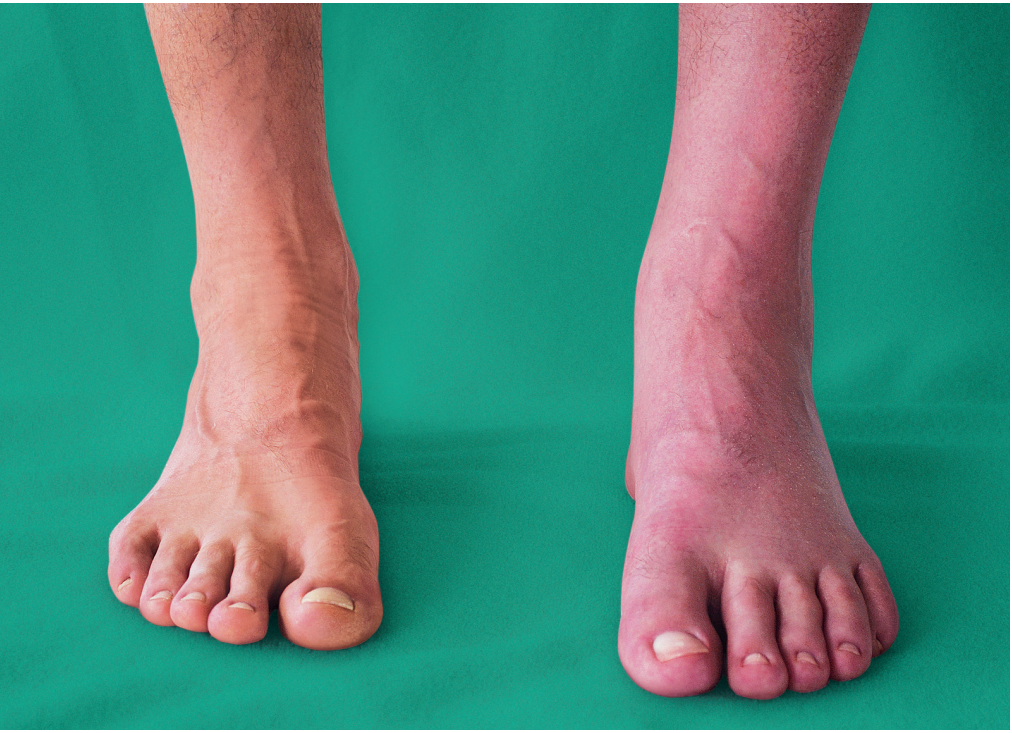

CRPS
Complex regional pain syndrome

W. Jänig, R. Schaumann, W. Vogt (Hrsg.)

suvacare
Sicher betreut

Inhalt

Vorwort

Das Complex Regional Pain Syndrome (CRPS) ist nicht nur im klinischen Kontext, sondern auch in versicherungsmedizinischer Hinsicht eine facettenreiche und bedeutsame Erkrankung. Sie verursacht erhebliche Kosten: in der Schweiz fielen beispielsweise bei 702 CRPS-Patienten, welche im Jahr 2000 verunfallt waren, bis 2009 durchschnittliche Fallkosten von 152 000 CHF an. 49 % der Patienten erhielten eine Invalidenrente.

In der Literatur fehlten lange geeignete Darstellungen dieses Krankheitsbildes, die für gutachterliche Beurteilungen beigezogen werden könnten. Im Jahre 1998 veröffentlichte die Suva zusammen mit Novartis eine Monographie über das CRPS (Algodystrophie, Herausgeber: E. Bär, M. Felder, B. Kiener). In der Zwischenzeit konnten in wissenschaftlichen Untersuchungen wichtige neue Erkenntnisse zur Pathophysiologie des CRPS gewonnen werden, welche eine Aktualisierung dieser Fachbroschüre erforderlich machten.

Die Suva führte im Jahr 2008 zwei Fachtagungen zum Thema CRPS durch, bei denen namhafte Experten als Referenten auftraten. Diese Fachleute konnten erfreulicherweise für diese zweite Auflage der Monographie gewonnen werden. Die Gliederung wurde im Wesentlichen beibehalten. Bestehende Kapitel wurden aktualisiert, sie wurden fast ausschliesslich von neuen Autoren verfasst. Wegen der Bedeutung der artifiziellen Störung in Abgrenzung, bzw. im Zusammenhang mit dem CRPS wurde diesem Thema ein ganzes Kapitel gewidmet, es ergänzt das Kapitel Differentialdiagnosen.

Wir danken allen Autoren herzlich für ihr grosses Engagement, mit dem sie zum guten Gelingen dieser Monographie beigetragen haben.

Die Herausgeber

Einleitung
Komplexes regionales Schmerzsyndrom Eine kontroverse Geschichte

Wilfrid Jänig, Rita Schaumann, Walter Vogt

Die ersten klaren Beschreibungen über die Beteiligung des sympathischen Nervensystems an der Erzeugung von Schmerzen gehen auf Silas Weir Mitchells Beobachtungen an Soldaten mit Schusswunden aus dem amerikanischen Bürgerkrieg zurück (Mitchell 1872). Mitchell hat den Begriff Kausalgie geprägt. Paul Sudeck glaubte, dass die Veränderungen, die in der Haut und den tiefen somatischen Geweben (besonders Knochen) nach Traumen an den Extremitäten auftreten, entzündlicher Natur sind (Sudeck 1902, 1931). Das Komplexe Regionale Schmerzsyndrom Typ I («sympathische Reflexdystrophie») hatte den Namen von Paul Sudeck (Sudecks Syndrom, Sudecks Atrophie). Der französische Chirurg René Leriche führte im ersten Weltkrieg an französischen Soldaten mit Schmerzen als Folge von Nervenverletzungen die ersten «Sympathektomien» durch (Leriche 1949). Diese «Sympathektomien» fanden periarteriell in Form einer «dénudation et l'excision des plexus nerveux péri-artériels» (Leriche 1916) statt! Die sympathische Innervation der Extremitäten läuft allerdings nicht periarteriell. Auf welche Weise es zur Reduktion von Schmerzen bei den Patienten kam, bleibt rätselhaft. Der amerikanische Neurochirurg Livingston beschrieb zum ersten Mal die Idee einer positiven Rückkopplung zwischen sympathischen postganglionären Neuronen, afferenten Neuronen und dem Rückenmark als Basis für den sogenannten sympathisch unterhaltenen Schmerz (Livingston 1943/1957). Bonica (1953) beschrieb in Kapitel 28 seiner ersten Auflage Management of Pain zum ersten Mal ausführlich und systematisch den klinischen Hintergrund und die möglichen zugrunde liegenden Mechanismen der sympathischen Reflexdystrophie und Kausalgie (Bonica 1990). Es lohnt sich auch heute, die wesentlichen Publikationen dieser Autoren zu lesen, weniger aus historischen Gründen, sondern (1) weil hier eine Fülle klinischer Beobachtungen sorgfältig beschrieben werden und (2) weil aufgrund der klinischen Beobachtungen Ideen entwickelt wurden, die z.T. nach wie vor ihre Gültigkeit haben.

Seit mehr als einem Jahrhundert wird vermutet, dass Aktivität im sympathischen Nervensystem an der Erzeugung von Schmerzen beteiligt ist (z.B. in der Kausalgie und der sympathischen Reflexdystrophie). Diese Vermutung begründet sich im Wesentlichen auf zwei Beobachtungen: (1) Der Schmerz in einer betroffenen Extremität ist mit vegetativen Fehlregulationen korreliert, an denen das sympathische Nervensystem beteiligt ist oder sein soll (z.B. Fehlregulationen von Hautdurchblutung und Schwitzen,

trophische Störungen in der Haut, im subkutanen Gewebe und im tiefen somatischen Gewebe). (2) Blockade der Aktivität in den efferenten sympathischen Neuronen kann zur Abnahme der Schmerzen und der mit diesen Schmerzen assoziierten Veränderungen, die durch das sympathische, das somatomotorische und das somatosensorische System erzeugt werden, führen (siehe Kapitel Pathophysiologie).

Obwohl wir genügend klinische Daten und neuerdings auch quantitative Messungen an Patienten haben, ist es unklar geblieben, auf welche Weise das sympathische Nervensystem kausal an der Erzeugung von Schmerzen beteiligt sein kann. Die Gründe hierfür liegen in der Unkenntnis über die Organisation des sympathischen Nervensystems (Jänig 2006) und an der ungenügenden Forschung in diesem Feld, in der besonders der Patient als experimentelles Modell im Zentrum stehen muss (Baron et al 2002, Harden et al 2001, Wilson et al 2005). Die Gründe liegen vermutlich auch in unserem Widerwillen, die pathophysiologischen Funktionen des sympathischen Nervensystems im größeren Kontext zu betrachten (Jänig & Baron 2002, 2003).

Die Terminologie der komplexen regionalen Schmerzsyndrome, die hier beschrieben werden, wurde 1995 eingeführt. Diese Terminologie impliziert keine Mechanismen, sondern ist rein deskriptiv und fusst vollständig auf der Klinik (Symptome und ihre Entwicklung, klinische Untersuchungen, quantitative Messungen an Patienten) (Stanton-Hicks et al 1995). Ältere Begriffe implizierten pathophysiologische Mechanismen und wurden sehr ungenau gebraucht. Nach der Klassifizierung chronischer Schmerzen durch die International Association for the Study of Pain (IAPS) wird die sympathische Reflexdystrophie (ursprünglich eingeführt durch Evans [1946a,b, 1947]) als komplexes regionales Schmerzsyndrom Typ I (Complex Regional Pain Syndrome Type I [CRPS I]) bezeichnet und die Kausalgie (eingeführt durch Mitchell [1872]) als CRPS II (Jänig & Stanton-Hicks 1996, Stanton-Hicks et al 1995). Die von Stanton-Hicks et al (1995) formulierten diagnostischen Kriterien zur klinischen Identifikation eines CRPS wurden später erweitert und modifiziert, um die Sensitivität der Diagnose zu erhöhen und um eine Überdiagnose von CRPS (d.h. falsche positive Fälle) zu vermeiden (Bruehl et al 1999, Harden et al 1999, 2001, 2010,b).

A
Taxonomie

Erich Bär, Oliver Rommel

1. Einleitung

Taxonomie befasst sich mit der Theorie und Praxis der Klassifikation. Bei der Klassifizierung werden einzelne Objekte nach bestimmten Gesichtspunkten typisiert und der passenden Klasse oder Kategorie zugeordnet. Die Schmerzmedizin verlangt eine diagnostische Klassierung verschiedener Typen von Schmerzstörungen, die anhand spezifischer Beschwerden und klinischer Befunde[1] operational[2] definiert sind. Dabei fällt jedem Schmerztyp eine Kennzeichnung durch deskriptive, voneinander unabhängige, allgemein verständliche und eindeutig identifizierbare Merkmale zu (Merskey 2007), die sich am Beschwerdebild und an der beobachtbaren Krankheitserscheinung orientieren. Der Gebrauch ist pragmatisch und enthält sich jeder Spekulation über Wirklichkeitsgehalt, Ursache und Entstehungsmechanismus. Es bleibt in der Schwebe, ob die Krankheit einer entdeckten natürlichen Entität oder einem gesellschaftlich vereinbarten, mehr oder weniger künstlichen Konstrukt entspricht. Massgeblich ist eine «lingua franca» (Stanton-Hicks 2001), die jedem klar macht, mit welchem Schmerztyp er tatsächlich konfrontiert ist.

Das vorliegende Kapitel illustriert auch, wie sich besonders geartete Vorstellungen über Ursachen und Entstehung einer Krankheit prägend auf die Namengebung niederschlagen. Besonders deutlich wird dieser Sachverhalt durch das CRPS (Komplexes Regionales Schmerzsyndrom) veranschaulicht. Die konzeptionelle und nominale Vielfalt drückt sich in einer langen Liste von Synonymen und Eponymen (Tab. 1) aus, sowie in einer wechselreichen Ideengeschichte (Tab. 2). Umgekehrt beeinflusst der Name die Vorstellungen über Ätiopathogenese, Forschungsrichtung und bevorzugte Behandlung (Coderre 2011). Vorstellungen prägen Namen, und Namen suggerieren Vorstellungen.

Taxonomisten, die das CRPS korrekt klassifizieren wollen, stossen unweigerlich auf vier Haupthindernisse, die sie früher oder später beseitigen müssen:

- Fehlen eines objektiven Tests bzw. allgemein anerkannten Goldstandards, was eine externe Validierung[3] der operationalen Diagnose erschwert;
- Fehlen eines Konsensus über eine einheitliche Ätiopathogenese, was eine kausale Dimension der Klassifizierung ausschliesst;
- Fehlen eines Konsensus über validierte und reliable[4] diagnostische Kriterien (Beschwerden und Befunde), was eine eindeutige Verständigung über das CRPS als Forschungs- oder Behandlungsziel erschwert;
- Fehlen randomisierter, kontrollierter Studien unter Vermeidung eines Selection Bias[5].

Algodystrophie	Schulter-Hand Syndrom
Neuroalgodystrophie	RSD = Reflex Sympathetic Dystrophy
Causalgia, Kausalgie	CRPS = Complex Regional Pain Syndrome
Sudeck Syndrom	CRPS Type I = Sudeck Syndrom
Syndrome de Leriche-Sudeck	CRPS Type II = Kausalgie
Transient Osteoporosis	

Tabelle 1 Synonyme/Eponyme für CRPS

2. Geschichte der Algodystrophie

Von der Algodystrophie (heutiges CRPS) ist zu vermuten, dass sie die Menschen seit Gedenken gequält hat. Jedoch erst im 19. Jahrhundert ist sie bewusst erkannt, beschrieben und benannt worden. Dieser Umstand weckt Interesse an einem kurzen Abriss der Ideengeschichte (Tab. 2). Veldman (1993) berichtet, dass Ambroise Paré (1510–1590), Wundarzt am Hof mehrerer französischer Könige, als Erster ein Krankheitsbild geschildert hat, das stark an CRPS erinnert. Im 17. und 18. Jahrhundert wurde über Einzelfälle berichtet, die zur Krankheit passten. Namentlich der Engländer John Hunter (1728–1793), der Begründer der wissenschaftlichen Chirurgie, beschäftigte sich eingehend mit den kapriziösen Heilverläufen nach Schussverletzungen, wobei er über langwierige, nicht-infektiöse Schmerzzustände berichtete. Sir James Paget (1814–1899) zählte zu den vortrefflichsten englischen Chirurgen des 19. Jahrhundert und galt mit Rudolf Virchow als Begründer der Pathologie. Er beschrieb einen klinischen Einzelfall mit zermürbenden Fingerschmerzen, die nach einer Handverletzung aufgetreten waren. Allerdings hielt er seine Beobachtung für zu unbedeutend, als dass er ihr seinen Namen verlieh, wie er es später bei den weit spektakuläreren Krankheiten tat (Morbus Paget, Paget-Sarkom, Paget-Karzinom). Harden und Bruehl (2003) zufolge war es der herausragende französische Physiologe Claude Bernard (1813–1878), der als erster Forscher die Schmerzen infolge der Algodystrophie mit dem autonom-sympathischen Nervensystem assoziierte.

16. Jh.	Ambroise **Paré**: Erstbeschreiber (Veldman 1993)
17./18. Jh.	Klinische Einzelfallberichte
1794	John **Hunter**: Komplikationen nach Schusswunden
1851	Claude **Bernard**: Schmerz und sympathisches NS
1862	James **Paget**: Fingerschmerzen nach Handverletzung
1864	Silas Weir **Mitchell**: US Bürgerkrieg: Causalgia
1890	Jean Martin **Charcot**: Beteiligung des sympathischen NS
1900	Paul **Sudeck**: Entzündliche Knochenatrophie
1916	René **Leriche**: Névrite du Sympathique
1937	René Leriche: Syndrome de Sudeck-Leriche
1938	William K. **Livingston**: Turbulenztheorie der Schmerzen
1944	WK Livingston: «Teufelskreis» der Schmerzentstehung
1944	John **Doupe**: 2. Weltkrieg: Neue Behandlungsformen
1946	James A. **Evans**: RSD (Reflex Sympathetic Dystrophy)
1947	Otto **Steinbrocker**: Schulter-Hand-Syndrom
1948	S S **Sunderland**: Schmerzmechanismen der Kausalgie
1953	John J. **Bonica**: Sympathikustheorie; Gründer der IASP
1986	H **Merskey**: IASP: Klassifikation chronischer Schmerzen Definition der Algodystrophie
1993	P **Veldman**: 829 Patienten. Entzündungstheorie
1994	H **Merskey**, N **Bogduk**: IASP: CRPS Typen I und II

Tabelle 2 Wechselhafte Konzepte

Der amerikanische Chirurg Silas Weir Mitchell (1829–1914), der in Paris mit Claude Bernard ein Jahr lang (1851) studiert hatte, behandelte zahlreiche Kriegsverletzte, die an schwersten Schmerzerscheinungen litten, nachdem sie sich an den Gliedmassen Schuss- und Bajonettwunden mit Beteiligung peripherer Nerven zugezogen hatten[6]. Seine medizinischen Erfahrungen machte er im amerikanischen Sezessionskrieg (1861–1865). Wegen des brennenden Charakters der Schmerzen wurde die Krankheit Causalgia/Kausalgie genannt[7]. Der prominente französische Neurologe Jean Martin Charcot (1825–1893), der im Hôpital de la Salpêtrière in Paris wirkte, beschrieb ebenfalls schwere Schmerzzustände, die nach Traumen der Gliedmasse auftraten, diesmal ohne Verletzung grösserer Nerven. Er vermisste, wie vor ihm Mitchell, das Vorkommen infektiöser Krankheitserreger. Weiter lokalisierte er, wie Claude Bernard, die Krankheitsursache in der Einflusszone des vegetativen Nervensystems.

Der moderne Krankheitsbegriff Morbus Sudeck wurde vom deutschen Chirurgen Paul Sudeck (1866–1945) entwickelt, als er im Allgemeinen Krankenhaus in Hamburg-Eppendorf tätig war. Dank der kurz zuvor entdeckten Röntgenstrahlen gelang es ihm, in den erkrankten Gliedmassen fleckförmige Knochenatrophien («Mottenfrass») zu entdecken (Sudeck 1900). Sudeck war mit Blick auf die Entstehungsursache davon überzeugt, dass der Krankheit eine entgleiste Heilentzündung zugrunde liegt, die sich in einer aseptischen Knochenentzündung auswirkt (Sudeck 1938, 1942). Das Erscheinungsbild gleicht klinisch und metabolisch auf verblüffende Weise einer zentralwärts begrenzten, peripher lokalisierten Septikämie, ohne dass auch hier mikrobielle Erreger nachweisbar wären. Die Entzündungshypothese Sudecks fristete im Schatten der von den Angelsachsen begünstigten Sympathikusmodelle über lange Zeit ein kümmerliches Dasein, bis sie seit etwa zwei Jahrzehnten wieder auf ein stark anwachsendes Interesse stösst (Veldman 1993; Oyen 1993; Goris 1998; van der Laan 1997 und 1998; Bove 2009; Jaenig 2010). Gegenwärtig wird nicht mehr das knöcherne Skelett als Substrat einer überschiessenden regionalen Entzündungsreaktion betrachtet, sondern das Weichteilgewebe, namentlich in Beschaffenheit peripherer Nervenfasern (Neuritis).

Diese Intuition hatte bereits der französische Chirurg René Leriche (1879–1955), der die Erkrankungsbasis in einer Neuritis sympathischer Nervenfasern (Leriche 1916) vermutete. Der amerikanische Chirurge William K. Livingston (1892–1966) beschäftigte sich eingehend mit den neuralen Mechanismen der Schmerzproduktion und setzte seine Erkenntnisse unmittelbar in die klinische Praxis um (Livingston 1938 und 1943). Er war einer der Ersten, der operative Sympathektomien in therapeutischer Absicht durchführte. Schliesslich war es James A. Evans, der, an der Lahey Clinic in Burlington (Massachusetts) tätig, den Krankheitsbegriff «Reflex Sympathetic Dystrophy» (RSD) prägte, der über 60 Jahre überdauert hat (Evans 1947). In jener Zeit herrschten an den amerikanischen Kliniken leidenschaftliche Auseinandersetzungen über den klinischen Nutzen chirurgischer und chemischer Sympathikusblockaden.

Otto Steinbrocker (1899–1987), ein prominenter amerikanischer Rheumatologe, der zur Rheumatoiden Arthritis einiges beigesteuert hat, beschrieb 1947 das Schulter-Arm-Syndrom, eine wahrscheinliche Sonderform der Algodystrophie, deren Schmerzen nach proximal dem Arm entlang zur Schulter ausstrahlen (Steinbrocker 1947).

3. Taxonomie der IASP

Der amerikanische Anästhesist John Bonica (1917–1994) gründete 1973 in Seattle (WA-US) die IASP[8]. Er hatte die Vision, eine Taxonomie werde auf dem Feld der Schmerzmedizin bald eine dominierende Stellung einnehmen (Bonica 1979). Deshalb ernannte er die Errichtung einer solchen Systematik sowie die breite Streuung einer universellen Nomenklatur zu erstrangigen Zielen seiner Organisation. Howard Smith (2005) teilt die Auffassung, dass eine Taxonomie für die gegenseitige Verständigung unter Fachleuten, die Ausbildung, die Forschung, die optimale Krankenbetreuung sowie die Bewertung von Behandlungsergebnissen von unschätzbarem Wert ist. Alle Beteiligten, an vorderer Front die klinisch tätigen Personen, müssten die gleiche Sprache sprechen; Bonica (1979) apostrophierte die vormalige Sprache der Schmerzmedizin als «Turm zu Babel». Die neue Taxonomie verleiht den Forschern, die selbst an mehreren medizinischen Zentren tätig sind, die Gewissheit, dass sie sich im Rahmen gemeinsamer Studien auf ein- und dasselbe Forschungsobjekt beziehen.

1948	**ICD-5:** 5. Revision der International Classification of Diseases der WHO (World Health Organization)
1952	**DSM-I** der APA (American Psychiatric Association)
1973	John **Bonica** gründet die **IASP** (International Association for the Study of Pain)
1975	**Florenz** 1. Weltkongress der IASP
1979	IASP > Subcommitee of Taxonomy
1986	Merskey > Classification of Chronic Pain 1. Aufl.
1988	Schloss **Rattersdorf** > 1. Definition des CRPS
1992	**ICD-10:** 10. Revision
1993	Orlando Florida > 1. Revision: 1. Konsens über die Diagnose des **CRPS**. Die Orlandokonferenz wurde zur entscheidenden Triebkraft.
1994	Merskey / Bogduk IASP Task Force on Taxonomy Classification of Chronic Pain 2. Aufl.
1995	Stanton-Hicks > 2. Revision: SMP und SIP
1999	Wien: Harden / Bruehl / Galer
2003	**Budapest** > 3. Revision: Derzeit gültiger Konsens über die Diagnose des CRPS
2007	Harden / Bruehl / Stanton-Hicks / Wilson
2007	**DSM-IV-RT:** Aktuelle Fassung

Tabelle 3 Ständiger Wandel der Taxonomie

Das Subkomitee für Taxonomie der IASP nutzte im Jahr 1979 die Gelegenheit der Neuerschaffung einer Klassifikation, die Diagnosen der Schmerzsyndrome und Subsyndrome operational zu gestalten, wozu die seit Jahrzehnten bestehenden Klassifikationen der ICD (seit 1948) und DSM (seit 1952) zur Vorlage gereichten (s. Tab. 3)[9] (Baron 1968). Eine praktische Forderung war, dass die diagnostischen Kriterien mit Hilfe einer Diagnostik «am Krankenbett» einfach nachvollziehbar sind. Zudem wurden

klar verständliche Ein- und Ausschlussregeln eingeführt. Schliesslich sollten die Diagnosen nicht von einem Behandlungsergebnis abhängen, was mit Ausnahme der beiden CRPS-Symptome SMP und SIP[10] auch eingehalten wurde. Vor und neben der IASP wurden allerdings noch andere diagnostische Kriterien und Systeme vorgeschlagen, die allerdings miteinander schlecht verträglich sind und – ausgenommen die umfassenden Studien von Veldman (1993) – keine grössere Verbreitung gefunden haben (z.B. Sunderland 1976; Kozin 1981; Amadio 1991; Blumberg 1991; Gibbons und Wilson 1992).

Im Jahr 1986 erstellte der kanadische Psychiater Harold Merskey eine erste Taxonomie chronischer Schmerzen im Auftrag der IASP. Er definierte die Algodystrophie als «kontinuierlichen Schmerz in einem Abschnitt einer Extremität nach einem Trauma, das eine Knochenfraktur einschliessen kann, eine Verletzung eines grösseren Nervs jedoch ausschliesst …» (Merskey 1986; Heierli 1998).

4. CRPS in ständigem Wandel

Die erste internationale Konferenz, die das Akronym CRPS prägte und operational definierte, fand 1988 im Schloss Rattersdorf im österreichischen Burgenland statt (Tab. 3). Seither sucht die IASP für das CRPS den wissenschaftlichen Konsens bezüglich der diagnostischen Kriterien, die sie zur Validierung periodisch einer internen und externen Evaluation unterzieht. Ausserdem sollte die Taxonomie ca. alle 10–15 Jahre abgeglichen und einer Revision unterzogen werden. Der erste Standard wurde 1993 in Orlando, Florida, aufgrund eines Konsensus geschaffen, der namentlich zwischen Grundlagenwissenschaftlern in einem internationalen Workshop ausgehandelt wurde (Stanton-Hicks 1995; Merskey, Bogduk 1994; Boas 1996). Entsprechend spricht man von den diagnostischen Orlando-Kriterien (Tab. 4). Diese stützten sich mit Bedacht ausschliesslich auf klinisch erfassbare Merkmale. Das CRPS wurde anhand der folgenden vier Kriteriengruppen definiert:

1) Anfängliches Vorkommen eines schädigenden Ereignisses, oder eines Anlasses für eine Immobilisierung.
2) Anhaltender Schmerz, Allodynie oder Hyperalgesie stehen in einem Missverhältnis zum auslösenden Ereignis.
3) Anhaltspunkte für ein jemaliges Vorhandensein eines Ödems, einer Veränderung der Hautdurchblutung oder einer abnormen Schweißbildung.
4) Die Diagnose ist ausgeschlossen, wenn Verhältnisse bestehen, welche das Ausmaß der Schmerzen und der Funktionsstörung anderweitig erklären.

Typ I: ohne Anhaltspunkt für Schädigung eines größeren Nervs. Typ II: mit Anhaltspunkt für eine solche Schädigung

Tabelle 4 Diagnostische Orlando-Kriterien für das CRPS

Erstmalig wurde das Attribut «sympathisch» weggelassen. Merskey (2005) kommentierte diesen Entscheid mit der Bemerkung, folgende Frage könne niemals mit Hilfe einer Klassifikation beantwortet werden: «Was ist eine Reflex-sympathische Dystrophie, die kein Reflex ist, die weder sympathisch noch ausnahmslos eine Dystrophie ist?».

Bald nach ihrer Veröffentlichung wurden die Orlandokriterien verändert (Stanton-Hicks 1995; Harden 1999), indem Ödem, Hautdurchblutung und Schweissbildung nicht mehr unter dem ungeteilten Kriterium 3 zusammengefasst wurden, ausserdem wurde die Erhebung dieser Symptome nicht mehr allein der Anamnese überlassen. Galer (1998) stellte fest, dass 40 % seiner Patienten mit diabetischer Neuropathie die CRPS-Kriterien erfüllten, hätte es nicht das Kriterium 4 gegeben, das die diabetischen Fälle ausschloss. Bruehl (1998) fand mittels einer Komponenten Faktoranalyse (CFA) heraus, dass vasomotorische Veränderungen (Hauttemperatur, Hautfarbe) statistisch nicht mit sudomotorischen Veränderungen und dem Ödem zusammenpassten. Weiter ergab die Clusteranalyse, dass eine ganze Kriteriengruppe mit motorischen und trophischen Störungen unter den bestehenden IASP Kriterien übersehen wurde (Muskelschwäche, Bewegungsstörung, Tremor, Dystonie, Beweglichkeitseinschränkung sowie trophische Störungen der Haut und Hautanhangsgebilde). Reinders (2002) stellte überdies fest, dass die IASP-Kriterien für CRPS in der Fachliteratur nur spärlich benutzt wurden. Ausserdem polemisierten Rechtsvertreter von Patienten und Invaliden gegen den Orlando-Standard, weil sie befürchteten, dieser sei zu «straff» und würde sich zum Nachteil ihrer Mandanten auswirken, doch war das Gegenteil der Fall, indem die schlechte Spezifität grundsätzlich eine Überdiagnostizierung von CRPS begünstigte. Bruehl (1999) und Mitarbeiter stellten ausserdem in einer umfangreichen Multizenterstudie fest, dass die Diagnose eines CRPS nur in 40 % der Patienten zutraf, was sie veranlasste, zwischen den Gruppen CRPS und Non-CRPS[11] zu unterscheiden.

Galer (1998), Harden (1999 und 2005) und Bruehl (1999) fanden im Rahmen empirischer Validierungen heraus, dass die Orlando-Kriterien neben einer sehr guten Sensitivität von 0.94 eine sehr schlechte Spezifität von lediglich 0.36 aufwiesen (Tab. 5). Indem das genannte Autorenteam die klinischen Merkmale (Beschwerden und Befunde) auf drei Kategorien umgruppierte (sensorisch, vasomotorisch, sudomotorisch/ödematös) und noch eine vierte Kategorie (motorisch/trophisch) hinzufügte, überdies jede Kategorie in Körperbeschwerden (*symptoms*) und klinische Befunde (*signs*) aufteilte, ergeben sich zweimal vier Kriterien. Die Diagnose verlangt die Befolgung folgender Regeln:

1. **Andauernde Schmerzen, die in einem Missverhältnis zum auslösenden Ereignis stehen**
2. **Jeweils ein Symptom (subjektive Beschwerde) aus drei von vier Kategorien**
3. **Jeweils ein Zeichen (klinische Befunde) aus zwei von vier Kategorien**
4. **Keine andere Diagnose, welche die Schmerzen anderweitig erklärt als das CRPS**

Tabelle 5 **Diagnose eines CRPS nach den Budapest-Kriterien**

(Budapest 2003; modifiziert nach Harden, Bruehl, Stanton-Hicks, Wilson 2007)

Durch diese Umstellungen wurden eine gute Sensitivität[12] von 0.85 sowie eine akzeptable Spezifität von 0.69 erlangt. Die Forschungskriterien erreichten sogar 0.70 bzw. 0.94, indem das Kriterium 3 durch folgende Entscheidungsregel (decision rule) verschärft wurde: Jeweils ein Symptom aus vier von vier Kategorien (Harden 1999 und 2007) (Tab. 6). Bruehl (1999) konnte übrigens zeigen, dass Sensitivität und Spezifität neben der Wahl und kombinatorischen Klassifizierung der Beschwerden und Befunde stark von den Entscheidungsregeln abhängen.

Im Kapitel D dieser Publikation wird Oliver Rommel die «Budapest-Kriterien» 2003 in vollem Wortlaut wiedergeben, weshalb hier auf eine Wiedergabe verzichtet werden kann. Rommel zitiert übrigens aus Harden und Mitarbeitern (2010a) die jüngste Validierungsstudie, die eine gute Sensitivität von 0.99 und eine Spezifität von 0.68 ergeben hat (Tab. 6). Deshalb könne auf die Forschungskriterien verzichtet werden.

Criterion	**Symptoms**	**Signs**		
Types	required for Diagnosis	required for Diagnosis	Sensitivity	Specifity
Harden 1999	Orlando			
Clinical	3	2	0.85	0.69
Research	4	2	0.70	0.9
Harden 2010a	Budapest			
Clinical	3	2	0.99	0.68
Research	4	2	0.78	0.79

Tabelle 6 **Sensitivität und Spezifität; nach Harden 1999 und 2010a bezogen auf die Budapest-Kriterien**

Im Gebiet der klinischen Praxis, wo man bestrebt ist, möglichst alle richtig positiven CRPS-Fälle so früh wie möglich zu therapieren, lässt sich in der Tat auf Forschungskriterien verzichten. Für die Forschung hingegen mag eine Spezifität von 0.68 bereits ungenügend sein, für die Begutachtungspraxis ist sie jedoch offensichtlich unzulänglich, da hierfür die Richtig-Negativen möglichst vollständig erkannt und ausgeschieden werden müssen, weil sie in forensischer Hinsicht nach anderen Gesichtspunkten beurteilt werden müssen als die Richtig-Positiven. Deshalb sind die Forschungskriterien 1999 mit der höchsten Spezifität von 0.94 für den Begutachtungsbereich weiterhin vorzuziehen.

5. Aussichten

Um den Patienten, die nach einem schädigenden Ereignis an einem Schmerzsyndrom am Bewegungsapparat leiden, innert nützlicher Zeit eine zuverlässige Diagnose und wirksame Behandlung anbieten zu können, ist es erforderlich, die entsprechende Taxonomie periodisch dem aktuellen Stand des Wissens anzupassen, was immer wieder kritische Überprüfungen, Validierungen und Revisionen mit Umstellungen, Präzisierung und Erweiterung erfordert. Ihren Ausgang hatte dieser dauerhafte Prozess 1993 in Orlando im Kreise einer kleinen Konsensusgruppe führender Grundla-

genforscher genommen, deren Vorschläge zunächst nur zögerlich und spärlich rezipiert wurden, bis die neue Taxonomie ihren Nutzen erwiesen und eine weltweite Verbreitung gefunden hat.

Für die Zukunft bleiben noch etliche Fragen zu klären, worunter eine kleine Auswahl:

- Die aktuelle Klassifikation weist eine dichotome Struktur (ja/nein) auf, was die Erfassung individueller Unterschiede in Schwere und Labilität der Befunde und Beschwerden weitgehend ausschliesst. Deshalb werden Antworten darauf gesucht, wie Intensitätsschwankungen der Symptome im zeitlichen Krankheitsverlauf kontinuierlich registriert werden können, wodurch sich zu jedem Zeitpunkt Schwere und Aktivitätsgrad eines Krankheitsgeschehens ermitteln liessen. Dazu haben Harden und Mitautoren ein CRPS Severity Score (CSS) ausgearbeitet (2010b).

- In diesem Zusammenhang wäre wichtig, abschliessend zu wissen, ob sich im Langzeitverlauf des CRPS so etwas wie Krankheitsstadien unterscheiden liessen und wie sich die Symptomatik entsprechend ändert.

- Es würde nicht nur der wirksamen Kausaltherapie, sondern auch der Taxonomie zu grossem Vorteil gereichen, wenn ein Konsens über die Ätiopathogenese des CRPS gefunden werden könnte, was gegenwärtig allerdings unabsehbar ist.

- Zur Unterscheidung zwischen den Typen I und II des CRPS bleibt weiterhin umstritten, wie ein «*major nerve*» (grösserer Nerv) anatomisch unverwechselbar definiert werden soll (Harden 2005). Marinus (2011) merkt an, dass das CRPS nach Frakturen oder Operationen als Typ I eingestuft wird, obwohl auch hier periphere Nerven verletzt werden. Wo verläuft die Grenze zwischen grösseren und kleineren Nerven? Die Frage ist von grosser praktischer Relevanz: Wann darf von einem Typ I des CRPS gesprochen werden?

- Wie lassen sich die immer wieder beobachteten Fälle von CRPS taxonomisch einordnen, in welchen die Patienten keinerlei Schmerzen verspüren (Eisenberg 2003)? Bei Blumberg und Jänig (1994) waren es 25% der Patienten; sie litten unter natürlich evozierten Schmerzen (z.B. eine Bewegung der Hand). Wo passen diese Patienten in die Kriteriengruppierung der Tabelle 5? Van der Laan hat unter Berücksichtigung solcher Fälle das Akronym Complex Regional Dysfunction Syndrome (CRDS) vorgeschlagen (1997b), was aber keine Verbreitung gefunden hat.

- Es wäre empfehlenswert, auch für die Taxonomie chronischer Schmerzen zusätzliche Achsen einzuführen, wie es für die psychiatrischen Diagnosen bereits seit langem der Fall ist (DSM), also beispielsweise neben der Evaluation der klinischen Störung die Verarbeitung von Informationen über körperliche Begleitsymptome (Komorbidität), aktuelle abnorme psychosoziale Umstände sowie eine Globalbeurteilung der psychosozialen Anpassung und der Behinderungsmodalitäten.[13]

1 Für die englischen Begriffe *symptoms* und *signs* gibt es unterschiedliche deutsche Übersetzungen: «Symptome» haben im Deutschen sowohl eine subjektive als auch objektive Konnotation, während die englischen symptoms eher die anamnestisch erhobenen, subjektiven Krankheits-«Beschwerden» meinen. Im Gegensatz dazu sind die signs dank der klinischen Untersuchung objektiv und intersubjektiv erfassbar, was die Übersetzung in klinische «Befunde» oder klinische «Auffälligkeiten» (s. Rommel) oder wörtlicher in Krankheits-«Zeichen» gestattet.

2 Unter operationaler Definition bzw. Operationalisierung versteht man die Zuordnung empirisch erhobener Merkmale (Befragung, Beobachtung) zu einem theoretischen Konstrukt (klassifiziertes Objekt, hier Diagnose oder Gesundheitsstörung).

3 Validität überprüft den Grad der Übereinstimmung zwischen der operationalen Definition und dem klassifizierten Objekt. Die interne oder logische Validierung überprüft die inhaltliche Konsistenz der Merkmale und Kriterien. Die externe Validierung überprüft anhand von Aussenkriterien (am besten eines Goldstandards), wieweit die operationale Definition das klassifizierte Objekt tatsächlich abbildet. Kurz: Validität prüft, ob tatsächlich das gemessen wird, was man zu messen beabsichtigt.

4 Reliabilität bedeutet im Unterschied zu Validität Verlässlichkeit? Zuverlässigkeit? die Genauigkeit eines diagnostischen Verfahrens.

5 Selection bias bezeichnet den Umstand, dass die Auswahl der Teilnehmer an einer Studie nicht zufällig erfolgt, sondern durch relevante Eigenschaften der Teilnehmer und Interessen der Untersuchenden beeinflusst wird.

6 Mitchell behandelte reguläre Soldaten der Union, die von den niederenergetischen, grosskalibrigen Kugelprojektilen der Konföderierten getroffen waren, was mit häufigen Begleitverletzungen peripherer Nervenstämme verbunden war (meistens der Nervus medianus und der N. ischiadicus).

7 Mitchell (1872): Akut auftretende Erweiterung der peripheren Gefässe von Händen oder Füssen, begleitet von Attacken brennender Schmerzen. Finger und Zehen röteten sich im Bereich der Endglieder und Nagelbetten und schwollen an, die oberflächlichen Venen füllten sich. Die periphere Wahrnehmung von Temperaturschwankungen war herabgesetzt. Kälte wirkt als Depressor und Wärme als Stimulator der Schmerzen. Stärkste Ausprägung in den Zehen. Ausgeglichener Befall beider Geschlechter. Häufigstes Auftreten im mittleren Lebensalter. Krankheitsursache: unbekannt.

8 IASP = International Association for the Study of Pain. Sie wurde im Jahr 1973 von John Bonica gegründet. Ihr Sitz ist in Seattle (WA-US).

9 ICD = International Classification of Diseases and related health problems, herausgegeben von der WHO (World Health Organization) in Genf. DSM = Diagnostic and Statistical Manual, herausgegeben von der APA (American Psychiatric Association).

10 SMP = Sympathetically Maintained Pain und SIP = Sympathetically Independent Pain hängen vom Behandlungserfolg einer Sympathikusblockade ab. Stanton-Hicks (1995) definierte SMP als «Schmerz, der durch efferente sympathische Innervation oder zirkulierende Katecholamine aufrechterhalten wird». Beide Akronyme haben unter heutigen Kriterien keinen Platz mehr.

11 Auch die gegenwärtig gültige Budapest Konvention 2003 sah sich gezwungen, einen Subtyp einzuführen, nämlich CRPS NOS mit der Bedeutung: Not Otherwise Specified. Dieser Subtyp erfüllt die CRPS Kriterien nur teilweise (Harden 2005 und 2007).

12 Sensitivität eines diagnostischen Verfahrens bezeichnet die Fähigkeit, tatsächlich Kranke als krank zu erkennen (daher: Richtigpositiv-Rate). Spezifität bezeichnet die Fähigkeit, tatsächlich Gesunde als gesund zu identifizieren (daher: Richtignegativ-Rate). Die Berechnung dieser Masszahlen erfolgt nach der so genannten Vierfeldertafel (vgl. Tab. 7).

	Kranke	**Gesunde**
Sensitivität = Richtigpositiv-Rate a /(a + c)	Richtig-Positive **a**	Falsch-Positive **b**
Sensitivität = Richtigpositiv-Rate d /(b + d)	Falsch-Negative **c**	Richtig-Negative **d**

Tabelle 7 Vierfeldertafel

B
Epidemiologie, Risikofaktoren und wirtschaftliche Aspekte

Oliver Rommel, Walter Vogt

Die Datenlage zur Epidemiologie des CRPS ist widersprüchlich, obwohl in den letzten Jahren populationsbasierte (Sandroni et al. 2003; de Mos et al. 2007) und internetbasierte epidemiologische Untersuchungen (Sharma et al. 2009) sowie retrospektive Analysen grosser Fallserien (Choi et al. 2008; Allen et al. 1999; Veldmann et al. 1993; Schwartzman et al. 2010) publiziert wurden. Hierfür gibt es mehrere Ursachen: Das CRPS ist ein Syndrom, dessen klinische Merkmale (Schmerz, Ödem, Bewegungsstörung etc.) auch bei der «normalen» Frakturheilung in der Frühphase beobachtet werden können, wobei der Übergang zum CRPS fliessend und hauptsächlich durch die Ausprägung und Persistenz der Symptome gekennzeichnet ist (Schurmann et al. 2000). Es gibt keine Übereinkunft, wann ein CRPS nach einer Verletzung diagnostiziert werden kann, und keine apparativen Untersuchungen, welche die Diagnose zweifelsfrei bestätigen (Schurmann et al. 2007). Deshalb sind klinische Diagnosekriterien von entscheidender Bedeutung. Diese werden jedoch kontrovers beurteilt, da sie grösstenteils das Ergebnis eines Expertenkonsensus darstellen und nicht auf evidenzbasierten Daten beruhen. Auch die unterschiedlich ausgeprägte klinische Symptomatik, welche im Krankheitsverlauf variiert, erschwert die Durchführung epidemiologischer Studien.

Obwohl ausführliche klinische Beschreibungen des Syndroms seit mehr als 100 Jahren vorliegen, war das CRPS immer Gegenstand von Diskussionen und wurde von vielen Ärzten bezweifelt oder ignoriert. Vor dem Hintergrund der ausgeprägten Beschwerden nach Bagatellverletzungen und den sozioökonomischen Folgen ist die kritische Diskussion verständlich, führte aber dazu, dass über Jahrzehnte verschiedene Benennungen und keine einheitlichen Diagnosekriterien existierten. Entsprechend wurden bei epidemiologischen Untersuchungen verschiedene Diagnosekriterien, z.B. die IASP-Kriterien von 1984 (Allen et al 1999), die niedrig-spezifischen CRPS-Kriterien von 1999 (Sandroni et al. 2003; De Mos et al. 2007) oder die spezifischeren «Harden-Bruehl-Kriterien» von 2007 (Sharma et al 2009) eingesetzt, was die Vergleichbarkeit der Ergebnisse beeinträchtigt.

1. Populationsbasierte epidemiologische Untersuchungen

Populationsbasierte Daten liegen aus den USA und den Niederlanden vor. In den USA wurde die Olmsted-Region um Rochester mit ca. 100 000 Einwohnern untersucht, wo die zentrale Versorgung durch die Majo-Klinik und die Olmsted-Medical Group eine relativ vollständige Datenerhebung ermöglichte (Sandroni et al. 2003). Überraschenderweise fanden die Untersucher bei der Krankenakten-Analyse lediglich 74 CRPS-Fälle und somit eine niedrige Inzidenz (Anzahl der Neuerkrankungen/Individuenzahl) von 5,46 pro 100 000 Personenjahre sowie eine Prävalenz (Anzahl der Erkrankten in einer Population zu einem Zeitpunkt) von 20,57 pro 100 000 Einwohnern. Das Verhältnis Frauen zu Männer mit 4:1 und das mittlere Erkrankungsalter mit 46 Jahren waren vergleichbar zu anderen Studien, auffällig war aber eine hohe Heilungsrate von 74 % der CRPS-Fälle innerhalb eines Jahres. Längerfristige Beeinträchtigungen am Arbeitsplatz fanden sich nur bei 11 % der CRPS- Patienten. Eine ähnlich hohe Remissionsrate wurde auch in einer prospektiven Studie von Zyluk (1998) berichtet: Hier wur-

den 30 Patienten mit posttraumatischem CRPS ohne Therapie im Verlauf beobachtet, wobei es bei 26 Patienten zu einem vollständigen Rückgang der vegetativ-dystrophen Veränderungen kam (Zyluk 1998).

In einer niederländischen Untersuchung (De Mos et al. 2007) wurden 600 000 zentral erfasste Patientendaten nach CRPS-Patienten durchforscht. Zur Identifizierung von CRPS-Patienten wurden verschiedene Diagnosekriterien eingesetzt und zusätzlich die Bewertung durch behandelnde Ärzte und Spezialisten hinzugezogen. Hier fand sich eine Inzidenz von 26,2 pro 100 000 Patientenjahre, welche mehr als 4x höher war als in der amerikanischen Studie. Die Zahl der durch Spezialisten diagnostizierten CRPS-Fälle war in der niederländischen Studie (86 %) deutlich höher als in der amerikanischen Untersuchung von Sandroni (19 %), was neben den unterschiedlichen Diagnosekriterien der entscheidende Grund für die grössere Zahl an CRPS-Patienten gewesen sein dürfte. Spätere Nachuntersuchungen der Patienten aus der niederländischen Untersuchung zeigten auch eine wesentlich schlechtere Prognose für den Verlauf des CRPS. Die bessere Prognose in der amerikanischen Studie wurde von den niederländischen Autoren auf Unterschiede im Sozialsystem zwischen den USA und den Niederlanden (US-Patienten arbeiten trotz CRPS wegen der fehlenden Absicherung), von den amerikanischen Autoren auf die gute und zentralisierte Gesundheitsversorgung der Olmsted-Region zurückgeführt.

Eine weitere amerikanische Untersuchung zu epidemiologischen Fragestellungen nutzte ein Internet-Portal für CRPS-Patienten und wertete anamnestische Daten von 888 CRPS-Patienten aus. Von diesen Patienten wurde nur bei 21% eine Remission beschrieben, 80 % hatten eine Ausbreitung der Symptome, 62 % der Patienten waren arbeitsunfähig und bekamen eine finanzielle Entschädigung oder waren in juristische Auseinandersetzungen verwickelt. Kritisch einzuwenden ist bei dieser Analyse, dass ein Internet-Portal häufiger von Betroffenen mit therapierefraktären Verläufen sowie Selbsthilfegruppen genutzt wird und somit eine negative Selektion erfolgt, bei der blande oder gute Krankheitsverläufe unterrepräsentiert sind.

2. Retrospektive Analyse von grossen Patientenkollektiven

Über die Jahre wurde eine Vielzahl von Studien publiziert, die retrospektiv grosse Fallserien analysierten. Die Studien wurden meist von spezialisierten Behandlungszentren publiziert, wohin therapierefraktäre Patienten überwiesen wurden. Die Zeitdauer bis zur Vorstellung in dem Behandlungszentrum lag in zwei Untersuchungen um 30 Monate bei bis zu 5 Vorbehandlern (Allen et al.1999; Choi et al. 2008), so dass auch hier blande Verläufe sicher unterrepräsentiert sind.

Übereinstimmend zeigte sich in europäischen und amerikanischen Untersuchungen, dass Frauen häufiger als Männer betroffen sind (w:m 2-4:1). In einer koreanischen Studie waren Männer häufiger als Frauen betroffen (w:m 4,5:5,5), was auf den dort obligatorischen Militärdienst mit hohem Verletzungspotential zurückgeführt wurde (Choi et al. 2008). Ein CRPS als Verletzungsfolge konnte am häufigsten bei Beschäf-

tigten aus dem Dienstleistungsgewerbe beobachtet werden (56 % der Patienten) (Allen et al. 1999). Die Altersverteilung zeigt ein Maximum zwischen dem 40. und 50. Lebensjahr, obwohl das CRPS auch bei Kindern beobachtet werden kann. Hier tritt es am häufigsten bei Mädchen um das 12. Lebensjahr auf, wobei klinisch häufiger die unteren Extremitäten betroffen sind und eine primär «kalte» Verlaufsform zu beobachten ist (Tan et al. 2008; Kachko et al. 2008).

Als Ursache für die Entstehung des CRPS wurde am häufigsten ein Trauma angeführt, in verschiedenen Untersuchungen bei 6–10 % der Fälle wurde aber auch eine spontane Entstehung dokumentiert (Veldman et al. 1993; de Mos et al. 2007; Allen et al. 1999). In einigen Untersuchungen waren die obere Extremität (Veldmann et al. 1993; Sandroni et al. 2003), in anderen die untere Extremität am häufigsten betroffen (Allen et al. 1999; Choi et al. 2008). Eine andere Ursache für die Entstehung eines CRPS kann ein Myokardinfarkt sein, wobei hier in älteren Studien eine Häufigkeit bis zu 10% beschrieben ist (Casale et al. 1989), jedoch keine neueren aussagekräftigen Untersuchungen unter Verwendung moderner Diagnoserichtlinien durchgeführt wurden. Beim Schlaganfall ist ein CRPS bei 12–48 % der Patienten mit Hemiparese beschrieben, gehäuft bei Patienten mit schwerer Lähmung und Subluxation der Schulter, so dass hier eine Plexusirritation ursächlich diskutiert wird (Kocabas et al. 2007; Geurts et al. 2000).

Bei Verletzungen werden sehr unterschiedliche Häufigkeiten für die Entwicklung eines CRPS nach Fraktur, Distorsion oder Operation angegeben. In der grössten bisher vorliegenden Studie von Veldman et al. (1993) wird eine Inzidenz von 1–2 % nach Frakturen berichtet. Nach distaler Radiusfraktur wurde in prospektiven Studien eine Häufigkeit für die Entwicklung eines CRPS von 7–35 % ermittelt (Atkins et al 1990; Gradl et al. 2003). In einer Nachuntersuchung von Patienten mit CRPS nach Radiusfraktur waren die Kriterien für die Diagnose eines CRPS bei 10 % der Patienten auch noch nach 10 Jahren erfüllt (Warwick et al 1993).

3. Familiäres Vorkommen und genetische Prädisposition für die Entwicklung eines CRPS

Eine positive Familienanamnese wurde von mehreren Autoren als Risikofaktor für die Entstehung eines CRPS beschrieben. Patienten mit familiärer Häufung hatten ein jüngeres Alter bei Beginn der Erkrankung (33 Jahre) und schwerere Symptome als Patienten mit sporadischem Auftreten, ferner eine Koinzidenz mit Migräne (De Rooij et al. 2009; Shirani et al. 2010). In einer Studie von de Rooij lag die Inzidenz für ein familiäres Auftreten des CRPS bei 16 %, in der Studie von Shirani bei 6 %. Ein bestimmtes Vererbungsmuster konnte aber nicht gefunden werden (Shirani et al. 2010). Im Gesamtkollektiv der CRPS-Patienten besteht kein erhöhtes Risiko für Geschwister, ein CRPS zu entwickeln, bei jüngeren Patienten ist das Risiko aber höher als bei älteren, was bei jüngeren Patienten für einen genetischen Faktor sprechen kann.

In verschiedenen Studien wurde eine HLA-Antigentypisierung mit dem CRPS assoziiert (Mailis et al. 1994; Kemler et al. 1999). Eine gehäufte Inzidenz von HLA-DQ1 und HLA-DR13 sowie eine Verdopplung der Inzidenz von HLA-A 3 und HLA-B7 wurden bei CRPS-Patienten beschrieben. Bei Patienten mit CRPS und Dystonie wurden verschiedene, bei anderen Dystonien bedeutsame Gene untersucht, Mutationen wurden aber nicht identifiziert (Gosso et al. 2010).

Die Daten unterstützen die Hypothese, dass das CRPS familiär gehäuft sein und in einigen Familien eine genetische Basis haben kann.

4. Prognose und sozioökonomische Folgen

Wie bereits beschrieben, war die Prognose für CRPS-Patienten in der amerikanischen populationsbasierten epidemiologischen Untersuchung von Sandroni et al. mit 74 % Heilungsrate im ersten Jahr positiv. In retrospektiven Analysen war die Prognose deutlich schlechter: In einer Studie von Schwartzman (656 Patienten mit einer Krankheitsdauer zwischen 1–46 Jahren) nahmen die sensiblen Störungen (Schmerzintensität, Allodynien) und autonome Veränderungen (Schwellung, Temperaturasymmetrie, Verfärbung, Hyperhidrose) über einen Zeitraum von 15 Jahren tendenziell zu, und es zeigte sich eine Ausbreitung der Symptome. Spontanremissionen fanden sich in diesem Kollektiv nicht, und 81% der Patienten waren vorübergehend, 54 % dauerhaft arbeitsunfähig. Es ist jedoch zu beachten, dass die Resultate dieser Studie aus einer Patientenumfrage stammen und nicht auf klinischen Untersuchungen basieren. Auch in Studien von Veldman (1993) und Galer (2000) hatte die Mehrzahl der Patienten nach einem Jahr, in Studien von Geertzen (1998) und Vaneker (2006) noch 3–9 Jahre nach Krankheitsbeginn eine unveränderte Symptomatik. In einer niederländischen Studie von de Mos (2009) wurde der Krankheitsverlauf von 102 CRPS-Patienten aus der epidemiologischen populationsbasierten Studie nachuntersucht und mit einer alterskorrigierten Gruppe von Patienten mit identischer Verletzung und Krankheitsdauer verglichen. Auch nach 5,8 Jahren erfüllten 64 % der CRPS-Patienten noch die IASP Diagnosekriterien. Nach der Selbsteinschätzung waren 30 % der Patienten vollständig geheilt, 54 % beeinträchtigt, aber stabil, und 16 % berichteten über eine fortschreitende Erkrankung. Unter den 54 vor der Erkrankung arbeitsfähigen Patienten hatten 41% die Arbeit wieder aufgenommen, 28 % hatten noch Einschränkungen, und 31% waren vollständig aus dem Arbeitsprozess gefallen (de Mos et al. 2009). Ein schlechterer Verlauf zeigte sich in verschiedenen Studien bei jüngeren Patienten, von Beginn an kälterer Extremität und leichteren Verletzungen (z.B. Distorsionen) (Veldman et al. 1993; de Mos et al. 2009). Abwesenheit von sensorischen Symptomen und Anwesenheit von Schwellung wurden als signifikant positive Prädiktoren für eine Heilung beschrieben (Sandroni et al. 2003).

5. Daten der Schweizerischen Unfallversicherungsanstalt (Suva) zu Häufigkeiten und Kosten des CRPS

Erste Daten zu Häufigkeit und Kosten des CRPS in der Schweiz bei den Unfallversicherten der Suva stammen aus dem Jahr 1984 (Stebler et al.1998). Im Jahr 1984 waren bei den 1 768 000 versicherten Werktätigen ca. 470 000 Unfälle aufgetreten. Im Verlauf entwickelte sich bei 787 Patienten ein CRPS, was einem Risiko (Wahrscheinlichkeit, während eines bestimmten Zeitraums an einer bestimmten Erkrankung zu erkranken) von 0,17 % entspricht. In der Literatur wird dieses Risiko auf 0,05–5 % geschätzt (Kozin et al.1986; Veldman et al. 1993). Unter den verschiedenen Verletzungen war das CRPS am häufigsten Folge einer Radiusfraktur. Von 2851 Patienten mit Radiusfraktur entwickelten 123 ein CRPS, was einer Inzidenz (x/10 000) von 0,7 und einem Algodystrophie-Risiko von 4,3 % entsprach. Die Zahl liegt damit unter dem in prospektiven Studien ermittelten Risiko von 7–35 % (Atkins et al 1990; Gradl et al. 2003). In der Kostenanalyse zeigte sich für die 1984 registrierten Radiusfrakturen mit Entwicklung eines CRPS (79/1825 Patienten) eine Fallkostensteigerung gegenüber Unfällen ohne CRPS von 6500 CHF auf 43 000 CHF, wobei eine Invalidenrente bei 37 % der Patienten mit CRPS, hingegen nur bei 2,5 % der Patienten mit Radiusfraktur und regelrechter Bruchheilung ausbezahlt wurde (Stebler et al. 1998; Fischer 1991).

In einer aktuellen statistischen Erhebung der Suva wurden Unfallversicherungsdaten der Jahre 1996–2000 untersucht (Tab. 1). Für jedes der 5 Jahre wurden die Gesamtzahl der Verletzungen sowie die Zahl der Verletzungen mit Entwicklung eines CRPS erfasst. Die über die folgenden 10 Jahre z.B. durch Behandlungen sowie Rentenzahlungen kumulierenden Gesamtkosten sowie Kosten pro Fall wurden ermittelt. Für den Jahrgang 2000 wurden Verletzungen und Kosten zusätzlich nach den betroffenen Körperregionen aufgeschlüsselt und der Anteil berenteter Fälle ergänzt (Tab. 2).

Bezüglich der Einzeljahresübersichten 1996–2000 zeigt sich, dass der Prozentsatz der CRPS-Fälle über diese 5 Jahre tendenziell rückläufig war (1996: 0,17 %; 1997: 0,15 %; 1998: 0,13 %; 1999: 0,13 %; 2000: 0,10 %).

In den Jahresaufstellungen waren die kumulierten Jahreskosten bei Patienten mit CRPS im Jahr 2000 29x höher als bei Patienten ohne CRPS (im Jahr 1996 waren sie 25x höher). So waren die 702 Patienten, welche 2000 verunfallten und in der Folgezeit ein CRPS entwickelten (entsprechend 0,10 % aller verunfallten Patienten), für 3 % der kumulierten Gesamtkosten verantwortlich, welche bis zum Jahr 2009 anfielen. (Tab. 1).

Entscheidenden Anteil an der Kostenentwicklung haben die Invalidenrenten: Die kumulierte 10-Jahres- Kostenübersicht der 702 CRPS-Patienten, welche 2000 verunfallt waren, ermittelt bis 2009 Gesamtkosten von 106 749 393 CHF. Pro Fall ergäbe dies für den genannten Zeitraum durchschnittliche Fallkosten von 152 065 CHF. Die Aufstellung der Invalidenrenten zeigt aber, dass 92 % der Gesamtkosten durch 49 % der Patienten, welche eine Invalidenrente erhalten, verursacht werden.

Zusammenfassend zeigt sich aus den epidemiologischen Daten, dass das Auftreten eines CRPS zu einer enormen Steigerung der Gesundheitskosten führt, da trotz vielfältiger Behandlungsmöglichkeiten ein beträchtlicher Teil der Patienten ein chronisches Schmerzsyndrom sowie eine bleibende rentenpflichtige Behinderung behält.

Jahr: 1996, Stand 2005

Fallart	Fälle	Kosten in CHF	Kosten je Fall
ohne CRPS	447 619	2 283 135 233	5 101
mit CRPS I	777	102 037 988	131 323
Total	448 396	2 385 173 221	5 319

Jahr: 1997, Stand 2006

Fallart	Fälle	Kosten in CHF	Kosten je Fall
ohne CRPS	440 305	2 285 159 316	5 190
mit CRPS I	663	100 628 024	151 777
Total	440 968	2 385 787 340	5 410

Jahr: 1998, Stand 2007

Fallart	Fälle	Kosten in CHF	Kosten je Fall
ohne CRPS	684 102	3 289 863 179	4 809
mit CRPS I	935	132 338 421	141 538
Total	685 037	3 422 201 600	4 996

Jahr: 1999, Stand 2008

Fallart	Fälle	Kosten in CHF	Kosten je Fall
ohne CRPS	684 218	3 521 483 901	5 147
mit CRPS I	955	138 756 171	145 294
Total	685 173	3 660 240 072	5 342

Jahr: 2000, Stand 2009

Fallart	Fälle	Kosten in CHF	Kosten je Fall
ohne CRPS	699 530	3 586 334 775	5 127
mit CRPS I	702	106 749 393	152 065
Total	700 232	3 693 084 168	5 274

Tabelle 1 Fälle von CRPS 1996–2000 sowie Fallkosten

Jahr: 2000, Stand 2009

CRPS: Körperregion	Anzahl Fälle	Kosten total (in CHF)	Kosten je Fall (in CHF)
Schulter	13	4 836 277	372 021
Oberarm	8	2 776 553	347 069
Vorderarm	147	13 941 120	94 838
Hand	29	36 971 468	176 897
Becken u. Oberschenkel	4	1 367 540	341 885
Unterschenkel	17	16 947 841	158 391
Sprunggelenk und Fuss	213	29 407 341	138 063
Total	72	106 749 393	152 065
davon mit Invalidenrente oder IE			
Schulter	13	4 836 277	372 021
Oberarm	8	2 776 553	347 069
Vorderarm	67	12 645 960	188 746
Hand	19	35 838 128	328 790
Becken u. Oberschenkel	4	1 367 540	341 885
Unterschenkel	47	14 877 061	316 533
Sprunggelenk und Fuss	92	25 549 077	277 707
Total	341 (49%)	98 391 849	288 539

Tabelle 2 CRPS-Fälle im Jahr 2000 (Stand 2009), aufgeteilt in Körperregionen inkl. Anteil von Invalidenrenten

C
Ätiologie und Pathogenese von CRPS

Wilfrid Jänig

1. Einleitung

Etwa 90 % aller Patienten mit CRPS haben CRPS I. CRPS Typ I kann sich nach kleineren oder grösseren Traumen ohne grössere Nervenläsion an der betroffenen Extremität oder nach Traumen entfernt von der Extremität (siehe unten) entwickeln. CRPS Typ II kann nach einem Trauma mit einer grösseren Nervenläsion entstehen (10 % aller CRPS-Patienten). Stanton-Hicks et al (1995) beschreiben die wesentlichen klinischen Kriterien zur Diagnose von CRPS. Diese Kriterien wurden später erweitert und modifiziert, um die Sensitivität der klinischen Diagnose von CRPS zu erhöhen und um eine Überdiagnostik von CRPS zu verhindern (Bruehl et al 1999; Harden et al 1999 und 2010a,b; siehe Tabelle 2A und Abschnitt 9). Weil die klinische Phänomenologie von CRPS I und CRPS II weitgehend gleich ist, wird in diesem Artikel zwischen beiden nicht unterschieden.

Patienten mit CRPS bestehen aus zwei klinisch nicht unterscheidbaren Gruppen: Patienten mit sympathisch unterhaltenem Schmerz («sympathetically maintained pain» [SMP]) und solchen die keinen SMP haben. Patienten mit SMP können durchaus auch Schmerzen haben, die unabhängig vom Sympathikus sind. SMP wird als Symptom betrachtet und nicht als klinische Entität. Die Diagnose eines SMP ist streng gebunden an den positiven Erfolg einer kontrollierten Blockade der sympathischen Innervation der betroffenen Extremität (signifikante Abnahme der Schmerzen) (Stanton-Hicks et al 1995).

Die klinische Phänomenologie und die Ansätze zur Behandlung von CRPS sind ausführlich in der Literatur beschrieben worden (Baron 2006 und 2009; Harden et al 2001; Wilson et al 2005). Die Merkmale von CRPS sind in Tabelle 1 aufgeführt. Es wird häufig vertreten, dass CRPS primär ein neuropathisches Schmerzsyndrom ist. Ich bin skeptisch, weil bei den meisten Patienten mit CRPS gar keine Nervenverletzungen vorliegen. Andererseits wird auch vertreten, dass CRPS primär eine chronische Entzündungserkrankung ist. Auch dieser Auffassung stehe ich skeptisch gegenüber, obwohl Zeichen von entzündlichen Veränderungen ohne Zweifel vorliegen (siehe Tabelle 1). CRPS scheint in die Schmerzkategorie «chronische generalisierende Schmerzsyndrome» zu gehören (Jänig & Baron 2011; Mayer & Bushnell 2009).

Dieser Artikel ist keine Übersicht, welche die verschiedenen hypothetischen peripheren und zentralen Mechanismen, die dem CRPS zugrunde liegen können, ausführlich diskutiert. Folgende Übersichten, die aber letztendlich auch keine übergeordneten Konzepte formulieren, empfehle ich: Bruehl (2010), Jänig & Baron (2003), Marinus et al (2011), Swart et al (2009).

Dieses Kapitel lehnt sich an folgende Publikationen des Autors:

Jänig W, Baron R. Mechanisms and treatment strategy of complex regional pain syndromes. In: Weisman MH, Weinblatt ME, Louie JS, van Vollenhoven RF, edi-tors. Targeted Treatment of the Rheumatic Diseases. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2010. pp. 370-385

Jänig W, Baron R. Konmplexe regionale Schmerzsyndrome. In: Fischer L, Peuker E, editors. Integrative Schmerztherapie. Stuttgart: MVS Medizinverlage, 2011. pp. 474-492

2. CRPS ist eine Erkrankung des Nervensystems

Die somatosensorischen, vegetativen, somatomotorischen und trophischen Veränderungen, die in variablen Kombinationen bei Patienten mit CRPS auftreten können, deuten darauf hin, dass CRPS eine Erkrankung des zentralen Nervensystems ist. Die Informationsverarbeitung in den zentralen Repräsentationen der somatosensorischen nozizeptiven und nicht-nozizeptiven Systeme, des sympathischen Systems und des somatomotorischen Systems ist verändert. Vermutlich sind verschiedene Ebenen der zentralen Integration in diesen Prozess eingebunden, wie Rückenmark, Hirnstamm, Hypothalamus, Thalamus und Telenzephalon. Obwohl Hauptfaktoren in der Erzeugung und Aufrechterhaltung der Symptome des CRPS vermutlich das nozizeptive System und das sympathische Nervensystem sind, möchte ich betonen, dass CRPS nicht auf alleinige Fehlregulationen dieser Systeme reduziert werden kann. Im folgenden Artikel werde ich klinische und experimentelle Beobachtungen beschreiben, welche die Hypothese weiter entwickeln, dass CRPS durch zentralnervöse Fehlregulationen erzeugt wird (Jänig & Baron 2002 und 2003). Die Hypothese schliesst die Veränderungen der peripheren Gewebe beim CRPS mit ein. Tabelle 1 führt die klinischen und experimentellen Beobachtungen auf, die an CRPS-Patienten gemacht worden sind und welche die Idee unterstützen (oberer Teil: zentrale Veränderungen; unterer Teil: periphere Veränderungen).

Veränderungen im zentralen und peripheren Nervensystem in CRPS

ARGUMENTE FÜR VERÄNDERUNGEN IM ZENTRALNERVENSYSTEM

Auslösende Ereignisse (*1* in Abb. 1)
- Stehen nicht im Verhältnis zu Schmerz und anderen Veränderungen (kleine Traumen)
- Traumen entfernt von der betroffenen Extremität (z.B. im Viszeralbereich [selten])
- Zentrale Traumen (z.B. nach Schlaganfall; ausgelöst durch endogene Kontrollsysteme?)

Somatosensorische Veränderungen (*2* in Abb. 1)
- Mechanische Allodynie (hemisensorisch, Quadrant), Kaltallodynie, mechanische Hyperalgesie
- Hypoästhesie (mechanisch, Kälte, Wärme, Hitze, hemisensorisch, Quadrant)

Abnahme der Schmerzen und anderen Veränderungen durch sympathische Blockade mit Lokalanästhetica (*3* in Abb. 1)
- Abnahme der Schmerzen überdauert die Blockade der Fortleitung um Größenordnungen (ein temporärer Block führt zur langanhaltender Abnahme der Scherzen)
- Wenige temporäre Blockaden genügen häufig, um eine permanente Schmerzabnahme zu erzeugen
- *Aktivität in sympathischen Neuronen hält eine positive Rückkopplung aufrecht* (?)

Regulationen durch das sympathische Nervensystem (*4* in Abb.. 1)
- Thermoregulatorische Reflexe in kutanen Vasokonstriktorneuronen vermindert
- Respiratorische Reflexe (bei tiefer In- und Expiration) in kutanen Vasokonstriktorneuronen vermindert
- Veränderung der Aktivität in Sudomotorneuronen (Schwitzen)
- Ödem (Schwellung) reduziert nach Blockade des Sympathikus

Somatomotorische Veränderungen (*5* in Abb. 1)
- Sensomotorische Perzeption des Körpers verändert
- Aktive Kraftentwicklung und aktiver Bewegungsbereich vermindert
- Motorische Kontrolle reduziert; Gang und Haltung verändert
- Physiologischer Tremor vergrößert
- Dystonie

PERIPHERE VERÄNDERUNGEN

Sympathisch-afferente Kopplung (*6* in Abb. 1)
- Nach Nervenläsion über Noradrenalin und Adrenozeptoren (CRPS Typ II)
- Indirekt über Blutgefäße (Ischämie?) und andere Mechanismen (CRPS Typ I; tief somatisch?)
- [Indirekt über Entzündungsmediatoren und neurotrophe Faktoren]
- [Vermittelt durch das Nebennierenmark (Adrenalin)?]

Entzündliche Veränderungen und Ödem (*7* in Abb. 1)
- Neurogene Entzündung (präkapilläre Vasodilatation, venoläre Plasmaextravasation), erzeugt durch peptiderge Afferenzen (?)
- Sympathische postganglionäre Axone vermitteln Effekte der Entzündungsmediatoren (z.B., Bradykinin) zu Venolen mit nachfolgender Plasmaextravasation (?)
- Kausale Rolle von Entzündungszellen und Immunsystem (?)
- Veränderung des kapillären Filtrationsdruckes (?)

Trophische Veränderungen (*8* in Abb. 1)
- Langzeitfolgen der entzündlichen Veränderungen und des Ödems (?)
- Direkter (trophischer?) Effekt der sympathischen und afferenten Fasern auf die Gewebe (?)

Modifiziert nach Jänig and Baron (2003)

Tabelle 1 Veränderungen im zentralen und peripheren Nervensystem in CRPS

Abbildung 1 stellt eine allgemeine erklärende Hypothese zur Entstehung und Aufrechterhaltung von CRPS graphisch dar, die in den letzten 25 Jahren entwickelt worden ist (Jänig & Stanton-Hicks 1996) und auf Livingston zurückgeht (1943/1976). Die klinischen Beobachtungen an CRPS-Patienten (dick eingerahmt) werden in Beziehung zu den Veränderungen in den somatosensorischen, vegetativen und somatomotorischen Systemen gesetzt. Die Ereignisse, die den klinischen Veränderungen vorausgehen und sie auslösen, sind meistens Traumen im somatischen Bereich an den Extremitäten und manchmal auch Traumen in den Viszera oder im zentralen Nervensystem. Diese Hypothese inkorporiert noch nicht die verschiedenen funktionellen zentralnervösen Veränderungen, die seit der Formulierung der Hypothese, dass CRPS eine Erkrankung des zentralen Nervensystems ist (Jänig & Baron 2002), entdeckt und beschrieben worden sind (siehe unten).

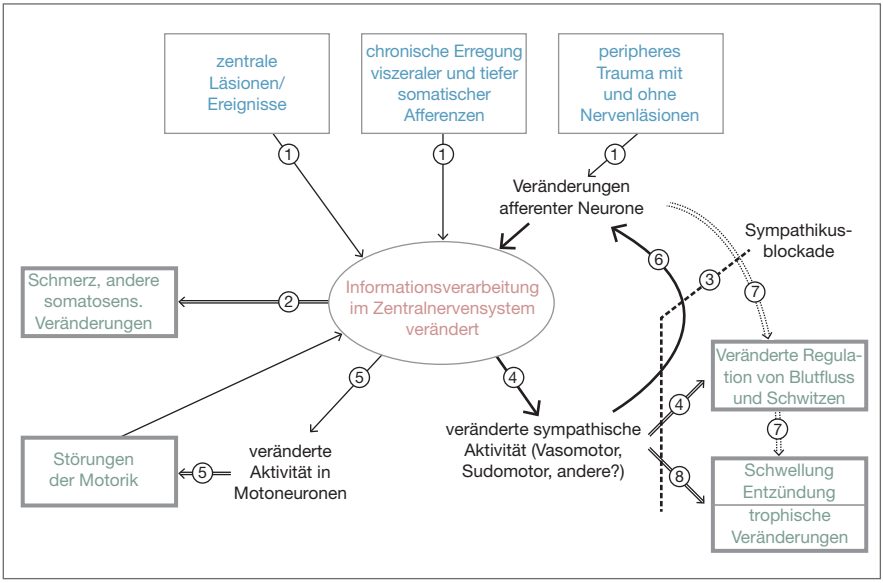

Abbildung 1 Eine allgemeine erklärende Hypothese über die Mechanismen der Entstehung und Aufrechterhaltung von CRPS nach peripheren Traumen mit (CRPS II) oder ohne (CRPS I) Nervenläsionen, chronischer Reizung von viszeralen Afferenzen (z.B. bei Angina pectoris) oder tiefen somatischen Afferenzen oder seltener zentralen Traumen. Die klinischen Beobachtungen sind fett umrandet (grün). Beachte den positiven Rückkopplungskreis (fette schwarze Pfeile). Eine wichtige Komponente dieser Rückkopplung ist der erregende oder sensibilisierende Einfluss postganglionärer sympathischer Axone auf primär afferente Neurone bei Patienten mit sympathisch unterhaltenen Schmerzen. Die Zahlen weisen auf die Veränderungen hin, die quantitativ in CRPS-Patienten gemessen worden sind oder auf der Basis klinischer Beobachtungen postuliert worden sind (siehe Tabelle 1): 1, auslösende Ereignisse; 2, in nozizeptiven und in anderen somatosensorischen Systemen; 3, Folgen sympathischer Blockaden oder von Sympathektomien (gestrichelte Linie); 4, in sympathischen Systemen; 5, im somatomotorischen System; 6, in sympathisch-afferenter Kopplung (positiver Circulus vitiosus [in fett]); 7, «antidrome» Impulsaktivität in peptidergen afferenten C-Fasern (gepunktete Doppelpfeile), die zum Anstieg des Blutflusses (arterioläre Vasodilatation) und der venulären Plasmaextravasation führen kann; beide können hypothetisch zu Anstieg von Blutfluss, Schwellung/Entzündung und trophischen Veränderungen beitragen. 8, sympathische postganglionäre Axone tragen hypothetisch ebenso zur Schwellung/Entzündung und trophischen Veränderungen bei. Nach Jänig & Stanton-Hicks (1996).

Eine wichtige Komponente der in Abbildung 1 dargestellten Hypothese ist die positive Rückkopplung von den sympathischen postganglionären Neuronen zu den afferenten Neuronen. Diese positive Rückkopplung (welche die Neurone im Hinterhorn des Rückenmarkes und die supraspinale deszendierende Kontrolle der nozizeptiven Impulsübertragung, der vegetativen Motorik und der Somatomotorik einschliesst) könnte verantwortlich sein für den sympathisch unterhaltenen Schmerz (SMP; spontan, Hyperalgesie, Allodynie) (Harden et al 2001; Jänig & Stanton-Hicks 1996). Sie erklärt nicht die (peripheren und zentralen) Mechanismen, die den klinischen Veränderungen bei CRPS-Patienten zugrunde liegen (siehe Tabelle 1 und unten). Sie erklärt auch nicht, warum CRPS-Patienten mit SMP klinisch nicht unterschieden werden können von CRPS-Patienten ohne SMP, obwohl es unklar ist, ob diese positive Rückkopplungsschleife nicht auch eine Rolle spielt in der Erzeugung anderer Veränderungen unabhängig vom SMP (trophische und entzündliche Veränderungen, Schwellung; siehe unten).

3. Somato-sensorische Systeme

3.1. Veränderungen von schmerzhaften und nicht-schmerzhaften Empfindungen

In bis zu 50 % der Patienten mit chronischem CRPS sind die Schwellen auf mechanische Reize und Kalt-, Warm- und Hitzereize der Haut auf der gesamten Hälfte des Körpers oder im oberen Quadranten ipsilateral zur betroffenen Extremität im Vergleich zur kontralateralen gesunden Seite des Körpers erhöht (Abb. 2). CRPS-Patienten mit diesen ausgedehnten Hypästhesien und Hypalgesien haben eine längere Krankheitsdauer, stärkere Spontanschmerzen, eine höhere Wahrscheinlichkeit der mechanischen Allodynie und eine höhere Wahrscheinlichkeit, motorische Störungen zu entwickeln, als CRPS-Patienten mit räumlich begrenzten somatosensorischen Defiziten (Rommel et al 1999 und 2001). CRPS-Patienten haben ausserdem ein verschlechtertes räumliches Auflösungsvermögen an den Fingern (Zwei-Punkte-Diskrimination) (Pleger et al 2005 und 2006) und projizieren Empfindung auf taktile Reize der befallenen Extremität in nicht-gereizte Areale, deren zentrale Repräsentationen im primär somatosensorischen Kortex den Repräsentationen der gereizten Areale benachbart sind (McCabe et al 2003b; Maihöfner et al 2006a). Die ausgedehnten anatomischen Verteilungen der somatosensorischen Veränderungen sind ein Ausdruck der Veränderungen in den zentralen Repräsentationen der Körpergewebe. Diese hypothetischen zentralen Veränderungen werden möglicherweise durch eine kontinuierliche Aktivität in Nozizeptoren von der betroffenen Extremität ausgelöst. Diese Messungen haben erhebliche Implikationen für unser Verständnis von CRPS:

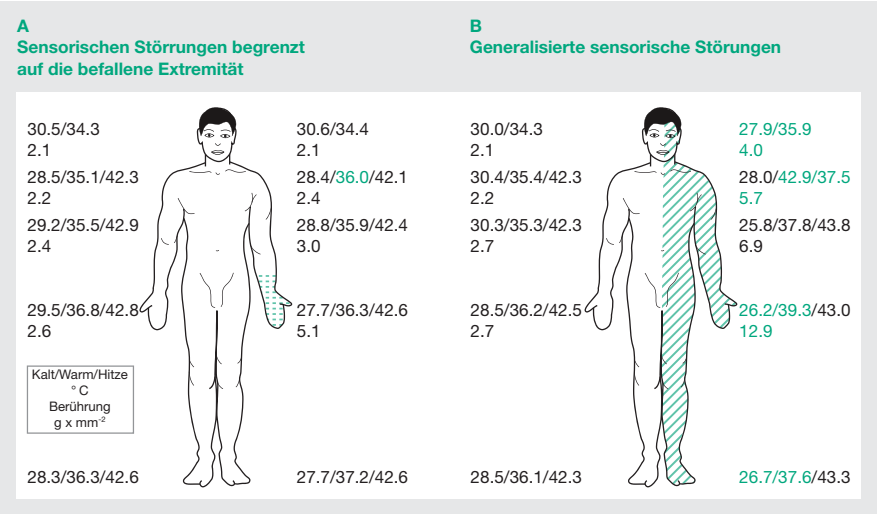

Abbildung 2 Schwellen für Kalt-, Warm- oder Hitzereize (obere Zeilen) und mechanische Reize (untere Zeilen gesperrt) in CRPS I Patienten mit kutanen sensorischen Veränderungen, die räumlich auf die befallene Extremität beschränkt sind (A) und in CRPS I Patienten mit generalisierten somatosensorischen Veränderungen (B). Die thermischen Reize wurden mit einem Peltierelement appliziert. Kalt-, Warm- und Hitzereize wurden auf ein Hautareal von 5.8 cm^2 mit Rampenreizen von 0.7°C s^{-1} ausgehend von einer Referenztemperatur von 32 ± 0.5°C (Kalt, Warm) oder 40°C (Hitze) appliziert. Kurze mechanische Reize mit von Frey Filamenten in g mm^{-2}. Kalt- und Warmreize wurden auf Gesicht, Brustkorb, Oberarm, Hand und Fuss appliziert (N=14 Patienten). Hitzereize wurden auf Brustkorb, Oberarm, Hand und Fuss appliziert (N=14 Patienten). Mechanische Reize wurden auf Gesicht, Brustkorb, oberem Arm/oberem Bein und Hand/Fuss appliziert (N=24 bis 25 Patienten mit begrenzten sensorischen Störungen; N=15 Patienten mit generalisierten sensorischen Störungen). Mittelwerte. Signifikante Unterschiede zwischen links und rechts hervorgehoben in grün (gepaarter beidseitiger t-Test, $p<0.05$). Modifiziert nach Rommel et al (2001).

- Die veränderten somatosensorischen Perzeptionen der CRPS-Patienten sind vermutlich eine Folge der Veränderungen in den zentralen Repräsentationen der Somatosensorik im Thalamus, im primären und sekundären somatosensorischen Kortex, in der Insula, im parietalen Kortex und in anderen kortikalen Arealen. Bildgebende Verfahren (Magnetenzephalographie [MEG], funktionelle Magnetresonanz-Bildgebung [fMRI]) zeigen bei CRPS-Patienten, dass Signale in den somatosensorischen Kortexen (S1, S2) bei Reizung eines Fingers kleiner sind als in gesunden Kontrollen (Pleger et al 2006), dass die Repräsentation der befallenen Hand in S1 verkleinert ist (was sich in einer kürzeren Distanz zwischen den Repräsentationen von Finger und Daumen in S1 kontralateral ausdrückt) (Juottonen et al 2002; Maihöfner et al 2003 und 2004) und dass bei mechanischer Allodynie auch kortikale Areale aktiviert werden, die in kognitive und motorische Prozesse eingebunden sind (z.B. cingulärer Kortex, Frontalkortex, Inselkortex, parietaler Kortex; Maihöfner et al 2006b). Diese funktionellen kortikalen Veränderungen sind mit den Schmerzen korreliert. Obwohl sich diese zentralnervösen Veränderungen nach erfolgreicher Therapie zurückbilden

können (Maihöfner et al 2004; Pleger et al 2005), wissen wir nicht, wie spezifisch sie für CRPS sind und ob sie auch in anderen chronischen Schmerzzuständen auftreten können (Vartiainen et al 2009).

- Somatosensorische Defizite werden besonders in chronischen CRPS-Patienten gefunden, ohne dass Nervenläsionen vorliegen. Ob die hypothetischen zentralen Veränderungen, die diesen sensorischen Defiziten zugrunde liegen und durch Traumen ohne Nervenläsion ausgelöst werden können, permanent und irreversibel sind, wissen wir nicht.

- Sind die generalisierten somatosensorischen Veränderungen korreliert mit Neglect-ähnlichen Phänomenen in diesen CRPS-Patienten (Galer & Jensen 1999) und auch vorhanden in Patienten nach Immobilisation einer Extremität? Oder ist allen gemein, dass die somatosensorischen Störungen bei diesen CRPS-Patienten, bei Patienten mit Neglect-Syndrom und Patienten nach Immobilisation zurückzuführen sind auf eine veränderte oder reduzierte Aktivität in afferenten Neuronen von tiefen somatischen Geweben (Skelettmuskulatur, Gelenke, Faszien) zu den zentralen Repräsentationen? Dieses könnte zur Fehlanpassung zwischen den somatosensorischen Rückmeldungen und den zentralen Repräsentationen der Somatosensorik und Somatomotorik führen und würde sich dann widerspiegeln in einer verzerrten Perzeption des Körpers (Förderreuther et al 2004; Lewis et al 2007 und 2010; McCabe et al 2003b; McCabe & Blake 2008).

- CRPS I Patienten projizieren ihren spontanen Schmerz meistens in die tiefen somatischen Gewebe der betroffenen Extremität und haben tiefe somatische Hyperalgesie und Allodynie.

3.2. Sympathisch unterhaltener Schmerz (SMP)

Das sympathische Nervensystem kann unter pathophysiologischen, jedoch nicht physiologischen Bedingungen an der Erzeugung von Schmerzen beteiligt sein. Schmerzen, die von der Aktivität in sympathischen Neuronen abhängen, werden sympathisch unterhaltene Schmerzen (SMP, *«sympathetically maintained pain»*) genannt (Baron 2006; Jänig 2009a). Diese Schmerzen schliessen spontane Schmerzen und evozierte Schmerzen ein (z.B. mechanische Allodynie, Kaltallodynie). Etwa 60 % der Patienten mit einem akuten CRPS und auch manchmal Patienten mit anderen neuropathischen Schmerzsyndromen haben SMP. Das Konzept, dass das sympathische (efferente) Nervensystem an der Erzeugung von Schmerzen beteiligt ist, beruht auf vielfältigen klinischen Beobachtungen, die meistens nicht quantifiziert und nicht verblindet worden sind, und ist nach wie vor sehr umstritten (Bonica 1953 und 1990; Baron 2006; Jänig 2009a). Quantitative Studien an Patienten mit CRPS stehen stellvertretend für diese Beobachtungen:

- In CRPS-Patienten mit SMP wurde gezeigt, dass Spontanschmerz, mechanische Allodynie und Kaltallodynie in der befallenen Hand, die nach Stellatumblockade verschwinden oder reduziert werden, durch Injektion von physiologischen Dosen von Noradrenalin in das schmerzhafte Hautareal erzeugt (unter Stellatumblockade) oder verstärkt werden können (Abb. 3). Intradermale Injektion der gleichen Dosen von

Noradrenalin in die kontralaterale Extremität oder bei Personen ohne CRPS erzeugt keine Schmerzen (Ali et al. 2000; Torebjörk et al. 1995). Spontane Schmerzen, mechanische Allodynie und Kaltallodynie entwickeln sich oder werden verstärkt ≥20 Minuten nach der Injektion von Noradrenalin. Diese lange Verzögerung ist nicht in Einklang zu bringen mit der Idee, dass Noradrenalin die Nozizeptoren direkt erregt. Alternativ kann angenommen werden, dass für die zentrale Sensibilisierung oder ihre Änderung eine kontinuierliche niederfrequente Erregung nozizeptiver Afferenzen, erzeugt durch Noradrenalin, nötig ist und dass diese zentrale Sensibilisierung die Aktivierung der Nozizeptoren lange überdauert.

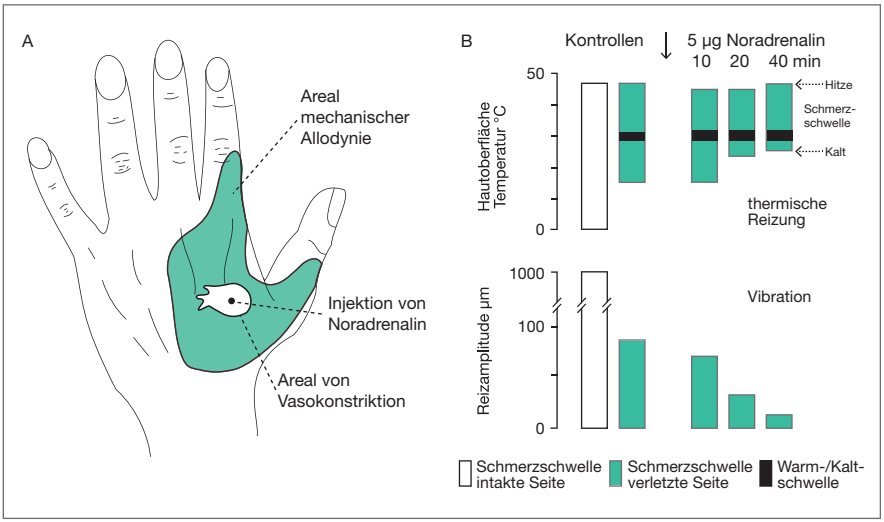

Abbildung 3 Intradermale Injektion von Noradrenalin erzeugt oder verstärkt mechanische Allodynie und Kaltallodynie in CRPS II Patienten mit SMP. Noradrenalin wurde in das Territorium der Allodynie injiziert. A. Areal der Vasokonstriktion und der mechanischen Allodynie 20 min nach intradermaler Injektion von 2µg Noradrenalin bei einem Patienten, in dem die Schmerzen vorübergehend durch Blockade des Ganglion stellatum beseitig worden sind. B. Sequentielle quantitative sensorische Testung bei einen Patienten vor und nach intradermaler Injektion von 5µg Noradrenalin ohne Blockade des Ganglion stellatum. Dieser Patient hatte eine mechanische Allodynie (die Amplitude eines mechanischen Vibrationsreizes zur Erzeugung des Schmerzes war etwa 90µm, unten) und eine Kalthyperalgesie/-allodynie (Kaltschmerzschwelle etwa 15°C, oben). Die mechanische Allodynie (zunehmende Abnahme der Reizamplitude zur Schmerzerzeugung) und Kaltallodynie (weitere Abnahme der Kaltschmerzschwelle) nahmen etwa 20 Minuten nach Injektion von Noradrenalin zu. Die Hitzeschmerzschwelle änderte sich nicht. Nach Torebjörk et al (1995).

- Die Intensität spontaner Schmerzen und das Areal der mechanischen Hyperalgesie und Allodynie nehmen zu bei einer selektiven Aktivierung kutaner Vasokonstriktorneurone zur betroffenen Extremität während Ganzkörperkühlung in CRPS I Patienten mit SMP, aber nicht in CRPS I Patienten ohne SMP (Baron et al 2002). In den CRPS-Patienten mit SMP ist die Abnahme der spontanen und evozierten Schmerzen nach sympathischer Blockade signifikant stärker als die Veränderung der Schmerzen, die experimentell erzeugt werden können durch Veränderung der Aktivität in den kutanen Vasokonstriktorneuronen vom thermoregulatorischen heissen Zustand (keine oder niedrige Vasokonstriktoraktivität) zum thermoregulatorischen

kalten Zustand (hohe Vasokonstriktoraktivität) (44.0±9.1% vs 16.0±0.05 % [Schattschneider et al 2006]). Dieser Unterschied in der Abnahme der Schmerzen erklärt sich wie folgt: Ein kompletter Block des Sympathikus erfasst alle sympathischen Neurone zur befallenen Extremität; Ganzkörperwärmung und -kühlung verändern nur die Aktivität in den sympathischen Neuronen zur Haut. Hieraus muss geschlossen werden, dass die sympathisch-afferente Kopplung besonders in den tiefen somatischen Geweben (z.B. Skelettmuskel, Gelenk, Knochen) stattfindet und weniger in der Haut. Dieses korreliert mit der Beobachtung, dass die Schmerzen in den meisten CRPS-Patienten in die tiefen somatischen Gewebe projiziert werden. Nach Schattschneider et al (2006) werden etwa ein Drittel des SMP in die Haut projiziert und zwei Drittel in die tiefen somatischen Gewebe. Ausserdem ist die SMP Komponente quantitativ grösser im akuten (frühen) CRPS als im chronischen CRPS (Abb. 4; Schattschneider et al 2006).

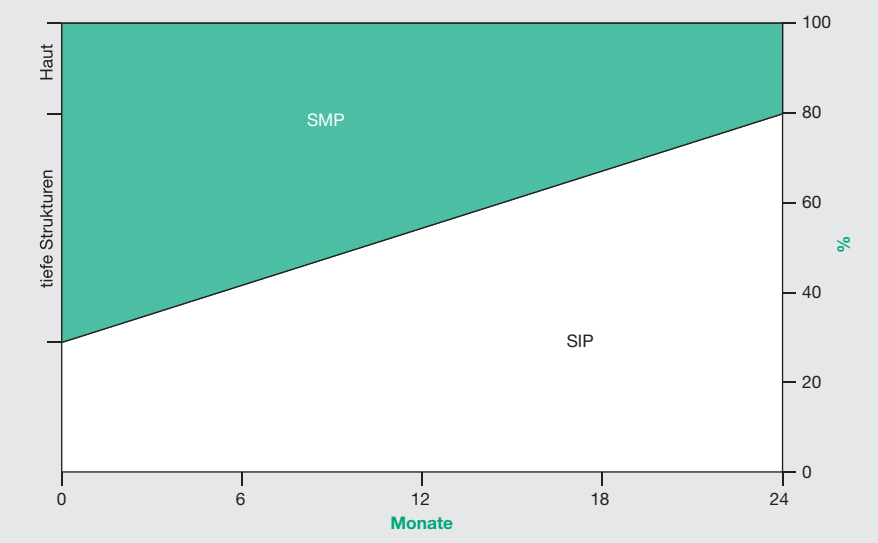

Abbildung 4 Komponenten von Schmerz bei CRPS I Patienten, die abhängen von der Aktivität in kutanen noradrenergen Neuronen (Haut SMP) oder von der Aktivität in sympathischen noradrenergen Neuronen zu tiefen somatischen Geweben (tiefer SMP) oder unabhängig sind von der sympathischen Aktivität (SIP) über den Verlauf des CRPS von 24 Monaten (nach Schattschneider et al 2006).

- In CRPS-Patienten mit SMP hält die Schmerzreduktion nach Blockade sympathischer Aktivität zur betroffenen Extremität durch Injektion eines Lokalanästhetikums zu den entsprechenden sympathischen paravertebralen Ganglien signifikant länger an als die Schmerzreduktion nach Injektion von Kochsalzlösung (Plazeboblock) (Abb. 5; Price et al 1998). Die Abnahme der Schmerzen nach Sympathikusblockade durch das Lokalanästhetikum überdauert die Blockade der Erregungsfortleitung um ein Vielfaches. Diese Abnahme der Schmerzen kann nicht einfach erklärt werden durch eine temporäre Blockade der Fortleitung der Aktivität in den sympathischen Neuronen. Die lange Dauer der Schmerzreduktion nach sympathischem Block spricht dafür, dass die Aktivität in den sympathischen Neuronen, die *zentralen*

Ursprungs ist, einen positiven Rückkopplungskreis über die afferenten Neurone aufrecht erhält (s. 6 in Abb. 1). Die Aktivität in den sympathischen Neuronen würde über die Erregung afferenter Neurone einen Zustand zentraler Übererregbarkeit von Neuronen im spinalen Hinterhorn aufrecht erhalten (Abb. 1), die entweder durch ein massives noxisches Ereignis oder andere Ereignisse eingeleitet worden ist. Die Höhe der afferenten Spontanaktivität, die diesen Zustand der Übererregbarkeit aufrechterhält, ist vermutlich niedrig. Die positive Rückkopplung und damit die zentrale Übererregbarkeit werden nach einem temporären sympathischen Block von wenigen Stunden abgeschaltet und können nicht sofort wieder angeschaltet werden, wenn nach dem Block die Aktivität in den sympathischen Neuronen und damit auch die sympathisch-induzierte afferente Aktivität wiederkehren. Wie oben erwähnt, läuft dieser positive Rückkopplungsmechanismus hauptsächlich über die tiefen somatischen Gewebe ab.

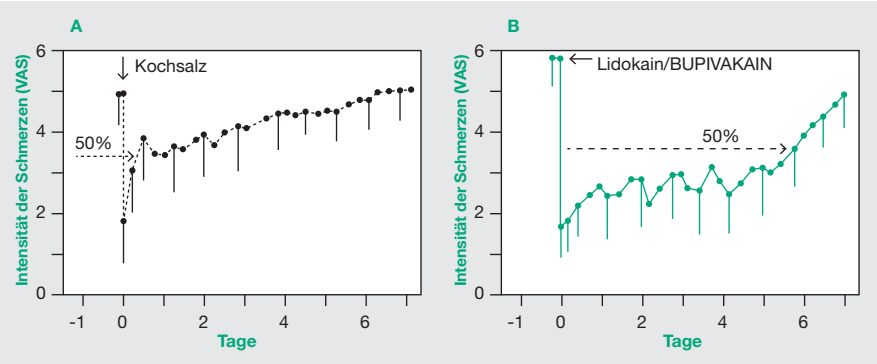

Abbildung 5 Sympathische Blockade mit einem Lokalanästhetikum in CRPS I Patienten mit SMP erniedrigt die Schmerzen signifikant über lange Zeit. Das Lokalanästhetikum oder Kochsalzlösung (als Kontrolle) wurden um die entsprechenden paravertebralen sympathischen Ganglien in der gleichen Gruppe von 7 CRPS I Patienten injiziert. Der Spontanschmerz wurde mit einer visuellen Analogskala wiederholt gemessen am Tag der Injektion und an 7 Tagen nach der Injektion. Beide Interventionen führten zu einer signifikanten Schmerzreduktion (s. 50 % Wert der Schmerzreduktion). Die Dauer der mittleren Schmerzreduktion um 50 % nach Injektion des Lokalanästhetikums war 6 Tage und signifikant länger als nach Injektion von Kochsalzlösung (6 Stunden [Placeboblock]). Die anfänglichen maximalen Werte der Schmerzreduktion nach dem Lokalanästhetikum und nach Kochsalz waren statistisch nicht unterschiedlich. Mittelwerte + mittlere Abweichung des Mittelwertes. Gekreuzte Doppeltblindstudie. Nach Price et al (1998).

Diese experimentellen Untersuchungen an CRPS-Patienten mit SMP zeigen, (1) dass die Aktivität in sympathischen Neuronen Schmerzen auslösen und aufrecht erhalten kann, (2) dass die Blockade der sympathischen Aktivität die Schmerzen reduzieren kann, (3) dass intrakutan injiziertes Noradrenalin die Schmerzen verstärken oder hervorrufen kann und (4) dass die primär afferenten Neurone zu den befallenen Geweben unter pathophysiologischen Bedingungen Adrenozeptoren exprimieren. Diese Beobachtungen sprechen dafür, dass die Kommunikation zwischen sympathischen postganglionären Neuronen und primär afferenten Neuronen der periphere Mechanismus für den SMP ist (Jänig 2009a). Ob diese periphere pathophysiologische Kommunikation nur zu nozizeptiven oder auch zu nicht-nozizeptiven afferenten Neuronen stattfindet, ist unklar, aber nach tierexperimentellen Untersuchungen wahrscheinlich. Ob

die Entwicklung eines SMP bei CRPS I Patienten (keine Nervenläsion!) abhängt von besonderen funktionellen Konstellationen des sympathischen Nervensystems (Veränderungen von Blutflüssen in Haut und tiefen somatischen Geweben, Ödem/Schwellung, trophischen Veränderungen), ist ebenso unklar, aber möglich.

So faszinierend und attraktiv die Idee des positiven Rückkopplungskreises über das efferente sympathische Nervensystem aus wissenschaftlicher und klinischer Sicht auch ist, dürfen die Mechanismen, die dem CRPS zugrunde liegen, nicht auf diesen Rückkopplungskreis reduziert werden, auch wenn seine Unterbrechung in vielen CRPS-Patienten Schmerzfreiheit und Abnahme oder Verschwinden der anderen pathophysiologischen Veränderungen nach sich zieht.

4. Sympathische Systeme der Haut

4.1. Kutane Vasokonstriktorneurone und Blutfluss durch die Haut

Bei Gesunden ist während Ganzkörperkühlung oder -erwärmung die Aktivität in den kutanen Vasokonstriktorneuronen erhöht oder erniedrigt mit Abnahme oder Zunahme des Blutflusses durch die Haut und Abnahme oder Zunahme der Hauttemperatur. Diese thermoregulatorischen Reflexe sind bei CRPS-Patienten in der betroffenen Extremität verändert. Patienten mit CRPS zeigen drei verschiedene pathophysiologische Reaktionsmuster der kutanen Vasokonstriktorneurone zur Hand der betroffenen Extremität während Ganzkörpererwärmung und -kühlung: Kühlung erzeugt entweder, 1. eine schwache oder keine Aktivierung, oder 2. eine starke Aktivierung oder 3. ein intermediäres Reaktionsmuster. Wärmung erzeugt korrespondierende Veränderungen in den Vasokonstriktorneuronen. Diese neuronalen Veränderungen führen zu den erwarteten Unterschieden der Hautemperatur und der Durchblutung der akralen Haut zwischen der betroffenen Extremität und der kontralateralen Extremität (Kontrolle). Bei extremen thermoregulatorischen Zuständen (erzeugt durch maximale Ganzkörperkühlung oder -erwärmung), wenn die Aktivität in den kutanen Vasokonstriktorneuronen maximal oder völlig gehemmt ist, ist der Unterschied in Temperatur und Durchblutung der akralen Haut zwischen betroffener und nichtbetroffener Extremität klein oder nicht vorhanden. Bei thermoregulatorisch neutralen Zuständen ist der Unterschied in Hauttemperatur (und Hautdurchblutung) zwischen den Extremen maximal und kann Temperaturwerte von bis zu 10°C erreichen (● in Abb. 6). Diese Temperaturunterschiede sind in gesunden Kontrollpersonen oder Patienten mit Schmerzen anderer Ätiologie nicht vorhanden (z.B. Patienten mit Schmerzen bei traumatischer oder diabetischer Neuropathie) (■ und ▲ in Abb. 6). Schwächere Aktivierungen der kutanen Vasokonstriktorneurone während Ganzkörperkühlung werden bei CRPS-Patienten besonders früh nach dem auslösenden Trauma und stärkere Aktivierungen besonders bei chronischen CRPS-Patienten gefunden (Wasner et al 2001).

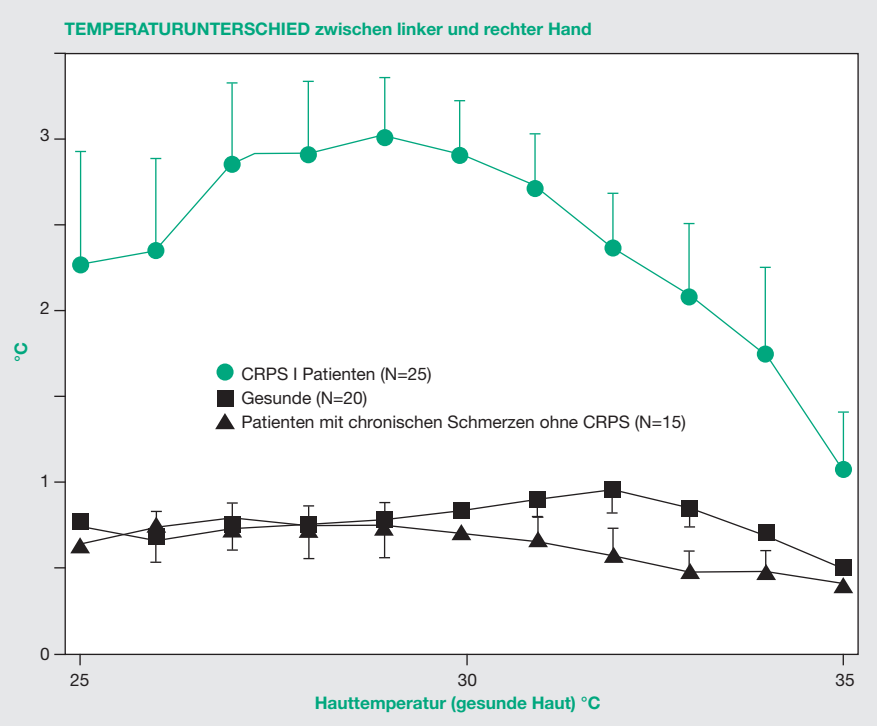

Abbildung 6 Thermoregulatorische Störung bei CRPS-Patienten. Mittlere absolute Seitenunterschiede der Temperatur der glatten Haut der Hand (Fingerkuppen) bei 25 Patienten mit CRPS I (●), bei 20 gesunden Kontrollpersonen (■) und in 15 Alters-parallelisierten Kontrollpatienten mit Extremitätenschmerzen anderer Ätiologie (▲) während eines kontrollierten thermoregulatorischen Zyklus mit Veränderung der Aktivität in den Hautvasokonstriktorneuronen. Patienten und Kontrollpersonen lagen in einem Thermoanzug, welcher mit Wasser von 12°C oder 50°C (Temperatur am Einfluss) durchströmt war, um den ganzen Körper zu kühlen oder wärmen. Diese Manöver führten zum Anstieg oder zur Abnahme der Aktivität in den kutanen Vasokonstriktorneuronen. Die Höhe der Gesamtvasokonstriktoraktivität zur Haut wurde indirekt ermittelt durch Messung der Hauttemperatur der nichtbetroffenen Extremität (rechte Seite bei den Kontrollpersonen) als Bezugswert. Eine Hauttemperatur auf der gesunden Seite von 25°C zeigt eine hohe, eine Hauttemperatur von 30°C eine mittlere und eine Hauttemperatur von 35°C eine fehlende Aktivität in den Vasokonstriktorneuronen zur Haut an (s. Abb. 8B). Mittelwert + mittlere Abweichung des Mittelwertes. Von Wasner et al (2001).

Tiefe Ein- und Ausatmung erzeugen bei Gesunden eine Vasokonstriktion bzw Vasodilatation in den Fingern durch Zunahme bzw Abnahme der Aktivität in den kutanen Vasokonstriktorneuronen. Die in- und expiratorisch erzeugten Blutflussschwankungen können bei CRPS-Patienten im frühen Stadium vermindert oder nicht mehr vorhanden sein (Wasner et al 1999). Der Ausfall der respiratorischen Modulation der vaskulären Perfusion der Haut ist keine Folge einer Schädigung der kutanen Vasokonstriktorneurone, weil sich die respiratorische Modulation nach einer erfolgreichen Behandlung des CRPS-Patienten wieder normalisiert und weil bei den meisten CRPS-Patienten gar keine Nervenläsion vorliegt. Die mechanistische Grundlage der Aktivierung der kutanen Vasokonstriktorneurone ist eine Kopplung im unteren Hirnstamm

(Medulla oblongata, Pons) zwischen dem neuronalen Netzwerk, welches die Atmung regelt, und dem neuronalen Netzwerk, welches die Hautdurchblutung regelt (Jänig 2006). Das kortikal erzeugte Signal, welches das respiratorische Netzwerk aktiviert und tiefe Inspiration und Expiration erzeugt, moduliert über dieses respiratorische Netzwerk die kutane Vasokonstriktoraktivität.

Die Veränderungen von Hautblutfluss und Hauttemperatur während beider Interventionen (thermoregulatorisch und respiratorisch erzeugte Änderungen der Aktivität in kutanen Vasokonstriktorneuronen) können nur durch zentrale Veränderungen erklärt werden, die sich niederschlagen in der Aktivität der kutanen Vasokonstriktorneurone, welche die distalen Teile der Extremität innervieren. Ähnliche Beobachtungen werden von Schürmann et al (2000) beschrieben: In Patienten, die nach Radiusfraktur CRPS entwickeln, sind die Reflexantworten kutaner Vasokonstriktorneurone auf tiefe Einatmung oder starke Kaltreize vermindert oder nicht mehr vorhanden im Vergleich zu Patienten mit Radiusfrakturen ohne CRPS. Entsprechend sind der arterielle Blutfluss, der isovolumetrische Venendruck und die kapilläre Filtrationskapazität bei diesen CRPS-Patienten erhöht (Schürmann et al 2001). Diese Beobachtungen am Patienten werden gestützt durch Experimente an Katzen, die zeigen, dass Nervenläsionen zu veränderten Reflexen in Hautvasokonstriktorneuronen auf Reizung von arteriellen Chemorezeptoren, arteriellen Barorezeptoren oder kutanen Nozizeptoren führen, aber nicht in Muskelvasokonstriktorneuronen. Die Differenzierung der Reflexmuster zwischen Haut- und Muskelvasokonstriktorneuronen (Jänig 2006) geht verloren, und Hautvasokonstriktorneurone verhalten sich ähnlich wie Muskelvasokonstriktorneurone. Dieser plastische Reflexwandel ist chronisch und kann Monate und Jahre nach Nervenläsion anhalten (Blumberg & Jänig 1985; Jänig & Koltzenburg 1991).

Die zentralen Veränderungen, die sich in den Reflexen in Hautvasokonstriktorneuronen bei CRPS-Patienten niederschlagen, finden in der Integration von supraspinalen Signalen (vom Hirnstamm und Hypothalamus) und Signalen in spinalen Reflexkreisen statt. Diese zentralen plastischen Veränderungen werden möglicherweise eingeleitet und aufrechterhalten durch die Aktivität in nozizeptiven afferenten Neuronen. Diese Idee wird unterstützt durch die Beobachtung, dass die thermoregulatorisch und respiratorisch erzeugten Veränderungen bei den CRPS-Patienten weitgehend (aber wohl nicht ausschliesslich) auf die betroffene Extremität beschränkt sind.

4.2. Sudomotorneurone und Schwitzen

Aktivierung von Schweissdrüsen geschieht nur über ihre cholinerge Innervation und nicht durch zirkulierende Substanzen oder lokale Mechanismen (obwohl die Letzteren das Schwitzen fördern oder abschwächen können). Deshalb können Hypo- oder Hyperhidrose in der befallenen Extremität von CRPS-Patienten nur durch eine erniedrigte oder erhöhte Aktivität in den Sudomotorneuronen, welche die Schweissdrüsen innervieren, erklärt werden, d.h. alle Veränderungen der Schweissdrüsenaktivität werden durch zentrale Mechanismen erzeugt. Experimentelle Untersuchungen an Katzen und Menschen zeigen, dass die zentralen Regulationen der Aktivität der Sudomotorneurone und der kutanen Vasokonstriktorneurone integriert sind: Hemmung der Aktivität in den Vasokonstriktorneuronen (z.B. durch periphere oder zentrale Warmreize) ist immer begleitet von einer Aktivierung der Sudomotorneurone. Dieses Reaktionsmuster ist bei akutem CRPS vorhanden, jedoch nicht bei Patienten mit akuten posttraumatischen Schmerzen ohne CRPS. Die neuronale Grundlage dieser reziproken Reflexorganisation beider Systeme liegt in der synaptischen Verknüpfung der Reflexkreise beider Systeme im Rückenmark, Hirnstamm und Hypothalamus (Jänig 2006). Während mentaler/emotionaler Reize werden beide Systeme allerdings beim Menschen über kortikale Systeme simultan aktiviert. Diese kortikal erzeugte Aktivierung tritt vermutlich besonders in kutanen Vasokonstriktor- und Sudomotorneuronen auf, welche die Hände und Füsse innervieren. Es erscheint deshalb auch nicht besonders überraschend, dass das Sudomotorsystem in CRPS-Patienten besonders betroffen ist.

5. Rolle der sympathischen Innervation in der Erzeugung von Ödem, Entzündung und trophischen Veränderungen

5.1. Ödem

Die Annahme, dass die Schwellung (Ödem) in CRPS-Patienten von der Aktivität in sympathischen Neuronen abhängt, fusst auf der Beobachtung, dass nach sympathischen Blockaden die Schwellung in der betroffenen Extremität abnehmen kann (siehe das Beispiel in Abb. 7 bei einer Patientin mit CRPS). Auf welche Weise solch ein Ödem von der Höhe und/oder dem Muster der Aktivität in den sympathischen Neuronen zu Blutgefässen (und/oder Lymphgefässen?) abhängt, ist unbekannt.

Es wird aber auch diskutiert, dass antidrom fortgeleitete Aktivität in peptidergen afferenten Neuronen mit unmyelinisierten (C) Fasern und/oder dünnen myelinisierten (Aδ) Fasern zum Ödem beitragen kann (siehe unterbrochenen Pfeil und 7 in Abb. 1). Diese Idee basiert auf folgenden Überlegungen (Willis 1999): (1) Kontinuierliche Aktivierung von Nozizeptoren sensibilisiert im spinalen Hinterhorn Interneurone, welche γ-Amino-Buttersäure (GABA) als Transmitter benutzen. (2) Erregung der GABAergen Interneurone erzeugt eine starke primär afferente Depolarisation der zentralen Endigungen der afferenten peptidergen Neurone im Hinterhorn des Rückenmarks. (3) Die präsynaptische Depolarisation erzeugt Impulsaktivität in den zentralen Endigungen der peptidergen afferenten Neurone, die antidrom in den afferenten Fasern zur Peripherie geleitet wird. (4) Die antidrom fortgeleiteten Impulse erzeugen durch Freisetzung des Peptids Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP) eine arterioläre Vasodilatation und

durch Freisetzung des Peptids Substanz P eine venoläre Plasmaextravasation in den peripheren Geweben und könnten daher auch das Ödem erklären (Jänig & Baron 2002 und 2003). Die afferent erzeugte arterioläre Vasodilatation und die venoläre Plasmaextravasation werden auch als neurogene Entzündung bezeichnet. In vielen Patienten mit CRPS breitet sich das Ödem vom Gebiet des ursprünglichen Traumas über die gesamte distale Extremität aus; in einigen CRPS-Patienten kann es auch an der kontralateralen Extremität in einem Gebiet auftreten, das dem Trauma an der befallenen Extremität entspricht (Maleki et al 2000). Diese Ausbreitung des Ödems spricht für eine zentralnervöse Ursache.

Die temporäre Blockade der sympathischen Aktivität (und möglicherweise der antidrom fortgeleiteten Aktivität in den peptidergen afferenten Neuronen) scheint einen Circulus vitiosus (positive Rückkopplung) zu unterbrechen, der die Schwellung aufrechterhält (siehe 6 in Abb. 1). Der Mechanismus dieser positiven Rückkopplung ist unbekannt. Die Abnahme der Schwellung bei CRPS-Patienten nach zentralnervös angreifenden Therapien (z.B. der Spiegeltherapie oder der Therapie mit optischen Prismen; Bultitude & Rafal 2010; McCabe & Blake 2008; Moseley 2004 und 2005; Moseley et al 2008, Sumitani 2007) spricht auch für einen zentralnervösen Mechanismus, der über die sympathische und/oder die peptiderge afferente Innervation vermittelt wird.

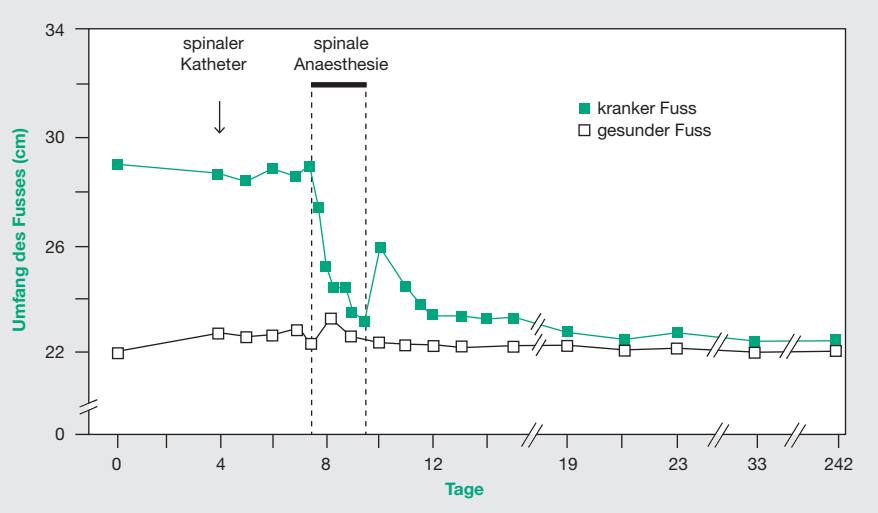

Abbildung 7 Spinalanästhesie verringert das Ödem einer Patientin mit CRPS I. 15 Jahre alt; 3 Monate nach einem Trauma am Fuss. Kein Spontanschmerz, kutane Hyperalgesie oder Allodynie, aber tiefe Hyperalgesie. Implantation eines Spinalkatheters auf der segmentalen Ebene thorakal T10 am Tag 4. An den Tagen 7-8 spinale Anästhesie für 43 Stunden mit 1.4 ml 0.5 % Bupivacain/h. Anstieg der Hauttemperatur des Fusses auf 36°C (welches eine vollständige Abnahme der Aktivität in den kutanen Vasokonstriktorneuronen anzeigt). Signifikante Abnahme der Schwellung innerhalb eines Tages und vollständiges Verschwinden nach Beendigung der Spinalanästhesie zusammen mit anderen Symptomen des CRPS I. Die Abnahme der Schwellung wurde zurückgeführt auf die temporäre Abnahme der Aktivität in den sympathischen Neuronen. Gleiche Ergebnisse wurden bei Sympathikusblockaden beschrieben. Es kann allerdings nicht ausgeschlossen werden, dass antidrom fortgeleitete spontane Impulsaktivität in peptidergen primär afferenten Neuronen mit unmyelinisierten Axonen, die präkapilläre Vasodilation und venoläre Plasmaextravasation erzeugen, geblockt worden ist. Siehe Text. Ordinate: Umfang des Fusses der befallenen und der gesunden unteren Extremität. Modifiziert aus Blumberg et al (1994).

5.2. Entzündung

Die Idee, dass sterile entzündliche Prozesse bei CRPS-Patienten in der betroffenen Extremität stattfinden, besonders in den tiefen somatischen Geweben einschliesslich der Knochen, geht auf Paul Sudeck zurück. Sudeck glaubte, dass dieses Syndrom eine «entzündliche Knochenatrophie» ist (Sudeck 1902 und 1931). Die Knochenszintigraphie zeigt periartikuläre Aufnahme von Markersubstanzen bei akutem CRPS; Synoviabiopsien und szintigraphische Untersuchungen mit radioaktiven Immunglobulinen zeigen Proteinextravasation, Hypervaskularität und Infiltration von neutrophilen Lymphozyten. In der Flüssigkeit von artifiziell erzeugten Hautblasen sind die Konzentrationen von Zytokinen (IL-6, TNF-α) und Tryptase (ein Mass der Mastzellaktivität) in der betroffenen Extremität angestiegen im Vergleich zur Kontrollextremität (siehe Bruehl 2010; Marinus et al 2011).

Diese Befunde an CRPS-Patienten werden tierexperimentell unterstützt, die zeigen, dass das sympathische Nervensystem die Intensität eines entzündlichen Prozesses beeinflussen kann, und in klinischen Studien, die zeigen, dass sympathische Blockaden Schmerzen, Schwellung und Entzündung abschwächen können (Blumberg et al 1994; Jänig & Levine 2006). Die Mechanismen, die der Entstehung und Aufrechterhaltung entzündlicher Vorgänge sowie der Rolle der sympathischen postganglionären Neurone und der primär afferenten peptidergen Neurone in ihnen zugrunde liegen, sind wenig erforscht. In jedem Falle scheinen hier periphere und zentralnervöse Prozesse beteiligt zu sein (siehe Marinus et al 2011).

5.3. Trophische Veränderungen

Die z.T. sehr prominenten trophischen Veränderungen können abnehmen oder verschwinden nach Blockade der sympathischen Innervation; d.h. sie scheinen von dieser Innervation abzuhängen. Ihre zugrunde liegenden Mechanismen sind unklar. Ähnliche oder vergleichbare trophische Veränderungen der Haut, subkutaner Gewebe und tiefer somatischer Gewebe werden auch in den Übertragungszonen viszeraler und tiefer somatischer Schmerzen beobachtet. Auch hier wird vermutet, dass diese Gewebeveränderungen (einschliesslich der Ödeme) von der sympathischen Innervation und der Innervation durch afferente Neurone mit dünnen (unmyelinisierten und dünnen myelinisierten) Axonen abhängen. Die Signalübertragungen von den peripheren (afferenten und postganglionären sympathischen) Axonen auf die Effektorgewebe und in den spinal vermittelten Reflexwegen sind weitgehend unerforscht (siehe Jänig 1993 und 2011a,b).

6. Somatomotorische Veränderungen

Die somatomotorischen Veränderungen kamen erst spät in den Fokus der Forschung über das CRPS. Etwa 50 % der Patienten mit CRPS I zeigen eine Abnahme des Bewegungsbereiches und der Kraftentwicklung, eine Zunahme des physiologischen Tremors der befallenen Extremität, eine veränderte sensomotorische Perzeption des Körpers und eine reduzierte motorische Kontrolle der befallenen Extremität (Deuschl et al 1991; Harden et al 2001; Schwartzman & Kerrigan 1990; van Hilten et al 2005). Diese motorischen Störungen können bis zur Myoklonie und Dystonie gehen (van Rijn

et al 2007; Harden et al 2001; Swart et al 2009; van Hilten et al 2005). Die motorischen Störungen können nicht durch periphere Prozesse erzeugt werden (z.B. durch den Einflusses des sympathischen Nervensystems auf die neuromuskuläre Übertragung oder auf die Kontraktilität der Muskulatur [Jänig 1990], durch nozizeptive somatomotorische Reflexaktivitäten). Sie sind zentralen Ursprungs und Folge der plastischen Veränderungen in den somatosensorischen, motorischen und prämotorischen Cortices. Weitergehende kinematische quantitative Analysen von Bewegungsabläufen bei CRPS-Patienten und Untersuchungen mit bildgebenden Verfahren zeigen, dass die zentrale sensorisch-motorische Integration gestört ist (Maihöfner et al 2007). Global handelt es sich um eine Fehlanpassung zwischen den sensorischen Rückmeldungen von den befallenen Geweben und den zentralen motorischen Systemen. Hieran sind verschiedene Kortexareale beteiligt, wie sensorische Kortexe, motorischer und prämotorischer Kortex, supplementärer motorischer Kortex und parietaler Kortex. Die Folge dieser zentralen Störungen ist Fehlprogrammierung des Ablaufs und der Ausführung von Bewegungsabläufen. Weiterhin wurden klinisch Neglect-ähnliche Phänomene und Störungen der Perzeption der befallenen Extremität bei CRPS-Patienten beschrieben (Harden et al 2001; Lewis et al 2007 und 2010; McCabe et al 2003a; Moseley 2004). Die Veränderungen der Motorik, die bei den CRPS-Patienten beschrieben werden, sind dramatische Belege für die Hypothese, dass dieses Syndrom durch zentralnervöse Fehlregulationen erzeugt wird.

7. Auslösende Ereignisse

Die klinische Phänomenologie von CRPS I steht in keinem Verhältnis zu der Schwere der traumatischen Ereignisse, die dieses Syndrom auslösen können. CRPS kann sich entwickeln, weiter bestehen oder sich verschlimmern, obwohl die durch das Trauma erzeugten lokalen Veränderungen abgeheilt sind. In etwa 10 % der CRPS-Patienten scheint kein offensichtliches auslösendes Ereignis vorzuliegen. CRPS einer Extremität kann durch Ereignisse in den Viszera oder im Zentralnervensystem (Abb. 1) ausgelöst werden. Es wird diskutiert, ob Prozesse im präfrontalen, frontalen und parietalen Kortex, die korreliert sind mit psychosozialen Veränderungen, die Klinik eines CRPS fördern oder auslösen können. Diese klinischen Beobachtungen zeigen, dass die Mechanismen, die einem CRPS zugrunde liegen, kaum reduziert werden können auf periphere Prozesse (z.B., sympathisch-afferente Kopplung, entzündliche Prozesse, chronische Reizung von Nozizeptoren, entzündliche Erkrankung primär afferenter Neurone mit langsam leitenden Axonen [small fiber disease] usw.), so prominent diese Prozesse gelegentlich auch sein mögen.

8. Schmerz, Kortex, Motorik und Gewebeveränderungen

Neuere Untersuchungen an CRPS-Patienten zeigen, dass die nicht-schmerzhaften somatosensorischen Veränderungen, Schmerzen, motorische Störungen und Veränderungen in den peripheren Geweben, die durch das sympathische Nervensystem oder das peptiderge afferente System vermittelt werden, Folgen zentralnervöser Veränderungen sein können. Folgende Beobachtungen sind beschrieben worden[1]:

- Die subjektive visuelle Körpermittellinie ist bei CRPS-Patienten zur befallenen Extremität verschoben. Verschiebung der Mittellinie zur gesunden Seite bei diesen Patienten durch visuelle Prismen führt zur Abnahme der Schmerzen, der motorischen Störungen, des Ödems und der Diskoloration der Haut der betroffenen Extremität (Sumitani et al 2007; Bultitude & Rafal 2010).

- Ambivalente visuelle Reize (mit dem Neckerwürfel oder dem Enten-Hasen-Paradigma) können bei CRPS-Patienten die spontanen Schmerzen verstärken, die sympathisch vermittelte Abnahme der Hautdurchblutung in der befallenen Extremität auslösen und Dystonie der befallenen Extremität erzeugen. Diese Veränderungen sind miteinander korreliert (Cohen et al 2012; Hall et al 2011).

- Die visuelle Spiegeltherapie erniedrigt bei CRPS-Patienten die Schmerzen und das Ödem in der befallenen Extremität und verringert die Temperaturdifferenz zwischen den Extremitäten (McCabe & Blake 2008). Eine erweiterte Spiegeltherapie von CRPS-Patienten, in der vor der Spiegelbewegung der befallenen Extremität eine Phase der Erkennung der Handlateralität und eine Phase der vorgestellten (imaginierten) Bewegung der befallenen Extremität liegen, führt zu signifikanter Abnahme der Schmerzen und des Umfanges eines Fingers (Abnahme des Ödems) der befallenen Extremität im Vergleich zu CRPS-Patienten, die konventionell behandelt werden (siehe Abb. 8 und Abschnitt 9.2; Moseley 2004 und 2005).

- Die Veränderung der Verarbeitung taktiler Reize bei CRPS-Patienten ist korreliert mit einer Abnahme der Hauttemperatur (Zunahme der kutanen Vasokonstriktoraktivität). Diese Veränderungen sind abhängig von der Position des befallenen Armes im Vergleich zum Rumpf (ipsilateral, kontralateral; das heisst von der Position der Extremitäten im extrapersonalen Raum und nicht von der somatotopen Abbildung im neuronalen Raum): sie treten in der gesunden Extremität auf und verschwinden weitgehend in der kranken Extremität, wenn beide Extremitäten gekreuzt werden (Moseley et al 2009).

- Die Vorstellung von Bewegungen («motor imaginery») kann bei CRPS-Patienten Schmerzen und Schwellung von Fingern auslösen (Moseley et al 2008).

1 Ich möchte den Leser auf die ausführlichen und sorgfältig dokumentierten Fallberichte und ihre mechanistsischen Interpretationen in Bultitude & Rafal (2010), Sumitani et al (2007) und McCabe & Blake (2008) hinweisen, welche die zentrale Theorie der Entstehung von CRPS untermauern.

Diese und andere Messungen sprechen dafür, dass die oben aufgeführten Veränderungen, die typisch sind für CRPS-Patienten, zentralen Ursprungs sind. Folgendes wird diskutiert: Die Anpassung der propriozeptiven afferenten Rückmeldungen vom muskuloskeletalen System und vermutlich der interozeptiven Rückmeldungen (in afferenten Neuronen mit dünnen myelinisierten und unmyelinisierten Axonen [Jänig & Baron 2011]) von den Geweben an die kortikalen und subkortikalen Zentren ist gestört. Es handelt sich besonders um Zentren, die Informationen verschiedener sensorischer Modalitäten integrieren (besonders des somatosensorischen und des visuellen Systems). Diese Zentren sind eingebunden in die Erzeugung der Empfindungen und Wahrnehmungen des Körpers und in die Regulation der Somato- und Viszeromotorik.

Eine wichtige Rolle in diesen Fehlanpassungen und Fehlverarbeitungen der afferenten Informationen von den Körpergeweben bei CRPS-Patienten scheint z.B. der hintere parietale Kortex zu spielen. Auf dieses Kortexareal konvergieren die Aktivitäten von den verschiedenen Sinnesmodalitäten (z.B. vom somatosensorischen System einschliesslich des propriozeptiven Systems und vom visuellen System) und die Efferenzkopien der motorischen Signale. Es ist wichtig für die neuronale Abbildung des extrapersonalen Raumes (siehe Moseley et al 2009). Eine Läsion dieses Kortexareals führt zum Hemineglekt. Bei CRPS-Patienten (die keine kortikalen Läsionen haben) sind Hemineglekt-ähnliche klinische Bilder beobachtet worden (Galer & Jensen 1999; Lewis et al 2007 und 2010).

9. Diagnostische und therapeutische Prinzipien von CRPS: eine mechanistische Sicht

9.1. Klinische Kriterien der Diagnose

Die Diagnose von CRPS fusst hauptsächlich auf klinischen Kriterien, weil es keine vergleichbaren Goldstandards und keine absoluten Tests gibt, die spezifisch für CRPS sind. Es ist schwierig, CRPS von anderen Schmerzsyndromen der Extremitäten zu unterscheiden, und nicht möglich vorherzusagen, welcher Patient nach einem akuten Trauma ein CRPS entwickeln wird. Das heisst, dass es bisher keine Prädiktoren für die Entwicklung von CRPS gibt. Das ist nicht besonders überraschend vor dem Hintergrund der oben entwickelten Hypothese, dass CRPS eine Erkrankung des ZNS ist und in seiner Entwicklung nicht mit bestimmten Traumen kausal in Verbindung gebracht werden kann. Das Gemeinsame des chronischen CRPS-Syndroms und anderer potentiell generalisierender chronischer Schmerzsyndrome (Jänig & Baron 2011) ist, dass ihre Mechanismen nicht definiert werden können durch periphere noxische Ereignisse, von denen fälschlicherweise geglaubt wird, dass sie die Schmerzen erzeugen und aufrecht erhalten (z.B. durch die Aktivität sensibilisierter Nozizeptoren) (Mayer & Bushnell 2009).

Tabelle 2A zeigt einen diagnostischen Algorithmus für CRPS, der zum Teil in den zugrunde liegenden Mechanismen verankert ist (Bruehl et al 1999; Harden et al 1999 und 2010a). Man muss zwischen Kriterien für die klinische Anwendung und Kriterien für die Anwendung in der Forschung unterscheiden. Für die klinische Diagnose und

damit für den Patienten ist es wichtig, Tests mit einer hohen Sensitivität bei einer mittleren Spezifität zu haben (z.B. 0.85 vs. 0.60, Tabelle 2A). Für die Forschung muss man eine hohe Spezifität erreichen, damit gewährleistet ist, dass die Untersuchungen an einer präzise diagnostizierten Population von Patienten stattfindet (z.B. 0.7 vs. 0.96, Tabelle 2A).[2]

A. DIAGNOSTISCHE KRITERIEN UND UNTERSUCHUNGEN FÜR CRPS

Kategorien klinischer Befunde oder Symptome

1. Positive sensible Veränderungen
- Spontanschmerz
- Mechanische Hyperalgesie
- Thermische Hyperalgesie
- Tiefe somatische Hyperalgesie

2. Vaskuläre Veränderungen
- Vasodilatation
- Vasokonstriktion
- Hauttemperatur Asymmetrien
- Veränderung der Hautfarbe

3. Ödem, Schwitzen
- Schwellung
- Hyperhidrose
- Hypohidrose

4. Motorische (M) und trophische Veränderungen (T)
- Motorische Schwäche (M)
- Tremor (M)
- Dystonie (M)
- Koordinationsdefizit (M)
- Veränderung von Haaren und Nägeln (T)
- Hautatrophie (T)
- Gelenkssteifheit (T)
- Subkutane Gewebeveränderungen (T)

Interpretation

Klinische Anwendung

≥1 Symptome von je ≥3 Kategorien
UND ≥1 Zeichen zur Untersuchungszeit
in je ≥2 Kategorien
*Sensitivität **0.85**, Spezifität **0.60***

Anwendung in der Forschung

≥1 Symptome in jede der 4 Kategorien
UND ≥1 Zeichen zur Untersuchungszeit
in je ≥2 Kategorien
*Sensitivität **0.70**, Spezifität **0.96***

B. DIAGNOSTISCHE UNTERSUCHUNGEN FÜR CRPS

	Sensitivität	*Spezifität*
1. Einfache Radiographie (nur chronisches CRPS)	0.73	0.57
2. 3 Phasenknochenszintigraphie (nur akutes CRPS)	0.97	0.86[1]
3. Quantitative sensorische Testung	hoch	niedrig
4. Temperaturdifferenz (während symp. Aktivität)	0.76	0.93
5. MRI (Haut, Gelenke usw.)	0.91	0.17
6. Magnetencephalographie, funktionell MRI (korticale Reorganisation)	nicht bekannt (vermutlich nicht sinnvoll)	niedrig

[1] Frühe Unterscheidung von normalen post-traumatischen Veränderungen schwierig
MRI, magnet resonance imaging

Tabelle 2 Diagnostische Kriterien und diagnostische Tests für CRPS.

A. Diagnostische Kriterien: Kategorien klinischer Zeichen und Symptome. Diese diagnostischen Kriterien gehen auf Stanton-Hicks et al (1995) zurück und wurden von Bruehl, Harden und Mitarbeitern erweitert und modifiziert (Bruehl et al 1999; Harden et al 1999 und 2010a,b), um eine grössere Spezifität für die klinische Diagnose und eine grössere Sensitivität für die Forschung zu erreichen. B. Diagnostische Tests für CRPS. Nach Baron (2009).

2 Die Sensitivität diagnostischer klinischer Kriterien oder einer Gruppe von Kriterien ist die Fähigkeit, Personen mit einer bestimmten Erkrankung vollständig zu erfassen; sie ist definiert als das Verhältnis der Patienten mit positivem Testergebnis zu den Patienten, die tatsächlich erkrankt sind. Die Spezifität ist die Fähigkeit, ausschliesslich Patienten mit einer bestimmten Erkrankung zu erfassen; sie ist definiert als das Verhältnis der Personen mit negativen Testergebnissen zu den Nichtkranken.

Diagnostische Tests, welche die (klinische) Diagnose von CRPS unterstützen, sind in Tabelle 2B aufgeführt. Diese quantitativen Tests haben unterschiedliche Sensitivitäten und Spezifitäten und sind in Baron (2006 und 2009) und Jänig & Baron (2010) beschrieben und diskutiert worden.

9.2. Ansätze zur Therapie von CRPS

Jede Therapie von CRPS (und anderer chronischer Schmerzsyndrome) sollte in den möglichen peripheren und zentralen Mechanismen dieser Erkrankung verankert sein. Angesichts lückenhafter Kenntnisse über diese Mechanismen ist es nicht besonders überraschend, dass viele Behandlungen auf Grund praktischer Erfahrungen durchgeführt werden, d.h. sie sind empirisch. Es gibt leider nur wenige schlüssige («evidence-based») quantitative klinische Studien zur Therapie von CRPS.

Die oben diskutierten neuronalen Mechanismen von CRPS sprechen aber eindeutig dafür, dass die therapeutischen Interventionen in der Peripherie des Körpers (an der betroffenen oder kontralateralen Extremität) oder im zentralen Nervensystem erfolgen sollten. Das betrifft die interventionellen, «psychologischen», physikalischen, pharmakologischen Therapien und andere Therapien. Einige dieser Therapien sind in der Tat an den zugrunde liegenden Mechanismen orientiert! Dieses trifft zu für die Spiegeltherapie (das Spiegel-Bild-Programm) (Abb. 8), die Blockaden der sympathischen Aktivität zur befallenen Extremität und verschiedene Verfahren physikalischer und manueller Therapien. Physikalische Therapien wirken z.B. auf die peripheren Gewebe und beeinflussen gewissermassen die verschiedenen Integrationszentren im Gehirn (Rückenmark, Hirnstamm, Hypothalamus, Grosshirn) durch Reizung der dünnen myelinisierten (Aδ-) und unmyelinisierten (C-) Afferenzen, welche die Haut oder tiefen somatischen Gewebe innervieren und die mechanischen, thermischen und metabolischen (einschliesslich potentiell noxischen) Zustände dieser Gewebe registrieren (Jänig 2009b). Diese Therapien tragen bei zur Korrektur der Fehlanpassung zwischen afferenter Aktivität von den Geweben (und diese schliesst die nozizeptive als auch nicht-nozizeptive afferente Aktivität ein) und den «neuronalen Programmen», welche die Somatosensorik, die Somatomotorik und die vegetative Motorik zu den betroffenen Geweben regulieren. Die Korrektur dieser potentiellen Fehlanpassungen findet auf allen Integrationsebenen statt und führt zu normalen somatischen Empfindungen (einschliesslich Abnahme der Schmerzen), normaler Perzeption der betroffenen Extremität (als zum Körper zugehörig), normalen motorischen Reaktionen und normalen physiologischen Regulationen vegetativer Parameter durch das sympathische Nervensystem (z.B. Blutfluss durch die Haut, Schwitzen, Abnahme des Ödems).

Viel versprechend und aufregend ist in diesem Zusammenhang die Entwicklung der Spiegeltherapie und ähnlicher Therapien zur Behandlung von CRPS, die von Moseley und McCabe und Mitarbeitern entwickelt und propagiert werden (McCabe et al 2003 und 2008; Moseley 2004, 2005 und 2006; siehe Abb. 8). Diese therapeutischen Ansätze befinden sich noch in der Entwicklung und in der experimentellen Phase. Sie beeinflussen die kortikalen neuronalen Netzwerke, in denen die Interozeption des Körpers, die Exterozeption (Somatosensorik, visuelles System) und die Somatomotorik repräsentiert sind. Diese neuronalen Netzwerke sind genau aufeinander abgestimmt und an den kontinuierlichen afferenten Rückstrom von den Körpergeweben

und aus der Umgebung des Körpers angepasst. Diese kortikale Integration ist die Voraussetzung für die Perzeption unseres Körpers als Einheit. Störungen dieser Integration können nach peripheren oder zentralen Läsionen (z.B. nach Schlaganfällen oder Amputationen) und beim chronischen CRPS auftreten. Diese Störungen schliessen Fehlanpassungen zwischen den afferenten Rückmeldungen von den betroffenen Körpergeweben und den kortikalen neuronalen Netzwerken ein und drücken sich dann klinisch in den beschriebenen Veränderungen der Somatosensorik, Somatomotorik und vegetativen Motorik aus. Ein herausragendes Merkmal sind die Schmerzen. Die Idee der therapeutischen Ansätze von McCabe, Moseley und Mitarbeitern ist, bei CRPS-Patienten die veränderte kortikale Integration und die Fehlanpassung zwischen afferenten Rückmeldungen und somato-senso-motorischen Netzwerken gewissermassen «zu reparieren», um auf diese Weise die Schmerzen zu reduzieren.

Als Beispiel soll hier exemplarisch ein neuer therapeutischer Ansatz von Moseley beschrieben werden (Abb. 8). In diesem Ansatz führten Patienten mit chronischem CRPS I einer oberen Extremität ein Trainingsprogramm durch, welches aus der Einübung bestimmter Bewegungen der befallenen Hand bestand (nach Moseley «motor imaginary program» MIP). Dieses Programm bestand aus drei zeitlich aufeinander folgenden Teilen von je 2 Wochen:

1. In Woche 1 und 2 mussten die Patienten die Lateralität (rechts/links) einer aufgezeichneten Hand erkennen (für 10 min/wache Stunde über 2 Wochen).

2. In Woche 3 und 4 mussten sich die Patienten aufgezeichnete Handbewegungen vorstellen, ohne diese Bewegungen durchzuführen (für 15 min/wache Stunde über 2 Wochen).

3. In Woche 5 und 6 mussten die Patienten aufgezeichnete Spiegelbewegungen mit beiden Händen durchführen, wobei die befallene Hand unsichtbar war und die gesunde Handbewegung gespiegelt sichtbar war (für 10 min/wache Stunde über 2 Wochen).

Gemessen wurden der Spontanschmerz mit einer neuropathischen Schmerzskala und der Umfang vom 2. und 3. Finger der Hände. Als Kontrollgruppe dienten CRPS I Patienten, die herkömmlich physiotherapeutisch behandelt wurden.

Spontanschmerz und Fingerumfang nahmen in den CRPS I Patienten während und nach der Behandlung mit dem MIP signifikant ab (rot in Abb. 8), jedoch nicht in der Kontrollgruppe von CRPS-Patienten (blau in Abb. 8). Beide Parameter nahmen auch in der Kontrollgruppe von CRPS I Patienten ab, wenn diese dem MIP unterzogen wurden (grün in Abb. 8). Der therapeutisch positive Effekt überdauerte die MIP Prozedur um Wochen.

Dieser quasi experimentelle Ansatz zur Therapie von CRPS unterstützt die Hypothese, dass CRPS eine Erkrankung des ZNS ist und dass die zentralnervösen Veränderungen durch gezielte Verhaltenseingriffe rückgängig gemacht werden können, was dann zu einer normalen somatischen und vegetativen Motorik und Somatosensorik

und zur Abnahme der Schmerzen führt. Die von McCabe und Moseley gewählten Ansätze sind natürlich zum Teil noch in der experimentellen Erprobung und aufwändig. Sie werden aber wegweisend sein für die Entwicklung zukünftiger neuer Therapien von CRPS-Patienten und vermutlich anderer chronischer Schmerzpatienten.

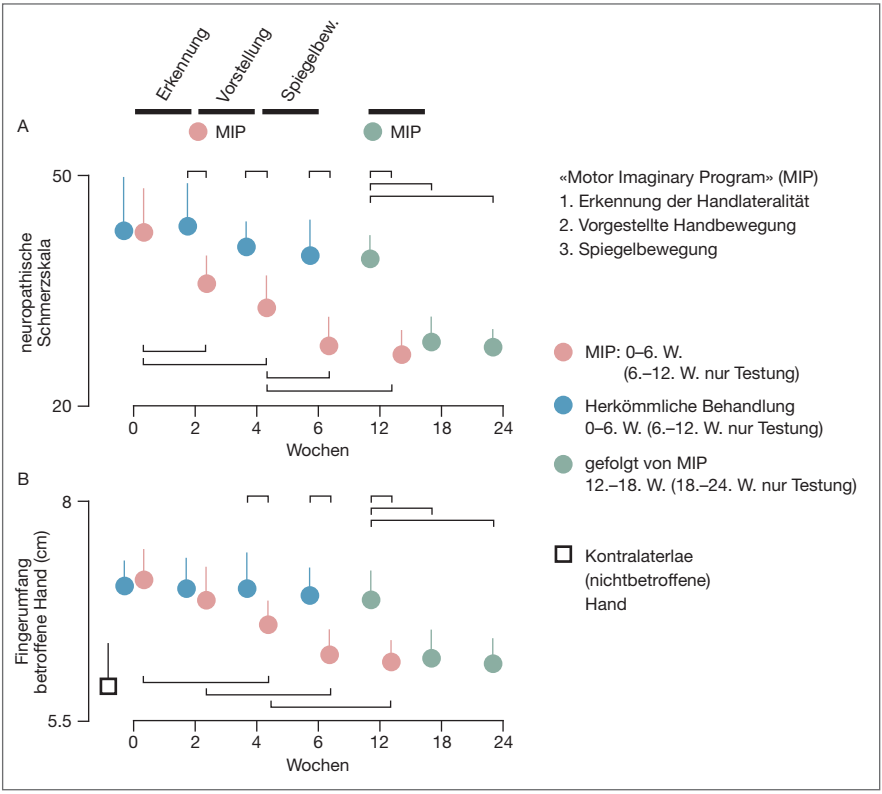

Abbildung 8 Erkennung von Handlateralität, Vorstellung von Handbewegungen und Spiegelbewegungen («motor imaginary program» [MIP]) als therapeutische Anwendung bei Patienten mit chronischem CRPS I. Die Einschlusskriterien waren Patienten, die einen komplikationslosen Bruch eines Handgelenkes vor 6 Monaten hatten und bei denen ein CRPS I diagnostiziert worden ist nach den Kriterien von Bruehl et al (1999) (s. Tabelle 2A). Patienten wurden nicht eingeschlossen, wenn an ihnen erfolgreich eine Schmerztherapie mit regionaler intravenöser sympathischer Blockade durchgeführt worden ist, wenn andere pathologische Veränderungen der Extremität mit Schmerzen vorlagen, wenn Störungen des motorischen oder visuellen Systems oder andere neurologische Störungen (einschliesslich Dyslexie) vorlagen, wenn psychopathologische Veränderungen diagnostiziert worden sind oder wenn eine invasive Schmerztherapie durchgeführt worden ist. 13 Patienten waren eingeschlossen: 7 Patienten wurden initial der MIP-Gruppe zugeordnet und 6 Patienten der Kontrollgruppe (herkömmliche konservative Schmerztherapie). Nach 12 Wochen wurde die Kontrollgruppe in das MIP-Programm genommen. A. Spontanschmerz wurde mit der neuropathischen Schmerzskala gemessen. B. Der Umfang des Ansatzes des zweiten und dritten Fingers wurde gemessen. Das MIP-Programm bestand aus folgenden Komponenten: je 2 Wochen Erkennen der Lateralität der Hand (Erkennung), Vorstellung einer Handbewegung (Vorstellung) und Spiegelbewegung. Horizontale Klammern zeigen die signifikanten Unterschiede an ($P<0.05$, post hoc Scheffé Test). Modifiziert von Moseley (2004).

Verschiedene Formen herkömmlicher interventioneller Therapien (Blockade der sympathischen Innervation, Rückenmarkstimulation, physikalische und manuelle Therapien) und pharmakologischer Therapien sind in Baron (2006 und 2009) und Jänig & Baron (2010) diskutiert worden.

10. Zusammenfassung

Klinische Beobachtungen und experimentelle Untersuchungen am Menschen und Tier sprechen dafür, dass CRPS primär eine Erkrankung des Zentralnervensystems ist (Abb. 9):

1. CRPS-Patienten zeigen Veränderungen im somatosensorischen System, im sympathischen Nervensystem und im somatomotorischen System. Diese Veränderungen widerspiegeln sich in der Perzeption taktiler, thermischer und noxischer Reize, in der Regulation vom kutanen Blutfluss und Schwitzen und in der Regulation der Motorik. Sie weisen darauf hin, dass die zentralen Repräsentationen dieser Systeme verändert sind (s. Boxen in Abb. 9 und fett umrandete Boxen in Abb. 1).

2. Die peripheren Veränderungen (vaskuläre Veränderungen, Entzündung, Ödem, trophische Veränderungen, sympathisch-afferente Kopplung, veränderte primär afferente Neurone) können nicht unabhängig von den zentralen Veränderungen betrachtet werden. Zentrales Nervensystem und Körpergewebe interagieren miteinander über multiple afferente und efferente Signale. Obwohl die Art dieser Interaktion z.T. noch unbekannt ist, wird postuliert, dass eine Fehlanpassung zwischen afferenten und efferenten Signalen auf den verschiedenen Ebenen der Integration der afferenten and efferenten Repräsentationen des Körpers im Zentralnervensystem die veränderten sensorischen, vegetativen und somatomotorischen Reaktionen bewirken.

3. Diese mechanistische Interpretation vom CRPS lässt fraglich erscheinen, ob dieses Syndrom kausal auf einen Mechanismus in der Peripherie oder im Zentralnervensystem reduziert werden kann. Wir wissen nicht, warum sich CRPS I entwickeln kann nach trivialen Traumen oder Traumen, die entfernt sind von der betroffenen Extremität, nach Immobilisation einer Extremität oder als Folge von Prozessen im Vorderhirn. Wir werden lernen müssen, warum bei CRPS-Patienten mit SMP wenige vorübergehende Blockaden (manchmal nur eine Blockade) der sympathischen Innervation zu der betroffenen Extremität häufig zu lang anhaltenden (oder permanenten) Schmerzreduktionen führen können und zum Verschwinden der anderen Veränderungen, die das CRPS charakterisieren.

4. Durch Anwendung von bildgebenden Verfahren wird herausgearbeitet, welche zentralen (kortikalen und subkortikalen) Veränderungen spezifisch sind für das CRPS und wie diese zentralen Veränderungen korrelieren mit den verzerrten sensorischen Perzeptionen des Körpers, den efferenten (vegetativen und somatomotorischen) Veränderungen und den entzündlichen und trophischen Veränderungen der peripheren Gewebe. Auf welche Weise die sympathischen und peptidergen primär

afferenten Neurone in der Erzeugung und Modulation der entzündlichen und trophischen Veränderung der peripheren Gewebe, und damit in die Signalübertragung vom ZNS zu den Geweben, eingebunden sind, muss erforscht werden.

5. Auf der Basis zukünftiger Forschungen wird sich die Diagnostik und Therapie von CRPS an diesen Mechanismen orientieren.

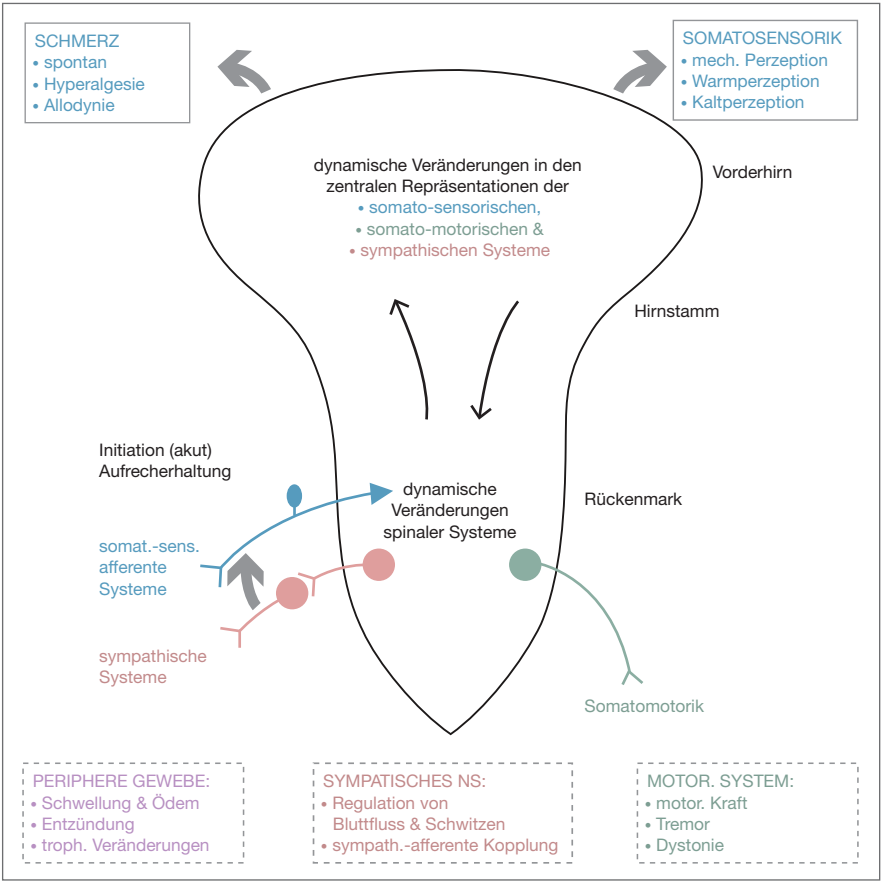

Abbildung 9 Hypothese zur Entstehung von CRPS als Erkrankung des zentralen Nervensystems. Schematisches Diagramm zur Erklärung der peripheren und zentralen sensorischen, vegetativen und somatomotorischen Veränderungen in Patienten mit CRPS. Die Umrissfigur symbolisiert das Zentralnervensystem (Vorderhirn, Hirnstamm, Rückenmark). Die Veränderungen finden in den zentralen Repräsentationen der somatosensorischen, vegetativen und somatomotorischen Systeme statt und schlagen sich in den verzerrten sensorischen schmerzhaften und nicht-schmerzhaften Perzeptionen, den veränderten Regulationen von kutanem Blutfluss und Schwitzen sowie in den motorischen Störungen nieder. Sie werden ausgelöst und möglicherweise aufrechterhalten durch die Aktivität in nozizeptiven Afferenzen der somatischen und viszeralen Gewebe. Die zentralen Veränderungen schliessen die endogene Kontrolle der nozizeptiven Impulsübertragung möglicherweise ein. Die Kopplung zwischen sympathischen Neuronen und afferenten Neuronen in der Peripherie (schwarzer Pfeil) ist eine Komponente der Schmerzen bei diesen Patienten (sympathisch unterhaltener Schmerz, SMP). SMP und Schmerzen, die unabhängig vom Sympathikus sind, können im den gleichen CRPS-Patienten auftreten. CRPS-Patienten mit und ohne SMP können klinisch nicht unterschieden werden. Nach Jänig & Baron (2002, 2003).

D
Klinik des CRPS

Oliver Rommel, Christian Maihöfner

1. Klinische Diagnostik

Oliver Rommel

1.1. Allgemeines

Das klinische Bild des CRPS I wie auch des CRPS II ist durch eine Trias von sensiblen, motorischen und autonomen Störungen charakterisiert (Blumberg und Jänig 1994). Dabei überschneiden sich die dem autonomen Nervensystem zugeordneten Symptome wie Schwellung und Überwärmung mit den Symptomen der ablaufenden Entzündungsvorgänge. Die Diagnosestellung des CRPS erfolgt auf Basis von Anamnese und klinischer Symptomatik, apparative Untersuchungen sind nur von eingeschränktem Wert (Schürmann et al. 2007).

Das Ausmass der schweren Beeinträchtigung der Patienten steht oft in einem Missverhältnis zu dem banalen auslösenden Ereignis. Unabhängig von der Lokalisation der auslösenden Schädigung sind alle Symptome diffus an der gesamten distalen Extremität vorhanden. Sie sind auch bei Vorliegen einer peripheren Nervenläsion nicht auf das Ausbreitungsgebiet peripherer Nerven oder Nervenwurzeln begrenzt und bestehen auch in Arealen, die nicht durch das ursächliche Trauma verletzt wurden (Baron et al. 2003).

Wie bereits im Kapitel zur Epidemiologie dargestellt, ist das CRPS am häufigsten Traumafolge, in einigen Untersuchungen wurde aber auch eine spontane Entstehung bei 6–10% der Fälle dokumentiert (Veldman et al. 1993; de Mos et al. 2008; Allen et al. 1999). In einer Studie von de Rooij et al (2010) wurden Patienten mit CRPS infolge eines Traumas und Patienten mit spontanem Beginn bezüglich 34 klinischer Symptome verglichen. Hinsichtlich der klinischen Symptomatik zeigte sich kein Unterschied, Patienten mit spontanem Beginn hatten aber eine 1,4 Jahre längere Krankheitsdauer und waren im Schnitt 9 Jahre jünger, was als Hinweis auf eine genetische Komponente gewertet wurde (de Rooij et al. 2010). Aus diesen Studienergebnissen kann gefolgert werden, dass das CRPS auch ohne auslösendes Trauma diagnostiziert werden kann, wie dies sowohl in den IASP-Kriterien von 1994 (Merskey und Bokduk 1994) als auch in den neuen «Budapest-Kriterien» (Harden et al. 2007) möglich ist. Differentialdiagnostische Überlegungen sollten in diesen Fällen aber besonders sorgfältig geprüft werden.

1.2. Diagnosekriterien

Wie bereits in der Einleitung dargestellt, gab es über viele Jahrzehnte unterschiedliche Namen und Definitionen für das CRPS ohne einheitliche Diagnosekriterien. Erschwerend gibt es unterschiedliche Subtypen, die später noch dargestellt werden, und die klinische Symptomatik kann sich im zeitlichen Verlauf ändern. Daher ist es erforderlich, bei Publikationen zu hinterfragen, ob Patienten in der Frühphase oder in späten Phasen untersucht wurden und aus welchem Fachgebiet die Untersucher stammen. Während z.B. Chirurgen traditionell eher die lokal-entzündlichen/autonomen Vorgänge sowie Funktionsstörungen und Bewegungseinschränkungen in den Fokus ihrer Betrachtungen stellen (Sudeck 1942; Goris et al. 1987; Schürmann et al. 2000), beschreiben und erforschen Neurologen häufiger sensible, motorische und autonome Störungen sowie die Folgen neuroplastischer Veränderungen im späteren

Krankheitsverlauf (Schwartzman und Kerrigan 1990; Birklein et al 2000; Wasner et al. 2001; Rommel et al. 2001; van Hilten 2010). Daher ergibt sich ein z.T. verwirrend buntes Bild von Symptomen beim selben Syndrom, welches aber nur das Spektrum der Verläufe und Subtypen aus verschiedenen Blickwinkeln repräsentiert.

Wie bereits dargestellt, wurden in den letzten Jahrzehnten verschiedene Diagnosekriterien erarbeitet und zur Vereinheitlichung der Nomenklatur der Begriff des «komplexen regionalen Schmerzsyndroms» (RSD/CRPS) eingeführt. Allerdings zeigten sich beim klinischen Einsatz der Kriterien beträchtliche Probleme, welche die Bewertung der wissenschaftlichen Daten erschweren: In einer Studie von van de Beek et al. (2002) wurde der Einsatz diagnostischer Kriterien in 107 Studien an Patienten mit RSD/CRPS analysiert. 34 Studien mussten ausgeschlossen werden, da die verwendeten diagnostischen Kriterien nicht klar dargestellt wurden. Von den 73 eingeschlossenen Studien verwendeten 88 % nur sensible und autonome Symptome, lediglich 12 % schlossen auch motorische Störungen ein. Von 23 Studien, die nach Einführung des Begriffes CRPS durchgeführt wurden, verwendeten nur 3 die exakten diagnostischen Kriterien. Perez et al. (2007) setzten die verschiedenen Diagnosekriterien bei 372 CRPS-Patienten ein und konnten die Diagnose nach den Veldman-Kriterien (1993) bei 59 %, den IASP-Kriterien (Merskey 1994) bei 72 % und den Bruehl-Kriterien (1996) bei 35 % bestätigen.

Die neuen, 2003 auf einer Konsensuskonferenz in Budapest erarbeiteten, 2007 publizierten diagnostischen Kriterien (Harden et al. 2007) zeigten in einer kürzlich publizierten Validierungsstudie eine gute Sensitivität (0.99) und Spezifität (0.68), weshalb spezielle Kriterien für die wissenschaftliche Arbeit, wie früher diskutiert, als verzichtbar angesehen wurden (Harden et al. 2010). Allerdings fand eine Arbeitsgruppe, welche die «Budapest-Kriterien» an 195 CRPS-Patienten einer Schmerzklinik überprüfte, dass die Diagnose nur bei 95 Patienten (49 %) bestätigt werden konnte, da z.B. bei vielen Patienten zum Untersuchungszeitpunkt keine Hauttemperaturdifferenz vorlag (van Bodegraven Hof et al. 2010). Da die Hauttemperatur im Verlauf und in Abhängigkeit von verschiedenen Faktoren eine deutliche Variabilität zeigt und im klinischen Alltag selten dynamische Messungen durchgeführt werden, besteht die Gefahr, dass die Diagnose zu verschiedenen Untersuchungszeitpunkten und bei verschiedenen Untersuchern einmal gestellt dann wieder verworfen wird. Trotz solcher Unwägbarkeiten besteht weitgehender Konsens darüber, dass die «Budapest-Kriterien» als aktueller Standard für die Diagnosestellung des CRPS zu betrachten sind und in wissenschaftlichen Untersuchungen sowie im klinischen Alltag eingesetzt werden sollen.

Für die Diagnose des CRPS müssen nach den «Budapest-Kriterien» (Harden et al. 2007) folgende Merkmale erfüllt sein:

1. Anhaltender Schmerz, welcher überproportional zum vorausgehenden Ereignis ist.
2. Der Patient muss mindestens 1 Symptom aus 3 der 4 folgenden Kategorien **berichten**:

- Sensibilität: Hyperästhesie und/oder Allodynie;
- Vasomotorik: Temperaturseitendifferenz und/oder Veränderung/Seitendifferenz der Hautfarbe;
- Sudomotorik/Ödem: Ödem und/oder Veränderung/Seitendifferenz der Schweisssekretion;

- Motorik/Trophik: Bewegungseinschränkung und/oder motorische Störung (Schwäche, Tremor, Dystonie) und/oder trophische Störungen (Haare, Nägel, Haut).

3. Der Patient muss **zum Untersuchungszeitpunkt** mindestens je **1 klinische Auffälligkeit** aus 2 der 4 folgenden Kategorien zeigen:

- Sensibilität: Hyperalgesie (Nadel) und/oder Allodynie (Berührung und/oder Temperatur, Druck, Gelenkbewegung);
- Vasomotorik: Temperaturseitendifferenz (>1°C) und/oder Veränderung/Seitendifferenz der Hautfarbe;
- Sudomotorik/Ödem: Ödem und/oder Veränderung/Seitendifferenz der Schweisssekretion;
- Motorik/Trophik: Bewegungseinschränkung und/oder motorische Störung (Schwäche, Tremor, Dystonie) und/oder trophische Störungen (Haare, Nägel, Haut).

1.3. Klinische Symptomatik

1.3.1. Schmerz

In den «Budapest-Kriterien» wird ein anhaltender Schmerz, welcher überproportional zum vorausgehenden Ereignis ist, gefordert. Erkrankungen mit anderen Symptomen eines CRPS, jedoch ohne Schmerz, die früher als «schmerzloses CRPS» bezeichnet wurden (Eisenberg und Melamed 2003; Kumar et al. 2009; Veldman et al. 1993) können nach diesen Kriterien künftig nicht mehr als CRPS eingeordnet werden.

In einer grossen Studie an 145 Patienten mit unbehandeltem CRPS berichteten 75 % der Patienten über einen Dauerschmerz, d.h. auch einen Ruheschmerz, wobei der schlimmste Schmerz tief in der Extremität beschrieben und meist als ziehend, brennend oder stechend charakterisiert wurde (Birklein et al. 2000). Der Ruheschmerz war mässig stark, durch bestimmte Bedingungen kam es zu einer Schmerzverstärkung. Herabhängen lassen der Extremität, was wahrscheinlich Mechanorezeptoren oder vaskuläre Dehnungsrezeptoren stimuliert, führte ebenso wie Bewegung, Druck auf die Gelenke oder leichte Berührung zu Schmerzen. Neuere Studien zum Verlauf der Erkrankung zeigen, dass Ruhe- und evozierte Schmerzen bei mehr als 70 % der Patienten nach 5 Jahren bzw. 15 Jahren noch vorhanden waren, und dass z.T. der Prozentsatz mit Dauerschmerzen über die Jahre noch zugenommen hat (de Mos et al. 2009; Schwartzman et al. 2009). Typisch sind ferner evozierte Schmerzen, d.h. Schmerzempfindungen auf normalerweise nicht schmerzhafte Berührungsreize (mechanische Allodynien), welche den sensiblen Symptomen zugeordnet werden. Eine Ausbreitung der Schmerzen vom Ort des primären Auftretens des CRPS (z.B. Hand) nach proximal zeigte sich in einer Studie an 27 Patienten mit 4,5 jähriger Krankheitsdauer bei 100 %, spiegelbildlich kontralateral auftretende Schmerzen bei 15 % und eine unabhängige Schmerzausbreitung zu anderen Körperregionen bei 70 % der Patienten (Maleki et al. 2000).

1.3.2. Sensibilitätsstörungen

Nach den «Budapest-Kriterien» stellen Hyperalgesie und Allodynie die sensiblen Kernsymptome des CRPS dar. Bei der Allodynie werden durch Berührung der Haut, z.B. mit einem Wattestäbchen, Schmerzen ausgelöst. Auch Schmerzen auf thermische Reize, durch Druck auf Gelenke oder Gelenkbewegungen werden als unterschiedliche Formen der Allodynie gewertet.

Es wird angenommen, dass die Allodynie Folge einer zentralen Sensibilisierung ist. Tatsächlich zeigte sich in der funktionellen Bildgebung, dass bei Patienten mit Allodynie im Vergleich zu nicht-schmerzhaften sensiblen Stimuli ein verzweigtes Netzwerk unter Einschluss des limbischen Systems sowie motorischer Areale aktiviert wird (Maihöfner 2006), und psychologische Untersuchungen zeigen, dass die Allodynie mit der höchsten psychischen Belastung von allen CRPS-Symptomen einhergeht (Rommel et al. 2005). Eine Berührungsallodynie findet sich bei 50–80 %, eine Hyperalgesie bei 70 % der Patienten mit CRPS I (Baron 2003; Price et al. 1992). Die Häufigkeit scheint vom Stadium der Erkrankung abzuhängen, wobei eine Allodynie in früheren Phasen bei unbehandelten Patienten bei 20 % (Birklein 2006), in Spätphasen bei mehr als 90 % der Patienten beschrieben wird (Schwartzman et al. 2009). Eine ähnliche Entwicklung zeigt sich bei der Hyperalgesie (Frühphase 37 % [Birklein 2000], spätes chronisches Stadium 96% [Schwartzman 2009]).

Nicht in die «Budapest-Kriterien» eingegangen, im klinischen Alltag aber durchaus anzutreffen sind sensible Defizitsymptome wie die Hypästhesie und -algesie, welche nach Birklein bei ca. 50 % bzw. 55 % der Patienten auftreten können und meist eine handschuh- oder sockenförmige Verteilung haben (Birklein et al. 2000). Diese können sich in chronischen Stadien auch über eine Körperhälfte ausdehnen, was auf eine veränderte zentrale Verarbeitung sensibler Impulse, z.B. im Thalamus, zurückgeführt wurde (Neuroplastizität) (Pette 1927; Mascher 1950; Thimineur et al. 1998; Rommel et al. 1999 und 2001).

1.3.3. Vasomotorische Symptome

1.3.3.1. Temperatur

Bei normaler Raumtemperatur ist die distale erkrankte Extremität bei 80 % der Patienten mit CRPS I im Vergleich zur gesunden Seite entweder kälter (20 %) oder wärmer (60 %) (Baron und Maier 1996; Wasner et al. 1999). Der Hauttemperaturunterschied beträgt mehr als 1,0°C und widerspiegelt eine abnorme Hautdurchblutung. Beim CRPS-Patienten mit initialer Überwärmung der betroffenen Extremität bleibt diese für ca. 6 Monate erhöht, dann sinkt die Hauttemperatur. Beim primär «kalten» CRPS gibt es keinen Temperaturwechsel (Birklein 2006). Da sich Patienten mit «kaltem» und «warmem» CRPS noch in anderen Aspekten unterscheiden, werden sie unter «Subtypen des CRPS» gesondert besprochen.

In verschiedenen Untersuchungen war es möglich, durch Verlaufsmessungen der Hauttemperatur zwischen Patienten mit Verletzung und normalem Heilverlauf sowie einem sich entwickelnden CRPS zu unterscheiden. Allerdings kann auch bei normalen Verletzungen eine Temperaturerhöhung auftreten. Ausserdem sind die Hauttem-

peraturveränderungen beim CRPS dynamisch, d.h. z.B. in Ruhe gering, bei Veränderung von Aussen- oder Körpertemperatur oft ausgeprägter. Daher ist eine einzelne Hauttemperaturmessung zur Diagnosestellung häufig nicht ausreichend, weshalb wiederholte Einzelmessungen oder Langzeitmessungen empfohlen werden (Schürmann et al. 2000; Niehof et al. 2008; Wasner et al. 2002; Krumova et al. 2008).

1.3.3.2. Hautfarbe

Die Hautfarbe ist an der überwärmten Extremität rötlich-livide und hyperämisch, an der kühleren Extremität eher bläulich und blass-zyanotisch und reagiert ähnlich wie die Temperatur auf die Umgebungsbedingungen (Birklein 2006).

1.3.4. Sudomotorik/Ödem

1.3.4.1. Schweisssekretion

Eine vermehrte Schweissproduktion findet sich bei ca. 50 % der Patienten mit CRPS (Birklein et al. 1997), seltener findet sich eine verminderte Schweisssekretion (Sandroni et al. 1998). Zwischen der gestörten Schweisssekretion und der Hauttemperatur besteht keine direkte Korrelation (Birklein et al. 1997).

1.3.4.2. Ödem

Im Akutstadium besteht bei 81 % der Patienten mit CRPS eine sehr ausgeprägte, zumeist dorsal betonte Schwellung der betroffenen distalen Extremität (Birklein et al. 2000). Schmerzhafte Bewegungen, z.B. zu intensive Krankengymnastik und orthostatische Belastungen, können das Ödem erheblich verstärken (Blumberg und Jänig 1994; Baron et al. 2003). Im Krankheitsverlauf ist das Ödem meist rückläufig, ohne dass dies zu einer Schmerzreduktion führen muss (Birklein et al. 1999). Dennoch berichten Patienten auch nach langjährigem Krankheitsverlauf über eine vermehrte Schwellneigung der betroffenen Extremität (Schwartzman et al. 2009), und bei Sympathikusfunktionstests (Laser-Doppler-Flowmetrie, Thermoregulatorischer Schweisstest) bestätigt sich auch noch nach Jahren eine gestörte Sympathikusfunktion, welche aber nicht mit der Handfunktion korreliert ist (Birklein et al. 1999; Vogel et al. 2010).

1.3.5. Motorik/Trophik

1.3.5.1. Motorische Störungen

Bei 77–90 % der Patienten mit CRPS besteht eine aktive Einschränkung der Kraft aller distalen Muskeln, welche im Akutstadium auch Folge einer schmerzbedingten Minderinnervation sein können. Die Beweglichkeit in den betroffenen Gelenken ist vermindert (Geertzen et al. 1998; Waldburger et al.1998). Insbesondere komplexe Bewegungsmuster, wie z.B. der Faustschluss oder die Opposition des 1. zum 5. Finger, sind betroffen. Die Muskeleigenreflexe werden meist als seitengleich auslösbar beschrieben (Baron et al. 2003), Birklein et al. fanden jedoch bei 45 % der untersuchten Patienten eine Reflexsteigerung auf der betroffenen Seite ohne Pyramidenbahnzeichen (Birklein et al. 2000). Ferner findet man bei nahezu 50 % der Patienten mit Befall der oberen Extremität einen feinschlägigen Tremor (verstärkter physiologischer Tremor) (Deuschl et al. 1991). In verschiedenen Studien zeigte sich, dass Bewegungs-

störungen wie Bradykinesie (verlangsamte Bewegungsmuster), Tremor, Dystonie (unwillkürliche Muskelkontraktionen, die Glieder oder Rumpf in abnorme Haltungen zwingen) oder Myoklonien (plötzlich einsetzende kurz andauernd unwillkürliche Bewegungen) bei 9–49 % der Patienten mit CRPS zu beobachten sind. Die Häufigkeit nimmt mit der Krankheitsdauer zu (Schwartzman und Kerrigan 1990; Birklein et al. 2000; Veldman et al. 1993; van Rijn et al. 2007). Dystone Bewegungsmuster zeigen sich bei ca. 20 % der Patienten mit CRPS, meist in Form einer fixierten Flexionshaltung von Fingern und Handgelenk, welche unterschiedlich ausgeprägt sein und vereinzelt auch durch aktive Bewegungen provoziert werden kann (van Hilten 2010). An den unteren Extremitäten zeigt sich eine Inversion oder Plantarflexion des Fusses mit oder ohne Einkrallen der Zehen. Dystone Bewegungsstörungen treten bei 25 % der Betroffenen bereits innerhalb der ersten Woche nach Beginn der Symptomatik, bei 25 % erst nach mehr als einem Jahr auf. Dabei finden sich keine Unterschiede in Art und Ausprägung der Dystonie zwischen frühem und spätem Auftreten. Patienten mit CRPS und Dystonie sind bei Erkrankungsbeginn im Mittel jünger als CRPS-Patienten ohne Dystonie und haben ein erhöhtes Risiko einer Ausbreitung der Bewegungsstörung auf andere Extremitäten (van Rijn et al. 2007; van Hilten et al. 2010). Ursächlich fanden sich in Untersuchungen mit funktioneller Bildgebung wie auch mit elektrophysiologischen Methoden Hinweise auf eine durch das Trauma/Schmerzsyndrom verursachte, zentrale Sensibilisierung mit gestörter Verarbeitung sensibler und motorischer Impulse (Maihöfner et al. 2007; Krause et al. 2006; Schwenkreis et al. 2003). Andererseits besteht eine anhaltende Diskussion über den Einfluss psychischer Faktoren auf motorische Symptome beim CRPS (Verdugo und Ochoa 2000; Schrag et al. 2004; Lang et al. 2009).

1.3.5.2. Trophische Störungen

Bei 30–50 % der Patienten finden sich trophische Störungen, ein vermehrtes Haar- und Nagelwachstum beginnt vereinzelt schon wenige Tage nach Beginn der Beschwerden. Alle Plussymptome verschwinden im Lauf der Zeit und transformieren sich in Minussymptome mit reduziertem Haar- und Nagelwachstum, Hyperkeratose, Atrophie der Haut und Osteoporose, welche initial durch eine verstärkte osteoklastische Aktivität, später durch die Immobilität erklärt wird (Leitha et al. 1996; Birklein 2006).

Bei chronischen Verläufen kommt es zu Gelenkversteifungen, Sehnenverkürzungen und Muskelatrophien, die zu einer passiven Bewegungseinschränkung führen (Schwartzman 1987; Waldburger et al.1998; Baron 2003; Birklein 2006).

1.3.6. Klinische Merkmale plastischer Veränderungen im ZNS beim chronischen CRPS

Im Krankheitsverlauf zeigen sich bei Patienten mit CRPS in unterschiedlicher Häufigkeit Symptome, welche sich nur als Folge neuroplastischer Veränderungen im ZNS erklären lassen. In den «Budapest-Diagnosekriterien» sind die Allodynie und die Hyperalgesie enthalten, welche, wie bereits erwähnt, als Folge einer zentralen Sensibilisierung betrachtet werden. Darüber hinaus sind motorische Störungen wie die Dystonie oder Myoklonien sowie die erwähnte Schmerzausbreitung ebenfalls in diesem Sinne zu interpretieren.

Daneben wurden in den letzten Jahren eine Reihe von klinischen Phänomenen beobachtet, welche nicht in den «Budapest-Kriterien» berücksichtigt wurden, zumal sie häufig erst im chronischen Stadium zu beobachten sind, deren Kenntnis aber wichtig bei der Bewertung der oftmals bizarr anmutenden Beschwerdeschilderung der Patienten ist. So berichten manche Patienten über eine Neglect-ähnliche Symptomatik, bei welcher das Greifen von Gegenständen nur unter visueller Kontrolle möglich ist (Galer et al.2000). Allerdings handelt es sich nicht um ein klassisches Neglect-Syndrom, sondern um ein Gefühl der «Fremdheit» gegenüber der eigenen Hand (Förderreuther et al. 2004). Dieses lässt sich ebenso wie die gestörte Fähigkeit, nach taktiler Stimulation einen bestimmten Finger zu identifizieren oder die Haltung der Extremität zu bestimmen, am ehesten durch plastische ZNS-Veränderungen erklären (Förderreuther et al. 2004; Lewis et al. 2010).

Beim chronischen CRPS findet sich häufig eine Ausdehnung der Sensibilitätsstörungen über den oberen Körperquadranten oder die Körperhälfte, welche mit der Krankheitsdauer und dem Vorhandensein einer Allodynie korreliert sind. Die generalisierten Sensibilitätsstörungen liessen sich auch mit der quantitativen Sensibilitätstestung (QST) bestätigen, wobei ursächliche strukturelle Läsionen im ZNS kernspintomographisch sowie neurophysiologisch ausgeschlossen werden konnten. Ursächlich wurde eine gestörte Verarbeitung noxischer Impulse im inferolateralen Thalamus vermutet (Pette 1927; Mascher 1950; Thimineur et al. 1998; Rommel et al. 1999 und 2001). Daneben konnten bei CRPS-Patienten übertragene Gefühlssensationen nachgewiesen werden, wie sie z.B. nach Extremitätenamputation, Hirninfarkt oder Querschnittslähmung zu beobachten sind und welche als Folge einer zentralen sensorischen Reorganisation bei gestörter peripher-sensibler Leitung interpretiert werden. Die Patienten berichten z.B. über die Gefühlsensationen im Gesicht nach Berührung der erkrankten Hand (McCabe et al. 2003).

1.3.7. Die klinische Untersuchung des CRPS-Patienten

Nach einer gründlichen Anamneseerhebung und Schmerzcharakterisierung unter Berücksichtigung der «Budapest-Kriterien» ist eine ausführliche klinische Untersuchung erforderlich. Im Rahmen der orthopädisch-chirurgischen Untersuchung ist eine Messung der Bewegungsausmasse sämtlicher, auch proximaler, Gelenke erforderlich, welche dokumentiert werden sollte. Vegetative Störungen wie Ödem oder Schweisssekretionsstörungen können klinisch durch Inspektion und Palpation erfasst und photographisch dokumentiert werden, die Hauttemperatur sollte aber systematisch an 5 Stellen an den Akren von gesunder und erkrankter Seite erfasst und notiert werden. Die neurologische Untersuchung beinhaltet neben der Überprüfung von Motorik und Reflexen eine Sensibilitätstestung unter Berücksichtigung der verschiedenen Formen von Allodynie und Hyperalgesie. Wegen der Ausbreitungstendenz des CRPS sollte eine Untersuchung des gesamten Körpers erfolgen. Da sich in neueren Studien gezeigt hat, dass beim chronischen CRPS aktivierende Verfahren ohne Berücksichtigung der Schmerzen erfolgreicher sind als passive, schmerzfokussierte Strategien (Ek et al. 2009), werden zunehmend funktionsorientierte Diagnostikmanuale eingesetzt. So sollten z.B. zur Funktionsbewertung der Hand strukturierte Manuale wie der «Radboud Skills Questionaire» oder der «Michigan Hand Questionaire» verwendet werden (Oerlemans et al. 2000; Schürmann et al 2007; Brunner et al. 2010).

1.3.8. CRPS und Psyche

Die Diskussion um eine Psychogenese des CRPS ist so alt wie die Erkrankung, ist andererseits aber hochaktuell, wie neue Publikationen zum Persönlichkeitsprofil beim CRPS (Pollak 2010) oder zur Psychogenese der motorischen Störungen beim CRPS (Lang et al. 2009) beweisen. Aus verschiedenen Gründen ist die Beschäftigung mit diesem Thema von grosser Bedeutung:

1. Die Diskussion über die Psychogenese des CRPS ist in CRPS-Forscherkreisen in den letzten Jahren in den Hintergrund gerückt, wird aber ausserhalb, z.B. bei niedergelassenen Chirurgen, unvermindert fortgeführt.

2. Wie im Kapitel «Epidemiologie» dargestellt, ist das CRPS mit überproportional hohen Kosten verbunden und führt häufig zur Berentung, weshalb alle Faktoren, die zur Erkrankung beitragen können, beleuchtet werden müssen.

3. Neuroplastische Veränderungen haben einen wesentlichen Anteil an den Symptomen des chronischen CRPS. Da Neuroplastizität aber nicht strukturelle, sondern funktionelle, potentiell umkehrbare Prozesse im ZNS charakterisiert und hier eine enge Vernetzung von sensomotorischen und kognitiv-emotionalen Bahnen vorliegt, muss der Anteil psychisch-motivationaler Aspekte geklärt werden.

Bezüglich affektiver Störungen zeigten prospektive Studien keine Unterschiede zwischen Patienten, welche nach Radiusfraktur ein CRPS entwickeln, und Patienten mit normaler Frakturheilung (Puchalski und Zyluk 2005). Dies bestätigen die Ergebnisse von de Mos et al. (2008), welche die Vorgeschichte von CRPS-Patienten bei Erkrankungsbeginn analysierten und keine assoziierten psychologischen Faktoren fanden (de Mos et al. 2008). Im CRPS-Verlauf beschrieben verschiedene Studien erhöhte Depressionsscores mit Prävalenzraten zwischen 31 % und 96 %. Vergleichsstudien mit anderen chronischen Schmerzsyndromen (z.B. Radikulopathien, CRPS II, Kopfschmerzen) zeigten aber in der überwiegenden Mehrzahl der Untersuchungen keine signifikanten Unterschiede zwischen den verschiedenen Schmerzsyndromen (Bruehl et al. 1996; Ciccione et al. 1997; de Good et al 1993; Geertzen et al. 1998; Monti et al. 1998). Bezüglich Angsterkrankungen zeigte eine prospektive Studie, dass erhöhte Angstscores vor einer Operation mit einer erhöhten CRPS-Frequenz nach 1 Monat einhergeht, nicht jedoch beim Follow-up nach 3 und 6 Monaten (Harden et al. 2003). In einer zweiten Studie fand sich keine Korrelation zwischen präoperativ erhöhter Ängstlichkeit und CRPS-Entwicklung (Feldman et al. 1999). Obwohl Patienten mit CRPS höhere Angstscores haben als Patienten mit anderen, nicht-schmerzhaften Erkrankungen (z.B. Herzerkrankungen), fanden sich im Vergleich zu anderen chronischen Schmerzsyndromen keine signifikanten Unterschiede (Bruehl et al. 1996; Ciccione et al. 1997; de Good et al 1993; Geertzen et al. 1998; Monti et al. 1998). Bezüglich belastender Lebensereignisse zeigten mehrere Studien, dass CRPS-Patienten mehr belastende Lebensereignisse zu Erkrankungsbeginn hatten als Kontrollgruppen (Geertzen et al. 1998; van Houdenhove et al. 1992). Bezüglich Somatisierung sowie Zwangssymptomen fand eine Meta-Analyse der Studien zu psychischen Faktoren beim CRPS keine signifikanten Unterschiede zu anderen Schmerzsyndromen oder

Erkrankungen (Beerthuizen et al. 2009). Bezüglich verschiedener Persönlichkeitszüge fanden sich ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen CRPS-Patienten und anderen Schmerzerkrankungen. Allerdings zeigten mehrere Studien, dass bei allen chronischen Schmerzerkrankungen Persönlichkeitszüge akzentuiert sein können, wobei sich hier ein buntes Bild verschiedener Persönlichkeitsmerkmale findet (Monti et al. 1998). Eine typische «CRPS-Persönlichkeit» liess sich nicht nachweisen.

Zusammenfassend finden sich in der Literatur keine belastbaren Hinweise dafür, dass das CRPS Folge einer psychischen Erkrankung oder Persönlichkeitsstörung ist. Im Krankheitsverlauf kann sich, wie bei anderen chronischen Schmerzerkrankungen, ein depressives Syndrom überlagern oder vorhandene Persönlichkeitszüge akzentuieren. Dabei gehen evozierte Schmerzen, z.B. die Allodynie oder Hyperalgesie, mit einer deutlich höheren psychischen Belastung einher als z.B. vegetative Störungen (Rommel et al. 2005). Da sich psychische Begleitsymptome auch negativ auf die neuroplastischen Prozesse auswirken können, müssen sie diagnostisch erfasst und gezielt behandelt werden.

1.4. Subtypen des CRPS

1.4.1. CRPS I versus CRPS II

Nach der Definition besteht beim CRPS Typ I keine offensichtliche Läsion peripherer Nerven, wogegen beim CRPS Typ II eine periphere Nervenläsion entscheidendes diagnostisches Kriterium ist. Klinisch zeigen sich sowohl beim CRPS II wie auch beim CRPS I vegetativ-dystrophische, sensible und motorische Störungen mit distaler Generalisierung (Baron et al. 2003). Daher ist nur in den klassischen Fällen der «major causalgia» mit schwerer Nervenläsion die Unterscheidung einfach. Übersichtsarbeiten zeigen aber, dass auch bei Patienten mit eindeutigem CRPS II (Causalgia), welches bei 77 % der Fälle Folge von schussverletzungsbedingten Nervenläsionen (am häufigsten Nn. medianus und ischiadicus) ist, bei 92 % der Fälle lediglich eine inkomplette Nervenläsion vorliegt.

Letztlich lässt sich nach der vorliegenden Datenlage nicht abgrenzen, ab wann eine Nervenläsion schwerwiegend genug ist, um eine Einordnung als CRPS II zu erlauben. Bei vielen Verletzungen kommt es zur Läsion von Hautnervenästen (z.B. Ramus superficialis, N. radialis, R. infrapatellaris n. femoralis), welche der üblichen Elektroneurographie und der klinischen Untersuchung entgehen, dennoch für die neurogene Entzündung beim CRPS wahrscheinlich eine Schlüsselrolle spielen (Jänig 2010). In einer Studie von Dellon et al. (2009 und 2010) wurden in mehreren Fällen eines vermuten CRPS I durch Nervenblockaden ursächliche Verletzungen von Gelenkafferenzen, Neurome von Hautnerven oder Nervenkompressionssyndrome diagnostiziert, wobei die operative Freilegung oder Neurolyse in 80 % der Fälle eine sehr gute oder gute Symptomlinderung erbrachte. Die Autoren folgerten, dass ein CRPS I häufig fälschlich diagnostiziert und eine kurable Nervenläsion zu häufig übersehen werden (Dellon et al. 2009 und 2010). Auch beim CRPS II nach schweren Nervenläsionen wird ein gutes Ansprechen auf Sympathikusblockaden, Sympathektomie oder operative Nervenrekonstruktion beschrieben (Birch 2009; Hassantash et al. 2003).

Obwohl die Unterscheidung in ein CRPS I und II wegen der beschriebenen Abgrenzungsprobleme heute von manchen Autoren abgelehnt wird, ist sie wegen der therapeutischen Konsequenzen sinnvoll, weshalb bei allen CRPS-Patienten nach einer Nervenläsion gefahndet werden sollte. Nach gründlicher klinisch-neurologischer sowie elektrophysiologischer Diagnostik sollte die Zuordnung in den Typ I und II erfolgen. Auch bei Nachweis einer isolierten, aber klar zuordenbaren Hautnervenläsion sollte die Symptomatik als CRPS II eingeordnet werden.

1.4.2. «Kaltes» versus «warmes» CRPS

Eine weitere Unterscheidung des CRPS in verschiedene Subgruppen kann unter Berücksichtigung der gestörten Thermoregulation in der betroffenen Extremität erfolgen. Bei normaler Raumtemperatur ist die distale erkrankte Extremität bei 80 % der Patienten mit CRPS I im Vergleich zur gesunden Seite entweder kälter (20 %) oder wärmer (60 %) (Baron und Maier 1996; Wasner et al. 2001). Da der klinische Verlauf bei Patienten mit von Beginn an kühlerer Extremität aber ungünstiger schien als bei Patienten mit primär überwärmter Extremität, wurden in einer Untersuchung jeweils 50 Patienten mit «warmem» und «kaltem» CRPS miteinander verglichen. Im Vergleich hatten Patienten mit kaltem CRPS häufiger in der Vorgeschichte ein schweres belastendes Lebensereignis sowie chronische Schmerzerkrankungen. Beim kalten CRPS waren die Inzidenz einer Dystonie erhöht und kälteinduzierter Schmerz häufiger. Darüber hinaus zeigte sich bei den Patienten mit kaltem CRPS in der QST ein ausgeprägterer Sensibilitätsverlust. Im Kontrast hierzu zeigte sich bei warmem CRPS in der QST häufiger eine Hyperalgesie (Eberle et al. 2009).

In einer Studie von van der Laan et al. (1998) zeigten sich bei 74 von 1006 untersuchten CRPS-Patienten schwere Komplikationen wie Infektionen, Ulzerationen, chronisches Ödem oder eine fixierte Dystonie. Die Probleme traten häufiger in der unteren Extremität auf (65 %), und die Mehrzahl der Patienten hatte schon von Beginn eine kältere Extremität (van der Laan et al. 1998).

Insgesamt bestätigte sich somit in verschiedenen Untersuchungen, dass der Verlauf beim «kalten» CRPS ungünstiger ist, weshalb von einigen Untersuchern eine Unterscheidung in ein «kaltes» und «warmes» CRPS als sinnvoll erachtet wird (Birklein 2006).

1.5. Stadieneinteilung und Verlauf des CRPS

In der Literatur wird beschrieben, dass das CRPS in 3 Stadien (akut, intermediär, chronisch atrophisch) verläuft (Schwartzman et al. 1987; Waldburger et al. 1998). Bezüglich der Stadieneinteilung zeigten Messungen von Hauttemperatur und -durchblutung unter Ganzkörper-Abkühlung oder -Erwärmung, dass es einen «warmen» (akut, 4 Monate Dauer), einen «intermediären» (Haut warmer oder kälter, 15 Monate Dauer) und einen «kalten» Regulationstyp (chronisch, 28 Monate Dauer) gibt, was die Stadieneinteilung bestätigen würde (Wasner et al. 2001). In einer weiteren Untersuchung wird beschrieben, dass die Hauttemperatur beim primär warmen CRPS für ca. 6 Monate erhöht ist und mit zunehmender Chronifizierung sinkt (Birklein 2006).

Allerdings zeigen andere Studien, dass der Ablauf nicht uniform ist, zumal bei ca. 20–30 % der CRPS-Patienten von Beginn die betroffene Extremität kühler ist und im Verlauf kein Wechsel zu beobachten ist. In einer Studie von Bruehl et al. 2002 an 113 Patienten mit CRPS I liessen sich drei klinisch unterschiedliche Subgruppen unterscheiden: Patienten mit im Vordergrund stehenden
a) vasomotorischen Symptomen;
b) neuropathischen Schmerzen und sensiblen Symptomen;
c) floriden CRPS-Zeichen im Sinne des klassischen CRPS.
Die Krankheits- und Schmerzdauer differierte zwischen den Gruppen nicht, was gegen unterschiedliche Stadien spricht (Bruehl et al. 2002).

Wahrscheinlich ist der Verlauf in den drei früher beschriebenen Stadien hauptsächlich bei den Patienten mit «klassischem CRPS» (Gruppe c nach Bruehl) zu beobachten, wogegen Patienten mit im Vordergrund stehender neuropathischer Symptomatik oder primär «kaltem» CRPS im Verlauf eher Symptome der zentralen Sensibilisierung aufweisen.

1.6. Lokalisationen des CRPS

Ein CRPS tritt bei der Mehrzahl der Patienten nach einer Verletzung der Hand oder des Fusses auf, und die bisher geschilderten klinischen Daten wurden hauptsächlich an diesen Patienten ermittelt. Selten werden aber auch lokalisierte Formen (z.B. am Finger) oder ein umschriebenes CRPS an proximalen Körperteilen (Knie, Hüfte, Schulter) beobachtet (Baron 1996). Die Diagnosestellung ist hier erschwert, da z.B. eine Schwellung, Schweisssekretionsstörungen oder Hautverfärbung im Seitenvergleich schwieriger zu erkennen (z.B. Schulter, Hüfte) und andere Erkrankungen, welche ebenfalls zu Schwellung oder Überwärmung führen, noch schwieriger abzugrenzen sind als an den distalen Extremitäten.

1.6.1. Schulter

Über ein CRPS der Schulter wird in der Literatur häufig im Rahmen eines Schulter-Hand-Syndroms nach Schlaganfall berichtet (Geurts ACH et al. 2000). Darüber hinaus kommt es häufig zu einer Mitbeteiligung der Schulter beim CRPS der Hand mit proximaler Ausdehnung der Symptomatik. Ein isoliertes CRPS der Schulter ist nicht leicht von anderen Schultererkrankungen, z.B. der «frozen shoulder» abzugrenzen. Von einigen Autoren wird beschrieben, dass die klinischen und apparativen Auffälligkeiten mit szintigraphischer Mehranreicherung und Demineralisierung im konventionellen Röntgen bei beiden Erkrankungen sehr ähnlich sind (Müller LP et al. 2000). Von anderen Autoren wird berichtet, dass sich hinter Fällen einer «frozen shoulder» ein CRPS verbergen kann (Waldburger et al. 1992). Da die vegetativen Symptome beim CRPS der Schulter häufig diskret sind (Waldburger et al. 1998), können vor allem somatosensorische Symptome (z.B. Allodynie, mechanische Hyperalgesie) bei der Diagnosestellung hilfreich sein, wobei in der Literatur keine eindeutigen Abgrenzungskriterien zu anderen Schultererkrankungen beschrieben sind. Bei allen Patienten sollte daher eine gründliche klinische und radiologische Abklärung zum sicheren Ausschluss anderer Schultererkrankungen erfolgen.

1.6.2. Hüfte

Die Problematik der Diagnose eines CRPS der Hüfte ist ähnlich wie an der Schulter. Neben dem Leitsymptom Schmerz und der überproportionalen Funktionseinschränkung finden sich kaum vegetative Symptome wie Schwellung oder Hautveränderungen. In der französischsprachigen Literatur wurden grössere Fallserien, z.B. von Algodystrophien in der Schwangerschaft, mit meist gutem Verlauf beschrieben (Lequesne 1968; Poncelet et al. 1999). Andererseits wird ein spontanes Auftreten häufig bei Männern mittleren Alters beschrieben (Acquaviva et al. 1982). Wahrscheinlich handelt es sich, zumindest bei einem Teil der Patienten, um eine transiente Osteoporose, welche von einigen Autoren auch als reversible Form einer Hüftkopfnekrose eingeordnet wird (Hofmann et al. 2000). Ähnlich wie an der Schulter ist eine gründliche differentialdiagnostische Abklärung erforderlich.

1.6.3. Knie

Am Knie wurde ein CRPS hauptsächlich als Komplikation einer traumatischen Schädigung des R. infrapatellaris n. femoralis (oder saphenus) (RINF) beschrieben (Poeling et al 1988; Kataoka et al. 1990; Rommel et al. 2009) und ist somit als CRPS Typ II einzuordnen. Auch eine Läsion anderer Hautnervenäste ist als Ursache möglich, die exponierte Lage des R. infrapatellaris an der Vorderseite des Knies scheint aber ein besonderes Gefährdungspotential zu beinhalten (Rommel et al. 2009). In einer Studie von Poeling et al. 1988 wurde bei 35 Patienten mit einem CRPS des Knies ursächlich eine Läsion des RINF vermutet. Vegetative Regulationsstörungen fanden sich bei der Mehrzahl der Patienten, wobei die Prognose bei im Vergleich zur Gegenseite überwärmtem Knie sowie Behandlungsbeginn innerhalb eines Jahres nach Schädigung signifikant besser war als bei Patienten mit im Seitenvergleich kälterem Knie und spätem Behandlungsbeginn (Poeling et al. 1988).

1.6.4. Kopf/Rumpf

Ein CRPS am Kopf oder im Gesicht wurde in Fallsammlungen meist nach orofazialem Trauma beschrieben, wobei klinisch ein brennender Schmerz und Sensibilitätsstörungen (Allodynie oder Hyperalgesie) im Vordergrund standen. Selten werden vegetative oder motorisch/trophische Störungen berichtet, weshalb viele der bisher berichteten Fälle unter Anwendung der «Budapest-Kriterien» wahrscheinlich nicht mehr als CRPS klassifiziert werden können (Veldman und Jacobs 1994; Melis et al. 2002)

Über ein CRPS am Rumpf wurde in 3 Kasuistiken nach chirurgischen Eingriffen an der Brust (Mastektomie, Mammareduktionsplastik) berichtet (Steinberg und Stueber 1998; Papay et al.1997; Rasmussen et al. 2009). Ursächlich liegt diesen Fällen, bei welchen eine lokale Hautrötung, Hyperpathie, Schwellung und Allodynie beobachtet werden können, wahrscheinlich eine Läsion von Hautnervenästen, z.B. dem N. intercostobrachialis, einem Ast des Interkostalnerven aus Th2 (z.T. unter Mitbeteiligung von Ästen aus Th3 und Th4), vor (Rasmussen et al. 2009). Daher ist diese Form als CRPS II zu klassifizieren. Auch bei Patienten mit CRPS nach Läsion des Plexus brachialis oder Armverletzung findet sich häufig eine Schmerzausbreitung zur ipsilateralen Brust, welche auf eine Sensibilisierung von Hinterhornneuronen zurückgeführt

wird. Sekundär kommt es hierdurch zu einer Schmerzprojektion in das Versorgungsgebiet des N. intercostobrachialis, wo sich bei der QST auch eine erniedrigte Druckschmerzschwelle zeigte (Rasmussen et al. 2009). In diesen Fällen ist die Schmerzausbreitung zur Brust eher als Symptomausbreitung in Folge neuroplastischer Prozesse mit oberem Quadrantensyndrom zu interpretieren (Leriche und Fontaine 1925; Rommel et al. 1999). Ein lokalisiertes CRPS der Brustregion mit typischer vegetativer Symptomatik liegt hier nicht vor.

Ein CRPS der Wirbelsäule wurde in verschiedenen älteren Publikationen beschrieben, wobei es, oft nach banaler Prellung (Kümmel 1885) oder HWS-Distorsion (Bühring 1984; Dequeker et al. 1968; Waldburger et al.1998), zu einem chronischen Schmerzsyndrom, einer Demineralisierung von Wirbelkörpern, aber auch lokalen Sensibilitätsstörungen kam. Unter Berücksichtigung der neuen Diagnosekriterien werden diese Erkrankungen kaum noch als CRPS eingeordnet werden können, da bei Erkrankungen der Körpermitte Seitendifferenzen, z.B. für Hauttemperatur oder Schwellung, aber auch motorische Beeinträchtigungen nicht erfassbar sind.

1.6.5. Multifokales CRPS

In einer Studie von Riffat et al. (1986) zeigte sich bei 3 von 69 CRPS-Patienten eine Ausbreitung mit Betroffensein mehrerer Gelenke und Veränderungen in der Nativ-Röntgendiagnostik sowie in der Szintigraphie. Veldman et al. (1996) analysierten 1183 Fälle und fanden bei 10 Patienten einen symmetrischen Beginn in zwei Extremitäten, bei 34 Patienten ein Wiederaufflammen der CRPS-Symptomatik nach längerem beschwerdefreiem Intervall an derselben Extremität und bei 76 Patienten eine CRPS-Symptomatik in einer oder mehreren anderen Extremitäten. Die Patienten waren zu Beginn der Symptomatik jünger und hatten häufiger ein primär «kaltes» CRPS, wobei das CRPS bei 53 % der Patienten an den Folgeextremitäten spontan auftrat (Veldman et al. 1996). Das spontane Auftreten des «multifokalen CRPS» bei im Durchschnitt jüngeren Patienten mit häufig initial kälterer Extremität kann als Hinweis auf eine genetische Komponente bei dieser Verlaufsform gewertet werden.

1.7. Klinische Fallbeispiele

1.7.1. Beispiel 1 (Abbildungen 1 und 2)

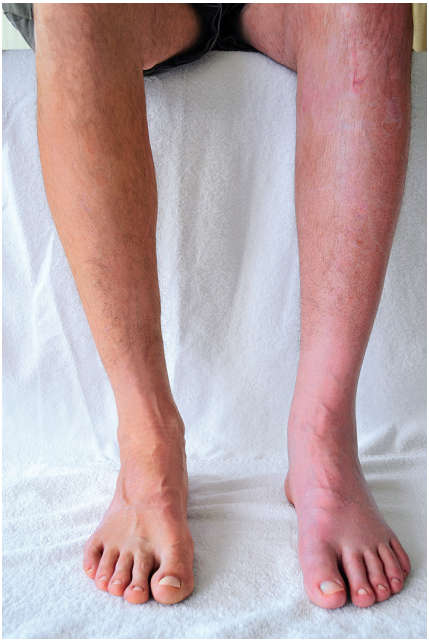

Abbildung 1

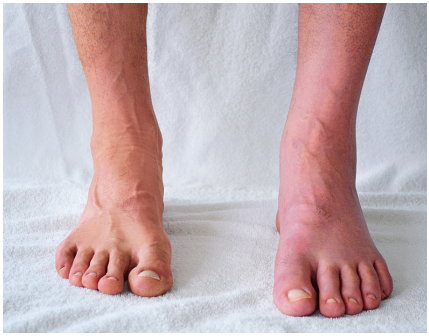

Abbildung 2

44-jähriger Steinmetz, wegen fortgeschrittener Gonarthrose 3/2012 valgisierende Tibiakopfumstellungsosteotomie links. Postoperativ Hämatom in der Wade, starke Knie-, Waden- sowie brennende Fussschmerzen mit Schmerzverstärkung bei Tieflagerung (Orthostasephänomen), vegetativen, motorischen und sensiblen Symptomen.

Diagnose eines CRPS Typ II bei Läsion des N. peroneus communis unter Berücksichtigung der «Budapest-Kriterien» bei typischem szintigraphischem Befund.

Bei der Untersuchung bläulich-livide verfärbter linker Unterschenkel und Fuss, im Vergleich zur Gegenseite geschwollen mit verstrichenem Venenrelief auf dem Fussrücken. Signifikante Überwärmung des linken Fusses (Mittelwert mit dem Infrarotthermometer aus 5 Messwerten am rechten Fuss 31,9°C, am linken Fuss 33,1°C, Differenz 1,2°C). Druckschmerz am Sprung- sowie den Zehengrundgelenken, Parese für Fuss und Zehenhebung Kraftgrad 4-5/5. Sockenförmige Hypästhesie und -algesie, auf dem Fussrücken (N. peroneus superficialis) Berührungsschmerz und Schmerz bei Testung mit spitzem Gegenstand (mechanische Allodynie und Hyperalgesie).

1.7.2. Beispiel 2 (Abbildungen 3–5)

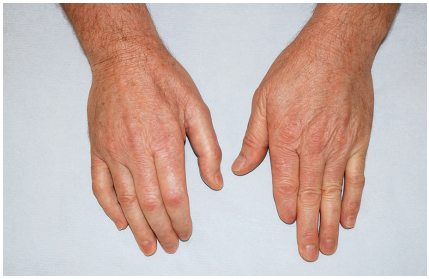

Abbildung 3

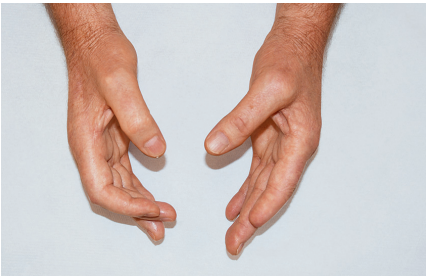

Abbildung 4

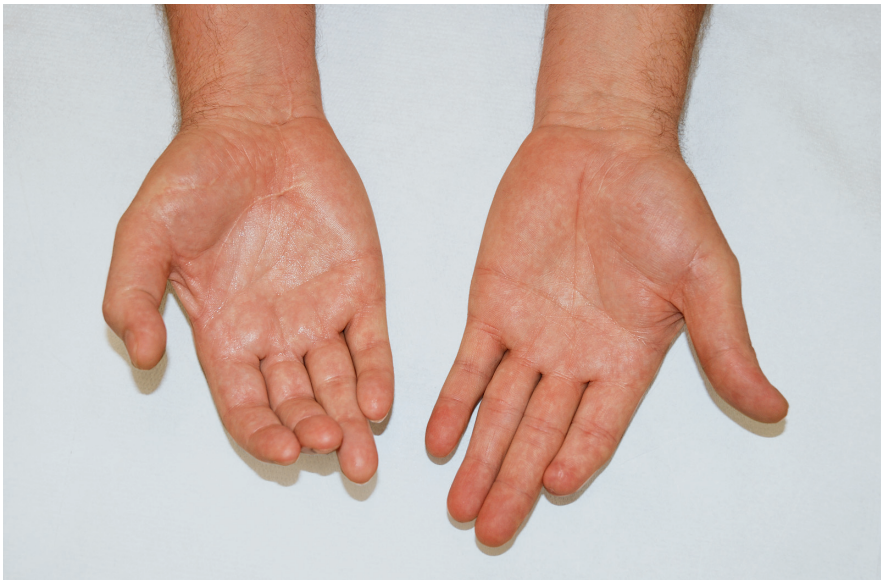

Abbildung 5

58-jähriger Mann, 3 Jahre und 7 Monate nach Fräsenverletzung der rechten Hand mit zweitgradig offener Fraktur an der Basis des Os metacarpale II, Durchtrennung oberflächlicher und tiefer Beugesehnen am Zeigefinger Zone IV, der tiefen Beugesehne am Mittelfinger Zone IV, des ulnaren Fingernerven am Zeigefinger sowie des Nervus digitorum communis II/III und Zerfräsung der Muskulatur im ersten Interdigitalraum.

Residuelles CRPS II (unter Berücksichtigung der «Budapest-Kriterien») der rechten, dominanten Hand mit schwerer Funktionsstörung infolge deutlicher Bewegungseinschränkung des Daumens, Zeige- und Mittelfingers, Kraftverlust sowie schmerzbedingt kaum belastbarer Hand.

Rechts palmar blasseres Hautkolorit. Weichteile über dem rechten Zeige- und Mittelfinger gegenüber links verschmächtigt mit deutlich verminderter Hautfältelung v.a. über den proximalen Interphalangealgelenken. Glanzhaut. Hautdelle in der Daumenkommissur rechts infolge Muskeldefektes. Ausgeprägte Hypersudation der rechten Hand. Rechts signifikant tiefere Oberflächentemperaturen als links (dorsal > 2°C, palmar > 3.5°C). Hyperalgesie und mechanische Allodynie im Bereich des Zeig- und Mittelfingers palmar wie dorsal.

2. Apparative Diagnostik

Christian Maihöfner

Ein spezifischer diagnostischer apparativer «Goldstandard» existiert für das Komplexe regionale Schmerzsyndrom nicht – die leitliniengerechte Diagnosestellung beruht auf den eben dargestellten operationalen klinischen und anamnestischen Kriterien. Zur Diagnosebestätigung können apparative Methoden aber unterstützend zum Einsatz kommen, durch die mitunter geringe Sensitivität und nur moderate Spezifität sind sie als Screening-Verfahren aber ungeeignet (Schurmann et al. 2007). Auch bei Vorliegen von Normalbefunden in der apparativen Diagnostik kann daher ein CRPS nicht ausgeschlossen werden, und es sollte die Entscheidung der Therapieinitiierung unbeeinflusst bleiben. Folgende apparative Zusatzuntersuchungen stehen zur Verfügung:

- **Konventionelle Röntgenaufnahmen** der betroffenen Extremität können, insbesondere im Vergleich zur gesunden Seite, 2–8 Wochen posttraumatisch, kleinfleckige, osteoporotisch demineralisiert anmutende Veränderungen, vor allem in gelenknahen Arealen zur Darstellung bringen (Schurmann et al. 2007; Albazaz et al. 2008). Im Verlauf können affektierte Regionen ein milchglasartiges Bild oder periartikulär kortikale Erosionen zeigen (Fournier and Holder 1998). Als Verlaufsuntersuchung werden sie aber nicht empfohlen (Brunner et al. 2008).

- Auch die **3-Phasen-Knochenszintigraphie** mit Technetium-99m-Diphosphonat dient nicht zur Follow-up-Untersuchung (Zyluk und Birkenfeld 1999; Brunner et al. 2008), kann aber ebenfalls als unterstützende Diagnostik angewandt werden. Verglichen mit der gesunden Seite kann eine diffus vermehrte Perfusion in der frühen Phase gefunden werden. Weiterhin findet sich eine diffuse Aktivitätszunahme in der Blutpool-Phase, insbesondere in der Metakarpal-Phalangeal-Region sowie juxtakortikal. Besonders typisch für das Vorliegen eines CRPS ist eine bandenförmige, gelenknahe Anreicherung in der späten Phase (Mineralisationsphase), gelegentlich mit Beteiligung distaler Anteile der Ulna und des Radius (Kozin et al. 1981; Holder und Mackinnon 1984). Abhängig von der Dauer der Symptome zeigt sich die gröss-

te Sensitivität nach einer Latenz von sieben Wochen nach Symptombeginn (Park et al. 2009), um dann im Verlauf der Erkrankung deutlich abzunehmen (Schurmann et al. 2007). Im akuten Stadium der Erkrankung wird der Szintigraphie ein prognostischer Wert bezüglich der Schwere der Erkrankung (Atkins et al. 1993) sowie dem therapeutischen Ansprechen (Zyluk und Birkenfeld 1999) zugeschrieben. In einer Studie wurden in den ersten fünf Monaten nach CRPS-Beginn für die Anreicherung in der 3. Phase der Knochenszintigraphie eine Sensitivität von 69 % und eine Spezifität von 75 % ermittelt. Die Methode wurde insbesondere in den ersten fünf Monaten nach Symptombeginn als hilfreich angesehen (Wüppenhorst et al. 2010). Berücksichtigt werden muss aber, dass es durch eine frische Fraktur in jeder der drei Phasen zu Auffälligkeiten kommen kann und diese Areale nicht zur Beurteilung herangezogen werden dürfen (Zyluk 1999).

- Die **Kernspintomographie** der betroffenen Extremität dient vornehmlich der differentialdiagnostischen Abgrenzung oder des Frakturnachweises (Crozier et al. 2003) und ist aufgrund fehlender Sensitivität, insbesondere im frühen Stadium des CRPS (Schurmann et al. 2007), zur Diagnosestellung ungeeignet. Charakteristischerweise finden sich im akuten Stadium eine verdickte Haut sowie eine subkutane und periartikuläre Kontrastmittelaufnahme nach Gabe von Gadolinium, weiterhin ödematöse Veränderungen in Bindegewebe und Muskulatur (Schweitzer et al. 1995). Ebenfalls im frühen Stadium der Erkrankung können sich ein Gelenkerguss (Graif et al. 1998), nach Chronifizierung Atrophien und eine Fibrosierung periartikulären Gewebes (Albazaz et al. 2008) darstellen lassen. All diese Zeichen sind aber nicht spezifisch für das Komplexe regionale Schmerzsyndrom und können nur ergänzende Hinweise liefern.

- Zur Objektivierung des somatosensorischen Profils kann eine **quantitative sensorische Messung (QST)** durchgeführt werden (Rommel et al. 2001; Rolke et al. 2006a und 2006b). Vergleichend mit der kontralateralen, in der Regel gesunden Extremität wird der Patient aufgefordert, standardisierte mechanische, thermische, Vibrations- und Druckstimuli unterschiedlicher Intensität anhand einer Skala von 0 (weder schmerzhaft noch unangenehm) bis 100 (stärkster vorstellbarer Schmerz) zu bewerten, die Wahrnehmung eines nur diskreten Stimulus (Reizapplikation durch von Frey-Haare) anzugeben oder zwischen spitz und stumpf (Pin-Prick-Stimulation) zu unterscheiden. Anschliessend werden die ermittelten Daten idealerweise mit ultizentrisch, an gesunden Probanden gewonnenen und vom Deutschen Forschungsverbund Neuropathischer Schmerz (DFNS) veröffentlichten Normwerten verglichen (Rolke et al. 2006a). Für Kinder gelten abweichende Normwerte (Sethna et al. 2007). Ein Normalbefund kann als falsch negatives Ergebnis bei einer bilateralen Affektion auftreten und sollte im Zweifel kritisch hinterfragt werden (Baron 2006). Die insgesamt etwa eine Stunde währende Prozedur ist im klinischen Alltag von derzeit noch untergeordneter Relevanz, kann aber, ersetzt durch ein Wattestäbchen und einen Zahnstocher, zeit- und kosteneffizient einen orientierenden Eindruck liefern.

- Zur seitenvergleichenden Messung von Temperaturunterschieden kann neben einem Infrarotthermometer auch die **Infrarotthermographie** herangezogen werden. Eine Temperaturdifferenz kann aber auch bei vielen Gesunden und insbesondere bei früh-posttraumatischer Messung gefunden werden (Schurmann et al. 1999) und muss nicht Zeichen einer pathologischen Vasomotorik sein. Typischerweise kann im frühen Stadium des CRPS häufig eine Überwärmung der betroffenen Extremität gefunden werden, später zeigt sich eher eine verminderte Temperatur im Vergleich zur Gegenseite. Die geringe Sensitivität kann gesteigert werden, indem mittels autonomen Stresses (z.B. Senken der Umgebungstemperatur) die thermische Regulation gemessen wird (Wasner et al. 2001).

- Spezifische **laborchemische Befunde** gibt es für das CRPS nicht, zum Ausschluss einer anderen, insbesondere infektiologischen Genese sollten Routineparameter aber bestimmt werden. Systemisch können beim CRPS regelmässig normale Leukozytenzahlen sowie ein normwertiges CRP gefunden werden. In Studien konnten im Blut von CRPS-Patienten erhöhte Werte für Substanz P, calcitonin gen-related peptide (CGRP), Interleukin-2 und -8 sowie TNF-α nachgewiesen werden (Birklein et al. 2001; Schinkel et al. 2006; Uceyler et al. 2007), die Einführung in den klinischen Alltag als diagnostisch wegweisende Parameter haben sie aber bei fehlender Spezifität nicht erlangt. Eine genetische Disposition, assoziiert mit HLA-Antigenen, insbesondere HLA-B62 und HLA-DQ8, wurde erst kürzlich postuliert (de Rooij et al. 2009). Ebenso ergaben Studien eine Verbindung mit verschiedenen Autoantikörpern, die in Zukunft eventuell eine diagnostische Hilfestellung geben könnten (Goebel et al. 2005; Kohr et al. 2009).

In **elektrophysiologischen Messungen** sowohl der sensiblen (SSEP, somatosensibel evoziertes Potential) als auch der motorischen (TMS, transkranielle Magnetstimulation) Fasern weisen Patienten mit einem CRPS Typ I einen Normalbefund auf (Turton et al. 2007). Ohne vorherige Selektion in CRPS Typ I oder II können bei 24 % der Patienten ein auffälliges SSEP sowie bei 46 % eine pathologische Nervenleitgeschwindigkeit (NLG) gefunden werden (Rommel et al. 2001) und somit mithilfe dieser Untersuchung eine Zuordnung zum CRPS Typ I oder II teilweise gelingen. Eine Elektromyographie- (EMG) Studie an Patienten mit chronischem Verlauf und Manifestation einer Dystonie zeigte eine verminderte aktive Regulationsmöglichkeit der Kraft sowie eine grössere Aktivierung bei passiver Dehnung der Muskeln als bei Willkürinnervation (van de Beek et al. 2002). Grundsätzlich sollte die Indikation für eine neurophysiologische Untersuchung aufgrund der vom Patienten als unangenehm und schmerzhaft eingeschätzten Prozeduren eher streng gestellt werden.

3. Fazit für den klinischen Alltag

Die Diagnosefindung des CRPS erfolgt klinisch anhand einer eingehenden Anamnese und detaillierten klinisch-neurologischen Untersuchung. Unter Anwendung der 2003 revidierten operationalen Kriterien («Budapest-Kriterien») lässt sich mit für den klinischen Alltag hinreichender Sensitivität und Spezifität ein CRPS diagnostizieren. Zur Festigung der Diagnose können ergänzend apparative Methoden zum Einsatz kom-

men, sollten die Initiierung einer Therapie aber auch bei Vorliegen von Normalbefunden nicht beeinflussen. Hier sind speziell seitenvergleichende konventionelle Röntgenaufnahmen mit ggf. Darstellung einer Demineralisierung der betroffenen Areale und damit möglicherweise Entscheidungshilfe bezüglich der Indikationsstellung einer Knochenstoffwechsel-fördernden Medikation empfehlenswert. Zudem können eine 3-Phasen-Knochenszintigraphie mit einer typischen, bandenförmigen, gelenknahen Anreicherung v.a. in der Mineralisationsphase sowie ein Infrarotthermometer zur Verifizierung einer Temperaturdifferenz oder eine quantitativ sensorische Testung zum Nachweis und zur Verlaufsbeobachtung einer sensorischen Störung beispielsweise im Rahmen des Therapiemonitorings zum Einsatz kommen. Zur Differenzierung zwischen dem CRPS Typ I und Typ II können elektrophysiologische Messungen durchgeführt und, zum Ausschluss insbesondere von infektiologischen und somit ein CRPS ausschliessenden Differentialdiagnosen, laborchemische Parameter bestimmt werden. Ebenfalls vornehmlich von differentialdiagnostischem Wert ist die Kernspintomographie, die bei einem CRPS ödematös veränderte Strukturen zur Darstellung bringen kann.

E
Differentialdiagnosen des komplexen regionalen Schmerzsyndromes

Florian Brunner, Rudolf Kissling

Wie bereits in den vorangehenden Kapiteln ausführlich dargelegt wurde, manifestiert sich das komplexe regionale Schmerzsyndrom (CRPS) in Form eines bunten Symptomkomplexes bestehend aus sensiblen, autonomen, motorischen und trophischen Störungen. Diese Veränderungen treten individuell verschieden auf und ändern sich typischerweise im Verlauf der Erkrankung. Im klinischen Alltag erschweren das breite Spektrum von unspezifischen klinischen Manifestationen und das Fehlen pathognomonischer Veränderungen oft die Unterscheidung von anderen, ähnlich verlaufenden Erkrankungen. Entsprechend ist die Differentialdiagnose des CRPS breit und umfassend. Gemäss den beiden aktuell zur Anwendung empfohlenen Diagnosekriterien (IASP-Kriterien [Merskey und Bogduk 1994], Budapest-Kriterien [Harden et al. 2007]) ist die Diagnose eines vermuteten CRPS erst zulässig, wenn es keine andere Diagnose gibt, welche die sich präsentierenden Symptome und Befunde besser erklärt. Weiterführende Abklärungen sind laut Expertenkonsensus nicht nötig und dienen höchstens dazu, andere zugrunde liegende Erkrankungen auszuschliessen(Brunner et al. 2008). So kann zum Beispiel eine Laboruntersuchung Hinweise auf eine systemische entzündliche Erkrankung geben, eine Bildgebung kann zum Nachweis struktureller Pathologien hilfreich sein, oder eine elektrophysiologische Untersuchung kann eine vorliegende Impulsleitungsstörung objektivieren.

In Tabelle 1 sind ohne Anspruch auf Vollständigkeit die häufigsten Differentialdiagnosen des CRPS zusammengefasst. Nicht selten stellt sich initial nach einem Trauma oder einem chirurgischen Eingriff die Frage, ob es sich um einen in dieser Situation zu erwartenden normalen, eventuell leicht protrahierten Normalbefund handelt oder ob eine Erstmanifestation eines CRPS vorliegt (Abbildung 1). Die Frühphase manifestiert sich in erster Linie in Form einer schmerzhaften Schwellung der betroffenen Extremität (Schurmann et al. 2000; Veldman et al. 1993). Im weiteren Verlauf nimmt diese Ödemneigung kontinuierlich ab (Veldman et al. 1993). Aus differentialdiagnostischer Sicht sind demnach in der Frühphase primär die Infekte und entzündlichen Veränderungen bedeutend. Diese müssen je nach Situation zwingend weiter abgeklärt werden. Im weiteren Verlauf richtet sich die Differentialdiagnose nach der sich präsentierenden Klinik und muss individuell aufgearbeitet werden.

Postoperativ, posttraumatische Zustände	(Protrahierte) Postoperative, posttraumatische Verläufe (Abbildung 1)
Neuropathische Schmerzzustände	Periphere Polyneuropathien Nervenkompressionssyndrome Radikulopathien Plexuspathologien Postherpetische Neuralgie
Ossäre Ursachen	Osteonekrosen (Abbildung 2) Ossäre Stressreaktionen (Ermüdungs-) Frakturen (Abbildung 3) Osteomyelitis
Vaskuläre Ursachen	Thrombophlebitis Tiefe Beinvenenthrombose Chronisch venöse Insuffizienz Atherosklerose Lymphödem (Abbildung 4) Akrozyanose Raynaud-Erkrankung (Abbildung 5) Erythromelalgie
Entzündliche Erkrankungen, Infekte	Tendinitis Bursitis Entzündlich rheumatische Erkrankungen (Abbildungen 6 – 8) Septische Arthritis Erysipel
Dermatologische Ursachen	Lyme-Borreliose Erythema migrans Acrodermatitis chronica atrophicans Kontaktdermatitis
Weichteilrheumatische Ursachen	Überbelastung, Fehlbelastung Tendinosen Myofasziales Syndrom Bursopathie Fibromyalgie
Psychiatrische Ursachen	Somatoforme Störungen Artifizielle Störungen (Abbildung 9)

Tabelle 1 **Differentialdiagnosen des komplexen regionalen Schmerzsyndromes**

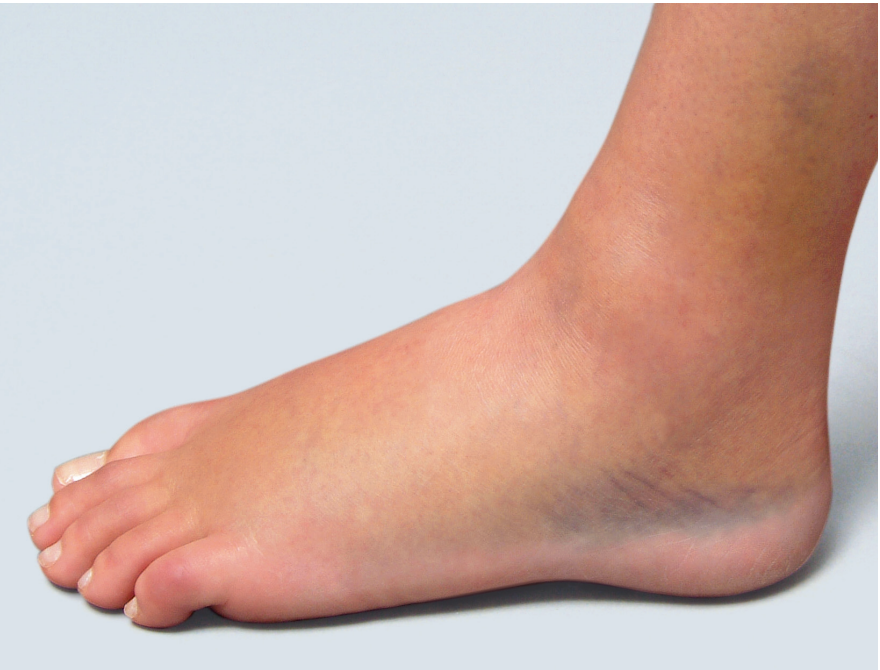

Abbildung 1 Persistierende Schwellung nach Distorsion des Rückfusses (Bild Uniklinik Balgrist)

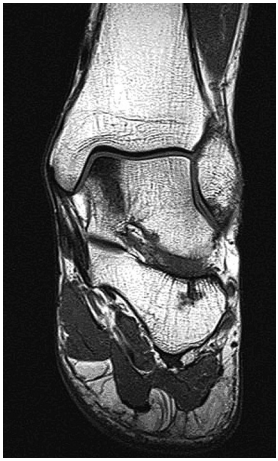

Abbildung 2 Talusnekrose (Bild Uniklinik Balgrist)

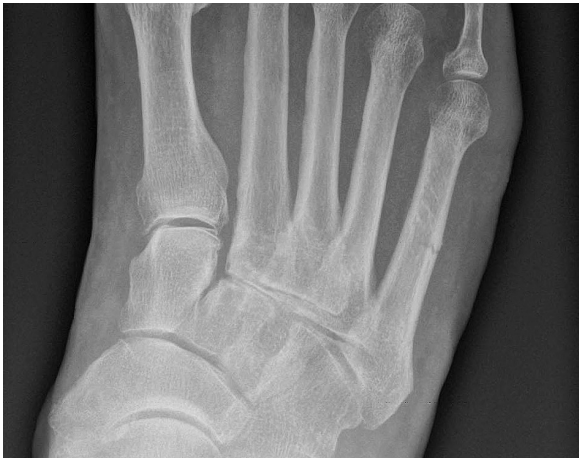

Abbildung 3 Stressfraktur Os Metatarsale V (Bild Uniklinik Balgrist)

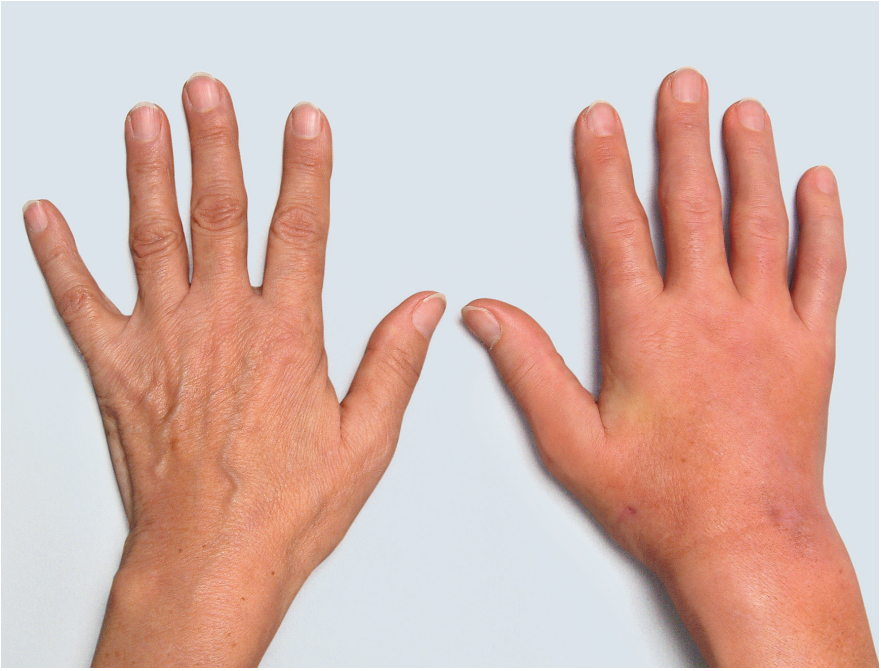

Abbildung 4 Lymphödem Hand rechts (Bild Uniklinik Balgrist)

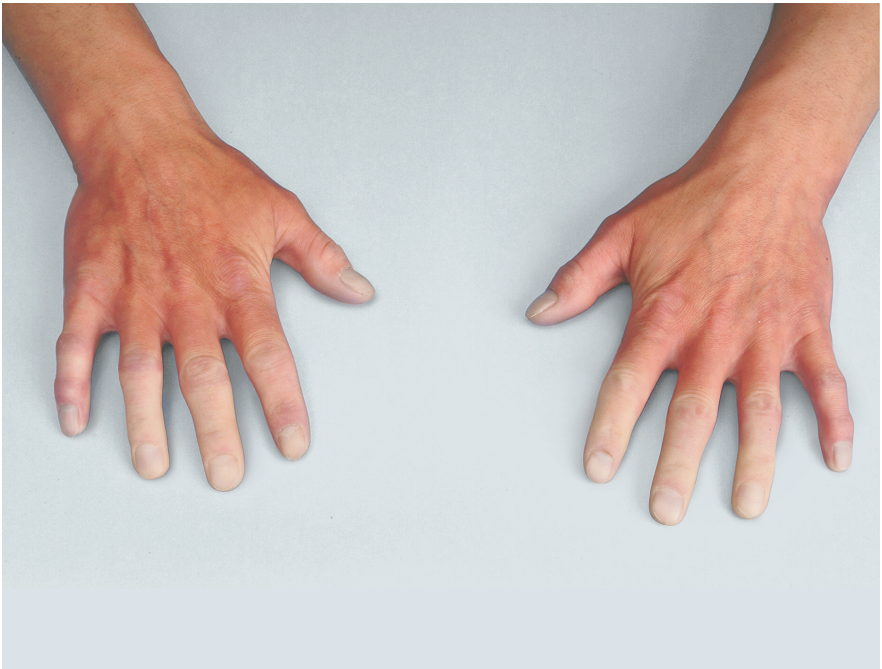

Abbildung 5 Raynaud Symptomatik (Bild Uniklinik Balgrist)

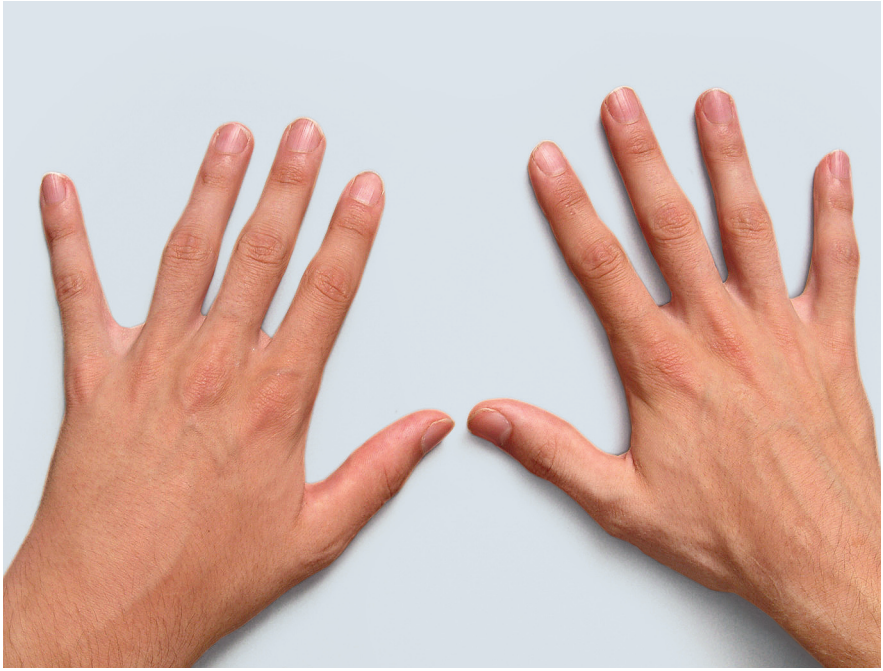

Abbildung 6 Arthritis Radiocarpalgelenk links (Bild Uniklinik Balgrist)

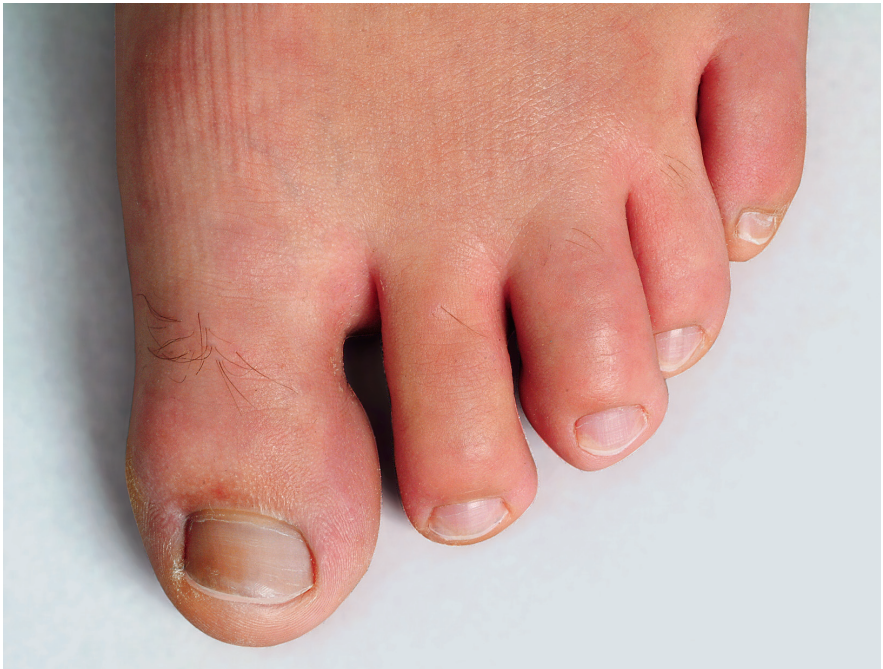

Abbildung 7 Daktylitis Digitus 3 (Bild Uniklinik Balgrist)

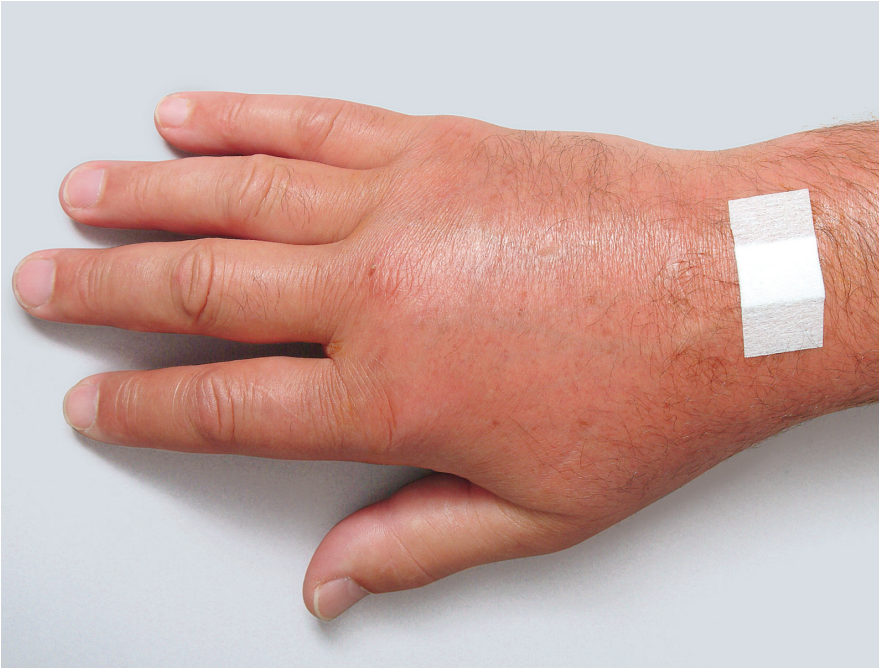

Abbildung 8 Akuter Gichtschub (Bild Uniklinik Balgrist)

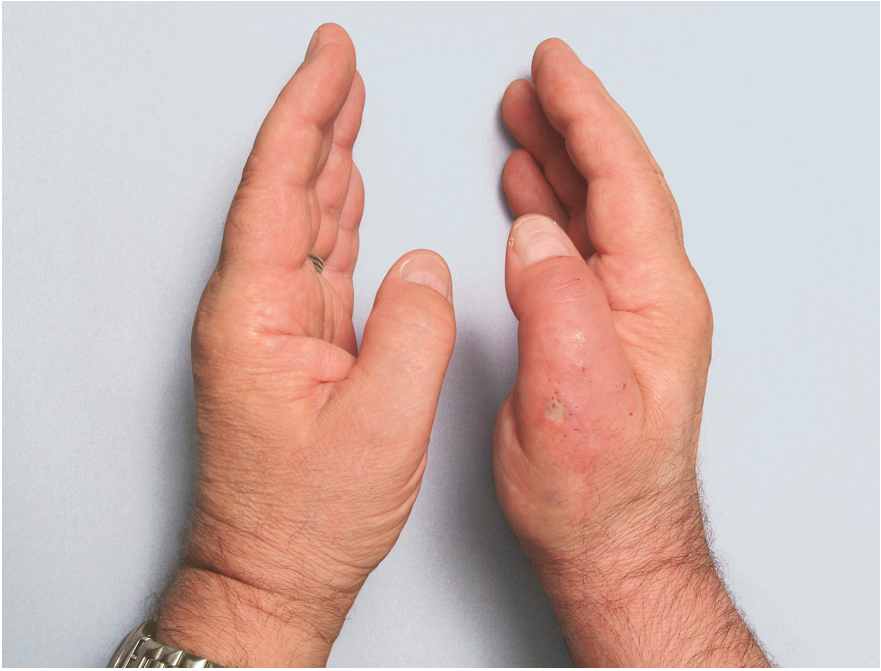

Abbildung 9 Artifizielle Störung (Oedème dur de Secrétan, Klopfödem) (Bild Uniklinik Balgrist)

F
Artifizielle Störungen

Walter Vogt, Andreas Linde, Ulrike Hoffmann-Richter

1. Einleitung

Artifizielle Störungen sind nicht so selten, wie allgemein angenommen wird. Ihr Erscheinungsbild ist jedoch sehr heterogen. Bisher wurden zwar zahlreiche Einzelfälle und Sammelkasuistiken (Eckhardt-Henn 1999; Katzer 1997) publiziert. Systematisch empirische Untersuchungen liegen aber nicht vor. Dies liegt nicht zuletzt an der Schwierigkeit, vorgetäuschte Störungsbilder und Verletzungen als artifiziell identifizieren zu können. Zur Definition selbstverletzenden Verhaltens gehört, dass es von der Gesellschaft als unangemessen beurteilt wird. Deshalb wird es auch nicht gerne zugegeben. Davon unterschieden werden müssen sozial akzeptierte Formen von Selbstverletzungen, wie z.B. Tätowierungen, Piercings, Beschneidungen u.a.m. (Petermann und Nitkowski 2008). In der Literatur dominieren Publikationen aus der Dermatologie (Schneiden, Ritzen, Kratzen, Verbrennungen, Verbrühungen, Wundheilungsstörungen etc.), gefolgt von Selbstverletzungen Kinder und Jugendlicher. Die Allgemeinmedizin berichtet vor allem über artifizielle Fieberzustände, Anämien, Organfunktionsstörungen und Wundheilungsstörungen. In der Chirurgie überwiegen Darstellungen über Extremitätenverletzungen. Insbesondere, da die Hand gut erreicht und von anderen gesehen werden kann, ist sie ein häufig von Selbstverletzungen betroffener Körperteil (Kasdan 1998; Friedman 1988 in Kasdan). In der Psychiatrie werden Selbstverletzungen Thema, wenn sie im Rahmen einer psychischen Störung auftreten oder wenn nach Jahren invasiver Massnahmen die Selbstverletzung unzweifelhaft ist (Rothenhäusler und Kapfhammer 2002).

Ein grosser, nicht genau zu beziffernder Teil der Selbstverletzungen bleibt verborgen. Besonders grosse Schwierigkeiten bereiten jene Patienten, bei denen selbstverletzendes Verhalten in Kombination mit einer chronischen Schmerzerkrankung wie einem CRPS auftritt oder sich hinter einer solchen verbirgt. Die grösste und bisher in dieser Art einzige Fallserie von 41 CRPS-Fällen artifizieller Genese bzw. mit artifizieller Beteiligung haben Mailis-Grignon u.a. 2008 publiziert. In einer Monografie über das CRPS darf die Differentialdiagnose zu artifiziellen Störungen nicht fehlen. Dieses Kapitel ist deshalb der Klinik, Differentialdiagnostik und therapeutischen Hinweisen artifizieller Störungen bzw. dem CRPS im Zusammenhang mit artifiziellen Störungen gewidmet.

2. Definition, Klassifikation und Epidemiologie

Als artifizielle Störung (engl. factitious disorders) bezeichnet man eine Gruppe von Erkrankungen, deren zentrale Symptomatik darin besteht, körperliche und/oder psychische Krankheitssymptome zu induzieren, zu aggravieren oder vorzutäuschen, um auf diese Weise Aufnahmen in Krankenhäusern, medizinische Behandlung und insbesondere invasive Massnahmen (Operationen, aufwändige diagnostische Eingriffe) zu erreichen (Eckhardt-Henn 1999). In terminologischer Hinsicht herrscht in der Literatur einige Verwirrung (Freyberger 1997). Verletzungen bringen sich aber auch psychisch Gesunde selbst bei, sei es, um Sozialversicherungsleistungen zu erhalten (Püschel

1998), sei es, um eine Straftat vorzutäuschen (z.B. um jemanden einer Straftat zu bezichtigen, Schmerzensgeldansprüche zu erzwingen) oder um Haftmilderung oder -verschonung durchzusetzen (Zinka und Rauch 2007).

Plassmann unterscheidet in seiner **Klassifikation** zwischen heimlicher Artefaktkrankheit, offener Selbstschädigung, dem Münchhausen-Syndrom sowie dem Münchhausen-by-proxy-Syndrom (Plassmann 1996, zitiert in Freyberger 1997). Favazza wiederum unterteilt selbstverletzendes Verhalten in schwere, stereotype und oberflächliche bis mittelschwere Selbstverletzungen (Favazza 1998, zitiert in Petermann 2008). Eldridge u.a. haben eine Klassifikation «psychopathologischer Handverletzungen» vorgeschlagen: Sie unterscheiden die psychopathologischen Kategorien der Konversion (unbewusste Motivation, unbewusste Ausführung), der artifiziellen Störungen (unbewusste Motivation, bewusste Ausführung) und der Simulation (bewusste Motivation, bewusstes Ausführen). Weiter unterscheiden sie Kategorien klinischer Manifestationen: (1) Wunderzeugung bzw. Wundmanipulation, (2) artifizielle Ödeme, (3) psychopathologische Dystonien, (4) psychopathologische sensorische Abnormitäten und «psychopathologisches CRPS». Unter letzterem verstehen sie das klinische Bild eines CRPS, das artifiziell erzeugt wurde (Eldridge u.a. 2008). Willenberg schlägt vor, «sich die Erscheinungsformen autodestruktiven Verhaltens als Schnittpunkt der Dimensionen

- Art der Vermittlung des autodestruktiven Verhaltens,
- Ausmass der Verborgenheit der Handlung,
- Ausmass der Bewusstheit der Handlung

vorzustellen» (Willenberg 2000, S. 155). Kapfhammer schlägt für schwierige Somatisierungssymptome vor, folgende «Dimensionen des Krankheitsverhaltens» zu unterscheiden:

- Negative Affektivität,
- Alexithymie/Somatothymia: Als «Schwierigkeit zwischen körperlichen Empfindungen und Emotionen zu unterscheiden, Gefühle zu verbalisieren und sie in einen bedeutungsvollen Lebenskontext zu stellen…»,
- Hypochondrie/Gesundheitsängste/«externalisierende Attribution von vermeintlichen Krankheitsursachen»,
- Destruktivität (Kapfhammer 2005).

Eine fächerübergreifend akzeptierte Nosologie fehlt bislang jedoch noch, von einer wissenschaftlich fundierten Klassifikation ganz zu schweigen (Eckhardt 1996; Kasdan 1998).
Psychiatrisch-psychotherapeutische Beiträge zur Klassifikation heben neben der Bedeutung der Bewusstheit bzw. Unbewusstheit der Handlung den kommunikativen bzw. den Beziehungsaspekt (Art der Vermittlung, Verborgenheit) hervor. Für den Umgang mit Patientinnen und Patienten in interdisziplinärem Kontext schlagen wir vor, zwei Hauptgruppen von offenen und heimlichen Selbstschädigungen folgendermassen zu unterteilen:

Formen der Selbstschädigung	offen	heimlich (ca. 2/3; Katzer 1997)
selbstverletzend	z.B Schneiden, Brennen (Zigarette), Metallschlucken	z.B. Fieber induzieren, Wunden, Abszesse, Fremdkörper, Blutungen etc.
induzierend (die Schädigung wird an den Arzt delegiert)	z.B. Amputation	z.B. invasive Diagnostik, Organentfernungen, Amputationen

Da Patienten oft falsche Angaben machen bzw. ihr selbstverletzendes Verhalten verheimlichen, sind genaue epidemiologische Untersuchungen erschwert. Selbstschädigungen werden in der öffentlichen Statistik nicht erfasst (Möllhoff 1998). Bei allgemeinmedizinischen Patienten werden Prävalenzraten von 0,5–2 % genannt (Eckhardt-Henn 1999; Rothenhäusler und Kapfhammer 2002). Neuere Publikationen gehen sogar von einer 6-Monatsprävalenz von 4 % aus (Petermann und Nitkowski 2008). Und unter 14-jährigen Jugendlichen werden Prävalenzraten von bis zu 11 % berichtet (Zinka und Rauch 2007). Induzierte Krankheiten und Verletzungen treten gehäuft bei Frauen auf (75–80 %), wohingegen beim «Krankenhauswandern» (Münchhausen-Syndrom) Männer mit 90 % deutlich überwiegen (Rothenhäusler und Kapfhammer 2002). Bei den Frauen fällt die Häufung medizinischer Berufe in bis zu 50 % der Fälle auf (Kapfhammer 1998; Katzer 1997; Rothenhäusler und Kapfhammer 2002).

3. Klinische Erscheinungsbilder

Im Folgenden soll bewusst nur auf diejenigen klinischen Erscheinungsbilder fokussiert werden, die sich mitunter nach banalen Traumata manifestieren und welche häufig zuerst als CRPS interpretiert werden. Dies betrifft erfahrungsgemäss vermehrt die oberen Extremitäten.

Als spezielle Form artifizieller Erkrankungen wird das **Münchhausen-Syndrom** genannt. Der Begriff geht auf Asher zurück, der sich an den fantastischen Erlebnisberichten des Barons von Münchhausen (1720–1797) anlehnte (Asher 1951, zitiert in Rothenhäusler 2002). Das Charakteristische am Münchhausen-Patient sind das dramatische Präsentieren von vorgetäuschten Krankheiten oder Symptomen in Verbindung mit krankhaftem Lügen (Pseudologia fantastica) sowie das Wandern von Spital zu Spital (Folks 1995; Rothenhäusler 2002; Kapfhammer 1998). Das Münchhausen-Syndrom geht mit einer pathologischen, oft von sadomasochistischen Konflikten geprägten Arzt-Patienten-Interaktion einher. Der behandelnde Arzt wird unter Zugzwang gesetzt und zu zunehmend invasiven und risikoreichen Eingriffen verleitet (Rothenhäusler 2002). Er wird in diesen «autodestruktiven Körpermonolog» mit einbezogen und übernimmt stellvertretend für den Patienten die Selbstschädigung (Kapf-

hammer 1998). Artifizielle Schädigungen können auch von Eltern, vor allem Mütter, an ihren Kindern vorgenommen werden. Man spricht dann von einem «Münchhausen-Syndrom by proxy» oder von einem Münchhausen-Stellvertreter-Syndrom (Meadow 1977 [62] in Folks 1995; Krupinski 1995 in Eckhardt-Henn 1999). Das Münchhausen-Syndrom trifft allerdings nur auf eine kleine Untergruppe von artifiziellen Erkrankungen zu (Eckhardt-Henn 1999). Einzelne seiner diagnostischen Kriterien sind jedoch auch bei anderen Formen artifizieller Störungen erfüllt. Überlappungen mit anderen klinischen Erscheinungsbildern sind möglich.

Das sogenannte **SHAFT-Syndrom** wurde als eine passive Form des Münchhausen-Syndroms bezeichnet, d.h. dass sich hier die Patienten nicht aktiv selber verletzen, sondern den Chirurgen manipulieren, einen bis zu mehreren invasiven Eingriffen durchzuführen (Wallace u. Fitzmorris 1978, zit. in Kasdan 1998). Das Akronym SHAFT (**s**ad, **h**ostile, **a**nxious, **f**rustrating and **t**enacious) umschreibt die bei diesen Patienten, hier meist Frauen, anzutreffenden psychischen Charakteristika. Sie neigen zu einer überproportionalen Verbalisierung ihrer Symptome und benutzen ihre Schmerzen zur medizinischen Legitimierung ihrer Probleme. Man findet keine objektiven Befunde, welche die Schmerzen ausreichend erklären. Neben multiplen (und erfolglosen) invasiven Eingriffen mit häufigen Arztwechseln in der Anamnese findet man gehäuft psychische Störungen, nicht selten vor dem Hintergrund von physischem oder sexuellem Missbrauch, lang anhaltender Arbeitsunfähigkeit oder/und Invalidität von Familienangehörigen (Kasdan 1998).

Secrétan beschrieb 1901 während des Baus des Simplon-Tunnels bei zahlreichen Arbeitern ein induriertes Ödem des Handrückens (Secrétan 1901 in Verdan 1987). Patry publizierte zwei Jahre später eine grosse Fallserie an 48 Arbeitern (Patry 1903 in Verdan 1987). Das Typische dieses seither als **«oedème dur»** oder **Secrétan-Syndrom** bezeichneten Ödems ist dessen Lokalisation am Handrücken unter Aussparung des Daumens. Zu Beginn manifestiert es sich als reine Weichteilschwellung, welche sich unter Ruhigstellung zurückbildet. Bei der hyperplastischen Form bilden sich organisierte Hämatome und eine Fibrosierung des subkutanen wie des peritendinösen Gewebes der Strecksehnen (Ramos 2007). Kernspintomografisch findet man diffuse Signalstörungen der Strecksehnen und des umgebenden peritendinösen Gewebes (Whitney 1995). Diese spezielle Form eines Ödems wurde auch schon am Fuss beschrieben (Abnousi 2008). Auch wenn die Ätiologie in der Literatur als unklar bezeichnet wurde, gehen mehrere Autoren von einer artifiziellen Störung aus (Patry 1903; Fleming 1977 in Whitney 1995; Verdan 1987; Kasdan 1995). Es wird angenommen, dass das Ödem durch wiederholtes Schlagen oder Klopfen gegen den Handrücken zustande kommt *(s. Abb. 1 sowie Abb. 9 Kapitel Differentialdiagnosen)*.

Abbildung 1 Klopfödem am rechten Handrücken

Bei nach einem Trauma oder nach operativen Eingriffen sekundär aufgetretenen Extremitätenödemen, die nicht auf eine tiefe Venenthrombose zurückgeführt werden können, muss an die Möglichkeit eines **Selbststaus** gedacht werden (Abb. 2). Dabei wird nicht nur das venöse, sondern auch das lymphatische System gedrosselt (Lymphödem). Der Verdacht kommt dann auf, wenn eine oft groteske, derbe Schwellung proximal stufenartig in einer Schnürfurche endet, in der blutunterlaufene Striemen oder Pigmentverschiebungen beobachtet werden können (Jäger 1984; Al-Qattan 2001; Verhestraeten 1990).

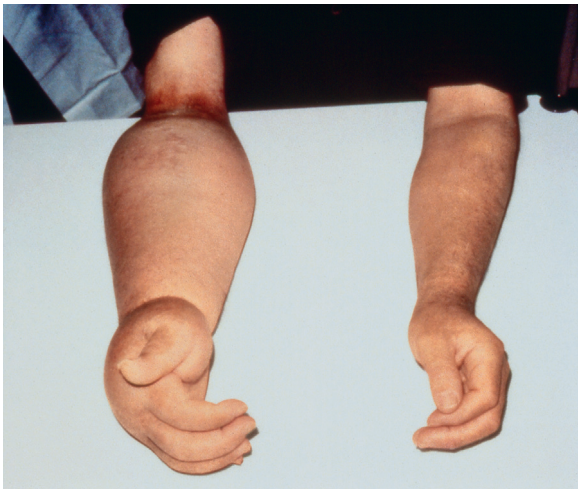

Abbildung 2 Selbststau

Als **Clenched Fist-Syndrom** (Simmons 1980) werden häufig nach einem Bagatelltrauma oder operativen Eingriffen erscheinende, organisch nicht erklärbare Beugekontrakturen von Fingern bezeichnet. Meistens sind die ulnaren Finger betroffen, Daumen und Zeigefinger bleiben frei (Abb. 3). Die passive Streckung der Finger ist schmerzhaft. Unter Anästhesie ist eine volle Streckung möglich. Anschliessend wird jedoch die Beugestellung rasch wieder eingenommen. Elektroneurografische Untersuchungen zeigen meistens normale Befunde. Das Clenched Fist-Syndrom wird allgemein als Konversionsstörung bezeichnet. Persönlichkeitsstörungen und andere psychische Erkrankungen sind häufig. Es können gleichzeitig auch artifizielle Störungen wie ein Secrétan-Syndrom, artifizielle Ödeme oder Ulcera vorliegen. Falls ein in Beugung stehender Finger amputiert wird, ist die Gefahr der Beugekontraktur eines anderen, zuvor nicht betroffenen Fingers gross (Weis 2009; Kasdan 1995; Burke 2008; Simmons 1980).

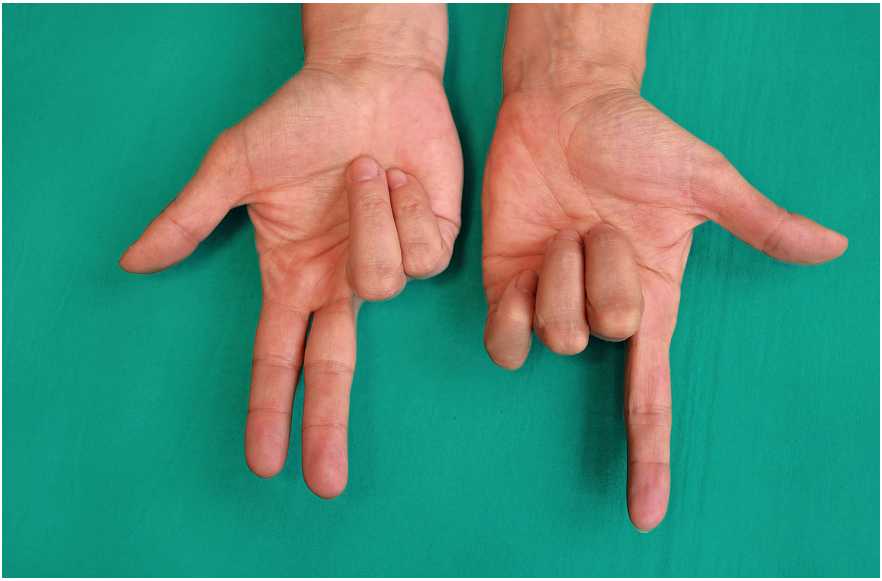

Abbildung 3 typische Handstellung bei Clenched Fist

Eindrücklich sind jene Fälle, bei denen es zu schweren Selbstverstümmelungen oder gar Amputationen von gesunden Gliedmassen kommt.

Der **Begriff Body Integrity identity Disorder** (Apotemnophile, Amputee identity Disorder) bezeichnet das intensive Gefühl, der Körper wäre «kompletter» nach der Amputation eines Gliedes. Es kann derart intensiv werden, dass Betroffene mit dem dringenden Wunsch nach einer Amputation an den Chirurgen herantreten oder, wenn dies verweigert wird, selber versuchen, sich eine Gliedmasse zu entfernen (Kasten 2009). Der Wunsch nach einer Amputation kann auch nach einer bisweilen banalen Verletzung, nach einem operativen Eingriff und wegen chronischen Schmerzen entstehen, oder es werden bewusst Infektionen erzeugt und unterhalten, um am Schluss

eine Amputation zu erzwingen (Hunter 1982; Kasten 2009). Eine Kasuistik beschreibt den Fall eines 51-jährigen Mannes, der sich mit einer Axt die linke Hand amputierte. 10 Jahre zuvor kam es zu einer Amputation auf Höhe des rechten Oberschenkels, der eine Ostitis der Tibia nach einem banalen Trauma des Unterschenkels voranging, die infolge Wundmanipulationen nicht abheilen konnte. Acht Jahre früher wurde der rechte Kleinfinger auf Höhe des Mittelgelenkes selber amputiert, und vor der Amputation der linken Hand kam es zu einer mutilierenden Verletzung des Kleinfingers mit anschliessender Nachamputation sowie zu einer Selbstamputation des linken Ringfingers (Sorene 2006; Burke 2008).

4. Artifizielle Störungen und CRPS

Artifizielle Störungen können leicht als CRPS missinterpretiert werden, besonders dann, wenn chronische Schmerzen vorherrschen. In einer Fallserie von 15 Patienten mit einer artifiziellen Störung wurde in 11 Fällen zuerst die Diagnose eines CRPS (bzw. eines Morbus Sudeck) gestellt (Verhestraeten 1990). In einer anderen Kasuistik von 7 Patienten hatten 4 eine Clenched Fist und 3 ein artifizielles Ödem, die primär alle als CRPS eingestuft wurden (Taskaynatan 2005). Bei 43 Patienten mit dysfunktionalen Körperhaltungen der oberen Extremitäten wurde bei 27 (63 %) die unzutreffende Diagnose eines CRPS gestellt, obschon bei keinem von diesen trophische Störungen oder Ödeme beobachtet werden konnten (Stutts 2000). Unter den in eine spezialisierte Schmerzklinik zugewiesenen Patienten über einen Zeitraum von 2 Jahren wurden 41 unter der Diagnose CRPS vorgestellt. In 26 Fällen hielt die Diagnose auch strengen Kriterien (Harden u. Bruehl 2005) stand. 4 der Patientinnen wiesen artifizielle Verletzungsfolgen auf (Mailis-Gagnon u.a. 2008).

Die beiden Krankheitsbilder sind schwierig voneinander abzugrenzen, da sie sich in ihrer klinischen Phänomenologie überlappen können. Ein CRPS kann sich auf dem Boden einer artifiziellen Störung entwickeln. Es kann aber auch sein, dass erst im Verlauf eines CRPS eine artifizielle Komponente hinzukommt. Ätiologisch stellt sich u.E. deshalb die Frage, ob sich das klinische Bild eines CRPS nicht ebenso als Folge einer Selbstverletzung entwickeln kann. Als Entstehungsmechanismus bekannt ist mittlerweile, dass bereits die Schonung oder Ruhigstellung einer Gliedmasse dieselben trophischen Störungen hervorrufen kann wie bei einem CRPS I (Diekstal 1995; Butler 2001; Singh und Davis 2006 in Burke 2008; Bruehl und Chung 2006 in Mailis-Gagnon 2008). Das hiesse in der Konsequenz, dass es nicht um ein Entweder-Oder geht: Entweder liegt ein CRPS vor oder es handelt sich um eine artifizielle Störung.

Sondern die Frage lautet: Besteht ein CRPS? Und getrennt davon: Gibt es Hinweise auf eine artifizielle Störung? Die alte Dichotomie in Somatogenese einerseits und Psychogenese andererseits führt vor dem Hintergrund neurobiologischer Erkenntnisse der letzten Jahre nicht weiter und sollte deshalb nicht länger als Orientierung herangezogen werden. So können sich Körperwahrnehmungsstörungen nach Verletzungen oder auch bei einem CRPS aus Defekten oder chronifizierenden Prozessen entwickeln (Lewis et al. 2007 und 2010). Umgekehrt können Probleme der Körperidentität zu Veränderungsversuchen oder -manipulationen führen mit Entzündungsreaktionen

und/oder dauerhaften Läsionen in der Folge. Unter Umständen können auch Verletzungsfolgen – in für die Körperidentität vulnerablen Phasen – Anlass für Manipulationen sein und eine Eigendynamik entwickeln, ohne dass diese von Anfang an intendiert gewesen wäre. Die Differentialdiagnose artifizielle Störung darf deshalb bei CRPS bzw. V.a. CRPS nicht als Ausrede oder Verlegenheit herangezogen werden, wenn Behandelnde mit dem CRPS nicht vertraut oder mit dem Behandlungserfolg nicht zufrieden sind. Die Diagnose der artifiziellen Störung bzw. des Artefaktsyndroms sollte «nur von mit dem CRPS erfahrenen Kollegen nach zusätzlich gründlicher Exploration durch Psychologen (oder Psychiater) differentialdiagnostisch erwogen werden, viel mehr lässt auch die referierte Datenlage nicht zu» (Rommel, persönliche Mitteilung).

Bei Patienten mit V.a. CRPS, die primär als Schmerzpatienten verstanden werden, muss an eine **artifizielle Störung** gedacht werden, wenn:

- das **klinische Bild inkonsistent** oder bizarr ist, nicht dem zu erwartenden Verlauf eines CRPS entspricht (Taskaynatan 2005), sich der Patient selbst hinsichtlich der Entstehungsweise der krankhaften Veränderungen ratlos zeigt und seine Symptome auffallend therapieresistent bleiben (Verhestraeten 1990, Katzer 1997).
- Wochen oder Monate nach einem Trauma oder nach einem operativen Eingriff **sekundäre Schwellungen/Ödeme** auftreten, die nicht mit anderen trophischen Störungen wie glänzender, überwärmter Haut sowie mit Nagel- und Wachstumsstörungen einhergehen. Die Ödeme bilden sich in zirkulären Gipsverbänden wieder zurück (Verhestraeten 1990). Bei indurierten Ödemen des Handrückens (mitunter auch mit Hämatomen unterschiedlichen Alters) ist an ein Secrétan-Ödem zu denken.
- Ödeme mit proximalen **Schnürfurchen** beobachtet werden können, was auf einen Selbststau hinweist.
- **sekundäre Hautulzerationen** auftauchen, die für ein CRPS nicht typisch sind und die in einem zirkulären Gipsverband abheilen.
- sich **Wunden sekundär infizieren**, trotz korrekter Behandlung nicht abheilen und die weder durch einen Diabetes mellitus noch eine Gefässerkrankung begünstigt werden.
- Langfinger bei allen Stellungen der Hand in einer **konstanten Beugekontraktur** verharren («paradoxe Steife»; Simmons 1980). Im Gegensatz dazu kommt es beim CRPS eher zu Kontrakturen der Langfinger in Streckstellung, und auch die passive Beugung ist schmerzhaft (Simmons 1980). Auch beim CRPS kann es zu motorischen Störungen der Hand kommen. Hier kommen nebst einer Dystonie jedoch noch andere Bewegungsstörungen wie Bradykinesie, Tremor oder Myoklonien hinzu (s. Kapitel D: Klinik des CRPS).
- sich bei intensiver Nachforschung Hinweise auf eine **schwerere psychische Störung** finden lassen.
- speziell wenn sich Hinweise auf Bindungsstörungen finden lassen.
- Äusserungen der Patienten auf **interaktive Botschaften** über die Verletzung hinweisen. Diese werden nicht auf dem Silbertablett präsentiert, sondern eher in Randbemerkungen untergebracht.

5. Zum therapeutischen Umgang mit Patientinnen und Patienten bei artifiziellen Störungen

Die Behandlung von artifiziellen Störungen ist sowohl für den Patienten als auch den Arzt – früher oder später – schwierig und belastend (Katzer 1997). Die Rate von komorbiden psychischen Störungen wie Borderline- und anderen Persönlichkeitsstörungen, Störungen des Sozialverhaltens, somatoformen Störungen, aber auch Essstörungen, affektiven und schizophrenen Psychosen bei diesen Patienten ist hoch (Kapfhammer 1998; Freyberger 1997; Zinka und Rauch 2007; Petermann 2008). Die diagnostische Zuordnung ist im Fluss. So ist selbstverletzendes Verhalten ein Symptom einer Borderline-Persönlichkeitsstörung. Würde es entfallen, reduzierten sich die diagnostizierten Borderline-Persönlichkeitsstörungen um 28 % (Petermann und Nitkowski 2008). Andererseits wird diskutiert, unabhängig von diesen Diagnosen selbstverletzendes Verhalten diagnostisch zu verschlüsseln (Petermann und Nitkowski 2008). Insofern die Diagnose eine Therapieanleitung enthält, orientiert sich die Behandlung an den jeweiligen Diagnosen. Es kann nämlich auch sein, dass die üblichen psychiatrischen und psychologischen diagnostischen Verfahren Patienten psychopathologische Unauffälligkeit bescheinigen. Die vermeintliche psychische Unauffälligkeit wurde in solchen Fällen mit der körperlichen Verletzung erkauft. Krasses Beispiel ist eine Krankenschwester mit beidseitiger Vorderarm-Amputation nach verschiedenen vorausgegangenen operativen Eingriffen. Nach Abschluss der zweiten Amputation hiess es über sie, «she made a good recovery and expressed her gratitude and satisfaction» (Helm 2010). Das bedeutet, dass die klassischen psychiatrischen und psychologischen Verfahren sich ausschliesslich auf die intraindividuelle psychische Symptomatik ausrichten und die Interaktion zwischen psychischem Befinden und psychischen Reaktionen und/oder Umgangsweisen mit Körpersymptomen und Körperbeschwerden einerseits und die Interaktion mit existenziell wichtigen Bezugspersonen andererseits (sogenannte Bindungsstörungen) nicht ausreichend abbilden können.

Heimliche Selbstverletzungen werden oft nicht oder erst spät als solche erkannt. Vielen Ärzten ist der Gedanke, dass sich jemand selbst erheblich schädigen könnte, so abwegig, dass er primär verworfen wird (Möllhoff 1999; Eckhardt 1999). Sie neigen dazu, eine «Eigenbeteiligung» des Patienten zu verleugnen, obwohl klare Hinweise dafür sprechen (Willenberg 2000, Eckhardt 1999). Die Patienten können sowohl als Täter wie Opfer, oft aber auch als «agent provocateur» oder Regisseur auftreten (Willenberg 2000). Für die Verleugnung von selbstverletzendem Verhalten bis hin zur Tabuisierung spielt die Arzt-Patienten-Beziehung eine grosse Rolle. Die Option, dass die Körperschäden selber zugefügt wurden, scheint eine vertrauensvolle Beziehung zwischen Arzt und Patient zu verunmöglichen. Die Selbstverletzung wird zum Gespenst, das den Umgang stört. Wichtig ist deshalb, sie zu entdämonisieren. Dies geschieht am ehesten dadurch, dass sie als ein Ausdruck und/oder eine Entstehungsmöglichkeit von pathologischen Prozessen verstanden wird. Selbstschädigende Handlungen geschehen nicht sinnlos, und die Handlungsabsicht ist nicht ausschliesslich destruktiv. Sie können als ein eigenständiger – aber eben auch schädi-

gender – Lösungsversuch für einen quälenden psychischen Konflikt verstanden werden. Die versuchte Lösung wird durch ihre schwerwiegenden interpersonellen Konsequenzen selbst zum Problem, nicht zuletzt dadurch, dass die Gründe für solche Handlungen nur schwer vermittelt werden können.

Weil der Beziehungsaspekt einen gewichtigen Anteil an Selbstverletzungen hat, werden nachfolgende therapeutische Hinweise aus der Beziehungsperspektive dargestellt:

- Der Chirurg wird oft als Erster mit artifiziellen Störungen konfrontiert, wenn sich die Patienten bereits eine schwere Verletzung zugefügt haben. Er ist es, dem die Patienten ihre intensive Not präsentieren und den Impuls auslösen, ihnen zu helfen. In dieser Situation ist die Gefahr gross, dass der Arzt in die Autodestruktion einbezogen und zu operativen Eingriffen gedrängt wird (Kapfhammer 1998; Katzer 1997).

- Zu Beginn, unter Umständen auch über Jahre kann die Arzt-Patienten-Beziehung auf dieser Grundlage von Verehrung und heldenhaftem Tun geprägt werden, nicht nur auf Seiten des Helfers, sondern auch auf Seiten des Patienten, der sich vom Opfer in einen heldenhaften Versehrten verwandelt.

- Wird die – aktive oder passive – Selbstmanipulation evident, entsteht beim Arzt in der Regel das Gefühl, vom Patienten getäuscht worden zu sein. Die Beziehung zwischen beiden kippt in eine feindselig gespannte Interaktion um, die bis hin zu Aggressionen und Rechtsstreitigkeiten führen kann.

- Eine Selbstmanipulation muss jedoch – in den allermeisten Fällen – als pathologischer Hilferuf nach Zuwendung verstanden werden (Eckhardt 1999; Rothenhäusler 2002).

- In erster Linie geht es darum, die Patienten vor weiteren gefährlichen diagnostischen oder operativen Verfahren zu bewahren (Folks 1995; Eckhardt 1999).

- Wichtig ist deshalb, auf vollständigen Informationen über vorausgegangene Behandlungen und Interventionen zu beharren.

- Es ist nötig, die Selbstverletzung anzusprechen. Voraussetzung für ein Gespräch über selbst beigebrachte Verletzungen sind eine vertrauensvolle Arzt-Patienten-Beziehung und der richtige Zeitpunkt für die Thematisierung. Es geht also nicht um eine Entlarvung, die von den Betroffenen nur als beschämend erlebt werden kann und zurückgewiesen wird (Kapfhammer 1998; Folks 1995; Willenberg 2000). Auch brüske Konfrontationen helfen niemandem: Sie führen zum Behandlungsabbruch mit Arzt- bzw. Klinikwechsel. Das «Spiel» beginnt dann anderswo von neuem (Katzer 1997; Rothenhäusler 2002).

- Weil Selbstverletzungen als Hilferuf verstanden werden müssen, sollten sie mit einem Behandlungsangebot verknüpft werden. Der Einstieg ins Thema geht unter diesen Umständen einher mit der Vermittlung, dass der Arzt dieses Problem kennt und weiss, dass manche Menschen sich selbst Verletzungen in der Art beibringen,

wie sie der Patient aufweist. Der Zugang eröffnet sich über die Not, z.B. Schmerzen, die Hilfsbedürftigkeit, Zuwendungsbedürftigkeit, und über winzige Spuren aus der Krankengeschichte und der Biografie. Nicht selten werden Andeutungen nebenbei – in der Tür, in beiläufigen Bemerkungen oder Hinweisen auf psychische Probleme beim Chirurgen angebracht, wohingegen die Psychiaterin andere, womöglich chirurgische Details erfährt. Der Patient wird sehr ernst genommen und nicht zurückgewiesen – gerade weil es um Selbstverletzung geht (Eckhardt 1999). Unter stationären Bedingungen ist der Ausgangspunkt in aller Regel die chirurgische Abteilung. Für den chirurgischen Kollegen empfiehlt es sich, den Konsiliarpsychiater möglichst früh zuzuziehen. Dem kommt als erstes die Aufgabe zu, eine Brücke zu bauen und eine Bedside-Behandlung auf der chirurgischen Station zu beginnen. Die zu frühe Verlegung in die Psychiatrie führt meistens auch zum Therapieabbruch. Mit dieser Behandlung einher gehen sollte das Angebot einer Supervision für das Pflegeteam. Denn oftmals ist gerade auf chirurgischen Stationen das Pflegepersonal der Personenkreis, der den engsten und häufigsten Kontakt zu den Patientinnen und Patienten hat. Weiterführende Therapien sollten noch während der Hospitalisation angesprochen und wann immer möglich bereits in die Wege geleitet werden.

- Unter ambulanten Bedingungen gelingt der Zugang – und die Behandlungsaufnahme – am ehesten, wenn Chirurge und Psychiater so früh wie möglich eng zusammenarbeiten. Schon die gegenseitige Überweisung oder Behandlungsweitergabe eröffnen Lücken, in die sich Zweifel am chirurgisch und/oder psychiatrisch empfohlenen Vorgehen schleichen können und Manipulationsversuche einen Nährboden finden.

Eine kontinuierliche und intensive Zusammenarbeit zwischen den somatisch und psychiatrisch tätigen Ärzten mit klarer Rollenverteilung ist unabdingbar (Katzer 1997). Aus unserer Erfahrung gelingt sie am ehesten, wenn beide Fachkollegen die Behandlung gemeinsam an die Hand nehmen und sich kurzfristig berichten und kontinuierlich auf dem Laufenden halten. Beide Fachgebiete für sich allein genommen sind früher oder später überfordert, wenn sich plötzlich neue Aspekte im anderen Fachgebiet auftun, die das geplante Vorgehen in Frage stellen. Entscheidend ist in solchen Momenten, sich ins Bewusstsein zu rufen, dass die Beziehungsgestaltung Teil der Krankheit ist: Wut, Ärger oder Aggressionen richten sich nicht gegen den Chirurgen oder den Psychiater als Person. Vielmehr sind sie Ausdruck des problembehafteten Umgangs des Patienten mit sich und seinen Interaktionspartnern. Deshalb müssen sie ständig neu überdacht werden.

G
Therapie

Konrad Maurer

Bisher gibt es nur wenige, evidenz-basierte Therapiestrategien für CRPS. Die Literatur bezüglich der eingesetzten Medikamente und Methoden ist wenig konsistent, und bei vielen der durchgeführten Studien ist die Qualität der Methodik schlecht oder zumindest fragwürdig. Dazu gehört, dass bei praktisch allen Studien über CRPS die Fallzahlen klein sind und vielfach kein Unterschied gemacht wird, ob die Symptome erst seit 3 Monaten oder bereits seit 3 Jahren bestehen. Als Kliniker sind wir gezwungen, uns auf Outcome-Studien von anderen schmerzhaften neuropathischen Syndromen zu verlassen und entsprechend verschiedene Klassen von Medikamenten einzusetzen und zu dosieren. Das Konzept der Mechanismus-basierten Therapie ist – wie bei anderen neuropathischen Schmerzsyndromen – leider immer noch eher hypothetisch, und eine praktische Umsetzung ist schwierig. Grundsätzliche Voraussetzung für eine entsprechende Therapiestrategie ist eine Mechanismus-basierte, objektive Diagnostik mit entsprechend einheitlichen Kriterien. Es gibt mittlerweile mehrere Modelle in der Grundlagenforschung, welche die Symptomatik des CRPS zumindest ansatzweise simulieren können. Ebenfalls lassen sich durch humane, klinische Modelle gewisse Zusammenhänge zum CRPS-Symptomenkomplex herstellen, jedoch ist die Umsetzbarkeit in den klinischen Alltag in den wenigsten von diesen Studien offensichtlich. Das Ziel dieses Kapitels ist, aufgrund von bestehender klinischer Evidenz Vorschläge zu einer umfassenden und systematischen Therapie zu machen.

1. Voraussetzungen und Ziele einer erfolgreichen Therapie

Wie alle chronischen neuropathischen Schmerzen ist das CRPS eine «biopsychosoziale» Krankheit, und die Voraussetzung ist ein multidisziplinärer Therapieansatz (Gatchel et al. 2007).

Die Behandlungsziele sind (i) Wiederherstellung der Funktion des betroffenen Körperteils, (ii) Schmerzreduktion und (iii) Stabilisierung der beruflichen und sozialen Situation. Alle Aspekte der Krankheit müssen gleichzeitig und parallel angegangen werden. Dies setzt voraus, dass die betroffenen Patienten von Beginn weg, d.h. unmittelbar nach Diagnosestellung, von verschiedenen speziell ausgebildeten Fachpersonen/Disziplinen behandelt werden müssen. Diese arbeiten konzertiert und in enger Zusammenarbeit mit dem Hausarzt einen individuellen, patientenbezogenen Behandlungsplan aus, welcher unter stetiger Anpassung durch Rücksprache unter den Beteiligten eingehalten wird. Nur so haben die Patienten eine vernünftige Chance, adäquat und mit Erfolg behandelt zu werden. Am besten geeignet dafür sind sicherlich tertiäre Behandlungszentren und spezielle Schmerzzentren, welche alle benötigten Disziplinen unter einem Dach vereinen und womit die Voraussetzung für eine interdisziplinäre Zusammenarbeit gegeben ist. Dazu gehören in der Regel Spezialisten aus den Gebieten Anästhesie, Neurologie, Rheumatologie, Psychosozialmedizin, Orthopädie, Chirurgie, Physio- und Ergotherapie. Das akribische Führen einer detaillierten Krankengeschichte mit ausführlicher Dokumentation der durchgeführten Interventionen inklusive des Outcomes, Medikamentendosierungen, Nebenwirkungen, Monitorisierung des Therapiefortschritts etc. ist eine Selbstverständlichkeit. Die Beschreibung und Dokumentation der Symptome sind besonders in der Frühphase immens wichtig, da es sich um eine klinische Diagnose handelt und die Akutsymptome nach einigen

Wochen bis Monaten wieder verschwinden können. Doppelspurigkeiten müssen vermieden werden, insbesondere sinnlose Wiederholung von interventionellen Massnahmen, welche die betroffenen Patienten jedes Mal erneut einem Risiko aussetzten können. Die Therapiemassnahmen richten sich nach dem Schweregrad der Symptome, d.h. zusätzliche Schmerzen durch zu starke oder zu schnelle Mobilisationsmassnahmen müssen vor allem in der Akutphase vermieden werden, da sie sich kontraproduktiv auf den Therapieerfolg auswirken können. Mehr als überall in der medizinischen Therapie gilt der Grundsatz «primum non nocere».

Die folgende Abbildung zeigt eine Zusammenfassung des Behandlungs-Algorithmus', modifiziert nach Baron et al. und Stanton-Hicks et al. (Baron et al. 2002; Stanton-Hicks et al 2002). Das Behandlungsziel ist eine vollständige Wiederherstellung der Funktion des betroffenen Gliedes. Der Schweregrad der Symptome hat einen gestuften therapeutischen Plan zur Folge. Die Schmerzreduktion ist die Bedingung für alle therapeutischen Schritte. In der akuten Phase des CRPS mit schweren Schmerzen in Ruhe sind Immobilisation und vorsichtige Physiotherapie auf der kontralateralen Seite Therapie der Wahl. Eine Blockade der sympathischen Ganglien soll den Anteil vom Schmerz identifizieren, welcher vom sympathischen Nervensystem abhängig ist. Sobald der Ruheschmerz weniger wird, soll mit einer Kombination von physiotherapeutischen und desensibilisierenden Massnahmen begonnen werden. Wenn die bewegungsabhängigen Schmerzen ebenfalls besser werden, sollen Ergo- und Physiotherapie intensiviert werden. Die ganze Behandlung wird mit psychologischer Unterstützung begleitet, um Coping-Strategien zu entwickeln und um Faktoren zu identifizieren, welche die Symptome verschlechtern oder die Heilung verzögern könnten. Erst wenn all dies Massnahmen nicht greifen, sollen weitere invasive Massnahmen wie Hinterstrangstimulatoren, kontinuierliche epidurale oder intrathekale Applikation von Medikamenten in Betracht gezogen werden.

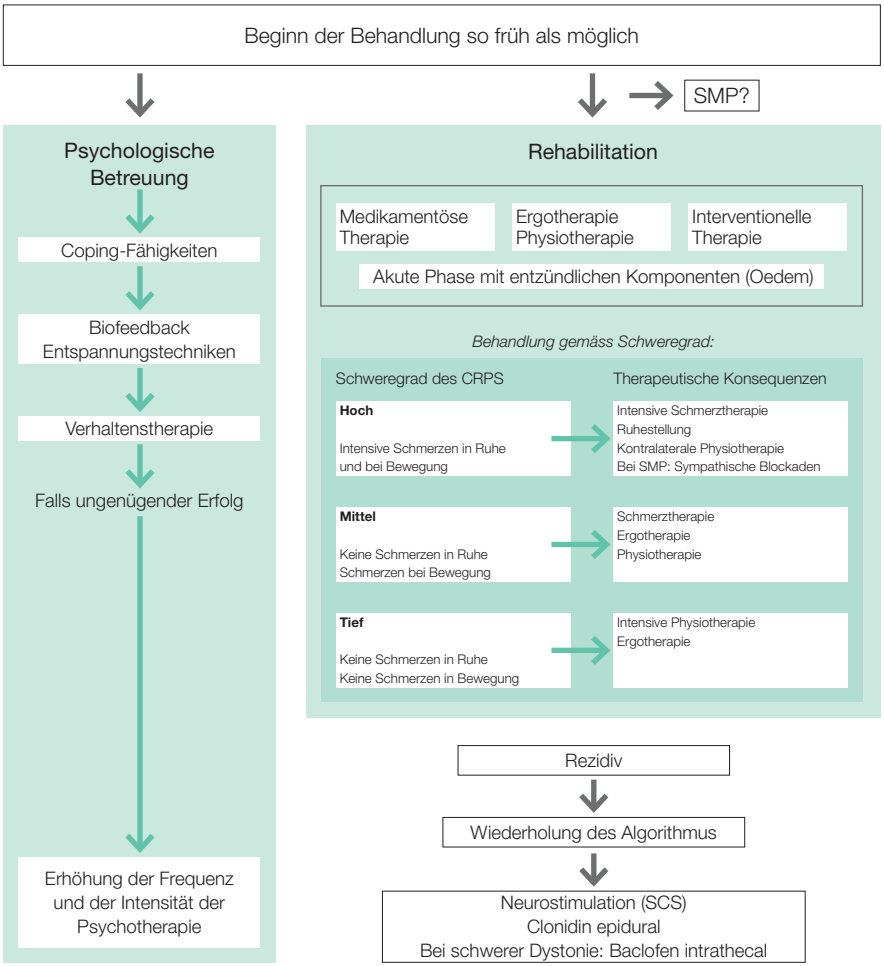

Abbildung 1 Das Flussdiagramm zeigt einen Behandlungsalgorhythmus, welcher sich am Schweregrad der Symptome orientiert und einen gestuften therapeutischen Plan zur Folge hat (modifiziert nach Baron et al. 2002).

2. Medikamentöse Therapie

Im Folgenden werden Vorschläge von verschiedenen Stoffklassen zur Therapie basierend auf dem Schweregrad des Symptomes «Schmerz» unterbreitet (Harden 2005). Gleichzeitig soll auch aufgezeigt werden, auf welcher klinischen Evidenz diese Therapien basieren. Vielfach ist diese Evidenz eher klein, und der Einsatz dieser Medikamente wird gerechtfertigt einerseits durch die klinische Erfahrung von Schmerzexperten, andererseits aus theoretischen Überlegungen unter Berücksichtigung der dem CRPS zugrundeliegenden Mechanismen. Die Aufgabe von uns Klinikern ist, eine Hypothese des zugrundeliegenden Mechanismus aufzustellen und eine Kombination von Medikamenten zu finden, welche mit diesen Mechanismen interferieren.

Die pharmakologische Behandlung wird aus zwei verschiedenen Medikamentengruppen aufgebaut. Einerseits müssen Medikamente eingesetzt werden, welche prophylaktisch wirken und eine gute Basisanalgesie gewährleisten. Andererseits soll ein Therapieschema aus Medikamenten bestehen, mit welchen akut aufflammende Durchbruchsschmerzen beherrscht werden können. Wichtiger jedoch als diese generellen Richtlinien ist die klinische Präsentation der Symptome, welche als Wegweiser für die einzusetzenden Stoffklassen gelten (Harden 2006). Es muss noch einmal betont werden, dass eine alleinige medikamentöse Behandlung ohne gleichzeitige funktionserhaltende Therapiemassnahmen sinnlos ist.

Level 1	Meta-Analysen, systematische Reviews
Level 2	Eine oder mehrere randomisierte, kontrollierte Studien (RCT's)
Level 3	Retrospektive Studien, Offene Studien, Pilotstudien
Level 4	Anekdoten, Fallberichte, klinische Erfahrung

Tabelle 1 **Darstellung der Kriterien, mit welchen die Levels der Evidenz (wie sie im gesamten Kapitel verwendet werden) der Therapien bestimmt wurden**

2.1. Schwache bis mässige Schmerzen

Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) verhindern die Synthese von Prostaglandinen, welche zur direkten Aktivierung von Nozizeptoren, zu Entzündung und Hyperalgesie beitragen. Ebenfalls modulieren sie auf spinaler Ebene die Schmerzsignalverarbeitung (Dray 1995). Obwohl auch hier systematische Untersuchungen fehlen und z.T. sogar zu einem negativen Ergebnis geführt haben, sind NSARs in der klinischen Erfahrung recht erfolgreich (Evidenz Level 4). Paracetamol und Metamizol werden nicht zu den klassischen NSARs gezählt, da sie neben der Hemmung der Prostaglandinsynthese auch an anderen Strukturen des zentralen Nervensystems eine günstige Wirkung bezüglich der Schmerzwahrnehmung haben können. Aus dieser Perspektive ist eine Kombination dieser beiden Medikamente mit den «klassischen NSAR» als sinnvoll zu erachten.

Medikament	Dosierung	Bemerkungen
Paracetamol (z.B. Dafalgan®)	1g, verteilt auf 4 Dosen/Tag	Evidenz Level 4
Metamizol (Novalgin®)	1g, verteilt auf 4 Dosen/Tag	
Diclofenac (Voltaren®)	2x 50 – 150mg/Tag	
Ibuprofen (Irfen®)	3x 600mg	
Celecoxib (Celebrex®)	2x 200mg	

Tabelle 2 **Wichtige nicht-steroidale Analgetika und ihre Dosierungen**

2.2. Unerträgliche Schmerzen

Die Anwendung von Opioidpräparaten (z.B. **Tramadol, Oxycodon** oder **Morphin**) wird in der Literatur kontrovers diskutiert. Es gibt nur eine einzige randomisierte und kontrollierte Studie, welche den Einsatz von Opioiden bei CRPS untersucht hat und welche sogar zu einem negativen Ergebnis kommt (Harke et al. 2001). Die Wirkung dieser Stoffklasse ist bei anderen neuropathischen Schmerzen mittlerweile recht gut belegt (Evidenz Level 2), jedoch sind die benötigten Dosierungen eher hoch und gehen einher mit entsprechend hohem Risiko von Nebenwirkungen (O'Connor and Dworkin 2009; Attal et al. 2010). Trotz dieser mangelhaften wissenschaftlichen Evidenz für die Wirksamkeit bei CRPS besteht ein Konsens unter Schmerzspezialisten, dass Opioide als Teil einer umfassenden Therapie von Anfang an versucht werden sollen. Wie üblich beim Einsatz von Opioiden bei chronischen Schmerzen sollen ein langwirksames Präparat als Basis und zur Prophylaxe sowie ein kurzwirksames Präparat als «Durchbruchs»-Medikation eingesetzt werden. Bei gutem Ansprechen soll die Therapie entsprechend dem totalen Tageskonsum zu einer für die Patienten optimalen Menge aufdosiert werden. Es gelten die üblichen Vorsichtsmassnahmen in der An-wendung für spezifische Patientengruppen, z.B. Patienten mit Lungenkrankheiten oder Drogenkonsumenten etc.

Methadon nimmt unter den Opiaten deshalb eine Sonderstellung ein, weil es zusätzlich die NMDA-Rezeptoren blockiert (s. unten). Diese potentiell antihyperalgetische Wirkung bringt unter Umständen noch weitere Vorteile für die Patienten, und deshalb kann eine Kombination von Methadon mit einem andern starken Opioid (z.B. Oxycodon) durchaus sinnvoll sein.

Das schwächere Opioid **Tramadol** wirkt ebenfalls nicht allein an Opiatrezeptoren, sondern ist auch ein Serotonin/Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer und kann Symptome wie Parästhesien, Allodynie und durch Berührung ausgelöste Schmerzen positiv beeinflussen (Duhmke, Cornblath and Hollingshead 2004). Auf diese Weise beeinflusst es zusätzlich deszendierende zentrale Strukturen der Schmerzbahnen und wirkt negativ modulierend.

Es gibt aber auch Hinweise darauf, dass Langzeitanwendung von Opiaten und Opioiden zu Hyperalgesie und sogar zu Allodynie führen können (Angst and Clark 2006). Was dieses Phänomen für den klinischen Alltag bedeutet, ist zum aktuellen Zeitpunkt noch unklar. Jedoch scheint es vernünftig, dass in einem Krankheitsbild wie dem CRPS, bei welchem Hyperalgesie und Allodynie als Symptome im Zentrum stehen, die Indikation zum Beginn einer langfristigen Opioidtherapie sehr vorsichtig gestellt werden muss.

Medikament	Dosierung	Bemerkungen
Tramadol (Tramal ret.®)	2x 50 – 150mg / Tag	
Oxycodon (Oxycontin®)	10 mg, verteilt auf 2 Dosen/Tag; auftitrieren bis zur kleinsten wirksamen Dosierung	
Morphine (MST®)	20 mg, verteilt auf 2 Dosen/Tag; auftitrieren bis zur kleinsten wirksamen Dosierung	

Tabelle 3 Einige der am häufigsten verwendeten Opioide und ihre Dosierung

2.3. Entzündung/Schwellung und Ödeme

Entzündungsmediatoren sind entscheidende Faktoren in der Entwicklung und der Aufrechterhaltung von CRPS (Huygen et al. 2002). NSARs, Kortikosteroide, Cox-2-Hemmer und Radikalfänger können deshalb im akuten Stadium des CRPS eingesetzt werden, um Schmerzen und entzündliche Symptome zu behandeln. Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) verhindern die Synthese von Prostaglandinen, welche zur direkten Aktivierung von Nozizeptoren, zu Entzündung und Hyperalgesie beitragen. Sie haben aber auch eine prophylaktische Wirkung. **NSAR** inhibieren die Cyclooxygenase und unterdrücken die Synthese von Prostaglandinen, welche Entzündung und Hyperalgesie verursachen und aufrecht erhalten. Ebenfalls können NSARs auf spinaler Ebene pro-nozizeptive Prozesse günstig beeinflussen (Dray 1995).

Orale **Kortikosteroide** sind die einzigen entzündungshemmenden Medikamente, welche eine gute Evidenz in der Behandlung des CRPS haben (Kingery 1997) (Evidenz Level 1). Eine Untersuchung aus dem Jahre 1983 hat gezeigt, dass 75 % der CRPS-Patienten von einer Therapie mit 3x10 mg Prednison profitiert haben (Christensen, Jensen and Noer 1982). Aufgrund dieser Datenlage ist – im akuten Stadium des CRPS – eine kurzfristige Anwendung sinnvoll. Längerfristige Behandlungen hingegen müssen jedoch gut abgewägt und die zahlreichen Kontraindikationen von Langzeit-Kortisontherapie ausgeschlossen werden (Kingery 1997).

Freie Sauerstoffradikale spielen in allen entzündlichen Prozessen eine grosse Rolle, so auch beim CRPS. **Radikalfänger** können deren Konzentration verringern. So gibt es eine kontrollierte Studie, welche gezeigt hat, dass die prophylaktische Anwendung von 500mg Vitamin C während 50 Tagen die Inzidenz von CRPS bei Handgelenksfrakturen senken konnte (Zollinger et al. 1999).

Ein anderer Radikalfänger, welcher topisch auf der Haut angewendet werden kann, ist DMSO. Eine qualitativ gute Studie hat eine signifikante Reduktion der Schmerzsymptomatik bei topischer Anwendung von DMSO (50 % Crème während 2 Monaten) gezeigt (Zuurmond et al. 1996) (Evidenz Level 2).

In neuropathischen Schmerzsyndromen hat sich gezeigt, dass immunologische Interaktionen stattfinden und deshalb eine immunmodulatorische Therapie gegebenenfalls sinnvoll sein kann. Eine kürzlich erschienene Studie in CRPS-Patienten hat gezeigt,

dass durch eine einmalige Infusion von Immunglobulin G eine 30 %ige Schmerzreduktion erreicht werden konnte (Goebel et al. 2010) (Evidenz Level 2). Dieser Therapieansatz sieht im Moment vielversprechend aus, jedoch müssen weitere Untersuchungen mit grösseren Patientenzahlen abgewartet werden, bevor diese Therapieform routinemässig eingesetzt werden kann.

Medikament	Dosierung	Bemerkungen
Prednison	30 mg p.o.	morgendliche Einnahme (zirkadianer Rhythmus) Behandlung 2–12 Wochen, langsam reduzieren
DMSO 50 % Crème	1x/Tag auftragen	

Tabelle 4 Häufig eingesetzte entzündungshemmende Wirkstoffe

2.4. Allodynie und Hyperalgesie

Gewisse Antikonvulsiva wirken sowohl therapeutisch wie auch prophylaktisch sehr gut bei neuropathischen Schmerzen. Die einen blockieren Natrium- und/oder Kalziumkanäle und erwirken so eine Abnahme der neuronalen Erregbarkeit (Hord and Oaklander 2003). Andere wirken an zentralen Neuronen auf Höhe des Rückenmarkes sowohl an GABA-, NMDA- und «Non-NMDA»-Rezeptoren als auch präsynaptisch (Baron, Binder and Wasner 2010). Viele dieser Medikamente können erfahrungsgemäss auch Symptome von Allodynie und Hyperalgesie bei CRPS verbessern und werden klinisch häufig eingesetzt (Evidenz Level 4).

Der Wirkmechanismus von **Gabapentin** ist nicht vollständig geklärt (Rosenberg et al. 1997). Es gibt grosse Untersuchungen, welche die Wirksamkeit von Gabapentin bei postherpetischer Neuralgie und schmerzhafter peripherer Neuropathie gezeigt haben (Evidenz Level 2) (Rowbotham et al. 1998; Backonja et al. 1998). Die Datenlage zur Indikation beim CRPS ist jedoch sehr schwach. Die Wirksamkeit des neueren Medikamentes **Pregabalin** ist praktisch identisch mit Gabapentin und wird vielfach besser vertragen. Jedoch fehlen auch hier konklusive Studien bezüglich des Einsatzes beim CRPS.

Das membranstabilisierende **Carbamazepin** hat ebenfalls einen klinischen Stellenwert in der CRPS-Therapie (Evidenz Level 2) (Harke et al. 2001). Auch hier gibt es keine Studien bezüglich des Einsatzes vom besser verträglichen **Oxcarbazepin**, welches mit gemischtem Erfolg bei anderen neuropathischen Schmerzen eingesetzt wird (Baron, Binder and Wasner 2010). Im klinischen Alltag scheint auch **Topiramat** bei gewissen Patienten zu einer Verbesserung der Symptomatik zu führen (Evidenz Level 4). **Lidocain** als Pflaster ist zugelassen, und seine Wirksamkeit ist in mehreren randomisierten und kontrollierten Studien erwiesen bei Post-Herpes-Zoster-Neuralgie (Baron, Binder and Wasner 2010). Hierbei bewirkt es am Ort der Applikation keine Anästhesie, sondern nur eine Analgesie. Beim CRPS kann es lokale Symptome wie Allodynie erfolgreich lindern (Evidenz Level 3) (Devers and Galer 2000; Rowbotham et al. 1996).

Die Gruppe der N-methyl-D-aspartat-Rezeptorantagonisten (NMDA-Rezeptorblocker) mit aktuell vier erhältlichen Vertretern (Memantin, Amantadin, Dextrometorphan und Ketamin) bietet ein gewisses Potential zur Behandlung. NMDA-Blockade kann – theoretisch – in neuropathischen Schmerzzuständen eine zentrale Sensitisierung reduzieren. Jedoch sind orale Formen bekanntermassen relativ schlecht verträglich, und zudem sind bisher keine kontrollierten Studien durchgeführt worden. Hingegen scheint die intravenöse Applikation von **Ketamin** den Langzeitverlauf günstig beeinflussen zu können (Goldberg et al. 2005; Koffler et al. 2007; Kiefer et al. 2008). Selbstverständlich dürfen solche Therapieversuche nur in einer dafür geeigneten Umgebung unter der Supervision und in Anwesenheit von entsprechend ausgebildetem Anästhesiepersonal durchgeführt werden. Vielversprechend ist eine neuere Untersuchung mit topischer Anwendung von Ketamin 10 %, bei welcher gezeigt wurde, dass lokal aufgetragenes Ketamin einen sehr günstigen Effekt auf Allodynie und Hyperalgesie haben kann, ohne dabei zu systemischen Nebenwirkungen zu führen (Finch, Knudsen and Drummond 2009).

Medikament	Dosierung	Bemerkungen
Gabapentin (Neurontin®)	100–2400 mg auf 3–4 Dosen verteilt	Über 4–6 Wochen einschleichen; Evidenz Level 2
Pregabalin (Lyrica®)	25–600mg auf 2 Dosen verteilt	Über 4–6 Wochen einschleichen; Evidenz Level 4
Carbamazepin (Tegretol®)	200–1000 mg auf 2 Dosen verteilt	Über 2 Wochen einschleichen; Evidenz Level 4
Oxcarbazepin (Trileptal®)	600–2400 mg auf 2 Dosen verteilt	Über 3 Wochen einschleichen
Lidocaine Crème 5 %	2–3x/Tag	Maximal 1 Woche (Hautirritation)
Ketamin 10 % Crème	50 mg 2x/Tag	

Tabelle 5 **Auflistung von antineuropathischen Medikamenten, welche häufig gegen Symptome wie Allodynie und Hyperalgesie eingesetzt werden**

2.5. Trophische Störungen, Osteopenie und Immobilität

Calcitonin ist eines der am besten untersuchten Medikamente beim CRPS. Als polypeptides Hormon hat es eine gewisse analgetische Wirkung und reguliert sowohl den Knochenstoffwechsel als auch den Kalziumspiegel im Blut (Gobelet, Waldburger and Meier 1992). Eine Meta-Analyse aus dem Jahre 2001 konnte einen Nutzen von intranasalem Calcitonin mit einer Dosierung von 100–200 U pro Tag beim CRPS zeigen (Evidenz Level 1) (Perez et al. 2001). Auf der anderen Seite gibt es auch qualitativ gute Studien, welche zu unterschiedlichen Schlüssen kommen (Forouzanfar et al. 2002; Sahin et al. 2006).

Bisphosphonate verhindern Knochenresorption und gehören ebenfalls zu den am besten untersuchten Medikamenten im CRPS. Es gibt qualitativ gute Studien, welche die Wirksamkeit belegen können (Evidenz Level 2) (Forouzanfar et al. 2002). Untersucht wurden der Effekt von **Clodronsäure** (300mg/Tag während 10 Tagen) sowie

intravenös verabreichtes **Alendronat** 7.5mg/Tag während 3 Tagen) (Varenna et al. 2000; Adami et al. 1997). Beide Medikamente führten zu einer signifikanten Reduktion der Schwellung und der Schmerzen.

Medikament	Dosierung	Bemerkungen
Calcitonin (Miacalcic®) Nasalspray	100–200 U/Tag	
Clodronsäure (Bonefos®)	300mg/Tag; 10 Tage	
Alendronat	7.5mg/Tag; 3 Tage	

Tabelle 6 Behandlungsmöglichkeiten der Osteopenie und trophischen Störungen

2.6. Depression, Angstgefühl, Schlafstörungen

Wenn der Schmerz spontan und unabhängig von einem Stimulus auftritt (im Gegensatz zu provozierten Schmerzen), ist es sinnvoll, Mechanismen zu modulieren, welche für eine zentrale Sensibilisierung verantwortlich sind. **Trizyklische Antidepressiva**, welche die noradrenerge Neurotransmission erhöhen, sind wahrscheinlich im Moment die beste systemische Therapie für CRPS (Harden 2005). Die Evidenz für eine wirksame Behandlung von schmerzhaften Neuropathien verschiedener Ursache ist recht hoch für diese Medikamentengruppe (Baron, Binder and Wasner 2010). Es gibt jedoch keine Studien spezifisch für die Therapie von CRPS-Patienten (Evidenz Level 4). Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer haben verglichen mit den trizyklischen Antidepressiva kaum eine analgetische Wirkung. Gewisse neuere Präparate wie Mirtazepin und der selektive Norepinephrin- und Serotonin-Wiederaufnahmehemmer Venlafaxin haben möglicherweise eine günstige Wirkung (Evidenz Level 4).

Medikament	Dosierung	Bemerkungen
Amitriptylin (Tryptizol®)	20–150mg auf 2 Dosen verteilt	
Duloxetin (Cymbalta®)	30–60mg, 1x/Tag	
Venlafaxin (Efexor®)	75–150mg, 1–2x/Tag	Über 2 Wochen einschleichen

Tabelle 7 Häufig eingesetzte Stimmungs-modulierende Medikamente

3. Interventionelle Therapieformen

Nervenblockaden, Medikamenteninfusionen und implantierbare Geräte werden traditionellerweise dann als Therapieoptionen eingesetzt, wenn eine medikamentöse Therapie vielfach ungenügend und der Leidensdruck der Patienten (und der behandelnden Ärzte) entsprechend gross sind (Stanton-Hicks et al. 2002). Die Indikationen für diese Interventionen werden meistens rein empirisch gestellt und zielen auf einen schnellen Therapieerfolg ab. Im Folgenden werden die verschiedenen Techniken, inklusive ihrem Evidenzlevel anhand der wichtigsten Literatur, erläutert.

Interventionelle Therapiemassnahmen sollen bei denjenigen Patienten ergriffen werden, bei welchen der Algorithmus zur Wiederherstellung der Funktion der betroffenen Gliedmasse entweder nicht gestartet werden kann oder die Symptome sich nicht verbessern. Speziell bei Patienten mit assoziierter autonomer Dysfunktion und einer hohen Schmerzintensität können und sollen invasive Therapieoptionen in Erwägung gezogen werden. Dabei wird empfohlen, mit weniger invasiven Techniken (z.B. Nervenblockaden) zu beginnen. Im Folgenden sind die Massnahmen, angelehnt an den Algorithmus von Stanton-Hicks et al. beschrieben (Stanton-Hicks et al. 2002).

3.1. Wenig invasive Therapien

Der Einfluss des sympathischen Nervensystems auf die Entwicklung und Aufrechterhaltung des CRPS wurde schon seit Jahrzehnten erkannt. Eine erfolgreiche positive Antwort auf eine **Sympatikusblockade** galt bis vor kurzem als diagnostisches Kriterium. Mit neuen Erkenntnissen über die zugrunde liegenden Mechanismen ist dies heute nicht mehr akzeptiert. Weder bestätigt eine positive Blockade die Diagnose, noch schliesst eine negative Blockade sie aus. Es existiert jedoch eine Untergruppe von CRPS-Patienten mit «sympathetically maintained pain» (SMP). In dieser Patientengruppe gibt es starke Hinweise, dass das sympathische Nervensystem einen grossen Einfluss auf das periphere und das zentrale Nervensystem hat (Jänig and Habler 2000). Auf der anderen Seite existiert die Patientengruppe mit «sympathetically independent pain» (SIP; siehe «Pathogenese des CRPS»). Die meisten aktuellen Behandlungsalgorithmen sehen deshalb mindestens eine Sympathikusblockade vor, um das CRPS als SMP resp. als SIM zu klassifizieren, obwohl diese Blockaden keine fundierte Evidenzbasis haben (Evidenz Level 4) und der Erfolg einer Blockade schwer zu beurteilen ist (Schurmann et al. 2001). Im individuellen Fall kann eine Blockade jedoch kurzfristig zu einer Verbesserung der Schmerzsymptomatik führen und so allenfalls eine Möglichkeit darstellen, gewisse Rehabilitationsmassnahmen durchzuführen, welche das funktionelle Outcome verbessern. Blockaden des sympathischen Nervensystems werden traditionellerweise auf Höhe des Ganglion Stellatum (obere Extremität) und des lumbalen Grenzstranges (untere Extremitäten) durchgeführt. Die Dauer der Schmerzfreiheit ist abhängig von der Wirkdauer des Lokalanästhetikums, kann aber häufig auch die erwartete pharmakokinetische Wirkung überdauern (Price et al. 1998). Andere sympatholytische Prozeduren werden in der Literatur ebenfalls beschrieben. Mit der Technik der **intravenösen regionalen Analgesie** (IVRA) ist es theoretisch möglich, das Medikament ausschliesslich in der betroffenen Extremität zu platzieren.

Jedoch wird die Sympathikolyse, z.B. mit Guanethidin, sehr kontrovers diskutiert, und die Effektivität dieser Methode ist nie durch Studien belegt worden (Evidenz Level 2, dass Guanethidin nicht nützt) (Jadad et al. 1995).

3.2. Invasivere Therapien

Kontinuierliche **Blockierung von peripheren Nerven** mit Katheter und einer Schmerzpumpe über mehrere Tage ist möglich und indiziert bei nicht beherrschbaren Schmerzen. Grundsätzlich können alle zugänglichen peripheren Nerven von entsprechend ausgebildeten und erfahrenen Anästhesieärzten kontinuierlich blockiert resp. eine kontinuierliche Sympathikolyse durchgeführt werden. Bei entsprechend steriler Technik können diese Katheter während mehrerer Wochen in situ belassen werden. Durch eine Infusion von niedrigkonzentrierten Lokalanästhetika (z.B. Ropivacaine 0.1%–0.2%) wird eine dauerhafte Sympathikolyse aufrechterhalten. Die Technik erlaubt den Patienten sogar, über eine programmierbare Schmerzpumpe sich selber die benötigte Menge an Medikament zuzuführen (patient-controlled analgesia; PCA). Zur Therapie bei CRPS der oberen Extremitäten bietet sich der Plexus brachialis durch seine leichte Zugänglichkeit an (Raj 1997). Für die unteren Extremitäten gibt es Untersuchungen, welche eine signifikante Verbesserung der Schmerzsymptomatik durch kontinuierliche, epidurale Infusion von Clonidin (Evidenz Level 2) (Rauck et al. 1993) und Lokalanästhetika gezeigt haben (Evidenz Level 3) (Cooper, DeLee and Ramamurthy 1989). Der grösste Nachteil von kontinuierlichen Techniken ist die Infektionsgefahr durch den liegenden Katheter. Deshalb muss betont werden, dass diese Therapien ausschliesslich von erfahrenen Anästhesisten in einer geeigneten Umgebung durchgeführt werden dürfen.

Die Therapie mithilfe eines **Hinterstrangstimulators** (Spinal cord stimulator; SCS) ist vor allem im Spätstadium des CRPS eine Option, welche auch dank verbesserten technischen Möglichkeiten bei ausgewählten Patienten in Betracht gezogen werden muss (Turner et al. 2004). Obwohl sie langfristig die Funktionalität der betroffenen Extremität nicht positiv beeinflussen können, verbessern sie die Schmerzsymptomatik und Lebensqualität signifikant bei Patienten, welche während der Testphase bereits eine Schmerzreduktion erleben (Evidenz Level 3) (Kemler et al. 2000), (Calvillo et al. 1998).

Bei Patienten mit einer deutlichen dystonen Komponente zeigt über eine implantierte Medikamentenpumpe kontinuierlich intrathekal appliziertes Baclofen gute Langzeitergebnisse (van Hilten et al. 2000).

3.3. Chirurgische und experimentelle Therapien

Chirurgische Sympathektomien werden seit mehr als hundert Jahren durchgeführt und waren eine wichtige therapeutische Option (Evans 1946; Singh et al. 2003). In den letzten paar Jahren werden diese Eingriffe häufig endoskopisch durchgeführt (Robertson et al. 1993). Es bestehen berechtigte Zweifel an der Wirksamkeit von chirurgisch durchgeführten Sympathektomien (Evidenz Level 3). Nur in Einzelfällen profitierten ausgewählte Patienten von einer solchen Intervention (Schwartzman et al. 1997; Singh et al 2003; Baron and Maier 1996).

Generell werden neurodestruktive Verfahren nicht empfohlen wegen dem unsicheren Langzeitresultat und dem potentiellen Risiko, eine «Postsympathektomie-Neuralgie» zu entwickeln. Dasselbe gilt auch für Ablationen mit Alkohol oder Phenol, welche jedoch sehr selten eingesetzt werden. Neuerdings werden auch Techniken wie Radiofrequenzablation eingesetzt (Wilkinson 1996). Diese Technik erlaubt eine genauere Kontrolle des Ausmasses der zugeführten Schädigung verglichen mit der medikamentösen Neurolyse und ist weniger invasiv als eine chirurgische Intervention (Manjunath et al. 2008).

4. Psychologische Intervention

Insgesamt gibt es wenig Literatur über den Einfluss von psychologischen Interventionen auf die Langzeitresultate von CRPS-Patienten (Harden 2006). Obwohl es Hinweise gibt, dass viele akute Fälle von CRPS spontan und ohne spezifische psychologische Intervention heilen, ist jedoch bei allen Patienten – ob chronische oder akute – eine umfassende Schulung über ihre Krankheit nötig. Es ist wichtig, auch das Umfeld der betroffenen Patienten (Familie, Arbeitgeber etc.) zu involvieren und zu versuchen, durch gezielte aufklärende Gespräche und offene Information über das Krankheitsgeschehen das Verständnis für die Situation zu fördern und Hand zur Mitarbeit bieten zu können. Diese Schulung sollte auch beinhalten, wie mögliche psychophysiologische Interaktionen den Schweregrad des CRPS beeinflussen können. Sie kann verhindern, dass sich Verhaltensweisen entwickeln, welche zu weiteren Funktionsstörungen (z.B. erhöhter Stresslevel, Medikamentenmissbrauch) und zu einem verzögerten Heilungsverlauf führen können. Bei denjenigen Patienten, welche auf diese einfachen Interventionen nicht ansprechen, wird eine individuelle psychologische Evaluation empfohlen. Diese sollte folgende Punkte beurteilen: (i) Vorhandensein von psychiatrischen Grunderkrankungen, (ii) kognitive, verhaltensmässige und emotionale Reaktionen auf das Auftreten des CRPS, (iii) allgemeine Stressoren und (iv) Reaktion des nahen Umfeldes (Familie, Arbeitgeber etc.) auf das Auftreten des CRPS.

Dabei ist es wichtig zu wissen, dass psychiatrische Krankheiten wie Depression, generalisierte Angstsyndrome etc. bei CRPS-Patienten genau gleich häufig auftreten wie bei anderen chronischen Schmerzpatienten (Monti et al. 1998). Zu deren Behandlung gehört ein gezieltes psychologisches Schmerzmanagement. Die Erfassung von anderen psychiatrischen Leiden ist wichtig, weil ein reduzierter Energielevel und fehlende Motivation (z.B. bei einer klinischen Depression) eine erfolgreiche Physio- oder Ergotherapie verhindern können. Identifikation von genereller Aufgebrachtheit oder spezifischen Stressoren – auch in Abwesenheit von psychiatrischen Diagnosen – können genauso einen Einfluss auf einen Erfolg resp. Misserfolg der Therapie haben.

Psychologische Interventionen verschiedenster Art können sich jedoch positiv auf die Symptome und insbesondere auf das Schmerzempfinden auswirken. Zum Beispiel können Strategieformen zum Umgang mit der Krankheit (Coping) entwickelt werden und so den Verlauf positiv beeinflussen. Insbesondere der Umgang mit dem betroffenen, dysfunktionalen Glied kann geschult werden. Die im akuten Stadium äusserst

starken Schmerzen führen immer zu einer Verunsicherung und einer gewissen emotionalen Labilität, welche für die Betroffenen nicht leicht zu ertragen ist. Hierbei ist noch einmal ganz wichtig zu betonen, dass es sich beim CRPS nicht um eine psychische, sondern grundsätzlich um eine somatische Erkrankung handelt.

5. Funktionelle Wiederherstellung

Physiotherapie und Ergotherapie sind wichtig für die Rehabilitation und insbesondere für die Wiederherstellung der Funktion des betroffenen Gliedes. Dies wird unterstützt sowohl durch klinische Erfahrung wie auch durch prospektive Studien (Lee et al. 2002; Sherry et al. 1999), welche gezeigt haben, dass Bewegungstherapien zur Verbesserung der Symptome und insbesondere auch der Schmerzen beitragen können (Oerlemans et al. 2000). Sowohl aus historischer wie auch aus klinischer Erfahrung wird der funktionellen Wiederherstellung des betroffenen Gliedes – nebst der Behandlung der Schmerzsymptome – absolute Priorität zugeschrieben. Sie legt das Schwergewicht auf physikalische Aktivität, Desensibilisierung und Normalisierung des Sympathikotonus im betroffenen Glied. Sie beinhaltet eine stetige Progression von behutsamen, nicht-invasiven Übungen bis zur kompletten Rehabilitation in allen Lebensbereichen des Patienten. Obwohl dies für jeden klinisch tätigen Arzt, welcher mit CRPS-Patienten arbeitet, selbstverständlich ist, fehlt auch hier die harte Evidenz, welche auf entsprechenden wissenschaftlichen Studien basiert.

Idealerweise übernehmen **Ergotherapeuten** die Führung im funktionellen Rehabilitationsprozess (Severens et al. 1999). Am Beginn der Therapie steht eine minutiöse Standortbestimmung der Funktionalität des betroffenen Gliedes. Mit objektiven Messmethoden (Goniometer) wird der Umfang für aktive und passive Bewegungen erhoben. Ebenfalls soll das Ausmass des Ödems – falls vorhanden – objektiviert werden (Volumetrie mithilfe der Bestimmung der Wasserverdrängung der betroffenen und der gesunden Seite). Diese Parameter erlauben, den Erfolg der Therapiemassnahmen über die Zeit zu quantifizieren. Die allgemeinen Ziele der Therapie an sich sind eine Normalisierung der Sensibilität, Förderung einer normalen Haltung des betroffenen Gliedes, Verhinderung von Schonhaltungen, Reduktion des Ödems und ein «normaler» Gebrauch der Extremität. Schienen von betroffenen Gliedern kann sich auch bewähren, um Kontrakturen durch Nichtbenutzen vorzubeugen. Hierbei sind initial statische Schienen den dynamischen vorzuziehen, da sie angenehm zu tragen sind und leicht angepasst werden können (Wasner et al. 2003). Am Beginn der Therapie stehen die Behandlung des Ödems und sanfte aktive Bewegungsübungen. Es gibt Hinweise, dass manuelle Lymphdrainage in Kombination mit Bewegungstherapie zu einer grösseren Schmerzreduktion führt als Bewegungstherapie alleine (Evidenz Level 2) (Uher et al. 2000; Kemler, Rijks and De Vet 2001). Oberflächliche oder subkutane Desensibilisierungstechniken (z.B. Reiben des betroffenen Gebietes zuerst mit etwas Weichem wie Seide, dann progressiv mit gröberen Materialien wie Leinen) hilft, eine normale Sensibilität zurückzuerlangen (Sherry et al 1999). Die Patienten werden ermuntert, das betroffene Glied während des Rehabilitationsprozesses regelmässig auch bei Alltagsaufgaben so weit als möglich einzusetzen. Das betroffene Glied soll auch so schnell wie möglich wieder belastet werden (Watson and Carlson 1987),

wobei es äusserst wichtig ist, dass die Therapie selber nicht zur Verstärkung der Schmerzen führen darf. Deshalb sollten diese Massnahmen nur bis an die Schmerzgrenze und nicht darüber hinaus durchgeführt werden. Sie beinhalten Kompression und Traktion der betroffenen Gelenke mit Übungen wie «Hin-und-her-bewegen» von beschwerten Gegenständen (z.B. Bürste) sowie Tragen von Gewichten, wobei die Übungen mit der Zeit in ihrer Intensität gesteigert werden. Sobald die Patienten aktiv im Management von Ödemreduktion und Belastungsübungen involviert sind, kann die eigentliche Wiederherstellung der Funktion begonnen werden. Die abnehmenden Schmerzen und das sich zurückbildende Ödem werden es den Patienten erlauben, die Übungen, welche aktiv den Bewegungsumfang erweitern und die Koordination verbessern, immer besser durchzuführen und auszuhalten.

Spiegeltherapie ist eine Methode zur Wiederherstellung eines schmerzfreien Verhältnisses zwischen dem sensorischen Feedback aus der Peripherie mit der motorischen Ausführung von Bewegungen. Verschiedene Untersuchungen haben gezeigt, dass das Arbeiten mit der gesunden Seite mit Hilfe eines Spiegels, welcher dem visuellen Kortex die Bewegung der Gegenseite, also der betroffenen Seite, vorgaukelt, tatsächlich zur Schmerzreduktion führen kann (McCabe et al. 2003) (s. auch Kapitel «Pathogenese»).

Physiotherapie ist ein wichtiger Eckpfeiler und «Therapeutikum erster Wahl» beim CRPS (Rho et al. 2002). Sie kann dem Patienten helfen, progressiv den Bewegungsumfang zu erweitern und die Muskeln aufzubauen. Wie grundsätzlich für alle Therapieformen gilt auch hier, dass die Schmerzgrenze nicht überschritten werden darf. Unverhältnismässige und aggressive Physiotherapie können extreme Schmerzen, Stress und Verstärkung des Ödems verursachen und in der Folge die Entzündung und sympathischen Symptome im betroffenen Glied verstärken. Die Patienten müssen durch die Physiotherapie gezielt geschult werden, dass die Symptome sich verstärken können, wenn zu wenig therapeutische Übungen gemacht werden, aber auch – und dies ist besonders wichtig – wenn sie zu viel oder zu stark durchgeführt werden. Es gilt, einen individuellen «goldenen Mittelweg» zu finden. Ziel der Physiotherapie ist eine graduelle Verbesserung der Kraft und der Flexibilität durch gezieltes Training. Die Durchführung basiert auf einem Plan mit funktionellen Zielsetzungen mittels aktiver und passiver Übungen. In einem späteren Therapiestadium wird von isometrischen Übungen auf isotonische Bewegungsmuster gewechselt.

Massagetherapie des Ödems wird häufig durchgeführt und kann in Einzelfällen hilfreich sein, ist aber nie wissenschaftlich untersucht worden (Evidenz Level 4).

6. Andere Behandlungsformen von CRPS

Es gibt Hinweise darauf, dass Akupunktur erfolgreich bei CRPS-Symptomen angewendet wurde (Evidenz Level 4). Jedoch ist auch hier die Datenlage zu dürftig, um diesbezügliche Empfehlungen abgeben zu können. Generell gilt sicher auch gerade hier, dass im akuten Stadium alles daran gesetzt werden muss, eine Exazerbation der Symptome (z.B. Nadeln stechen im betroffenen Gebiet) zu vermeiden. Ebenfalls scheint hyperbare Sauerstofftherapie eine positive Wirkung auf die Schmerzsymptome und die Ödemrückbildung zu haben (Evidenz Level 2) (Kiralp et al. 2004).

H
Begutachtung

Rita Schaumann, Walter Vogt, Florian Brunner

1. Anforderungen an den Gutachter

Das komplexe regionale Schmerzsyndrom (CPRS) ist als eine Sonderform chronischer Schmerzen anzusehen. Für den Auftraggeber wie auch für den Gutachter stellt sich die Frage, welche Fachdisziplin mit einer Begutachtung von Patienten mit CRPS beauftragt werden soll.

Gemäss AWMF-Leitlinien (Arbeitsgemeinschaft Wissenschaftlicher Fachgesellschaften 2007) stellt die Begutachtung von Schmerzen eine interdisziplinäre Aufgabe dar. Gerade weil chronische Schmerzen sich häufig von der primären Ursache losgelöst haben und nicht mehr nur eine Körperregion betreffen, sondern zu einem komplexen Problem des betroffenen Menschen mit sich und seiner Umgebung geworden sind, reicht die begrenzte Sichtweise einer einzigen Fachdisziplin meist nicht, um die sich aus der Komplexität ergebenden Fragen zu beantworten.

Welche Disziplinen sind also regelhaft zu beteiligen? Abhängig von der Körperregion ist dies auf jeden Fall ein in der Traumatologie und Beurteilung des Akutverlaufs sowie der funktionellen Aspekte erfahrener Spezialist. Dessen Aufgabe und Kompetenz besteht darin, den Akutverlauf aufzuarbeiten, zu beurteilen und diesbezüglich vom erwartungsgemässen Verlauf nach einer Verletzung / Operation, bzw. Hinweisen auf ein frühes Stadium des CRPS zu unterscheiden. Entsprechend den Symptomen und Befunden ist die Beteiligung der neurologischen Disziplin ebenfalls unabdingbar. Schliesslich gilt es wie Kapitel E und F zeigen spezifische Differentialdiagnosen auszuschliessen und ggf. die Interaktionen zwischen Gutachter und Proband zu analysieren. Die Beteiligung eines in der Begutachtung von Schmerzen erfahrenen Psychiaters ist also deshalb ebenso sinnvoll, bzw. je nach Fallkonstellation unentbehrlich. Je nachdem sind weitere Fachdisziplinen namentlich Rheumatologen bzw. Fachärzte für physikalische Medizin und Rehabilitation geeignet, die speziellen Weichteil-Aspekte in die Begutachtung einzubringen. Es kann auch notwendig sein, einen in der Bildgebung des CRPS erfahrenen Radiologen hinzuzuziehen. Wichtig ist, dass die Federführung bei einem einzigen, auf dem Gebiet erfahrenen Facharzt liegt, welcher die verschiedenen anderen spezialärztlichen Beurteilungen koordiniert. Der Fragenkatalog muss integrativ unter Berücksichtigung aller Abklärungen schlüssig beantwortet werden.

Die Begutachtung des CRPS setzt ausser einer hohen Fachkompetenz des/der Gutachter klinische Erfahrung mit diesem speziellen Schmerzsyndrom voraus. Die Literatur zur Begutachtung ist im Gegensatz zur Literatur über das CRPS eher spärlich. Das CRPS wird von Baron gutachterlich deshalb als bedeutungsvoll angesehen, weil die Beschwerden in krassem Missverhältnis zum Schweregrad der auslösenden Verletzung stehen (Baron 1997).

2. Die Rekonstruktion des Verlaufs

Der Gutachter ist in der Regel sehr spät in den Fallverlauf einbezogen. Die Rekonstruktion des Falles gestaltet sich oft schwierig, da Symptome und klinische Befunde unvollständig dokumentiert sind oder sich widersprechen. Entsprechend können heftige Kontroversen darüber entstehen, ob ein komplexes regionales Schmerzsyndrom überhaupt vorliegt oder vorgelegen hat. Schwierig zu beurteilen sind insbesondere Fälle, bei denen von Beginn an die Dokumentation spezifischer Kriterien fehlen und das Krankheitsbild von zunehmenden und sich ausbreitenden Schmerzen dominiert wird. Hier wird dem Gutachter empfohlen, sich bei der Beurteilung sorgfältig mit dem Vorhandensein der zur Diagnosestellung geforderten Anzahl an Beschwerden und Befunden sowohl in der Anamnese/Aktenlage als auch in der aktuellen Untersuchung auseinanderzusetzen. Die in Frage kommenden Differentialdiagnosen müssen explizit abgearbeitet werden. Besonders schwierig kann dies im Fall einer artifiziellen Störung sein (Kapitel F). Hinweise auf diese ergeben sich in der Regel bereits beim Aktenstudium – z. B. in Form von rezidivierenden, medizinisch schwierig nachvollziehbaren Wundinfekten, häufigen Arztwechseln, vom Betroffenen wiederholt geforderten invasiven Behandlungsmassnahmen, wiederkehrenden Konflikten mit und zwischen Behandlern, sich als Patientenanwalt verhaltenden Behandlern usw. In diesem Fall ist eine psychiatrische Mit-Untersuchung und -Beurteilung unerlässlich. Die in Frage kommenden Differentialdiagnosen müssen nach kritischer Prüfung in der Beurteilung diskutiert werden. Die schliesslich gestellte Diagnose ist zu begründen und zu belegen.

Bei der chronologischen Aufarbeitung des zu beurteilenden Falles ist die Beurteilung der Latenzzeit, welche zwischen dem potentiell auslösenden Ereignis und dem Auftreten von ersten Symptomen bzw. Befunden vergangen ist, besonders wichtig. Für die Bejahung einer Unfallkausalität wird eine kurze Latenzzeit von maximal 6–8 Wochen gefordert. Hierbei handelt es sich jedoch um einen Erfahrungswert (Kiener und Kissling 1998).

3. Befragung und Untersuchung

Aufgabe des Gutachters ist es abzuklären, ob zum Begutachtungszeitpunkt ein CRPS vorliegt oder nicht. Dazu ist unter Zuhilfenahme der bereits dargestellten diagnostischen Kriterien eine strukturierte Befragung notwendig. Die Untersuchung soll systematisch unter Berücksichtigung der Budapest Kriterien erfolgen (Harden und Bruehl 2007). Insbesondere ist die Hauttemperatur im Seitenvergleich unter standardisierten Bedingungen zu messen, d.h. ausreichend lange nach Betreten des Untersuchungsraumes (Angleichen an die Raumtemperatur) und mit einer Messdauer von jeweils einer Minute an fünf verschiedenen korrespondierenden Stellen (Kapitel D 1.). Von verschiedenen Autoren werden unterschiedliche Temperaturdifferenzen beschrieben, bzw. postuliert: 1–2°C (Wasner et al 2002), >1°C (Harden et al 2007), >1.5–2°C (Heisel 2007), 1°C (Widder 2007). In der Begutachtungssituation ist dementsprechend eine Temperaturdifferenz von mindestens 1°C zu fordern.

Zur Quantifizierung der Schwellung besteht die Möglichkeit einer Volumetrie im Seitenvergleich. Die neurologische Untersuchung erfordert neben der Überprüfung von Motorik und Reflexen eine Sensibilitätstestung unter Berücksichtigung der verschiedenen Formen von Allodynie und Hyperalgesie (s. Kapitel D). Es wird empfohlen die Befunde systematisch zu erfassen und die Untersuchung mittels einer Fotodokumentation der betroffenen Extremität im Seitenvergleich in verschiedenen Ansichten und Funktionen (z.B. dorsal/palmar, bzw. dorsal/plantar, Extension, Flexion etc.) zu komplettieren (Siehe Abb. 1).

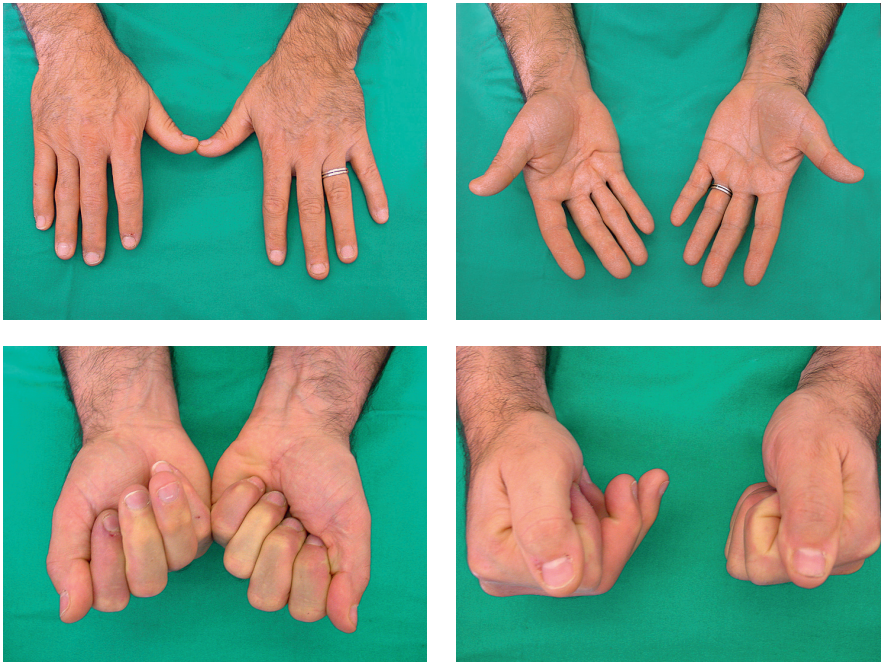

Abbildung 1 Fotodokumentation

Im klinischen Alltag wird die Diagnose eines komplexen regionalen Schmerzsyndroms eher verpasst, während sie im Verlauf oft als Verlegenheitsdiagnose verwendet und überdiagnostiziert wird. In der klinischen Akut-, bzw. Subakutsituation steht deshalb die Sensitivität der diagnostischen Parameter im Vordergrund. Es ist also das Ziel, die Störung möglichst früh im Verlauf zu erfassen. Entsprechend werden für die klinische Entscheidungsregel weniger Beschwerden (signs) und Befunde (symptoms) aus den vier Kategorien für die Diagnosestellung verlangt. Dagegen besteht v.a. im Kontext wissenschaftlicher Arbeiten die Intention möglichst treffsichere Diagnosen zu stellen (hohe Spezifität). Deshalb wird gemäss der Budapest Konsensus Gruppe für die diagnostische Entscheidungsregel für Forschungszwecke das Vorliegen von jeweils mindestens einer Beschwerde und einem Befund (erhoben bei der Untersuchung) in allen vier Kategorien gefordert (s. Anhang). Die Gutachtensituation ist hiermit vergleichbar, das heisst die diagnostische Entscheidungsregel für Forschungszwecke ist auf die Gutachtensituation übertragbar.

Schmerz als schwierig zu objektivierende Körperstörung verlangt vom Untersucher insbesondere vom Gutachter die Prüfung der Konsistenz. Eine an Widder (Widder 2007) angelehnte Zusammenstellung von Kriterien findet sich im Anhang. Besonders erwähnt sei die aufmerksame Beobachtung des Probanden während der Untersuchung und die Überprüfung der Compliance der Medikamenteneinnahme, die nach Aufklärung des Probanden über Sinn und Zweck eine detaillierte Medikamentenanamnese und Blut-, ggf. auch Urinuntersuchung erfordert

4. Weiterführende Abklärungen

Im Zusammenhang einer Begutachtung können weiterführende Abklärungen dazu dienen, andere mögliche zu Grunde liegende Diagnosen, insbesondere posttraumatische Veränderungen, nachzuweisen (Crozier et al 2003, Rommel et al 2001; Rolke et a 2006a; Rolke et al 2006b) (siehe dazu auch Kapitel D 2.).

5. Gutachterliche Beurteilung

Nach Erhebung der zur Diagnostik und Beurteilung notwendigen Daten erfolgt die kritische Analyse und diagnostische Einordnung derselben. Die im Gutachten gestellte Diagnose muss nachvollziehbar sein und Überprüfungen standhalten, d.h. es müssen anerkannte diagnostische Kriterien- hier die Budapest Kriterien- angewendet und deren Anwendung fallbezogen dargelegt werden. Die in Frage kommenden Differentialdiagnosen müssen diskutiert und deren Ausschluss anhand von Kriterien begründet werden.

Nicht nur in der Therapiesituation, sondern auch in der Begutachtungssituation ist es ratsam bei therapierefraktärem Verlauf die Validität der Diagnose und die Compliance zu überprüfen. Entsprechend ist es die Aufgabe und auch Chance des Gutachters, Verlauf, Befunde, Diagnosen und Therapiemassnahmen einer kritischen Prüfung zu unterziehen. Dies gilt natürlich generell für die Begutachtungssituation, hat aber bei Gesundheitsstörungen ohne apparativ objektivierbare Befunde eine besondere Bedeutung.

Wesentlicher Bestandteil der Begutachtung ist die Beantwortung der zur Begutachtung führenden Fragen. Neben der Kausalität sind es in der Regel die Fragen nach der Arbeitsfähigkeit und Zumutbarkeit, die vom Gutachter beurteilt und beantwortet werden müssen.

Wie bereits oben dargelegt liegt zur Beantwortung der Frage der Kausalität der Schlüssel besonders in der Betrachtung des Zeitverlaufs unter Berücksichtigung der Budapest Kriterien und anderer den Verlauf wesentlich beeinflussender Faktoren.

Hat der Gutachter die Diagnose eines CRPS gestellt, geht es hinsichtlich Kausalität zu einem Unfallereignis zunächst darum, den Nachweis eines Körperschadens in der betroffenen Extremität nach dem Unfall zu führen (Kiener und Kissling 1998). Ist diese Voraussetzung erfüllt, stellt sich die Frage, ob das CRPS in der entsprechenden Latenzzeit (bis maximal 6–8 Wochen nach der Verletzung (Kiener und Kissling 1998)) aufgetreten ist . Andere Ätiologien müssen ausgeschlossen sein, insbesondere auch die idiopathische Form des CRPS. Je nach Autor ist das CRPS in 5–36 % der Fälle als idiopathisch anzusehen, d.h. es fehlt eine fassbare Ursache (5 % Gobelet 1984, 10 % Nath und Mackinnon 1996, 36 % Doury 1997, 20 % Salani und Ott 1992, 26 % Katz und Hungerford 1987).

Um Schlussfolgerungen wie die Beurteilung der Arbeitsfähigkeit, bzw. Zumutbarkeit ziehen zu können ist zunächst zu beantworten, ob alle nach evidenzbasierten Behandlungsoptionen (konsequent und compliance überprüft durchgeführt) ausgeschöpft sind. Es stellen sich die Fragen: Besteht durch eine (andere) Behandlung noch die Möglichkeit einer wesentlichen, sich auf die Funktion auswirkenden Verbesserung? Wie ist die Prognose zu beurteilen?

Die Einschätzung der Arbeitsfähigkeit wird ausser vom Lokalbefund und der dadurch erklärbaren Einschränkung der Funktionalität v.a. beim Leitsymptom Schmerzen durch weitere Faktoren bestimmt. Welche «Willensanspannung ist dem Probanden zumutbar» (Förster 2010, BGE 9C_510/2009), bzw. welche Ressourcen stehen ihm zur Verfügung (Marelli 2008)? Der Gutachter kann sich dazu vor abschliessender Bewertung verschiedene Hilfsfragen stellen, um Klarheit in der Beurteilung des individuellen Falles zu bekommen: Stellt die Arbeit / der Beruf an sich eine Ressource dar? Welche anderen Faktoren beschränken die Ressourcen? Besteht die Möglichkeit, den Arbeitsplatz anzupassen? Besteht die Möglichkeit einer Umschulung? Welche Unterstützungsmöglichkeiten bestehen im Umfeld des Probanden? Der Gutachter kommt nicht umhin, diese Faktoren aufzuzeigen und den Zusammenhang mit den Beschwerden und Befunden zu erklären.

Zusammenfassend muss sich der Gutachter am Schluss eines Gutachtens darüber klar sein und dargelegt haben, wie valide die gestellte Diagnose ist, welche Differentialdiagnosen wie ausgeschlossen wurden, welche mit der Diagnose CPRS in diesem Fall einhergehenden Beschwerden und Befunde in welchem Ausmass die Funktionsfähigkeit beeinträchtigen, ob Schmerzen dabei eine Rolle spielen und wenn ja, ob diese konsistent sind und in welcher Ausprägung (intermittierend oder andauernd) sie vorhanden sind.

Table 3 Proposed clinical diagnostic criteria for CRPS

General definition of the syndrome:
CRPS describes an array of painful conditions that are characterized by a continuing (spontaneous and/or evoked) regional pain that is seemingly disproportionate in time or degree to the usual course of any known trauma or other lesion. The pain is regional (not in a specific nerve territory or dermatome) and usually has a distal predominance of abnormal sensory, motor, sudomotor, vasomotor, and/or trophic findings. The syndrome shows variable progression over time

To make the *clinical* diagnosis, the following criteria must be met:
1. Continuing pain, which is disproportionate to any inciting event
2. Must report at least one symptom in *three of the four* following categories:
   Sensory: Reports of hyperesthesia and/or allodynia
   Vasomotor: Reports of temperature asymmetry and/or skin color changes and/or skin color asymmetry
   Sudomotor/Edema: Reports of edema and/or sweating changes and/or sweating asymmetry
   Motor/Trophic: Reports of decreased range of motion and/or motor dysfunction (weakness, tremor, dystonia) and/or trophic changes (hair, nail, skin)
3. Must display at least one sign **at time of evaluation** in *two or more* of the following categories:
   Sensory: Evidence of hyperalgesia (to pinprick) and/or allodynia (to light touch and/or temperature sensation and/or deep somatic pressure and/or joint movement)
   Vasomotor: Evidence of temperature asymmetry (>1°C) and/or skin color changes and/or asymmetry
   Sudomotor/Edema: Evidence of edema and/or sweating changes and/or sweating asymmetry
   Motor/Trophic: Evidence of decreased range of motion and/or motor dysfunction (weakness, tremor, dystonia) and/or trophic changes (hair, nail, skin)
4. There is no other diagnosis that better explains the signs and symptoms

For *research* purposes, diagnostic decision rule should be at least one symptom ***in all four*** symptom categories and at least one sign (observed at evaluation) in two or more sign categories.

Aus: Harden und Bruehl 2007

Konsistenzparameter nach Widder

- Diskrepanz zwischen Beschwerdeschilderung (einschliesslich Selbsteinschätzung in Fragebogen) und körperlicher und/oder psychischer Beeinträchtigung in der Untersuchungssituation
- Wechselhafte und unpräzis-ausweichende Schilderung der Beschwerden und des Krankheitsverlaufs
- Diskrepanzen zwischen eigenen Angaben und fremdanamnestischen Informationen (einschliesslich Aktenlage)
- Fehlende Modulierbarkeit der beklagten Schmerzen
- Diskrepanz zwischen geschilderten Funktionsbeeinträchtigungen und zu eruierenden Aktivitäten des täglichen Lebens
- Fehlen angemessener Therapiemassnahmen und/oder Eigenaktivitäten zur Schmerzlinderung trotz ausgeprägt beschriebener Beschwerden
- Fehlende sachliche Diskussion möglicher Verweistätigkeiten bei Begutachtungen zur beruflichen Leistungsfähigkeit
- Diskrepanz zwischen der Medikamentenanamnese und laborchemisch bestimmten Medikamentenspiegeln

Literaturverzeichnis

Abnousi F and Chou LB (2008), «Secretan's disease of the foot: a case report and review.», Foot Ankle Int, Feb, 2008. Vol. 29(2), pp. 248-250.

Acquaviva P, Schiano A, Harnden P, Cros D and Serratrice G (1982), «Algodystrophy: predisposition and pathogenic factors. Results of a multicentric survey concerning 765 cases.», Rev Rhum Mal Osteoartic, Nov, 1982. Vol. 49(11), pp. 761-766.

Adami S, Fossaluzza V, Gatti D, Fracassi E and Braga V (1997), «Bisphosphonate therapy of reflex sympathetic dystrophy syndrome.», Ann Rheum Dis, Mar, 1997. Vol. 56(3), pp. 201-204.

Albazaz R, Wong YT and Homer-Vanniasinkam S (2008), «Complex regional pain syndrome: a review.», Ann Vasc Surg, Mar, 2008. Vol. 22(2), pp. 297-306.

Ali Z, Raja SN, Wesselmann U, Fuchs PN, Meyer RA and Campbell JN (2000), «Intradermal injection of norepinephrine evokes pain in patients with sympathetically maintained pain.», Pain, Nov, 2000. Vol. 88(2), pp. 161-168.

Allen G, Galer BS and Schwartz L (1999), «Epidemiology of complex regional pain syndrome: a retrospective chart review of 134 patients.», Pain, Apr, 1999. Vol. 80(3), pp. 539-544.

Alvarez-Lario B, Aretxabala-Alcíbar I, Alegre-López J and Alonso-Valdivielso JL (2001), «Acceptance of the different denominations for reflex sympathetic dystrophy.», Ann Rheum Dis, Jan, 2001. Vol. 60(1), pp. 77-79.

Amadio PC, Mackinnon SE, Merritt WH, Brody GS and Terzis JK (1991), «Reflex sympathetic dystrophy syndrome: consensus report of an ad hoc committee of the American Association for Hand Surgery on the definition of reflex sympathetic dystrophy syndrome.», Plast Reconstr Surg, Feb, 1991. Vol. 87(2), pp. 371-375.

Angst MS and Clark JD (2006), «Opioid-induced hyperalgesia: a qualitative systematic review.», Anesthesiology, Mar, 2006. Vol. 104(3), pp. 570-587.

Asher R (1951), «Munchausen's syndrome.», Lancet, Feb, 1951. Vol. 1(6650), pp. 339-341.

Atkins RM, Duckworth T and Kanis JA (1990), «Features of algodystrophy after Colles' fracture.», J Bone Joint Surg Br, Jan, 1990. Vol. 72(1), pp. 105-110.

Atkins RM, Tindale W, Bickerstaff D and Kanis JA (1993), «Quantitative bone scintigraphy in reflex sympathetic dystrophy.», Br J Rheumatol, Jan, 1993. Vol. 32(1), pp. 41-45.

Attal N, Cruccu G, Baron R, Haanpää M, Hansson P, Jensen TS, Nurmikko T and European Federation of Neurological Societies (2010), «EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision.», Eur J Neurol, Sep, 2010. Vol. 17(9), pp. 1113-1e88.

AWMF (2012), «Leitlinie für die ärztliche Begutachtung von Menschen mit chronischen Schmerzen.», AWMF-Register Nr. 030/102, pp. 1-27.

Backonja M, Beydoun A, Edwards KR, Schwartz SL, Fonseca V, Hes M, LaMoreaux L and Garofalo E (1998), «Gabapentin for the symptomatic treatment of painful neuropathy in patients with diabetes mellitus: a randomized controlled trial.», JAMA, Dec, 1998. Vol. 280(21), pp. 1831-1836.

Baron D and Fraser D (1968), «Medical applications of taxonomic methods.», British Medical Journal, 1968. Vol. 24(5), pp. 236-240.

Baron R (2009), «Complex regional pain syndromes.», pp. 909-918. Science of Pain. San Diego: Academic Press.

Baron R (2006), «Complex regional pain syndromes.», pp. 1011-1027. Wall & Melzack's Textbook of Pain. 5th edition. Edinburgh: Elsevier Churchill Livingstone,.

Baron R (2006), «Mechanisms of disease: neuropathic pain – a clinical perspective.», Nat Clin Pract Neurol, Feb, 2006. Vol. 2(2), pp. 95-106.

Baron R (1997), «Komplexe regionale Schmerzsyndrome (CRPS) – sympathische Reflexdystrophie und Kausalgie.», Akt Neurol (Suppl) Vol. E6, pp. 1-11.

Baron R, Binder A, Ulrich W and Maier C (2003), «Complex regional pain syndrome. Sympathetic reflex dystrophy and causalgia.», Schmerz, Jun, 2003. Vol. 17(3), pp. 213-226.

Baron R, Binder A, Ulrich W and Maier C (2002), «Complex regional pain syndrome. Reflex sympathetic dystrophy and causalgia.», Nervenarzt, Apr, 2002. Vol. 73(4), pp. 305-18; quiz 319.

Baron R, Binder A and Wasner G (2010), «Neuropathic pain: diagnosis, pathophysiological mechanisms, and treatment.», Lancet Neurol, Aug, 2010. Vol. 9(8), pp. 807-819.

Baron R, Fields HL, Jänig W, Kitt C and Levine JD (2002), «National Institutes of Health Workshop: reflex sympathetic dystrophy/complex regional pain syndromes--state-of-the-science.», Anesth Analg, Dec, 2002. Vol. 95(6), pp. 1812-1816.

Baron R and Maier C (1996), «Reflex sympathetic dystrophy: skin blood flow, sympathetic vasoconstrictor reflexes and pain before and after surgical sympathectomy.», Pain, Oct, 1996. Vol. 67(2-3), pp. 317-326.

van de Beek W-JT, Vein A, Hilgevoord AAJ, van Dijk JG and van Hilten BJ (2002), «Neurophysiologic aspects of patients with generalized or multifocal tonic dystonia of reflex sympathetic dystrophy.», J Clin Neurophysiol, Jan, 2002. Vol. 19(1), pp. 77-83.

Beerthuizen A, van Spijker A, Huygen FJ, Klein J and de Wit R (2009), «Is there an association between psychological factors and the Complex Regional Pain Syndrome type 1 (CRPS1) in adults? A systematic review.», Pain, Sep, 2009. Vol. 145(1-2), pp. 52-59.

Bernard C (1851), «Influence du grand sympathique sur la sensibilité et sur la calorification.», R Soc Biol M Paris, pp. 163-164.

Bhatia KP, Bhatt MH and Marsden CD (1993), «The causalgia-dystonia syndrome.», Brain, Aug, 1993. Vol. 116 (Pt 4), pp. 843-851.

Birch R (2009), «Causalgia: a restatement.», Neurosurgery, Oct, 2009. Vol. 65(4 Suppl), pp. A222-A228.

Birklein F (2006), «Chapter 35 Complex regional pain syndrome.», Handb Clin Neurol, Vol. 81, pp. 529-546.

Birklein F, Künzel W and Sieweke N (2001), «Despite clinical similarities there are significant differences between acute limb trauma and complex regional pain syndrome I (CRPS I).», Pain, Aug, 2001. Vol. 93(2), pp. 165-171.

Birklein F, Riedl B, Griessinger N and Neundörfer B (1999), «Complex regional pain syndrome. Clinical and autonomic disorders during acute and chronic illness stages.», Nervenarzt, Apr, 1999. Vol. 70(4), pp. 335-341.

Birklein F, Riedl B, Sieweke N, Weber M and Neundörfer B (2000), «Neurological findings in complex regional pain syndromes – analysis of 145 cases.», Acta Neurol Scand, Apr, 2000. Vol. 101(4), pp. 262-269.

Birklein F, Schmelz M, Schifter S and Weber M (2001), «The important role of neuropeptides in complex regional pain syndrome.», Neurology, Dec, 2001. Vol. 57(12), pp. 2179-2184.

Birklein F, Sittl R, Spitzer A, Claus D, Neundörfer B and Handwerker HO (1997), «Sudomotor function in sympathetic reflex dystrophy.», Pain, Jan, 1997. Vol. 69(1-2), pp. 49-54.

Blumberg H (1991), «A new clinical approach for diagnosing reflex sympathetic dystrophy.», pp. 399-407. Bond MR, Charlton JE, Woold CJ (eds): Proceedings of the VIth world congress on pain.

Blumberg H, Griesser HJ and Hornyak M (1990), «New viewpoints on the clinical picture, diagnosis and pathophysiology of reflex sympathetic dystrophy (Sudeck's disease).», Unfallchirurgie, Apr, 1990. Vol. 16(2), pp. 95-106.

Blumberg H and Hoffmann U (1994), «Diagnosis of sympathetic reflex dystrophy. Comparison of ischemia test and modified guanethidine blockade.», Nervenarzt, Jun, 1994. Vol. 65(6), pp. 370-374.

Blumberg H, Hoffmann U, Mohadjer M and Scheremet R (1994), «Clinical phenomonolgy and mechanisms of reflex sympathetic dystrophy: emphasis on edema.», In Proceedings of the 7th World Congress on pain, pp. 455-481. IASP Press; Seattle.

Blumberg H and Jänig W (1994), «Clinical manifestations of reflex sympathetic dystrophy and sympathetically maintained pain.», In Textbook of Pain 3. Auflage pp. 685-698. Edinburgh: Churchill Livingstone.

Blumberg H and Jänig W (1985), «Reflex patterns in postganglionic vasoconstrictor neurons following chronic nerve lesions.», J Auton Nerv Syst, Oct, 1985. Vol. 14(2), pp. 157-180.

Boas R (1996), «Complex regional pain syndromes: Symptoms, signs, and differential diagnosis.», pp. 79-92. IASP Press, Seattle.

Boas R (1996), «Complex regional pain syndromes: Symptoms, signs and differential diagnosis.», pp. 79-92. Seattle, WA: IASP Press.

Bonica J (1990), «Causalgia and other reflex sympathetic dystrophies.», pp. 220-243. Lea and Febiger.

Bonica J (1953), «Causalgia and other reflex sympathetic dystrophies», pp. 913-978. Lea and Febiger.

Bonica J (1953), «The management of pain.» Lea and Febiger. Philadelphia.

Bonica J (1979), «The need of a taxonomy.», Pain, Jun, 1979. Vol. 6(3), pp. 247-248.

Bove GM (2009), «Focal nerve inflammation induces neuronal signs consistent with symptoms of early complex regional pain syndromes.», Exp Neurol, Sep, 2009. Vol. 219(1), pp. 223-227.

Bruehl S (2010), «An update on the pathophysiology of complex regional pain syndrome.», Anesthesiology, Sep, 2010. Vol. 113(3), pp. 713-725.

Bruehl S, Harden R and Backonja M (1998), «Factor analysis of signs and symptoms of chronic regional pain syndrome: a partial validation of IASP diagnostic criteria and suggestion for change.», Neurol (Suppl 4). Vol. 50, pp. A254.

Bruehl S, Harden RN, Galer BS, Saltz S, Backonja M and Stanton-Hicks M (2002), «Complex regional pain syndrome: are there distinct subtypes and sequential stages of the syndrome?», Pain, Jan, 2002. Vol. 95(1-2), pp. 119-124.

Bruehl S, Harden RN, Galer BS, Saltz S, Bertram M, Backonja M, Gayles R, Rudin N, Bhugra MK and Stanton-Hicks M (1999), «External validation of IASP diagnostic criteria for Complex Regional Pain Syndrome and proposed research diagnostic criteria. International Association for the Study of Pain.», Pain, May, 1999. Vol. 81(1-2), pp. 147-154.

Bruehl S, Husfeldt B, Lubenow TR, Nath H and Ivankovich AD (1996), «Psychological differences between reflex sympathetic dystrophy and non-RSD chronic pain patients.», Pain, Sep, 1996. Vol. 67(1), pp. 107-114.

Brunner F, Heitz C, Kissling R, Kessels AGH, Perez RSGM, Marinus J, ter Riet G and Bachmann LM (2010), «German translation and external validation of the Radboud Skills Questionnaire in patients suffering from Complex Regional Pain Syndrome 1.», BMC Musculoskelet Disord, 2010. Vol. 11, pp. 107.

Brunner F, Lienhardt SB, Kissling RO, Bachmann LM and Weber U (2008), «Diagnostic criteria and follow-up parameters in complex regional pain syndrome type I – a Delphi survey.», Eur J Pain, Jan, 2008. Vol. 12(1), pp. 48-52.

Bühring M (1984), «Reflex dystrophy following so-called whiplash injury of the cervical spine.», Z Orthop Ihre Grenzgeb. 1984. Vol. 122(3), pp. 281-286.

Bultitude JH and Rafal RD (2010), «Derangement of body representation in complex regional pain syndrome: report of a case treated with mirror and prisms.», Exp Brain Res, Jul, 2010. Vol. 204(3), pp. 409-418.

Burke FD (2008), «Factitious disorders of the upper limb.», J Hand Surg Eur Vol, Apr, 2008. Vol. 33(2), pp. 103-109.

Butler SH (2001), «Disuse and CRPS.» In Complex Regional Pain Syndrome Vol. 22 pp.141-150, IASP Press, Seattle.

Calvillo O, Racz G, Didie J and Smith K (1998), «Neuroaugmentation in the treatment of complex regional pain syndrome of the upper extremity.», Acta Orthop Belg, Mar, 1998. Vol. 64(1), pp. 57-63.

Casale R and La Rovere MT (1989), «Increased sympathetic tone in the left arm of patients affected by symptomatic myocardial ischemia.», Funct Neurol. Vol. 1989. 4(2), pp. 161-163.

Choi YS, Lee MG, Lee HM, Lee CJ, Jo JY, Jeon SY, Lee SC and Kim YC (2008), «Epidemiology of complex regional pain syndrome: a retrospective chart review of 150 Korean patients.», J Korean Med Sci, Oct, 2008. Vol. 23(5), pp. 772-775.

Christensen K, Jensen EM and Noer I (1982), «The reflex dystrophy syndrome response to treatment with systemic corticosteroids.», Acta Chir Scand, 1982. Vol. 148(8), pp. 653-655.

Ciccone DS, Bandilla EB and Wu W (1997), «Psychological dysfunction in patients with reflex sympathetic dystrophy.», Pain, Jul, 1997. Vol. 71(3), pp. 323-333.

Coderre TJ (2011), «Complex regional pain syndrome: what's in a name?», J Pain, Jan, 2011. Vol. 12(1), pp. 2-12.

Cohen H, Hall J, Harris N, McCabe C, Blake D and Jänig W (2012), «Enhanced pain and autonomic responses to ambiguous visual stimuli in chronic Complex Regional Pain Syndrome (CRPS) type I.», Eur J Pain, 2012. Vol. 16, pp. 182-195.

Cooper DE, DeLee JC and Ramamurthy S (1989), «Reflex sympathetic dystrophy of the knee. Treatment using continuous epidural anesthesia.», J Bone Joint Surg Am, Mar, 1989. Vol. 71(3), pp. 365-369.

Crozier F, Champsaur P, Pham T, Bartoli J-M, Kasbarian M, Chagnaud C and Lafforgue P (2003), «Magnetic resonance imaging in reflex sympathetic dystrophy syndrome of the foot.», Joint Bone Spine, Dec, 2003. Vol. 70(6), pp. 503-508.

DeGood DE, Cundiff GW, Adams LE and Shutty Jr M (1993), «A psychosocial and behavioral comparison of reflex sympathetic dystrophy, low back pain, and headache patients.», Pain, Sep, 1993. Vol. 54(3), pp. 317-322.

Dellon AL, Andonian E and Rosson GD (2009), «CRPS of the upper or lower extremity: surgical treatment outcomes.», J Brachial Plex Peripher Nerve Inj, 2009. Vol. 4, pp. 1.

Dellon L, Andonian E and Rosson GD (2010), «Lower extremity complex regional pain syndrome: long-term outcome after surgical treatment of peripheral pain generators.», J Foot Ankle Surg, 2010. Vol. 49(1), pp. 33-36.

Dequeker J, Gueusens P, Verstaeten A and de Roo M (1968), «Vertrebral rush fracture syndrome and reflex sympathetic dystrophy.», 1968. Bone, Vol. 7, pp. 89-94.

Deuschl G, Blumberg H and Lücking CH (1991), «Tremor in reflex sympathetic dystrophy.», Arch Neurol, Dec, 1991. Vol. 48(12), pp. 1247-1252.

Devers A and Galer BS (2000), «Topical lidocaine patch relieves a variety of neuropathic pain conditions: an open-label study.», Clin J Pain, Sep, 2000. Vol. 16(3), pp. 205-208.

Diekstall P, Schulze W and Noack W (1995), «Immobilization damage.», Sportverletz Sportschaden, Jun, 1995. Vol. 9(2), pp. 35-43.

Dope J, Cullen C and Chance G (1944), «Post-traumatic pain and causalgia syndrome.», J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1944. Vol. 7, pp. 33-48.

Doury P, Dirheimer Y and Pattin S (1997), «Algodystrophy: diagnosis and therapy of a frequent disease of the locomotor apparatus.» Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York.

Dray A (1995), «Inflammatory mediators of pain.», Br J Anaesth, Aug, 1995. Vol. 75(2), pp. 125-131.

Duhmke RM, Cornblath DD and Hollingshead JRF (2004), «Tramadol for neuropathic pain.», Cochrane Database Syst Rev, (2), 2004. pp. CD003726.

Eberle T, Doganci B, Krämer HH, Geber C, Fechir M, Magerl W and Birklein F (2009), «Warm and cold complex regional pain syndromes: differences beyond skin temperature?», Neurology, Feb, 2009. Vol. 72(6), pp. 505-512.

Eckhardt A (1996), «Artifizielle Störungen.», Dtsch Arztebl, 1996. Vol. 93, pp. 24.

Eckhardt-Henn A (1999), «Artifizielle Störungen und Münchhausen-Syndrom.», Psychother Psychosom med Psychol, 1999. Vol. 49, pp. 75-89.

Eisenberg E and Melamed E (2003), «Can complex regional pain syndrome be painless?», Pain, Dec, 2003. Vol. 106(3), pp. 263-267.

Ek J-W, van Gijn JC, Samwel H, van Egmond J, Klomp FPAJ and van Dongen RTM (2009), «Pain exposure physical therapy may be a safe and effective treatment for longstanding complex regional pain syndrome type 1: a case series.», Clin Rehabil, Dec, 2009. Vol. 23(12), pp. 1059-1066.

Eldridge MP, Grunert BK and Matloub HS (2008), «Streamlined classification of psychopathological hand disorders: A literature review.», Hand (N Y), Jun, 2008. Vol. 3(2), pp. 118-128.

Evans JA (1947), «Reflex sympathetic dystrophy; report on 57 cases.», Ann Intern Med, Mar, 1947. Vol. 26(3), pp. 417-426.

Evans JA (1946), «Sympathectomy for reflex sympathetic dystrophy; report of twenty-nine cases.», J Am Med Assoc, Nov, 1946. Vol. 132(11), pp. 620-623.

Evans JA (1946), «Reflex sympathetic dystrophy.», Surg Clin North Am, Jun, 1946. Vol. 26, pp. 780-790.

Favazza AR (1998), «The coming of age of self-mutilation.», J Nerv Ment Dis, May, 1998. Vol. 186(5), pp. 259-268.

Feldman SI, Downey G and Schaffer-Neitz R (1999), «Pain, negative mood, and perceived support in chronic pain patients: a daily diary study of people with reflex sympathetic dystrophy syndrome.», J Consult Clin Psychol, Oct, 1999. Vol. 67(5), pp. 776-785.

Finch PM, Knudsen L and Drummond PD (2009), «Reduction of allodynia in patients with complex regional pain syndrome: A double-blind placebo-controlled trial of topical ketamine.», Pain, Nov, 2009. Vol. 146(1-2), pp. 18-25.

Fischer R (1991), «Die sozialmedizinische Bedeutung der Algodystrophie.», SUVA.

Fleming JP (1977), «Secretan's disease.», Plast Reconstr Surg, Oct, 1977. Vol. 60(4), pp. 617-618.

Folks DG (1995), «Munchausen's syndrome and other factitious disorders.», Neurol Clin, May, 1995. Vol. 13(2), pp. 267-281.

Förderreuther S, Sailer U and Straube A (2004), «Impaired self-perception of the hand in complex regional pain syndrome (CRPS).», Pain, Aug, 2004. Vol. 110(3), pp. 756-761.

Forouzanfar T, Köke AJA, van Kleef M and Weber WEJ (2002), «Treatment of complex regional pain syndrome type I.», Eur J Pain, 2002. Vol. 6(2), pp. 105-122.

Fournier RS and Holder LE (1998), «Reflex sympathetic dystrophy: diagnostic controversies.», Semin Nucl Med, Jan, 1998. Vol. 28(1), pp. 116-123.

Freyberger HJ and Freyberger H (1997), «Artificially-induced disorders and dissociation.», Med Klin (Munich), Jan, 1997. Vol. 92(1), pp. 46-48.

Friedman B, Yaffe B, Blankstein A, Rubinstein E and Rieck J (1988), «Self-inflicted hand injuries: diagnostic challenge and treatment.», Ann Plast Surg., Apr, 1988. Vol. 20(4), pp. 345-350.

Galer BS, Bruehl S and Harden RN (1998), «IASP diagnostic criteria for complex regional pain syndrome: a preliminary empirical validation study. International Association for the Study of Pain.», Clin J Pain, Mar, 1998. Vol. 14(1), pp. 48-54.

Galer BS, Henderson J, Perander J and Jensen MP (2000), «Course of symptoms and quality of life measurement in Complex Regional Pain Syndrome: a pilot survey.», J Pain Symptom Manage, Oct, 2000. Vol. 20(4), pp. 286-292.

Galer BS and Jensen M (1999), «Neglect-like symptoms in complex regional pain syndrome: results of a self-administered survey.», J Pain Symptom Manage, Sep, 1999. Vol. 18(3), pp. 213-217.

Gatchel RJ, Peng YB, Peters ML, Fuchs PN and Turk DC (2007), «The biopsychosocial approach to chronic pain: scientific advances and future directions.», Psychol Bull, Jul, 2007. Vol. 133(4), pp. 581-624.

Geertzen JH, de Bruijn-Kofman AT, de Bruijn HP, van de Wiel HB and Dijkstra PU (1998), «Stressful life events and psychological dysfunction in Complex Regional Pain Syndrome type I.», Clin J Pain, Jun, 1998. Vol. 14(2), pp. 143-147.

Geertzen JH, Dijkstra PU, van Sonderen EL, Groothoff JW, ten Duis HJ and Eisma WH (1998), «Relationship between impairments, disability and handicap in reflex sympathetic dystrophy patients: a long-term follow-up study.», Clin Rehabil, Oct, 1998. Vol. 12(5), pp. 402-412.

Geha PY, Baliki MN, Harden RN, Bauer WR, Parrish TB and Apkarian AV (2008), «The brain in chronic CRPS pain: abnormal gray-white matter interactions in emotional and autonomic regions.», Neuron, Nov, 2008. Vol. 60(4), pp. 570-581.

Geurts ACH, Visschers BAJT and van Limbeek J (2000), Scand J Rehab Med, 2000. Vol. 32, pp. 4-10.

Gibbons JJ and Wilson PR (1992), «RSD score: criteria for the diagnosis of reflex sympathetic dystrophy and causalgia.», Clin J Pain, Sep, 1992. Vol. 8(3), pp. 260-263.

Gobelet C (1984), «Algodystrophie.», pp. 28-34. Sandorama.

Gobelet C, Waldburger M and Meier JL (1992), «The effect of adding calcitonin to physical treatment on reflex sympathetic dystrophy.», Pain, Feb, 1992. Vol. 48(2), pp. 171-175.

Goebel A, Baranowski A, Maurer K, Ghiai A, McCabe C and Ambler G (2010), «Intravenous immunoglobulin treatment of the complex regional pain syndrome: a randomized trial.», Ann Intern Med, Feb, 2010. Vol. 152(3), pp. 152-158.

Goebel A, Vogel H, Caneris O, Bajwa Z, Clover L, Roewer N, Schedel R, Karch H, Sprotte G and Vincent A (2005), «Immune responses to Campylobacter and serum autoantibodies in patients with complex regional pain syndrome.», J Neuroimmunol, May, 2005. Vol. 162(1-2), pp. 184-189.

Goldberg ME, Domsky R, Scaringe D, Hirsh R, Dotson J, Sharaf I, Torjman MC and Schwartzman RJ (2005), «Multi-day low dose ketamine infusion for the treatment of complex regional pain syndrome.», Pain Physician, Apr, 2005. Vol. 8(2), pp. 175-179.

Goris RJ (1998), «Reflex sympathetic dystrophy: model of a severe regional inflammatory response syndrome.», World J Surg, Feb, 1998. Vol. 22(2), pp. 197-202.

Goris RJ, Dongen LM and Winters HA (1987), «Are toxic oxygen radicals involved in the pathogenesis of reflex sympathetic dystrophy?», Free Radic Res Commun, 1987. Vol. 3(1-5), pp. 13-18.

Gosso MF, de Rooij AM, Alsina-Sanchis E, Kamphorst JT, Marinus J, van Hilten JJ and van den Maagdenberg AMJM (2010), «Systematic mutation analysis of seven dystonia genes in complex regional pain syndrome with fixed dystonia.», J Neurol, May, 2010. Vol. 257(5), pp. 820-824.

Gradl G, Steinborn M, Wizgall I, Mittlmeier T and Schürmann M (2003), «Acute CRPS I (morbus sudeck) following distal radial fractures – methods for early diagnosis.», Zentralbl Chir, Dec, 2003. Vol. 128(12), pp. 1020-1026.

Graif M, Schweitzer ME, Marks B, Matteucci T and Mandel S (1998), «Synovial effusion in reflex sympathetic dystrophy: an additional sign for diagnosis and staging.», Skeletal Radiol, May, 1998. Vol. 27(5), pp. 262-265.

Hall J, Harrison S, Cohen H, McCabe CS, Harris N and Blake DR (2011), «Pain and other symptoms of CRPS can be increased by ambiguous visual stimuli – an exploratory study.», Eur J Pain, Jan, 2011. Vol. 15(1), pp. 17-22.

Harden R (2006), «Complex Regional Pain Syndrome: Treatment Guidelines.» Milford: RSDSA Press.

Harden R and Bruehl S (2005), «Diagnostic Criteria: The statistical derivation of the four criterion factors.» Vol. 32, pp. 45-58. Wilson P, Stanton-Hicks M, Harden RN (eds): CRPS: Current diagnosis and therapy. Progress in pain research and management 2005. Seattle: IASP PRESS.

Harden RN (2005), Part III «Management of CRPS.» In CRPS: Current diagnosis and therapy. Progress in pain research and management. Vol. 32, pp. 163-289. Seattle: IASP PRESS.

Harden RN (2005), «Pharmacotherapy of complex regional pain syndrome.», Am J Phys Med Rehabil, Mar, 2005. Vol. 84(3 Suppl), pp. S17-S28.

Harden RN and Bruehl S (2005), Diagnostic Criteria: «The statistical derivation of the four criterion factors.» Vol. 32, pp. 46-58. Wilson, P and Stanton-Hicks, M and Harden RN(eds.): CRPS: Current diagnosis and therapy. Progress in pain research and management. Seattle: IASP PRESS.

Harden RN, Bruehl S, Galer BS, Saltz S, Bertram M, Backonja M, Gayles R, Rudin N, Bhugra MK and Stanton-Hicks M (1999), «Complex regional pain syndrome: are the IASP diagnostic criteria valid and sufficiently comprehensive?», Pain, Nov, 1999. Vol. 83(2), pp. 211-219.

Harden RN, Bruehl S, Perez RSGM, Birklein F, Marinus J, Maihofner C, Lubenow T, Buvanendran A, Mackey S, Graciosa J, Mogilevski M, Ramsden C, Chont M and Vatine J-J (2010), «Validation of proposed diagnostic criteria (the «Budapest Criteria») for Complex Regional Pain Syndrome.», Pain, Aug, 2010. Vol. 150(2), pp. 268-274.

Harden RN, Bruehl S, Perez RSGM, Birklein F, Marinus J, Maihofner C, Lubenow T, Buvanendran A, Mackey S, Graciosa J, Mogilevski M, Ramsden C, Schlereth T, Chont M and Vatine J-J (2010), «Development of a severity score for CRPS.», Pain, Dec, 2010. Vol. 151(3), pp. 870-876.

Harden RN, Bruehl S, Stanos S, Brander V, Chung OY, Saltz S, Adams A and Stulberg SD (2003), «Prospective examination of pain-related and psychological predictors of CRPS-like phenomena following total knee arthroplasty: a preliminary study.», Pain, Dec, 2003. Vol. 106(3), pp. 393-400.

Harden RN, Bruehl S, Stanton-Hicks M and Wilson PR (2007), «Proposed new diagnostic criteria for complex regional pain syndrome.», Pain Med, 2007. Vol. 8(4), pp. 326-331.

Harke H, Gretenkort P, Ladleif HU, Rahman S and Harke O (2001), «The response of neuropathic pain and pain in complex regional pain syndrome I to carbamazepine and sustained-release morphine in patients pretreated with spinal cord stimulation: a double-blinded randomized study.», Anesth Analg, Feb, 2001. Vol. 92(2), pp. 488-495.

Hassantash SA, Afrakhteh M and Maier RV (2003), «Causalgia: a meta-analysis of the literature.», Arch Surg, Nov, 2003. Vol. 138(11), pp. 1226-1231.

Heierli P, Meyer J-L, Radziwill A, Bär E, Felder M and Kiener B (1998), «Nosologischer Rahmen und Terminologie. pp. 5-9. In: Algodystrophie (Complex regional pain syndrome I).» Suva.

Heisel J (2007), «Krankheitsbilder der Halte- und Bewegungsorgane mit neurologischer Begleitsymptomatik. Kap. 5.», pp. 196-200. Thieme Verlag Stuttgart.

Helm R (2010), «Bilateral hand amputation due to clenched fist syndrome.», J Hand Surg Eur Vol, Mar, 2010. Vol. 35(3), pp. 249.

van Hilten BJ, van de Beek WJ, Hoff JI, Voormolen JH and Delhaas EM (2000), «Intrathecal baclofen for the treatment of dystonia in patients with reflex sympathetic dystrophy.», N Engl J Med, Aug, 2000. Vol. 343(9), pp. 625-630.

van Hilten JJ (2010), «Movement disorders in complex regional pain syndrome.», Pain Med, Aug, 2010. Vol. 11(8), pp. 1274-1277.

van Hilten JJ, Blumberg H and Schwartzman RJ (2005), «Movement disorders and dystrophy pathophysiology.» In CRPS: Current diagnosis and therapy. Progress in pain research and management. Vol. 32, pp. 119-137. Seattle: IASP Press.

Hofmann S, Schneider W, Breitenseher M, Urban M and Plenk Jr H (2000), «Transient osteoporosis« as a special reversible form of femur head necrosis.», Orthopade, May, 2000. Vol. 29(5), pp. 411-419.

Holder LE and Mackinnon SE (1984), «Reflex sympathetic dystrophy in the hands: clinical and scintigraphic criteria.», Radiology, Aug, 1984. Vol. 152(2), pp. 517-522.

Hord ED and Oaklander AL (2003), «Complex regional pain syndrome: a review of evidence-supported treatment options.», Curr Pain Headache Rep, Jun, 2003. Vol. 7(3), pp. 188-196.

Hunter GA and Kennard AB (1982), «Mania operativa: an uncommon, unrecognized cause of limb amputation.», Can J Surg, Jan, 1982. Vol. 25(1), pp. 92-93.

Hunter J (1794), «Treatise on blood, inflammation and gun-shot wounds» London. Haswell, Barington and Haswell New Orleans 1840

Huygen FJPM, De Bruijn AGJ, De Bruin MT, Groeneweg JG, Klein J and Zijlstra FJ (2002), «Evidence for local inflammation in complex regional pain syndrome type 1.», Mediators Inflamm, Feb, 2002. Vol. 11(1), pp. 47-51.

International Headache Society (1988; 2004), «Classification and diagnostic criteria for headache disorders, Committee of Classification of the IHS.», In Cephalgia 1st ed.; 8 Suppl 7: 1-96; Cephalgia 2nd ed.; 24 Suppl 1: 9-160.

Jadad AR, Carroll D, Glynn CJ and McQuay HJ (1995), «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, Jan, 1995. Vol. 10(1), pp. 13-20.

Jäger K, Schneider E and Bollinger A (1984), «Factitious edema – a frequently overlooked disease picture.», Schweiz Rundsch Med Prax, Oct, 1984. Vol. 73(40), pp. 1209-1213.

Jänig W (2010), «The fascination of complex regional pain syndrome.», Exp Neurol. 2010 Vol. 221 (1), pp. 1-4.

Jänig W (2009), «Autonomic nervous system and pain.», pp. 193-225. In Sience of Pain (ed. Basbaum AL, Bushnell MC). San Diego: Academic Press.

Jänig W (2006), «The Integrative Action of the Autonomic Nervous System. Neurobiology of Homeostasis.» Cambridge, New York: Cambridge University Press.

Jänig W (2011), «Functions of the autonomic nervous system: current concepts.», pp. 15-53. Amsterdam: Churchill Livingstone Elsevier.

Jänig W (2011), «Basic science on somato-visceral interactions: peripheral and central evidence base and implications for research.», pp. 275-300. Amsterdam: Churchill Livingstone Elsevier.

Jänig W (2009), «Autonomic nervous system dysfunction.», pp. 265-300. Seattle: IASP Press.

Jänig W (1990), «The sympathetic nervous system in pain: physiology and pathophysiology.», pp. 17-89. Dordrecht Boston London: Kluwer Academic Publishers.

Jänig W (1993), «Spinal visceral afferents, sympathetic nervous system and referred pain.», pp. 83-92. Elsevier Science Publishers.

Jänig W (2010), «The fascination of complex regional pain syndrome.», Exp Neurol, Jan, 2010. Vol. 221(1), pp. 1-4.

Jänig W and Baron R (2011), «Pathophysiologie des Schmerzes.», pp. 35-70. Stuttgart: MVS Medizinverlage.

Jänig W and Baron R (2010), «Mechanisms and treatment strategy of complex regional pain syndromes.», pp. 370-385. Philadelphia: Saunders Elsevier.

Jänig W and Baron R (2003), «Complex regional pain syndrome: mystery explained?», Lancet Neurol, Nov, 2003. Vol. 2(11), pp. 687-697.

Jänig W and Baron R (2002), «Complex regional pain syndrome is a disease of the central nervous system.», Clin Auton Res, Jun, 2002. Vol. 12(3), pp. 150-164.

Jänig W and Häbler HJ (2000), «Sympathetic nervous system: contribution to chronic pain.», Prog Brain Res. 2000. Vol. 129, pp. 451-468.

Jänig W and Koltzenburg M (1991), «Plasticity of sympathetic reflex organization following cross-union of inappropriate nerves in the adult cat.», J Physiol, May, 1991. Vol. 436, pp. 309-323.

Jänig W and Levine J (2006), «Autonomic-neuroendocrine-immune responses in acute and chronic pain.», pp. 205-218. Edinburgh: Elsevier Churchill Livingstone.

Jänig W and Stanton-Hicks M (1996), «Reflex Sympathetic Dystrophy – a Reappraisal.» Seattle: IASP Press.

Juottonen K, Gockel M, Silén T, Hurri H, Hari R and Forss N (2002), «Altered central sensorimotor processing in patients with complex regional pain syndrome.», Pain, Aug, 2002. Vol. 98(3), pp. 315-323.

Kachko L, Efrat R, Ben Ami S, Mukamel M and Katz J (2008), «Complex regional pain syndromes in children and adolescents.», Pediatr Int, Aug, 2008. Vol. 50(4), pp. 523-527.

Kapfhammer H-P (2005), «Somatoform and factitious disorders in clinical medicine.», Wien Med Wochenschr, Dec, 2005. Vol. 155(23-24), pp. 524-536.

Kapfhammer HP, Rothenhäusler HB, Dietrich E, Dobmeier P and Mayer C (1998), «Artifactual disorders – between deception and self-mutilation. Experiences in consultation psychiatry at a university clinic.», Nervenarzt, May, 1998. Vol. 69(5), pp. 401-409.

Kasdan ML, Soergel TM, Johnson AL, Lewis K and White WL (1998), «Expanded profile of the SHAFT syndrome.», J Hand Surg Am, Jan, 1998. Vol. 23(1), pp. 26-31.

Kasdan ML and Stutts JT (1995), «Factitious injuries of the upper extremity.», J Hand Surg Am, May, 1995. Vol. 20(3 Pt 2), pp. S57-S60.

Kasten E (2009), «Body Integrity Identity Disorder (BIID): interrogation of patients and theories for explanation.», Fortschr Neurol Psychiatr, Jan, 2009. Vol. 77(1), pp. 16-24.

Kataoka Y, Arai M and Kanno H (1990), «Reflex sympathetic dystrophy of the knee after arthroscopic surgery: Report of 3 cases.», Orthop Surg 1990. Vol. 41, pp. 1407-1411.

Katz MM and Hungerford DS (1987), «Reflex sympathetic dystrophy affecting the knee.», J Bone Joint Surg Br, Nov, 1987. Vol. 69(5), pp. 797-803.

Katzer A, Schaaf SR, Wening JV, Möller HC, Püschel K and Jungbluth KH (1997), «Self-induced injuries – surgical aspects.», Unfallchirurgie, Jun, 1997. Vol. 23(3), pp. 105-113.

Kemler MA, Barendse GA, van Kleef M, de Vet HC, Rijks CP, Furnée CA and van den Wildenberg FA (2000), «Spinal cord stimulation in patients with chronic reflex sympathetic dystrophy.», N Engl J Med, Aug, 2000. Vol. 343(9), pp. 618-624.

Kemler MA, Rijks CP and de Vet HC (2001), «Which patients with chronic reflex sympathetic dystrophy are most likely to benefit from physical therapy?», J Manipulative Physiol Ther, May, 2001. Vol. 24(4), pp. 272-278.

Kemler MA, van de Vusse AC, van den Berg-Loonen EM, Barendse GA, van Kleef M and Weber WE (1999), «HLA-DQ1 associated with reflex sympathetic dystrophy.», Neurology, Oct, 1999. Vol. 53(6), pp. 1350-1351.

Kiefer R-T, Rohr P, Ploppa A, Dieterich H-J, Grothusen J, Koffler S, Altemeyer K-H, Unertl K and Schwartzman RJ (2008), «Efficacy of ketamine in anesthetic dosage for the treatment of refractory complex regional pain syndrome: an open-label phase II study.», Pain Med, Nov, 2008. Vol. 9(8), pp. 1173-1201.

Kiener B and Kissling R (1998, 2. Aufl. 2002), «Begutachtungsfragen bei Algodystrophie.», In Algodystrophie (complex regional pain syndrome I) pp. 89-93. Suva/Novartis.

Kingery WS (1997), «A critical review of controlled clinical trials for peripheral neuropathic pain and complex regional pain syndromes.», Pain, Nov, 1997. Vol. 73(2), pp. 123-139.

Kiralp MZ, Yildiz S, Vural D, Keskin I, Ay H and Dursun H (2004), «Effectiveness of hyperbaric oxygen therapy in the treatment of complex regional pain syndrome.», J Int Med Res, 2004. Vol. 32(3), pp. 258-262.

Kocabas H, Levendoglu F, Ozerbil OM and Yuruten B (2007), «Complex regional pain syndrome in stroke patients.», Int J Rehabil Res, Mar, 2007. Vol. 30(1), pp. 33-38.

Koffler SP, Hampstead BM, Irani F, Tinker J, Kiefer R-T, Rohr P and Schwartzman RJ (2007), «The neurocognitive effects of 5 day anesthetic ketamine for the treatment of refractory complex regional pain syndrome.», Arch Clin Neuropsychol, Aug, 2007. Vol. 22(6), pp. 719-729.

Kohr D, Tschernatsch M, Schmitz K, Singh P, Kaps M, Schäfer K-H, Diener M, Mathies J, Matz O, Kummer W, Maihöfner C, Fritz T, Birklein F and Blaes F (2009), «Autoantibodies in complex regional pain syndrome bind to a differentiation-dependent neuronal surface autoantigen.», Pain, Jun, 2009. Vol. 143(3), pp. 246-251.

Kozin F, Ryan LM, Carerra GF, Soin JS and Wortmann RL (1981), «The reflex sympathetic dystrophy syndrome (RSDS). III. Scintigraphic studies, further evidence for the therapeutic efficacy of systemic corticosteroids, and proposed diagnostic criteria.», Am J Med, Jan, 1981. Vol. 70(1), pp. 23-30.

Kozin F, Soin JS, Ryan LM, Carrera GF and Wortmann RL (1981), «Bone scintigraphy in the reflex sympathetic dystrophy syndrome.», Radiology, Feb, 1981. Vol. 138(2), pp. 437-443.

Krause P, Förderreuther S and Straube A (2006), «TMS motor cortical brain mapping in patients with complex regional pain syndrome type I.», Clin Neurophysiol, Jan, 2006. Vol. 117(1), pp. 169-176.

Krumova EK, Frettlöh J, Klauenberg S, Richter H, Wasner G and Maier C (2008), «Long-term skin temperature measurements – a practical diagnostic tool in complex regional pain syndrome.», Pain, Nov, 2008. Vol. 140(1), pp. 8-22.

Krupinski M, Tutsch-Bauer E, Frank R, Brodherr-Heberlein S and Soyka M (1995), «Munchausen syndrome by proxy.», Nervenarzt, Jan, 1995. Vol. 66(1), pp. 36-40.

Kumar AS, Wong S and Andrew J (2009), «Rare case of autonomic instability of the lower limb presenting as painless Complex Regional Pain Syndrome type I following hip surgery: two case reports.», J Med Case Rep, 2009. Vol. 3, pp. 7271.

Kümmel H (1885), «Über die traumatischen Erkrankungen der Wirbelsäule.», Dtsch Med Wochenschr, 1885. Vol. 21, pp. 180-181.

van der Laan L and Goris R (1997), «Sudeck-Syndom. Hatte Sudeck Recht?.», Unfallchir, 1997. Vol. 100, pp. 90-99.

van der Laan L and Goris RJ (1997), «Reflex sympathetic dystrophy. An exaggerated regional inflammatory response?», Hand Clin, Aug, 1997. Vol. 13(3), pp. 373-385.

van der Laan L, Veldman P and Goris J (1998), «Severe complications of reflex sympathetic dystrophy: infections, ulcers, chronic edema, dystonia, and myoclonus.», Arch Phys Med Rehabil, 1998. Vol. 79, pp. 424-429.

van der Laan L, Veldman P and Goris R (1997), «Letter to the editor.», Pain, 1997. Vol. 69, pp. 1.

Lang AE, Angel M, Bhatia K, Chen R, Fahn S, Hallett M, Schrag A and Thompson P (2009), «Myoclonus in complex regional pain syndrome.», Mov Disord, Jan, 2009. Vol. 24(2), pp. 314-6; author reply 316.

Lee BH, Scharff L, Sethna NF, McCarthy CF, Scott-Sutherland J, Shea AM, Sullivan P, Meier P, Zurakowski D, Masek BJ and Berde CB (2002), «Physical therapy and cognitive-behavioral treatment for complex regional pain syndromes.», J Pediatr, Jul, 2002. Vol. 141(1), pp. 135-140.

Leitha T, Staudenherz A, Korpan M and Fialka V (1996), «Pattern recognition in five-phase bone scintigraphy: diagnostic patterns of reflex sympathetic dystrophy in adults.», Eur J Nucl Med, Mar, 1996. Vol. 23(3), pp. 256-262.

Lequesne M (1968), «Decalcifying algodystrophy of the hip. A series of 10 cases.», Rev Rhum Mal Osteoartic, Apr, 1968. Vol. 35(4), pp. 183-195.

Leriche R (1949), «La Chirurgie de la douleur.» 3rd edition. Paris: Masson & Cie.

Leriche R (1937), «Chirurgie de la douleur» (24), pp. 178-180. Paris.

Leriche R (1916), «De la Causalgie – envisagée comme une névrite du sympathique et de son traitement par la dénudation et l'excision des plexus nerveux péri-artériels.», La Presse Médicale, 1916. Vol. 23, pp. 178-180.

Leriche R and Fontaine R (1925), «Sur la sensibilitée de la chaine sympathique cervicale et des rameaux communicants chez l'homme.», Gaz des hop civ et milit, 1925. Vol. 36, pp. 581-583.

Lewis JS, Kersten P, McCabe CS, McPherson KM and Blake DR (2007), «Body perception disturbance: a contribution to pain in complex regional pain syndrome (CRPS).», Pain, Dec, 2007. Vol. 133(1-3), pp. 111-119.

Lewis JS, Kersten P, McPherson KM, Taylor GJ, Harris N, McCabe CS and Blake DR (2010), «Wherever is my arm? Impaired upper limb position accuracy in complex regional pain syndrome.», Pain, Jun, 2010. Vol. 149(3), pp. 463-469.

Livingston WK (1943), «Pain Mechanisms. A Physiological Interpretation of Causalgia and Related States.» Mcmillan (reprinted by Plenum Press [1976]).

Livingston WK (1938), «Pain and suffering» IASP Press; Seattle.

Maihöfner C, Baron R, DeCol R, Binder A, Birklein F, Deuschl G, Handwerker HO and Schattschneider J (2007), «The motor system shows adaptive changes in complex regional pain syndrome.», Brain, Oct, 2007. Vol. 130(Pt 10), pp. 2671-2687.

Maihöfner C and Birklein F (2006), «Komplex regionale Schmerzsyndrome: Neues zu Pathophysiologie und Therapie.», Fortschr Neurol Psychiat, 2006. Vol. 74, pp. 1-12.

Maihöfner C, Handwerker HO and Birklein F (2006), «Functional imaging of allodynia in complex regional pain syndrome.», Neurology, Mar, 2006. Vol. 66(5), pp. 711-717.

Maihöfner C, Handwerker HO, Neundörfer B and Birklein F (2004), «Cortical reorganization during recovery from complex regional pain syndrome.», Neurology, Aug, 2004. Vol. 63(4), pp. 693-701.

Maihöfner C, Handwerker HO, Neundörfer B and Birklein F (2003), «Patterns of cortical reorganization in complex regional pain syndrome.», Neurology, Dec, 2003. Vol. 61(12), pp. 1707-1715.

Maihöfner C, Neundörfer B, Birklein F and Handwerker HO (2006), «Mislocalization of tactile stimulation in patients with complex regional pain syndrome.», J Neurol, Jun, 2006. Vol. 253(6), pp. 772-779.

Mailis A and Wade J (1994), «Profile of Caucasian women with possible genetic predisposition to reflex sympathetic dystrophy: a pilot study.», Clin J Pain, Sep, 1994. Vol. 10(3), pp. 210-217.

Mailis-Gagnon A, Nicholson K, Blumberger D and Zurowski M (2008), «Characteristics and period prevalence of self-induced disorder in patients referred to a pain clinic with the diagnosis of complex regional pain syndrome.», Clin J Pain, Feb, 2008. Vol. 24(2), pp. 176-185.

Maleki J, LeBel AA, Bennett GJ and Schwartzman RJ (2000), «Patterns of spread in complex regional pain syndrome, type I (reflex sympathetic dystrophy).», Pain, Dec, 2000. Vol. 88(3), pp. 259-266.

Manjunath PS, Jayalakshmi TS, Dureja GP and Prevost AT (2008), «Management of lower limb complex regional pain syndrome type 1: an evaluation of percutaneous radiofrequency thermal lumbar sympathectomy versus phenol lumbar sympathetic neurolysis – a pilot study.», Anesth Analg, Feb, 2008. Vol. 106(2), pp. 647-9, table of contents.

Marinus J, Moseley GL, Birklein F, Baron R, Maihöfner C, Kingery WS and van Hilten JJ (2011), «Clinical features and pathophysiology of complex regional pain syndrome.», Lancet Neurol, Jul, 2011. Vol. 10(7), pp. 637-648.

Mascher W (1950), «Über die Rolle des zentralen Nervensystems für die Entstehung des Sudeck-Syndroms.», Nerven, 1950. Vol. 21, pp. 67-74.

McCabe CS and Blake DR (2008), «An embarrassment of pain perceptions? Towards an understanding of and explanation for the clinical presentation of CRPS type 1.», Rheumatology (Oxford), Nov, 2008. Vol. 47(11), pp. 1612-1616.

McCabe CS, Haigh RC and Blake DR (2008), «Mirror visual feedback for the treatment of complex regional pain syndrome (type 1).», Curr Pain Headache Rep, Apr, 2008. Vol. 12(2), pp. 103-107.

McCabe CS, Haigh RC, Halligan PW and Blake DR (2003), «Referred sensations in patients with complex regional pain syndrome type 1.», Rheumatology (Oxford), Sep, 2003. Vol. 42(9), pp. 1067-1073.

McCabe CS, Haigh RC, Ring EFJ, Halligan PW, Wall PD and Blake DR (2003), «A controlled pilot study of the utility of mirror visual feedback in the treatment of complex regional pain syndrome (type 1).», Rheumatology (Oxford), Jan, 2003. Vol. 42(1), pp. 97-101.

Meadow R (1997), «Munchhausen syndrome by proxy: the hinterland of child abuse.», Lancet, 1997. Vol. 2, pp. 343-345.

Melis M, K KZ and al Badawi et al. M (2002), «Complex regional pain syndrome in the head and neck: a review of the literature.», J Orofac Pain, 2002. Vol. 16, pp. 93-104.

Merskey H (2005), «Taxonomy and complex regional pain syndrome.», In CRPS: Current diagnosis and therapy. Progress in Pain Research and Management, Vol. 32, pp. 9-18. IASP Press; Seattle.

Merskey H (2007), «The taxonomy of pain.», Med Clin North Am, Jan, 2007. Vol. 91(1), pp. 13-20, vii.

Merskey H and Bogduk N (1986), «Classification of chronic pain: description of chronic pain syndromes and definitions.», Pain Supplement, 1986. Vol. 3, pp. 345-356.

Merskey H and Bokduk N (1994), «Classification of chronic pain: Descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms.» IASP Press; Seattle

Mitchell SW (1867), «On the diseases of nerves, resulting from injuries.», In Contributions relating to the causation and prevetions of disease, and the camp diseases. US Sanitary Commission Memoirs; New York.

Mitchell SW (1872), «Injuries of Nerves and their Consequences.» Philadelphia: J.P. Lippincott.

Mitchell SW, Morehouse GR and Keen WW (1864), «Gunshot wounds and other injuries of nerves.» J; P Lippincott & Co; Philadelphia.

Möllhoff G and Schmidt G (1999), «Self-inflicted injuries» – psychiatric, forensic and insurance aspects (II).», Versicherungsmedizin, Mar, 1999. Vol. 51(1), pp. 30-35.

Möllhoff G and Schmidt G (1998), «Self-inflicted injuries» – psychiatric, forensic and insurance aspects (I)», Versicherungsmedizin, Dec, 1998. Vol. 50(6), pp. 226-231.

Monti DA, Herring CL, Schwartzman RJ and Marchese M (1998), «Personality assessment of patients with complex regional pain syndrome type I.», Clin J Pain, Dec, 1998. Vol. 14(4), pp. 295-302.

de Mos M, de Bruijn AGJ, Huygen FJPM, Dieleman JP, Stricker BHC and Sturkenboom MCJM (2007), «The incidence of complex regional pain syndrome: a population-based study.», Pain, May, 2007. Vol. 129(1-2), pp. 12-20.

de Mos M, Huygen FJPM, Dieleman JP, Koopman JSHA, Stricker BHC and Sturkenboom MCJM (2008), «Medical history and the onset of complex regional pain syndrome (CRPS).», Pain, Oct, 2008. Vol. 139(2), pp. 458-466.

de Mos M, Huygen FJPM, van der Hoeven-Borgman M, Dieleman JP, Ch Stricker BH and Sturkenboom MCJM (2009), «Outcome of the complex regional pain syndrome.», Clin J Pain, Sep, 2009. Vol. 25(7), pp. 590-597.

Moseley GL (2006), «Graded motor imagery for pathologic pain: a randomized controlled trial.», Neurology, Dec, 2006. Vol. 67(12), pp. 2129-2134.

Moseley GL (2005), «Is successful rehabilitation of complex regional pain syndrome due to sustained attention to the affected limb? A randomised clinical trial.», Pain, Mar, 2005. Vol. 114(1-2), pp. 54-61.

Moseley GL (2004), «Graded motor imagery is effective for long-standing complex regional pain syndrome: a randomised controlled trial.», Pain, Mar, 2004. Vol. 108(1-2), pp. 192-198.

Moseley GL, Gallace A and Spence C (2009), «Space-based, but not arm-based, shift in tactile processing in complex regional pain syndrome and its relationship to cooling of the affected limb.», Brain, Nov, 2009. Vol. 132(Pt 11), pp. 3142-3151.

Moseley GL, Zalucki N, Birklein F, Marinus J, van Hilten JJ and Luomajoki H (2008), «Thinking about movement hurts: the effect of motor imagery on pain and swelling in people with chronic arm pain.», Arthritis Rheum, May, 2008. Vol. 59(5), pp. 623-631.

Müller LP, Müller LA, Happ J and Kerschbaumer F (2000), «Frozen shoulder: a sympathetic dystrophy?», Arch Orthop Trauma Surg, 2000. Vol. 120(1-2), pp. 84-87.

Nath RK, Mackinnon SE and Stelnicki E (1996), «Reflex sympathetic dystrophy. The controversy continues.», Clin Plast Surg, Jul, 1996. Vol. 23(3), pp. 435-446.

Niehof SP, Beerthuizen A, Huygen FJPM and Zijlstra FJ (2008), «Using skin surface temperature to differentiate between complex regional pain syndrome type 1 patients after a fracture and control patients with various complaints after a fracture.», Anesth Analg, Jan, 2008. Vol. 106(1), pp. 270-7, table of contents.

O'Connor AB and Dworkin RH (2009), «Treatment of neuropathic pain: an overview of recent guidelines.», Am J Med, Oct, 2009. Vol. 122(10 Suppl), pp. S22-S32.

Oerlemans HM, Cup EH, DeBoo T, Goris RJ and Oostendorp RA (2000), «The Radboud skills questionnaire: construction and reliability in patients with reflex sympathetic dystrophy of one upper extremity.», Disabil Rehabil, Mar, 2000. Vol. 22(5), pp. 233-245.

Oerlemans HM, Oostendorp RA, de Boo null T, van der Laan null L, Severens JL and Goris JA (2000), «Adjuvant physical therapy versus occupational therapy in patients with reflex sympathetic dystrophy/complex regional pain syndrome type I.», Arch Phys Med Rehabil, Jan, 2000. Vol. 81(1), pp. 49-56.

Oyen WJ, Arntz IE, Claessens RM, Van der Meer JW, Corstens FH and Goris RJ (1993), «Reflex sympathetic dystrophy of the hand: an excessive inflammatory response?», Pain, Nov, 1993. Vol. 55(2), pp. 151-157.

Papay FA, Verghese A, Stanton-Hicks M and Zins J (1997), «Complex regional pain syndrome of the breast in a patient after breast reduction.», Ann Plast Surg, Oct, 1997. Vol. 39(4), pp. 347-352.

Paré A (1510-1590), «La Manière de traicter les playes faictes tant par hacquebutes quepar flèches et les accidentz d'icelles, comme fractures et carie des os, gangrène et mortification avec les pourtraictz des instrumentz nécessaires pour leur curation et la méthode de curer les combustions principalement faictes par la pouldre à canon.», pp. 1552-1553. Veuve Jean de Brie; Paris.

Park S-A, Yang C-Y, Kim C-G, Shin Y-I, Oh G-J and Lee M (2009), «Patterns of three-phase bone scintigraphy according to the time course of complex regional pain syndrome type I after a stroke or traumatic brain injury.», Clin Nucl Med, Nov, 2009. Vol. 34(11), pp. 773-776.

Patry E (1904), «L'oedeme dur du dos de la main.», Rev med Suisse romande, 1904. Vol. 23, pp. 326-338.

Perez RS, Kwakkel G, Zuurmond WW and de Lange JJ (2001), «Treatment of reflex sympathetic dystrophy (CRPS type 1): a research synthesis of 21 randomized clinical trials.», J Pain Symptom Manage, Jun, 2001. Vol. 21(6), pp. 511-526.

Perez RSGM, Collins S, Marinus J, Zuurmond WWA and de Lange null JJ (2007), «Diagnostic criteria for CRPS I: differences between patient profiles using three different diagnostic sets.», Eur J Pain, Nov, 2007. Vol. 11(8), pp. 895-902.

Petermann F and Nitkowski D (2008), «Self-injurious behaviour: phenomenology, risk factors, and course.», Nervenarzt, Sep, 2008. Vol. 79(9), pp. 1017-1022.

Pette H (1927), «Das Problem der wechselseitigen Beziehung zwischen Sympathikus und Sensibilität.», Dtsch Zschr Nervenheilk, 1927. Vol. 100, pp. 143-148.

Plassmann R (1996), «Artifizielle Krankheiten und Münchhausen-Syndrome.», pp. 446-455. Huber, Bern-Göttingen-Toronto-Seattle.

Pleger B, Ragert P, Schwenkreis P, Förster A-F, Wilimzig C, Dinse H, Nicolas V, Maier C and Tegenthoff M (2006), «Patterns of cortical reorganization parallel impaired tactile discrimination and pain intensity in complex regional pain syndrome.», Neuroimage, Aug, 2006. Vol. 32(2), pp. 503-510.

Pleger B, Tegenthoff M, Ragert P, Förster A-F, Dinse HR, Schwenkreis P, Nicolas V and Maier C (2005), «Sensorimotor retuning [corrected] in complex regional pain syndrome parallels pain reduction.», Ann Neurol, Mar, 2005. Vol. 57(3), pp. 425-429.

Poehling GG, Pollock Jr F and Koman LA (1988), «Reflex sympathetic dystrophy of the knee after sensory nerve injury.», Arthroscopy, 1988. Vol. 4(1), pp. 31-35.

Pollack H-J (2010), «Complex regional pain syndrome (CRPS I) in hand surgery--misfortune of fate or avoidable? The viewpoint of a hand surgeon with many years of experience in this problem.», Handchir Mikrochir Plast Chir, Feb, 2010. Vol. 42(1), pp. 30-36.

Poncelet C, Perdu M, Levy-Weil F, Philippe HJ and Nisand I (1999), «Reflex sympathetic dystrophy in pregnancy: nine cases and a review of the literature.«, Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, Sep, 1999. Vol. 86(1), pp. 55-63.

Price DD, Long S and Huitt C (1992), «Sensory testing of pathophysiological mechanisms of pain in patients with reflex sympathetic dystrophy.», Pain, May, 1992. Vol. 49(2), pp. 163-173.

Price DD, Long S, Wilsey B and Rafii A (1998), «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, Sep, 1998. Vol. 14(3), pp. 216-226.

Puchalski P and Zyluk A (2005), «Complex regional pain syndrome type 1 after fractures of the distal radius: a prospective study of the role of psychological factors.», J Hand Surg Br, Dec, 2005. Vol. 30(6), pp. 574-580.

Püschel K, Hildebrand E, Hitzer K and Harms D (1998), «Self-mutilating hand and finger injuries among physicians suspected of insurance fraud.», Versicherungsmedizin, Dec, 1998. Vol. 50(6), pp. 232-240.

Raj PP (1997), «Infraclavicular Approaches to Brachial Plexus Anesthesia.» In: Techniques in Regional Anaesthesia and Pain Management, 1997. Vol. 1, pp. 169-77.

Ramos JA, Bush D and Harrington TM (2007), «Secrétan's syndrome.», Orthopedics, Mar, 2007. Vol. 30(3), pp. 239-240.

Rasmussen JW, Grothusen JR, Rosso AL and Schwartzman RJ (2009), «Atypical chest pain: evidence of intercostobrachial nerve sensitization in Complex Regional Pain Syndrome.», Pain Physician, 2009. Vol. 12(5), pp. E329-E334.

Rauck RL, Eisenach JC, Jackson K, Young LD and Southern J (1993), «Epidural clonidine treatment for refractory reflex sympathetic dystrophy.», Anesthesiology, Dec, 1993. Vol. 79(6), pp. 1163-9; discussion 27A.

Reinders MF, Geertzen JHB and Dijkstra PU (2002), «Complex regional pain syndrome type I: use of the International Association for the Study of Pain diagnostic criteria defined in 1994.», Clin J Pain, 2002. Vol. 18(4), pp. 207-215.

Rho RH, Brewer RP, Lamer TJ and Wilson PR (2002), «Complex regional pain syndrome.», Mayo Clin Proc, Feb, 2002. Vol. 77(2), pp. 174-180.

Riffat G, Alexandre C, Chappard D and Prades-Pallot B (1986), «Les Algodystrophies extensive et plurifocales.», Rhumatologie, 1986. Vol. 38, pp. 257-262.

van Rijn MA, Marinus J, Putter H and van Hilten JJ (2007), «Onset and progression of dystonia in complex regional pain syndrome.», Pain, Aug, 2007. Vol. 130(3), pp. 287-293.

Robertson DP, Simpson RK, Rose JE and Garza JS (1993), «Video-assisted endoscopic thoracic ganglionectomy.», J Neurosurg, Aug, 1993. Vol. 79(2), pp. 238-240.

Rolke R, Baron R, Maier C, Tölle TR, Treede R-D, Beyer A, Binder A, Birbaumer N, Birklein F, Bötefür IC, Braune S, Flor H, Huge V, Klug R, Landwehrmeyer GB, Magerl W, Maihöfner C, Rolko C, Schaub C, Scherens A, Sprenger T, Valet M and Wasserka B (2006), «Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): standardized protocol and reference values.», Pain, Aug, 2006. Vol. 123(3), pp. 231-243.

Rolke R, Magerl W, Campbell KA, Schalber C, Caspari S, Birklein F and Treede R-D (2006), «Quantitative sensory testing: a comprehensive protocol for clinical trials.», Eur J Pain, Jan, 2006. Vol. 10(1), pp. 77-88.

Rommel O, Finger L, Bös E, Eichbaum A and Jäger G (2009), «Neuropathic pain following lesions of the infrapatellar branch of the femoral nerve: an important differential diagnosis in anterior knee pain.», Schmerz, Aug, 2009. Vol. 23(4), pp. 355-359.

Rommel O, Gehling M, Dertwinkel R, Witscher K, Zenz M, Malin JP and Jänig W (1999), «Hemisensory impairment in patients with complex regional pain syndrome.», Pain, Mar, 1999. Vol. 80(1-2), pp. 95-101.

Rommel O, Malin JP, Zenz M and Jänig W (2001), «Quantitative sensory testing, neurophysiological and psychological examination in patients with complex regional pain syndrome and hemisensory deficits.», Pain, Sep, 2001. Vol. 93(3), pp. 279-293.

Rommel O, Willweber-Strumpf A, Wagner P, Surall D, Malin J-P and Zenz M (2005), «Psychological abnormalities in patients with complex regional pain syndrome (CRPS).», Schmerz, Aug, 2005. Vol. 19(4), pp. 272-284.

de Rooij AM, Florencia Gosso M, Haasnoot GW, Marinus J, Verduijn W, Claas FHJ, van den Maagdenberg AMJM and van Hilten JJ (2009), «HLA-B62 and HLA-DQ8 are associated with Complex Regional Pain Syndrome with fixed dystonia.», Pain, Sep, 2009. Vol. 145(1-2), pp. 82-85.

de Rooij AM, de Mos M, van Hilten JJ, Sturkenboom MCJM, Gosso MF, van den Maagdenberg AMJM and Marinus J (2009), «Increased risk of complex regional pain syndrome in siblings of patients?», J Pain, Dec, 2009. Vol. 10(12), pp. 1250-1255.

de Rooij AM, Perez RSGM, Huygen FJ, van Eijs F, van Kleef M, Bauer MCR, van Hilten JJ and Marinus J (2010), «Spontaneous onset of complex regional pain syndrome.», Eur J Pain, May, 2010. Vol. 14(5), pp. 510-513.

Rosenberg JM, Harrell C, Ristic H, Werner RA and de Rosayro AM (1997), «The effect of gabapentin on neuropathic pain.», Clin J Pain, Sep, 1997. Vol. 13(3), pp. 251-255.

Rothenhäusler H-B and Kapfhammer H-P (2002), «Munchhausen patients in general hospitals--Clinical features and treatment approaches in C-L psychiatry settings.», Psychiatr Prax, Oct, 2002. Vol. 29(7), pp. 381-387.

Rowbotham M, Harden N, Stacey B, Bernstein P and Magnus-Miller L (1998), «Gabapentin for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomized controlled trial.», JAMA, Dec, 1998. Vol. 280(21), pp. 1837-1842.

Rowbotham MC, Davies PS, Verkempinck C and Galer BS (1996), «Lidocaine patch: double-blind controlled study of a new treatment method for post-herpetic neuralgia.», Pain, Apr, 1996. Vol. 65(1), pp. 39-44.

Sahin F, Yilmaz F, Kotevoglu N and Kuran B (2006), «Efficacy of salmon calcitonin in complex regional pain syndrome (type 1) in addition to physical therapy.», Clin Rheumatol, Mar, 2006. Vol. 25(2), pp. 143-148.

Salani I, Van Linthoudt D and Ott H (1992), «Multi-focal forms and extensions of algodystrophy.», Rev Med Suisse Romande, Feb, 1992. Vol. 112(2), pp. 155-158.

Sandroni P, Benrud-Larson LM, McClelland RL and Low PA (2003), «Complex regional pain syndrome type I: incidence and prevalence in Olmsted county, a population-based study.», Pain, May, 2003. Vol. 103(1-2), pp. 199-207.

Sandroni P, Low PA, Ferrer T, Opfer-Gehrking TL, Willner CL and Wilson PR (1998), «Complex regional pain syndrome I (CRPS I): prospective study and laboratory evaluation.», Clin J Pain, Dec, 1998. Vol. 14(4), pp. 282-289.

Sarangi PP, Ward AJ, Smith EJ, Staddon GE and Atkins RM (1993), «Algodystrophy and osteoporosis after tibial fractures.», J Bone Joint Surg Br, May, 1993. Vol. 75(3), pp. 450-452.

Saß H, Wittchen H-U, Zaudig M and Houben I (2003), «Diagnostische Kriterien DSM-IV-RT.» Hogrefe Verlag; Göttingen.

Schattschneider J, Binder A, Siebrecht D, Wasner G and Baron R (2006), «Complex regional pain syndromes: the influence of cutaneous and deep somatic sympathetic innervation on pain.», Clin J Pain, Vol. 22(3), pp. 240-244.

Schinkel C, Gaertner A, Zaspel J, Zedler S, Faist E and Schürmann M (2006), «Inflammatory mediators are altered in the acute phase of posttraumatic complex regional pain syndrome.», Clin J Pain, 2006. Vol. 22(3), pp. 235-239.

Schrag A, Trimble M, Quinn N and Bhatia K (2004), «The syndrome of fixed dystonia: an evaluation of 103 patients.», Brain, Oct, 2004. Vol. 127(Pt 10), pp. 2360-2372.

Schürmann M, Gradl G, Andress HJ, Fürst H and Schildberg FW (1999), «Assessment of peripheral sympathetic nervous function for diagnosing early post-traumatic complex regional pain syndrome type I.», Pain, Mar, 1999. Vol. 80(1-2), pp. 149-159.

Schürmann M, Gradl G and Rommel O (2007), «Early diagnosis in post-traumatic complex regional pain syndrome.», Orthopedics, Jun, 2007. Vol. 30(6), pp. 450-456.

Schürmann M, Gradl G, Wizgal I, Tutic M, Moser C, Azad S and Beyer A (2001), «Clinical and physiologic evaluation of stellate ganglion blockade for complex regional pain syndrome type I.», Clin J Pain, Mar, 2001. Vol. 17(1), pp. 94-100.

Schürmann M, Gradl G, Zaspel J, Kayser M, Löhr P and Andress HJ (2000), «Peripheral sympathetic function as a predictor of complex regional pain syndrome type I (CRPS I) in patients with radial fracture.», Auton Neurosci, Dec, 2000. Vol. 86(1-2), pp. 127-134.

Schürmann M, Zaspel J, Gradl G, Wipfel A and Christ F (2001), «Assessment of the peripheral microcirculation using computer-assisted venous congestion plethysmography in post-traumatic complex regional pain syndrome type I.», J Vasc Res, 2001. Vol. 38(5), pp. 453-461.

Schürmann M, Zaspel J, Löhr P, Wizgall I, Tutic M, Manthey N, Steinborn M and Gradl G (2007), «Imaging in early posttraumatic complex regional pain syndrome: a comparison of diagnostic methods.», Clin J Pain, Jun, 2007. Vol. 23(5), pp. 449-457.

Schwartzman RJ, Erwin KL and Alexander GM (2009), «The natural history of complex regional pain syndrome.», Clin J Pain, May, 2009. Vol. 25(4), pp. 273-280.

Schwartzman RJ and Kerrigan J (1990), «The movement disorder of reflex sympathetic dystrophy.», Neurology, Jan, 1990. Vol. 40(1), pp. 57-61.

Schwartzman RJ, Liu JE, Smullens SN, Hyslop T and Tahmoush AJ (1997), «Long-term outcome following sympathectomy for complex regional pain syndrome type 1 (RSD).», J Neurol Sci, Sep, 1997. Vol. 150(2), pp. 149-152.

Schwartzman RJ and McLellan TL (1987), «Reflex sympathetic dystrophy. A review.», Arch Neurol, May, 1987. Vol. 44(5), pp. 555-561.

Schweitzer ME, Mandel S, Schwartzman RJ, Knobler RL and Tahmoush AJ (1995), «Reflex sympathetic dystrophy revisited: MR imaging findings before and after infusion of contrast material.», Radiology, Apr, 1995. Vol. 195(1), pp. 211-214.

Schwenkreis P, Janssen F, Rommel O, Pleger B, Völker B, Hosbach I, Dertwinkel R, Maier C and Tegenthoff M (2003), «Bilateral motor cortex disinhibition in complex regional pain syndrome (CRPS) type I of the hand.», Neurology, Aug, 2003. Vol. 61(4), pp. 515-519.

Secrétan H (1901), «Oedème dur et hyperplasie traumatique du métacarpe dorsal.», Rev med Suisse romande, 1901. Vol. 21, pp. 401-416.

Sethna NF, Meier PM, Zurakowski D and Berde CB (2007), «Cutaneous sensory abnormalities in children and adolescents with complex regional pain syndromes.», Pain, Sep, 2007. Vol. 131(1-2), pp. 153-161.

Severens JL, Oerlemans HM, Weegels AJ, van 't Hof MA, Oostendorp RA and Goris RJ (1999), «Cost-effectiveness analysis of adjuvant physical or occupational therapy for patients with reflex sympathetic dystrophy.», Arch Phys Med Rehabil, Sep, 1999. Vol. 80(9), pp. 1038-1043.

Sharma A, Agarwal S, Broatch J and Raja SN (2009), «A web-based cross-sectional epidemiological survey of complex regional pain syndrome.», Reg Anesth Pain Med, 2009. Vol. 34(2), pp. 110-115.

Sherry DD, Wallace CA, Kelley C, Kidder M and Sapp L (1999), «Short- and long-term outcomes of children with complex regional pain syndrome type I treated with exercise therapy.», Clin J Pain, Sep, 1999. Vol. 15(3), pp. 218-223.

Shirani P, Jawaid A, Moretti P, Lahijani E, Salamone AR, Schulz PE and Edmondson EA (2010), «Familial occurrence of complex regional pain syndrome.», Can J Neurol Sci, May, 2010. Vol. 37(3), pp. 389-394.

Simmons BP and Vasile RG (1980), «The clenched fist syndrome.», J Hand Surg Am, Sep, 1980. Vol. 5(5), pp. 420-427.

Singh B, Moodley J, Shaik AS and Robbs JV (2003), «Sympathectomy for complex regional pain syndrome.», J Vasc Surg, Mar, 2003. Vol. 37(3), pp. 508-511.

Singh HP and Davis TRC (2006), «The effect of short-term dependency and immobility on skin temperature and colour in the hand.», J Hand Surg Br, Dec, 2006. Vol. 31(6), pp. 611-615.

Smith H (2005), «Taxonomy of pain syndromes.», pp. 289-299. McGraw-Hill Medical Publishing Division; New York.

Sorene ED, Heras-Palou C and Burke FD (2006), «Self-amputation of a healthy hand: a case of body integrity identity disorder.», J Hand Surg Br, Dec, 2006. Vol. 31(6), pp. 593-595.

Stanton-Hicks M (2001), «CRPS: Impact of the Change in Taxonomy.» In Complex Regional Pain Syndrome. Progress in pain research and management. Vol. 22, pp. 291-301. IASP Press; Seattle.

Stanton-Hicks M, Jänig W, Hassenbusch S, Haddox JD, Boas R and Wilson P (1995), «Reflex sympathetic dystrophy: changing concepts and taxonomy.», Pain, Oct, 1995. Vol. 63(1), pp. 127-133.

Stanton-Hicks MD, Burton AW, Bruehl SP, Carr DB, Harden RN, Hassenbusch SJ, Lubenow TR, Oakley JC, Racz GB, Raj PP, Rauck RL and Rezai AR (2002), «An updated interdisciplinary clinical pathway for CRPS: report of an expert panel.», Pain Pract, Mar, 2002. Vol. 2(1), pp. 1-16.

Stebler R, Stucki G and Wiedersheim P (1998), «Epidemiologie und wirtschaftliche Aspekte.», In Algodystrophie (Complex regional pain syndrome I), pp. 11-14. Suva/ Novartis.

Steinberg RB and Stueber K (1998), «Sympathetically mediated pain after reduction mammoplasty: an unusual complication.«, J Clin Anesth, May, 1998. Vol. 10(3), pp. 246-248.

Steinbrocker O (1947), «The shoulder-hand syndrome; associated painful homolateral disability of the shoulder and hand with swelling and atrophy of the hand.», Am J Med, Oct, 1947. Vol. 3(4), pp. 402-407.

Stutts JT, Kasdan ML, Hickey SE and Bruner A (2000), «Reflex sympathetic dystrophy: misdiagnosis in patients with dysfunctional postures of the upper extremity.», J Hand Surg Am, Nov, 2000. Vol. 25(6), pp. 1152-1156.

Sudeck P (1942), «Die sogenannte Knochenatrophie als Entzündungsvorgang.», Chirurg, 1942. Vol. 14, pp. 449-458.

Sudeck P (1938), «Kollaterale Entzündungszustände (sog. akute Knochenatrophie und Dystrophie der Gliedmassen) in der Unfallheilkunde.», Hefte zu Unfallheilkunde, 1938. Vol. 24

Sudeck P (1931), «Die trophische Extremitätenstörung durch periphere (infektiöse und traumatische) Reize [The trophic extremity disturbance induced by peripheral (infectious and traumatic) stimuli].», Deutsche Zeitschr Chirurg, 1931. Vol. 234, pp. 596-612.

Sudeck P (1902), «Über die akute (trophoneurotische) Knochenatrophie nach Entzündungen und Traumen der Extremitäten.», Deutsche Med Wschr, 1902. Vol. 28, pp. 336-342.

Sudeck P (1900), «Über die entzündliche Knochenatrophie.», Arch Klin Chir, 1900. Vol. 62, pp. 147-156.

Sumitani M, Rossetti Y, Shibata M, Matsuda Y, Sakaue G, Inoue T, Mashimo T and Miyauchi S (2007), «Prism adaptation to optical deviation alleviates pathologic pain.», Neurology, Jan, 2007. Vol. 68(2), pp. 128-133.

Sunderland S and Kelly M (1948), «The painful sequelae of injuries of peripheral nerves.», Aust N Z J Surg, Oct, 1948. Vol. 18(2), pp. 75-118.

Swart CMAK, Stins JF and Beek PJ (2009), «Cortical changes in complex regional pain syndrome (CRPS).», Eur J Pain, Oct, 2009. Vol. 13(9), pp. 902-907.
Tan ECTH, Zijlstra B, Essink ML, Goris RJA and Severijnen RSVM (2008), «Complex regional pain syndrome type I in children.», Acta Paediatr, Jul, 2008. Vol. 97(7), pp. 875-879.

Taskaynatan MA, Balaban B, Karlidere T, Ozgul A, Tan AK and Kalyon TA (2005), «Factitious disorders encountered in patients with the diagnosis of reflex sympathetic dystrophy.», Clin Rheumatol, Sep, 2005. Vol. 24(5), pp. 521-526.

Thimineur M, Sood P, Kravitz E, Gudin J and Kitaj M (1998), «Central nervous system abnormalities in complex regional pain syndrome (CRPS): clinical and quantitative evidence of medullary dysfunction.», Clin J Pain, Sep, 1998. Vol. 14(3), pp. 256-267.

Torebjörk H, Wahren L, Wallin B, Hallin R and Koltzenburg M (1995), «Noradrenaline-evoked pain in neuralgia.», Pain, 1995. Vol. 63, pp. 11-20.

Turner JA, Loeser JD, Deyo RA and Sanders SB (2004), «Spinal cord stimulation for patients with failed back surgery syndrome or complex regional pain syndrome: a systematic review of effectiveness and complications.», Pain, Mar, 2004. Vol. 108(1-2), pp. 137-147.

Turton AJ, McCabe CS, Harris N and Filipovic SR (2007), «Sensorimotor integration in Complex Regional Pain Syndrome: a transcranial magnetic stimulation study.», Pain, Feb, 2007. Vol. 127(3), pp. 270-275.

Uçeyler N, Eberle T, Rolke R, Birklein F and Sommer C (2007), «Differential expression patterns of cytokines in complex regional pain syndrome.», Pain, Nov, 2007. Vol. 132(1-2), pp. 195-205.

Uher EM, Vacariu G, Schneider B and Fialka V (2000), «Comparison of manual lymph drainage with physical therapy in complex regional pain syndrome, type I. A comparative randomized controlled therapy study.», Wien Klin Wochenschr, Feb, 2000. Vol. 112(3), pp. 133-137.

Van Bodegraven Hof EAM, Groeneweg GJ, Wesseldijk F, Huygen FJPM and Zijlstra FJ (2010), «Diagnostic criteria in patients with complex regional pain syndrome assessed in an out-patient clinic.», Acta Anaesthesiol Scand, Aug, 2010. Vol. 54(7), pp. 894-899.

Vaneker M, Wilder-Smith OHG, Schrombges P and Oerlemans HM (2006), «Impairments as measured by ISS do not greatly change between one and eight years after CRPS 1 diagnosis.», Eur J Pain, Oct, 2006. Vol. 10(7), pp. 639-644.

Van Houdenhove B, Vasquez G, Onghena P, Stans L, Vandeput C, Vermaut G, Vervaeke G, Igodt P and Vertommen H (1992), «Etiopathogenesis of reflex sympathetic dystrophy: a review and biopsychosocial hypothesis.», Clin J Pain, Dec, 1992. Vol. 8(4), pp. 300-306.

Varenna M, Zucchi F, Ghiringhelli D, Binelli L, Bevilacqua M, Bettica P and Sinigaglia L (2000), «Intravenous clodronate in the treatment of reflex sympathetic dystrophy syndrome. A randomized, double blind, placebo controlled study.», J Rheumatol, Jun, 2000. Vol. 27(6), pp. 1477-1483.

Vartiainen N, Kirveskari E, Kallio-Laine K, Kalso E and Forss N (2009), «Cortical reorganization in primary somatosensory cortex in patients with unilateral chronic pain.», J Pain, Aug, 2009. Vol. 10(8), pp. 854-859.

Veldman P and Goris R (1996), «Multiple reflex sympathetic dystrophy. Which patients are at risk for developing a recurrence of reflex sympathetic dystrophy in the same or another limb?», Pain, 1996. Vol. 64, pp. 463-466.

Veldman PH and Jacobs PB (1994), «Reflex sympathetic dystrophy of the head: case report and discussion of diagnostic criteria.», J Trauma, Jan, 1994. Vol. 36(1), pp. 119-121.

Veldman PH, Reynen HM, Arntz IE and Goris RJ (1993), «Signs and symptoms of reflex sympathetic dystrophy: prospective study of 829 patients.», Lancet, Oct, 1993. Vol. 342(8878), pp. 1012-1016.

Verdan C (1987), «So-called Secrétan hard edema of the back of the hand.», Helv Chir Acta, Jun, 1987. Vol. 54(1-2), pp. 187-192.

Verdugo RJ and Ochoa JL (2000), «Abnormal movements in complex regional pain syndrome: assessment of their nature.», Muscle Nerve, Feb, 2000. Vol. 23(2), pp. 198-205.

Verhestraeten B, Münzenberg KJ and Koch W (1990), «The most frequent kinds of self-mutilation of the extremities.», Z Orthop Ihre Grenzgeb, 1990. Vol. 128(1), pp. 108-112.

Vogel T, Gradl G, Ockert B, Pellengahr CS and Schürmann M (2010), «Sympathetic dysfunction in long-term complex regional pain syndrome.», Clin J Pain, Feb, 2010. Vol. 26(2), pp. 128-131.

Waldburger M, Gobelet C, Rigoni G, Robert JP and Magistris M (1998, 2. Aufl. 2002), «Klinische Erscheinungsformen, Verlauf und Prognose.», In Algodystrophie (Complex regional pain syndrome I) pp. 39-60. Suva/Novartis.

Waldburger M, Meier JL and Gobelet C (1992), «The frozen shoulder: diagnosis and treatment. Prospective study of 50 cases of adhesive capsulitis.», Clin Rheumatol, Sep, 1992. Vol. 11(3), pp. 364-368.

Wallace PF and Fitzmorris CS (1978), «The S-H-A-F-T syndrome in the upper extremity.», J Hand Surg Am, Sep, 1978. Vol. 3(5), pp. 492-494.
Warwick D, Field J, Prothero D, Gibson A and Bannister GC (1993), «Function ten years after Colles' fracture.», Clin Orthop Relat Res, Oct, 1993. (295), pp. 270-274.

Wasner G, Heckmann K, Maier C and Baron R (1999), «Vascular abnormalities in acute reflex sympathetic dystrophy (CRPS I): complete inhibition of sympathetic nerve activity with recovery.», Arch Neurol, May, 1999. Vol. 56(5), pp. 613-620.

Wasner G, Schattschneider J and Baron R (2002), «Skin temperature side differences – a diagnostic tool for CRPS?», Pain, Jul, 2002. Vol. 98(1-2), pp. 19-26.

Wasner G, Schattschneider J, Binder A, Siebrecht D, Maier C and Baron R (2003), «Recent trends in understanding and therapy of complex regional pain syndromes.», Anaesthesist, Oct, 2003. Vol. 52(10), pp. 883-895.

Wasner G, Schattschneider J, Heckmann K, Maier C and Baron R (2001), «Vascular abnormalities in reflex sympathetic dystrophy (CRPS I): mechanisms and diagnostic value.», Brain, Mar, 2001. Vol. 124(Pt 3), pp. 587-599.

Watson HK and Carlson L (1987), «Treatment of reflex sympathetic dystrophy of the hand with an active «stress loading« program.», J Hand Surg Am, Sep, 1987. Vol. 12(5 Pt 1), pp. 779-785.

Weber M, Birklein F, Neundörfer B and Schmelz M (2001), «Facilitated neurogenic inflammation in complex regional pain syndrome.», Pain, Apr, 2001. Vol. 91(3), pp. 251-257.

Weis T and Boeckstyns MEH (2009), «The clenched fist syndrome: a presentation of eight cases and an analysis of the medicolegal aspects in Denmark.», J Hand Surg Eur Vol, Jun, 2009. Vol. 34(3), pp. 374-378.

Whitney TM and Jones NF (1995), «Magnetic resonance imaging findings in Secrétan's disease.», J Hand Surg Am, May, 1995. Vol. 20(3), pp. 464-466.

WHO (1992), «International Classification of Diseases», In International Classification of Diseases and related health problems. Vol 1. 10th ed. World Health Organization.

Widder B (2007), «Schmerzsyndrome.», In Begutachtung in der Neurologie pp. 278-298. Thieme Stuttgart New York

Wilkinson HA (1996), «Percutaneous radiofrequency upper thoracic sympathectomy.», Neurosurgery., Apr, 1996. Vol. 38(4), pp. 715-725.

Willenberg H (2000), «Schmerz bei heimlicher Selbstschädigung. Kapitel 6.8.», pp. 155-169. Giessen: Psychosozial-Verlag.

Willis W (1999), «Dorsal root potentials and dorsal root reflexes: a double-edged sword.», Exp Brain Res, 1999. Vol. 124, pp. 395-421.

Wüppenhorst N, Maier C, Frettlöh J, Pennekamp W and Nicolas V (2010), «Sensitivity and specificity of 3-phase bone scintigraphy in the diagnosis of complex regional pain syndrome of the upper extremity.», Clin J Pain, 2010. Vol. 26(3), pp. 182-189.

Zinka B and Rauch E (2007), «Self-mutilation from a forensic medicine viewpoint.», Hautarzt, Apr, 2007. Vol. 58(4), pp. 328-334.

Zollinger PE, Tuinebreijer WE, Kreis RW and Breederveld RS (1999), «Effect of vitamin C on frequency of reflex sympathetic dystrophy in wrist fractures: a randomised trial.», Lancet, Dec, 1999. Vol. 354(9195), pp. 2025-2028.

Zuurmond WW, Langendijk PN, Bezemer PD, Brink HE, de Lange JJ and van loenen null AC (1996), «Treatment of acute reflex sympathetic dystrophy with DMSO 50% in a fatty cream.», Acta Anaesthesiol Scand, Mar, 1996. Vol. 40(3), pp. 364-367.

Zyluk A (1999), «The usefulness of quantitative evaluation of three-phase scintigraphy in the diagnosis of post-traumatic reflex sympathetic dystrophy.», J Hand Surg Br, Feb, 1999. Vol. 24(1), pp. 16-21.

Zyluk A (1998), «The natural history of post-traumatic reflex sympathetic dystrophy.», J Hand Surg Br, Feb, 1998. Vol. 23(1), pp. 20-23.

Zyluk A and Birkenfeld B (1999), «Quantitative evaluation of three-phase bone scintigraphy before and after the treatment of post-traumatic reflex sympathetic dystrophy.», Nucl Med Commun, Apr, 1999. Vol. 20(4), pp. 327-333.

Autorenverzeichnis

Dr. Erich Bär, Facharzt für Chirurgie FMH, CH-Meggen, erich.baer@bluewin.ch

PD Dr. Florian Brunner, Facharzt für Physikalische Medizin und Rehabilitation FMH, Chefarzt der Abteilung für Physikalische Medizin und Rheumatologie, Uniklinik Balgrist, CH-Zürich, Florian.Brunner@balgrist.ch

Dr. Ulrike Hoffmann-Richter, Fachärztin für Psychiatrie und Psychotherapie, Leiterin Versicherungspsychiatrischer Dienst, Suva, CH-Luzern, ulrike.hoffmannrichter@suva.ch

Prof. Dr. Wilfrid Jänig, Emeritus, Physiologisches Institut, Christian-Albrechts-Universität zu Kiel, D-Kiel, w.janig@physiologie.uni-kiel.de

Prof. Dr. Rudolf Kissling, Facharzt für Physikalische Medizin und Rheumatologie FMH, Senior Consultant, Uniklinik Balgrist, CH-Zürich, Rudolf.Kissling@sec.balgrist.ch

Dr. Andreas Linde, Facharzt für Psychiatrie und Psychotherapie FMH, Versicherungspsychiatrischer Dienst, Suva, CH-Luzern, andreas.linde@suva.ch

PD Dr. Christian Maihöfner, Facharzt für Neurologie, Oberarzt Neurologische Klinik, Universität Erlangen-Nürnberg, D-Erlangen, christian.maihoefner@uk-erlangen.de

Dr. Konrad Maurer, Facharzt für Anästhesie FMH, Oberarzt Institut für Anästhesiologie, Leiter Schmerzambulatorium Universitätsspital Zürich, CH-Zürich, konrad.maurer@usz.ch

PD Dr. Oliver Rommel, Facharzt für Neurologie, Chefarzt Rommel-Klinik, D-Bad Wildbad, o.rommel@rommel-klinik.de

Dr. Rita Schaumann-von Stosch, Fachärztin Neurologie und Psychiatrie MAS VMed, Leiterin Kompetenzzentrum Versicherungsmedizin, Suva, CH-Luzern, rita.schaumann@suva.ch

Dr. Walter Vogt, Facharzt für Chirurgie FMH, Kompetenzzentrum Versicherungsmedizin, Suva, CH-Luzern, walter.vogt@suva.ch

Das Modell Suva
Die vier Grundpfeiler der Suva

- Die Suva ist mehr als eine Versicherung; sie vereint Prävention, Versicherung und Rehabilitation.
- Die Suva wird von den Sozialpartnern geführt. Die ausgewogene Zusammensetzung im Verwaltungsrat aus Arbeitgeber-, Arbeitnehmer- und Bundesvertretern ermöglicht breit abgestützte, tragfähige Lösungen.
- Gewinne gibt die Suva in Form von tieferen Prämien an die Versicherten zurück.
- Die Suva ist selbsttragend; sie erhält keine öffentlichen Gelder.

Suva
Postfach, 6002 Luzern
Telefon 041 419 58 51
www.suva.ch

Bestellnummer
2771.d
Ausgabe Februar 2013