

Effekten av graded motor imagery eller speilterapi sammenlignet med eksponeringsterapi gjennom fysisk aktivitet på mennesker med komplekst regionalt smertesyndrom.

The effect of graded motor imagery or mirror therapy compared to exposure therapy through physical activity on humans with complex regional pain syndrome.

FT17

2020

Kandidatnummer: 10017 og 10019

NTNU

Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet

## **Sammendrag**

**Tittel:** Effekten av graded motor imagery eller speilterapi sammenlignet med eksponeringsterapi gjennom fysisk aktivitet på smerte hos mennesker med komplekst regionalt smertesyndrom.

**Hensikt:** Fysioterapi er sentralt i behandling av pasienter med komplekst regionalt smertesyndrom (CRPS), og hensikten med denne oppgaven er å belyse og sammenligne effekten av to ulike behandlingsmetoder som brukes for CRPS. Behandlingene har tidligere blitt studert enkeltvis, men ikke sammenlignet direkte.

**Metode:** Litteraturstudie med systematiske litteratursøk i databasene MEDline, AMED, EMBASE og PEDro.

**Resultat:** Ti studier ble inkludert i denne litteraturstudien, hvorav syv er randomiserte kontrollerte studier og tre er pasientserier. Seks studier har brukt graded motor imagery (GMI) eller speilterapi og fire studier har brukt eksponeringsterapi gjennom fysisk aktivitet. Fem av seks studier fant en signifikant nedgang i smerte ved bruk av GMI eller speilterapi. Tre av fire studier fant en signifikant nedgang i smerte ved bruk av eksponeringsterapi gjennom fysisk aktivitet.

**Konklusjon:** GMI og speilterapi kan ha bedre effekt på smerte enn eksponeringsterapi gjennom fysisk aktivitet. Resultatene er likevel usikre grunnet studienes begrensede størrelse, og ulikheter mellom studienes utvalg og metodikk. Det trengs mer forskning på begge behandlingsmetodene med flere deltakere for å kunne konkludere om metodene er effektive.

## **Abstract**

**Title:** The effect of graded motor imagery or mirror therapy compared to exposure therapy through physical activity on humans with complex regional pain syndrome.

**Aim:** Physiotherapy is a key component in the treatment of patients with complex regional pain syndrome (CRPS) and the aim of this study is to present and compare the effect of two different methods of treatment used for patients with CRPS.

**Method:** A literature study was conducted with systematic searches in MEDline, AMED, EMBASE and PEDro.

**Results:** Ten studies were included in this study, of which seven were randomized controlled trials and three were case series. Six studies examined graded motor imagery (GMI) or mirror therapy and four examined exposure therapy through physical activity. Five out of six studies reported a significant decrease in pain when GMI or mirror therapy was used. Three out of

four studies reported a significant decrease in pain when exposure therapy through physical activity was used.

**Conclusion:** GMI and mirror therapy may have a better effect on pain than exposure therapy.

The results are uncertain due to the size, selection and methodology of the studies. More research with larger study selection on both treatments is needed to conclude the effectiveness of the treatments.

# Innholdsfortegnelse

Begrepsavklaringer .....	5
<b>1.0 Innledning .....</b>	<b>7</b>
<i>1.1 Komplekst regionalt smertesyndrom (CRPS)</i> .....	7
1.1.1 Diagnosekriterier .....	7
<i>1.2 Smerte</i> .....	9
1.2.1 Måling av smerte .....	10
<i>1.3 Klinisk signifikant</i> .....	11
<i>1.4 Behandling av CRPS</i> .....	11
1.4.1 Speilterapi og GMI .....	11
1.4.2 Eksponeringsterapi gjennom fysisk aktivitet .....	12
<i>1.5 Hensikt med oppgaven</i> .....	13
<i>1.6 Problemstilling</i> .....	13
<b>2.0 Metode .....</b>	<b>14</b>
<i>2.1 Studiedesign</i> .....	14
<i>2.2 Søkeprosess</i> .....	14
2.2.1 Inklusjon og eksklusjonskriterier .....	14
2.2.2 Trinnvis inkludering og ekskludering .....	15
<i>2.3 Søkeprosedyre</i> .....	17
<b>3.0 Resultat .....</b>	<b>18</b>
<i>3.1 Inkluderte studier</i> .....	18
3.1.1 Studienes deltakere .....	19
3.1.2 Studienes design og metode .....	20
3.1.3 Utfallsmål .....	21
<i>3.2 Intervensjon GMI og speilterapi</i> .....	21
3.2.1 Effekt av GMI og speilterapi på smerte .....	22
<i>3.3 Intervensjon eksponeringsterapi</i> .....	23

3.3.1 Effekt av eksponeringsterapi på smerte .....	24
<b>4.0 Diskusjon .....</b>	<b>24</b>
<i>4.1 Hva ligger bak resultatene til studiene på GMI og speilterapi? .....</i>	<i>24</i>
<i>4.2 Hva ligger bak resultatene til studiene på eksponeringsterapi? .....</i>	<i>27</i>
<i>4.3 Diagnosekriterier brukt av studiene .....</i>	<i>28</i>
<i>4.4 Implementering i praksis.....</i>	<i>29</i>
<i>4.5 Svakheter ved denne litteraturstudien .....</i>	<i>32</i>
<b>5.0 Konklusjon.....</b>	<b>33</b>
<b>6.0 Referanseliste.....</b>	<b>34</b>
<b>Vedlegg 1.....</b>	<b>45</b>
<b>Vedlegg 2.....</b>	<b>53</b>

## Begrepsavklaringer

**Allodyni** = smerte på bakgrunn av stimulus som vanligvis ikke skal utløse smerte (Merskey & Bogduk, 1994).

**Dystoni** = endring i muskelens muskelspenning, og vises ofte som ufrivillige muskelsammentrekninger (Malt, 2018).

**Fysisk aktivitet** = Bevegelse av kroppen med muskelarbeid som medfører energiforbruk. Dette inkluderer aktiviteter som er relatert til arbeid, lek, reise, husarbeid og fritidsaktiviteter (World Health Organisation, 2018).

**Graded exposure in vivo & exposure in vivo** = Gradert eksponering for situasjoner pasienten er redd for, med inkludert pasientundervisning (de Jong et al. 2005; den Hollander et al., 2016).

**Hyperalgesi** = økt smerte fra en vanligvis smertefull stimulus (Merskey & Bogduk, 1994).

**Motorisk korteks** = område i hjernebarken som kontrollerer voluntære bevegelser (Walsh & McCabe, 2015).

**Nociseptiv smerte** = smerte som stammer fra faktisk eller truende skade i ikke-nevralt vev, som oppstår på bakgrunn av aktivering av nociseptorer (Merskey & Bogduk, 1994).

**Nociceptor** = en høyterskel sensorisk reseptor i det perifere somatosensoriske nervesystemet, som er i stand til å kode og overføre farlig stimuli (Merskey & Bogduk, 1994).

**Pain exposure physical therapy** = Smerte-eksponerende fysioterapi. Treningsprogram med progressive belastning, sammen med behandling av smerte-unngåelsesatferd, uten bruk av spesifikke CRPS medisiner (van de Meent et al., 2011).

**Premotorisk korteks** = område i hjernebarken som har med planlegging eller programmering av voluntære bevegelser (Walsh & McCabe, 2015).

**Smerte** = en ubehagelig sensorisk eller emosjonell opplevelse, som assosiert med faktisk eller potensiell vevsskade, eller beskrevet som om den skyldtes vevsskade (Merskey & Bogduk, 1994, 2019).

**Sudomotoriske forandringer** = forandringer relatert til svettekjertler (Harden et al., 2013).

**Tremor** = skjjelving. Ufrivillig, sporadisk aktivering av ulike motoriske enheter i muskulaturen. (Dietrichs & Jansen, 2018).

**Trofiske forandringer** = forandringer relatert til vevets ernæring (Norsk helseinformatikk, 2019).

**Vasomotorisk** = at noe får blodårer til å vide seg ut, eller trekke seg sammen (Arnesen, 2019).

## **Forkortelser**

**AE** = Affisert ekstremitet

**CRPS** = Complex Regional Pain Syndrome

**EXP** = Exposure in vivo

**GEXP** = Graded Exposure in vivo

**IAE** = Ikke-affisert ekstremitet

**ISS-RV** = Impairment level Sum Score - Restricted Version

**NPS** = Numeric Pain Scale

**NRS** = Numeric Rating Scale

**PEPT** = Pain Exposure Physical Therapy

**VAS** = Visual Analog Scale

## 1.0 Innledning

### 1.1 Komplekst regionalt smertesyndrom (CRPS)

Komplekst regionalt smertesyndrom (CRPS) defineres av International Association for the Study of Pain (IASP) som et syndrom karakterisert av vedvarende regionale smerter som er uforholdsmessig store i intensitet og varighet fra opprinnelig traume (Merskey & Bogduk, 1994). CRPS oppstår oftest sekundært etter traume eller kirurgi (Duong, Bravo, Todd, Finlayson & Tran, 2018), men kan også oppstå etter hjerneslag, og i noen tilfeller idiopatisk (Méndez-Rebolledo, Gatica-Rojas, Torres-Cueco, Albornoz-Verdugo & Guzmán-Muñoz, 2017). CRPS kan deles inn i to typer; type 1 og type 2. Hos personer med CRPS type 1 finnes det ingen tegn til faktisk nerveskade, mens man kan finne en nerveskade hos dem med CRPS type 2 (Smart et al., 2016). Mekanismene bak CRPS er ikke fullstendig forstått, men omhandler inflammasjon og forstyrrelser av autonome, motoriske, sensoriske, sudomotoriske, vasomotorisk og trofiske funksjoner (Bruehl, 2015; Duong et al., 2018; Marinus et al., 2011; Méndez-Rebolledo et al., 2017; Smart, Wand, & O'Connell. 2016). Hyperalgesi, allodyni, hevelse, hudforandringer, temperaturforandringer, svette, forstyrret hårvekst og forstyrret vekst av negler er symptomer på tilstanden (Bruehl, 2015; Goh, Chidambaram & Ma, 2017; Marinus et al., 2011). Langvarig CRPS i en ekstremitet kan føre til sekvele i form av muskelatrofi, osteoporose, leddstivhet og seneforandringer (Marinus et al., 2011) Syndromet kan være svært invalidiserende, føre til nedsatt funksjon i hverdagen, sykefravær og føre til store samfunnskostnader (Bruehl, S, 2015).

Det er uklarerheter i forekomsten av CRPS, men det er estimert til å være et sted mellom 5-26 per 100 000 (de Mos et al., 2007; Marinus et al., 2011; Sandroni, Benrud-Larson, McClland & Low, 2003; Smart et al., 2016) En befolkningsstudie fra Nederland viser at det var størst forekomst i aldersgruppen, 61-70 år, og at kvinner hadde 3-4 ganger større risiko enn menn for å utvikle CRPS (de Mos et al., 2007). Samme studie viser at fraktur var den mest vanlige årsaken (44%), og at overekstremitet var rammet oftere enn underekstremitet.

#### 1.1.1 Diagnosekriterier

Budapest-kriteriene er dagens gjeldende diagnosekriterier for CRPS (Harden et al., 2010). Siden 1993 til i dag har derimot flere ulike diagnosekriterier vært i bruk, med stadige forslag til endringer (Bruehl et al., 1999; Harden et al., 1999; Harden, Bruehl, Stanton-Hicks &



Wilson, 2007; Harden et al., 2010; Iolascon, de Sire, Moretti & Gimigliano, 2015; Merskey & Bogduk, 1994; Stanton-Hicks et al., 1995). Dagens gjeldende Budapest-kriterier ble publisert i 2007 (Harden et al., 2007), validert i 2010 (Harden et al., 2010) og inkludert i IASP's *Classification of Chronic Pain* i 2012 (Merskey & Bogduk, 1994).

Budapestkriteriene er som følger (Harden et al., 2010):

1. Vedvarende smerte som er ute av proporsjon med opprinnelig årsak.
2. Pasient rapporterer minst ett av symptomene i tre eller fire av følgende kategorier:
  - Sensoriske symptomer: allodyni eller hyperalgesi.
  - Vasomotoriske symptomer: temperaturforskjell mellom affisert og ikke-affisert ekstremitet og/eller forandringer i hudfarge eller asymmetri i hudfarge mellom affisert og ikke-affisert ekstremitet.
  - Sudomotoriske eller ødematiske symptomer: svette og/eller hevelse, eller asymmetri av disse.
  - Motoriske eller trofiske symptomer: nedsatt bevegelsesutslag og/eller motorisk funksjon (svakhet, tremor, dystoni) og/eller trofiske forandringer (negler, hår, hud).
3. Det må foreligge minst ett klinisk tegn under evaluering i to eller flere av følgende kategorier:
  - Sensorisk; tegn til hyperalgesi (lett stikk) og/eller allodyni (av lett berøring og/eller dyp somatisk press og/eller leddbevegelse).
  - Vasomotorisk; tegn til temperatur-asymmetri og/eller forandringer i hudfarge eller asymmetri.
  - Sudomotorisk eller ødematisk: tegn på hevelse og/eller forandring i svetteproduksjon eller asymmetri.
  - Motoriske eller trofiske: tegn til nedsatt bevegelsesutslag og/eller motoriske dysfunksjoner (svakhet, tremor, dystoni) og/eller trofiske forandringer (negler, hår, hud).
4. Det finnes ingen andre diagnoser som forklarer symptomene og de kliniske funnene.

Det er blitt foreslått flere sett med diagnosekriterier for CRPS, deriblant Veldman, Reynes, Arntz og Goris (1993). En studie fra 2007 som sammenlignet bruk av Orlando-kriteriene (Merskey & Bogduk, 1994; Stanton-Hicks et al., 1995), Veldman et al. sine kriterier (1993) og Bruehl et al. (1999) sine kriterier (Perez, Collins, Marinus, Zuurmond & de Lange, 2007)

viser at ved bruk av Orlando-kriteriene og Veldman-kriteriene ble en større andel pasienter diagnostisert med CRPS. Av en gruppe pasienter som man mistenkte å ha CRPS, fikk 59% en positiv diagnose ifølge Veldman-kriteriene og 72% ifølge Orlando-kriteriene, mens det kun var 35% av pasientene som oppfylte kriteriene til Bruehl et al. (1999).

## 1.2 Smerte

Smerte er et hovedsymptom ved CRPS, og blir av IASP definert som “en ubehagelig sensorisk og emosjonell opplevelse, som er assosiert med faktisk eller potensiell vevsskade, eller beskrevet som om den skyldtes vevsskade” (IASP, 2019; Merskey & Bogduk, 1994). I definisjonen bemerkes det at smerte er alltid en subjektiv opplevelse som tolkes av individet, og at smerte ikke trenger å skyldes faktisk vevsskade.

Vevsødeleggende eller potensielt vevsødeleggende stimuli registreres av nociseptorer i det perifere nervesystemet (Brodal, 2013, s 230). Mens tolkningen av nociseptiv input skjer i et utbredt nevralt nettverk i hjernen (Brodal, 2013, s. 239). Ettersom fortolkningen av de nociseptive signalene er innom så mange områder i hjernen, kan smerteopplevelsen påvirkes av blant annet motivasjon, oppmerksomhet, forventninger, følelser, minner (Brodal, 2013, s. 239).

Det er et vesentlig skille i akutt og langvarig smerte, både når det kommer til årsak, oppfattelse og tolkning. Akutt smerte er knyttet til aktivitet i nociseptorer og smerten opphører vanligvis når stimulus slutter, i tillegg er det godt samsvar mellom grad av nociseptoraktivering og styrken på smerteopplevelsen ved akutt smerte. (Brodal, 2013, s 231). Den akutte smerten har en tydelig beskyttende funksjon (Brodal, 2013, s 231). Ved vedvarende (kroniske) smerter derimot, er samsvaret mellom nociseptoraktivering og smerteopplevelsen dårligere. I forbindelse med nociseptoraktivering og smerteopplevelse skjer det en “sensitivisering” både i perifere nociseptorer og i sensoriske nevroner i CNS. Ved langvarig smerte kan slik sensitivisering skyldes smertesystemets plastiske egenskaper, og disse endringene kan utspille seg i form av hyperalgesi, allodyni og radierende smerter (Brodal, 2013, s 231, s 194). Smerte kan også moduleres i en positiv retning, blant annet gjennom fysisk aktivitet (McLoughlin, Stegner & Cook, 2011).

En konsekvens av å leve med kroniske smerter er at det kan skje en endring av somatosensorisk- og motorisk representasjon i hjernebarken (Harris, 1999). I en studie på CRPS-pasienter av Maihöfner, Handwerker, Neudörfer & Birklein (2003), ble det funnet redusert representasjon av affisert arm i somatosensorisk hjernebark, og at håndens representasjon var flyttet mot representasjonen av leppen. I en senere studie ble det funnet forøket størrelse på motorisk hjernebark kontralateralt til affisert side (Maihöfner et al., 2007). Forfatterne foreslår at blant annet behovet for økt konsentrasjon for å skape bevegelse kan medvirke til denne endringen i hjernebarken. Det er videre tenkt at smerte i CRPS er en konsekvens av forstyrrelser i samspillet mellom motorisk kommando og proprioseptiv tilbakemelding (McCabe et al., 2003). Behandlingsmetoder som speilterapi er tenkt å kunne redusere dette misforholdet i motorisk kommando og sensorisk tilbakemelding (Swart, Stins & Beek, 2009).

Noen mennesker utvikler frykt og angst for smerte (Vlaeyen & Linton, 2000). Smerterelatert frykt kan føre til at man unngår bevegelser, situasjoner og aktiviteter som kan føre til smerte (Lethem, Slade, Troup & Bentley, 1983). Dersom smerterelatert frykt fører til unngåelsesatferd, så kan dette være en drivende og opprettholdende faktor av kortikale forstyrrelser og smerte ved CRPS (Bruehl, 2010; de Jong et al., 2005).

### 1.2.1 Måling av smerte

Det finnes mange metoder for å måle smerte. Denne litteraturstudien vil fokusere på Visual Analog Scale (VAS), Numeric Rating Scale (NRS) og Neuropatic Pain Scale (NPS). VAS består oftest av en rett linje mellom to ytterpunkter; i fra ingen smerte til verst tenkelige smerte (Hawker, Mian, Kendzerska & French, 2011). Pasienten skal så sette en strek på linjen som passer for deres smerteopplevelse (Hawker et al., 2011). NRS måler smerteopplevelsen numerisk, der pasienten tallfester sin smerteopplevelse på en skala fra 0 til 10, der 0 betyr ingen smerte og 10 betyr verst tenkelig smerte. (Hawker et al., 2011). Det er vist god reliabilitet og validitet for både VAS og NPS (Hawker et al., 2011). NPS ble laget for å måle både kvantitative og kvalitative aspekter ved nevropatisk smerte (Rog, Nurmikko, Friede & Young, 2007). NPS består av 10 punkter, der 2 måler hvor intens og ubehagelig smerten er, og resterende 8 måler spesifikk nevropatisk smerte: skarp, varm, tung, dyp, sensitiv, kløende, dyp og overfladisk. Alle målingene er på en skala fra 1-10, og totalscore på NPS er 100 poeng (Fishbain et al., 2007; Rog et al., 2007).

### 1.3 Klinisk signifikant

Klinisk meningsfull endring, eller klinisk signifikans, handler om endringen betyr noe for pasienten (Helsebiblioteket, 2016). I 2003 ble det gjort en studie på hva pasienter med CRPS vurderer som suksessfull behandling hvor det ble konkludert med at pasienter som rapporter nedgang på  $\geq 50\%$  eller minst 3.0 poeng på VAS, har stor sannsynlighet for å vurdere behandlingen som suksessfull (Forouzanfar et al., 2003). I 2008 ble flere studier på klinisk signifikans vurdert, blant annet Forouzanfar et al. (2003), og samlet i en ekspertkonsensus (Dworkin et al., 2008). Denne konsensusen viser at en endring i kronisk smerteintensitet på  $\geq 30\%$  er vurdert å reflektere minst *moderat* klinisk viktige endring, mens endring på 10-20% reflekterer *minimal* viktig endring (Dworkin et al., 2008.) Det blir presisert viktigheten av å ta baseline-smerte, kontekst og pasientens situasjon i betraktning når tallene skal vurderes.

### 1.4 Behandling av CRPS

Behandlingen av CRPS er tverrfaglig med både farmakologiske intervensjoner, tilpasninger med hjelpemidler og fysioterapi (J. W. Lee, S. K. Lee & Choy, 2018). Fysioterapi har en sentral rolle i behandling av CRPS ifølge amerikanske retningslinjer (Harden et al., 2013). Det finnes flere forskjellige eksempler på fysioterapeutiske tiltak, blant annet speilterapi, graded motor imagery (GMI) og smerteeksponerende fysioterapi.

#### 1.4.1 Speilterapi og GMI

Speilterapi ble introdusert av Ramachandran & Rogers-Ramachandran (1996) som en behandling for pasienter med fantomsmerter, og senere forsøkte McCabe et al. (2003) å benytte speilterapi i behandlingen av pasienter med CRPS. McCabe et al. (2003) fant en smertelindrende effekt hos pasienter med nylig oppstått CRPS, mens det for pasienter med kronisk CRPS ble utløst økt smerte (McCabe et al., 2003). Ettersom det ble rapportert om økt smerte ved speilterapi hos pasienter med kronisk CRPS undersøkte Moseley (2004) en gradvis tilnærming til speilterapi gjennom tre steg der målet var en gradvis og sekvensiell aktivering av pre-motoriske og motoriske kortikale nettverk. Moseley (2004) kalte metoden graded motor imagery (GMI) og den består av tre steg, som varer i to uker hver: Steg én er høyre/venstre-gjenkjenning: hvor pasienten vises bilder av en hånd eller fot, avhengig av hva som er affisert ekstremitet (AE), og skal gjenkjenne om det er høyre eller venstre kroppsdelt som vises. Steg to er imaginær bevegelse: der pasienten skal visualisere at AE inntar en bestemt stilling som blir vist på et bilde. Det tredje steget er speilterapi: her plasseres AE inni

en boks, med et speil på utsiden som speiler IAE. Pasienten skal så utføre ulike bevegelser med kun IAE eller begge ekstremitetene, mens pasienten ser på speilbildet av IAE og skal forestille seg at dette speilbildet er AE (Moseley, 2004). Det tredje steget i GMI, tilsvarer speilterapi slik det også gjennomføres som en egen metode (McCabe et al., 2003; Ramachandran & Rogers-Ramachandran, 1996).

Speilterapi og GMI er begge metoder der et speil blir benyttet for å “lure hjernen” til å tro at den affiserte ekstremiteten kan beveges uten smerte, og det er tenkt at disse metodene kan aktivere og reorganisere kortikale nettverk (Kotiuk et al., 2019; Méndez-Rebolledo et al., 2017; Swart, Stins & Beek, 2009). Ved å se på speilbildet lures hjernen til å tro at det er samsvar mellom motoriske og sensoriske signaler. De to første stegene i GMI er tenkt å kunne bidra til kortikal reorganisering og smertefri bevegelse fordi de innledningsvis bare aktiverer premotorisk korteks uten å aktivere motorisk korteks (Méndez-Rebolledo et al., 2017).

#### 1.4.2 Eksponeringsterapi gjennom fysisk aktivitet

Eksponeringsterapi er et vidt begrep som blant annet er kjent fra psykiatri, men det finnes flere måter å gjennomføre eksponeringsterapi på. Smerte-eksponerende fysioterapi (PEPT) og gradert eksponering (GEXP) er to eksponeringsmetoder som brukes i behandling av CRPS (Daly & Bialocerkowski, 2009). PEPT kan forklares som et treningsprogram med progressiv belastning, sammen med tiltak mot smerte-unngåelsesatferd, uten bruk av spesifikke CRPS medisiner (van de Meent et al., 2011). GEXP kan forklares som gradert eksponering for situasjoner pasienten opplever som farlige eller truende, med en innledende kognitiv undervisning (de Jong et al., 2005).

Ek et al. (2009) introduserte begrepet smerte-eksponerende fysioterapi, men historien kan spores tilbake til 1987, da et program basert på “stress loading” for CRPS ble introdusert (Carlson & Watson, 1988; Watson & Carlson, 1987). Ek et al. (2009) bemerker at PEPT kan sammenlignes med Carlson & Watsons mer “aggressive” stress loading-program, men at PEPT hovedsakelig retter seg mot funksjonell endring på tross av smerteprovokasjon. Ek et al. (2009) har også sett til GEXP i utviklingen av deres PEPT-metode. GEXP for behandling av CRPS ble introdusert av de Jong et al. (2005). Denne tilnærmingen bygger på prinsipper

hentet fra behandling av korsryggsmerter (De Jong et al., 2005), der man forsøker å eksponere pasienten for situasjoner han eller hun oppfatter som truende.

Det er flere likhetstrekk mellom metodene. PEPT og GEXP bruker eksponering gjennom fysisk aktivitet til tross for smerte eller frykt for smerte, og begge metodene har en kognitiv del som innledning til eksponeringen. Begge er spesifikke metoder som nevnes, brukes og dels anbefales i rehabiliteringspraksis for CRPS (Harden et al., 2013; Miller, Williams, Heine, Williamson & O'Connell, 2019; Royal College of Physicians, 2018). Alle disse metodene bygger på samme tanke om at fysisk aktivitet og bruk av AE, til tross for smerter og frykt, vil bidra til å skape mindre smerter og bedret funksjon (Ek et al., 2009; van de Meent et al., 2011; De Jong et al., 2005). De har samme grunntanke om at det er ufarlig å bruke AE, og at gjennom bruk av AE kan man oppnå en kortikal reorganisering og dermed redusere smerte (Maihöfner, Handwerker, Neundörfer & Birklein, 2004). *Eksponeringsterapi* vil gjennom denne oppgaven referere til behandlinger som aktivt eksponerer AE for fysisk aktivitet. Med fysisk aktivitet refereres det til definisjonen til WHO (World Health Organisation, 2018).

## **1.5 Hensikt med oppgaven**

Hensikten med oppgaven er å belyse og sammenligne to ulike behandlingsmetoder for en sjelden og alvorlig tilstand. Speilterapi og GMI, og eksponeringsterapi har tidligere blitt studert hver for seg, men har til nå ikke blitt sammenlignet direkte. Fysioterapi er sentralt i behandlingen av denne pasientgruppen (Harden et al., 2013), men det finnes i dag ingen veletablert konsensus for beste fysioterapeutiske tilnærming til CRPS (Méndez-Rebolledo et al., 2017; Pons, Shipton, Williman & Mulder, 2018).

## **1.6 Problemstilling**

Hvilken effekt har graded motor imagery eller speilterapi sammenlignet med eksponeringsterapi gjennom fysisk aktivitet på smerte hos mennesker med komplekst regionalt smertesyndrom?

## 2.0 Metode

### 2.1 Studiedesign

Ettersom problemstillingen i denne oppgaven er å sammenligne to behandlingsintervensjoner, ble det vurdert som hensiktsmessig å velge en litteraturstudie. En litteraturstudie er en systematisk gjennomgang av litteraturen på et fagfelt, som gir et godt grunnlag for å besvare en bestemt problemstilling (Helsebiblioteket, 2016; Magnus, 2000, s. 37-38).

### 2.2 Søkeprosess

Det ble gjort flere usystematiske søk for å få oversikt over feltet og større forståelse av CRPS og behandlingen av tilstanden. Gjennom de usystematiske søkene ble det gjenkjent flere spesifikke intervensjoner som ofte gikk igjen. Det ble i litteraturen ofte funnet flere ulike ord og begreper om samme behandlingsmetoder. Med bakgrunn i dette ble det søkt forholdsvis bredt for å fange opp alle de ulike betegnelse for behandlingene.

Det systematiske litteratursøket ble gjort i OVID-databasene Medline, AMED og EMBASE, og søkeprosedyren er beskrevet i tabell 2 og 3. I PEDro-søket ble det funnet 29 artikler med søk på “complex regional pain syndrome”, og begrensning “kliniske studier etter 2004”. Disse 29 artiklene ble videre vurdert manuelt med samme inklusjons- og eksklusjonskriterier som i OVID-søket. Søket ble gjennomført i uke 44-46, med endelige funn fra den 12.11.19.

#### 2.2.1 Inklusjon og eksklusjonskriterier

Det finnes generelt lite forskning på CRPS og spesielt få intervensjonsstudier, derfor ble studier helt tilbake til og med 2004 inkludert. Virtuell virkelighet er en moderne metode som er forsøkt brukt i behandlingen av CRPS, men det ble ekskludert for å begrense oppgavens omfang. Taktil diskriminerings-trening er en annen form for eksponeringsterapi som har blitt ekskludert, ettersom det ikke baserer seg på fysisk aktivitet. Studier gjort på kun barn er ekskludert grunnet den relativt store aldersforskjellen til den gjennomsnittlige CRPS-pasienten.

Tabell 1

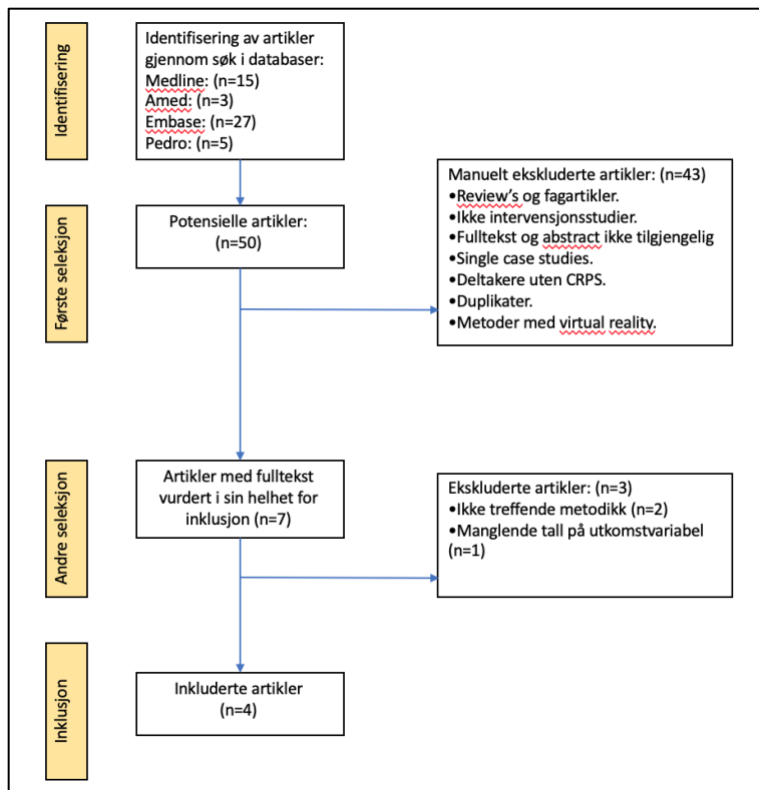
*Kriterier for inklusjon og eksklusjon*

<b>Inklusjonskriterier</b>	<b>Eksklusjonskriterier</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Vitenskapelige artikler publisert i Medline, EMBASE, AMED eller PEDro.</li> <li>- Engelsk språk</li> <li>- Diagnostisert CRPS</li> <li>- Utfallsmål på smerte</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Reviews, fagartikler, letters/notes, conference abstract.</li> <li>- Enkle pasientstudier, og pasientserier med færre enn 10 deltakere.</li> <li>- Fulltekst og/eller abstract ikke tilgjengelig.</li> <li>- Studier gjort før 2004.</li> <li>- Studier gjort på kun barn under 18 år.</li> </ul>
<p>Intervensjonsstudier som har brukt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Graded motor imagery eller speilterapi</li> <li>- Eksponeringsterapi gjennom fysisk aktivitet, deriblant smerte-eksponerende fysioterapi eller graded exposure in vivo.</li> </ul>	<p>Studier som har brukt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Kun medisinske eller farmakologiske intervensjoner.</li> <li>- Intervensjoner som innebærer virtuell virkelighet eller andre IT-varianter.</li> <li>- Intervensjoner som innebærer former for taktil diskriminerings-trening.</li> <li>- Andre intervensjoner som ikke har spesifisert bruk av enten graded motor imagery, speilterapi eller en form for eksponeringsterapi.</li> </ul>

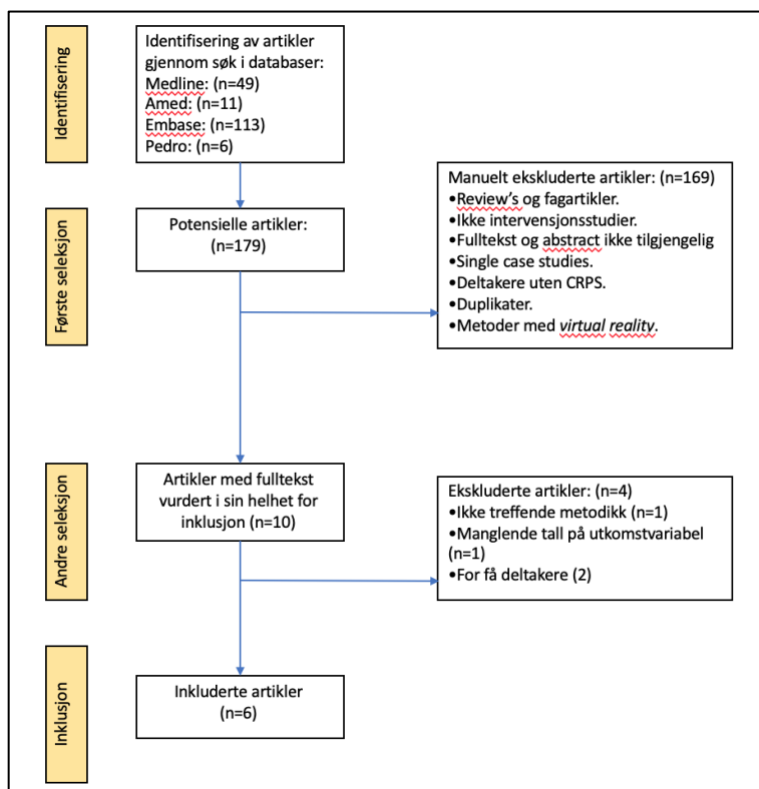
### 2.2.2 Trinnvis inkludering og ekskludering

Figur 1 og 2 viser søkeprosessen i OVID. Det ble identifisert 179 artikler på GMI og speilterapi og 50 artikler på eksponeringsterapi. Første seleksjon foregikk ved lesing av tittel og sammendrag. Henholdsvis ti og syv artikler ble tatt med videre for fulltekst vurdering i andre seleksjon. Etter andre seleksjon ble seks artikler ekskludert (tre på hver intervensjon) grunnet uklarheter eller mangler i metode og resultat. Til slutt ble ti artikler inkludert i litteraturstudien. Av de ti studiene er syv randomiserte kontrollerte studier (RCT) og tre pasientserier. Grunnet få RCT-er på dette feltet ble det valgt å inkludere pasientserier i tillegg til RCT-ene, for å ytterligere kunne belyse effekten av intervensjonene. Det ble satt et minimumskrav på ti deltakere i pasientseriene.





Figur 1. Flytskjema søkeprosess eksponeringsterapi.



Figur 2. Flytskjema søkeprosess GMI og speilterapi.

## 2.3 Søkeprosedyre

Søket i OVID er systematisert i henhold til problemstillingen. Populasjon vises gjennom søkeordet og mesh-ordet “complex regional pain syndrome”. Intervensjonen vises gjennom flere ulike betegnelser og kombinasjon av disse. Utkomstvariabelen “pain” er tydeliggjort i søket. De boolske operatorene AND og OR ble brukt for å kombinere søkeordene.

Tabell 2

*Søkestrategi i OVID for GMI og speilterapi.*

Søk	Søkeord	Medline	AMED	EMBASE
1	Complex regional pain syndrome.mp. Complex regional pain syndromes/	6515	187	9510
2	Mirror Therapy.mp.	335	65	596
3	Mirror Box Therapy.mp.	11	3	29
4	Mirror Visual Feedback.mp.	90	8	133
5	Graded motor imagery.mp.	51	8	84
6	Motor imagery program.mp.	5	4	11
7	GMI.mp.	428	2	704
8	Movement representation technique*.mp.	3	0	5
9	2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8	862	80	1445
10	1 and 9	62	12	134
11	Pain.mp. pain/	765635	34368	1522585
12	10 and 11	62	12	134
13	limit 12 to (english language and humans and yr="2004-Current")	49	11	113

*mp = keyword; / = mesh; \* = truncering*

Tabell 3

*Søkestrategi i OVID for eksponeringsterapi*

<b>Søk</b>	<b>Søkeord</b>	<b>Medline</b>	<b>AMED</b>	<b>EMBASE</b>
<b>1</b>	Complex regional pain syndrome.mp. Complex regional pain syndromes/	6515	187	9510
<b>2</b>	Pain exposure.mp.	117	9	158
<b>3</b>	Pain exposure therapy.mp.	1	1	1
<b>4</b>	Pain exposure physical therapy.mp.	9	2	11
<b>5</b>	Graded exposure.mp.	141	13	235
<b>6</b>	Graded pain exposure.mp.	0	1	0
<b>7</b>	Graded exposure in vivo.mp.	11	0	23
<b>8</b>	Exposure in vivo.mp.	849	6	1120
<b>9</b>	Functional exposure.mp.	14	0	16
<b>10</b>	Movement exposure.mp.	6	0	8
<b>11</b>	Physical exposure.mp.	202	9	237
<b>12</b>	2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11	1315	37	1745
<b>13</b>	1 and 12	19	3	29
<b>14</b>	Pain.mp. pain/	765635	34368	1522858
<b>15</b>	13 and 14	19	3	29
<b>16</b>	limit 15 to (english language and humans and yr="2004-Current")	15	3	27

*mp = keyword; / = mesh*

## 3.0 Resultat

### 3.1 Inkluderte studier

Gjennom litteratursøket ble det funnet ti studier som møtte inklusjonskriteriene. Det er seks intervensjonsstudier som belyser effekten av GMI og speilterapi (Cacchio, E. De Blasis, V. De Blasis, Santilli & Spacca, 2009; Johnson et al., 2012; Moseley, 2004, 2005, 2006; Pervane

Vural, Yuzer, Ozcan, Ozbudak & Ozgirgin 2016), og fire intervensjonsstudier som belyser effekten av eksponeringsterapi (Barnhoorn et al., 2015; Ek et al., 2009; den Hollander et al., 2016; van de Meent et al., 2011). Syv av studiene er RCT-er med god evidensgrad, og tre av studiene er pasientserier med lavere evidensgrad (Burns, Rohrich & Chung, 2011; Evans, 2003). I tabell 4 er oppsummerte resultater fra alle studiene presentert. En mer utfyllende oversikt over studiene finnes i tabell 5 og 6 (vedlegg 1). Det er gjort en kvalitetsvurdering av de inkluderte RCT-ene i henhold til Physiotherapy Evidence Database Scale (PEDro Scale; PEDro, 1999), som vises i tabell 7 (vedlegg 2).

Tabell 4

*Oppsummerte resultater for smertemålinger fra alle inkluderte studier.*

<b>Resultat post test</b>	<b>P</b>	<b>Opprettholdt nedgang ved oppfølging?</b>	<b>P</b>	<b>Metode</b>	<b>N</b>
<b>Nedgang*</b>					
Cacchio et al. (2009)	<0,001	Ja	<0,001	RCT	48
den Hollander et al. (2016)	=0,001	Ja	<0,001	RCT	46
Ek et al. (2009)	<0,0001	Ikke målt		Pasientserie	106
Moseley (2004)	<0,01	Ja	<0,01	RCT	13
Moseley (2005)**	<0,05	Ja	<0,05	RCT	20
Moseley (2006)**	=0,002	Ja	<0,01	RCT	51
Pervane Vural et al. (2016)	=0,002	Ikke målt		RCT	30
van de Meent et al. (2011)	=0,001	Ja	<0,001	Pasientserie	20
<b>Ingen nedgang</b>					
Barnhoorn et al. (2015)		Ingen endring		RCT	56
Johnson et al. (2012)		Ingen endring		Pasientserie	35

*\*signifikant nedgang i smerte for intervensjonsgruppen \*\*studien har kun presentert resultat for forskjell mellom gruppene. P=signifikans, N = antall*

### 3.1.1 Studienes deltakere

Totalt ble ti studier inkludert. Disse hadde til sammen 425 deltakere, antall deltakere i hver enkelt studie varierte fra 13 til 106. Ek et al., (2009) og Moseley (2006) har ikke oppgitt kjønnsfordeling, men i de øvrige er 185 av 268 (69%) deltakere kvinner. Alle deltakerne var diagnostisert med CRPS etter ulike diagnosekriterier, seks studier har brukt kriteriene foreslått av Bruehl et al. fra 1999 (Cacchio et al., 2009; Johnson et al., 2012; Moseley 2004, 2005, 2006; van de Meent et al., 2011), én studie har brukt Budapest-kriteriene fra 2010 (Barnhoorn et al., 2015), to studier har brukt Orlando-kriteriene fra 1994 (den Hollander et al., 2016; Ek et al., 2009), og én studie har brukt Veldman et al. sine kriterier fra 1993 (Pervane Vural et al., 2016). Fire studier hadde deltakere med CRPS i kun overekstremitet

(Cacchio et al., 2009; Moseley, 2004, 2005; Pervane Vural et al., 2016) og seks med CRPS i enten en overekstremitet eller underekstremitet (Barnhoorn et al., 2015; den Hollander et al., 2016; Ek et al., 2009; Johnson et al., 2012; Moseley, 2006; van de Meent et al., 2011). Det er et bredt spekter av årsaker til at pasientene har utviklet CRPS blant annet fraktur, hjerneslag, kirurgi etter fraktur, seneruptur, luksasjon, forstuing og injeksjon. Én studie har sett på pasienter med CRPS-varighet under 3 måneder (Cacchio et al., 2009), to studier med gjennomsnitt fra 7,2 til over 9 måneders varighet (Barnhoorn et al., 2015; Ek et al., 2009), én studie med deltakere med en variasjon på 3-18 måneders varighet (van de Meent et al., 2011), fire studier med gjennomsnittlig CRPS-varighet fra 1 år og mer (den Hollander et al., 2016; Johnson et al., 2012; Moseley, 2004, 2005) og to studier spesifiserer ikke varigheten (Moseley, 2006; Pervane Vural et al., 2016).

### 3.1.2 Studienes design og metode

Syv av de inkluderte studiene er randomiserte kontrollerte studier (Cacchio et al., 2009; Barnhoorn et al., 2015; den Hollander et al., 2016; Moseley, 2004, 2005, 2006; Pervane Vural et al., 2016) og tre av studiene er pasientserier (Ek et al., 2009; Johnson et al., 2012; van de Meent et al., 2011). Seks av RCT-ene har et tradisjonelt design med én kontrollgruppe (Barnhoorn et al., 2015; Cacchio et al., 2009; den Hollander., 2016; Moseley, 2004; Moseley, 2006). Moseley (2005) har brukt et design med tre grupper, der de to kontrollgruppene gjorde GMI med ulike steg og i ulik rekkefølge.

De tre pasientseriene har brukt et prospektiv design, der kvalifiserte deltakere har blitt rullet inn etter bestemte inklusjonskriterier (Ek et al., 2009; Johnson et al., 2012; van de Meent et al., 2011). I Ek et al. (2009) og van de Meent et al. (2011) har all annen behandling blitt stoppet, men i Johnson et al. (2012) har deltakerne fått GMI i tillegg til annen beste praksis-fysioterapi. Johnson et al. (2012) er en prospektiv beskrivelse av GMI utført i praksis på to ulike rehabiliteringssentre.

Flere av studiene har oppfølgings-målinger i tillegg til måling på baseline og etter endt behandling. Moseley (2004) har oppfølgingsmåling på 6 uker, Moseley (2005) har på 12 uker og Moseley (2006) har oppfølgingsmåling på 6 måneder. Cacchio et al. (2009) har oppfølgingsmåling på 6 måneder. van de Meent et al. (2011) har oppfølgingsmålinger som er gjennomsnitt av målinger gjort 6 uker og 3-, 6- og 12 måneder etter endt behandling.

Barnhoorn et al. (2015) har oppfølgingsmålinger på 3-, 6- og 9 måneder Hollander et al. (2016) har oppfølgingsmåling på 6 måneder etter endt behandling.

### 3.1.3 Utfallsmål

Alle inkluderte studier har smerte som utfallsmål, enten som primært- eller sekundært utfallsmål. Det er brukt flere ulike måleinstrument i studiene, og noen har brukt flere måleinstrumenter på smerte i samme studie. Seks av studiene har brukt VAS, enten fra 0-10 eller fra 0-100 (Barnhoorn et al., 2015; Cacchio et al., 2009; Ek et al., 2009; Moseley, 2006; Pervane Vural et al., 2016; van de Meent et al., 2011). Tre av studiene har brukt NPS (den Hollander 2016; Moseley 2004, 2005). Barnhoorn et al. (2015) har brukt VAS gjennom ISS-RV, som er et test-batteri bestående av flere måleinstrumenter. Én studie har brukt NRS via et BPI-skjema (Johnson et al., 2012).

## 3.2 Intervensjon GMI og speilterapi

To studier har sett på effekten av speilterapi (Cacchio et al., 2009; Pervane et al., 2016) og fire studier har sett på effekten av GMI (Johnson et al., 2012; Moseley, 2004, 2005, 2006). Alle studiene har foregått på klinikker i tilknytning til sykehus eller rehabiliteringssenter, hvorav fire er gjort poliklinisk (Johnson et al., 2012; Moseley, 2004, 2005, 2006), én er gjort under et rehabiliteringsopphold (Pervane Vural et al., 2016), og i én studie er det uvisst om det er gjort poliklinisk eller på sengepost (Cacchio et al., 2009).

Alle fire studiene som bruker GMI har brukt en protokoll som er basert på Moseley (2004). I Moseley (2004) er GMI beskrevet med 2 ukers varighet av hvert steg. Høyre/venstre-gjenkjenning skal gjøres tre ganger hver våkne time, imaginær bevegelse tre ganger hver våkne time og speilterapi én gang hver våkne time. I Moseley (2005) ble det gjennomførte en modifisert versjon av protokollen fra 2004. Her ble deltakerne delt i tre grupper som skulle gjøre GMI i ulik rekkefølge. Det ble gjort små endringer på repetisjoner og varighet for å sørge for at hver del av GMI varte i ca. 10 minutter. Imaginær håndbevegelse skulle her gjøres kun to ganger hver våkne time, og antall repetisjoner på speilterapi ble halvert. Moseley (2006) er basert på protokollen fra 2004, men det her ikke oppgitt presist antall repetisjoner og varighet på treningen. Deltakerne fikk derimot ukentlig oppfølging fra fysioterapeut som fulgte med fremgangen.

Pasientserien til Johnson et al. (2012) har også brukt en modifisert versjon, der de har forsøkt å teste GMI-programmet i en klinisk praksis. Studien er gjort på to ulike klinikker (CR1 og CR2), og det er derfor beskrevet to ulike protokoller. Deltakerne på begge sentre ble instruert i å gjøre GMI daglig, én gang hver våkne time. På CR1 skulle deltakerne gjøre hvert steg av GMI i fire uker, mens på CR2 skulle de gjøre hvert steg i minimum to uker. På CR1 fikk deltakerne som regel oppfølging fra klinikere hver tredje uke, men noen ganger hver andre eller fjerde uke. På CR2 fikk deltakerne daglig oppfølging de to første ukene da de var på rehabiliteringssenteret, og etter hjemkomst ble det kun gjennomført konsultasjon per telefon, hver andre uke.

I både Cacchio et al. (2009) og Pervane et al. (2016) fikk deltakerne oppfølging av fysioterapeut fem ganger i uka gjennom et slagrehabiliteringsprogram. I Cacchio et al. (2009) ble speilterapien utført 30 minutter daglig de to første ukene, og én time daglig de siste to ukene. I Pervane et al. (2016) ble speilterapi utført 30 minutter daglig i fire uker. I speilterapien ble deltakerne instruert i å gjøre ulike bevegelser med armen på ikke-affisert side. I Pervane Vural et al. (2016) ble pasientene etterhvert instruert til å forsøke å gjøre samme bevegelse med affisert side, i Cacchio et al. (2009) er dette ikke spesifisert.

### 3.2.1 Effekt av GMI og speilterapi på smerte

Fem studier viste signifikant nedgang i smerte hos intervensjonsgruppen (Cacchio et al., 2009; Moseley, 2004, 2005, 2006; Pervane Vural et al., 2016). Johnson et al. (2012) fant ingen signifikant nedgang i smerte.

Cacchio et al. (2009) viste en nedgang i smerte fra baseline til etter endt intervensjon og til seks måneder oppfølging ( $p < 0,001$ ), med en signifikant forskjell mellom intervensjonsgruppen og kontrollgruppen ( $p < 0,001$ ). Moseley (2004) rapporterte om reduksjon i smerte fra baseline til etter endt behandling, og at denne nedgangen vedvarte i minst seks uker etter intervensjonen ( $p < 0,01$ ), med en signifikant forskjell mellom gruppene ( $p < 0,01$ ). Moseley (2005) viste nedgang i smerte ved tolv ukers oppfølging som var større for GMI-gruppen enn for de andre gruppene ( $p < 0,05$ ). Moseley (2006) viste størst nedgang i smerte for intervensjonsgruppen fra baseline til endt intervensjon ( $p = 0,002$ ), som ble opprettholdt ved seks måneder oppfølging ( $p < 0,001$ ). Pervane Vural et al. (2016) viste nedgang i smerte fra baseline til etter intervensjon for både behandlingsgruppen ( $p < 0,001$ ) og

kontrollgruppen ( $p < 0,01$ ), med en større statistisk signifikant endring hos behandlingsgruppen.

### **3.3 Intervensjon eksponeringsterapi**

Tre av studiene har sett på effekten av PEPT hos CRPS-pasienter (Barnhoorn et al., 2015; Ek et al., 2009; van de Meent et al., 2011), og én studie ser på effekten av EXP hos CRPS-pasienter (den Hollander et al., 2016). Barnhoorn et al. (2015) og den Hollander et al. (2016) sammenlignet intervensjonsgruppen med en kontrollgruppe som fikk “vanlig” behandling, som innebar både medisiner og fysioterapi.

Alle studiene inneholder en innledende kognitiv del med pasientopplæring (Barnhoorn et al., 2015; den Hollander et al., 2016; Ek et al., 2009; van de Meent et al., 2011). Denne delen bestod av generell informasjon om intervensjonen og om smertefysiologi med et spesielt fokus på at smerten ikke er et tegn på skade, men et falskt faretegn. De tre PEPT-studiene stoppet innledningsvis all annen behandling og medisiner (Barnhoorn et al., 2015; Ek et al., 2009; van de Meent et al., 2011), men Barnhoorn et al. (2015) oppgir at flere deltakere likevel tok medisin og fikk annen behandling underveis. den Hollander et al. (2016) spesifiserer ikke hvorvidt de har avsluttet annen behandling eller ikke.

De tre studiene som beskriver PEPT (Barnhoorn et al., 2015; Ek et al., 2009; van de Meent et al., 2011), har alle maksimalt fem behandlinger over en periode på maksimalt tre måneder, med henholdsvis 45, 60 og 40 minutters behandling hver gang. Behandlingen dreide seg om å ta ut leddbevegelse i det affiserte området både aktivt og passivt, desensitivisering gjennom egenmassasje og manuelle friksjoner av “triggerpunkter”, og aktiv bruk av smertefull ekstremitet gjennom øvelser og i daglige aktiviteter (Barnhoorn et al., 2015; Ek et al., 2009; van de Meent et al., 2011). Behandlingen i studien til den Hollander et al. (2016) rettet seg mot gjentatt eksponering av bevegelser og aktiviteter identifisert som smerteprovoserende av pasienten. Det ble gitt 17 behandlinger á 60 minutter over en periode på 17 uker. Felles for alle fire studiene er at de utførte behandlingen poliklinisk, de har hatt fokus på hjemmetrening, og fokus på samarbeid med partner eller pårørende som en viktig del av behandlingen.



### 3.3.1 Effekt av eksponeringsterapi på smerte

Tre studier viste en signifikant nedgang i smerte hos intervensjonsgruppen (den Hollander et al., 2016; Ek et al., 2009; van de Meent et al., 2011).

Barnhoorn et al. (2015) fant ingen signifikant forskjell mellom gruppene på VAS, men både intervensjons- og kontrollgruppen hadde en nedgang. den Hollander et al. (2016) viste en signifikant forskjell i smerte mellom intervensjons- og behandlingsgruppen fra baseline til etter endt behandling ( $p=0,001$ ), og fra baseline til seks måneder oppfølging ( $p<0,001$ ). Ek et al. (2009) viste en signifikant nedgang i smerte fra baseline til endt behandling ( $p<0,0001$ ). van de Meent et al. (2011) viste en signifikant nedgang fra baseline-målinger til oppfølgingsmålingene ( $p<0,001$ ).

## 4.0 Diskusjon

Hensikten med denne litteraturstudien var å sammenligne GMI og speilterapi, med eksponeringsterapi gjennom fysisk aktivitet og vurdere deres effekt på smerte hos personer med CRPS. Etter et systematisk litteratursøk ble til slutt ti artikler inkludert. Fem av de seks studiene som testet GMI eller speilterapi viste en signifikant nedgang i smerte (Cacchio et al., 2009; Moseley, 2004, 2005, 2006; Pervane Vural et al., 2016). Den siste studien, pasientserien til Johnson et al. (2012) klarte ikke å vise en signifikant nedgang i smerte. Tre av de fire studiene som testet eksponeringsterapi viste en signifikant nedgang i smerte (den Hollander et al., 2016; Ek et al., 2009; van de Meent et al., 2011). Den siste studien viste ingen signifikant forskjell mellom gruppene på smerte (Barnhoorn et al., 2015).

### 4.1 Hva ligger bak resultatene til studiene på GMI og speilterapi?

Seks uker etter endt behandling hadde intervensjonsgruppen til Moseley (2004) en gjennomsnittlig nedgang på NPS-total og NPS-intensitet, som begge anses som en betydelig klinisk meningsfull endring (Forouzanfar et al., 2003). Kontrollgruppen hadde ingen endringer. Moseley (2005) viser utregninger på at 70% av deltakerne som fikk GMI i "rett" rekkefølge fikk en 50% nedgang i NPS total score ved oppfølgingsmålinger, sammenlignet med kun 20% av deltakerne i kontrollgruppe 3. Det vil si at 70% av deltakerne vil anse behandlingen som suksessfull (Forouzanfar et al., 2003). Moseley (2006) viste størst nedgang

for intervensjonsgruppen sammenlignet med kontrollgruppen både etter endt behandling og ved 6 måneder oppfølging. Nedgangen var større ved 6 måneder enn etter endt behandling. I følge Forouzanfar et al. (2003) kan denne nedgangen på over 3 cm på VAS etter 6 måneder oppfølging anses å være en klinisk meningsfull endring, men ikke målingen rett etter endt behandling. Studien viser til at 11 deltakere i intervensjonsgruppen mottok annen behandling i tidsrommet fra endt intervensjon til oppfølgingsmålingen. Om effekten da skyldes intervensjonen eller annen behandling er vanskelig å si.

Det er flere faktorer som bør bemerkes i tolkningen av resultatene til Moseley (2004, 2005, 2006). For det første har alle de inkluderte studiene til Moseley (2004, 2005, 2006) delvis mangelfull og utydelig fremstilt data. Både i Moseley (2004) og Moseley (2005) mangler talldata for målinger etter behandling, og Moseley (2006) mangler talldata for både baseline-målinger og målinger etter endt behandling. I presentasjonen av resultatene er kun ferdige utregninger og grafer presentert. Det er i tillegg problematisk når Moseley (2006) har deltakere med både CRPS, fantomsmerter og plexus-skader, uten at det er spesifisert hvilke deltakere som havnet i intervensjons- og kontrollgruppen. Som følge av dette har Moseley (2004, 2005) fått høy risiko for bias gjennom selektiv rapportering av en Cochrane-oversiktsartikkel (Smart et al., 2016). Moseley (2006) har ikke fått høy risiko for bias på dette punktet, men forfatterne av oversiktsartikkelen har fått tilgang til ekstra data som ikke er presentert i artikkelen. For det andre har alle tre studiene relativt få deltakere og et lite datamateriale som fører til at resultatet kan bli mindre generaliserbart (Smart et al., 2016). Det kan være små utslag hos få deltakere, som gir store utslag på beregninger av effektstørrelsen av behandlingen. Til sist er gruppene i Moseley (2004) og Moseley (2005) veldig homogene, med kun inkluderte deltakere med håndleddsbrudd. Resultatene kan derfor si noe om en befolkning som har utviklet CRPS etter håndleddsbrudd, men det blir vanskeligere å overføre resultatene til en CRPS-populasjon som er mer heterogen. Moseley (2006) kan basert på inklusjonskriterier ha en mer heterogen gruppe og dermed en større overføringsverdi, men dette er usikkert ettersom data om deltaker-karakteristikk mangler. Oppsummert viser alle tre studiene til Moseley (2004, 2005, 2006) lovende resultater, men overnevnte faktorer kan være problematiske.

Pasientserien til Johnson et al. (2012) viste ingen signifikant nedgang i smertemålinger etter endt behandling. Studien hadde som hensikt å undersøke om GMI kan være effektivt i en klinisk praksis, og de beskriver utfordringer med å følge opp og kontrollere deltakernes

utførelse av GMI-programmet. GMI-programmet til Moseley (2004) stiller store krav til dedikasjon og egeninnsats. Johnson et al. (2012) har dårlige kontrollerte rammer som gjør at det er mange faktorer som kan spille inn på resultatet. Det blir derfor vanskelig for denne studien å kunne si noe om effekten av GMI. Forfatterne konkluderer selv med at det er utfordringer med å implementere GMI i klinisk praksis (Johnson et al., 2012).

Cacchio et al. (2009) viser en nedgang i smerte som kan regnes for være moderat klinisk meningsfull for pasientene (Dworkin et al., 2008). Pervane Vural et al. (2016) har også funnet en meningsfull endring i henhold til Dworkin et al. (2008). I studien til Pervane Vural et al. (2016) blir resultatene presentert som median. De viser at det var en nedgang i VAS på -3 poeng, med en spredning fra -6 til 0, som vil si at noen deltakere opplevde så mye som 6 poengs nedgang på VAS, mens andre ikke fikk noen nedgang. Det som derimot kan være et problem ved bruk av median på et lite utvalg er at det ikke forteller noe om potensielle "uteliggere". Det kan ha vært betydelige endringer hos uteliggerne, som ikke påvirker median-tallet. Tallene til Pervane Vural et al. (2016) blir derfor vanskelig å stole på. En annen grunn til at det blir vanskelig å generalisere tallene til Pervane Vural et al. (2016) er at studien ikke oppgir noen konfidensintervall, og tallene som presenteres forteller kun noe om deres utvalg, og dette utvalget er ikke nødvendigvis representativt for en større populasjon.

Både Cacchio et al. (2009) og Pervane Vural et al. (2016) er gjort på deltakere som har fått hjerneslag i løpet av det siste året. Det hadde gått gjennomsnittlig ca. fem måneder siden deltakerne i Cacchio et al. (2009) hadde slag, og Pervane Vural et al. (2016) hadde intervensjonsgruppen og kontrollgruppen hatt slag for ca. fire og seks måneder siden. Slagpasienter opplever ofte størst fremgang i løpet av de første 3-6 måneder, og noen opplever ytterligere fremgang frem til 18 måneder etter slaget (Edwardson & Dromeric, 2017). Disse pasientene kan derfor forventes å ha en god fremgang i generell funksjon under behandlingsopplegget. Det kan tenkes at det vil medføre økt mestring og motivasjon for rehabilitering, og indirekte bidra til positiv fremgang for CRPS-en. De gode resultatene som presenteres i både Cacchio et al. (2009) og Pervane Vural et al. (2016) kan muligens tilskrives en generell fremgang i en subakutt slagfase.

Utvalget i Cacchio et al. (2009) og Pervane Vural et al. (2016) er forholdsvis homogent, da de kun består av slagpasienter. Dette kan bidra til god intern validitet. Resultatene deres kan derfor med god støtte si at speilterapi kan være effektivt for denne spesifikke gruppen

pasienter. Men på den andre siden er gruppen såpass spesifikk og homogen at det påvirker overføringsverdien. Det kan være relativt få likhetstrekk mellom en eldre person med nylig hjerneslag og en yngre person med håndleddsbrudd, foruten det at begge har diagnostisert CRPS. Blant annet kan de fysiske ressurser være ulike, og dette kan påvirke utgangspunktet og mulighetene for forbedring.

## **4.2 Hva ligger bak resultatene til studiene på eksponeringsterapi?**

Barnhoorn et al. (2015) viser ingen signifikant forskjell mellom gruppene endring i smerte etter endt behandling. Det har derimot vært en nedgang i smerte for begge gruppene, der intervensjonsgruppen og kontrollgruppen hadde en prosentvis nedgang på henholdsvis 43% og 30% etter ni måneder, og begge gruppene oppnår derfor en klinisk meningsfull endring (Dworkin et al., 2008). Det kan derfor være verdt å ta med seg fra denne studien at begge gruppene oppnår en klinisk meningsfull endring i smerte etter Dworkin et al. (2008). Men på grunn av at det ikke er forskjell mellom gruppene kan ikke studien bekrefte om PEPT er bedre enn konvensjonell behandling for å redusere smerte. Studieutvalget i Barnhoorn et al. (2015) er forholdsvis representativt for den normale CRPS-befolkningen, noe forfatteren selv bemerker. Barnhoorn et al. (2015) led av få deltakere, og i tillegg valgte mange å forlate studien. Det var fire deltakere i intervensjonsgruppen og elleve i kontrollgruppen som hoppet av. Det var altså en vesentlig andel av deltakerne som kun ble gjort estimerer for, som førte til at studien mangler den statistiske styrken Barnhoorn et al. (2015) ønsket å oppnå. En annen potensiell påvirkning på resultatet var at seks pasienter i intervensjonsgruppen fikk medisiner under intervensjonen. Dette kan ha innvirkning på resultatet ettersom medisiner kan spille inn på smerteopplevelsen og generell livskvalitet for pasienten.

den Hollander et al. (2016) fant en signifikant forskjell mellom gruppene i favør intervensjonsgruppen på smerte etter endt behandling og ved oppfølgingsmålingen. Intervensjonsgruppen hadde en nedgang på over 2 poeng på NPS intensitet. Med denne endringen hadde intervensjonsgruppen en moderat klinisk viktig endring etter endt behandling og ved 6 måneders oppfølging (Dworkin et al., 2008). Studien viser lovende resultater men, har delvis blitt kritisert i en kommentar fra Moseley (2016) som peker på at kontrollgruppen fikk utdatert behandling som ikke speiler "vanlig behandling". I den Hollander et al. (2016) kommer det frem at behandlingen var meget restriktiv i bruk og bevegelse av affisert ekstremitet. Pasientene inkludert i studien måtte ha minst moderat

smerte-relatert frykt og kan derfor betraktes som en homogen gruppe. Som tidligere nevnt, er smerteopplevelsen sammensatt av flere emosjonelle og kognitive aspekter (Merskey & Bogduk, 1994). I lys av dette bør intervensjonen gjennomføres på et større utvalg CRPS-pasienter uten smerte-relatert frykt for å kunne være generaliserbare.

Både Ek et al. (2009) og van de Meent et al. (2011) har en moderat klinisk meningsfull endring i smerte etter endt behandling i henhold til Dworkin et al. (2008). I studien til Ek et al. (2009) er det verdt å merke seg at 12 pasienter ikke fikk noen endring, 14 pasienter fikk en økning i smerte etter behandlingen og fire pasienter valgte å trekke seg på grunn av for stor belastning og smerte. Dette er en vesentlig andel deltakere og kan si noe om belastningen av intervensjonen. Det kan tenkes at de som har effekt av intervensjonen er de som faktisk klarer å gjennomføre den. Målingene i etterkant av behandlingen er gjort tre måneder etter siste intervensjon, og hva som er blitt gjort i denne perioden beskrives ikke (Ek et al., 2009). Dette åpner for feilkilder ettersom medisiner og annen behandling kunne ha spilt en rolle for smertemålingene. I Ek et al. (2009) ble det ikke søkt til etisk komité om tillatelse til å gjennomføre studiet, noe som kan svekke reproduserbarheten. Senere har derimot både van de Meent et al. (2011) og Barnhoorn et al. (2015) gjennomført samme intervensjon, med godkjenning fra etisk komite. Resultatene som blir presentert i van de Meent et al. (2011) er gjennomsnittsmål fra gjort seks uker, tre-, seks- og tolv måneder etter siste behandling. Det er ikke oppgitt verdiene for enkeltmålingene på disse ulike tidspunktene. Det vises derimot i en figur at VAS er på sitt laveste etter tre måneder, men stiger så frem til studien avsluttes etter tolv måneder. Denne datafremstillingen kan resultere i at viktige forskjeller i målingene ikke fanges opp, som når den største nedgangen finner sted. Her, som i Ek et al. (2009) beskrives det heller ikke om annen behandling er gjennomført i tidsrommet fra siste intervensjon til siste oppfølgingsmåling.

### **4.3 Diagnosekriterier brukt av studiene**

Det er tre studier som ikke har brukt dagens gjeldende Budapest-kriterier (Harden et al., 2010), eller de nærliggende foreslåtte kriteriene til Bruehl et al. (1999; den Hollander et al., 2016; Ek et al., 2009; Pervane Vural et al., 2016). Pervane Vural et al. (2016) har brukt Veldman et al. sine kriterier fra 1993, og den Hollander et al. (2016) og Ek et al. (2009) har brukt Orlando-kriteriene fra 1994 (Merskey & Bogduk, 1994; Stanton-Hicks et al., 1995). Det at studiene har brukt ulike diagnosekriterier kan føre til at studiene har inkludert

deltakere med varierende grad av CRPS. Som tidligere nevnt har det vært en tendens til at flere pasienter passer diagnosekriteriene til Veldman et al. (1993) og Orlando-kriteriene (1994), enn dagens gjeldende Budapest-kriterier (Harden et al., 2010). Det kan tenkes at de tre studiene (den Hollander et al., 2016; Ek et al., 2009; Pervane Vural et al., 2016) har fått mulighet til å inkludere flere deltakere gjennom å bruke mindre strenge diagnosekriterier, og kanskje flere deltakere med mindre alvorlig grad av CRPS. den Hollander et al. (2016) har selv sjekket om deltakerne imøtekommer de strengere Budapest-kriteriene, og det viser seg at fem deltakere ikke gjør dette.

#### **4.4 Implementering i praksis**

Kortikale endringer kan være en del av mekanismene som fører til smerte i CRPS (Swart et al., 2009). Flere studier påpeker at smerten kan reduseres gjennom å oppnå en kortikal reorganisering ved bruk av GMI og speilterapi (Kotiuk et al., 2019; Méndez-Rebolledo et al., 2017). Dersom dette er tilfelle vil behandlinger som retter seg spesifikt mot mekanismer for å gjenopprette de kortikale nettverkene gi mening å benytte seg av. Denne litteraturstudien fant fem intervensjonsstudier som oppnådde en nedgang i smerte ved bruk av GMI eller speilterapi (Cacchio et al., 2009; Moseley, 2004, 2005, 2006; Pervane Vural et al., 2016). Moseley (2004, 2006) sier derimot selv at mekanismene bak GMI fortsatt ikke er helt kjent. For å måle om det har skjedd en kortikal reorganisering, kreves det spesielt utstyr for å få bilder av de aktuelle områdene i korteks, slik som er gjort i Maihöfner et al. (2003, 2007). Denne litteraturstudien viser at studienes resultater kan være vanskelig å tolke, og at det er noen svakheter ved studiene som kan ha hatt innvirkning på resultatet. Men resultatene er oppløftende, og per nå kan det ikke utelukkes at nedgangen i smerte faktisk skyldes kortikal reorganisering. GMI-programmet til Moseley kan virke vanskelig å gjennomføre i praksis. For det første kreves det en del utstyr, både til de to første stegene og til speilboksen. I studiene brukes det egen maskin med programvare som har en ferdig plan for de to første stegene, og til speilterapien kreves det en speilboks. Det finnes i dag apper med programvare for å gjennomføre de to første stegene, som kan fungere godt (Williams et al., 2019). Det har også dukket opp metoder med virtuell virkelighet som kan være lett tilgjengelig og som viser lovende resultater (Sato et al., 2010). For det andre kreves det veldig stor grad av gjennomføring. I GMI-programmet skal treningen gjøres i omtrent 10 minutter hver våkne time, hver dag, som totalt sett blir en stor del av dagen (Moseley, 2004, 2005, 2006). Denne

store treningsdosen kan være vanskelig å gjennomføre, dersom pasienten også skal leve et normalt liv ved siden av.

Bakgrunnen for å gjennomføre eksponeringsterapi bygger på en hypotese om frykt for bevegelse bidrar til nedsatt bruk av AE; og nedsatt motorisk aktivitet kan føre til kortikale endringer (de Jong et al., 2005; Maihöfner et al., 2004). Dersom pasienten opplever smerte som farlig kan det føre til mindre bruk av AE, lavere funksjonalitet og mer smerte (Vlaeyen & Linton, 2000). Eksponeringsterapi har dermed som mål å trygge og forsikre pasienten om at smerten ikke er et tegn på skade, slik at normal bevegelse kan gjenopptas uten smerterelatert frykt. På denne måten kan også eksponering uten smertestillende i seg selv være et sterkt signal om at situasjonen er ufarlig. Ettersom vi vet at kognitive og emosjonelle faktorer spiller inn på smerteopplevelsen (IASP, 2019; Merskey & Bogduk, 1994), er det naturlig å tenke at en pasient som er trygg i situasjonen vil kunne oppleve mindre smerte. Denne litteraturstudien fant tre intervensjonsstudier som oppnådde en nedgang i smerte ved bruk av eksponeringsterapi (den Hollander et al., 2016; Ek et al., 2009; van de Meent et al., 2011). Det første punktet man bør ta i betraktning er at to av studiene er pasientserier, som har flere ukontrollerbare faktorer og dermed lavere evidensgrad. Grunnet metodikken til pasientseriene er det derfor vanskelig å si om nedgangen i smerte skyldes eksponeringsterapien, eller om det skyldes andre faktorer. Resultatet i RCT-en til den Hollander et al. (2016) virker derimot oppløftende. Den har god målemetode og resultatfremstilling, og har i tillegg en oppfølgingsmåling som viser gode resultater. Med tanke på at intervensjonsgruppen gjorde det bedre enn kontrollgruppen både på kort og lang sikt, er det ikke usannsynlig at eksponeringsterapien i den Hollander et al. (2016) har hatt en god påvirkning på resultatet. Eksponeringsterapi som skissert av Barnhoorn et al. (2015), Ek et al. (2009) og van de Meent et al. (2011) kan være vanskelig å utføre i praksis. PEPT-programmet som er beskrevet har maksimalt fem behandlinger, over en periode på maksimalt tre måneder. Det er relativt lite behandling og oppfølging fra terapeut og det krever stor egeninnsats mellom behandlingene. Er det realistisk, og er det forsvarlig å iverksette dette treningsprogrammet med så lite oppfølging? den Hollander et al. (2016) har en hyppigere oppfølging innledningsvis, noe som kan virke mer hensiktsmessig for å kunne styrke pasientens tro om at smertene ikke skyldes vevsskade. Det kan også stilles spørsmål ved om det er etisk forsvarlig å utsette pasienten for ytterligere smerter i det hele tatt, uten et godt evidensgrunnlag. Programmet krever mye fra pasienten, ved at han eller hun i hverdagen skal forsøke å bruke affisert arm eller ben så mye som mulig. På bakgrunn av dette er

pasientundervisning viktig som en innledende del av eksponeringsterapien. Denne undervisningen er viktig for muligheten til å påvirke pasientens tanker og forventninger om smerte, og for å kunne finne motivasjon hos pasienten til å gjennomføre programmet. Undervisning som en del av behandlingen har vist seg å ha effekt for andre kroniske smertetilstander som ved rygg smerter (Hall et al., 2018).

Det finnes både likheter og ulikheter ved intervensjonene. Begge er omfattende og krevende for pasienten. GMI vil kreve mye tid av pasienten, og eksponeringsterapien vil kreve tolerering av smerter. Begge metodene krever derfor stor motivasjon for å gjennomføre. På denne måten setter begge metodene pasienten i en aktiv rolle, der de er ansvarlige for egen progresjon. En viktig forskjell mellom intervensjonene er i hvilken grad de tillater smerte underveis. Ved eksponeringsterapi kreves det at pasienten dels skal ignorere smerten, mens ved GMI blir pasienten instruert å stoppe treningen hvis den gir økte smerter. Et sentralt likhetstrekk ved begge intervensjonene er at både eksponeringsterapi og GMI og speilterapi har samme mål med behandlingen, nemlig at pasienten skal oppnå mindre smerter gjennom en kortikal reorganisering. Forskjellen er hvordan de tenker å gjøre dette. Der eksponeringsterapi er mer direkte, forsøker GMI og speilterapi å gå en omvei rundt smerten. I GMI-programmet går pasienten de fire første ukene uten å bevege AE, mens i eksponeringsterapi skal det startes med aktiv bruk så tidlig som mulig. Moseley (2004, 2005, 2006) begrunner denne dels forsiktige tilnærmingen med at de to første stegene har til hensikt å aktivere premotorisk korteks, og dermed kunne starte reorganiseringen uten å fremprovosere smerter. Mens i eksponeringsterapi-programmene begrunnes det med at reorganisering kan skje som følge av direkte bruk av AE.

Begge behandlingsintervensjonene viser delvis lovende resultater, men ved utførelse i praksis vil det kanskje være naturlig å velge modererte eller modifiserte varianter av intervensjonene. Det er ikke sikkert to uker på hvert steg av GMI lar seg gjennomføre i praksis, eller at eksponeringsterapi kan gjennomføres uten bruk av medisiner. Da kan det være mulig å modifisere dette, og prøve for eksempel én uke på de to innledende stegene, og bruke lengre tid på speilterapien. Ved eksponeringsterapi kan man forsøke å trappe ned medisineren gradvis samtidig med en gradvis opptrapping av eksponerende stimuli. For begge behandlingene kan en middelvei være en mulighet. Både GMI og speilterapi, og eksponeringsterapi setter store krav til pasientens gjennomføringsevne.



Pasientens forventninger om en behandlingseffekt, kan gi motivasjon og dermed god gjennomføringsevne (Bandura, 1977). På denne måten setter behandlingene også krav til fysioterapeutens evne til å gi trygghet og tro på behandlingen. I tillegg vil behandlingen velges i samråd med pasienten fordi ulike CRPS-pasienter kan ha nytte av ulik behandling.

#### **4.5 Svakheter ved denne litteraturstudien**

Litteratursøket ga relativt få treff på intervensjonsstudier, derfor ble pasientserier inkludert for å ytterligere å belyse problemstillingen. Det er anerkjent at pasientserier har lavere styrke på evidenshierarkiet (Burns, Rohrich & Chung, 2011; Evans, 2003). Derfor ble det satt en grense på minimum ti deltakere for å sikre en større mengde data i hver enkelt studie. Det kunne blitt satt enda strengere inklusjonskriterier og dermed utelukket pasientseriene, men det er ikke sikkert at de få RCT-ene hadde vært nok til å kunne belyse problemstillingen.

I dette litteraturstudiet var ikke funksjon et utfallsmål. Flere av de inkluderte studiene har brukt funksjon som ett av utfallsmålene, og disse dataene kunne blitt belyst. Smerte er hovedsymptomet ved CRPS, og spiller en stor rolle i pasientens liv. Det kan derfor tenkes at bedring i smerte vil ha en sammenheng med opplevd bedring i funksjon, noe som har blitt vist ved andre tilstander (Barthel, Peniston, Clark, Gold & Altman, 2010).

GMI og speilterapi blir beskrevet som to ulike behandlinger, men ble i denne litteraturstudien sett under ett. Ulike studier har sett på speilterapi og GMI, og studiene har ulike tanker om hvorfor den ene eller andre metoden fungerer best. Det ble i denne litteraturstudien vurdert at behandlingene er like nok til at de kan bli sett under ett. I tillegg er speilterapi en del av GMI, og hensikten med begge metodene er å oppnå kortikal reorganisering. Metodene beskrevet som eksponeringsterapi er også noe ulike. Der PEPT-programmet beskriver en mer generell tilnærming til eksponering (Barnhoorn et al., 2015; Ek et al., 2009; van de Meent et al. 2011), har EXP-programmet en mer tydelig rettet tilnærming mot smerterelatert frykt (den Hollander et al., 2016). Begge metodene bruker derimot eksponeringsterapi gjennom fysisk aktivitet, og det ble vurdert at de hadde nok likhetstrekk til å kunne bli sett under ett.

Det er stor variasjon i utvalget mellom de inkluderte studiene. Det er i denne litteraturstudien ikke gjort skille på årsak, varighet eller type av CRPS. Dette kan ha bidratt til dårligere grunnlag for å sammenligne effekten av de inkluderte studiene.

## 5.0 Konklusjon

Denne litteraturstudien viser at GMI og speilterapi kan ha bedre effekt på smerte enn eksponeringsterapi, men for å kunne konkludere om hvorvidt metodene kan redusere smerte trengs det mer forskning med flere deltakere. Litteraturstudien viser lovende resultater for GMI og speilterapi. De få studiene som er gjort på eksponeringsterapi viser sprikende resultater. Resultatene er likevel usikre grunnet ulikheter i de inkluderte studienes utvalg og metodikk. Litteraturstudien viser også at det er gjort relativt lite forskning på feltet, men det er større forskningsgrunnlag på GMI og speilterapi enn eksponeringsterapi. I tillegg til at det er gjennomført få intervensjonsstudier er det også relativt få deltakere i studiene. De inkluderte studiene har forholdsvis ulikt utvalg som medfører stor variasjon mellom studiene i årsak, varighet og type av CRPS. Dette gjør det vanskelig å kunne generalisere resultatene til en bredere populasjon.

## 6.0 Referanseliste

- Arnesen, Harald. (2019, 14. oktober). Vasomotorisk. I *Store medisinske leksikon*. Hentet 19. desember 2019 fra <https://sml.snl.no/vasomotorisk>
- Bandura, A. (1977). Self-efficacy: toward a unifying theory of behavioral change. *Psychological review*, 84(2), 191. <https://doi.org/10.1037/0033-295X.84.2.191>
- Barnhoorn, K. J., van de Meent, H., van Dongen, R. T., Klomp, F. P., Groenewoud, H., Samwel, H., ... Staal, J. B. (2015). Pain exposure physical therapy (PEPT) compared to conventional treatment in complex regional pain syndrome type 1: a randomised controlled trial. *BMJ Open*, 5(12), e008283. <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2015-008283>
- Barthel, H. R., Peniston, J. H., Clark, M. B., Gold, M. S., & Altman, R. D. (2010). Correlation of pain relief with physical function in hand osteoarthritis: randomized controlled trial post hoc analysis. *Arthritis research & therapy*, 12(1), R7. <https://doi.org/10.1186/ar2906>
- Boehme, A. K., Esenwa, C., & Elkind, M. S. (2017). Stroke risk factors, genetics, and prevention. *Circulation research*, 120(3), 472-495. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.308398>
- Brodal, P (2013). *Sentralnervesystemet* (5. utg.). Oslo: Universitetsforlaget.
- Bruehl, S., Harden, R. N., Galer, B. S., Saltz, S., Bertram, M., Backonja, M., ... Stanton-Hicks, M. (1999). External validation of IASP diagnostic criteria for complex regional pain syndrome and proposed research diagnostic criteria. *Pain*, 81(1-2), 147-154 [https://doi.org/10.1016/S0304-3959\(99\)00011-1](https://doi.org/10.1016/S0304-3959(99)00011-1)
- Bruehl, S. (2010). An update on the pathophysiology of complex regional pain syndrome. *Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 113(3), 713-725. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e3181e3db38>

- Bruehl, S. (2015). Complex regional pain syndrome. *Bmj*, *351*, h2730.  
<https://doi.org/10.1136/bmj.h2730>
- Burns, P. B., Rohrich, R. J., & Chung, K. C. (2011). The levels of evidence and their role in evidence-based medicine. *Plastic and reconstructive surgery*, *128*(1), 305.  
<https://doi.org/10.1097/PRS.0b013e318219c171>
- Cacchio, A., De Blasis, E., De Blasis, V., Santilli, V., & Spacca, G. (2009). Mirror therapy in complex regional pain syndrome type 1 of the upper limb in stroke patients. *Neurorehabilitation and neural repair*, *23*(8), 792-799.  
<https://doi.org/10.1177/1545968309335977>
- Carlson, L. K. & Watson, H. K. (1988). Treatment of reflex sympathetic dystrophy using the stress-loading program. *Journal of Hand Therapy*, *1*(4), 149-154..  
[https://doi.org/10.1016/S0894-1130\(88\)80022-X](https://doi.org/10.1016/S0894-1130(88)80022-X)
- Daly, A. E. & Bialocerkowski, A. E. (2009). Does evidence support physiotherapy management of adult Complex Regional Pain Syndrome Type One? A systematic review. *European Journal of Pain*, *13*(4), 339-353.  
<https://doi.org/10.1016/j.ejpain.2008.05.003>
- de Jong, J. R., Vlaeyen, J. W., Onghena, P., Cuypers, C., den Hollander, M., & Ruijgrok, J. (2005). Reduction of pain-related fear in complex regional pain syndrome type I: the application of graded exposure in vivo. *Pain*, *116*(3), 264-275.  
<https://doi.org/10.1016/j.pain.2005.04.019>
- de Mos M., de Bruijn A.G., Huygen F.J., Dieleman J.P., Stricker B.H.cH. & Sturkenboom B.C.J.M. The incidence of complex regional pain syndrome: a population-based study. *Pain*. 2007;129:12-20. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2006.09.008>
- den Hollander, M., Goossens, M., de Jong, J., Ruijgrok, J., Oosterhof, J., Onghena, P., ... Vlaeyen, J. W. (2016). Expose or protect? A randomized controlled trial of exposure in vivo vs pain-contingent treatment as usual in patients with complex regional pain

syndrome type 1. *Pain*, 157(10), 2318-2329.  
<https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000651>

Dietrichs, Espen & Jansen, Jan. (2018, 31. desember). tremor. I *Store medisinske leksikon*. Hentet 20. desember 2019 fra <https://sml.snl.no/tremor>

Duong, S., Bravo, D., Todd, K. J., Finlayson, R. J., & Tran, D. Q. (2018). Treatment of complex regional pain syndrome: an updated systematic review and narrative synthesis. *Canadian Journal of Anesthesia/Journal canadien d'anesthésie*, 65(6), 658-684. <https://doi.org/10.1007/s12630-018-1091-5>

Dworkin, R. H., Turk, D. C., Wyrwich, K. W., Beaton, D., Cleeland, C. S., Farrar, J. T., ... Brandenburg, N. (2008). Interpreting the clinical importance of treatment outcomes in chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations. *The journal of pain*, 9(2), 105-121. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2007.09.005>

Edwardson, M. A. & Kasner, S.E. & Dashe, J.F (2019). Ischemic stroke prognosis in adults. I *Uptodate*. Hentet 20. desember 2019 fra <https://www.uptodate.com/contents/ischemic-stroke-prognosis-in-adults>

Ek, J. W., Van Gijn, J. C., Samwel, H., Van Egmond, J., Klomp, F. P., & van Dongen, R. T. (2009). Pain exposure physical therapy may be a safe and effective treatment for longstanding complex regional pain syndrome type 1: a case series. *Clinical rehabilitation*, 23(12), 1059-1066. <https://doi.org/10.1177/0269215509339875>

Evans, D. (2003). Hierarchy of evidence: a framework for ranking evidence evaluating healthcare interventions. *Journal of clinical nursing*, 12(1), 77-84.  
<https://doi.org/10.1046/j.1365-2702.2003.00662.x>

Fishbain, D. A., Lewis, J. E., Cutler, R., Cole, B., Rosomoff, H. L., & Rosomoff, R. S. (2007). Can the neuropathic pain scale discriminate between non-neuropathic and neuropathic pain?. *Pain Medicine*, 9(2), 149-160. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4637.2007.00302.x>

- Forouzanfar, T., Weber, W. E., Kemler, M., & van Kleef, M. (2003). What is a meaningful pain reduction in patients with complex regional pain syndrome type 1?. *The Clinical journal of pain*, 19(5), 281-285. <https://doi.org/10.1097/00002508-200309000-00001>
- Goh, E. L., Chidambaram, S., & Ma, D. (2017). Complex regional pain syndrome: a recent update. *Burns & trauma*, 5(1), 2. <https://doi.org/10.1186/s41038-016-0066-4>
- Hall, A., Richmond, H., Copsey, B., Hansen, Z., Williamson, E., Jones, G., ...Lamb, S. (2018). Physiotherapist-delivered cognitive-behavioural interventions are effective for low back pain, but can they be replicated in clinical practice? A systematic review. *Disability and rehabilitation*, 40(1), 1-9. <https://doi.org/10.1080/09638288.2016.1236155>
- Harden, R. N., Bruehl, S., Galer, B. S., Saltz, S., Bertram, M., Backonja, M., ... Stanton-Hicks, M. (1999). Complex regional pain syndrome: are the IASP diagnostic criteria valid and sufficiently comprehensive?. *Pain*, 83(2), 211-219. [https://doi.org/10.1016/S0304-3959\(99\)00104-9](https://doi.org/10.1016/S0304-3959(99)00104-9)
- Harden, R. N., Bruehl, S., Stanton-Hicks, M., & Wilson, P. R. (2007). Proposed new diagnostic criteria for complex regional pain syndrome. *Pain medicine*, 8(4), 326-331. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4637.2006.00169.x>
- Harden, R. N., Bruehl, S., Perez, R. S., Birklein, F., Marinus, J., Maihofner, C., ... Mogilevski, M. (2010). Validation of proposed diagnostic criteria (the "Budapest Criteria") for complex regional pain syndrome. *Pain*, 150(2), 268-274. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2010.04.030>
- Harden, R. N., Oaklander, A. L., Burton, A. W., Perez, R. S., Richardson, K., Swan, M., ... Bruehl, S. (2013). Complex regional pain syndrome: practical diagnostic and treatment guidelines. *Pain medicine*, 14(2), 180-229. <https://doi.org/10.1111/pme.12033>
- Harris, A. J. (1999). Cortical origin of pathological pain. *The Lancet*, 354(9188), 1464-1466. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(99\)05003-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(99)05003-5)

Hawker, G. A., Mian, S., Kendzerska, T., & French, M. (2011). Measures of adult pain: Visual analog scale for pain (vas pain), numeric rating scale for pain (nrs pain), mcgill pain questionnaire (mpq), short-form mcgill pain questionnaire (sf-mpq), chronic pain grade scale (cpgs), short form-36 bodily pain scale (sf-36 bps), and measure of intermittent and constant osteoarthritis pain (icoap). *Arthritis care & research*, 63(S11), S240-S252. <https://doi.org/10.1002/acr.20543>

Helsebiblioteket. (2016, 3. juni). Systematisk oversikt. Hentet fra: <https://www.helsebiblioteket.no/kunnskapsbasert-praksis/kritisk-vurdering/systematisk-oversikt>

Helsebiblioteket. (2016, 7. juni). Analyse tall 1. Hentet fra: <https://www.helsebiblioteket.no/kunnskapsbasert-praksis/kritisk-vurdering/analysere-tall-1>

IASP (2019, 7. august). *IASP's Proposed New Definition of Pain Released for Comment*. Hentet fra <https://www.iasp-pain.org/PublicationsNews/NewsDetail.aspx?ItemNumber=9218>

Iolascon, G., de Sire, A., Moretti, A., & Gimigliano, F. (2015). Complex regional pain syndrome (CRPS) type I: historical perspective and critical issues. *Clinical cases in mineral and bone metabolism*, 12(Suppl 1), 4. <https://doi.org/10.11138/ccmbm/2015.12.3s.004>

Johnson, S., Hall, J., Barnett, S. A., Draper, M., Derbyshire, G., Haynes, L., ... McCabe, C. (2012). Using graded motor imagery for complex regional pain syndrome in clinical practice: failure to improve pain. *European journal of pain*, 16(4), 550-561. <https://doi.org/10.1002/j.1532-2149.2011.00064.x>

Kotiuk, V., Burianov, O., Kostrub, O., Khimion, L., & Zasadnyuk, I. (2019). The impact of mirror therapy on body schema perception in patients with complex regional pain syndrome after distal radius fractures. *British journal of pain*, 13(1), 35-42. <https://doi.org/10.1177/2049463718782544>

- Lee, J. W., Lee, S. K., & Choy, W. S. (2018). Complex regional pain syndrome type 1: diagnosis and management. *The Journal of Hand Surgery (Asian-Pacific Volume)*, 23(01), 1-10. <https://doi.org/10.1142/S2424835518300013>
- Leeuw, M., Goossens, M. E., Linton, S. J., Crombez, G., Boersma, K., & Vlaeyen, J. W. (2007). The fear-avoidance model of musculoskeletal pain: current state of scientific evidence. *Journal of behavioral medicine*, 30(1), 77-94. <https://doi.org/10.1007/s10865-006-9085-0>
- Lethem, J., Slade, P. D., Troup, J. D. G., & Bentley, G. (1983). Outline of a fear-avoidance model of exaggerated pain perception—I. *Behaviour research and therapy*, 21(4), 401-408. [https://doi.org/10.1016/0005-7967\(83\)90009-8](https://doi.org/10.1016/0005-7967(83)90009-8)
- Lewis, J. S., Kersten, P., McCabe, C. S., McPherson, K. M., & Blake, D. R. (2007). Body perception disturbance: a contribution to pain in complex regional pain syndrome (CRPS). *Pain*, 133(1-3), 111-119. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2007.03.013>
- Maihöfner, C., Handwerker, H. O., Neundörfer, B., & Birklein, F. (2003). Patterns of cortical reorganization in complex regional pain syndrome. *Neurology*, 61(12), 1707-1715. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000098939.02752.8E>
- Maihöfner, C., Handwerker, H. O., Neundörfer, B., & Birklein, F. (2004). Cortical reorganization during recovery from complex regional pain syndrome. *Neurology*, 63(4), 693-701. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000134661.46658.b0>
- Maihöfner, C., Baron, R., DeCol, R., Binder, A., Birklein, F., Deuschl, G., ... Schattschneider, J. (2007). The motor system shows adaptive changes in complex regional pain syndrome. *Brain*, 130(10), 2671-2687. <https://doi.org/10.1093/brain/awm131>
- Marinus, J., Moseley, G. L., Birklein, F., Baron, R., Maihöfner, C., Kingery, W. S., & van Hilten, J. J. (2011). Clinical features and pathophysiology of complex regional pain



syndrome. *The Lancet Neurology*, 10(7), 637-648. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(11\)70106-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(11)70106-5)

Magnus, Per (2000). *Prosjektarbeid i helsefagene*. Oslo: Gyldendal akademiske.

Malt, Ulrik. (2018, 22. november). Dystoni. I *Store medisinske leksikon*. Hentet 19. desember 2019 fra <https://sml.snl.no/dystoni>

McCabe, C. S., Haigh, R. C., Ring, E. F. J., Halligan, P. W., Wall, P. D., & Blake, D. R. (2003). A controlled pilot study of the utility of mirror visual feedback in the treatment of complex regional pain syndrome (type 1). *Rheumatology*, 42(1), 97-101. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keg041>

McLoughlin, M. J., Stegner, A. J., & Cook, D. B. (2011). The relationship between physical activity and brain responses to pain in fibromyalgia. *The journal of pain*, 12(6), 640-651. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2010.12.004>

Méndez-Rebolledo, G., Gatica-Rojas, V., Torres-Cueco, R., Albornoz-Verdugo, M., & Guzmán-Muñoz, E. (2017). Update on the effects of graded motor imagery and mirror therapy on complex regional pain syndrome type 1: A systematic review. *Journal of back and musculoskeletal rehabilitation*, 30(3), 441-449. <https://doi.org/10.3233/BMR-150500>

Merskey, H & Bogduk, N. (1994). Classification of Chronic Pain: Descriptions of Chronic Pain Syndromes and Definitions of Pain Terms, IASP Task Force on Taxonomy (2nd edn.) Seattle. *IASP Press*. Hentet fra: <https://www.iasp-pain.org>

Miller, C., Williams, M., Heine, P., Williamson, E., & O'Connell, N. (2019). Current practice in the rehabilitation of complex regional pain syndrome: a survey of practitioners. *Disability and rehabilitation*, 41(7), 847-853. <https://doi.org/10.1080/09638288.2017.1407968>

- Moseley, G. L. (2004). Graded motor imagery is effective for long-standing complex regional pain syndrome: a randomised controlled trial. *Pain, 108*(1-2), 192-198.  
<https://doi.org/10.1016/j.pain.2004.01.006>
- Moseley, G. L. (2005). Is successful rehabilitation of complex regional pain syndrome due to sustained attention to the affected limb? A randomised clinical trial. *Pain, 114*(1-2), 54-61. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2004.11.024>
- Moseley, G. L. (2006). Graded motor imagery for pathologic pain: a randomized controlled trial. *Neurology, 67*(12), 2129-2134.  
<https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000249112.56935.32>
- Moseley, G. L. (2016). More than “just do it”—fear-based exposure for complex regional pain syndrome. *Pain, 157*(10), 2145-2147.  
<https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000667>
- Nicholas, M., Vlaeyen, J. W., Rief, W., Barke, A., Aziz, Q., Benoliel, R., ... Korwisi, B. (2019). The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic primary pain. *Pain, 160*(1), 28-37. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001390>
- Norsk helseinformatikk (2019, 20. desember) Ordliste. Hentet fra: <https://nhi.no/ordliste/#>
- PEDro. (1999, 21. juni). PEDro Scale. Hentet fra:  
<https://www.pedro.org.au/english/downloads/pedro-scale/>
- Perez, R. S., Collins, S., Marinus, J., Zuurmond, W. W., & de Lange, J. J. (2007). Diagnostic criteria for CRPS I: differences between patient profiles using three different diagnostic sets. *European journal of pain, 11*(8), 895-902.  
<https://doi.org/10.1016/j.ejpain.2007.02.006>
- Pons, T., Shipton, E. A., Williman, J., & Mulder, R. T. (2018). A proposed clinical conceptual model for the physiotherapy management of Complex Regional Pain Syndrome (CRPS). *Musculoskeletal Science and Practice, 38*, 15-22.  
<https://doi.org/10.1016/j.msksp.2018.08.001>

- Ramachandran, V. S., & Rogers-Ramachandran, D. (1996). Synaesthesia in phantom limbs induced with mirrors. *Proceedings of the Royal Society of London. Series B: Biological Sciences*, 263(1369), 377-386. <https://doi.org/10.1098/rspb.1996.0058>
- Rog, D. J., Nurmikko, T. J., Friede, T., & Young, C. A. (2007). Validation and reliability of the Neuropathic Pain Scale (NPS) in multiple sclerosis. *The Clinical journal of pain*, 23(6), 473-481. <https://doi.org/10.1097/AJP.0b013e31805d0c5d>
- Royal College of Physicians. (2018). Complex regional pain syndrome in adults: UK guidelines for diagnosis, referral and management in primary and secondary care (2. utgave) Hentet fra <https://www.rcplondon.ac.uk/guidelines-policy/complex-regional-pain-syndrome-adults>
- Sandroni, P., Benrud-Larson, L. M., McClelland, R. L., & Low, P. A. (2003). Complex regional pain syndrome type I: incidence and prevalence in Olmsted county, a population-based study. *Pain*, 103(1-2), 199-207. [https://doi.org/10.1016/S0304-3959\(03\)00065-4](https://doi.org/10.1016/S0304-3959(03)00065-4)
- Sato, K., Fukumori, S., Matsusaki, T., Maruo, T., Ishikawa, S., Nishie, H., ... Matsumi, M. (2010). Nonimmersive virtual reality mirror visual feedback therapy and its application for the treatment of complex regional pain syndrome: an open-label pilot study. *Pain medicine*, 11(4), 622-629. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4637.2010.00819.x>
- Smart, K. M., Wand, B. M., & O'Connell, N. E. (2016). Physiotherapy for pain and disability in adults with complex regional pain syndrome (CRPS) types I and II. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (2). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010853.pub2>
- Stanton-Hicks, M., Jänig, W., Hassenbusch, S. A., Haddock, J. D., Boas, R., & Wilson, P. (1995). Reflex sympathetic dystrophy: changing concepts and taxonomy. *Pain*, 63(1), 127-133. [https://doi.org/10.1016/0304-3959\(95\)00110-E](https://doi.org/10.1016/0304-3959(95)00110-E)

- Swart, C. K., Stins, J. F., & Beek, P. J. (2009). Cortical changes in complex regional pain syndrome (CRPS). *European journal of pain*, *13*(9), 902-907.  
<https://doi.org/10.1016/j.ejpain.2008.11.010>
- van de Meent, H., Oerlemans, M., Bruggeman, A., Klomp, F., van Dongen, R., Oostendorp, R., & Frölke, J. P. (2011). Safety of “pain exposure” physical therapy in patients with complex regional pain syndrome type 1. *Pain*, *152*(6), 1431-1438.  
<https://doi.org/10.1016/j.pain.2011.02.032>
- Veldman, P. H., Reynen, H. M., Arntz, I. E., & Goris, R. J. A. (1993). Signs and symptoms of reflex sympathetic dystrophy: prospective study of 829 patients. *The Lancet*, *342*(8878), 1012-1016. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(93\)92877-V](https://doi.org/10.1016/0140-6736(93)92877-V)
- Vlaeyen, J. W., & Linton, S. J. (2000). Fear-avoidance and its consequences in chronic musculoskeletal pain: a state of the art. *Pain*, *85*(3), 317-332.  
[https://doi.org/10.1016/S0304-3959\(99\)00242-0](https://doi.org/10.1016/S0304-3959(99)00242-0)
- Vural, S. P., Yuzer, G. F. N., Ozcan, D. S., Ozbudak, S. D., & Ozgirgin, N. (2016). Effects of mirror therapy in stroke patients with complex regional pain syndrome type 1: a randomized controlled study. *Archives of physical medicine and rehabilitation*, *97*(4), 575-581. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2015.12.008>
- Walsh, N. E., Jones, L., & McCabe, C. S. (2015). The mechanisms and actions of motor imagery within the clinical setting. I *Textbook of Neuromodulation* (pp. 151-158). Springer, New York, NY. [https://doi.org/10.1007/978-1-4939-1408-1\\_12](https://doi.org/10.1007/978-1-4939-1408-1_12)
- Watson, H. K., & Carlson, L. (1987). Treatment of reflex sympathetic dystrophy of the hand with an active “stress loading” program. *The Journal of hand surgery*, *12*(5), 779-785.  
[https://doi.org/10.1016/S0363-5023\(87\)80069-2](https://doi.org/10.1016/S0363-5023(87)80069-2)
- Williams, L. J., Braithwaite, F. A., Leake, H. B., McDonnell, M. N., Peto, D. K., Moseley, G. L., & Hillier, S. L. (2019). Reliability and validity of a mobile tablet for assessing left/right judgements. *Musculoskeletal Science and Practice*, *40*, 45-52.  
<https://doi.org/10.1016/j.msksp.2019.01.010>

World Health Organisation. (2018, 23. februar). Physical activity. Hentet fra  
<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/physical-activity>

## Vedlegg 1

Tabell 5

Karakteristikk ved studier: GMI og speilterapi

Studie, design og deltakere	Intervensjon	Målemetode	Resultat og konklusjon
<p><b>Cacchio et al. (2009)</b></p> <p><b>RCT</b></p> <p>N = 48 (kvinner: 26)</p> <p><b>Alder (år):</b> 58,3 år ± 10,5</p> <p><b>Årsak til CRPS:</b> Hjerneslag</p> <p><b>Ekstremitet:</b> Overeks.</p> <p><b>Intervensjonsgruppe (n= 24)</b></p> <p><b>CRPS-varighet (mnd):</b> 2,8 ± 1,3</p> <p><b>Kontrollgruppe (n= 24)</b></p> <p><b>CRPS-varighet (mnd):</b> 2,6 ± 1,5</p>	<p><b>Speilterapi:</b> Konvensjonell slagrehabilitering: 5 dager i uka, 1 time hver gang. 4 uker.</p> <p>+ Speilterapi: 30 minutter speilterapi hver dag de første to ukene, 1 time hver dag de siste to ukene.</p> <p>Deltakerne ble instruert i å gjøre ulike bevegelser i skulder, albue og håndledd, mens de skulle se på speilbildet av ikke-affisert side.</p> <p><b>Kontrollgruppe:</b> Konvensjonell slagrehabilitering: 5 dager i uka, 1 time hver gang. 4 uker.</p> <p>+ Placebo-speilterapi: Speilet tildekket med papir.</p>	<p><b>Instrument:</b> VAS (0-10 cm)</p> <p><b>Tidspunkt:</b> Baseline, etter 4 uker (endt intervensjon) og etter 6 mnd.</p>	<p><b>Resultat:</b> Intervensjonsgruppen hadde signifikant nedgang på VAS ved endt intervensjon og etter 6 mnd (p&lt;0,001).</p> <p>Det var også signifikante forskjeller mellom gruppene på VAS etter endt intervensjon og etter 6 mnd (p&lt;0,001).</p> <p>VAS-score i hvile (gjennomsnitt +- SD):</p> <p><b>Baseline:</b> Intervensjonsgruppen: 7,6 (+- 1,2) Kontrollgruppen: 7,5 (+- 1,1)</p> <p><b>Endring fra baseline til etter endt behandling:</b> Intervensjonsgruppen: -3,3 +-1,8, 95% CI [2.1, 4.4] Kontrollgruppen: -0,3 +- 1,7, 95% CI [-0,7, 1,3]</p> <p><b>Endring fra baseline til 6 mnd. oppfølging:</b> Intervensjonsgruppen: -2,9 +-1,9, 95% CI [1,9, 3,9] Kontrollgruppen: 0,6 +-1,5, 95% CI [-1,7, 0,5]</p>

			<p><b>Konklusjon:</b> Resultatene indikerer at speilterapi effektivt reduserer smerte og funksjon hos slagpasienter med CRPS-1 i overeks, og at effekten holder seg i 6 mnd.</p>
<p><b>Johnson et al. (2012)</b></p> <p><i>Pasientserie</i> N= 35 (kvinner: 31) <b>Årsak til CRPS:</b> Diverse <b>CR1</b> (n = 20, kvinner: 15) <b>Alder (år):</b> 42,5 <b>CRPS-varighet:</b> Fra 0,3 til 8 år (median: 1,8 år) <b>Ekstremitet:</b> 45% overeks. <b>CR2</b> (n=15, kvinner: 14) <b>Alder (år):</b> 39,1 <b>CRPS-varighet:</b> fra 0,6 til 9 år (median: 2 år) <b>Ekstremitet:</b> 47% overeks.</p>	<p><b>GMI:</b> Tilpasset etter Moseley, planlagt maks 6 ukers behandling. <b>CR1 og CR2:</b> Det ble brukt en kommersielt tilgjengelig GMI-software og pasientene fikk en individuelt tilpasset progresjon gjennom stegene.</p>	<p><b>Instrument:</b> NRS (1-10) (via BPI) <b>Tidspunkt:</b> <b>CR1:</b> Baseline, starten av hvert steg, og slutten av programmet. <b>CR2:</b> Baseline, og slutten av programmet.</p>	<p><b>Resultat:</b> Studien fant ingen nedgang i smertemålinger etter behandling. <b>CR1</b> <b>NRS-score (median og min-maks):</b> Før intervensjon: 7 (2-9) Etter intervensjon: 6,5 (1-10) Gjennomsnitt av parede pre-post forskjell: 0,6 (CI [0,3, -1,5]) <b>CR2</b> <b>NRS-score (gjennomsnitt og SD)</b> Før intervensjon: 5,7 (1,6) Etter intervensjon: 5,5 (1,8) Gjennomsnitt av parede pre-post forskjell: 0,2 (CI [-0,9, 1,2])  En nedgang på NRS på 2 poeng, 30% eller 50% ble sett på som klinisk viktig. Totalt hadde 7 pasienter en reduksjon på minst 2 poeng eller 30%. <b>Konklusjon:</b> Trengs bedre forståelse for å kunne bruke GMI i praksis.</p>
<p><b>Moseley (2004)</b></p> <p><i>RCT</i> N = 13 (9 kvinner)</p>	<p><b>GMI:</b> 6 ukers program, med 2 uker per steg: 1) Høyre/venstre-gjenkjenning (3 ganger hver våkne time)</p>	<p><b>Instrument:</b> NPS intensitet (0-10), NPS total (0-100)</p>	<p><b>Resultat:</b> Signifikant reduksjon (<math>p &lt; 0,01</math>) i smerte fra baseline til etter endt behandling som opprettholdes i 6 uker for GMI-gruppen. Det var også en signifikant forskjell (<math>p &lt; 0,01</math>) mellom gruppene. Det var ingen for kontrollgruppen</p>

<p><b>Årsak til CRPS:</b> håndleddsbrudd</p> <p><b>Ekstremitet:</b> overeks.</p> <p><b>Intervensjonsgruppe</b> (n=7)</p> <p><b>Alder (år):</b> 35 (15)</p> <p><b>CRPS-varighet (uker):</b> 51 (18)</p> <p><b>Kontrollgruppe (n=6)</b></p> <p><b>Alder (år):</b> 38 (14)</p> <p><b>CRPS-varighet (uker):</b> 65 (19)</p>	<p>2) Imaginær bevegelse (3 ganger hver våkne time)</p> <p>3) Speilterapi (etterligne stilling på 20 bilder, 10 ganger med begge hender, hver våkne time)</p> <p><b>Kontrollgruppe:</b> Behandling som vanlig.</p>	<p><b>Tidspunkt:</b> Baseline og i uke 2, 4, 6 og 12 etter oppstart.</p>	<p><b>Intervensjonsgruppe:</b> <b>Baseline (gjennomsnitt og SD):</b> NPS total: 46 (4,2) NPS intensitet: 6,6 (0,5)</p> <p>Endring etter endt intervensjon (6 uker) (gjennomsnitt, 95% CI) NPS total: 20 [10,1, 29,9] NPS intensitet: 3 [2,6, 5,4]</p> <p>Endring ved 6 ukers oppfølging (12 uker) (gjennomsnitt, 95% CI) NPS total: 22 [13,4, 30,6] NPS intensitet: 3 [2,8, 5,6]</p> <p><b>Konklusjon:</b> Studien støtter et GMI-program i behandling av CRPS-1.</p>
<p><b>Moseley (2005)</b></p> <p><b>RCT</b></p> <p><b>N = 20</b> (kvinner: 14)</p> <p><b>Årsak til CRPS:</b> håndleddsbrudd</p> <p><b>Ekstremitet:</b> overeks.</p> <p><b>Gruppe 1 (n=7)</b></p> <p><b>Alder (år):</b> 36 (8)</p> <p><b>CRPS-varighet (mnd.):</b> 12 (6)</p>	<p><b>GMI:</b> 6 ukers MIP-prosedyre etter Moseley 2004, bestående av Høyre/venstre-gjenkjenning, imaginær bevegelse og speilterapi i ulik rekkefølge:</p> <p><u>GMI-gruppe 1 (Rec-Im-Mir),</u></p> <p><b>GMI:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Høyre/venstre-gjenkjenning</li> <li>2. Imaginær bevegelse</li> <li>3. Speilterapi</li> </ol>	<p><b>Instrument:</b> NPS intensitet (0-10), NPS total (0-100)</p> <p><b>Tidspunkt:</b> Baseline og i uke 2, 4, 6 og 18 etter oppstart</p>	<p><b>Resultat:</b> Større reduksjon i NPS total score i Gruppe 1 enn i Gruppe 3. (p&lt;0,05) etter 6 uker. Etter 18 uker var reduksjonen størst i gruppe 1 sammenlignet med begge kontrollgruppene (p&lt;0,05)</p> <p>Baseline NPS intensitet og NPS total (gjennomsnitt, SD) GMI-gruppe 1: 6,1 (0,9) og 49,2 (9,4) Kontrollgruppe 2: 5,8 (1,2) og 46,7 (6,7) Kontrollgruppe 3: 5,6 (1,1) og 44,1 (7,3)</p> <p>50% endring i smerte ble ansett som suksessfull behandling: ~70% fra gruppe 1 og ~20% fra gruppe 3 hadde 50% reduksjon av NPS-score etter 6 og 18 uker.</p>



<p><b>Gruppe 2 (n=6)</b>  <b>Alder (år):</b> 27 (7)  <b>CRPS-varighet (mnd.):</b>  16 (5)</p> <p><b>Gruppe 3 (n=7)</b>  <b>Alder (år):</b> 39 (8)  <b>CRPS-varighet (mnd.):</b>  14 (5)</p>	<p><b>Kontrollgruppe 2 (Im-Rec-Im):</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Imaginær bevegelse</li> <li>2. Høyre/venstre-gjenkjenning</li> <li>3. Imaginær bevegelse</li> </ol> <p><b>Kontrollgruppe 3 (Rec-Mir-Rec):</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Høyre/venstre-gjenkjenning</li> <li>2. Speilterapi</li> <li>3. Høyre/venstre-gjenkjenning</li> </ol>	<p><b>Konklusjon:</b>  Resultatet underbygger tidligere arbeid (Moseley, 2004) om at GMI kan redusere smerte hos CRPS-pasienter.</p>	
<p><b>Moseley (2006)</b></p> <p><b>RCT</b>  N = 51 (kvinner: N/A)  (37 CRPS, 5 brachial plexus avulsion skade, 9 amputert)  <b>Alder (år):</b> N/A  <b>CRPS-varighet:</b> N/A  <b>Årsak til CRPS:</b> N/A  <b>Ekstremitet:</b> N/A</p>	<p><b>GMI:</b>  6 ukers GMI program, beskrevet i Moseley (2004) og Moseley (2005).</p> <p><b>Kontrollgruppe:</b>  6 ukers vanlig fysioterapi og vanlig pågående medisinerings.</p>	<p><b>Instrument:</b>  VAS (0-100 mm)</p> <p><b>Tidspunkt:</b>  Baseline, etter 6 uker (endt intervensjon) og etter 6 mnd.</p>	<p><b>Resultat:</b>  Det var størst behandlingseffekt hos intervensjonsgruppen både etter endt intervensjon (p=0,002) og ved 6 mnd. oppfølging (p=0,001).</p> <p><u>VAS-nedgang fra baseline til endt intervensjon (gjennomsnitt og 95% CI):</u>  Intervensjonsgruppen: 23,4 [16,2, 30,4]  Kontrollgruppen: 10,5 [1,9, 19,2]</p> <p><u>VAS-nedgang fra baseline til 6 mnd. oppfølging: (gjennomsnitt og 95% CI):</u>  Intervensjonsgruppen: 32,1 [23,8, 40,3]  Kontrollgruppen: 11,6 [2,4, 20,7]</p> <p><b>Konklusjon:</b>  GMI reduserte smerte og funksjon hos pasienter med CRPS-1, fantomsmerter eller avulsjonsskade på brachiale plexus.</p>

<p><b>Pervane Vural et al. (2016)</b></p> <p><b>RCT</b> N = 30 (kvinner: 13)</p> <p><b>Årsak til CRPS:</b> Hjerneslag</p> <p><b>Ekstremitet:</b> Overeks.</p> <p><b>Intervensjonsgruppe n=15:</b> <b>Alder (år):</b> 68,9 (± 10,5) <b>CRPS-varighet:</b> N/A <b>Tid siden slag:</b> median 180 dager (min-maks: 65-240)</p> <p><b>Kontrollgruppe n=15:</b> <b>Alder (år):</b> 61,4 (± 11,9) <b>CRPS-varighet:</b> N/A <b>Tid siden slag:</b> median 120 dager (min-maks: 60-210)</p>	<p><b>Speilterapi:</b> Konvensjonell slagrehabilitering: 5 dager i uka, 2-4 timer per dag + 30 min daglig speilterapi. Deltakerne ble instruert i å gjøre ulike bevegelser i albue, håndledd og fingre på ikke-affisert side, mens de så på speilbildet. De skulle også forsøke å gjøre samme bevegelse med affisert side.</p> <p><b>Kontrollgruppe:</b> Konvensjonell slagrehabilitering: 5 dager i uka, 2-4 timer per dag.</p>	<p><b>Instrument:</b> VAS (0-10 cm)</p> <p><b>Tidspunkt:</b> Baseline, og etter 4 uker (endt behandling)</p>	<p><b>Resultat:</b> Begge gruppene hadde en signifikant reduksjon på VAS etter endt intervensjon, men intervensjonsgruppen viste mer signifikant reduksjon (p&lt;0,001).</p> <p>VAS-score (median og min-maks) <b>Baseline:</b> Intervensjonsgruppen: 6 (2-9) Kontrollgruppen: 5 (3-9)</p> <p><b>Etter endt behandling:</b> Intervensjonsgruppen: 3 (1-6) Kontrollgruppen: 5 (2-8)</p> <p>Endring intervensjonsgruppe: -3 poeng (-6 til 0), p&lt;0,001. Endring kontrollgruppe: -1 poeng (-2 til 0), p&lt;0,01.</p> <p><b>Konklusjon:</b> Speilterapi sammen med konvensjonell slagrehabilitering gir større forbedring i smerte og motorisk funksjon i paretisk ekstremitet, hos pasienter med CRPS-1.</p>
--	--	--	---

**BPI**; Brief Pain Inventory; **N/A**, not available, **VAS**, visual analog scale; **NPS**, Neuropathic Pain Scale; **NRS**, Numeric rating scale;

Tabell 6

## Karakteristikk ved studier: Eksponeringsterapi

Studie, design og deltakere	Intervensjon	Målemetode	Resultat og konklusjon
<b>Barnhoorn et al. (2015)</b> <b>RCT</b> N = 56 (kvinner: 42) Alder (år): 44,3 CRPS-varighet (mnd): 7,2 (4,1) Årsak til CRPS: N/A Ekstremitet: Undereks.: 19	<b>PEPT:</b> Maks. 5 behandlinger, á 40 minutter. Uviss lengde på periode. Perioden var avhengig av om deltakere nådde sine mål, nedsatt motivasjon eller mestringssevne, motforestillinger eller uteblivende resultater.  <b>Kontrollgruppe:</b> Konvensjonell behandling, medisiner og «vanlig fysioterapi»	<b>Instrument:</b> ISS-RV: VAS (1-10 cm)  <b>Tidspunkt:</b> Baseline, 3 mnd. oppfølging, 6 mnd. oppfølging, 9 mnd. oppfølging	<b>Resultat:</b> Ingen signifikant forskjell mellom gruppene på VAS. Men nedgang på VAS for både intervensjons- og kontrollgruppen.  VAS-score: (gjennomsnitt og SD) PEPT-gruppen: Baseline      3 mnd      6 mnd      9 mnd: 6,18 (2,50)    4,41 (2,85)    4,31 (2,81)    3,52 (2,69)  Kontrollgruppen: Baseline      3 mnd      6 mnd      9 mnd: 7,11 (2,01)    5,35 (3,09)    4,92 (3,34)    4,96 (3,02)  ITT-analysen viste nedgang i ISS-RV på 6,7 poeng for PEPT-gruppen, og 6,2 poeng for KONV-gruppen (med en estimert gruppeforskjell på 0,96 (95% CI -1,56 til 4,38; P=0,45)) over 9 mnd.  En 4 poengs endring på ISS-RV er regnet som klinisk relevant, og selv om det ikke var noen signifikant forskjell mellom gruppene fikk både PEPT-gruppen og KONV-gruppen en klinisk viktig endring.  <b>Konklusjon:</b> Kan ikke konkludere med at PEPT er bedre enn konvensjonell behandling for CRPS-pasienter. Pasienter i begge gruppene fikk en klinisk viktig nedgang i ISS-RV, men ingen signifikant forskjell mellom gruppene.

<p><b>den Hollander et al. (2016)</b></p> <p><i>RCT</i></p> <p>N = 46 (kvinner: 37)</p> <p><b>Alder (år):</b> 44,85</p> <p><b>CRPS-varighet (år):</b> 5,1 (SD 5,4)*</p> <p><b>Årsak til CRPS:</b> N/A</p> <p><b>Ekstremitet:</b> N/A</p>	<p><b>EXP:</b></p> <p>17 timers behandling, over 17 uker.</p> <p><b>Kontrollgruppe:</b></p> <p>17 timers behandling, over 17 uker.</p>	<p><b>Instrument:</b></p> <p>NPS intensitet (0-10)</p> <p><b>Tidspunkt:</b></p> <p>Baseline, etter endt behandling, og 6 mnd. oppfølging.</p>	<p><b>Resultat:</b></p> <p>Det var signifikant mindre smerte hos intervensjonsgruppen både ved DIF1 (p=0,001) og DIF2 (p&lt;0,001).</p> <p>NPS (gjennomsnitt og SD):</p> <p><b>Baseline:</b></p> <p>Intervensjonsgruppen: 5,48 (2,22)</p> <p>Kontrollgruppen: 5,63 (1,63)</p> <p><b>Endring fra baseline til etter endt behandling (DIF1):</b></p> <p>Intervensjonsgruppen: 2,41 (1,75)</p> <p>Kontrollgruppen: 0,37 (1,13)</p> <p>Gruppeforskjell NPS: 2,04, 95% CI [1,07, 3,01]</p> <p><b>Endring fra baseline til 6 mnd. oppfølging (DIF2):</b></p> <p>Intervensjonsgruppe: 2,53 (2,61)</p> <p>Kontrollgruppe: -0,29 (0,92)</p> <p>Gruppeforskjell NPS: 2,82 (95% CI [1,46, 4,18])</p> <p><b>Konklusjon:</b></p> <p>EXP er mer suksessfullt enn vanlig behandling til å redusere smerte og funksjonsnedsettelse hos CRPS-1 pasienter, som rapporterer moderat til høy smerte-relatert frykt.</p>
<p><b>Ek et al. (2009)</b></p> <p><i>Pasientserie</i></p> <p>N = 106 (kvinner: N/A)</p> <p><b>Alder (år):</b> 45</p> <p><b>CRPS-varighet (mnd):</b> &gt;9, (gjennomsnitt 55)</p>	<p><b>PEPT:</b></p> <p>Maks. 5 behandlinger, á 45 minutter, over maks. 3 mnd.</p>	<p><b>Instrument:</b></p> <p>VAS (0-10 cm)</p> <p><b>Tidspunkt:</b></p> <p>Baseline, og 3 mnd. etter endt behandling.</p>	<p><b>Resultat:</b></p> <p>Gruppen hadde en signifikant nedgang i smerte (p&lt;0,0001) i fra baseline til etter endt behandling. Totalt var det en nedgang i smerte for 76 deltakere, økning for 14, og ingen endring for 12.</p> <p><b>VAS-score:</b> (gjennomsnitt og SEM)</p> <p>Baseline: 4,9 (0,24)</p>

<p><b>Årsak til CRPS:</b> N/A</p> <p><b>Ekstremitet:</b> Undereks.: 63 stk.</p>		<p>Etter endt behandling: 2,7 (0,27)</p> <p><b>Konklusjon:</b> PEPT er effektivt og trygt for pasienter med CRPS-1, som ikke responderer på vanlig behandling.</p>	
<p><b>van de Meent et al. (2011)</b></p> <p><i>Pasientserie</i> N = 20 (kvinner: 13) <b>Alder (år):</b> 38,9 <b>CRPS-varighet (mnd):</b> mellom 3-18 <b>Årsak til CRPS:</b> Diverse <b>Ekstremitet:</b> Undereks.: 9</p>	<p><b>PEPT:</b> Maks. 5 behandlinger, á 60 minutter, over maks. 3 mnd.</p>	<p><b>Instrument:</b> VAS (0-100 mm)</p> <p><b>Tidspunkt:</b> A1: Baseline (gjennomsnitt av 4 målinger)</p> <p>B: Behandlingsfase (gjennomsnitt av 4 målinger)</p> <p>A2: Oppfølgingsfase: (gjennomsnitt av målinger gjort 6 uker-, 3 mnd.-, 6 mnd.-, og 12 mnd. etter behandlingsfasen)</p>	<p><b>Resultat:</b> Gruppen hadde en signifikant nedgang (57% nedgang; P &lt;0,001) i gjennomsnittlig VAS-smerte fra baseline (A1) til oppfølgingsmålinger (A2).</p> <p>Det var også en 35% nedgang (P= 0,001) fra baseline-målinger (A1) til målinger fra behandlingsfasen (B).</p> <p><b>VAS-score:</b> (gjennomsnitt og SD) Baseline (A1): 58,2 (3,2) Målinger i behandlingsfasen (B): 38,2 (6,6) Oppfølgingsmålinger: 25,1 (3,1)</p> <p><b>Konklusjon:</b> PEPT er en trygg og effektiv behandling for pasienter med CRPS-1.</p>

VAS, visual analog scale; ISS-RV, Impairment level Sum Score – Restricted Version; NPS, Neuropathic Pain Scale; PEPT, pain exposure physical therapy.

\*varighet av plager, ikke spesifisert CRPS-varighet.

## Vedlegg 2

Tabell 7

*Kvalitetsvurdering av inkluderte RCT-er iht. PEDro scale (PEDro, 1999)*

Studie (år)	1*	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	Score
Barnhoorn et al. (2015)	+	+	+	+	-	-	+	+	+	+	+	8
Cacchio et al. (2009)	+	+	-	+	-	-	+	+	+	+	+	7
den Hollander et al. (2016)	-	+	-	+	-	-	+	-	+	+	+	6
Moseley (2004)	+	+	-	+	-	-	+	+	+	+	+	7
Moseley (2005)	+	+	-	+	-	-	+	+	-	+	+	6
Moseley (2006)	+	+	-	-	-	-	+	+	-	+	+	5
Pervane Vural et al. (2016)	+	+	-	+	-	-	+	+	-	+	+	6

1) Eligibility criteria were specified\*; 2) Participants were randomly allocated to groups; 3) Allocation was concealed; 4) Groups were similar at baseline regarding most important prognostic indicators; 5) Blinding of all participants; 6) Blinding of therapists who administered the therapy; 7) Blinding of all assessors who measured at least one key outcome; 8) Measures of at least one key outcome were obtained from more than 85% of the participants; 9) All participants for whom outcome measures were available received the treatment or control condition as allocated or, where this was not the case, data for at least one key outcome was analyzed by “intention to treat”; 10) Results of between-group statistical comparisons are reported for at least one key outcome; 11) Study provides both point measures and measures of variability for at least one key outcome.

\*According to the PEDro scale criterion 1 (eligibility criteria were specified) is not used to calculate the score, because it influences external validity, but not in the internal validity of the study (PEDro, 1999)

Pasientseriene er ikke vurdert iht. PEDro scale, grunnet PEDro scale er laget for RCT-er.