

# Komplex regionale Schmerzsyndrome: Neues zu Pathophysiologie und Therapie

## Complex Regional Pain Syndromes: New Aspects on Pathophysiology and Therapy

### Autoren

C. Maihöfner<sup>1,2</sup>, F. Birklein<sup>3</sup>

### Institute

<sup>1</sup> Neurologische Klinik mit Poliklinik (Direktor: Prof. Dr. S. Schwab)

<sup>2</sup> Institut für Physiologie und Experimentelle Pathophysiologie (Leiter: Prof. Dr. Dr. h.c. H. O. Handwerker) der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg

<sup>3</sup> Neurologische Universitätsklinik Mainz (Direktorin: Prof. Dr. M. Dieterich)

### Schlüsselwörter

- Komplex regionales Schmerzsyndrom
- CRPS
- Morbus Sudeck
- Kausalgie
- neuropathischer Schmerz
- sympathische Reflexdystrophie
- sympathisch unterhaltener Schmerz
- Therapie

### Key words

- complex regional pain syndrome
- CRPS
- Sudeck's dystrophy
- reflex sympathetic dystrophy
- causalgia
- neuropathic pain
- sympathetically maintained pain
- therapy

### Bibliografie

DOI 10.1055/s-2006-944310  
 Online-Publikation: 17.11.2006  
 Fortschr Neurol Psychiat 2007;  
 75; 331–342  
 © Georg Thieme Verlag KG  
 Stuttgart · New York  
 ISSN 0720-4299

### Korrespondenzadresse

**Priv. Doz. Dr. med. Christian  
 Maihöfner**

Neurologische Klinik mit  
 Poliklinik der Universität  
 Erlangen Nürnberg  
 Schwabachanlage 6  
 91054 Erlangen  
 christian.maihoefner@  
 uk-erlangen.de

### Zusammenfassung

Die Komplex-Regionalen Schmerzsyndrome (complex regional pain syndrome; CRPS) wurden früher als Morbus Sudeck oder Kausalgie bezeichnet. Sie sind Sonderformen neuropathischer Schmerzsyndrome. Ein CRPS kann sich als Komplikation nach Frakturen und Verletzungen der Extremitäten, aber auch nach Nerven- oder ZNS-Läsionen entwickeln. Selten tritt ein CRPS spontan auf. Als klinisches Bild findet sich eine relativ charakteristische Trias, die autonome (u.a. Hauttemperaturstörungen, Hautverfärbungen, Schweißstörungen), sensorische (Schmerz und Hyperalgesie) und motorische (Paresen, Tremor, Dystonie) Störungen umfasst. Die Diagnose wird in erster Linie anhand klinischer Merkmale gestellt, apparative Zusatzuntersuchungen können die Diagnose aber unterstützen. Pathophysiologisch werden eine gesteigerte neurogene Entzündung, eine pathologische sympathiko-afferente Kopplung und in jüngster Zeit auch neuroplastische Veränderungen im ZNS diskutiert. Daneben mehren sich Anhaltspunkte für eine genetische Disposition. Die Therapie des CRPS ist multidisziplinär. Zu den nicht-medikamentösen Therapiekonzepten zählen insbesondere Physio/Ergotherapie, physikalische Maßnahmen und die transkutane elektrische Nervenstimulation. Medikamentöse Therapien orientieren sich an der individuellen Symptomkonstellation und umfassen Glukokortikoide, Radikalfänger, die Pharmakotherapie der neuropathischen Schmerzen, und Substanzen, die in den Knochenstoffwechsel eingreifen (Calcitonin und Biphosphonate). Sympathikusblockaden können bei Vorliegen eines sympathisch-unterhaltenen Schmerzsyndroms eingesetzt werden. Zu den invasiven Maßnahmen zählt vor allem die rückenmarksnahe Elektrostimulation („spinal cord stimulator“). Diese Arbeit stellt neue Aspekte von Pathophysiologie und Therapie des CRPS vor.

### Abstract

Complex-regional pain syndromes (CRPS), formerly known as Sudeck's dystrophy and causalgia, belong to the neuropathic pain syndromes. CRPS may develop following fractures, limb trauma or lesions of the peripheral or central (CNS) nervous system. Occasionally, CRPS may also develop spontaneously. The clinical picture comprises a characteristic clinical triade of symptoms including autonomic (disturbances of skin temperature, colour, presence of sweating abnormalities), sensory (pain and hyperalgesia) and motor (paresis, tremor, dystonia) disturbances. Diagnosis is mainly based on clinical signs. However, additional laboratory, neurophysiological and radiological examinations may help to corroborate correct diagnosis. Several pathophysiological concepts have been proposed to explain the complex symptoms of CRPS: 1, facilitated neurogenic inflammation; 2, pathological sympatho-afferent coupling; 3, neuroplastic changes within the CNS. Furthermore, there is accumulating evidence that genetic factors may predispose for CRPS. Therapy is based on a multidisciplinary approach. Non-pharmacological approaches include physiotherapy and occupational therapy. Pharmacotherapy is based on individual symptoms and includes steroids, free radical scavengers, treatment of neuropathic pain, and finally agents interfering with bone metabolism (calcitonin, biphosphonates). Sympathetic blocks are useful for the treatment of sympathetically maintained pain. Invasive therapeutic concepts include implantation of spinal cord stimulators. This review covers new aspects of pathophysiology and therapy of CRPS.

## Historischer Hintergrund

Silas Weir Mitchell beschrieb 1864 im amerikanischen Bürgerkrieg vermutlich erstmals detailliert die Symptome eines Komplex-Regionalen Schmerzsyndroms [1]. Bei Soldaten mit Nervenverletzungen beobachtete er an der betroffenen Extremität eine ungewöhnliche Konstellation von Symptomen: brennende Dauerschmerzen in Kombination mit zunehmenden trophischen Veränderungen. Abgeleitet von den griechischen Bezeichnungen „καυσισ“ (kausis; das Brennen) und „αλγος“ (algos; der Schmerz) nannte er dieses Schmerzsyndrom „Kausalgie“. Im ersten Weltkrieg (1916) gelang es Rene Leriche, derartige Krankheitsbilder erfolgreich durch chirurgische Sympathektomie zu behandeln. Er vermutete damals bereits die kausale Beteiligung des sympathischen Nervensystems an der Symptomentstehung [2]. 30 Jahre später, 1944, schlug Livingstone eine Art „circulus vitiosus“ als pathophysiologisches Konzept vor [3]. Er vermutete, dass die Aktivierung peripherer Nozizeptoren zu einer Erregung von spinalen Interneuronen und folglich sympathischer Efferenzen führt. Die daraus resultierende Vasokonstriktion sollte zur Gewebehypoxie führen, was wiederum Nozizeptoren erregen und zu einer verstärkten Erregung oben genannter spinaler Interneurone führen sollte. Doupe u. Mitarb. dagegen postulierten eine pathologische Synapsenbildung (Ephapsen) zwischen peripheren sympathischen Efferenzen und nozizeptiven Afferenzen [4]. Schließlich entwickelte John Bonica (der spätere Gründer der Internationalen Gesellschaft zum Studium des Schmerzes (IASP)) in den 50er-Jahren des letzten Jahrhunderts invasive Techniken zur temporären Blockade des sympathischen Nervensystems. Beeindruckt durch die Effektivität therapeutischer Sympathikusblockaden führte Evans 1946 den Begriff „sympathische Reflexdystrophie“ für dieses Krankheitsbild ein [5].

Die Entwicklung in Deutschland war anders. Bereits im Jahre 1900 hielt der Chirurg Paul Sudeck einen Vortrag auf dem 24. Kongress der deutschen Gesellschaft für Chirurgie über 2 Patienten mit einer „akuten entzündlichen Knochenatrophie“ [6]. Sudeck war aufgefallen, dass dieses Syndrom mit den Kardinalsymptomen einer Entzündung einhergeht und ganz erheblich über das ursprünglich von einer Verletzung betroffene Gebiet hinausgehen kann. Die Erkrankung beschäftigte ihn Zeit seiner ärztlichen Tätigkeit [7]. Ihm zu Ehren wurde die Erkrankung vor allem von Traumatologen als „Morbus Sudeck“ bezeichnet.

Bis heute wird die Pathophysiologie dieses Schmerzsyndroms kontrovers diskutiert. In den folgenden Jahren wurden sowohl Hinweise für eine „entzündliche“, als auch „sympathische“ Pathogenese aufgezeigt. Aufgrund dieser Unklarheit wurde auf einer Konsensuskonferenz 1993 in Orlando, Florida, der mechanistische Begriff „sympathische Reflexdystrophie“ im internationalen Sprachgebrauch verlassen und als rein deskriptive Bezeichnung der Terminus „Komplex-regionales Schmerzsyndrom“ (engl. Complex Regional Pain Syndrome; CRPS) eingeführt [8]. Dies ist nun die bis heute gültige offizielle Bezeichnung der IASP. Man differenziert zwischen CRPS Typ I, welches ohne klinisch nachweisbare Nervenläsion auftritt, und CRPS Typ II, welches sich auf Fälle mit klinisch eindeutiger Nervenläsion bezieht. In Deutschland aber ist vielfach der Begriff „Morbus Sudeck“ heute noch gebräuchlich.

## Epidemiologie und auslösende Faktoren

Die exakte Inzidenz des CRPS in der Gesamtbevölkerung ist unbekannt. Basierend auf epidemiologischen Daten einer regionalen amerikanischen Population (Olmsted County, Minnesota) wurde in einer kürzlich publizierten Studie eine Inzidenz von 5.46/100 000/Jahr und eine Prävalenz von 20.57/100 000 errechnet [9]. In retrospektiven Follow-up-Studien wurde die Häufigkeit sehr unterschiedlich zwischen 0,03 und 30% nach Frakturen geschätzt [10–15], so dass die Ergebnisse der oben zitierten Populationsstudie durchaus realistisch erscheinen. Die Altersverteilung folgt annähernd einer Normalverteilung mit einem Maximum zwischen dem 40. und 50. Lebensjahr [16–18]. Aber auch Kinder und ältere Menschen können ein CRPS entwickeln. Frauen sind doppelt so häufig betroffen wie Männer (Verhältnis 2–3:1), und die obere Extremität ist doppelt so häufig wie die untere betroffen [9, 16–18].

Meist lässt sich ein Trauma in der Anamnese eruieren. Bei rund 40% der Patienten ist eine Fraktur oder eine Operation vorausgegangen, 30% der Patienten hatten vorher eine operative Dekompression des N. medianus, Nervenwurzel- oder traumatische Myelonläsionen sind in 9 bzw. 6% der Fälle ein Auslöser. In rund 10% der Fälle findet sich lediglich ein Bagateltrauma wie Distorsion in der Vorgeschichte und in 5–10% der Fälle entwickelt sich das CRPS spontan [9, 16–18]. Normalerweise existiert keine eindeutige Korrelation zwischen der Schwere des Traumas und der Ausprägung des CRPS [8].

Ob psychologische Faktoren wie kritische Lebensereignisse oder inadäquate Copingstrategien, das heißt Schwierigkeiten mit den Traumafolgen umzugehen, Risikofaktoren darstellen, die eine Entstehung oder den Schweregrad eines CRPS mit beeinflussen können, wird äußerst kontrovers diskutiert. In einer Studie hatten circa 80% der Patienten mit CRPS an der oberen Extremität 2 Monate vor bzw. 1 Monat nach Entwicklung des CRPS so genannte „stressful life events“, im Vergleich zu 20% einer Kontrollgruppe [19]. Ähnliche Befunde finden sich allerdings auch bei anderen Krankheitsbildern, wie Malignomen oder kardiovaskulären Erkrankungen. Bislang wurde auch kein eindeutiger Persönlichkeitszug oder psychologischer Faktor identifiziert, der für die Entwicklung eines CRPS prädisponiert [19–21]. Einzige Ausnahme könnten ängstliche Persönlichkeitsmerkmale darstellen [22]. Wie bei vielen chronischen Erkrankungen und insbesondere Schmerzsyndromen können auch sekundäre psychische Veränderungen vorkommen, die dann sicherlich nicht als kausal anzusehen sind.

## Klinisches Bild

Die Symptomatik des CRPS ist bunt. Bei genauem Hinsehen findet sich aber eine relativ charakteristische klinische Trias, die autonome, sensorische und motorische Störungen umfasst. Diese kann individuell aber ganz unterschiedlich ausgeprägt sein, und auch im Verlauf bei einem einzelnen Patienten ist der Wechsel der Symptomkonstellationen eher die Regel, denn die Ausnahme.

Im Folgenden sollen die einzelnen Störungen näher charakterisiert werden. Die statistischen Angaben beziehen sich dabei hauptsächlich auf eine Auswertung von Daten unserer CRPS-Sprechstunde an der Neurologischen Universitätsklinik in Erlangen, die mittlerweile ein Kollektiv von 500 Patienten umfasst.

### Autonome und trophische Störungen

Ein beeindruckendes Symptom bei CRPS Patienten ist das Auftreten eines distal gelegenen Ödems (● **Abb. 1a**). Man findet es in ca. 80% der Fälle [16,17]. Das Ödem kann durch Orthostase oder eine körperliche Beanspruchung (auch zu intensive Physiotherapie) erheblich verstärkt werden. Hauttemperaturunterschiede zwischen der betroffenen und nicht betroffenen Seite kommen bei circa 80% der Patienten vor [17,23–25]. Da die Hauttemperatur sehr stark von der Umgebungstemperatur abhängt, sollte sich der Patient vor Messung der Temperatur akklimatisiert haben. In den meisten Studien wird eine Temperaturdifferenz von 1 °C als typisch angenommen. Initial ist die betroffene Extremität meist überwärmt. Bei ca. 40% der Patienten wird sie mit längerem Verlauf immer kälter [17,23]. Die Hautfarbe ist anfangs oft rötlich, im chronischen Stadium weißlich-blass oder bläulich-livide (● **Abb. 1d**). Bei 55% der Patienten kommt es ferner zu einer Schweißstörung, wobei eine Hyperhidrose (60%) häufiger ist als eine Hypohidrose (20%) [26]. In ca. 30–40% der Fälle existieren ausgeprägte trophische Störungen von Haut und Hautanhangsgebilden. Bereits sehr früh kann das Haar- oder Nagelwachstum gesteigert sein (● **Abb. 1c**). In fortgeschrittenen Stadien können Atrophien von Haut und Muskulatur sowie stark bewegungseinschränkende Kontrakturen vorkommen (● **Abb. 1d**) [16,17,27].

### Sensorische Störungen

Bei sorgfältiger klinisch-neurologischer Untersuchung finden sich bei fast 90% aller CRPS-Patienten Sensibilitätsstörungen [16,17]. Diese Störungen lassen sich nicht auf das Innervationsterritorium einer einzelnen Nervenwurzel oder eines einzelnen peripheren Nerven beziehen. Sie sind typischerweise handschuh- oder strumpfförmig. Schmerz und Hyperalgesie sind Kardinalsymptome eines CRPS. Rund 75% der Patienten berichten über spontane Schmerzen. Die Qualität dieser Schmerzen wird meist als brennend, ziehend oder stechend angegeben. Eine Schmerzlokalisierung in der Tiefe (Muskulatur und Knochen; 68%) ist häufiger als in der Oberfläche (Haut; 32%). Der Ruheschmerz ist oft ein Dauerschmerz mit Intensitätsänderung (77%), seltener treten auch einschießende Schmerzen auf (23%).

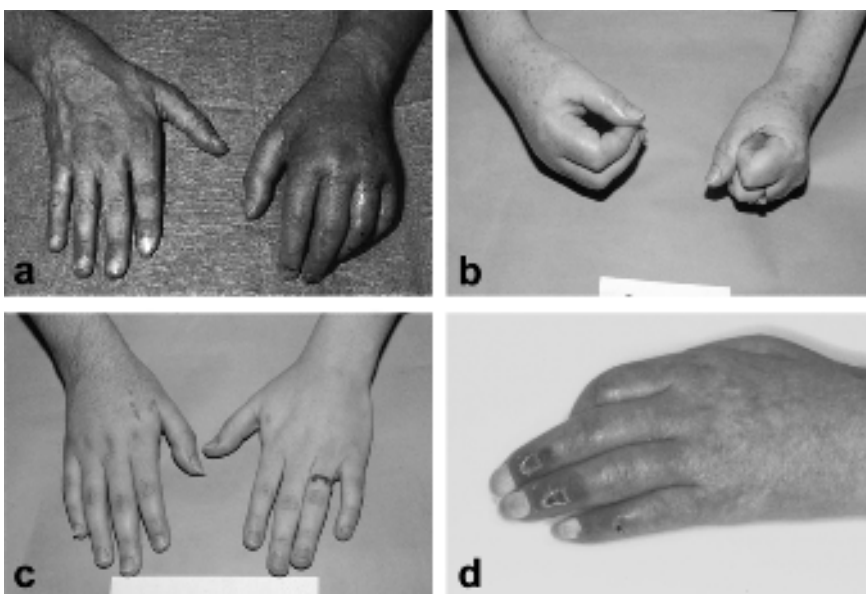
Die Schmerzen können in 93% der Fälle durch Orthostase, Aufregung, Anstrengung oder Temperaturänderung (kalt/warm) verstärkt werden. In vielen Fällen sind die Schmerzen nachts akzentuiert. Regelmäßig findet man evozierbare Schmerzen wie eine starke Überempfindlichkeit auf leichte schmerzhaft Reize (Hyperalgesie) oder Schmerzen bei Berührung (Allodynie) [28–30]. Sensible Ausfallserscheinungen können in Form von Hypästhesie und Hypalgesie auftreten.

### Motorische Störungen

Die meisten Patienten haben eine motorische Schwäche [16,17]. Diese ist in der Regel im Rahmen einer schmerzbedingten Minderinnervation zu erklären. Insbesondere komplexe Bewegungen wie Pinzettengriff oder Faustschluss sind deutlich eingeschränkt (● **Abb. 1b**). Initial kann die Beweglichkeit durch das begleitende Ödem zusätzlich eingeschränkt sein, später dann durch Kontrakturen und Fibrosen. Bei manchen Patienten zeigt sich jedoch auch eine Neglect-ähnliche Symptomatik [31,32]. Dabei gelingt das Greifen von Gegenständen nur unter visueller Kontrolle. In einer kürzlich zu diesem Thema publizierten Studie konnte gezeigt werden, dass bei CRPS-Patienten allerdings kein klassisches Neglect-Syndrom vorliegt [33]. Vielmehr berichten circa 54% der Patienten ein Gefühl der „Fremdheit“ der eigenen Hand gegenüber. Des Weiteren ist die Fähigkeit nach taktiler Stimulation einen entsprechenden Finger zu identifizieren deutlich eingeschränkt [33]. Rund die Hälfte der Patienten entwickelt einen feinschlägigen Tremor (verstärkter physiologischer Tremor) [34]. Insbesondere bei CRPS II kommen Myoklonien oder Dystonien (circa 30% der Patienten) vor [35–37].

### Pathophysiologische Konzepte

Im wesentliche existieren 3 pathophysiologische Konzepte für die Entstehung eines CRPS: eine überschießenden neurogene Entzündung, eine pathologische sympathiko-afferente Kopplung und schließlich neuroplastische Veränderungen des ZNS. Diese Konzepte schließen sich mitnichten gegenseitig aus, sie sind vielmehr komplementär.



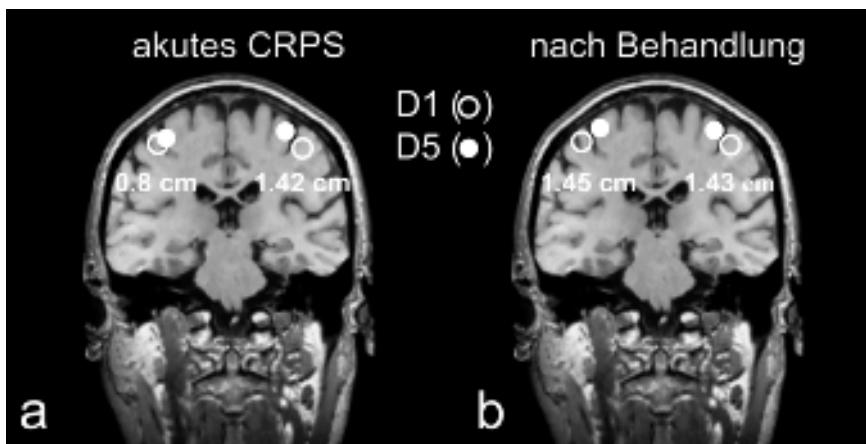
**Abb. 1** Klinische Symptome bei Komplex-Regionalen Schmerzsyndromen (CRPS).  
**a**, CRPS I im akuten Stadium mit Schwellung, Verfärbung und Funktionseinschränkung der linken Hand. Ursache war eine distale Radiusfraktur.  
**b**, Schwellung und eingeschränkte Beweglichkeit bei dem Versuch die Faust zu schließen. CRPS Typ II nach operativer Therapie eines Karpaltunnelsyndromes.  
**c**, Hypertrichose an der rechten Hand (CRPS I).  
**d**, Kontrakturbildung, bläulich-livide Verfärbung und trophische Hautstörungen bei einem chronischen CRPS I.

### Das CRPS: eine entzündliche Erkrankung?

Bereits Paul Sudeck fiel auf [6, 7], dass die klinische Symptomatik durch klassische Entzündungszeichen charakterisiert ist: Schmerz, Schwellung, Rötung, Überwärmung und eine eingeschränkte Funktion. Deshalb bezeichnete er diese Erkrankung als „akute entzündliche Knochendystrophie“ [6]. Untersucht man aber klassische zelluläre oder humorale Entzündungsparameter in einer laborchemischen Untersuchung, so findet sich keine Veränderung [38, 39]. Dies legt nahe, dass eine neurogene Entzündung vorliegen könnte. Das Konzept der neurogenen Entzündung geht davon aus, dass bestimmte C-Faserklassen nicht nur eine afferente Funktion für die Vermittlung von Schmerz (und Jucken) erfüllen, sondern auch eine efferente neurosekretorische Funktion ausüben [40]. Wichtig sind hier vor allem die Mechano-Hitze-insensitiven C-Fasern ( $CM_iH_i$ ) [41, 42], die zu den Chemorezeptoren gehören. Vor allem diese Nozizeptoren setzen im Rahmen von Axonreflexen Neuropeptide frei [43]. Aufgrund ihrer Unerregbarkeit durch physiologische Hitzereize oder mechanische Stimulation haben  $CM_iH_i$ -Fasern auch die Bezeichnung „silent nociceptors“.  $CM_iH_i$ -Fasern werden erst durch die Einwirkung von Entzündungsmediatoren aktiviert und sensibilisiert [41, 44]. Auch sekundäre Sensibilisierungsvorgänge im ZNS, z. B. die Entstehung einer mechanischen Hyperalgesie, wird ganz entscheidend durch  $CM_iH_i$ -Fasern angestoßen [45, 46]. Bei der neurogenen Entzündung werden nach Aktivierung der Nozizeptoren im distalen Axonbaum Aktionspotenziale retrograd über Axonkollaterale in die Terminalen zurückgeleitet. Dort werden konsekutiv Neuropeptide ausgeschüttet, v. a. Substanz P und das Calcitonin-Gen-Related Peptide (CGRP). Substanz P vermittelt eine Plasmaextravasation (Ödembildung), CGRP eine Vasodilatation (Überwärmung und Rötung der Haut) [40]. In Mikrodialyseexperimenten konnte gezeigt werden, dass eine elektrisch induzierte Plasmaextravasation (ein Maß für die Substanz P Freisetzung) nur bei CRPS-Patienten, nicht aber bei Gesunden auftritt [47]. Auch die elektrisch induzierte Axonreflex-Vasodilatation (ein Maß für die CGRP-Freisetzung) war auf der CRPS-erkrankten Seite signifikant erhöht [47, 48]. Eine weitere Untersuchung wies schließlich eine signifikante Erhöhung der Serum-Konzentrationen von CGRP bei CRPS nach [49]. Dieser Befund normalisierte sich wieder unter suffizienter Therapie. Erhöhte CGRP-Spiegel waren auch assoziiert mit autonomen Symptomen, vor allem dem vermehrten Schwitzen (Hyperhidrose) [49]. Somit gibt es überzeugende Hinweise für eine gesteigerte neurogene Entzündung bei CRPS. Über die Neuropeptidwirkungen könnten insbesondere Symptome wie Schwellung, Überwärmung, Rötung und Hyperhidrose erklärt werden. Neueste Untersuchungen legen nahe, dass die Ursache der gesteigerten neurogenen Entzündung möglicherweise in der traumabedingten Freisetzung von inflammatorischen Zytokinen zu suchen sein könnte [50]. Zytokine wie die Interleukine oder der Tumor-Nekrose-Faktor steigern die Synthese und die Freisetzung von Neuropeptiden aus C-Fasern [51]. Ergebnisse der eigenen Arbeitsgruppe zeigten, dass in der CRPS-Extremität vor allem das TNF- $\alpha$  in erhöhten Konzentrationen vorliegt [52]. Der lösliche TNF- $\alpha$ -Rezeptor I erwies sich als Prädiktor für das Vorliegen von Hyperalgesie. Ob sich daraus neue Therapieprinzipien ergeben könnten, ist derzeit Gegenstand von laufenden Studien [53].

### Die Rolle des Sympathikus?

Die ausgeprägten autonomen Störungen bei CRPS deuten auf eine Beteiligung des sympathischen Nervensystems hin. Mehrere Untersuchungen konnten zeigen, dass diese Störungen stadienabhängig sind [23, 24, 54]. Die initiale Überwärmung der Extremität im Akutstadium ist – neben den Mechanismen der neurogenen Entzündung – auch Folge einer funktionellen Inhibition der sympathischen Vasokonstriktorneurone mit entsprechender Vasodilatation. Entsprechend finden sich erniedrigte Noradrenalin Spiegel im venösen Blut der betroffenen Extremität [24, 54]. Ebenfalls sind sympathische Vasokonstriktorreflexe (induziert z. B. durch forciertes Atmen, mentale Belastung oder Ganzkörperkühlung) im Akutstadium des CRPS gehemmt [55, 56]. Die Kombination der Vasodilatation (d. h. „Sympathikusunterfunktion“) mit exzessiv gesteigerter Schweißproduktion (d. h. „Sympathikusüberfunktion“, diese ist auch unabhängig von der Entzündung nachweisbar [23]) deutet darauf hin, dass eine zentrale Regulationsstörung im sympathischen System vorliegen sollte [57]. Ein weiterer Beleg für eine zentrale Störung ist auch die Tatsache, dass die sympathischen Funktionsstörungen unilateral halbseitig am ganzen Körper auftreten können. Mit zunehmender Chronifizierung der Erkrankung kommt es dann aber zu einer Abkühlung der Extremität mit gesteigerter Vasokonstriktion. Möglicherweise ist hier eine Supersensitivität der innervierten vaskulären Strukturen in der betroffenen Extremität relevant, bedingt durch die initial erniedrigte sympathische Aktivität. In autoradiographischen Untersuchungen an Hautbiopsaten von CRPS-Patienten ergaben sich jedenfalls Hinweise für eine vermehrte Dichte von  $\alpha$ -Adrenorezeptoren auf Gefäßen der Haut [58]. Dennoch wird nach wie vor kontrovers diskutiert, wie das efferente sympathische Nervensystem Anschluss an das afferente nozizeptive System bekommen könnte. Eine derartige pathologische sympathiko-afferente Kopplung wäre eine wichtige Voraussetzung für einen sympathisch unterhaltenen Schmerz (sympathetically maintained pain; SMP). Tierexperimentelle Studien belegten die Existenz einer Kopplung zwischen sympathischen Efferenzen und nozizeptiven Afferenzen, aber nur unter bestimmten pathophysiologischen Bedingungen. Nach Nervenläsionen kommt es zur Expression von  $\alpha$ -Adrenorezeptoren (v. a.  $\alpha$  2b) auf primär nozizeptiven Afferenzen, die damit durch Katecholamine direkt erregbar werden [59]. Auch beim Menschen gibt es Hinweise für das Vorliegen einer sympathisch-afferenten Kopplung bei CRPS. Bei Patienten, die erfolgreich mit einer Sympathikusblockade therapiert wurden, kann die subkutane Injektion von Noradrenalin die gleiche Schmerz-sensation auslösen, die vor der Intervention vorhanden war [60]. In einer weiteren Studie führte die elektrische Stimulation des Grenzstranges bei sympathektomierten Patienten zu einem Wiederauftreten von Schmerz und Hyperalgesie [61]. Schließlich führte eine massive Aktivierung von Vasokonstriktorneuronen zur Haut durch Ganzkörperkühlung bei CRPS zu einem deutlichen Anstieg von Schmerz und Hyperalgesie [56]. Diese Befunde zeigen, dass eine Erhöhung der sympathischen Aktivität zu einer Erregung von nozizeptiven Fasern und damit direkt zur Entstehung von Schmerzen beitragen könnte. Neben direkten, über Adrenorezeptoren vermittelten Kopplungen sind auch indirekte sympatho-afferente Kopplungen möglich. So führt die längerdauernde Sympathikusstörung bei CRPS zu einer Umverteilung des Blutflusses in den Arteriolen und auf diesem Weg zu einer Reduktion der nutritiv-kapillären Versorgung [62]. Es resultiert eine Gewebehypoxie mit Azidose [63]. Die Protonen, die dabei entstehen, sind wiederum potente algetische Substan-



**Abb. 2** Kortikale Reorganisation bei Komplex-Regionalem Schmerzsyndrom (CRPS). Betroffen war in dem dargestellten Fall die linke Hand. Die kortikale Extension der Hand (Abstand erster und fünfter Finger; D1 u. D5) nahm von 1,42 cm auf der gesunden Seite auf 0,8 cm an der erkrankten Seite ab (a). Die plastischen Veränderungen waren mit der Schmerzhaftigkeit der Erkrankung korreliert. (b) Ein Jahr nach erfolgreicher Therapie kam es wieder zu einer Normalisierung der Somatotopie im Gyrus postcentralis (modifiziert nach [69]).

zen, die Schmerz und Hyperalgesie in Haut und Muskulatur verursachen [64]. Auch Entzündungsvorgänge werden vom Sympathikus beeinflusst [65]. Allein das Vorhandensein von sympathischen Neuronen reicht aus, um die Plasmaextravasation im Beisein von Entzündungsmediatoren zu verstärken, möglicherweise über Prostaglandin-abhängige Mechanismen. Und dabei wäre der Funktionszustand des Sympathikus (über- oder unteraktiv) nicht einmal relevant. Kolokalisiert mit Noradrenalin ist Neuropeptid Y (NPY) in sympathischen Nervenendigungen. Bei CRPS ist dies im Plasma verringert [66]. Da NPY ein wichtiger Vermittler der opioid-unabhängigen Schmerzhemmung ist, könnte dies ein weiterer Mechanismus der indirekten sympatho-afferenten Kopplung sein.

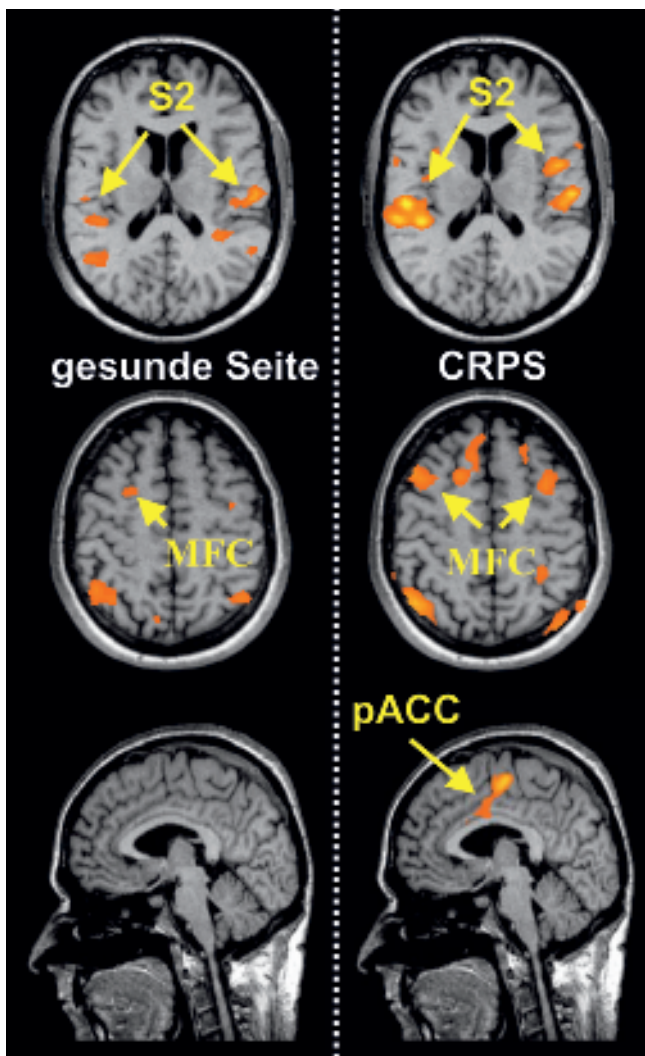
### Das CRPS: eine zentralnervöse Erkrankung?

Jüngste Untersuchungen deuten darauf hin, dass auch das zentrale Nervensystem entscheidend in der Pathophysiologie des CRPS sein muss. Wie im vorangegangenen Abschnitt bereits erläutert, lassen sich die komplexen Muster der autonomen Symptome nur durch eine zentrale Funktionsstörung erklären. Daneben gibt es aber auch motorische und sensorische Befunde, die ZNS-Veränderungen implizieren. So haben fast alle Patienten Paresen, die nahezu alle Muskeln der betroffenen Extremität betreffen [35]. Diese Paresen sind nicht durch Ödem oder Kontrakturbildungen zu erklären. Typischerweise ist die aktive Bewegung eingeschränkt, ein passives Nachführen ist oft möglich. Ebenfalls können Dystonien oder Myoklonien vorkommen [35–37]. Rund 50% der Patienten haben einen verstärkten physiologischen Tremor zentraler Genese [34]. Ferner lässt sich das Muster der sensorischen Störungen (handschuh- oder strumpfförmig ausgeprägt) nicht auf das Innervationsterritorium eines einzelnen peripheren Nerven limitieren [8]. Auch halbseitige sensorische Störungen wurden beschrieben [67,68]. Diese Befunde waren Ausgangspunkt von mehreren Untersuchungen unserer Arbeitsgruppe mittels Methoden der funktionellen Bildgebung. Dabei untersuchten wir die Ausdehnung der Handrepräsentation im primären somatosensorischen Kortex auf der gesunden und CRPS-betroffenen Seite [28,69]. Überraschenderweise zeigte sich eine drastische Verkleinerung der Region der CRPS-Hand im kontralateralen S1-Cortex (● **Abb. 2a**). Das Ausmaß der Reorganisation korrelierte positiv mit der Ausdehnung der mechanischen Hyperalgesie und der Schmerzhaftigkeit des CRPS. In einer zweiten Studie gelang es uns mittlerweile darzustellen, dass die plastischen kortikalen Veränderungen prinzipiell reversibel sind und unter suffizienter Therapie rückgängig

gemacht werden können (● **Abb. 2b**) [69]. Ähnliche Befunde wurden mittlerweile auch von anderen Arbeitsgruppen publiziert [70,71]. Die zentralen Reorganisationsbefunde erinnern an die Veränderungen der Somatotopie bei Patienten mit Phantomschmerzen [72]. Plastische ZNS-Veränderungen könnten die komplexen sensorischen Symptome (z.B. handschuhförmige Sensibilitätsstörungen, Gefühl einer „fremden“ Hand, Mislokalisierungen nach taktiler Stimulation) erklären. Eine fehlende Reorganisation könnte einen wichtigen Faktor für Schmerzchronifizierung darstellen. Weiter konnte in einer Studie mit funktioneller Kernspintomographie nachgewiesen werden, dass sich die kortikale Verarbeitung mechanischer Reize auf der hyperalgetischen CRPS-Seite substanziiell von Aktivierungen während identischer Stimulation auf der gesunden Seite unterscheidet [29]. Es zeigte sich vor allem eine Mehraktivierung von Hirnarealen, die gemeinhin mit der affektiv-motivationalen Schmerzverarbeitung in Verbindung gebracht werden, d.h. insbesondere das Cingulum und frontale Kortextareale (● **Abb. 3**). Diese funktionellen Bildgebungsstudien werden ergänzt durch psychophysische Untersuchungen, die belegen, dass viele CRPS-Patienten unter einer Neglect-ähnlichen Symptomatik mit deutlicher Vernachlässigung der betroffenen Extremität leiden [31–33]. Zusammenfassend verdichten sich damit die Hinweise, dass ZNS-Veränderungen bei CRPS eine wichtige Rolle spielen. Inwieweit es sich dabei um sekundäre Vorgänge handelt, die für eine Chronifizierung der Erkrankung relevant sind, wird derzeit in laufenden Studien untersucht.

### Gibt es eine Prädisposition für ein CRPS?

Die Tatsache, dass die distale Radiusfraktur eine der häufigsten Frakturen des Menschen darstellt, aber nur eine begrenzte Zahl von Patienten ein CRPS entwickelt, wirft die Frage auf, ob es Faktoren gibt, die für ein CRPS prädisponieren. Mikrodialyse-Versuche weisen darauf hin, dass die Substanz P-induzierte Plasmaextravasation gegenüber Kontrollpersonen bilateral, d.h. sowohl an der betroffenen als auch an der gesunden Extremität erhöht ist [73]. Ebenso ist die neurogene Vasodilatation bei CRPS-Patienten generell intensiver als bei Gesunden – unabhängig von Erkrankung und Körperseite [48]. Davon kann man ableiten, dass die Prädisposition für eine gesteigerte neurogene Entzündung bei CRPS-Patienten vorliegt. Allerdings gelang bisher kein Nachweis eines Zusammenhangs zwischen Polymorphismen in Genen Neuropeptidabbauender Enzyme (z.B. dem Angiotensin-converting enzyme) und der Manifestation eines CRPS [74]. Andere genetische Untersuchungen legen eine Assoziation mit den



**Abb. 3** Gehirnaktivierungen (funktionelle Kernspintomographie) während nicht schmerzhafter mechanischer Stimulation auf der gesunden Kontrollseite (a) und der hyperalgetischen CRPS-betroffenen Seite (b). Während mechanischer Hyperalgesie (b) kommt es zu stärkeren Aktivierungen in sekundären somatosensorischen Kortizes (S2), mittleren frontalen Kortizes (MFC) und dem posterioren Anteil des anterioren cingulären Kortex (pACC). (modifiziert nach [29]).

HLA II Loci DR 15 und DQ 1 nahe [75]. Eine überzufällige Häufung von HLA DR 13 konnte auch bei Patienten mit generalisierter oder multifokaler Dystonie nachgewiesen werden [37]. Obwohl die exakten Zusammenhänge zwischen HLA-Ausstattung und CRPS bislang nicht klar sind, deuten all diese Ergebnisse zunehmend auf mögliche genetische Faktoren für die Manifestation eines CRPS.

## Diagnose

Die Diagnose „Komplex-regionales Schmerzsyndrom“ ist eine klinische Diagnose. Deshalb ist die klinisch-neurologische Untersuchung nach wie vor der entscheidende Schritt in der Diagnosefindung. Von der Internationalen Gesellschaft zum Studium des Schmerzes (IASP) wurden operationale Kriterien für die Diagnosefindung erarbeitet und publiziert [8], bei deren Anwendung man mit ausreichender Sensitivität und Spezifität ein CRPS diagnostiziert kann:

Andauernder Schmerz, der durch das Anfangstrauma nicht mehr erklärt wird. Bei den Patienten muss mindestens 1 Symptom aus 3 der 4 folgenden Kategorien vorliegen:

1. Hyperalgesie; Hyperästhesie
2. Asymmetrie der Hauttemperatur; Veränderung der Hautfarbe
3. Asymmetrie im Schwitzen; Ödem
4. Reduzierte Beweglichkeit, Dystonie, Tremor, Paresen; Veränderungen von Haar- oder Nagelwachstum.

Bei den Patienten muss mindestens 1 Symptom aus 2 der 4 folgenden Kategorien zum Zeitpunkt der Untersuchung vorliegen:

1. Pinprick Hyperalgesie; Allodynie; Schmerz bei Druck auf Gelenke/Knochen/ Muskeln
2. Asymmetrie der Hauttemperatur; Veränderung der Hautfarbe
3. Asymmetrie im Schwitzen; Ödem
4. Reduzierte Beweglichkeit, Dystonie, Tremor, Paresen; Veränderungen von Haar- oder Nagelwachstum.

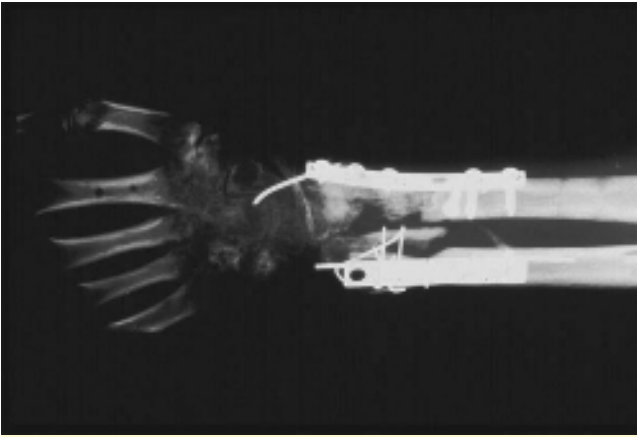
Keine andere Diagnose darf diese Symptome besser erklären. Zu den Differenzialdiagnosen und damit auszuschließenden Ursachen zählen insbesondere Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises, Entzündungen (erregerbedingte Arthritiden, Infektionen nach Knochenchirurgie, Neuritiden), thrombembolische Erkrankungen, Kompartmentsyndrome und (insbesondere beim CRPS II) Nervenkompressionsyndrome.

Die Wertigkeit von apparativen Zusatzuntersuchungen ist gerade in der Initialphase der Erkrankung begrenzt. Ein Normalbefund in der folgenden Zusatzdiagnostik schließt daher ein CRPS keineswegs aus und sollte die Einleitung einer Therapie nicht verzögern. Dennoch kann aber die Diagnose des CRPS durch diese Untersuchungen gestützt werden:

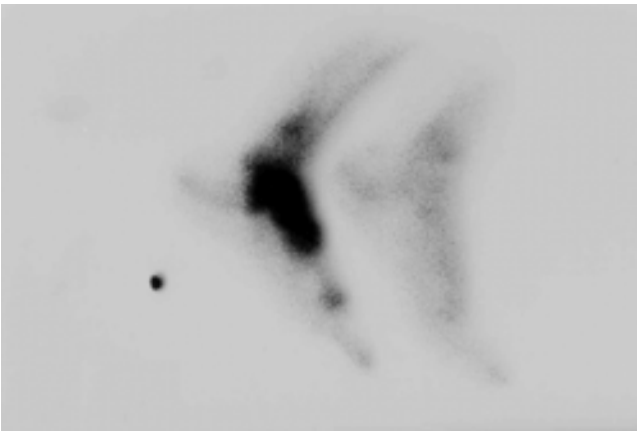
In der konventionellen Röntgenaufnahme zeigen sich bei circa 50% der Patienten nach 4–8 Wochen relativ charakteristische generalisierte kleinfleckige osteoporotische Veränderungen vor allem in den Metaphysen [16] (● **Abb. 4**). Ähnliche Befunde lassen sich auch durch kernspintomographische Untersuchungen nachweisen [76]. Hier gelingt oft noch zusätzlich die Darstellung eines Ödems tieferer Strukturen (Muskeln, Bindegewebe) und periartikulärer Anteile. Nach Gadoliniumgabe kann eine Signalanhebung eine gestörte Gefäßpermeabilität darstellen. Diese ist aber geringer ausgeprägt als z. B. bei einer Arthritis. Die Kernspintomographie wird oft aus differenzialdiagnostischen Gründen durchgeführt (Ausschluss anderer Erkrankungen, Darstellung auslösender Faktoren, z. B. von Frakturen) die mit konventionellen Röntgenaufnahmen nicht hinreichend diagnostiziert werden konnten.

Das 3-Phasen-Knochenszintigramm mit Technetium-99m Diphosphonat hat im Initialstadium eine recht hohe Sensitivität und Spezifität [77]. Typischerweise zeigt sich hier in den späten Aufnahmen (Mineralisationsphase) eine Mehranreicherung als Zeichen für einen gesteigerten Knochenstoffwechsel (● **Abb. 5**). Typische Veränderungen finden sich allerdings meist nur in der akuten und subakuten Phase der Erkrankung, d. h. innerhalb des ersten Jahres [77, 78].

Des Weiteren spielen konventionelle neurophysiologische Verfahren (Elektroneurographie, Elektromyographie und evozierte Potenziale) eine Rolle, um Nervenläsionen zu verifizieren und damit CRPS I und CRPS II zu differenzieren. Die gestörte Sudomotorik kann mithilfe der quantitativen Sudomotorie genauer un-



**Abb. 4** Kleinfleckige Osteoporose mit Akzentuierung in der Metaphysenregion bei CRPS I.



**Abb. 5** Mehranreicherung in der Spät-(Mineralisations-)phase der 3-Phasen-Skelettszintigraphie bei einem CRPS I des rechten Fußes.

tersucht werden als durch die rein klinische Prüfung [79], die Infrarotthermographie ermöglicht die flächenhafte Erfassung von Hauttemperaturunterschieden [80].

## Therapiekonzepte

Kontrollierte Studien über die Therapie bei CRPS gibt es bisher nur wenige. Häufig werden daher Studienergebnisse von anderen neuropathischen Schmerzsyndromen übertragen. Generell ist die Therapie des CRPS multidisziplinär und sollte durch einen erfahrenen Schmerztherapeuten erfolgen [81]. Integraler Bestandteil ist allerdings nicht nur die Schmerztherapie, sondern auch die Verbesserung und Wiederherstellung der Extremitätenfunktion.

### Nicht-medikamentöse Therapie

Nicht-medikamentöse Therapiestrategien binden den Patienten aktiv in das Behandlungskonzept ein. Ziel ist insbesondere die Verbesserung von Beweglichkeit und Funktion der betroffenen Extremität.

Physiotherapeutische Übungen sollten frühzeitig erfolgen, um Atrophien und Kontrakturen zu vermeiden. Die Effektivität von krankengymnastischen Beübungen konnte mittlerweile auch in

Studien gezeigt werden [82]. Physiotherapie führte dabei zu einer Reduktion von Schmerz und Bewegungseinschränkung, insbesondere bei frühzeitigem Beginn. Oberstes Gebot ist aber eine Behandlung unterhalb der Schmerzgrenze. Zu frühe oder zu intensive Physiotherapie kann ein CRPS erheblich verschlechtern. Angewandt werden sollten vor allem funktionelle Bewegungsübungen, bei denen Alltagsbewegungen wie Faustschluss, Spitz-, Pinzetten- und Betgriff trainiert werden. Durch Minderung der betroffenen Extremität kommt es häufig auch zu Fehlbelastungen von proximalen Körperabschnitten, z.B. der Schultergürtelmuskulatur. Entsprechend resultieren muskuloskeletale Schmerzen, die bei der Physiotherapie berücksichtigt werden sollten.

Durch Lymphdrainage kann die Rückbildung des Ödems merklich unterstützt werden. Auch die Ergotherapie spielt eine wichtige Rolle, um die Funktionsfähigkeit und Koordination der Extremität zu verbessern. Somatosensorische Stimuli (z.B. Pinsel, Raps) werden von den Patienten initial häufig als unangenehm empfunden, später allerdings gut toleriert. Perzeptive Lernstrategien, wie beispielsweise die Perfetti-Methode, könnten zumindest theoretisch mit den oben erwähnten Phänomenen der kortikalen Reorganisation interferieren. Kontrollierte Studien existieren bislang nicht. Die Einschränkung der aktiven Beweglichkeit kann eventuell auch durch den Einsatz einer Spiegeltherapie gebessert werden. Dabei wird zwischen CRPS-betroffener und nicht-betroffener Extremität ein Spiegel gestellt, wobei der Patient bei anschließenden Übungen ausschließlich das Spiegelbild der gesunden Seite betrachtet. Damit erfolgt die Illusion einer nun gesunden, durch den Spiegel verdeckten CRPS-Extremität. Diese Strategie ist der Therapie von Phantomschmerzpatienten nachempfunden [83]. Vermutlich kommt es zur Aktivierung von Spiegelneuronensystemen im frontalen Kortex, die einen Einfluss auf das Ausgestalten von Bewegungsprogrammen haben [84]. 2 Studien belegen eine positive Wirkung, sowohl im akuten, als auch chronischen CRPS-Stadium [85,86]. Bei längerem Verlauf des CRPS müssen die Patienten aber oft erst wieder an die Bewegung durch Lernprogramme herangeführt werden. Physikalische Maßnahmen im Sinne von Bädern werden von den meisten Patienten als angenehm empfunden. Absteigende Bäder sind bei Überwärmung der Extremität, aufsteigende Bäder bei Abkühlung indiziert. Die transkutane elektrische Nervenstimulation (TENS) kann die analgetische Therapie ergänzen. Eine kleine Fallserie konnte eine Schmerzreduktion bei CRPS zeigen [87]. Hier muss individuell auf den Patienten eingegangen werden, da insbesondere Patienten mit Allodynie und Hyperalgesie TENS oft nicht tolerieren.

## Medikamentöse Therapie

### Pathophysiologisch orientierte Therapieansätze

**Glukokortikoide:** Die positive Wirkung von Glukokortikoiden bei CRPS konnte mittlerweile in kontrollierten Studien belegt werden [88,89]. Glukokortikoide hemmen die Expression von proinflammatorischen Zytokinen wie TNF- $\alpha$  oder Interleukin 1 $\beta$ , sie interferieren mit der Produktion von Entzündungsmediatoren (z. B. Prostaglandine), können im den Zellkernen afferenter Neurone die Expression von Neuropeptiden reduzieren und beschleunigen auch den Abbau von Neuropeptiden in der Peripherie [90–93]. Pragmatisch hat sich insbesondere im Initialstadium bei ausgeprägtem Ödem und Überwärmung die Gabe von Kortison bewährt. Die von uns eingesetzten Dosierungen sind Prednisolon (z. B. Decortin H®) 100 mg/die für 4 Tage, dann eine

Reduktion um je 25 mg/die alle 4 Tage. Kommt es erneut zur Ausbildung eines Ödems nach dieser Therapie, kann die Therapie wiederholt werden. Die Langzeittherapie mit Kortison sollte aufgrund des Nebenwirkungsprofils vermieden werden. Unbedingt ausgeschlossen werden sollte vor Kortisontherapie eine Entzündung nach dem jeweiligen Trauma im Sinne einer Osteomyelitis.

**Radikalfänger:** Unter der Vorstellung der Bildung von freien Radikalen bei Trauma, Entzündungsprozessen und Ischämien kann der Einsatz von Radikalfängern erfolgen. In einer kontrollierten Studie zeigte sich die Effektivität auf Schmerz und Entzündungssymptome von 50% fettiger DMSO (Dimethyl-Sulfoxid)-Creme, die 4-mal am Tag auf die erkrankte Extremität aufgetragen wird [94]. Eine weitere Studie belegte eine prophylaktische Wirkung von Vitamin C auf das Auftreten eines CRPS nach Handfraktur [95]. Weiterhin wurde über die positive Wirkung von N-Acetylcystein ( $3 \times 200$  mg) berichtet [96], wobei die Wirksamkeit moderat und auf akute Stadien (bei einer überwärmten und geröteten Extremität) beschränkt war.

**Sympathikusblockade:** Blockaden im Bereich des sympathischen Nervensystems sind in der schmerztherapeutischen Praxis für der Behandlung des CRPS seit Jahren etabliert. Die Studienlage bezüglich ist im Gegensatz dazu aber schlecht, weil die wenigen kontrollierten Studien keinen eindeutig positiven Effekt von Interventionen am sympathischen Nervensystem gegenüber Placebo zeigen konnten [97]. Trotzdem demonstrieren Fallberichte und viele unkontrollierte Studien einen günstigen Einfluss [98–100]. Spricht ein Patient auf Sympathikusblockaden an, wirken diese Maßnahmen nicht nur schmerzlindernd, sondern verbessern häufig auch autonome und motorische Störungen [101]. Im Sinne einer eskalierenden Therapie können daher bei Ineffektivität der konservativen Therapie und in schweren Fällen diagnostische Sympathikusblockaden empfohlen werden. Zu fordern ist eine Schmerzreduktion von mindestens 50%. Wichtig ist bei allen Blockaden die effiziente Kontrolle der Sympathikolyse (signifikanter Anstieg der Hauttemperatur), um zu gewährleisten, dass die Blockaden auch wirken können. Aufgrund der Tatsache, dass sich die sympatho-afferente Kopplung auch in proximalen Nervenabschnitten ausbilden kann, ist die Stellatumblockade für die obere bzw. die lumbale Grenzstrangblockade für die untere Extremität der intravenösen regionalen Sympathikolyse mit Guanethidin (IVRS) vorzuziehen.

### Symptomatische Therapie von neuropathischen Schmerzen

Die wichtigsten Substanzgruppen sind die Antidepressiva und die Antikonvulsiva. Der Einsatz erfolgt im Analogschluss zu anderen neuropathischen Schmerzsyndromen, da speziell für das CRPS keine randomisierten Studien existieren [102–104]. Bei den trizyklischen Antidepressiva (TZA) hat sich insbesondere Amitriptylin bewährt. Der analgetische Effekt beruht auf einer Hemmung der Wiederaufnahme von Noradrenalin und Serotonin im ZNS und einer peripheren Natriumkanalblockade. Behandelt man 3 Patienten mit neuropathischen Schmerzen (diabetische Neuropathie) mit Amitriptylin, hat ein Patient mindestens eine Schmerzreduktion um 50% [103]. Aufgrund seiner sedierenden Komponente kann man Amitriptylin bei Schmerzen ein-

setzen, die nachts akzentuiert sind. Die Dosierung beträgt initial 25 mg/die (evtl. auch 12,5 mg), dann kann je nach Wirkung und Nebenwirkung eine Steigerung um 25 mg/die alle 7 Tage erfolgen. Die Zieldosis liegt bei 75 mg/die (maximal 150 mg/die). Man sollte den Patienten darüber aufklären, dass die Substanz im Allgemeinen über eine Wirklatenz (meist 1–2 Wochen) verfügt. Das Wirkmaximum setzt meistens nach 6–8 Wochen ein [105]. Eine Alternative zum Einsatz von TZAs, vor allem wenn Nebenwirkungen im Vordergrund stehen, ist die Gabe neuer Antidepressiva der Klasse der kombinierten Serotonin/Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer wie Venlafaxin oder Duloxetin [106].

Bei den Antikonvulsiva konnte die Wirksamkeit von Gabapentin und Pregabalin in randomisierten Studien bei der diabetischen und der posthermetischen Neuralgie bestätigt werden [102,103]. Auch für das CRPS zeigte sich ein positiver Effekt auf die Schmerzsymptomatik [107]. Die empfohlene Dosierung von Gabapentin beträgt initial 0–0–300 mg, wobei alle 3 Tage um 300 mg gesteigert werden sollte. Eine Zieldosis von mindestens 1800 mg sollte erreicht werden. Alternativ, allerdings in klinischen Studien schlechter belegt, steht Carbamazepin oder sein Verwandter Oxcarbazepin zur Verfügung, insbesondere wenn einschließende Schmerzen vorhanden sind. Die Dosierung von Carbamazepin ist 200 mg–0–0, alle 2 Tage um 200 mg steigern. Die Zieldosis ist 600–1200 mg/die. Neuere Studien belegen auch eine Wirksamkeit von Oxcarbazepin oder Pregabalin beim neuropathischen Schmerz. Zumindest Pregabalin soll positiv auf die Schlafarchitektur bei schmerzkranken Patienten einwirken [108]. Studien über den Einsatz bei CRPS liegen bisher nicht vor. NSAIDs und Opiode: Die Wirksamkeit von NSAIDs bei CRPS ist nicht systematisch untersucht worden, dennoch stellt diese Substanzklasse häufig die primäre Therapie, d. h. vor Überweisung in eine spezialisierte Einrichtung dar. Nach eigener Erfahrung berichten dabei die meisten Patienten über eine leichte Schmerzreduktion. Zur Akutschmerztherapie kann daher die Gabe von einem NSAID erfolgen, z. B. Ibuprofen 600 mg 1–1–1. Aufgrund der ulzerogenen Wirkung ist die Gabe von NSAIDs zusammen mit Glukokortikoiden kontraindiziert, sie sollten bei Beginn einer Kortisontherapie deshalb abgesetzt werden. In jüngster Zeit konnte die Effektivität von Opioiden bei neuropathischen Schmerzen gezeigt werden [109]. Wichtig ist eine suffiziente Dosierung und Therapiekontrolle. Es empfiehlt sich bei starken Schmerzen ein Therapieversuch mit zentralen Analgetika, z. B. retardiertes Tramadol, initial  $2 \times 100$  mg/die, Gesamtdosis bis 800 mg/die. Alternativ kann Oxycodon ab  $2 \times 10$  mg/die eingesetzt werden [110]. Bei unzureichender Wirkung sollten Opiode aufgrund ihres Abhängigkeitspotenzials wieder abgesetzt werden.

**GABA-Agonisten (Baclofen):** Baclofen wirkt als Agonist auf GABA<sub>B</sub>-Rezeptoren, die spinal insbesondere eine präsynaptische Hemmung vermitteln. Durch die Hemmung von afferenten Nervenfasern kommt es in der Folge zu einer verminderten Erregung von Motorneuronen. In einer kontrollierten Studie wurde die Wirksamkeit von intrathekalem Baclofen als Bolusgabe auf Dystonie bei CRPS untersucht [36]. Dabei kam es zu einer kompletten oder zumindest teilweisen Remission der dystonen Bewegungsstörung bei 6 von 7 Patienten. In einem zweiten Teil der Studie wurde schließlich die längerfristige Wirksamkeit einer kontinuierlichen intrathekalen Baclofengabe über ein Pumpensystem gezeigt. Somit scheint die Baclofengabe eine mögliche Therapieoption bei CRPS mit dystonen Bewegungsstörungen zu sein.

## Andere Therapieansätze: Hemmung der Osteoklastenaktivität

**Calcitonin:** Calcitonin hat einen festen Platz in der Therapie von Knochenschmerzen, die durch osteolytische Metastasen bedingt sind. Pharmakologisch greift Calcitonin im Knochenstoffwechsel ein. Es führt zu einer Hemmung von Osteoklasten und vermehrter Kalziumeinlagerung in den Knochen. Daneben scheint es aber auch einen zentralen analgetischen Effekt zu haben. Es aktiviert vermutlich das endogene Schmerzhemmsystem, da Calcitonin neben seiner Wirkung als Peptidhormon auch ein Neurotransmitter im ZNS ist [111]. Die Studienlage zur Wirksamkeit ist bei CRPS ist trotz der relativ häufigen Verwendung noch nicht eindeutig, es überwiegen aber positive Ergebnisse. Subkutan appliziert hat es nur einen Effekt auf den Ruheschmerz [112]. Auf die CRPS-assoziierten osteoporotischen Knochenveränderungen wurde allerdings kein positiver Effekt gefunden [113]. Aufgrund der höheren biologischen Aktivität wird meist Lachs-Calcitonin (z. B. Karil®) eingesetzt, übliche Dosierungen sind 100 IU/die parenteral. Alternativ kann eine intranasale Gabe von 400 IU/die erfolgen, was meist auch besser vertragen wird.

**Biphosphonate:** Auch Biphosphonate wirken in den Knochenstoffwechsel ein und hemmen die Aktivität von Osteoklasten. In insgesamt 3 kontrolliert-randomisierten Studien wurde die Wirksamkeit von Bisphosphonaten (z. B. Alendronat 7,5 mg als Infusion in 250 ml NaCl für 3 Tage) auf die Schmerzhaftigkeit, Schwellung und Beweglichkeit bei CRPS belegt [114, 115].

## Invasive Therapieformen

**Sympathektomie:** Besteht ein chronisches, sonst therapierefraktäres CRPS und kommt es zu einer Schmerzreduktion durch Sympathikusblockaden, so wurde lange eine chirurgische Sympathektomie erwogen. Obwohl theoretisch sinnvoll bei sympathisch unterhaltenem Schmerzsyndrom, gibt es in der Literatur keine eindeutigen Berichte über die Effektivität dieser Maßnahme. Zwar berichten mehrere offene Studien über eine positive Wirkung auf die CRPS-Symptomatik [116, 117], das Risiko besteht aber in der Entwicklung eines Post-Sympathektomie-Schmerzsyndromes, welches eventuell aus einer Denervierungssupersensitivität von  $\alpha$ -Adrenorezeptoren resultiert [118, 119]. Große, randomisierte Studien wären daher wünschenswert, um den Stellenwert dieser Methode abschließend bewerten zu können. Unserer Meinung nach hat deshalb die chirurgische Sympathektomie derzeit keinen Stellenwert in der Therapie des CRPS.

**Spinal Cord Stimulator:** Die rückenmarksnahen Elektrostimulation bei CRPS wurde in mehreren Studien untersucht. Dabei wird im Periduralraum eine Stimulationssonde implantiert, die durch einen subkutanen oder externen Impulsgeber angesteuert werden kann. Die Langzeiteffekte von einem zervikalen oder lumbalen SCS wurden in einer Fallserie mit 36 CRPS Typ I Patienten untersucht. Die Schmerzintensität war jeweils nach 6, 12 und 24 Monaten signifikant reduziert. Unterschiede zwischen Schmerzreduktion oder Komplikationen zwischen lumbaler und zervikaler SCS ergaben sich nicht [120]. In einer weiteren randomisierten Studie wurden bei 36 Patienten die Langzeiteffekte von SCS über 2 Jahre erforscht. Die Autoren berichten über eine langdauernde Schmerzreduktion und eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität [121]. Auch periphere Nervenstimulatoren zeigten in mehreren Studien eine positive Wirkung auf die Schmerzhaftigkeit des CRPS [122].

## Pragmatisches Vorgehen bei der Therapieplanung

Wie eingangs erwähnt, sollte die Therapieplanung individuell auf den jeweiligen Patienten durch einen mit diesem Krankheitsbild vertrauten Schmerztherapeuten abgestimmt werden. Die Komplexität der Erkrankung macht einen multidisziplinären Therapieansatz erforderlich. Ein aus den Studien abgeleitetes und in unserer Erlanger CRPS-Sprechstunde praktiziertes pragmatisches Vorgehen wird im Folgenden geschildert:

1. Bei allen Patienten sinnvoll und wichtig ist der Einsatz von nicht-medikamentösen Strategien wie Physiotherapie, Ergotherapie und physikalischen Maßnahmen. Diese sollten durch eine symptomatische Therapie der neuropathischen Schmerzen ergänzt werden. Die Auswahl der Pharmaka (Antidepressiva oder Antikonvulsiva) erfolgt nach den Schmerzcharakteristika (Spontanschmerz, Bewegungsschmerz, Hyperalgesie/Allodynia) und eventuell vorhandenen Begleitsymptomen (z. B. Schlafstörungen, Angst, reaktive Depression). Sind die Schmerzen besonders stark, erfolgt der Einsatz von Opiaten. TENS kann ebenfalls zu einer (leichten) Schmerzreduktion führen.
2. Patienten, die sich im Akutstadium vorstellen und bei denen die Symptome einer neurogenen Entzündung vorliegen, profitieren meist von einer Gabe von Glukokortikoiden. Diese können mit Radikalfängern kombiniert werden (z. B. Vitamin C, DMSO-Salbe).
3. Kommt es unter dieser Basistherapie zu keiner wesentlichen Verbesserung der Symptome, sind diagnostische Sympathikusblockaden empfehlenswert. Bei einer mindestens 50%igen Schmerzreduktion sollten diese von einer Blockadeserie gefolgt werden.
4. Einen zusätzlichen Therapieansatz (gleichrangig zu 2. und 3.) stellt die Gabe von Calcitonin oder Biphosphonaten dar.
5. Baclofen intrathekal kann dystone Bewegungsstörungen bei CRPS günstig beeinflussen.
6. In schweren chronischen Stadien ist mit dem Patienten die Möglichkeit einer rückenmarksnahen Elektrostimulation (sog. spinal cord stimulator; SCS) zu diskutieren.

## Widmung

Unterstützt durch das Deutsche Forschungsnetzwerk „Neuropathischer Schmerz“ (DFNS) des Bundesministeriums für Bildung und Forschung.

## Literatur

- 1 Mitchell SW, Morehouse GR, Keen WW. Gunshot wounds and other injuries of nerves. New York: Lippincott JP, 1864
- 2 Leriche R. De la causalgie envisagée comme une névrite du sympathique et de son traitement par la dénudation et l'excision des plexus nerveux périaériels. Presse Med 1916; 24: 178 – 180
- 3 Livingston WK. Pain mechanisms. A physiologic interpretation of causalgia and its related states. New York: Macmillan, 1944
- 4 Doupe J, Cullen CR, Chance GR. Post-traumatic pain and the causalgic syndromes. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1944; 7: 33 – 48
- 5 Evans JA. Reflex sympathetic dystrophy. Surg Clin North Am 1946; 26: 435 – 448
- 6 Sudeck P. Über die akute entzündliche Knochenatrophie. Arch Klin Chir 1900; 62: 147 – 156
- 7 Sudeck P. Die so genannte akute Knochenatrophie als Entzündungsvorgang. Der Chirurg 1942; 15: 449 – 457
- 8 Stanton-Hicks M, Jänig W, Hassenbusch S, Haddock JD, Boas R, Wilson P. Reflex sympathetic dystrophy: changing concepts and taxonomy. Pain 1995; 63 (1): 127 – 133

- 9 Sandroni P, Benrud-Larson LM, McClelland RL, Low PA. Complex regional pain syndrome type I: incidence and prevalence in Olmsted county, a population-based study. *Pain* 2003; 103 (1–2): 199–207
- 10 Dijkstra PU, Groothoff JW, ten Duis HJ, Geertzen JH. Incidence of complex regional pain syndrome type I after fractures of the distal radius. *Eur J Pain* 2003; 7 (5): 457–462
- 11 Atkins RM, Duckworth T, Kanis JA. Algodystrophy following Colles' fracture. *J Hand Surg [Br]* 1989; 14 (2): 161–164
- 12 Field J, Atkins RM. Algodystrophy is an early complication of Colles' fracture. What are the implications? *J Hand Surg [Br]* 1997; 22 (2): 178–182
- 13 Sarangi PP, Ward AJ, Smith EJ, Staddon GE, Atkins RM. Algodystrophy and osteoporosis after tibial fractures. *J Bone Joint Surg Br* 1993; 75 (3): 450–452
- 14 Bickerstaff DR, Kanis JA. Algodystrophy: an under-recognized complication of minor trauma. *Br J Rheumatol* 1994; 33 (3): 240–248
- 15 Raja SN, Grabow TS. Complex regional pain syndrome I (reflex sympathetic dystrophy). *Anesthesiology* 2002; 96 (5): 1254–1260
- 16 Veldman PH, Reynen HM, Arntz IE, Goris RJ. Signs and symptoms of reflex sympathetic dystrophy: prospective study of 829 patients. *Lancet* 1993; 342 (8878): 1012–1016
- 17 Birklein F, Riedl B, Sieweke N, Weber M, Neundörfer B. Neurological findings in complex regional pain syndromes – analysis of 145 cases. *Acta Neurol Scand* 2000; 101 (4): 262–269
- 18 Allen G, Galer BS, Schwartz L. Epidemiology of complex regional pain syndrome: a retrospective chart review of 134 patients. *Pain* 1999; 80 (3): 539–544
- 19 Geertzen JH, Bruijn-Kofman AT, de Bruijn HP, Wiel HB van de, Dijkstra PU. Stressful life events and psychological dysfunction in Complex Regional Pain Syndrome type I. *Clin J Pain* 1998; 14 (2): 143–147
- 20 Lynch ME. Psychological aspects of reflex sympathetic dystrophy: a review of the adult and paediatric literature. *Pain* 1992; 49 (3): 337–347
- 21 Laan L van der, Spaendonck K van, Horstink MW, Goris RJ. The Symptom Checklist-90 Revised questionnaire: no psychological profiles in complex regional pain syndrome-dystonia. *J Pain Symptom Manage* 1999; 17 (5): 357–362
- 22 Harden RN et al. Prospective examination of pain-related and psychological predictors of CRPS-like phenomena following total knee arthroplasty: a preliminary study. *Pain* 2003; 106 (3): 393–400
- 23 Birklein F, Riedl B, Claus D, Neundörfer B. Pattern of autonomic dysfunction in time course of complex regional pain syndrome. *Clin Auton Res* 1998; 8 (2): 79–85
- 24 Wasner G, Schattschneider J, Heckmann K, Maier C, Baron R. Vascular abnormalities in reflex sympathetic dystrophy (CRPS I): mechanisms and diagnostic value. *Brain* 2001; 124 (Pt 3): 587–599
- 25 Wasner G, Schattschneider J, Baron R. Skin temperature side differences – a diagnostic tool for CRPS? *Pain* 2002; 98 (1–2): 19–26
- 26 Birklein F, Sittl R, Spitzer A, Claus D, Neundörfer B, Handwerker HO. Sudomotor function in sympathetic reflex dystrophy. *Pain* 1997; 69 (1–2): 49–54
- 27 Geertzen JH, Dijkstra PU, Groothoff JW, ten Duis HJ, Eisma WH. Reflex sympathetic dystrophy of the upper extremity – a 5.5-year follow-up. Part I. Impairments and perceived disability. *Acta Orthop Scand Suppl* 1998; 279: 12–18
- 28 Maihöfner C, Handwerker HO, Neundörfer B, Birklein F. Patterns of cortical reorganization in Complex Regional Pain Syndrome. *Neurology* 2003; 61 (2): 1707–1715
- 29 Maihöfner C, Forster C, Birklein F, Neundörfer B, Handwerker HO. Brain processing during mechanical hyperalgesia in complex regional pain syndrome: a functional MRI study. *Pain* 2005; 114 (1–2): 93–103
- 30 Sieweke N, Birklein F, Riedl B, Neundörfer B, Handwerker HO. Patterns of hyperalgesia in complex regional pain syndrome. *Pain* 1999; 80 (1–2): 171–177
- 31 Galer BS, Butler S, Jensen MP. Case reports and hypothesis: a neglect-like syndrome may be responsible for the motor disturbance in reflex sympathetic dystrophy (Complex Regional Pain Syndrome-1). *J Pain Symptom Manage* 1995; 10 (5): 385–391
- 32 Galer BS, Jensen M. Neglect-like symptoms in complex regional pain syndrome: results of a self-administered survey. *J Pain Symptom Manage* 1999; 18 (3): 213–217
- 33 Förderreuther S, Sailer U, Straube A. Impaired self-perception of the hand in complex regional pain syndrome (CRPS). *Pain* 2004; 110 (3): 756–761
- 34 Deuschl G, Blumberg H, Lüicking CH. Tremor in reflex sympathetic dystrophy. *Arch Neurol* 1991; 48 (12): 1247–1252
- 35 Schwartzman RJ, Kerrigan J. The movement disorder of reflex sympathetic dystrophy. *Neurology* 1990; 40 (1): 57–61
- 36 Hilten BJ van, Beek WJ van de, Hoff JJ, Voormolen JH, Delhaas EM. Intrathecal baclofen for the treatment of dystonia in patients with reflex sympathetic dystrophy. *N Engl J Med* 2000; 343 (9): 625–630
- 37 Hilten JJ van, Beek WJ van de, Roep BO. Multifocal or generalized tonic dystonia of complex regional pain syndrome: a distinct clinical entity associated with HLA-DR13. *Ann Neurol* 2000; 48 (1): 113–116
- 38 Ribbers GM, Oosterhuis WP, Limbeek J van, de Metz M. Reflex sympathetic dystrophy: is the immune system involved? *Arch Phys Med Rehabil* 1998; 79 (12): 1549–1552
- 39 Beek WJ van de, Remarque EJ, Westendorp RG, Hilten JJ van. Innate cytokine profile in patients with complex regional pain syndrome is normal. *Pain* 2001; 91 (3): 259–261
- 40 Herbert MK, Holzer P. Neurogenic inflammation. I. Basic mechanisms, physiology and pharmacology. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2002; 37 (6): 314–325
- 41 Schmidt R, Schmelz M, Forster C, Ringkamp M, Torebjork E, Handwerker H. Novel classes of responsive and unresponsive C nociceptors in human skin. *J Neurosci* 1995; 15 (1): 333–341
- 42 Weidner C, Schmelz M, Schmidt R, Hansson B, Handwerker HO, Torebjork HE. Functional attributes discriminating mechano-insensitive and mechano-responsive C nociceptors in human skin. *J Neurosci* 1999; 19 (22): 10184–10190
- 43 Schmelz M, Michael K, Weidner C, Schmidt R, Torebjork HE, Handwerker HO. Which nerve fibers mediate the axon reflex flare in human skin? *Neuroreport* 2000; 11 (3): 645–648
- 44 Schmelz M, Schmidt R, Weidner C, Hilliges M, Torebjork HE, Handwerker HO. Chemical response pattern of different classes of C-nociceptors to pruritogens and algogens. *J Neurophysiol* 2003; 89 (5): 2441–2448
- 45 Klede M, Handwerker HO, Schmelz M. Central origin of secondary mechanical hyperalgesia. *J Neurophysiol* 2003; 90 (1): 353–359
- 46 Ziegler EA, Magerl W, Meyer RA, Treede RD. Secondary hyperalgesia to punctate mechanical stimuli. Central sensitization to A-fibre nociceptor input. *Brain* 1999; 122 (Pt 12): 2245–2257
- 47 Weber M, Birklein F, Neundörfer B, Schmelz M. Facilitated neurogenic inflammation in complex regional pain syndrome. *Pain* 2001; 91 (3): 251–257
- 48 Leis S, Weber M, Schmelz M, Birklein F. Facilitated neurogenic inflammation in unaffected limbs of patients with complex regional pain syndrome. *Neurosci Lett* 2004; 359 (3): 163–166
- 49 Birklein F, Schmelz M, Schifter S, Weber M. The important role of neuropeptides in complex regional pain syndrome. *Neurology* 2001; 57 (12): 2179–2184
- 50 Huygen FJ, De Bruijn AG, de Bruin MT, Groeneweg JG, Klein J, Zijlstra FJ. Evidence for local inflammation in complex regional pain syndrome type 1. *Mediators Inflamm* 2002; 11 (1): 47–51
- 51 Oprea A, Kress M. Involvement of the proinflammatory cytokines tumor necrosis factor- $\alpha$ , IL-1  $\beta$ , and IL-6 but not IL-8 in the development of heat hyperalgesia: effects on heat-evoked calcitonin gene-related peptide release from rat skin. *J Neurosci* 2000; 20 (16): 6289–6293
- 52 Maihöfner C, Handwerker HO, Neundörfer B, Birklein F. Mechanical hyperalgesia in complex regional pain syndrome: a role for TNF- $\alpha$ ? *Neurology* 2005; 65 (2): 311–313
- 53 Huygen FJ, Niehof S, Zijlstra FJ, Hagen PM van, Daele PL van. Successful treatment of CRPS 1 with anti-TNF. *J Pain Symptom Manage* 2004; 27 (2): 101–103
- 54 Wasner G, Heckmann K, Maier C, Baron R. Vascular abnormalities in acute reflex sympathetic dystrophy (CRPS I): complete inhibition of sympathetic nerve activity with recovery. *Arch Neurol* 1999; 56 (5): 613–620
- 55 Birklein F, Riedl B, Neundörfer B, Handwerker HO. Sympathetic vasoconstrictor reflex pattern in patients with complex regional pain syndrome. *Pain* 1998; 75 (1): 93–100
- 56 Baron R, Schattschneider J, Binder A, Siebrecht D, Wasner G. Relation between sympathetic vasoconstrictor activity and pain and hyperalgesia in complex regional pain syndromes: a case-control study. *Lancet* 2002; 359 (9318): 1655–1660
- 57 Jänig W, Baron R. Complex regional pain syndrome is a disease of the central nervous system. *Clin Auton Res* 2002; 12 (3): 150–164

- 58 *Drummond PD, Skipworth S, Finch PM.*  $\alpha$ 1-adrenoceptors in normal and hyperalgesic human skin. *Clin Sci (Lond)* 1996; 91 (1): 73–77
- 59 *Sato J, Perl ER.* Adrenergic excitation of cutaneous pain receptors induced by peripheral nerve injury. *Science* 1991; 251 (5001): 1608–1610
- 60 *Torebjork E, Wahren L, Wallin G, Hallin R, Koltzenburg M.* Noradrenaline-evoked pain in neuralgia. *Pain* 1995; 63 (1): 11–20
- 61 *Walker AE, Nulsen F.* Electrical stimulation of the upper thoracic portion of the sympathetic chain in man. *Arch Neurol Psychiatr* 1948; 59: 559–560
- 62 *Kurvers HA et al.* Reflex sympathetic dystrophy: evolution of microcirculatory disturbances in time. *Pain* 1995; 60 (3): 333–340
- 63 *Koban M, Leis S, Schultze-Mosgau S, Birklein F.* Tissue hypoxia in complex regional pain syndrome. *Pain* 2003; 104 (1–2): 149–157
- 64 *Birklein F, Weber M, Ernst M, Riedl B, Neundörfer B, Handwerker HO.* Experimental tissue acidosis leads to increased pain in complex regional pain syndrome (CRPS). *Pain* 2000; 87 (2): 227–234
- 65 *Miao FJ, Jänig W, Levine J.* Role of sympathetic postganglionic neurons in synovial plasma extravasation induced by bradykinin. *J Neurophysiol* 1996; 75 (2): 715–724
- 66 *Drummond PD, Finch PM, Edvinsson L, Goadsby PJ.* Plasma neuropeptide Y in the symptomatic limb of patients with causalgic pain. *Clin Auton Res* 1994; 4 (3): 113–116
- 67 *Rommel O, Malin JP, Zenz M, Jänig W.* Quantitative sensory testing, neurophysiological and psychological examination in patients with complex regional pain syndrome and hemisensory deficits. *Pain* 2001; 93 (3): 279–293
- 68 *Rommel O et al.* Hemisensory impairment in patients with complex regional pain syndrome. *Pain* 1999; 80 (1–2): 95–101
- 69 *Maihöfner C, Handwerker HO, Neundörfer B, Birklein F.* Cortical reorganization during recovery from complex regional pain syndrome. *Neurology* 2004; 63 (4): 693–701
- 70 *Pleger B et al.* Mean sustained pain levels are linked to hemispherical side-to-side differences of primary somatosensory cortex in the complex regional pain syndrome I. *Exp Brain Res* 2004; 155 (1): 115–119
- 71 *Pleger B et al.* Sensorimotor retuning in complex regional pain syndrome parallels pain reduction. *Ann Neurol* 2005; 57 (3): 425–429
- 72 *Flor H et al.* Phantom-limb pain as a perceptual correlate of cortical reorganization following arm amputation. *Nature* 1995; 375 (6531): 482–484
- 73 *Leis S, Weber M, Isselmann A, Schmelz M, Birklein F.* Substance-P-induced protein extravasation is bilaterally increased in complex regional pain syndrome. *Exp Neurol* 2003; 183 (1): 197–204
- 74 *Hühne K, Leis S, Schmelz M, Rautenstrauss B, Birklein F.* A polymorphic locus in the intron 16 of the human angiotensin-converting enzyme (ACE) gene is not correlated with complex regional pain syndrome I (CRPS I). *Eur J Pain* 2004; 8 (3): 221–225
- 75 *Beek WJ van de, Roep BO, Slik AR van der, Giphart MJ, Hilten BJ van.* Susceptibility loci for complex regional pain syndrome. *Pain* 2003; 103 (1–2): 93–97
- 76 *Graif M, Schweitzer ME, Marks B, Matteucci T, Mandel S.* Synovial effusion in reflex sympathetic dystrophy: an additional sign for diagnosis and staging. *Skeletal Radiol* 1998; 27 (5): 262–265
- 77 *Zyluk A.* The usefulness of quantitative evaluation of three-phase scintigraphy in the diagnosis of post-traumatic reflex sympathetic dystrophy. *J Hand Surg [Br]* 1999; 24 (1): 16–21
- 78 *Kozin F, Soin JS, Ryan LM, Carrera GF, Wortmann RL.* Bone scintigraphy in the reflex sympathetic dystrophy syndrome. *Radiology* 1981; 138 (2): 437–443
- 79 *Chelimsky TC, Low PA, Naessens JM, Wilson PR, Amadio PC, O'Brian PC.* Value of autonomic testing in reflex sympathetic dystrophy. *Mayo Clin Proc* 1995; 70 (11): 1029–1040
- 80 *Bruehl S, Lubenow TR, Nath H, Ivankovich O.* Validation of thermography in the diagnosis of reflex sympathetic dystrophy. *Clin J Pain* 1996; 12 (4): 316–325
- 81 *Stanton-Hicks M et al.* Complex Regional Pain Syndromes: guidelines for therapy. *Clin J Pain* 1998; 14 (2): 155–166
- 82 *Oerlemans HM, Oostendorp RA, de Boo T, Goris RJ.* Pain and reduced mobility in complex regional pain syndrome I: outcome of a prospective randomised controlled clinical trial of adjuvant physical therapy versus occupational therapy. *Pain* 1999; 83 (1): 77–83
- 83 *Ramachandran VS, Hirstein W.* The perception of phantom limbs. The D. O. Hebb lecture. *Brain* 1998; 121 (9): 1603–1630
- 84 *Pomeroy VM, Clark CA, Miller JS, Baron JC, Markus HS, Tallis RC.* The potential for utilizing the “mirror neurone system” to enhance recovery of the severely affected upper limb early after stroke: a review and hypothesis. *Neurorehabil Neural Repair* 2005; 19 (1): 4–13
- 85 *McCabe CS, Haigh RC, Ring EF, Halligan PW, Wall PD, Blake DR.* A controlled pilot study of the utility of mirror visual feedback in the treatment of complex regional pain syndrome (type 1). *Rheumatology (Oxford)* 2003; 42 (1): 97–101
- 86 *Moseley GL.* Graded motor imagery is effective for long-standing complex regional pain syndrome: a randomised controlled trial. *Pain* 2004; 108 (1–2): 192–198
- 87 *Robaina FJ, Rodriguez JL, de Vera JA, Martin MA.* Transcutaneous electrical nerve stimulation and spinal cord stimulation for pain relief in reflex sympathetic dystrophy. *Stereotact Funct Neurosurg* 1989; 52 (1): 53–62
- 88 *Christensen K, Jensen EM, Noer I.* The reflex dystrophy syndrome response to treatment with systemic corticosteroids. *Acta Chir Scand* 1982; 148 (8): 653–655
- 89 *Braus DF, Krauss JK, Strobel J.* The shoulder-hand syndrome after stroke: a prospective clinical trial. *Ann Neurol* 1994; 36 (5): 728–733
- 90 *Kingery WS, Guo T, Agashe GS, Davies MF, Clark JD, Maze M.* Glucocorticoid inhibition of neuropathic limb edema and cutaneous neurogenic extravasation. *Brain Res* 2001; 913 (2): 140–148
- 91 *Kingery WS, Agashe GS, Sawamura S, Davies MF, Clark JD, Maze M.* Glucocorticoid inhibition of neuropathic hyperalgesia and spinal Fos expression. *Anesth Analg* 2001; 92 (2): 476–482
- 92 *Guo TZ, Wei T, Kingery WS.* Glucocorticoid inhibition of vascular abnormalities in a tibia fracture rat model of complex regional pain syndrome type I. *Pain*, 2006
- 93 *Piedimonte G, McDonald DM, Nadel JA.* Neutral endopeptidase and kinase II mediate glucocorticoid inhibition of neurogenic inflammation in the rat trachea. *J Clin Invest* 1991; 88 (1): 40–44
- 94 *Zuurmond WW, Langendijk PN, Bezemer PD, Brink HE, de Lange JJ, Loeenen AC van.* Treatment of acute reflex sympathetic dystrophy with DMSO 50% in a fatty cream. *Acta Anaesthesiol Scand* 1996; 40 (3): 364–367
- 95 *Zollinger PE, Tuinebreijer WE, Kreis RW, Breederveld RS.* Effect of vitamin C on frequency of reflex sympathetic dystrophy in wrist fractures: a randomised trial. *Lancet* 1999; 354 (9195): 2025–2028
- 96 *Perez RS et al.* The treatment of complex regional pain syndrome type I with free radical scavengers: a randomized controlled study. *Pain* 2003; 102 (3): 297–307
- 97 *Cepeda MS, Lau J, Carr DB.* Defining the therapeutic role of local anesthetic sympathetic blockade in complex regional pain syndrome: a narrative and systematic review. *Clin J Pain* 2002; 18 (4): 216–233
- 98 *Price DD, Long S, Wilsey B, Rafii A.* Analysis of peak magnitude and duration of analgesia produced by local anesthetics injected into sympathetic ganglia of complex regional pain syndrome patients. *Clin J Pain* 1998; 14 (3): 216–226
- 99 *Tran KM, Frank SM, Raja SN, El Rahmany HK, Kim LJ, Vu B.* Lumbar sympathetic block for sympathetically maintained pain: changes in cutaneous temperatures and pain perception. *Anesth Analg* 2000; 90 (6): 1396–1401
- 100 *Jadad AR, Carroll D, Glynn CJ, McQuay HJ.* Intravenous regional sympathetic blockade for pain relief in reflex sympathetic dystrophy: a systematic review and a randomized, double-blind crossover study. *J Pain Symptom Manage* 1995; 10 (1): 13–20
- 101 *Treede RD, Davis KD, Campbell JN, Raja SN.* The plasticity of cutaneous hyperalgesia during sympathetic ganglion blockade in patients with neuropathic pain. *Brain* 1992; 115 (Pt 2): 607–621
- 102 *Kingery WS.* A critical review of controlled clinical trials for peripheral neuropathic pain and complex regional pain syndromes. *Pain* 1997; 73 (2): 123–139
- 103 *Sindrup SH, Jensen TS.* Efficacy of pharmacological treatments of neuropathic pain: an update and effect related to mechanism of drug action. *Pain* 1999; 83 (3): 389–400
- 104 *Jensen TS.* Anticonvulsants in neuropathic pain: rationale and clinical evidence. *Eur J Pain* 2002; 6 Suppl A 61–8: 61–68
- 105 *Max MB.* Treatment of post-herpetic neuralgia: antidepressants. *Ann Neurol* 1994; 35 Suppl: S50–S53
- 106 *Sindrup SH, Bach FW, Madsen C, Gram LF, Jensen TS.* Venlafaxine versus imipramine in painful polyneuropathy: a randomized, controlled trial. *Neurology* 2003; 60 (8): 1284–1289

- 107 Mellick LB, Mellick GA. Successful treatment of reflex sympathetic dystrophy with gabapentin. *Am J Emerg Med* 1995; 13 (1): 96
- 108 Sabatowski R *et al.* Pregabalin reduces pain and improves sleep and mood disturbances in patients with post-herpetic neuralgia: results of a randomised, placebo-controlled clinical trial. *Pain* 2004; 109 (1–2): 26–35
- 109 Rowbotham MC, Twilling L, Davies PS, Reisner L, Taylor K, Mohr D. Oral opioid therapy for chronic peripheral and central neuropathic pain. *N Engl J Med* 2003; 348 (13): 1223–1232
- 110 Watson CP, Babul N. Efficacy of oxycodone in neuropathic pain: a randomized trial in postherpetic neuralgia. *Neurology* 1998; 50 (6): 1837–1841
- 111 Gennari C. Analgesic effect of calcitonin in osteoporosis. *Bone* 2002; 30 (5 Suppl): 67S–70S
- 112 Gobelet C, Waldburger M, Meier JL. The effect of adding calcitonin to physical treatment on reflex sympathetic dystrophy. *Pain* 1992; 48 (2): 171–175
- 113 Bickerstaff DR, Kanis JA. The use of nasal calcitonin in the treatment of post-traumatic algodystrophy. *Br J Rheumatol* 1991; 30 (4): 291–294
- 114 Adami S, Fossaluzza V, Gatti D, Fracassi E, Braga V. Bisphosphonate therapy of reflex sympathetic dystrophy syndrome. *Ann Rheum Dis* 1997; 56 (3): 201–204
- 115 Varenna M *et al.* Intravenous clodronate in the treatment of reflex sympathetic dystrophy syndrome. A randomized, double blind, placebo controlled study. *J Rheumatol* 2000; 27 (6): 1477–1483
- 116 AbuRahma AF, Robinson PA, Powell M, Bastug D, Boland JP. Sympathectomy for reflex sympathetic dystrophy: factors affecting outcome. *Ann Vasc Surg* 1994; 8 (4): 372–379
- 117 Schwartzman RJ, Liu JE, Smullens SN, Hyslop T, Tahmoush AJ. Long-term outcome following sympathectomy for complex regional pain syndrome type 1 (RSD). *J Neurol Sci* 1997; 150 (2): 149–152
- 118 Furlan AD, Mailis A, Papagapiou M. Are we paying a high price for surgical sympathectomy? A systematic literature review of late complications. *J Pain* 2000; 1 (4): 245–257
- 119 Furlan AD, Lui PW, Mailis A. Chemical sympathectomy for neuropathic pain: does it work? Case report and systematic literature review. *Clin J Pain* 2001; 17 (4): 327–336
- 120 Forouzanfar T, Kemler MA, Weber WE, Kessels AG, Kleef M van. Spinal cord stimulation in complex regional pain syndrome: cervical and lumbar devices are comparably effective. *Br J Anaesth* 2004; 92 (3): 348–353
- 121 Kemler MA, De Vet HC, Barendse GA, Wildenberg FA van den, Kleef M van. The effect of spinal cord stimulation in patients with chronic reflex sympathetic dystrophy: two years' follow-up of the randomized controlled trial. *Ann Neurol* 2004; 55 (1): 13–18
- 122 Hassenbusch SJ, Stanton-Hicks M, Schoppa D, Walsh JG, Covington EC. Long-term results of peripheral nerve stimulation for reflex sympathetic dystrophy. *J Neurosurg* 1996; 84 (3): 415–423