelen lijkt geen van deze middelen op het probleem van centrale sensitisatie aan te grijpen en dit op te lossen. Er kan wel een positieve invloed op andere probleemgebieden worden geconstateerd.

Lichte aerobe oefentherapie, cognitieve gedragstherapie of andere ontspannende methoden en laag gedoseerde farmacologische behandeling door middel van antidepressiva worden door de literatuur als dé basale vormen van therapie bij fibromyalgiepatiënten met het hoogste niveau van evidentie voor effectiviteit

beschouwd [27]. Het gebruik van massage, krachttraining, acupunctuur en balneotherapie heeft een matig niveau van evidentie [27]. Een multidisciplinaire aanpak bestaande uit meerdere middelen blijkt effectief te zijn; een meta-analyse van Häuser et al in 2009 [26] geeft een sterke evidentie voor de zogenaamde multicomponente therapie welke een positieve invloed op pijn, vermoeidheid, depressieve stemming, zelfvertrouwen en de lichamelijke fitheid van de patiënt. Deels zijn deze effecten ook op langere termijn zichtbaar. Twee systematische reviews van Häuser et al 2010 [20, 28] bevestigen dat de therapie minstens educatie of een andere psychologische therapie en een vorm van oefentherapie moet bevatten. Desondanks zijn er ook monotherapieën met een positieve invloed, zoals aerobe oefentherapie, balneotherapie, cognitieve gedragstherapie en verschillende aparte farmacologische middelen (namelijk amitriptyline, duloxetine en pregabalin) [21, 22, 29].

Fysiotherapie lijkt dus een belangrijke rol bij de behandeling van fibromyalgiepatiënten te spelen, omdat het een hele rij interventies ter beschikking heeft, onder andere de verschillende vormen van oefentherapie.

Een aerob oefenprogramma met een geringe tot matige intensiteit met een frequentie van twee tot drie keer per week gedurende ten minste vier weken leidt tot een significante afname van de pijn na de behandeling. Bovendien zijn er positieve verandering zichtbaar ten aanzien van een verminderde depressieve stemming, een verbeterde kwaliteit van het leven en een toegenomen lichamelijke fitheid gedurende de follow-up periode [28]. Training in het water of op het droge blijkt hierin geen verschil uit te maken. Spierversterkende oefenprogramma's moeten van een lichte intensiteit zijn om bij fibromyalgiepatiënten effectief te zijn [27].

Een belangrijk basisprincipe bij het behandelen van fibromyalgie patiënten is het vermijden van pijnsensaties na of tijdens de therapeutische activiteit [19, 30]. De reden hiervoor is het feit dat er bij deze patiëntengroep vaak sprake is van centrale sensitisatie, dus van een pathologisch veranderde pijnfysiologie in het centrale zenuwstelsel. Door de patiënt extra pijnprikkels te laten ervaren kan dit abnormaal proces worden onderhouden of zelfs worden verergerd [31, 32]. De fysiotherapeut heeft hierbij een moeilijke taak. Ten eerste is het uitvoeren van oefeningen met het lichaamsdeel waar de patiënt last van heeft vaak op zich al pijnlijk, waarbij de intensiteit helemaal nog niet hoog hoeft te zijn. Verder kunnen omgevingsfactoren, zoals bijvoorbeeld te koud water tijdens hydrotherapie, voor de patiënt als pijnlijke prikkel ervaren worden. Ten tweede zijn er ook persoonsgebonden factoren, die tot

extra pijnprikkels kunnen lijden, bijvoorbeeld specifieke nevenpathologieën zoals artrose of artritis van gewrichten, welke bij beweging pijn kunnen veroorzaken.

1.5 Probleemstelling

Met al deze factoren rekening te moeten houden is een groot probleem voor de fysiotherapeut. De fysiotherapeut moet daarom proberen binnen zijn methodisch handelen de centrale sensitisatie te beïnvloeden.

Hoewel er nog geen oplossingen voor dit fenomeen zijn gevonden en er op dit moment nog geen richtlijnen voor de behandeling bestaan, gaan we ervan uit dat er toch een invloed op de neurofysiologische veranderingen bij centrale sensitisatie uitgeoefend kan worden. Door dit literatuuronderzoek worden alle behandel mogelijkheden geïnventariseerd die hierop aangrijpen en waarbij de fysiotherapeut een rol kan spelen. Daarnaast zou de kennis van de symptomen die kenmerkend zijn voor centrale sensitisatie bij de fibromyalgiepatiëntengroep heel interessant en hulpzaam zijn om fibromyalgiepatiënten, bij wie een abnormaal functionerend pijnsysteem een rol speelt, te kunnen herkennen. Er worden alle symptomen van centrale sensitisatie die in de literatuur worden beschreven geïnventariseerd en beoordeeld in hoeverre ze daadwerkelijk kenmerkend zijn. Kenmerkend betekend dat de aanwezigheid van het betreffende symptoom in het geval van centrale sensitisatie bij fibromyalgiepatiënten aan de hand van wetenschappelijk onderzoek wordt bevestigd.

Dit leidt tot de volgende vraagstelling voor ons literatuuronderzoek:

Welke symptomen van centrale sensitisatie bij fibromyalgiepatiënten zijn kenmerkend voor deze dysregulatie en welke behandel mogelijkheden waarbij de fysiotherapeut een rol kan spelen, grijpen aan op centrale sensitisatie?

Hoofdstuk 2: Methode

In dit hoofdstuk wordt de methode van het systematisch literatuuronderzoek weergegeven, gebaseerd op de onderzoeksvraag: *Welke symptomen van centrale sensitisatie bij fibromyalgiepatiënten zijn kenmerkend voor deze dysregulatie en welke behandelmogelijkheden waarbij de fysiotherapeut een rol kan spelen, grijpen aan op centrale sensitisatie?*

2.1 Zoekstrategie

Om literatuur te zoeken werd er eerst een lijst opgesteld met databases. Uiteindelijk werden de volgende databases doorzocht: PubMed, Physiotherapy Evidence Database (PEDro), Turning Research Into Practice (TRIP) database, The Cochrane Library, Koninklijk Nederlands Genootschap voor Fysiotherapie (KNGF), Centraal Begeleidingsorgaan (CBO) en Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG). Daarnaast werden er een aantal trefwoorden gekozen. De gebruikte trefwoorden waren: central sensitization, central sensitisation, hyperexcitability, hypersensitivity, central sensitivity, clinical symptoms, physical therapy, behavior therapy, physical intervention, physical treatment. Bij het zoeken in PubMed werden deze trefwoorden zo veel mogelijk vervangen door adequate MeSH-termen. Deze MeSH-termen werden bij de andere Engelstalige zoekmachines PEDro, TRIP en Cochrane ook gebruikt. Voor de Nederlandstalige zoekmachines KNGF, CBO en NHG werden de trefwoorden in het Nederlands vertaald.

PubMed, PEDro, TRIP en Cochrane zijn aan de hand van de volgende twee zoekstrategieën en variaties ervan doorzocht;

1. Zoekstrategie voor het vinden van artikelen die de symptomen beschrijven:
(('central sensitization' OR 'central sensitisation' OR 'central sensitivity' OR 'hypersensitivity' OR 'hyperexcitability') AND 'Signs and Symptoms' [Mesh]) AND 'fibromyalgia' [Mesh].
2. Zoekstrategie voor het vinden van artikelen die de fysiotherapeutische behandelmogelijkheden beschrijven:
(('central sensitization' OR 'central sensitisation' OR 'central sensitivity' OR 'hypersensitivity' OR 'hyperexcitability') AND ('Physical Therapy Modalities' [Mesh] OR 'Behavior Therapy' [Mesh])) AND 'fibromyalgia' [Mesh].

2.2 *Selectiecriteria en selectieprocedure*

Tijdens het zoeken naar literatuur werden een aantal in- en exclusiecriteria gehanteerd. Hierbij werden twee limieten gebruikt. Als eerste limiet werd de taal aangegeven. Er werden alleen Engels-, Nederlands- of Duitstalige artikelen geïnccludeerd. Als tweede limiet werd aangegeven dat er alleen artikelen geïnccludeerd werden die in de laatste tien jaar zijn gepubliceerd. De reden hiervoor was het feit dat het onderwerp centrale sensitisatie pas in de afgelopen decennia in populariteit is gestegen en het belang ervan voor chronische pijnpatiënten duidelijker is geworden. Het aantal verschenen onderzoeken is in de afgelopen jaren om deze reden toegenomen. Omdat het doel van deze scriptie het samenstellen van de meest recente kennis is leek een limiet van tien jaar in deze context een zinvol keuze te zijn. De gevonden artikelen werden verdeeld over de twee beoordelaars; ieder abstract van de gevonden artikelen werd door één beoordelaar gelezen. Alleen artikelen met fibromyalgiepatiënten als doelgroep werden geïnccludeerd. Er werd gescreend op de inhoudelijke context, waarin de trefwoorden (zie 2.1 *Zoekstrategie*) werden gebruikt. Uit de abstract moest blijken dat de beschreven symptomen en behandelmogelijkheden werkelijk betrekking hadden op centrale sensitisatie, en niet enkel op fibromyalgie. Een artikel werd slechts geïnccludeerd als het op centrale sensitisatie gebaseerd was, of als de abstract suggereerde dat er op deze manier in het artikel op werd ingegaan. Een artikel werd ook geïnccludeerd als de abstract liet vermoeden dat de beschreven behandelmogelijkheid voor de fysiotherapeut een rol zou kunnen spelen. De gelezen abstracts werden vervolgens door de twee beoordelaars besproken. Aan de ene kant was het niet altijd eenduidig te bepalen of het wel/niet over de symptomen en behandelmogelijkheden met betrekking tot centrale sensitisatie ging. Aan de andere kant was het vaak moeilijk in te schatten of het daadwerkelijk behandelmogelijkheden waren die van belang zijn voor de fysiotherapeut. Samen werd definitief besloten of een artikel geïnc- of geëxcludeerd werd.

2.3 *Data-extractie*

Voor het extraheren van bruikbare gegevens werden de gekozen artikelen verdeeld over de twee beoordelaars. De artikelen werden gescreend op symptomen van centrale sensitisatie en behandelmogelijkheden die daarop aangrijpen en waarin de fysiotherapeut een rol zou kunnen spelen. Hiervoor werden er twee tabellen opgesteld; één tabel voor de symptomen (tabel 3) en één voor de behandelmogelijkheden (tabel 4). Deze zien er als volgt uit:

Tabel 3: Data-extractie symptomen

Symptomen van centrale sensitisatie	Bron / artikel	Onderzoeksopzet	Kwaliteit van het onderzoek
Symptoom (indien mogelijk door middel van een citaat en een stukje tekst om de stabiliteit van de uitspraak weer te geven).	Auteur, jaartal: Titel.	Gebruikte meetinstrumenten, relevante onderdelen van de testprocedure, evaluatieve middelen, relevant resultaat.	Onderzoeksdesign, aantal patiënten, aantal controles, selectie proefpersonen, randomisatie (ja/nee), blinding (ja/nee), validiteit en betrouwbaarheid (+/-/ geen uitspraak).

Tabel 4: Data-extractie behandel mogelijkheden

Doelstellingen bij centrale sensitisatie	Bron / artikel	Middel	Onderzoeksopzet	Kwaliteit van het onderzoek
Doelstelling (indien mogelijk door middel van een citaat en een stukje tekst om de stabiliteit van de uitspraak weer te geven).	Auteur, jaartal: Titel.	Middel wat voor de fysiotherapeut een rol kan spelen.	Gebruikte interventie, relevante onderdelen van de testprocedure, evaluatieve middelen, relevant resultaat.	Onderzoeksdesign, aantal patiënten, aantal controles, selectie proefpersonen, randomisatie (ja/nee), blinding (ja/nee), validiteit en betrouwbaarheid (+/-/ geen uitspraak).

De tweede rij van iedere tabel geeft weer op welke manier en met welke gegevens de tabellen worden ingevuld. In deze twee tabellen werd alle relevante informatie uit de literatuur op een overzichtelijke manier samengevat. Om de kwaliteit van het onderzoeksdesign te beoordelen werden de in de artikelen genoemde criteria (randomisatie, blinding, validiteit en betrouwbaarheid) telkens gescoord met aanwezig ja/nee of voldoende ja/nee.

2.4 Data-analyse

Ten eerste werden zowel alle in de literatuur gevonden symptomen als ook alle doelstellingen geïnventariseerd en in categorieën samengevat. Vervolgens werden de bronnen van de uitspraken nader bekeken. Ten aanzien van de symptomen werd een symptoom als kenmerkend geacht als het door tenminste twee onderzoeken met valide en betrouwbare meetmethoden en het gebruik van een controlegroep aangetoond wordt. Als de controlegroep via randomisatie wordt gevormd spreken we van een randomized controlled trial (RCT), zo niet spreken we van een

controlled trial (CT). Voldeed een onderzoek niet aan dit criterium was het twijfelachtig of het beschreven symptoom een kenmerk van centrale sensitisatie is. Desondanks werd aan de hand van de methodologische criteria een afweging over de betekenis van het desbetreffende symptoom genomen. Als een symptoom maar door één goed onderzoek werd beschreven heeft het meer betekenis dan als er meerdere bronnen voor dit symptoom waren die helemaal geen onderzoek hebben uitgevoerd. Ook ten aanzien van de behandelmogelijkheden werd naar het studiedesign, de validiteit en betrouwbaarheid van de onderzoeken resp. metingen gekeken die tot een bepaalde uitspraak waren gekomen. Op basis hiervan werd de relevantie van de gebruikte interventie voor de fysiotherapeut beoordeeld.

Hoofdstuk 3: Resultaten

In dit hoofdstuk worden de gevonden resultaten van de literatuurstudie beschreven.

De symptomen en behandelmogelijkheden worden hierbij apart behandeld.

Op basis van de zoekstrategie binnen alle databases werden voor de symptomen van centrale sensitisatie bij fibromyalgiepatiënten uiteindelijk 131 artikelen gevonden en voor de behandelmogelijkheden waarin de fysiotherapeut een rol kan spelen, werden 24 artikelen gevonden. Op basis van de beoordeling van de titel en de abstracts bleven er voor de symptomen 34 artikelen over en voor de fysiotherapeutische behandelmogelijkheden vier artikelen.

3.1. Symptomen

Na het lezen van de gehele tekst bleven uiteindelijk twintig artikelen met betrekking tot symptomen over, waarvan wij de gegevens hadden gebruikt. Door reference tracking werden nog negen artikelen toegevoegd, zodat de resultaten uiteindelijk op 29 artikelen baseerden. De elf gevonden onderzoeken worden in dit hoofdstuk kort beschreven, terwijl de achttien artikelen, die hun uitspraken niet op zelf uitgevoerd onderzoek baseren, niet nader worden toegelicht. Een overzicht van alle artikelen en een samenvatting van ieder onderzoek zijn te vinden in bijlage 1.

De in de literatuur gevonden symptomen van centrale sensitisatie kunnen in negen categorieën worden samengevat waarbij symptomen die alleen in één artikel werden genoemd onder het kopje 'overige' zijn samengevat:

- hyperalgesie met als subgroepen verlaagde drempelwaarde en temporele summatie,
- allodynie,
- perifere nociceptieve input,
- verlengde na-sensaties,
- lokalisatie van pijn / expansie van pijn-receptieve velden,
- vermoeidheid,
- slaapstoornissen,
- co-morbiditeiten en
- overige.

3.1.1 Hyperalgesie

Een in de literatuur vaak genoemd symptoom was hyperalgesie. Onder hyperalgesie verstaat men een overgevoeligheid voor pijnlijke prikkels, waardoor de pijnlijke prikkel nog pijnlijker aanvoelt. Er zijn verschillende vormen van prikkels

waarvoor iemand hyperalgetisch kan worden, bijvoorbeeld thermale- en mechanische stimuli. In plaats van hyperalgesie werden in de literatuur ook vaak de termen 'widespread hypersensitivity to pain' and 'greater sensitization to painful stimuli' gebruikt. De neurofysiologische processen die hieraan ten grondslag kunnen liggen zijn ten eerste een verlaagde drempelwaarde voor pijn, dit betekent dat er bij een pijnlijke stimulus van relatief geringe intensiteit al veel pijn wordt waargenomen. Ten tweede is er sprake van temporele summatie van secundaire pijn, dit betekent dat het secundaire neuron nog niet terug tot rust is gekomen wanneer de volgende prikkel binnenkomt. De werking van de vorige prikkel is dus nog niet afgelopen, waardoor er, als dit een aantal keren gebeurt, een opstapeling van effecten teweeg wordt gebracht. Tijdens de literatuurstudie werden er in totaal twaalf artikelen [13, 31-41] gevonden, die aangeven dat hyperalgesie kenmerkend is voor centrale sensitisatie, waarvan drie CT's [31, 40, 41] die betrekking hebben op temporele summatie als onderliggend neurofysiologisch proces. Twee van deze onderzoeken [31, 41] waren gericht op temporele summatie van secundaire pijn bij thermale stimuli en één onderzoek [40] was gericht op mechanische druk. Alle drie de onderzoeken vergeleken fibromyalgiepatiënten met een controlegroep met gezonden. In de CT van Staud et al 2007 [41] scoorden de fibromyalgiepatiënten bij de intensiteit van de in stand houdende thermale stimuli aan de hand van de Numerical Pain Scale (NPS) hoger dan de controlegroep. In dit onderzoek werd er door middel van een computergecontroleerde thermale prikkel afwisselend tien keer de linker- en rechter duim en grote teen met een vooraf bepaalde individuele intensiteit van 50 ± 5 op de NPS gestimuleerd. Er werden 26 fibromyalgiepatiënten en 23 gezonde controlepersonen getest. Over de validiteit en betrouwbaarheid van dit onderzoek werd er door de auteurs geen uitspraak gedaan. De CT van Staud et al 2008 [31] liet zien dat fibromyalgiepatiënten en de controlegroep bij thermale stimulatie van de C-vezels dezelfde pijndrempel hebben, maar dat bij fibromyalgiepatiënten een lagere temperatuur van de thermale prikkel al leidt tot dezelfde mate van temporele summatie van secundaire pijn. Er werd bij veertien fibromyalgiepatiënten en negentien gezonde controlepersonen een warmte stimulus op de palmaire zijde van de handen toegediend. Hierbij werd ten eerste een pijnvrije basistemperatuur voor de vervolgmetingen bepaald. Vanuit deze werd door een continue opbouw van de temperatuur de pijndrempelwaarde voor warmte getest. Vervolgens werd een herhaaldelijke warmteprikkeling van de basistemperatuur met een bepaalde frequentie toegediend en de waargenomen intensiteit van de prikkeling aan de hand van de NPS of Visual Analogue Scale (VAS) geëvalueerd. De uitkomsten van dit onderzoek suggereerden dat er bij fibromyalgiepatiënten

veranderingen van de centrale temporele summatie plaats vinden. Er werd geen uitspraak gedaan over de validiteit of betrouwbaarheid van de gehanteerde meetinstrumenten of meetmethode. In de CT van Staud et al 2003 [40] scoorden de twaalf onderzochte fibromyalgiepatiënten de intensiteit van de toegediende mechanische stimulus op de VAS significant hoger dan de 22 gezonde proefpersonen van de controlegroep. De mechanische druk werd door middel van een computergestuurde sonde op de spierbuik van de m. flexor digitorum toegediend. Vanuit dit onderzoek werd geconcludeerd dat er bij fibromyalgiepatiënten temporele summatie van secundaire pijn plaats vindt. De auteurs gaven geen informatie over de validiteit of betrouwbaarheid van de gehanteerde meetinstrumenten of meetmethode. Van de twaalf artikelen waren er twee artikelen [31, 39] die het fenomeen van hyperalgesie op verlaagde drempelwaardes baseerden, de andere artikelen gingen niet specifiek op de onderliggende neurofysiologische mechanismen in. Samenvattend kan worden gezegd dat hyperalgesie voor thermale- en mechanische prikkels als kenmerkend voor centrale sensitisatie kan worden beschouwd: drie CT's bevestigden temporele summatie van secundaire pijn als onderliggend neurofysiologische processen van hyperalgesie.

3.1.2 Allodynie

Daarnaast bestaat er ook de mogelijkheid om voor niet pijnlijke prikkels overgevoelig te raken en als gevolg hiervan toch pijn te ervaren. Dit fenomeen noemt men allodynie. Er werden zes artikelen [13, 32, 33, 36, 39, 42] gevonden, waarvan één CT [42] concludeerde dat allodynie een kenmerk van centrale sensitisatie is. Desmeules et al 2003 [42] voerden een onderzoek uit naar de drempelwaarden van de Nociceptive Flexion Reflex (NFR) bij fibromyalgiepatiënten. De NFR is een meetbare contractie van een spier als reactie op een pijnlijke stimulus. In het onderzoek vond er een stimulatie van de n. suralis achter de laterale malleolus met 30 tot 40 herhalingen plaats door middel van elektrische prikkels met een duur van 0,5 milliseconden en een intensiteit van één tot 100 mA. De elektromyografische reflexen werden door twee elektroden op de m. biceps femoris-pees gemeten en moesten tussen de 90 en 250 milliseconden na de stimulatie met een sterkte van minstens 0,5 mV/ms optreden. De subjectief ervaren pijn werd door de 85 fibromyalgiepatiënten en 40 gezonde controlepersonen op de NRS (0 tot 10), op een sensitieve- en op een affectieve schaal (beide 0 tot 7) gescoord. Hierbij concludeerde men dat de NFR drempelwaarde bij fibromyalgiepatiënten significant lager was dan bij de controlegroep. Op basis van hun onderzoek gaven ze voor het

testen van de NFR een afkapwaarde van $<27,6$ mA aan voor de intensiteit van de elektrische prikkel omdat dit zou leiden tot een voldoende sensitiviteit van 73% en een goede specificiteit van 80% voor het herkennen van centrale allodynie bij fibromyalgiepatiënten. Over de betrouwbaarheid van de gehanteerde meetinstrumenten en meetmethode werd er geen uitspraak gedaan. De andere vijf artikelen baseerden hun uitspraak niet op een beschreven onderzoek. Samenvattend kan worden gezegd dat het twijfelachtig is of allodynie daadwerkelijk als een kenmerk van centrale sensitisatie kan worden beschouwd, omdat er maar één CT [42] centrale allodynie bij fibromyalgiepatiënten heeft onderzocht.

3.1.3 Perifere nociceptieve input

Een recente en veel beschreven theorie geeft de aanwezigheid van perifere nociceptieve input als uitlokkende en in standhoudende factor van centrale sensitisatie weer. Dit betekent dat er een constante prikkeling vanuit de periferie plaats vindt, wat enerzijds leidt tot centrale sensitisatie en anderzijds deze in stand houdt. Er werden negen artikelen [31, 32, 43-49] gevonden die deze stelling bevestigen, waarvan twee RCT's [45, 47] en vier CT's [41, 44, 48, 49]. Vijf artikelen [43, 44, 46, 48, 49] beschouwden Myofascial Trigger Points (MTrPs) als een mogelijk uitlokkende en in standhoudende factor van centrale sensitisatie. Liptan 2010 [46] noemde behalve de MTrPs ook een ontstekingsproces van de fasciën als een mogelijk bron van perifeer nociceptieve input. Deze laatste hypothese was gebaseerd op twee studies die speciale immuno-histochemische kleurtechnieken voor het vinden van veranderingen van het intramusculaire bindweefsel hebben gebruikt, maar werd hierdoor niet duidelijk bevestigd. De onderliggende onderzoeken werden in dit artikel niet verder toegelicht. Uit de CT van Alonso-Blanco et al 2011 [44] was te zien dat de 44 onderzochte patiënten met fibromyalgie gemiddeld elf MTrPs hadden, waarvan gemiddeld tien actief waren in vergelijking met alleen latente MTrPs bij de 50 gezonde controlepersonen. Een MTrPs was actief als er een lokale of referred pijnsensatie werd aangegeven en indien de pijn werd herkend als de pijn die iemand altijd heeft. De criteria voor een latente MTrPs waren hetzelfde, maar hierbij ontstond de pijn niet spontaan. Bovendien werd in het onderzoek aangetoond dat patiënten met een verlaagde drempelwaarde voor drukpijn, welke door middel van een elektrisch algometer werd getest, ook meer actieve MTrPs hadden. Daarnaast werd de lokale en referred pain van actieve MTrPs voor 100% op de zelfde lokalisatie ervaren als de algehele spontane pijn, wat betekend dat er een grote kans bestaat dat de algehele spontane pijn door de lokale en referred pijn vanuit de actieve MTrPs werd uitgelokt. Uiteindelijk kwam het

onderzoek tot de conclusie dat de nociceptieve input van de actieve MTrPs mogelijk leidt tot centrale sensitisatie bij fibromyalgiepatiënten. De in het onderzoek gebruikte elektrische algometer had een hoge betrouwbaarheid, terwijl er over de validiteit van de gehanteerde meetinstrumenten en meetmethode geen uitspraak gedaan werd. Een dubbel geblindeerde RCT van Staud et al 2009 [45] heeft de drempelwaarden van de drukpijn bij 28 fibromyalgiepatiënten en 22 gezonde controlepersonen gemeten. Er vond gedurende 30 minuten een constante stimulatie van de tender point op de m. trapezius plaats met een constante individueel waargenomen intensiteit van vier $\pm$ 0,5 op de VAS. In deze 30 minuten kreeg de onderzoeksgroep een injectie van één procent lidocaine en de controlegroep een placebo-injectie in de m. trapezius tender point. Aanvullend op de mechanische prikkel op de m. trapezius werd vijf minuten na de injectie een thermale prikkel (met een vooraf aan de injectie waargenomen intensiteit van vier $\pm$ 0,5 op de VAS) gedurende tien seconden op de ipsilaterale onderarm toegediend. De thermale prikkel werd drie keer door middel van een thermode gedurende tien seconden toegediend. De waargenomen intensiteit van de thermale prikkel werd meteen na afloop van de stimulus op de VAS gescoord. Uit dit onderzoek was te zien dat de drukpijnscore op de m. trapezius zowel na de injectie van lidocaine- als ook van de placebo-injectie daalde. Dit betekent dat er een centraal effect heeft plaats gevonden. Na de injectie van lidocaine op de MTrPs toonden de patiënten wel significant minder hyperalgesie voor de bijkomende thermale stimulus, ook in vergelijking met de placebo-injectie. Het onderzoek kwam tot de conclusie dat bij een vermindering van de nociceptieve prikkeling van de tender points de hyperalgesie voor thermale stimuli bij fibromyalgiepatiënten afneemt. Er werd geen uitspraak gedaan over de validiteit of betrouwbaarheid van de gehanteerde meetinstrumenten of meetmethode. Een CT van Staud et al 2008 [31], met betrekking tot de pijndrempelwaarde voor warmte, kwam tot de conclusie dat bij fibromyalgiepatiënten een lagere temperatuur al leidt tot dezelfde mate van temporele summatie van secundaire pijn en dat een abnormale input vanuit overgevoelige perifere nociceptoren resulteert in centrale sensitisatie. Dit onderzoek is in hoofdstuk 3.1.1 *Hyperalgesie* beschreven. In de RCT van Affaitati et al 2011 [47] werd bij 68 patiënten met fibromyalgie en myogene klachten vanuit MTrPs en 56 patiënten met fibromyalgie en gewrichtsklachten het effect van lokale actieve behandeling vergeleken met een placebo behandeling. Er kon worden aangetoond dat de pijnintensiteit in de fibromyalgiegroep na een actieve lokale behandeling verminderde en alle pijndrempelwaardes op de trigger points en op de niet-pijnlijke zijde waren verhoogd. Hieruit concludeerden de auteurs dat perifere lokale pijn vanuit de spieren of gewrichten een significante invloed heeft op

het ontstaan van centrale sensitisatie bij fibromyalgiepatiënten. Over de validiteit en betrouwbaarheid van de gehanteerde meetinstrumenten of meetmethode werd er geen uitspraak gedaan. In de CT van Cakit et al 2010 [48] werd onderzocht hoe vaak patiënten met chronische cervicale myofasciale pijn (CMP) ook kenmerken van fibromyalgie vertonen. Uit het onderzoek van 93 patiënten met CMP en 30 gezonde controlepersonen kwam naar voren dat een kwart van de patiënten met CMP ook kenmerken van fibromyalgie liet zien. Hieruit werd geconcludeerd dat CMP als perifere, pijn uitlokkende factor de centrale sensitisatie bij fibromyalgiepatiënten kan veroorzaken of de symptomen hiervan kan verergeren. Over de validiteit en betrouwbaarheid van de gehanteerde meetinstrumenten en meetmethode werd geen uitspraak gedaan. De CT van Ge et al 2009 [49] was gericht op de drempelwaarden voor drukpijn en het patroon van de lokale- en referred pijn tijdens manuele palpatie op dertien bilaterale punten op de m. trapezius. De 22 fibromyalgiepatiënten toonden bilateraal multiple actieve MTrPs, terwijl de 22 gezonde testpersonen van de controlegroep geen actieve MTrPs hadden. Bovendien kwam het beeld van de lokale- en referred pijn overeen met de constant aanwezige pijn van de nek- en schouderregio bij patiënten met fibromyalgie. Dit onderzoek leed tot de conclusie dat MTrPs een bron van perifere nociceptieve input zijn, welke leiden tot het ontstaan van centrale sensitisatie. Er werd geen uitspraak gedaan over de validiteit of betrouwbaarheid van de gehanteerde meetinstrumenten of meetmethode.

Samenvattend kan worden gezegd dat een vorm van perifere nociceptieve input een heel belangrijke rol speelt bij het ontstaan en het in stand houden van centrale sensitisatie. De aanwezigheid van actieve MTrPs is kenmerkend voor centrale sensitisatie, iets wat door twee RCT's en vier CT's werd bevestigd.

3.1.4 Verlengde na-sensaties

Een ander in de literatuur veelvuldig beschreven symptoom zijn de verlengde na-sensaties. Het is normaal dat na het stopzetten van de toegediende prikkel de sensaties nog even aanhouden, maar in het geval van centrale sensitisatie blijven deze na-sensaties langer bestaan. Een mogelijke verklaring hiervoor is de aanwezigheid van temporele summatie van secundaire pijn bij centrale sensitisatie. Hierdoor worden, zoals bij hyperalgesie beschreven, de effecten van de binnenkomende prikkels opgestapeld. Als er temporele summatie plaats vindt, duurt het dus ook langer dan normaal tot dat dit effect weer verdwenen is, omdat de hoeveelheid neurotransmitters in de synapsen tussen het primaire en secundaire neuron groter is. Het duurt daarom langer tot dat ieder neurotransmitter zich aan

een receptor heeft gebonden en vervolgens weer in het presynaptische membraan wordt opgenomen. Er waren zeven artikelen [13, 31, 32, 40, 41, 50, 51], waarvan drie CT's [40, 41, 50], die verlengde na-sensaties beschreven. Door deze onderzoeken werd zowel aangetoond dat de na-sensaties bij aanwezigheid van centrale sensitisatie van significant langere duur zijn, maar ook met een grotere intensiteit worden waargenomen vergeleken met een controlegroep. In de CT van Staud et al 2003 [40] werd bij twaalf fibromyalgiepatiënten en 22 gezonde controlepersonen de reactie op mechanische druk, toegediend door middel van een algometer, op de spierbuik van de m. flexor digitorum op beide onderarmen aan de hand van de VAS vijftien en 60 seconden na de laatste stimulus geëvalueerd. Dit onderzoek liet zien dat bij fibromyalgiepatiënten de na-sensaties significant langzamer daalden dan bij de controlegroep, hoewel er geen concrete duur van de na-sensaties werd aangegeven. Er werd in dit artikel geen uitspraak over de validiteit en betrouwbaarheid van de gehanteerde meetinstrumenten en meetmethode gedaan. Staud et al 2007 [41] deden onderzoek naar de na-sensaties van thermale prikkels, die door middel van een computer afwisselend op de rechter- en linker duim en grote teen bij 26 fibromyalgiepatiënten en 23 gezonde controlepersonen werden toegediend. De evaluatie vond plaats aan de hand van de NPS vijftien en 30 seconden na stopzetten van de laatste stimulus. Uit dit onderzoek bleek ook dat de na-sensaties binnen de fibromyalgiegroep significant langzamer daalden dan bij de controlegroep, maar er werd geen concrete duur van de ervaren na-sensaties in de onderzoeksgroepen aangegeven. De auteurs deden geen uitspraak over de validiteit en betrouwbaarheid van de gehanteerde meetinstrumenten en meetmethode. De CT van Staud et al 2007 [50] had een vergelijkbare onderzoeksopzet, maar in plaats van de thermale prikkel werd er een mechanische stimulus toegediend en de ervaren na-sensaties werden vijftien seconden en 30 seconden na het stopzetten van elke serie van mechanische stimulatie door middel van de VAS (0 tot 10) geëvalueerd. Vanuit een ervaren prikkelintensiteit van een gemiddeld VAS-score van 4,49 was de score bij de fibromyalgiepatiënten na vijftien seconden met 1,02 afgenomen en was na 30 seconden met 0,35 punten verder gedaald. De controlegroep startte bij een gemiddelde waarde van 0,98 en daalde in stappen met 0,86 en 0,09. Dit onderzoek liet zien dat zowel de elf onderzochte fibromyalgiepatiënten als de twaalf gezonde controlepersonen na-sensaties hebben ervaren. De gemeten intensiteit van deze na-sensaties bij fibromyalgiepatiënten namen echter duidelijk langzamer af in vergelijking met de controlegroep. Alle proefpersonen die deelnamen aan dit onderzoek waren geblindeerd, maar er werd geen uitspraak over de validiteit en

betrouwbaarheid van de gehanteerde meetinstrumenten en meetmethode gedaan. Het artikel van Yunus et al 2007 [13] gaf ook een beschrijving over de aard van de ervaren na-sensaties bij centrale sensitisatie; namelijk een onaangenaam, scherp, pulserend en doof gevoel. Er werd in dit artikel geen onderzoek beschreven waarop zij hun stellingen baseerden.

Samenvattend kan aan de hand van verschillende studies worden aangetoond dat zowel fibromyalgiepatiënten als ook de controlegroepen bij toediening van mechanische- of thermale stimuli na-sensaties ervaren. Verlengde na-sensaties zijn kenmerkend voor centrale sensitisatie, iets wat door drie CT's werd bevestigd. Concrete waardes over de duur van de ervaren na-sensaties waren er op dat moment in de literatuur niet te vinden. Een hogere intensiteit van de ervaren na-sensaties werd maar door één CT beschreven en is dus niet kenmerkend voor centrale sensitisatie.

3.1.5 Lokalisatie van pijn / expansie van pijn-receptieve velden

Patiënten met fibromyalgie ervaren hun pijnklachten niet alleen op de plek waar de prikkel wordt toegediend, maar vaak op een groter lichamelijk gebied. Men spreekt daarom van vergrote pijn-receptieve velden. Er waren zes artikelen [13, 31-34, 37] die een uitspraak deden over de lokalisatie van de pijn bij centrale sensitisatie, zonder er onderzoek naar te hebben gedaan. De aanwezigheid van vergrote pijn-receptieve velden werd door drie van deze artikelen [31, 33, 34] als kenmerkend beschreven, maar niemand deed er onderzoek naar. Daarnaast gaven er ook drie artikelen [13, 32, 33] aan dat de pijn niet op de lichaamshelft wordt ervaren waar de prikkel wordt toegediend. Ook hier werden geen onderzoeken aan ten grondslag gelegd. Kindler et al 2011 [33] gaf bovendien aan dat de pijn ook op andere plaatsen dan op de typische lokalisaties van de tender points optreedt, maar ook zonder hiernaar onderzoek te hebben gedaan.

Omdat er geen enkel onderzoek werd gedaan, kan geen van deze uitspraken als kenmerkend voor centrale sensitisatie bij fibromyalgiepatiënten worden beschouwd.

3.1.6 Vermoeidheid

Het symptoom vermoeidheid geeft aan dat de patiënt zich heel vaak moe voelt, maar dit zegt op zich nog niets over de kwaliteit van de slaap. Smith en Barkin 2010 [36] en Lundeberg en Lund 2007 [38] noemden vermoeidheid als kenmerk voor centrale sensitisatie en Yunus 2007 [13] stelde dat er enig bewijs is voor een samenhang van centrale sensitisatie en vermoeidheid, maar aan deze stellingen werden er geen onderzoeken ten grondslag gelegd.

Vermoeidheid kan niet als kenmerk van centrale sensitisatie bij fibromyalgiepatiënten worden beschouwd.

3.1.7 Slaapstoornissen

Een artikel van Lundeberg en Lund 2007 [38] noemde slaapstoornissen als symptoom van centrale sensitisatie en Yunus 2007 [13] gaf aan dat er een relatie bestaat tussen slechte slaapkwaliteit en centrale sensitisatie, maar hiernaar was er ook geen onderzoek verricht.

Slaapstoornissen zijn niet kenmerkend voor centrale sensitisatie bij fibromyalgiepatiënten.

3.1.8 Co-morbiditeiten

Een onderzoek van Aggarwal et al 2005 [52] stelde dat er een coïncidentie van verschillende chronische pijnsyndromen bestaat. Aan de hand van een vragenlijst werden 2299 mensen met een leeftijd van achttien tot 75 jaar uit de algehele populatie in Noord-West Engeland onderzocht. Deze vragenlijst heeft zowel demografische aspecten als ook informatie over chronische pijnsyndromen en hiermee geassocieerde factoren zoals angst, depressie, slaapstoornissen en somatische symptomen in kaart gebracht. Daarnaast gaven Cassisi et al 2008 [53] aan dat er mogelijk een aantal nevenpathologieën, zoals problemen van de circulatie, spijsvertering enz., ook onderdeel uit kunnen maken van het, zoals in het onderzoek genoemde 'Central Sensitivity Syndrome'.

Voor geen van de genoemde aandoeningen kan gesteld worden dat een verhoogde prevalentie samen met centrale sensitisatie bij fibromyalgie voorkomt.

3.1.9 Overige

Er werden tijdens de literatuurstudie twee artikelen [32, 51] gevonden die aangeven dat verschillende pijnmedicatie, zoals opiaten, centrale sensitisatie niet kunnen verbeteren of het zelfs verergeren. Onderzoek hiernaar ontbreekt.

Bovendien werden er in andere artikelen nog een aantal symptomen zoals 'alterations of cognitive/mood' [36], 'associated symptoms zoals anxiety, sleep disorder, fatigue, irritable bowel syndrome, bladder instability' [37], 'increased sympathetic activity' [13] en 'dysesthesia' [13] genoemd en door elk onderzoek afzonderlijk beschreven.

Geen van deze genoemde symptomen is kenmerkend voor centrale sensitisatie bij fibromyalgie.

3.2 Behandel mogelijkheden

Tijdens de data-extractie voor de fysiotherapeutische behandel mogelijkheden werd de informatie van drie artikelen [11, 54, 55] gebruikt. Door reference tracking werden er nog vijf artikelen [32, 34, 38, 45, 56] toegevoegd, zodat de resultaten uiteindelijk op acht artikelen gebaseerd zijn. De twee gevonden onderzoeken worden in de resultaten kort beschreven, terwijl de zes artikelen, die hun uitspraken niet op zelf uitgevoerd onderzoek baseren, niet nader worden toegelicht.

In de literatuur wordt naast specifieke behandel mogelijkheden vooral op doelstellingen voor de behandeling ingegaan die in het kader van centrale sensitisatie zinvol zijn. In het volgende hoofdstuk worden de gevonden doelstellingen samen met genoemde interventies gepresenteerd en in de discussie wordt op aanvullende, mogelijke fysiotherapeutische interventies ingegaan. De in de literatuur gevonden doelstellingen bij centrale sensitisatie kunnen in vijf categorieën worden samengevat:

- verminderen van de nociceptieve respons (centrale desensitisatie),
- reductie van perifere nociceptieve input, vooral vanuit de spieren,
- verminderen van inadequate gedachten ten aanzien van chronische pijn,
- verbetering van de slaapkwaliteit en
- behandeling van oorzakelijke factoren.

3.2.1 Verminderen van de nociceptieve respons (centrale desensitisatie)

Bij het verminderen van de nociceptieve respons wordt het gedysreguleerde pijnsysteem zodanig beïnvloedt dat de patiënt minder pijn ervaart. Een manier waarop dit bijvoorbeeld kan gebeuren is een cognitief-gedragsmatige benaderingswijze van de patiënt. Een cognitief-gedragsmatige therapie is gebaseerd op anders leren denken, voelen en doen, waarbij voorlichting en educatie, indeling van activiteit / rust en ontspanning enkele voorbeelden van onderdelen binnen deze therapievorm zijn. De hier genoemde onderdelen kunnen allemaal door de fysiotherapeut toegepast worden. Er is één RCT die het positief effect van cognitief-gedragsmatige therapie als interventie bij centrale sensitisatie bevestigde [54]. In dit onderzoek werd als maat voor de nociceptieve respons bij zeventien patiënten en vijftien controlepersonen voor en na de interventie de drempelwaarde van de Nociceptieve Flexion Reflex (NFR) in de m. biceps femoris bij prikkeling van de n. suralis gemeten. Het protocol voor de meting was gestandaardiseerd en gevalideerd, maar over de betrouwbaarheid werd geen uitspraak gedaan. De effectbeoordelaar was geblindeerd. Na de interventie was de NFR-drempelwaarde bij de patiëntengroep significant hoger. Als

verklaringsmechanisme noemden de onderzoekers de mogelijkheid dat de cognitief-gedragsmatige therapie door veranderde denkprocessen nociceptie zou kunnen beïnvloeden, omdat afdalende inhiberende banen ge(re-)activeert worden en de nociceptieve transmissie in het ruggenmerg verminderd wordt [54]. Samen met Finan en Zautra 2010 [55] gaven ze desondanks de noodzaak van studies aan die de directe effectiviteit van cognitief-gedragsmatige therapie op plastische veranderingen in de hersenen testen. Drie andere artikelen [32, 34, 56] gaven een verbeterend effect van cognitief-gedragsmatige therapie als interventie bij centrale sensitisatie aan, maar zonder er enig onderzoek na te hebben gedaan.

Samenvattend kan aan de hand van één RCT en vier artikelen zonder eigen onderzoek geconcludeerd worden dat de cognitief-gedragsmatige therapie een bekende en volgens Ang et al 2010 [54] een positief werkende interventie bij fibromyalgiepatiënten met centrale sensitisatie is, waarbij door een significante verhoging van de pijndrempelwaarde de gevoeligheid voor pijn afneemt.

3.2.2 Reductie van perifere nociceptieve input

Het reduceren van de perifere nociceptieve input, vooral vanuit de spieren, is een verder doelstelling bij de therapie van fibromyalgiepatiënten met centrale sensitisatie. Deze doelstelling werd door drie artikelen, waarvan één RCT, ondersteund. De RCT was een gerandomiseerde, dubbel-geblindeerde en placebo-gecontroleerde studie, uitgevoerd bij 28 patiënten en 22 gezonde controlepersonen [45]. Na de injectie van een lokaal anaestheticum in de m. trapezius tender point reageerden patiënten op de hitteprikkel, toegediend op de onderarm, met significant minder hyperalgesie. Over de validiteit en betrouwbaarheid werd geen uitspraak gedaan. De auteurs concludeerden dat reductie van impuls input van spierweefsel ten minste gedeeltelijk distale thermale hyperalgesie normaliseert. De andere twee artikelen gaven fysieke therapie [32], manuele fysiotherapie en mobilisatie van weke delen [11] aan als mogelijke middelen bij deze doelstelling. Onder fysieke therapie wordt de behandeling door middel van bijvoorbeeld warmte of koude toediening of elektrische therapie verstaan. Met manuele fysiotherapie werden volgens Nijs en Houdenhove 2009 [11] in deze context alle technieken bedoeld die lokale musculoskeletale problemen oplossen en met mobilisatie werden alle technieken bedoeld die vernauwingen vrij maken en de lokale bloedstroom verbeteren, zoals massage. Afferent input zou hierdoor verminderd worden. Daarnaast noemden ze specifieke aandachtspunten voor de behandeling, namelijk het progressief intensiveren van de mobilisatie en het uitlokken van niet meer dan één identieke nociceptieve stimulus per drie seconden.

Samengevat werd door één RCT en twee artikelen zonder onderzoek geconstateerd dat het verminderen van perifere nociceptieve input een positieve invloed heeft op de respons van het gesensitiseerd pijnsysteem, vooral wat betreft de gevoeligheid voor thermale prikkels.

3.2.3 Verminderen van inadequate gedachten ten aanzien van chronische pijn

Het verminderen van inadequate gedachten ten aanzien van chronische pijn kan door middel van educatie teweeg worden gebracht. Hierbij wordt de fysiologie van pijn uitgelegd en het onderwerp pijn wordt weer in de goede context terug gezet. Aan patiënten wordt onder andere uitgelegd dat de alarmfunctie van het pijnsysteem niet meer adequaat functioneert. Nijs en Houdenhove 2009 [11] gaven aan dat dit effectief werkt bij het verminderen van pijn-catastroferende gedachten, maar de onderzoekers baseerden hun uitspraak niet op onderzoek bij fibromyalgiepatiënten maar op onderzoek bij patiënten met het chronische vermoeidheidssyndroom. Er was dus één geïnccludeerd artikel zonder onderzoek waarin deze doelstelling en het erbij genoemde middel educatie voor de fibromyalgiepatiënten werd genoemd.

3.2.4 Verbetering van de slaapkwaliteit

Het verbeteren van de slaapkwaliteit werd door drie artikelen [32, 38, 56] zonder onderzoeken als doelstelling aangegeven maar er werden geen middelen genoemd en alleen Lundeborg en Lund 2007 [38] gaven een verklaring door slaap en pijn in relatie met elkaar te zetten. Ze gaven aan dat een diepe slaap cruciaal zou zijn voor het terugzetten van het pijninhiberende systeem iets wat bij centrale sensitisatie niet goed functioneert (zie 1.2 *Centrale sensitisatie*). Ze voerden geen onderzoek uit. Drie artikelen zonder onderzoek gaven een positief effect op centrale sensitisatie aan als de slaapkwaliteit wordt verbeterd.

3.2.5 Behandeling van oorzakelijke factoren

De behandeling van oorzakelijke factoren werd door twee artikelen [32, 34] zonder onderzoek beschreven. Er werden angst, depressie en slapeloosheid als mogelijke behandelgrootheden aangegeven, maar noch werd het op onderzoeken gebaseerd, noch werden mogelijke middelen bij deze doelstelling benoemd.

Hoofdstuk 4: Discussie

In dit hoofdstuk wordt een antwoord op de vraagstelling gegeven en werden de gevonden resultaten bediscussieerd. Hierbij wordt ook aangegeven wat de fysiotherapeut met de resultaten kan en suggesties voor verder onderzoek genoemd. Daarnaast wordt een kritische blik op de gehanteerde methode van dit literatuuronderzoek gegeven.

4.1 Antwoord op de vraagstelling

In dit onderzoek werden de kenmerken van centrale sensitisatie bij patiënten met fibromyalgie aan de hand van een literatuurstudie in kaart gebracht. De in de literatuur gevonden symptomen van centrale sensitisatie kunnen in negen categorieën worden samengevat. Deze zijn; hyperalgesie met als subgroepen verlaagde drempelwaarde en temporele summatie, allodynie, perifere nociceptieve input, verlengde na-sensaties, lokalisatie van pijn / expansie van pijn-receptieve velden, vermoeidheid, slaapstoornissen, co-morbiditeiten en overige. Van deze symptomen kunnen aan de hand van deze literatuurstudie hyperalgesie, myofascial trigger points als bron van perifere nociceptieve input en verlengde na-sensaties als kenmerken van centrale sensitisatie bij fibromyalgie worden beschouwd.

Bovendien werd de meest recente literatuur over de behandelmogelijkheden van centrale sensitisatie waarbij de fysiotherapeut een rol kan spelen geïnventariseerd. In de literatuur werden vijf doelstellingen met de daarbij genoemde beïnvloedende middelen voor centrale sensitisatie gevonden. Deze zijn 1. verminderen van de nociceptieve respons (centrale desensitisatie) door middel van cognitief-gedragmatige therapie, 2. reductie van perifere nociceptieve input, vooral vanuit de spieren, door middel van fysische therapie, manuele fysiotherapie, mobilisatie van weke delen en aangepaste therapeutische handelingen, 3. verminderen van inadequate gedachten ten aanzien van chronische pijn door middel van educatie over pijnfysiologie, 4. verbetering van de slaapkwaliteit en 5. behandeling van oorzakelijke factoren zoals angst, depressie en slapeloosheid.

4.2 Discussie van de resultaten

Tijdens deze literatuurstudie werden een aantal artikelen gevonden die verschillende symptomen van centrale sensitisatie of behandelmogelijkheden hiervan beschrijven, maar heel vaak werd er in het betreffende artikel geen concreet onderzoek beschreven, waarop de auteurs hun stelling baseerden. We hebben

geprobeerd door middel van reference tracking erachter te komen waarop de genoemde stellingen en getrokken conclusies gebaseerd waren, maar dit was niet altijd mogelijk. Symptomen of behandelmogelijkheden die wel op een beschreven onderzoek gebaseerd waren nemen daarom een veel belangrijkere plaats in binnen de conclusies dan diegene, waar geen onderzoek aan ten grondslag lag. Bij de beoordeling van de artikelen speelt de methodologische kwaliteit van de onderzoeken natuurlijk een belangrijke rol. Hierbij kan worden gezegd dat er bij alle onderzoeken wel een vorm van controlegroep werd gebruikt, maar dat er nauwelijks informatie over de validiteit en betrouwbaarheid van de gebruikte meetinstrumenten werd aangegeven. Ook over de selectie van de proefpersonen en de blinding werd er vaak geen informatie gegeven. Over het algemeen kunnen we dus stellen dat de kwaliteit van de onderzoeken matig is en dat de getrokken conclusies dus met enige voorzichtigheid geïnterpreteerd worden.

Verder werden alleen artikelen en onderzoeken gevonden die een positieve uitspraak doen over het onderzochte symptoom of over de behandelmogelijkheden. Er waren geen artikelen gevonden met een negatieve uitkomst ten aanzien van de onderzochte symptomen. Een mogelijke verklaring hiervoor zou kunnen zijn, dat onderzoeken met een negatief resultaat niet werden gepubliceerd (publicatiebias).

4.2.1 Symptomen

Aan de hand van de literatuurstudie zijn we tot de conclusie gekomen dat hyperalgesie mogelijk een kenmerk van centrale sensitisatie is, omdat er drie CT's met betrekking tot temporele summatie van secundaire pijn en negen artikelen zonder onderzoek dit bevestigden. Hierbij valt op dat het aantal artikelen waarin hyperalgesie als symptoom van centrale sensitisatie werd genoemd, relatief groot is, maar dat er in relatie tot het aantal artikelen toch maar weinig daadwerkelijk op onderzoeken gebaseerd was. Twee van de drie onderzoeken hebben temporele summatie bij een thermale stimulus onderzocht en één artikel heeft een mechanische stimulus gebruikt. Op basis van deze literatuurstudie kan dus alleen een uitspraak over hyperalgesie gedaan worden ten gevolge van een thermale of mechanische prikkel. We beschouwen deze twee soorten prikkels als de belangrijkste, omdat wij in het dagelijks leven hiermee het meest worden geconfronteerd. Maar het zou ook interessant zijn om te weten te komen voor welke andere soorten prikkels iemand nog hyperalgetisch kan worden en of dit dan ook kenmerkend is voor centrale sensitisatie. Daarnaast moet worden opgemerkt dat alle drie de onderzoeken met betrekking tot temporele summatie door Staud et al werden uitgevoerd. Het zou wenselijk zijn als de onderzochte hypothese ook door

onderzoeken van andere auteurs bevestigd zou kunnen worden. Hierdoor zou de mate van evidentie voor dit kenmerk stijgen. Bovendien werd er in deze drie artikelen geen informatie over de validiteit en betrouwbaarheid van de gehanteerde meetmethoden gegeven, waardoor er maar een beperkte uitspraak over de methodologische kwaliteit van deze studies kon worden gedaan. Om de evidentie van de getrokken conclusies beter te kunnen beoordelen zou deze informatie wel noodzakelijk zijn. Ook zijn er in alle drie de onderzoeken maar een klein aantal patiënten onderzocht.

Het symptoom allodynie werd wel heel vaak in de literatuur als kenmerk van centrale sensitisatie beschreven, maar dit werd helaas alleen maar door één CT bevestigd en voldoet daarom niet aan de gestelde criteria om een kenmerk te worden genoemd. Op basis van het onderzoek van Desmeules et al 2003 [42] en het aantal gevonden artikelen kan worden gesteld dat er sterke aanwijzingen zijn dat allodynie mogelijk toch kenmerkend is voor centrale sensitisatie, maar op dit moment zijn er niet voldoende onderzoeken om dit te kunnen bevestigen.

Actieve myofasciale trigger points als bron van perifere nociceptieve input zijn wel kenmerkend voor centrale sensitisatie. De rol van perifere nociceptieve input als uitlokkende en in stand houdende factor van centrale sensitisatie werd in de literatuur vaak en door verschillende auteurs genoemd. Het valt op dat maar één artikel een ontsteking van de fascien als bron van de nociceptieve input beschreef, namelijk Liptan 2010 [46]. We vinden deze nieuwe hypothese heel interessant en vanuit deze stelling kunnen mogelijk nieuwe aangrijpingspunten voor een behandeling worden geformuleerd. Helaas werd deze aanname niet door onderzoek bevestigd, zodat er geen evidentie voor deze hypothese bestaat. In vergelijking met de andere kenmerken was de evidentie voor de aanwezigheid van actieve MTRPs als kenmerk van centrale sensitisatie relatief hoog, omdat dit door twee RCT's en vier CT's van verschillende auteurs kon worden bevestigd.

Op basis van drie CT's en vier artikelen zonder onderzoek kon worden gesteld dat verlengde na-sensaties kenmerkend zijn van centrale sensitisatie. Helaas werden er in geen enkel artikel concrete waardes over de duur van de na-sensaties aangegeven, zodat er geen afkapwaardes bestaan. Er is dus bij een individuele patiënt geen meting van de duur van de na-sensaties mogelijk om de aanwezigheid van centrale sensitisatie objectief te kunnen diagnosticeren. Vooral omdat er door een studie kon worden aangetoond dat na-sensaties ook bij gezonde controlepersonen optreden maar duidelijk sneller weer verdwijnen zou een precieze definitie van 'verlengd' noodzakelijk zijn. Van de drie studies hebben twee de na-sensaties bij een mechanische stimulus en één de na-sensaties bij een thermale

stimulus onderzocht. Er kan dus alleen een uitspraak over de na-sensaties van deze twee soorten prikkels worden gedaan en is het niet duidelijk of dit ook voor andere soorten prikkels geldt. Zoals bij hyperalgesie moet er ook bij dit kenmerk de opmerking worden gemaakt dat alle drie de onderzoeken door Staud et al werden uitgevoerd. Het zou wenselijk zijn als andere auteurs de aanwezigheid van verlengde na-sensaties bij centrale sensitisatie ook door onderzoek zouden kunnen bevestigen.

Voor de aanwezigheid van co-morbiditeiten als symptoom van centrale sensitisatie werden er in de literatuur twee artikelen, waarvan een enquête [52], gevonden die deze stelling bevestigen. Er zijn dus aanwijzingen dat bepaalde co-morbiditeiten mogelijk toch kenmerkend zijn voor centrale sensitisatie, maar op dat moment was er te weinig evidentie om dit te kunnen bevestigen. Ook ten aanzien van het symptoom met betrekking tot de lokalisatie van de pijn en de expansie van pijn-receptieve velden moet, ondanks het groot aantal artikelen, zeker nog onderzoek worden gedaan. We verwachten van deze onderzoeken een duidelijke aanwijzing dat dit symptoom kenmerkend is voor centrale sensitisatie bij fibromyalgie.

De symptomen vermoeidheid en slaapstoornissen en de onder 'overige' genoemde symptomen van centrale sensitisatie lijken ons niet belangrijk genoeg om er verder op in te gaan omdat er in de literatuur erg weinig aanwijzingen waren dat deze symptomen kenmerkend zijn.

4.2.1.1 Vaststellen van de kenmerken door de fysiotherapeut

Het zou heel fijn zijn als de gevonden kenmerken van centrale sensitisatie bij fibromyalgiepatiënten niet alleen anamnestic maar ook door middel van objectieve metingen door de fysiotherapeut in kaart gebracht kunnen worden. Bovendien kan op deze manier een aanwijzing voor de mate van centrale sensitisatie worden gegeven; wij veronderstellen dat waardes die sterker afwijken van de norm wijzen op een sterker gedysreguleerd pijnsysteem. Om deze reden wordt er met behulp van de in hoofdstuk 2. *Methode* genoemde tabellen een inschatting gedaan of onderdelen van de beschreven onderzoeken door de fysiotherapeut in de particuliere praktijk uitvoerbaar zijn. Helaas biedt geen enkele van de gevonden studies een meetmethode die voor de fysiotherapeut in de particuliere praktijk toepasbaar is. De belangrijkste reden hiervoor is de afwezigheid van afkapwaardes, waardoor een interpretatie van uitkomsten zonder een controlegroep niet mogelijk is. Daarnaast worden er bij de onderzoeksopzet in de studies meestal vele voormetingen uitgevoerd en een uitgebreide en dure meetapparatuur gebruikt, die in de praktijk niet beschikbaar is. Hierdoor zijn de

beschreven meetmethoden in de particuliere praktijk niet hanteerbaar. Een alternatief is het idee dat dergelijke metingen in een grotere instelling zoals bijvoorbeeld een ziekenhuis wordt uitgevoerd. De fysiotherapeut kan dan zijn patiënt hier naar toe sturen voor diagnostiek. Maar zelfs voor dit alternatief zijn de gehanteerde meetmethoden momenteel nog niet geschikt omdat er nog steeds de afkapwaardes ontbreken.

4.2.2 Behandel mogelijkheden

De gevonden resultaten ten aanzien van de behandel mogelijkheden waarbij de fysiotherapeut een rol kan spelen, waren helaas mager. Er waren relatief weinig onderzoeken te vinden die een interventie met betrekking tot centrale sensitisatie evalueerden. De grote fysiotherapeutische zoekmachine die veel effectstudies publiceert, PEDro, heeft geen enkel artikel opgeleverd, hoewel er in PEDro voor de populatie fibromyalgiepatiënten uiterst veel effectstudies te vinden waren. Als we in deze literatuurstudie dus niet de centrale sensitisatie duidelijk hadden gescheiden van fibromyalgie, zouden we bij PEDro misschien waardevolle onderzoeken hebben gevonden. Nu stellen we zelfs dat fibromyalgie en centrale sensitisatie niet van elkaar kunnen worden gescheiden (dit wordt in hoofdstuk 4.5 *Afsluiting* nader toegelicht). Mogelijk zijn de in de inleiding genoemde hoog evidente interventies bij fibromyalgie, namelijk lichte aerobe oefentherapie en cognitieve gedragstherapie of andere ontspannende methoden (zie 1.4 *Behandeling van fibromyalgie*), niet alleen van invloed op de symptomen van fibromyalgie, maar hebben daarnaast zelfs invloed op centrale sensitisatie. Misschien zijn deze middelen zó effectief omdat ze juist het gedysreguleerd pijnsysteem positief beïnvloeden. De reden waarom geen enkel onderzoek een directe link naar de centrale sensitisatie heeft gelegd is eventueel het feit dat dit onderwerp relatief jong is en er toen nog weinig over bekend was.

In dit literatuuronderzoek werd er nu wel specifiek naar de mogelijkheden gezocht, op welke manier men de centrale sensitisatie direct kan beïnvloeden. Er wordt geen objectief oordeel gegeven, maar wij willen in het volgende hoofdstuk wel ons standpunt ten aanzien van de effectiviteit van deze interventies bepalen.

De cognitief-gedragsmatige therapie beschouwen we als een uitstekende interventie bij fibromyalgiepatiënten met centrale sensitisatie. Dit middel is aan de ene kant een hoog evident middel voor de behandeling van fibromyalgie [27] en aan de andere kant blijkt het aan de hand van een valide meting binnen een RCT een positieve invloed te hebben op de centrale mechanismen van de pijnfysiologie [54]. Helaas is het geen middel dat door de fysiotherapeut in de particuliere praktijk toepasbaar is.

Er zijn onderdelen die door een enkel persoon kunnen worden toegepast, maar de opzet van de cognitief-gedragsmatige therapie vraagt vooral ook psychologische begeleiding, waardoor het voor de fysiotherapeut alleen binnen een multidisciplinair team een hanteerbaar middel is. Het zou erg interessant zijn om te weten hoe groot de betekenis van ieder apart onderdeel is en welke onderdelen uiteindelijk de meeste bijdrage aan het effect leveren. Mogelijk zijn deze belangrijke onderdelen ook apart van elkaar in een bepaalde mate effectief en zouden voor de fysiotherapeut een behandelmogelijkheid kunnen bieden. De educatie over de neurofysiologie van pijn is bijvoorbeeld een van de in de resultaten genoemde interventie bij centrale sensitisatie, die ook deel van de cognitief-gedragsmatige therapie uit maakt. Het betreffende artikel in de geïnccludeerde literatuur [11] heeft helaas op een onderzoek bij patiënten met het chronische vermoeidheidssyndroom verwezen, uitgevoerd door Meeus et al 2010 [57]. Dit onderzoek heeft een positief effect van pijnfysiologie-educatie in de vorm van verminderde inadequate gedachten ten aanzien van chronische pijn, aangetoond bij patiënten met het chronische vermoeidheidssyndroom. De vraag is of dit middel ook bij fibromyalgiepatiënten een positief effect heeft. Wij stellen dat dit het geval is, omdat beide syndromen tot de zogenaamde 'Central Sensitivity Syndromes' behoren en er dus bij beide centrale sensitisatie ten grondslag ligt. Wij hebben om deze reden het idee dat de onderdelen van de cognitief-gedragsmatige therapie apart van elkaar, ook een bepaalde effectiviteit met betrekking tot het beïnvloeden van dit fenomeen hebben. Dit zou betekenen dat de fysiotherapeut in de particuliere praktijk mogelijk toch van bepaalde onderdelen van de cognitief-gedragsmatige aanpak, zoals educatie, gebruik kan maken bij de behandeling van fibromyalgiepatiënten met centrale sensitisatie.

Binnen het literatuuronderzoek naar de kenmerken van centrale sensitisatie kwam naar voren dat perifere nociceptieve input als een initiërend en onderhoudende factor werkt. Gezien de aanwezigheid van hyperalgesie bij deze patiëntengroep zou het dempen van deze factor de vicieuze cirkel kunnen afremmen ofwel doorbreken. Het gebruik van een lokaal anaestheticum, zoals het in de RCT van Staud et al 2009 [45] werd gebruikt, is voor de fysiotherapeut niet uitvoerbaar. De andere genoemde interventies, namelijk fysische therapie, manuele fysiotherapie en mobilisatie van weke delen (zie 3.2.2 *Reductie van perifere nociceptieve input*), werden helaas niet nader onderzocht, maar het door Nijs en Houdenhove 2009 [11] gegeven verklaringsmechanisme kan logisch zijn. We neigen ertoe deze interventies als middelen bij centrale sensitisatie, te ondersteunen. De voorwaarde hiervoor is wel dat de aandachtspunten ten aanzien van de prikkelintensiteit,

namelijk het progressief intensiveren van de mobilisatie en het uitlokken van niet meer dan één identieke nociceptieve stimulus per drie seconden (zie 3.2.2 *Reductie van perifere nociceptieve input*), worden nagekomen. Desondanks missen wij onderzoek naar de effectiviteit van zowel deze interventies als ook deze aandachtspunten bij de fibromalgiepatiëntengroep met centrale sensitisatie. Helaas zijn het, zoals in de inleiding al genoemd, meestal juist de aandachtspunten ten aanzien van de prikkelintensiteit die het behandelen van fibromyalgie met de centrale sensitisatie erbij moeilijk maken. Onze literatuurstudie geeft dus enige zekerheid aan ten aanzien van het belang van deze doelstelling, maar levert geen aanwijzingen voor een eenvoudigere toepassing in de praktijk en laat in tegendeel zien dat het streven naar dit doel blijkbaar gewoon moeilijk blijft.

Ten aanzien van het verbeteren van de slaapkwaliteit als doelstelling zou het erg interessant zijn de details van het verklaringsmechanisme van Lundeborg en Lund 2007 [38] te kennen om de kwaliteit van deze uitspraak te kunnen toetsen, vooral omdat bij de andere twee bronnen Staud een belangrijk auteur is en hij zich zelf slechts herhaald [32, 56]. Maar deze details werden hier niet gegeven en dus lijkt deze doelstelling vooralsnog zeer zinvol te zijn, maar dit kon door de literatuur nog niet worden bevestigd. Desondanks willen wij hier enkele middelen noemen die de fysiotherapeut ter beschikking heeft om de slaapstoornis afhankelijk van de oorzaak positief te kunnen beïnvloeden. Mogelijke middelen zijn ontspanningstherapie, instructie over het indelen van activiteit en rust (vooral niet te gaan slapen overdag) en het oplossen van oorzakelijke somatische factoren zoals spier- en gewrichtsklachten of (slaap-) houdingsproblemen.

De behandeling van oorzakelijke factoren lijkt een zeer zinvolle aanpak te zijn, maar de causaliteit bij centrale sensitisatie is vaak niet duidelijk, waardoor oorzaken en gevolgen niet van elkaar kunnen worden gescheiden. Zulke oorzaken respectievelijk gevolgen, zijn bijvoorbeeld depressie, slapeloosheid en angst [32, 34] maar ook lichamelijke inactiviteit en psychosociale factoren zoals stress. Bovendien werd deze doelstelling slechts in twee artikelen zonder onderzoeken genoemd en het leek als of het werd nageroepen. Om deze reden geven we deze doelstelling weinig prioriteit. Desondanks lijkt ons het symptomatisch behandelen van aanwezige problemen, zoals de boven genoemde, zinvol. Het is alleen niet duidelijk of de symptomatische behandeling een direct of indirect effect heeft op de centrale sensitisatie. Middelen die de fysiotherapeut bij de beschreven probleemgebieden ter beschikking heeft zijn bijvoorbeeld ontspanningstherapie, instructies over het indelen van activiteit en rust (vooral niet te gaan slapen overdag), het oplossen van oorzakelijke somatische factoren zoals spier- en gewrichtsklachten of (slaap-)

houdingsproblemen, educatie over de pijnfysiologie, ondersteuning en coaching in zelfmanagement en adequaat gedoseerde oefentherapie.

4.3 Suggesties voor verder onderzoek

Tijdens deze literatuurstudie kwam naar voren, dat er op dit moment wel veel aandacht voor het onderwerp centrale sensitisatie is, maar dat er weinig onderzoek is gedaan, zodat de evidentie voor de verschillende hypothesen beperkt is. Om goede en op wetenschappelijk onderzoek gebaseerde uitspraken te kunnen maken moeten er daarom nog meer onderzoeken worden uitgevoerd.

Met betrekking tot de symptomen hyperalgesie, allodynie en verlengde na-sensaties zou verder onderzoek naar de verschillende soorten prikkels waardoor deze symptomen worden uitgelokt, wenselijk zijn. Op dat moment was er door Staud et al enig onderzoek gedaan naar de reacties op thermale- en mechanische prikkels, maar onderzoek naar andere soorten prikkels ontbrak helemaal.

De in de literatuur beschreven onderzoeken met betrekking tot verlengde na-sensaties hebben deze wel kunnen aantonen, maar gaven geen concrete waarden over de duur van de ervaren na-sensaties. Een onderzoek waarbij de na-sensaties van een groot aantal patiënten en controlepersonen wordt gemeten, zou gemiddelde waarden van de duur van de na-sensaties kunnen leveren. Als men deze gemiddelde waarden heeft zou men aan de hand hiervan afkapwaarden kunnen vastleggen. Met behulp van deze afkapwaarden kunnen dan de uitkomsten van een meting bij een individuele patiënt worden geïnterpreteerd zonder dat er een controlegroep nodig is.

Zoals Ang et al 2010 [54] en Finan en Zautra 2010 [55] in hun conclusies ook al hebben aangegeven moet er meer onderzoek worden gedaan naar de effecten van de cognitief-gedragsmatige therapie op neuronaal niveau. Op welke manier en op welke plaats in het centrale zenuwstelsel komen structurele en functionele veranderingen tot stand die uiteindelijk de abnormale veranderingen van de centrale sensitisatie weer omkeren? Dit zou voor ieder onderdeel van de cognitief-gedragsmatige therapie apart moeten worden onderzocht, zodat er een differentiatie kan worden gedaan over de effectiviteit van de verschillende interventies. Ten aanzien van de interventie pijnfysiologie-educatie werd er al een positief effect op de sub-schaal 'piekeren' van de Pain Catastrophizing Scale bij patiënten met het chronische vermoeidheidssyndroom aangetoond [57]. Wij zouden graag willen weten of het effect bij de fibromyalgiepatiëntengroep hetzelfde is.

Ook betreffende het verminderen van de perifeer nociceptieve input ontbreekt er veel onderzoek. Er werden drie interventies in de geïnccludeerde literatuur gevonden, maar hier is helemaal geen onderzoek aan ten grondslag gelegd. We zouden door verder onderzoek graag de effectiviteit in kaart willen brengen van fysieke therapie, manuele fysiotherapie en mobilisatie van weke delen bij fibromalgiepatiënten met centrale sensitisatie, zoals ze door Staud en Spaeth 2008 [32] en Nijs en Houdenhove 2009 [11] werden aangegeven. Daarnaast missen we onderzoek naar de mate van effect als deze mobilisatie progressief geïntensiveerd wordt en niet meer dan één identieke nociceptieve stimulus per drie seconden wordt uitgelokt. In welke mate is het effect dan groter vergeleken met een controlegroep fibromalgiepatiënten bij wie de mobilisatie bijvoorbeeld meteen intensief wordt begonnen en bij wie méér identieke nociceptieve stimuli worden uitgelokt? Lundeberg en Lund 2007 [30] zetten slaap en pijn in relatie met elkaar, maar binnen dit literatuuronderzoek ontbreekt er een eenduidig verklaringsmechanisme. Mogelijk biedt een literatuurstudie met de onderzoeksvraag 'Waarom zou een goede slaapkwaliteit chronische pijn kunnen verlichten?' een duidelijk antwoord. Hierbij gaat het vooral om de fysiologie en de neurale relaties resp. processen van slaap en chronische pijn. In hoeverre beïnvloeden ze elkaars ontstaan en hoe brengt een goede slaap pijninhibitie tot stand?

4.4 Kritische blik op eigen methode

Bij dit literatuuronderzoek moeten er ook kanttekeningen worden gemaakt. De artikelen werden maar door twee beoordelaars geselecteerd en de in- of exclusie van een artikel baseerde op de subjectieve indruk van de abstract. Er werd tijdens de selectieprocedure veel aandacht eraan besteed, dat de artikelen ook daadwerkelijk kenmerken of interventies van centrale sensitisatie beschreven en niet alleen over fibromyalgie gingen. Als men wel ervan uit zou gaan, dat er bij fibromyalgie altijd centrale sensitisatie plaats vindt (zie 4.5 *Afsluiting*), had men deze artikelen die kenmerken en interventies van fibromyalgie beschreven, maar niet expliciet ingingen op het fenomeen centrale sensitisatie, mogelijk toch mee moeten nemen.

Tijdens de data-extractie werden er nog veertien artikelen door reference tracking toegevoegd. Dit relatief groot aantal extra toegevoegde artikelen kwam tot stand doordat veel van de geïnccludeerde literatuur de uitspraken niet op zelf uitgevoerd onderzoek heeft gebaseerd, maar naar een ander studie heeft verwezen. Hierbij moeten er wel beperkingen worden aangegeven. Het was niet altijd mogelijk om óf

te achter halen op welk onderzoek een auteur zijn stelling gebaseerd heeft óf op welke manier hij vanuit een onderzoek tot zijn conclusie is gekomen.

De gehanteerde criteria voor het wel of niet kenmerkend zijn van een symptoom waren door de beoordelaars zelf gesteld zonder dat er een algemeen geldende basis werd gebruikt. De bevestiging door twee RCT's / CT's leek een adequate keuze te zijn.

Daarnaast werden er vooral voor de behandelmogelijkheden van centrale sensitisatie bij fibromyalgie maar weinig artikelen gevonden, waardoor de resultaten dus op een gering aantal artikelen gebaseerd werden. Helaas geeft deze literatuurstudie alleen een inventarisatie van doelstellingen bij centrale sensitisatie, hoewel het ook interessant zou zijn de effectiviteit van interventies in kaart te brengen.

Bovendien hebben we vooral met betrekking tot de behandelmogelijkheden gedurende het extraheren van de gevonden resultaten het idee verkregen dat er door middel van de gekozen zoekstrategie niet alle relevante literatuur werd verzameld. Tijdens het lezen van de artikelen met betrekking tot de symptomen en tijdens de reference tracking van de artikelen met betrekking tot de behandelmogelijkheden, zijn we enkele artikelen tegen gekomen waarin informatie die mogelijk relevant was. Deze artikelen waren door onze zoekstrategie niet geïnccludeerd. Hiervoor kunnen er geen duidelijke reden worden genoemd, maar een andere keuze van trefwoorden zou mogelijk tot een beter resultaat kunnen leiden.

4.5 Afsluiting

Na aanleiding van deze literatuurstudie blijkt dat het ziektebeeld fibromyalgie in de literatuur nergens duidelijk van het fenomeen centrale sensitisatie werd gescheiden. In tegendeel, fibromyalgie wordt als een vorm van de zogenaamde 'Central Sensitivity Syndromes' genoemd [33, 53]. Er wordt verondersteld dat er bij deze syndromen altijd sprake is van een centraal gedysreguleerd pijnsysteem [33]. Bij patiënten met fibromyalgie zou dus altijd sprake zijn van centrale sensitisatie. Ook het feit dat hyperalgesie zowel een symptoom van fibromyalgie als ook kenmerkend voor centrale sensitisatie is, bevestigt deze hypothese.

Wij vinden dat aan de hand van dit literatuuronderzoek het onderwerp centrale sensitisatie dichterbij de fysiotherapeut wordt gebracht.

Door middel van de gevonden kenmerken is de fysiotherapeut in principe in staat de aanwezigheid van centrale sensitisatie bij fibromyalgiepatiënten te herkennen en

wordt het fenomeen centrale sensitisatie vatbaarder voor de fysiotherapeut. Maar omdat fibromyalgie waarschijnlijk niet van centrale sensitisatie gescheiden kan worden hebben de gevonden kenmerken minder betekenis dan verwacht. Wij veronderstellen dat deze kenmerken wel als een indicator voor de mate van centrale sensitisatie bij fibromyalgie kunnen worden genomen.

De geïnventariseerde behandelmogelijkheden laten zien dat de fysiotherapeut in staat is om een directe of indirecte invloed op centrale sensitisatie uit te oefenen. Hoewel er geen objectieve uitspraak over de effectiviteit van interventies werd gegeven, vinden wij toch dat deze literatuurstudie een goede basis voor verder onderzoek biedt.

Hoofdstuk 5: Conclusie

Aan de hand van dit literatuuronderzoek is een drietal kenmerken van centrale sensitatie bij fibromyalgie patiënten naar voren gekomen. Deze zijn hyperalgesie, myofascial trigger points als bron van perifere nociceptieve input en verlengde na-sensaties. Ten aanzien van hyperalgesie en verlengde na-sensaties werd alleen onderzoek naar thermale- en mechanische prikkels gedaan, zodat de reacties op andere soorten prikkels onduidelijk bleven. Helaas zijn de in de literatuur gebruikte metingen binnen de zorg niet toepasbaar, waardoor hulpverleners zoals de fysiotherapeut nog geen mogelijkheid hebben om deze kenmerken te objectiveren. Daarnaast zijn voor de behandeling van centrale sensitatie een vijftal doelstellingen met erbij genoemde interventies waarbij de fysiotherapeut een rol kan spelen, naar voren gekomen. De cognitief-gedragmatige therapie neemt hierbij de belangrijkste plaats in, hoewel het concept hiervan door de fysiotherapeut in de particuliere praktijk niet toepasbaar is. De pijnfysiologie-educatie wordt als apart staande interventie met als doel het verminderen van inadequate gedachten ten aanzien van chronische pijn genoemd, maar maakt ook deel uit van de cognitief-gedragmatige aanpak. Het concept van de cognitief-gedragmatige therapie lijkt effectief te zijn, maar over de effectiviteit van de aparte onderdelen kan er geen uitspraak worden gedaan. Een ander belangrijke, maar vooralsnog moeilijk toepasbare doelstelling bij de behandeling van centrale sensitatie, is het verminderen van perifere nociceptieve input, vooral vanuit de spieren. Behandeling met de doelstelling verbetering van de slaapkwaliteit en het positief beïnvloeden van de oorzakelijke factoren wordt in de literatuur niet door onderzoeken bevestigd en het effect op centrale sensitatie is op dit moment nog twijfelachtig. Zowel ten aanzien van de diagnostiek van de kenmerken van centrale sensitatie als ook ten aanzien van de behandeling ervan, bleek dat er nog veel onderzoek gedaan moet worden.

Literatuurlijst

1. Nationale Pijnmeting 2010 [Online]. Available: <http://www.mijnpijn.nl/doemee.html> [2012, February 15].
2. Breivik H, Collett B, Ventafridda V, Cohen R, Gallacher D. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain*, 2006. 10(4): p. 287-333.
3. van Cranenburgh B. Pijn: vanuit een neurowetenschappelijk perspectief. Maarssen. Centraal Boekhuis; 2002.
4. Köke AJA, van Wilgen CP, Engers AJ, Geilen MJ. Graded activity: een gedragsmatige behandelmethode voor paramedici. Houten: Bohn Stafleu van Loghum; 2007.
5. Nijs J, van Wilgen CP. Als pijn chronisch wordt: revalidatie van patiënten met chronische pijn. Centraal Boekhuis; 2009.
6. Woolf CJ. Central sensitization: implications for the diagnosis and treatment of pain. *Pain* 2011, 152(3 Suppl): p. S2-15.
7. Woolf CJ. Central sensitization: uncovering the relation between pain and plasticity. *Anesthesiology* 2007; 106(4): p. 864-7.
8. Melzack R, Wall PD. Pain mechanisms: a new theory. *Science* 1965; 150(3699): p. 971-9.
9. Dickenson AH. Gate control theory of pain stands the test of time. *Br J Anaesth* 2002; 88(6): p. 755-7.
10. van Wilgen CP, Nijs J, Moseley GL. Pijneducatie - een praktische handleiding voor (para) medici. Bohn Stafleu van Loghum; 2010.
11. Nijs J, van Houdenhove B. From acute musculoskeletal pain to chronic widespread pain and fibromyalgia: application of pain neurophysiology in manual therapy practice. *Man Ther* 2009; 14(1): p. 3-12.
12. Nielsen LA, Henriksson KG. Pathophysiological mechanisms in chronic musculoskeletal pain (fibromyalgia): the role of central and peripheral sensitization and pain disinhibition. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2007; 21(3): p. 465-80.
13. Yunus MB. Role of central sensitization in symptoms beyond muscle pain, and the evaluation of a patient with widespread pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2007; 21(3): p. 481-97.
14. Saxena A. Fibromyalgia: knowns, unknowns, and current treatment. *Bull Exp Biol Med* 2010; 68(3): p. 157-61.
15. Bartels EM, Dreyer L, Jackobsen S, Jespersen A, Bliddal H, Danneskiold-Samsøe B. Fibromyalgia, diagnosis and prevalence. Are gender differences explainable?. *Ugeskr Laeger* 2009; 171(49): p. 3588-92.
16. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Katz RS, Mease P, et al. The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010; 62(5): p. 600-10.
17. Gore M, Sadosky AB, Zlateva G, Clauw DJ. Clinical characteristics, pharmacotherapy and healthcare resource use among patients with fibromyalgia newly prescribed gabapentin or pregabalin. *Pain Pract* 2009; 9(5): p. 363-74.
18. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Katz RS, Mease P, et al., The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. *Arthritis care & research* 2010; 62(5): p. 600-10.
19. Smith HS, Harris R, Clauw D. Fibromyalgia: an afferent processing disorder leading to a complex pain generalized syndrome. *Pain Physician* 2011; 14(2): p. E217-45.

20. Häuser W, Thieme K, Turk DC. Guidelines on the management of fibromyalgia syndrome - a systematic review. *Eur J Pain* 2010; 14(1): p. 5-10.
21. Carville SF, Arendt-Nielsen S, Bliddal H, Blotman F, Branco JC, Buskila D, et al. EULAR evidence-based recommendations for the management of fibromyalgia syndrome. *Ann Rheum Dis* 2008; 67(4): p. 536-41.
22. Klement A, Häuser W, Brückle W, Eidman U, Felde E, Herrmann M, et al., Principles of treatment, coordination of medical care and patient education in fibromyalgia syndrome and chronic widespread pain. *Schmerz* 2008; 22(3): p. 283-94.
23. Buckhardt CS, Goldenberg D, Crofford L, Gerwin R, Gowens S, Jackson K, et al. Guideline for the management of fibromyalgia syndrome pain in adults and children. Glenview (IL): American Pain Society (APS); 2005. 109 p. (Clinical practice guideline; no.4).
24. de Miquel CA, Campayo JG, Flórez MT, Arguelles JM, Tarrio EB, Montoya MG, et al. Interdisciplinary consensus document for the treatment of fibromyalgia. *Actas Esp Psiquiatr* 2010; 38(2): p. 108-20.
25. Crul BJP, Swaan JL, Remerie SC. Pijnrevalidatie. *Pijn Info* 2009; Bohn Stafleu van Loghum. p. 727-732.
26. Häuser W, Bernardy K, Arnold B, Offenbächer M, Schiltenswolf M. Efficacy of multicomponent treatment in fibromyalgia syndrome: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Arthritis Rheum* 2009; 61(2): p. 216-24.
27. Schneider M, Wernon H, Ko G, Lawson G, Perera J. Chiropractic management of fibromyalgia syndrome: a systematic review of the literature. *J Manipulative Physiol Ther* 2009; 32(1): p. 25-40.
28. Häuser W, Klose P, Langhorst J, Moradi B, Steinbach M, Schiltenswolf M, et al., Efficacy of different types of aerobic exercise in fibromyalgia syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Arthritis Res Ther* 2010; 12(3): p. R79.
29. Goldenberg DL, Burckhardt B, Crofford L. Management of fibromyalgia syndrome. *JAMA* 2004; 292(19): p. 2388-95.
30. Cazzola M, Atzeni F, Salaffi F, Stisi S, Cassisi G, Sarzi-Puttini P. Which kind of exercise is best in fibromyalgia therapeutic programmes? A practical review. *Clin Exp Rheumatol* 2010; 28(6 Suppl 63): p. S117-24.
31. Staud R, Bovee CE, Robinson ME, Price DD. Cutaneous C-fiber pain abnormalities of fibromyalgia patients are specifically related to temporal summation. *Pain* 2008; 139(2): p. 315-23.
32. Staud R, Spaeth M. Psychophysical and neurochemical abnormalities of pain processing in fibromyalgia. *CNS Spectr* 2008; 13(3 Suppl 5): p. 12-7.
33. Kindler LL, Bennett RM, Jones KD. Central sensitivity syndromes: mounting pathophysiologic evidence to link fibromyalgia with other common chronic pain disorders. *Pain Manag Nurs* 2011; 12(1): p. 15-24.
34. Staud R, Rodriguez ME. Mechanisms of disease: pain in fibromyalgia syndrome. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2006; 2(2): p. 90-8.
35. Perrot S, Dickenson AH, Bennett RM. Fibromyalgia: harmonizing science with clinical practice considerations. *Pain Pract* 2008; 8(3): p. 177-89.
36. Smith HS, Barkin RL. Fibromyalgia syndrome: a discussion of the syndrome and pharmacotherapy. *Am J Ther* 2010; 17(4): p. 418-39.
37. Perrot S. Fibromyalgia syndrome: a relevant recent construction of an ancient condition? *Curr Opin Support Palliat Care* 2008; 2(2): p. 122-7.
38. Lundeborg T, Lund I. Did 'The Princess on the Pea' suffer from fibromyalgia syndrome? The influence on sleep and the effects of acupuncture. *Acupunct Med* 2007; 25(4): p. 184-97.
39. Latremoliere A, Woolf CJ. Central sensitization: a generator of pain hypersensitivity by central neural plasticity. *J Pain* 2009; 10(9): p. 895-926.

40. Staud R, Cannon RC, Mauderli AP, Robinson ME, Price DD, Vierck CJ Jr. Temporal summation of pain from mechanical stimulation of muscle tissue in normal controls and subjects with fibromyalgia syndrome. *Pain* 2003; 102(1-2): p. 87-95.
41. Staud R, Robinson ME, Price DD. Temporal summation of second pain and its maintenance are useful for characterizing widespread central sensitization of fibromyalgia patients. *J Pain* 2007; 8(11): p. 893-901.
42. Desmeules JA, Cedraschi C, Rapiti E, Baumgartner E, Finckh A, Cohen P, et al., Neurophysiologic evidence for a central sensitization in patients with fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 2003; 48(5): p. 1420-9.
43. Bennett RM, Goldenberg DL. Fibromyalgia, myofascial pain, tender points and trigger points: splitting or lumping? *Arthritis Res Ther* 2011; 13(3): p. 117.
44. Alonso-Blanco C, Fernandez-de-las-Penas C, Morales-Cabezas N, Zarco-Moreno P, Ge HY, Florez-Garcia M. Multiple active myofascial trigger points reproduce the overall spontaneous pain pattern in women with fibromyalgia and are related to widespread mechanical hypersensitivity. *Clin J Pain* 2011; 27(5): p. 405-13.
45. Staud R, Nagel S, Robinson ME, Price DD. Enhanced central pain processing of fibromyalgia patients is maintained by muscle afferent input: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Pain* 2009; 145(1-2): p. 96-104.
46. Liptan GL. Fascia: A missing link in our understanding of the pathology of fibromyalgia. *J Bodyw Mov Ther* 2010; 14(1): p. 3-12.
47. Affaitati G, Costantini R, Fabrizio A, Lapenna D, Tafuri E, Giamberardino MA. Effects of treatment of peripheral pain generators in fibromyalgia patients. *Eur J Pain* 2011; 15(1): p. 61-9.
48. Cakit BD, Taskin S, Nacir B, Unlu I, Genc H, Erdem HR. Comorbidity of fibromyalgia and cervical myofascial pain syndrome. *Clin Rheumatol* 2010; 29(4): p. 405-11.
49. Ge HY, Nie H, Madeleine P, Danneskiold-Samsoe B, Graven-Nielsen T, Arendt-Nielsen L. Contribution of the local and referred pain from active myofascial trigger points in fibromyalgia syndrome. *Pain* 2009; 147(1-3): p. 233-40.
50. Staud R, Koo E, Robinson ME, Price DD. Spatial summation of mechanically evoked muscle pain and painful aftersensations in normal subjects and fibromyalgia patients. *Pain* 2007; 130(1-2): p. 177-87.
51. Staud R. Abnormal pain modulation in patients with spatially distributed chronic pain: fibromyalgia. *Rheum Dis Clin North Am* 2009; 35(2): p. 263-74.
52. Aggarwal VR, McBeth J, Zakrzewska JM, Lunt M, Macfarlane GJ. The epidemiology of chronic syndromes that are frequently unexplained: do they have common associated factors? *Int J Epidemiol* 2006; 35(2): p. 468-76.
53. Cassisi G, Sarzi-Puttini P, Alciati A, Casale R, Bazzichi L, Carignola R, et al. Symptoms and signs in fibromyalgia syndrome. *Reumatismo* 2008; 60 Suppl 1: p. 15-24.
54. Ang DC, Chakr R, Mazzuca S, France CR, Steiner J, Stump T. Cognitive-behavioral therapy attenuates nociceptive responding in patients with fibromyalgia: a pilot study. *Arthritis care & research*, 2010. 62(5): p. 618-23.
55. Finan PH, Zautra AJ. Fibromyalgia and fatigue: central processing, widespread dysfunction. *PM & R : the journal of injury, function, and rehabilitation* 2010; 2(5): p. 431-7.
56. Staud R. Biology and therapy of fibromyalgia: pain in fibromyalgia syndrome. *Arthritis research & therapy* 2006; 8(3): p. 208.
57. Meeus M, Nijs J, van Alsenoy V, van Oosterwijck J, Truijten S. Pain neurophysiology education improves pain believes in patients with chronic

fatigue syndrome: a clinical experiment. *European Journal of Pain* 2009; 13: p. S34c–S35.

Bijlage 1: Data-extractie symptomen

Afkortingen:

Pt. patiënt
 NC normale controlepersonen
 g. u. geen uitspraak
 + er werd een positieve uitspraak gedaan
 - er werd een negatieve uitspraak gedaan

Symptomen van centrale sensitisatie	Bron / artikel	Onderzoeksopzet	Kwaliteit van het onderzoek
Hyperalgesie / hypersensitiviteit voor pijn			
„Widespread hypersensitivity to pain“	Kindler et al 2011: Central sensitivity syndromes: mounting pathophysiologic evidence to link fibromyalgia with other common chronic pain disorders.	---	---
Hyperalgesia	Staud & Rodriguez 2006: Mechanisms of disease: Pain in fibromyalgia syndrome.	---	---
„Greater sensitization to painful stimuli“	Perrot et al 2008: Fibromyalgia: Harmonizing science with clinical practice considerations.	---	---
“Hyperalgesia (excessive pain from a normally painful stimulus)”	Yunus 2007: Role of central sensitization in symptoms beyond muscle pain, and the evaluation of a patient with widespread pain.	---	---
“Afferent augmentation of peripheral stimuli,	Smith & Barkin 2010: Fm syndrome: A discussion of the	---	---

especially of the nociceptive types”	syndrome and pharmacotherapy.		
“Abnormal or heightened pain sensitivity to [...] painful stimuli.”	Staud & Spaeth 2008: Psychophysical and neurochemical abnormalities of pain processing in fibromyalgia.	---	---
“Increased sensitization to painful stimuli.”	Perrot 2008: Fibromyalgia syndrome: a relevant recent construction of an ancient condition?	---	---
Hypersensitivity of the skin and deeper tissues	Lundeberg & Lund 2007: Did 'The Princess on the Pea' suffer from fibromyalgia syndrome? The influence on sleep and the effects of acupuncture.	---	---
Verlaagde pijndrempel			
Reduced pain threshold and increased magnitude and duration of responses to noxious input	Latremoliere & Woolf 2009: Central sensitization: A generator of pain hypersensitivity by central neural plasticity.	---	---
Central sensitization is evidenced by lower pain thresholds.	Staud et al 2008: Cutaneous C-fiber pain abnormalities of fibromyalgia patients are specifically related to temporal summation.	---	---

Temporele summatie			
Temporal summation for FMS subjects occur at substantially lower forces and at a lower frequency of stimulation.	Staud et al 2003: Temporal summation of pain from mechanical stimulation of muscle tissue in normal controls and subjects with fibromyalgia syndrome.	Stimulatie v/d m. flexor digitorum spierbuik op beide onderarmen d.m.v. mechanische druk van 4kg tot max. 9kg door een computer gestuurd sonde. 15 stimuli, ieder van 1s duur, in 3 of 5s interstimulus intervallen. Scoring d.m.v. de VAS (0-100). Resultaat: Significant verschil in sensitiviteit tussen pt.- en controlegroep; geen afkapwaarden hierover.	Clinical trial - Aantal pt.: 12 - Aantal NC: 22 - Selectie proefpers.: Pt. wie voldeden aan de ACR-criteria, geworven aan de Health Science Center Outpatient Clinics v/d University of Florida en van FMS support groepen; meeste NC waren werknemers aan deze universiteit; exclusie van personen die abnormale klinische bevindingen hebben niet-gerelateerd aan FMS - Randomisatie: n.v.t. - Blindering: n.v.t. - Validiteit: g. u. - Betrouwbaarheid: g. u.
Temporal summation of second pain - maintenance ratings of heat stimuli are increased in FM patients.	Staud et al 2007: Temporal summation of second pain and its maintenance are useful for characterizing widespread central sensitization of fibromyalgia patients.	Stimulatie van afwisselend de rechter en linker duim en grote teen, ieder 10x, d.m.v. computer gecontroleerde thermale prikkels van 0,7s duur en met interstimulus intervallen van minstens 3min of tot de pijn verdwenen is. Scoring d.m.v. de Numerical Pain Scale (NPS, 0-100). Temperatuur wordt vooraf bij ieder patiënt individueel op een specifieke manier bepaald, zodat de intensiteit bij NPS 50 +/-5 ligt. Bij deze intensiteit wordt de stimulus afwisselend met een frequentie van 0,17 en 0,08Hz toegepast. Resultaat: Patiënten scoren de in stand houdende stimuli hoger dan de controlegroep, geen significant verschil tussen duimen en grote tenen; geen afkapwaarden hierover.	Clinical trial - Aantal pt.: 26 - Aantal NC: 23 - Selectie proefpers.: Pt. wie voldeden aan de ACR-criteria, geworven aan de Health Science Center Outpatient Clinics v/d University of Gainesville en van FM support groepen; NC komen van deze universiteit en de campus; exclusie van personen die abnormale klinische bevindingen hebben niet-gerelateerd aan FM - Randomisatie: n.v.t. - Blindering: n.v.t. - Validiteit: g. u. - Betrouwbaarheid: g. u.
Temporal summation of second pain at lower thermal stimulus frequencies.	Staud et al 2008: Cutaneous C-fiber pain abnormalities of fibromyalgia patients are specifically related to	Thermale stimuli geproduceert bij de Contact Heat Evoked Potential Stimulator (warmte stimuli tussen 48-51 °C) wordt op drie verschillende manieren op de palmaire zijde v/d handen toegediend.	Clinical trial - Aantal pt.: 14 - Aantal NC: 19 - Selectie proefpers.: alleen vrouwelijk; pt.

	temporal summation.	1. Test voor de pijndrempelwaarde voor warmte: van 32°C naar 46°C in 10sec met een opbouw van 1,4°C/sec (deze toename prikkelt selectief de C-nociceptoren) 2. Langdurige warmte stimulatie van 30sec (duur van een typische TSSP stimulus trein) om de pijnvrije basistemperatuur (35°C, 38°C en 40°C) te testen 3. Herhaaldelijke warmte prikkels met een frequentie van 0.33Hz. Serie of stimulatie wordt 3 keer herhaald met een interval van 2min tussen de stimulus trein. Scoring d.m.v. de NPS (0-100) (experimentele pijn) en de VAS (0-100) (somatische pijn) voor en na de test serie. Resultaat: FM patiënten en controlegroep hebben dezelfde pijndrempel bij stimulatie van de C-vezels, maar bij FM patiënten leidt een lagere temperatuur van de warmte prikkel al tot dezelfde mate van TSSP. De uitkomsten suggereren centrale TSSP veranderingen bij FM patiënten.	wie voldeden aan de ACR-criteria, geworven in de lokale gemeente en FM support groepen; NC komen van de University of Florida, Gainesville; exclusie van personen die abnormale klinische bevindingen hebben niet-gerelateerd aan FM, gebruik van analgetica was niet toegestaan tijdens de studie - Randomisatie: n.v.t. - Blindering: n.v.t. - Validiteit: g. u. - Betrouwbaarheid: g. u.
Allodynie			
„Allodynia“	Kindler et al 2011: Central sensitivity syndromes: mounting pathophysiologic evidence to link fibromyalgia with other common chronic pain disorders.	---	---
Normally innocuous inputs generate pain sensations	Latremoliere & Woolf 2009: Central sensitization: A generator of pain hypersensitivity by central neural plasticity.	---	---
“Our observations suggest a state of central hyperexcitability of the nociceptive system.”	Desmeules et al 2003: Neurophysiologic evidence for a central sensitization in patients with fibromyalgia.	(1) Stimulatie v/d hand d.m.v. een thermaal gereguleerd en gecontroleerd waterbad (0-50°C) tot de hand terug getrokken wordt (max. 2min). Scoring v/d pijnperceptie op dat moment d.m.v. de VAS (10cm). Resultaat: Significant veranderde pijn drempelwaarden voor koude en warmte en de tolerantie voor koude-pijn is radicaal verlaagd. (2) Testen van de Nociceptive Flexion R-III Reflex (NFR):	Clinical trial - Aantal pt.: 85 - Aantal NC: 40 - Selectie proefpers.: pt. wie waren geïncludeerd voor een zelf-management-programma en voldeden aan de ACR-criteria, exclusie indien specifieke

		Stimulatie v/d n. suralis achter de laterale malleolus, 30-40x, d.m.v. elektrische prikkels van 0,5ms duur en 1-100mA intensiteit met 6-10s interstimulus intervallen. Elektromyografische reflexen worden d.m.v. 2 elektroden op de m. biceps femoris-pees gemeten. De reflex is een meerfasisch signaal dat minstens 90ms en op het laatst 250ms na de stimulatie verschijnt en positief (=objectief pijn drempelwaarde) is als het >0,5mV/ms is. Subjectieve Scoring d.m.v. de NRS (0-10), een sensitieve en een affectieve schaal (beide 0-7). Resultaat: De NFR drempelwaarde bij fm patiënten (22,7mA) is met 33% significant lager dan bij de controlegroep (33mA). Als men een cutoff waarde van <27,6mA voor de NFR neemt, leidt dit tot een voldoende sensitiviteit van 73% en een goede specificiteit van 80% voor het herkennen van centrale allodynie bij fm patiënten.	medische dysfuncties, onmogelijkheid therapie met co-/analgetica voor minstens 15 dagen te onderbreken; NC zijn kennissen v/d pt. wie passen t.a.v. leeftijd en geslacht, hebben geen acute of chronische gezondheidsproblemen en nemen geen medicijnen - Randomisatie: n.v.t. - Blindering: n.v.t. - Validiteit: g. u. - Betrouwbaarheid: g. u. - Sensitiviteit van (2): 73% - Specificiteit van (2): 80%
“Abnormal or heightened pain sensitivity to innocuous [...] stimuli.”	Staud & Spaeth 2008: Psychophysical and neurochemical abnormalities of pain processing in fibromyalgia.	---	---
“Allodynia”	Yunus 2007: Role of central sensitization in symptoms beyond muscle pain, and the evaluation of a patient with widespread pain.	---	---
“Afferent augmentation of peripheral stimuli”	Smith & Barkin 2010: Fm syndrome: A discussion of the syndrome and pharmacotherapy.	---	---

Peripher nociceptieve input			
Myofascial trigger points and other peripheral pain generators are potential initiators and perpetuators of central sensitization.	Bennet & Goldenberg 2011: Fibromyalgia, myofascial pain, tender points and trigger points: splitting or lumping?	---	---
„This study suggested that nociceptive inputs from active myofascial trigger points may contribute to central sensitization in fibromyalgia syndrome.”	Alonso-Blanco et al 2011: Multiple active myofascial trigger points reproduce the overall spontaneous pain pattern in women with fibromyalgia and are related to widespread mechanical hypersensitivity.	(a) Inventarisatie van Myofascial Trigger Points (MTrPs) m.b.v. de criteria van Simons et al en Gerwin et al; een MTrPs wordt als actief beschouwd als de patiënt klinische pijn symptomen beschrijft en de pijn als de bekende herkend. De verspreiding v/d referred pain wordt na iedere palpatie op een anatomisch map getekend. (b) Pressure Pain Threshold (PPT) wordt 3x met een interstimulus interval van 30s d.m.v. een elektronisch algometer gemeten die de druk met 30kPa/s verhoogd. (c) Patiënten tekenen hun verspreiding v/d algehele spontane pijn symptomen op een anatomisch map en scoren op de VAS-schaal (0-10). Resultaat: Patiënten hadden gem. 11 MTrPs, waarvan gem. 10 actief waren, in vergelijking met alleen latente MTrPs in de controlegroep. Lokale en referred pain van actieve MTrPs reproduceren 100% v/d algehele spontane pijn symptomen. Patiënten tonen bilateraal en wijdverspreid lagere PPT-waarden. Hoe hoger de ervaren pijnintensiteit is, des te meer actieve MTrPs zijn er aanwezig en hoe meer actieve MTrPs er zijn des te lager zijn de PPT-waarden.	Clinical trial - Aantal pt.: 44 - Aantal NC: 50 - Selectie proefpers.: pt. wie voldeden aan de ACR-criteria, geworven van het Department of Rheumatology at the Fundación Hospital Alcorcón; NC waren vrouwen, geworven d.m.v. annonces, inclusie a.d.h.v. specifieke pijn-gerelateerde criteria; exclusie van personen die abnormale klinische bevindingen hebben niet-gerelateerd aan FM, een operatie of whiplash in het verleden of kans op een depressie gemeten d.m.v. de Beck Depression Inventory hebben - Randomisatie: n.v.t. - Blindering: n.v.t. - Validiteit: g. u. - Betrouwbaarheid van druk algometrie: + (ICC 0,91)
“Deep tissue impulse input is most likely relevant for the initiation and/or maintenance of abnormal central pain processing.”	Staud & Spaeth 2008: Psychophysical and neurochemical abnormalities of pain processing in fibromyalgia.	---	---

„Reductions of impulse input from painful muscle tissue at least partially normalize distal heat hyperalgesia in fibromyalgia patients.”	Staud et al 2009: Enhanced central pain processing of fibromyalgia patients is maintained by muscle afferent input.	Constante stimulatie v/d m. trapezius Tender Point (TP) d.m.v. druk m.b.v. een plastic punt van 1cm doorsnede met een individueel waargenomen intensiteit van $4 \pm 0,5$ op de VAS-schaal (0-10), meting v/d Pressure Pain Threshold (PPT) tijdens het opvoeren v/d druk. Duur van 30min alleen onderbroken voor een injectie van 1% lidocaïne (lokaal anaestheticum) resp. een placebo in de m. trapezius TP. 5min na de injectie wordt de ipsilaterale onderarm 3x d.m.v. een thermode van 3x3cm contactgrootte gedurende 10s gestimuleerd, met een vooraf de injectie individueel waargenomen intensiteit van $4 \pm 0,5$ op de VAS-schaal (0-10), scoring d.m.v. de VAS-schaal meteen na afloop v/d stimulus. Resultaat: Lidocaïne verhoogt significant de PPT in de m. trapezius. De druk pijn score (m. trapezius) bij patiënten daalt na de injectie van lidocaïne én placebo. Patiënten tonen significant minder hyperalgesie voor de thermale stimulus na injectie van lidocaïne, ook vergeleken met de placebo injectie.	Randomized clinical trial - Aantal pt.: 28 - Aantal NC: 22 - Selectie proefpers.: alleen vrouwelijk; geworven vanuit de lokale gemeenschap en FM support groepen; exclusie van personen die abnormale klinische bevindingen hebben niet-gerelateerd aan FM, die het gebruik van analgetica niet kunnen onderbreken of niet goed op lidocaïne injecties in het verleden hebben gereageerd - Randomisatie: + - Dubbel-blinding: + - Placebo-gecontroleerd: + - Validiteit: g. u. - Betrouwbaarheid: g. u.
Inflammation of the fascia and myofascial trigger points have been suggested as the peripheral source of painful input leading to central sensitization.	Liptan 2010: Fascia: a missing link in our understanding of the pathology of fibromyalgia.	---	---
Abnormal input from sensitized peripheral nociceptors results in central sensitization.	Staud et al 2008: Cutaneous C-fiber pain abnormalities of fibromyalgia patients are specifically related to temporal summation.	Thermale stimuli geproduceerd door de Contact Heat Evoked Potential Stimulator (warmte stimuli tussen 48-51 °C) wordt op drie verschillende manieren op de palmaire zijde v/d handen toegediend. 1. Test voor de pijndrempelwaarde voor warmte: van 32°C naar 46°C in 10sec met een opbouw van 1,4°C/sec (deze toename prikkelt selectief de C-nociceptoren) 2. Langdurige warmte stimulatie van 30sec (duur van een typische TSSP stimulus trein) om de pijnvrije basistemperatuur (35°C, 38°C en 40°C) te meten 3. Herhaaldelijke warmte prikkels met een frequentie van 0.33Hz. Serie of stimulatie wordt 3 keer herhaald met een interval van 2min tussen de stimulus trein	Clinical trial - Aantal pt.: 14 - Aantal NC: 19 - Selectie proefpers.: alleen vrouwelijk; pt. wie voldeden aan de ACR-criteria, geworven in de lokale gemeente en FM support groepen; NC komen van de University of Florida, Gainesville; exclusie van personen die abnormale klinische bevindingen hebben niet-gerelateerd aan FM, gebruik van analgetica was niet toegestaan tijdens de studie - Randomisatie: n.v.t.

Peripheral input increases central sensitization.	Affaitati et al 2011: Effects of treatment of peripheral pain generators in fibromyalgia patients.	Scoring d.m.v. de NPS (0-100) (experimentele pijn) en de VAS (0-100) (somatische pijn) voor en na de test serie. Resultaat: FM patiënten en controlegroep hebben dezelfde pijndrempel bij stimulatie van de C-vezels, maar bij FM patiënten leidt een lagere temperatuur v/d warmte prikkel al tot dezelfde mate van TSSP. De uitkomsten suggereren centrale TSSP veranderingen bij FM patiënten.	- Blindering: n.v.t. - Validiteit: g. u. - Betrouwbaarheid: g. u.
Myofascial pain is a peripheral pain generator or inducer of central sensitization.	Cakit et al 2010: Comorbidity of fibromyalgia and cervical myofascial pain syndrome.	(a) FS+myofasciaal pijn syndroom door trigger points of (b) FS+gewrichtspijn. Voormeting: Evaluatie van de myofasciaal/gewrichts-symptomen en FS symptomen. Patiënten met beide kenmerken werden verdeeld in twee groepen en kregen behandeling in de vorm van lokaal actieve of placebo behandeling in de vorm van trigger point (a) of gewricht behandeling (b) op de 1e en 4de dag. 3-week follow-up. De evaluatie werd op dag 4 en 8 herhaald. Op de 8e (en 11de) dag kregen alle patiënten v/d placebo groep een actieve lokale behandeling. Er werd een 3-weken follow up gedaan. Resultaten: In de FM groep verminderde de pijnintensiteit en alle pijndrempelwaardes op de trigger points en op de niet-pijnlijke zijde verhoogden. Lokale pijn vanuit de spieren of gewrichten heeft een significante invloed op FM. Er werd onderzocht hoe vaak patiënten met cervicale myofasciale pijn (CMP) ook eigenschappen van FMS tonen en welke deze zijn. De mate van de eigenschappen van FMS werd d.m.v. de 'total myalgic score' (TMS) en de 'controle point score' (CPS) aangegeven. De uitkomsten v/h onderzoek werden d.m.v. de VAS, Beck Depression Inventory (BDI) en drukpijn drempelwaardes geëvalueerd. Resultaat: 23,6% van de CMP patiënten hebben ook FMS en psychologische symptomen treden bij patiënten met beide aandoeningen in een sterkere mate op. CMP kan als perifere pijn uitlokkende factor centrale sensitisatie bij FMS veroorzaken of de symptomen van FMS verergeren.	Randomized clinical trial - Aantal pt.: 62 bestaande uit 34 (a) en 28 (b) - Aantal controles: 62 bestaande uit 34 (a) en 28 (b) - Selectie proefpers.: alleen vrouwelijk - Randomisatie: + - Blindering: n.v.t. - Validiteit: g. u. - Betrouwbaarheid: g. u. Clinical trial - Aantal pt.: 93 - Aantal NC: 30 - Selectie proefpers.: NC alleen vrouwelijk - Randomisatie: n.v.t. - Blindering: n.v.t. - Validiteit: g. u. - Betrouwbaarheid: g. u.

"Active myofascial trigger points may serve as one of the sources of noxious input leading to the sensitization of spinal and supraspinal pain pathways in fibromyalgia syndrome."	Ge et al 2009: Contribution of the local and referred pain from active myofascial trigger points in fibromyalgia syndrome.	Het huidgebied op de m. trapezius p. descendens werd op beide zijden in 13 gebieden/punten van 1cm diameter opgedeeld. Er werd de drempelwaarde voor drukpijn en het patroon van de lokale en referred pijn tijdens manuele palpatie op de 13 punten bilateraal op de m. trapezius in kaart gebracht. Resultaat: FMS patiënten tonen bilateraal multiple actieve MTrPs, terwijl de testpersonen v/d controlegroep geen actieve MTrPs hebben. Lokale en referred pijnpatroons, uitgelokt door de actieve MTrPs bilateraal op de m. trapezius, komen overeen met de permanent aanwezige pijn v/d nek en schouderregio bij patiënten met FMS (MTrPs werken mee bij de nek en schouder pijn).	Clinical trial - Aantal pt.: 22 - Aantal NC: 22 - Selectie proefpers.: pt. verschillen in leeftijd en geslacht - Randomisatie: n.v.t. - Blindering: n.v.t. - Validiteit: g. u. - Betrouwbaarheid: g. u.
Verlengde Na-sensaties			
Painful aftersensations are greater in amplitude and more prolonged for fibromyalgia subjects.	Staud et al 2003: Temporal summation of pain from mechanical stimulation of muscle tissue in normal controls and subjects with fibromyalgia syndrome.	Stimulatie v/d m. flexor digitorum spierbuik op beide onderarmen 1min na elkaar door mechanische druk d.m.v. een algometer met een gummi tip van 1,1cm doorsnede. De druk wordt opgevoerd tot dat de pijn drempelwaarde is bereikt, op dit niveau worden 15 prikkels van gevarieerde intensiteit met een duur van 1s toegepast. 15 en 60s na de laatste stimulus wordt de na-sensatie d.m.v. de VAS-schaal (0-100) gescoord. Resultaat: Na-sensaties dalen significant langzamer bij patiënten; geen afkapwaarden hierover.	Clinical trial - Aantal pt.: 12 - Aantal NC: 22 - Selectie proefpers.: Pt. wie voldeden aan de ACR-criteria, geworven aan de Health Science Center Outpatient Clinics v/d University of Florida en van FMS support groepen; meeste NC waren werknemers aan deze universiteit; exclusie van personen die abnormale klinische bevindingen hebben niet-gerelateerd aan FMS - Randomisatie: n.v.t. - Blindering: n.v.t. - Validiteit: g. u. - Betrouwbaarheid: g. u.
Temporal summation of second pain - aftersensations are prolonged in fibromyalgia patients.	Staud et al 2007: Temporal summation of second pain and its maintenance are useful for characterizing widespread central sensitization of fibromyalgia patients.	Stimulatie van afwisselend de rechter en linker duim en grote teen in sets van 12-15 keer d.m.v. computer gecontroleerde thermale prikkels van 0,7s duur en met interstimulus intervallen van 0,5min. Scoring d.m.v. de Numerical Pain Scale (NPS, 0-100). De temperatuur wordt bij ieder patiënt individueel op een specifieke manier bepaald, zodat de intensiteit eindelijk bij NPS 50 +/-5 ligt. Dan wordt de stimulatie stop gezet en de patiënt scoort de	Clinical trial - Aantal pt.: 26 - Aantal NC: 23 - Selectie proefpers.: Pt. wie voldeden aan de ACR-criteria, geworven aan de Health Science Center Outpatient Clinics v/d University of Gainesville en van FM support

		sensaties op de NPS na 15 en 30s. Resultaat: Na-sensaties dalen significant langzamer bij patiënten in vergelijking met de controlegroep, geen significant verschil tussen duimen en grote tenen; geen afkapwaarden hierover.	groepen; NC komen van deze universiteit en de campus; exclusie van personen die abnormale klinische bevindingen hebben niet-gerelateerd aan FM - Randomisatie: n.v.t. - Blinding: n.v.t. - Validiteit: g. u. - Betrouwbaarheid: g. u.
“Enhanced aftersensations are consistent with early mechanisms of central sensitization.”	Staud et al 2007: Spatial summation of mechanically evoked muscle pain and painful after sensations in normal subjects and fibromyalgia patients.	Stimulatie van 9 tender points en 2 controle punten d.m.v een Fisher Dolorimeter met een diameter van 1cm. Voormeting: De druk wordt met 1kg/sec opgevoerd tot 4kg. Onderzoek: De onderarm zit in een opblaasbare mouw en de mechanische druk werd d.m.v. drie kolven op drie plaatsen op de onderarm tussen ulna en radius met een afstand van 4cm toegediend. De druk werd met 1kg/sec opgevoerd van 0-2,5kg. De 'mechanical spatial summation of pain' (MSSP) na-sensaties werd gescoord d.m.v. de mechanische VAS (0-10) meteen, 15sec and 30sec na het stopzetten van elke serie van mechanische stimulatie. Blinding: de testapparatuur en de toediening van de stimulus was door de proefpersonen niet te zien. Resultaat: MSSP vindt zowel bij FM patiënten als bij de controlegroep plaats. De geobserveerde toename van de na-sensaties bij FM patiënten is groter dan bij de controlegroep, hoewel ook de controlegroep na-sensaties toont, maar duidelijk minder.	Clinical trial - Aantal pt.: 11 - Aantal NC: 12 - Selectie proefpers.: Pt. wie voldeden aan de ACR-criteria, geworven aan de Health Science Center Outpatient Clinics v/d University of Gainesville en van FM support groepen; NC komen van deze universiteit en de campus; gebruik van analgetica was niet toegestaan tijdens de studie - Randomisatie: n.v.t. - Blinding van de proefpers.: + - Validiteit: g. u. - Betrouwbaarheid: g. u.
„Post-stimulus lingering pain that is unpleasant, described as burning, throbbing, stinging or numbness”	Yunus 2007: Role of central sensitization in symptoms beyond muscle pain, and the evaluation of a patient with widespread pain.	---	---
„Longer duration painful temporal summation of second pain - aftersensations”	Staud et al 2008: Cutaneous C-fiber pain abnormalities of fibromyalgia patients are specifically related to temporal summation.	---	---

Slow reduction of the pain levels during rest as well as intervention as a result of prolonged aftersensations.	Staud & Spaeth 2008: Psychophysical and neurochemical abnormalities of pain processing in fibromyalgia.	---	---
No robust changes in their pain levels during brief therapeutic interventions as a result of prolonged aftersensations.	Staud 2009: Abnormal pain modulation in patients with spatially distributed chronic pain: fibromyalgia.	---	---
Lokalisatie van pijn / expansie van pijn-receptieve velden			
„Abnormalities of endogenous painmodulatory systems might result in amplification of peripheral-tissue afferent impulses and enlargement of receptive fields.”	Staud & Rodriguez 2006: Mechanisms of disease: Pain in fibromyalgia syndrome.	---	---
Central sensitization is evidenced by expanded receptive fields	Staud et al 2008: Cutaneous C-fiber pain abnormalities of fibromyalgia patients are specifically related to temporal summation.	---	---
„Expansion of pain receptive fields“	Kindler et al 2011: Central sensitivity syndromes: mounting pathophysiologic evidence to link fibromyalgia with other common chronic pain disorders.	---	---

„Spread of pain from the site of the stimulus”	Yunus 2007: Role of central sensitization in symptoms beyond muscle pain, and the evaluation of a patient with widespread pain.	---	---
“Spreading of hypersensitivity to uninjured sites.”	Staud & Spaeth 2008: Psychophysical and neurochemical abnormalities of pain processing in fibromyalgia.	---	---
“Diffuse pain”	Perrot 2008: Fibromyalgia syndrome: a relevant recent construction of an ancient condition?	---	---
„Hypersensitivity not localized to the area of ,injury’ might be explained by central sensitisation.”	Kindler et al 2011: Central sensitivity syndromes: mounting pathophysiologic evidence to link fibromyalgia with other common chronic pain disorders.	---	---
„Enhanced sensitivity outside of typical tender point locations“	Kindler et al 2011: Central sensitivity syndromes: mounting pathophysiologic evidence to link fibromyalgia with other common chronic pain disorders.	---	---

Vermoeidheid			
„Fatigue“	Smith & Barkin 2010: Fm syndrome: A discussion of the syndrome and pharmacotherapy.	---	---
„Fatigue“	Lundeberg & Lund 2007: Did 'The Princess on the Pea' suffer from fibromyalgia syndrome? The influence on sleep and the effects of acupuncture.	---	---
“There is some evidence that central sensitization may contribute to fatigue.”	Yunus 2007: Role of central sensitization in symptoms beyond muscle pain, and the evaluation of a patient with widespread pain.	---	---
Slaapstoornissen			
“Sleep disturbances”	Lundeberg & Lund 2007: Did 'The Princess on the Pea' suffer from fibromyalgia syndrome? The influence on sleep and the effects of acupuncture.	---	---
“Poor sleep is correlated with central sensitization.”	Yunus 2007: Role of central sensitization in symptoms beyond muscle pain, and the evaluation of a patient with widespread pain.	---	---

Comorbiditeiten			
"This study suggested the co-occurrence of chronic syndromes that are frequently unexplained."	Aggarwal et al 2005: The epidemiology of chronic syndromes that are frequently unexplained - Do they have common associated factors.	Inventarisatie v/h optreden van vier verschillende chronische pijn syndromen (chronic widespread pain, chronic oro-facial pain, irritable bowel syndrome en chronic fatigue) d.m.v. een vragenlijst bij 2299 mensen in de algehele populatie (randomly selected) in de leeftijdsgroep 18-75 jaar in Noordwest Engeland. De vragenlijst bevat demografische aspecten (leeftijd, geslacht), vragen over de genoemde chronische syndromen en hiermee samenhangende factoren, zoals angst, depressie, slaapstoornissen, somatische symptomen enz.. De chronische pijnsyndromen en de geassocieerde factoren werden gedefinieerd. Resultaat: 18% hebben één chronische pijnsyndroom, 6% hebben twee syndromen, 2% hebben drie en 1% hebben alle vier syndromen. Er bestaat een co-incidentie van chronische pijnsyndromen.	Population-based cross-sectional survey - Aantal pt.: 2299 - Aantal NC: n.v.t. - Selectie proefpers.: pt. leeftijdsgroep 18 -75 jaar; geregistreerd met een algehele med. behandeling in Handford, Manchester UK; de vragenlijst wordt ingevuld van September 2003 tot Juni 2004 - Randomisatie: + - Blindering: n.v.t. - Validiteit: g. u. - Betrouwbaarheid: g. u.
"Several other associated syndromes, including circulatory, nervous, digestive, urinary and reproductive systems are probably a part of the so called central sensitivity or sensitization syndrome."	Cassisi et al 2008: Symptoms and signs in fibromyalgia syndrome.	---	---

Overige			
Many analgesic medications do not improve central sensitization and some even maintain/worsen this (as opioids).	Staud & Spaeth 2008: Psychophysical and neurochemical abnormalities of pain processing in fibromyalgia.	---	---
Idem	Staud 2009: Abnormal pain modulation in patients with spatially distributed chronic pain: fibromyalgia.	---	---
„Alterations of cognitive / mood“	Smith & Barkin 2010: Fm syndrome: A discussion of the syndrome and pharmacotherapy.	---	---
“Central sensitization may also underlie associated symptoms, including anxiety, sleep disorders, fatigue, and other dysfunctions such as Irritable bowel syndrome and Bladder instability.”	Perrot 2008: Fibromyalgia syndrome: a relevant recent construction of an ancient condition?	---	---
“Increased sympathetic activity itself may result from, or be related to, central sensitization.”	Yunus 2007: Role of central sensitization in symptoms beyond muscle pain, and the evaluation of a patient with widespread pain.	---	---
“Dysesthesia is a feature of central sensitization.”	Yunus 2007: Role of central sensitization in symptoms beyond muscle pain, and the evaluation of a patient with widespread pain.	---	---

Bijlage 2: Data-extractie behandelmogelijkheden

Afkortingen:

Pt.	patiënt
NC	normale controle personen
g. u.	geen uitspraak
+	er werd een positieve uitspraak gedaan
-	er werd een negatieve uitspraak gedaan

Doelstellingen bij centrale sensitisatie	Bron / artikel	Middel	Onderzoeksopzet	Kwaliteit van het onderzoek
Verminderen van de nociceptieve respons (centrale desensitisatie)				
„Compared with usual care, cognitive-behavioral therapy reduced nociceptive responding in fibromyalgia patients.“	Ang et al 2010: Cognitive-behavioral therapy attenuates nociceptive responding in patients with fibromyalgia: A pilot study.	Cognitief-gedragmatige therapie	Fibromyalgiepatiënten ondergaan gedurende 6 weken toegevoegd aan de normale zorg wekelijks 1 sessie cognitief-gedragmatige therapie (CGT) per telefoon door een student psychologie, duur 30-40min. De controlegroep ondergaat alleen de normale zorg bestaande uit de behandeling door de hulpverleners v/d patiënten. Componenten v/d CGT: tijd-contingente en aangename indeling van activiteiten, ontspanning, automatische gedachten en pijn, cognitieve herstructurering en stress-management. Evaluatieve metingen (geblindeerd) worden op baseline, na 6 en na 12 weken uitgevoerd: (a) meeting v/d nociceptive flexion reflex (NFR)-drempelwaarde en (b) klinische metingen via internet. (a) Herhaaldelijke stimulatie v/d n. suralis d.m.v. elektrische prikkels beginnend met 0mA en stapsgewijs stijgend met 4mA tot detectie v/d 1e reflex. Elektromyografische reflexen worden d.m.v. 2 elektroden op de m. biceps femoris-pees gemeten. De reflex treedt in de 90-150ms post-stimulus interval op en is positief als hij de pre-stimulus waarde met minstens 1,37 SDs overschrijdt. Door een specifieke omhoog-omlaag regulatie van de stroomsterkte verschijnt de reflex nog 2 keer en het gemiddelde van de hoogste en laagste waarden is de NFR-drempelwaarde. Scoring d.m.v. een VAS (0-100). (b) Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ) inclusief sub-schalen voor lichamelijke beperkingen, pijn, slaap, angst,	Randomized Clinical Trial - Aantal pt.: 17 - Aantal controles: 15 - Selectie proefpers.: alleen vrouwelijk; pt. wie voldeden aan de ACR-criteria, hadden moderate symptomen t.a.v. pijn (gemeten d.m.v. 2 specifieke vragenlijsten) en hadden een stabiel niveau van medicijngebruik gedurende 4 weken; exclusie van personen met specifieke neurologische aandoeningen, diabetes mellitus of reuma - Randomisatie: + - Blinding v/d effectbeoordelaar: + - Validiteit v/d NFR-drempelwaarde meting: + - Betrouwbaarheid: g. u.

			ochtendstijfheid, depressie, werk-status en algemeen welzijn. Scoring van 0-100, hoe hoger des te groter de beperking, veranderingen van 14% blijken klinisch beduidend te zijn. Daarnaast de Patient Health Questionnaire 8-item Depression Scale (PHQ-8), scoring van 0-24, ≥ 10 betekent klinisch significante depressie. Resultaat: Geringe verbeteringen t.a.v. de klinische metingen op alle meetmomenten en hoog significante verhoging van den NFR drempelwaarde van ~4,4mA (baseline tot week 6) en ~7,3mA (week 6 tot 12).	
„Central sensitization can be successfully ameliorated by cognitive behavioral therapy [...].“	Staud & Rodriguez 2006: Mechanisms of disease: Pain in fibromyalgia syndrome.	Cognitief-gedragmatige therapie	---	---
“Central sensitization can be successfully ameliorated by cognitive behavioral therapy [...].“	Staud 2006: Biology and therapy of fibromyalgia: pain in fibromyalgia syndrome.	Cognitief-gedragmatige therapie	---	---
Central sensitization can be successfully ameliorated by cognitive-behavioral therapy [...].“	Staud & Spaeth 2008: Psychophysical and neurochemical abnormalities of pain processing in fibromyalgia.	Cognitief-gedragmatige therapie	---	---
„There is a need for studies that directly test the efficacy of cognitive-behavioral therapy in producing changes in brain plasticity associated with central pain and fatigue processing.“	Finan & Zautra 2010: Fibromyalgia and fatigue: Central processing, widespread dysfunction.	Cognitief-gedragmatige therapie	---	---

Reductie van perifere nociceptieve input, vooral van spieren				
“Reduction of peripheral nociceptive input, particularly from muscles” appears useful.	Staud & Spaeth 2008: Psychophysical and neurochemical abnormalities of pain processing in fibromyalgia.	Fysische therapie	---	---
“Reductions of impulse input from painful muscle tissue at least partially normalize distal heat hyperalgesia.”	Staud et al 2009: Enhanced central pain processing of fibromyalgia patients is maintained by muscle afferent input: A randomized, double-blind, placebo controlled study.	Lokaal anaestheticum	Constante stimulatie v/d m. trapezius tender point (TP) bij fibromyalgiepatiënten d.m.v. druk m.b.v. een plastiek punt van 1cm doorsnede met een individueel waargenomen intensiteit van 4 +/-0,5 op de VAS-schaal (0-10), meting v/d pressure pain threshold (PPT) tijdens het opvoeren v/d druk. Duur van 30min alleen onderbroken voor een injectie van 1% lidocaïne (lokaal anaestheticum) resp. een placebo in de m. trapezius TP. 5min na de injectie wordt de ipsilaterale onderarm 3x d.m.v. een thermode van 3x3cm contactgrootte gedurende 10s gestimuleerd, met een vooraf de injectie individueel waargenomen intensiteit van 4 +/-0,5 op de VAS-schaal (0-10), scoring d.m.v. de VAS-schaal meteen na afloop v/d stimulus. Resultaat: Lidocaïne verhoogt significant de PPT in de m. trapezius. De druk pijn score (m. trapezius) bij patiënten daalt na de injectie van lidocaïne én placebo. Patiënten tonen significant minder hyperalgesie voor de thermale stimulus na injectie van lidocaïne, ook vergeleken met de placebo injectie.	Randomized Clinical Trial - Aantal pt.: 28 - Aantal NC: 22 - Selectie proefpers.: alleen vrouwelijk; geworven vanuit de lokale gemeenschap en FM support groepen; NC pijnvrij; exclusie van personen die abnormale klinische bevindingen hebben niet-gerelateerd aan FM, die het gebruik van analgetica niet kunnen onderbreken of niet goed op lidocaïne injecties in het verleden hebben gereageerd - Randomisatie: + - Dubbel-blinding: + - Placebo-gecontroleerd: + - Validiteit: g. u. - Betrouwbaarheid: g. u.
„Appropriate manual physiotherapy [...] can still resolve the localised musculoskeletal pain problem and thus decrease afferent barrage (Nijs et al., 2006 [→ geen onderzoek]).“	Nijs & Houdenhove 2009: From acute musculoskeletal pain to chronic widespread pain and fibromyalgia: Application of pain neurophysiology in manual therapy practice.	Manuele fysiotherapie	---	---

„Soft-tissue mobilisation is required to free up restrictions and restores local blood flow.“	Nijs & Houdenhove 2009: From acute musculoskeletal pain to chronic widespread pain and fibromyalgia: Application of pain neurophysiology in manual therapy practice.	Mobilisatie van weke delen	---	---
„Clinicians should [...] adapt their hands-on techniques and exercise programs accordingly.“	Nijs & Houdenhove 2009: From acute musculoskeletal pain to chronic widespread pain and fibromyalgia: Application of pain neurophysiology in manual therapy practice.	Mobilisatie van weke delen: Met goed getolereerde oppervlakkige lengte strijkingen van de spiervezels beginnen en progressief diepere dwarse strijkingen uitvoeren. Niet meer dan 1 identieke nociceptieve stimulus per 3 sec uitlokken.	---	---

Verminderen van inadequate gedachten ten aanzien van chronische pijn				
„Reconceptualising pain [...] was found to be effective in reducing pain catastrophising in [...] chronic widespread pain.“	Nijs & Houdenhove 2009: From acute musculoskeletal pain to chronic widespread pain and fibromyalgia: Application of pain neurophysiology in manual therapy practice.	Educatie over de neurofysiologie van pijn	Gebaseerd op: Meeus et al 2010: Pain neurophysiology education improves pain beliefs in patients with chronic fatigue syndrome: a randomised clinical trial. Patiënten met chronic fatigue syndrome (CFS) ondergaan of één pijnfysiologie educatie sessie van 30min (experimenteel) of één zelf-management educatie sessie (controle). Metingen: Algometrie d.m.v. de Neurophysiology of Pain Test en evaluatie v/d pijn cognities d.m.v. Pain Catastrophizing Scale en de Tampa Scale for Kinesiophobia-version-CFS direct voor en na de interventie. Resultaat: De experimenteel groep toont na de interventie een significant beter begrip voor de pijn neurofysiologie en een reductie van de Pain Catastrophizing Scale sub-scale “piekeren”, vergeleken met de controlegroep. Conclusie: Pijnfysiologie educatie kan een belangrijk modaliteit bij de benadering van CFS zijn, zodra er sprake is van inadequate pijn cognities.	Randomized Clinical Trial - Aantal pt.: 48 met CFS - Aantal NC: 46 (controle: 24, experiment: 22) - Selectie proefpers.: g. u. mogelijk - Randomisatie: + - Dubbel-blinding: + - Validiteit: g. u. - Betrouwbaarheid: g. u.
Verbetering van de slaapkwaliteit				
“Central sensitization can be successfully ameliorated by [...] sleep improvement.“	Staud 2006: Biology and therapy of fibromyalgia: pain in fibromyalgia syndrome.	---	---	---
"Central sensitization can be successfully ameliorated by [...] sleep improvement."	Staud & Spaeth 2008: Psychophysical and neurochemical abnormalities of pain processing in fibromyalgia.	---	---	---

„The sleep disturbance theory holds that deep sleep is critical in order to reset modulation of the pain inhibiting system.“	Lundeberg & Lund 2007: Did 'The princess on the pea' suffer from fibromyalgia syndrome?	---	---	---
Behandeling van oorzakelijke factoren				
„Central sensitization can be successfully ameliorated by [...] treatment of underlying anxiety, depression and insomnia.“	Staud & Rodriguez 2006: Mechanisms of disease: Pain in fibromyalgia syndrome.	---	---	---
“Treatment of negative affect, particularly depression” appears useful.	Staud & Spaeth 2008: Psychophysical and neurochemical abnormalities of pain processing in fibromyalgia.	---	---	---