

Aus der Klinik für Anästhesiologie
der Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Prof. Dr. Bernhard Zwissler

**Komplexes Regionales Schmerzsyndrom (CRPS)
der oberen Extremität im akuten und chronischen Stadium –
klinischer Verlauf der Symptomatik und Beobachtung der
kontralateralen Extremität**

**Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München**

vorgelegt von
Marcus Ripperger
aus Miltenberg

2009

**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München**

Berichterstatterin: Priv. Doz. Dr. med. Shahnaz Christina Azad

Mitberichterstatter: Priv. Doz. Dr. med. Joachim Haus

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr. med. Volker Hüge

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c. Maximilian Reiser, FACR, FRCR

Tag der mündlichen
Prüfung: 02. Juli 2009

gewidmet

Gretchen - Moritz - Sophie

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	4
1 Einleitung	7
1.1 Geschichte und Definition des CRPS	7
1.2 Epidemiologie und Ätiologie des CRPS	9
1.3 Klinik des CRPS	11
1.3.1 Sensorische Störungen	12
1.3.2 Autonome und trophische Störungen	13
1.3.3 Motorische Störungen	16
1.4 Pathophysiologie des CRPS	16
1.4.1 Sympathisches Nervensystem und Schmerzentstehung	17
1.4.2 Entzündliche Genese	19
1.4.3 Neuroplastische Veränderungen	21
1.5 Diagnostik des CRPS	23
1.5.1 Klinische Diagnostik	23
1.5.2 Radiologische Diagnostik	24
1.5.3 Apparative Diagnostik	24
1.5.4 Sympathikusblockaden	25
1.6 Therapie des CRPS	26
1.6.1 Medikamentöse Therapie	26
1.6.2 Nichtmedikamentöse Therapie	29
1.6.3 Invasive Verfahren	30
1.6.4 Prävention	32
2 Fragestellung und Ziel der Untersuchung	33
3 Material und Methoden	35
3.1 Patientenkollektiv und Patientenrekrutierung	35
3.2 Studienort	36
3.3 Studienablauf	36
3.4 Datenanalyse	36
3.5 Untersuchung der Patienten	37

3.5.1 Untersuchung der sensorischen Symptomatik.....	37
3.5.1.1 Taktile Hypästhesie, mechanische Hyperalgesie und mechanisch-dynamische Allodynie	37
3.5.1.2 Schmerzsymptomatik	38
3.5.2 Untersuchung der autonomen und trophischen Symptomatik.....	38
3.5.2.1 Temperatur.....	38
3.5.2.2 Ödem und Handvolumetrie	39
3.5.2.3 Sudomotorik	41
3.5.2.4 Nagel-/Haarwachstumsstörung, Glanzhaut, Hautfarbe	41
3.5.3 Untersuchung der Kraft und Motorik.....	42
3.5.3.1 Kraft.....	42
3.5.3.2 Fingerbeweglichkeit	42
3.5.3.3 Bewegungsumfang in Freiheitsgraden	43
3.5.3.4 Kleiner und großer Faustschluss	43
3.5.3.5 Fingerextension, Unterarmpronation/-supination.....	44
3.5.3.6 Schürzen-/Hinterhauptsgriff	44
3.6 Durchgeführte Standardtherapie der Patienten mit CRPS.....	45
4 Ergebnisse.....	46
4.1 Demographische Daten.....	46
4.1.1 Akutes CRPS	46
4.1.2 Chronisches CRPS.....	47
4.2 Sensorische Symptomatik	47
4.2.1 Hypästhesie.....	47
4.2.2 Hyperalgesie	48
4.2.3 Mechanisch dynamische Allodynie.....	49
4.2.4 Ruheschmerz	49
4.2.5 Belastungsschmerz	50
4.2.6 Ellbogengelenkschmerz.....	51
4.2.7 Schultergelenkschmerz.....	51
4.3 Autonome und trophische Symptomatik	52
4.3.1 Temperatur	52
4.3.2 Ödem und Handvolumetrie	53
4.3.3 Sudomotorik	54
4.3.4 Nagelwachstum	55
4.3.5 Haarwachstum	56
4.3.6 Hautbeschaffenheit	57
4.3.7 Hautfarbe	57
4.4 Motorische Symptomatik	58
4.4.1 Kraft.....	58

4.4.2 Fingerbeweglichkeit	59
4.4.3 Bewegungsumfang in Freiheitsgraden	60
4.4.4 Faustschluss klein	61
4.4.5 Faustschluss groß.....	62
4.4.6 Fingerextension	62
4.4.7 Pronation im Unterarm	63
4.4.8 Supination im Unterarm	64
4.4.9 Schürzengriff	64
4.4.10 Hinterhauptsgriff	65
5 Diskussion	66
5.1 Patientenkollektiv	66
5.2 Diagnosestellung	67
5.3 Sensible Veränderungen	68
5.4 Autonome und trophische Veränderungen	70
5.5 Motorische Symptomatik	74
6 Zusammenfassung	77
Abkürzungsverzeichnis	78
Literaturverzeichnis	80
Danksagung	90
Curriculum vitae	91

1 Einleitung

1.1 Geschichte und Definition des CRPS

Schmerzhafte posttraumatische Krankheitsbilder, die dem heutigen CRPS sehr ähneln, wurden schon vor einigen Jahrhunderten beschrieben. Silas Weir Mitchell (1829-1914) beschrieb im Jahre 1864 Symptome bei schussverletzten, verwundeten Soldaten während der amerikanischen Sezessionskriege. Die Verletzten schilderten brennende Schmerzen und wiesen teils senfrote Verfärbungen des Hand- und Fußbereiches auf, welche gehäuft mit einer glänzenden Hautoberfläche assoziiert waren. Wegen des typischen Brennschmerzes wählte Mitchell den Ausdruck „Kausalgie“ (griechisch: kausis = Brennen, griechisch: algos = Schmerz (58,70)).

Im Jahre 1900 hielt der Chirurg Paul Sudeck einen Vortrag auf dem 29. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie über Patienten mit „akuten entzündlichen Knochenatrophien“ nach Extremitätentrauma. Ihm war aufgefallen, daß diese Patienten Symptome zeigten, die mit den Kardinalsymptomen einer Entzündung einhergehen und erheblich über das ursprüngliche, von der Verletzung betroffene Gebiet hinausgehen können. Die Patienten entwickelten chronische, brennende Schmerzen, insbesondere der oberen Extremität. Größere Nervenläsionen schloss Sudeck bei diesen Patienten aus. Es setzte sich daraufhin im deutschsprachigen Raum der Begriff „Morbus Sudeck“ durch (18,100). John Bonica führte für dieses Krankheitsbild 1953 den Namen sympathische Reflexdystrophie (reflex sympathetic dystrophy, RSD) ein (116). Zahlreiche Autoren beschrieben dieses Syndrom im 20. Jahrhundert, wobei eine Vielfalt von Begriffen für dieses Krankheitsbild entstand, und die Diagnose häufig durch unterschiedliche, nicht standardisierte Schemata erfolgte (21). Im Jahre 1993 wurde daher im Rahmen einer Konsensuskonferenz der „International Association for the Study of Pain (IASP)“ in Florida, Orlando, die Begriffsvielfalt erneut überarbeitet, um eine Vereinheitlichung der Terminologie zu erzielen. Seitdem hat die offizielle Bezeichnung CRPS Gültigkeit (98), die die Krankheitsbilder „sympathische Reflexdystrophie“ und „Kausalgie“ unter dem Begriff „Komplexes Regionales Schmerzsyndrom“ (Complex Regional Pain Syndrome (CRPS)) zusammenfasst. In der neuen Taxonomie werden zwei Subtypen unterschieden, CRPS I (ehemals sympathische Reflexdystrophie bzw. Morbus Sudeck) und CRPS II

(ehemals Kausalgie). Für die unterschiedliche klinische Phänomenologie steht das Wort „complex“. Die klinischen Symptome können nicht nur lokal, sondern auch „regional“ auftreten, wobei der Schmerz („pain“) weiterhin das Leitsymptom darstellt (98).

Ein Nachteil der neuen Bezeichnung CRPS ist, daß Patienten, auf die alle Kriterien des CRPS zutreffen, die jedoch keine Schmerzen haben, nicht unter diese neue Definition fallen. Van der Laan et al. schlugen deshalb 1997 vor, das CRPS in „Complex Regional Dysfunction System“ (CRDS, Komplexes Regionales Dysfunktionssystem) umzubenennen (112).

Die Kriterien zur Diagnosestellung des CRPS lauten folgendermaßen :

CRPS Typ I

1. Entwicklung nach einem schädigenden Ereignis.
2. Spontanschmerz, Allodynie oder Hyperalgesie, die nicht dem Innervationsgebiet eines sensiblen Nerven zuzuordnen sind und in keinem Verhältnis zum auslösenden Ereignis stehen.
3. Der Nachweis eines lokalen Ödems, Störungen der Hautdurchblutung oder eine gestörte Schweißsekretion im schmerzhaften Areal seit dem auslösenden Ereignis.
4. Ausschluss anderer Ursachen für die unter 1. bis 3. genannten Symptome.

CRPS Typ II

1. Entwicklung nach einer nervalen Schädigung.
2. Spontanschmerz, Allodynie oder Hyperalgesie, die nicht notwendigerweise auf das Innervationsgebiet des geschädigten Nervengebietes beschränkt sind.
3. Der Nachweis eines lokalen Ödems, Störungen der Hautdurchblutung oder eine gestörte Schweißsekretion im schmerzhaften Areal seit dem auslösenden Ereignis.
4. Ausschluss anderer Ursachen für die unter 1. bis 3. genannten Symptome (98).

Brühl et al. bemängelten die zu geringe Spezifität der IASP-Kriterien zur Diagnosestellung eines CRPS im Vergleich zu anderen neuropathischen Schmerzsyndromen und schlugen daher modifizierte Kriterien vor (21) :

1. Anhaltende Schmerzen, die im Verhältnis zum auslösenden Ereignis überproportional stark sind.	
2. Der Patient berichtet über mindestens ein Symptom in jeder der vier folgenden Kategorien :	
Sensorik	Hyperalgesie, Allodynie
Vasomotorik	Temperaturunterschiede, Veränderungen der Asymmetrie in der Hautfarbe
Sudomotorik/Ödem	Ödem <u>und/oder</u> Veränderung der Schweißsekretion <u>und/oder</u> Asymmetrie in der Schweißbildung
Motorik/Trophik	Gelenkbeweglichkeit eingeschränkt <u>und/oder</u> motorische Beeinträchtigung (Schwäche, Tremor, Dystonie) <u>und/oder</u> trophische Veränderungen von Haut, Nägeln und Haarwachstum
3. Zum Untersuchungszeitpunkt liegt mindestens ein Symptom in zwei oder mehr der unter 2. genannten Kriterien vor.	

1.2 Epidemiologie und Ätiologie des CRPS

Bezüglich der Epidemiologie des CRPS existieren in der Literatur unterschiedliche Angaben (25). Die genaue Inzidenz des CRPS in der Gesamtbevölkerung ist unbekannt. Allgemein bekannt ist, dass dieses Syndrom besonders nach Verletzungen und Operationen an den Extremitäten auftreten kann (17,18,66,84,89,115). Besonders häufig ist dabei die distale Radiusfraktur, deren Inzidenz mit 7-37 % angegeben wird (12,72),

aber auch Arthroscopien und Operationen des Karpaltunnel-Syndromes werden gehäuft als Auslöser beobachtet (109). Interessanterweise existiert jedoch keine eindeutige Korrelation zwischen der Schwere des Traumas und der Ausprägung der Symptome (72,98). Spontanverläufe bei bis zu 10 % der Patienten sind beschrieben (1,66,115). Auch nach Bagatelltraumen wie bei Überbelastung, Schnittverletzungen, leichten Verbrennungen oder intravenösen Infusionen kann sich ein CRPS manifestieren (18,84,84,115). Selten gehen viszerale Traumen, wie z.B. ein Herzinfarkt, zentrale Läsionen (Schlaganfall) oder ein Querschnittssyndrom dem CRPS voraus (3,14,65,115,118). Nahezu alle Nerven- und Plexusläsionen können ein CRPS induzieren (84). Die seltene Ausprägung an allen Extremitäten ist beschrieben (115).

Nach Blumberg et al. entsteht die „sympathische Reflexdystrophie“ (SRD) entweder unmittelbar in zeitlichem Zusammenhang mit einer primären Schädigung oder sekundär Tage bis Wochen später, dann meist nach einer weiteren Schädigung (z.B. Druckschmerz unter einem Gipsverband, schmerzhaftes Übungsbehandlungen) (18).

Sandromi et al. erhoben epidemiologische Daten einer regionalen amerikanischen Population (Olmsted County, Minnesota). In dieser Studie zeigte sich eine Inzidenz von 5,46/100 000/Jahr sowie eine Prävalenz von 20,57/100 000. Frauen litten viermal häufiger an einem CRPS als Männer. Das mittlere Alter bei Beginn der Erkrankung lag bei 46 Jahren, die obere Extremität war doppelt so häufig betroffen wie die untere und bei 46 % der Patienten konnte eine Fraktur als auslösende Ursache eruiert werden (89).

Atkins et al. untersuchten 60 Patienten neun Wochen nach einer Colles Fraktur. 37 % dieser Patienten entwickelten eine Algodystrophie, wobei die Arbeitsgruppe keine Beziehung zum Schweregrad der Fraktur, dem Alter und Geschlecht der Patienten feststellten (6). Im Gegensatz dazu diagnostizierten Dijkstra et al. lediglich bei einem von 88 Patienten (entspricht 1,1 %) nach distaler Radiusfraktur ein CRPS (31).

Nach Veldman et al. liegt die Inzidenz nach peripherer Nervenverletzung bei 2-5 %, nach Colles Fraktur bei 7-35 % sowie nach sonstigen Frakturen bei 1-2 % (115). Can et al. untersuchten 360 Patienten mit distaler Radiusfraktur und Zustand nach plattenosteosynthetischer Versorgung. Zehn Patienten entwickelten nach 6 bzw. 12 Wochen ein CRPS (25).

Das CRPS im Kindesalter stellt ein seltenes Ereignis dar. Im Patientenkollektiv von Veldman et al. (n = 829) war eine Patientin jünger als 10 Jahre, 12 Patienten überschritten das 14. Lebensjahr nicht (115).

Ob psychologische Faktoren (z.B. kritische Lebensereignisse, inadäquate Copingstrategien) Risikofaktoren darstellen, die eine Entstehung oder den Schweregrad eines CRPS mit beeinflussen können, wird kontrovers diskutiert (66). In einer Untersuchung von Geertzen et al. hatten 79,2 % (n = 19) der Patienten mit CRPS an der oberen Extremität zwei Monate vor bzw. einen Monat nach Entwicklung des CRPS ein kritisches Lebensereignis, im Vergleich zu 21,4 % (n = 9) in der Kontrollgruppe (42). Nach van der Laan et al. ergeben sich jedoch nach kritischer Literaturübersicht keine Hinweise auf prädisponierende psychische Faktoren (109).

In einer Arbeit von DeGood et al. zeigte sich, daß Patienten mit CRPS im Vergleich zu Patienten mit anderen chronischen Schmerzzuständen zwar den höchsten Grad der Schmerzintensität, jedoch einen relativ niedrigen Grad der affektiven Komponente des Schmerzes aufwiesen (28).

Birklein et al. evaluierten prospektiv 145 Patienten mit CRPS. Zwei Drittel dieser Patienten waren weiblichen Geschlechts, das mittlere Alter betrug zum Untersuchungszeitpunkt 50,4 Jahre. Bei 42 % dieser Patienten konnte ein zeitlicher Zusammenhang mit einer Belastungsreaktion und dem Beginn der CRPS-Symptomatik hergestellt werden. 41 % dieser Patienten litten schon vor CRPS-Beginn an chronischen Schmerzen (16).

Eine genetische Disposition wird diskutiert. Es liegen diesbezüglich jedoch wenige Studien vor. De Rooij et al. evaluierten 31 Familien, wobei mindestens zwei Familienangehörige an einem CRPS litten. Ein eindeutiges Vererbungsmuster konnte bislang nicht nachgewiesen werden (27).

1.3 Klinik des CRPS

Das klinische Bild des CRPS ist vielseitig, es findet sich jedoch eine relativ charakteristische klinische Trias aus motorischen, autonomen/trophischen und sensorischen Störungen (18,66,98). Die Symptome dieser Trias können in

unterschiedlichen Kombinationen vorliegen (18). Fast immer werden beim CRPS auch primär nicht geschädigte bzw. nicht in die Operation involvierte Bereiche symptomatisch. Es besteht ein krasses Missverhältnis zwischen der eingetretenen Behinderung und der vorangegangenen Schädigung (18,99). In einer Studie von Sandromi et al. zeigte sich, dass die meisten CRPS-Erkrankungen einen milden, transienten Verlauf nehmen. Nur wenige Patienten entwickeln eine chronische, schwerwiegende Symptomatik (89).

1.3.1 Sensorische Störungen

Sensorische Störungen sind meist handschuh- oder strumpfförmig ausgeprägt und häufig nicht auf das Innervationsgebiet eines einzelnen Nerven beschränkt (98). Sie finden sich bei ca. 90 % der Patienten (16,61,115).

Schmerz, Hyperalgesie

Schmerz und Hyperalgesie, also eine gesteigerte Schmerzempfindung auf einen schmerzhaften Reiz (39), sind die Kardinalsymptome eines CRPS (14,17,66,77). Der typische Schmerzcharakter wird in der betroffenen Extremität als tief sitzend, vornehmlich ziehend und diffus empfunden. Häufig besteht eine orthostatische Komponente. Hochlagerung der Extremität vermindert, Hängenlassen verstärkt die Schmerzsymptomatik. Durch das meist vorhandene distale Ödem kommt es zu einer Erhöhung des interstitiellen und intraossären Druckes, dadurch werden bevorzugt distale Nozizeptoren erregt, daraus resultiert der typische, diffus in der Tiefe empfundene Ruheschmerz (18).

Einschießende Schmerzen sind mit ca. 20 % eher selten (66). In einer Studie von Birklein et al. (n = 145) litten die Patienten vor allem unter Ruheschmerz (77 %) und Hyperalgesie (94%). Patienten unter Physiotherapie litten signifikant weniger an Schmerzen (16,18). In einer weiteren Studie von Birklein (n = 20) fand sich bei 18 Patienten im Akutstadium und bei 14 Patienten zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung (nach abgeschlossener Therapie) eine mechanische bzw. thermische Hyperalgesie (14). Sensible Ausfallerscheinungen können weiterhin in Form von Hypästhesie (herabgesetzte Empfindung auf einen Reiz) und Hypalgesie (herabgesetzte Empfindung

auf einen schmerzhaften Reiz) auftreten (61,66). Suizide aufgrund nicht tolerabler Schmerzen sind in der Literatur beschrieben (115).

Allodynie

Führt ein gewöhnlich nicht schmerzhafter Reiz zu einer Schmerzempfindung, bezeichnet man dies als Allodynie (39). In einem Patientenkollektiv von Birklein et al. stellte die Allodynie mit 1 % einen insgesamt seltenen Befund dar (14). Im Patientenkollektiv von Kurvers et al. wiesen hingegen bis zu 73 % der Patienten eine mechanische und 55 % eine Wärme-/-Kälteallodynie auf (61).

1.3.2 Autonome und trophische Störungen

Ödem

Das distal generalisierte Ödem ist ein wesentlicher Bestandteil der beginnenden CRPS-Symptomatik bei ca. 80% der Patienten (16,61,61,66,115). Es ist bevorzugt dorsalseitig lokalisiert. In manchen Fällen tritt es erst sekundär, Tage bis Wochen nach der initialen Schädigung auf. Die Ausprägung ist unabhängig vom motorischen Einsatz der Extremität und kann sich auch erst nach Beginn von meist schmerzhaften Übungsbehandlungen manifestieren. Da das distale Ödem auch von isolierten proximalen bzw. viszeralen Läsionen ausgelöst werden kann, erfordert dies einen Mechanismus, der sich nicht kontinuierlich vom Ort einer Läsion ausbreitet, sondern Entfernungen „überspringen“ kann. Die Entwicklung eines distal generalisierten Ödems ist über eine Störung des sympathischen Vasokonstriktorensystems vorstellbar, die sich durch prä-/postganglionäre Übertragungen in der peripheren Mikrozirkulation auswirken können. Werden Venolen im Verhältnis zu den Arteriolen des gleichen Kapillarbettes zu eng gestellt, so resultiert eine venöse Abflussbehinderung mit der Folge eines distalen generalisierten Ödems. Werden periphere sensible Fasern durch das nun vorhandene Ödem erregt, so ist vorstellbar, dass diese Erregung wiederum reflektorisch zur Störung des Vasokonstriktorensystems beiträgt. Ein Circulus vitiosus ist entstanden, welcher das distale Ödem aufrechterhalten kann und damit prinzipiell von Art, Ort und ggf. auch vom Ausheilen der primären Schädigung unabhängig geworden ist. Häufig kommt es zu einer Spontanremission des Ödems. Besteht jedoch

der Circulus vitiosus fort, kommt es im Verlauf vermehrt zu Veränderungen der Haut und ihrer Anhangsgebilde (18).



Abb. 1 CRPS mit ausgeprägtem Ödem (aus (50))

Sudomotorik

Bei bis zu 70 % der Patienten kommt es zu Störungen der Schweißsekretion, wobei eine Hyperhidrose häufiger ist als eine Hypohidrose. Die Störung kann sowohl palmar- als auch plantarseitig auftreten (17,18,61,66,115).

Das thermoregulatorische Schwitzen, ausgelöst durch Trinken heißer Flüssigkeit und Wärmeapplikation, war in einer Studie von Birklein et al. sowohl zum Zeitpunkt der akuten Phase des CRPS als auch zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung im chronischen Krankheitsstadium an der erkrankten Extremität signifikant stärker ausgeprägt. Mittels iontophoretischer Carbacholapplikation wurde in dieser Untersuchung eine rein periphere Schweißdrüsenfunktion ausgelöst (Axonreflexschwitzen). Diese war zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung signifikant größer als auf der kontralateralen Seite, jedoch nicht zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung (14).

Nagelwachstumsstörung, Haarwachstumsstörung

Bei ca. 30-50 % der Patienten bilden sich vorwiegend im fortgeschrittenen Stadium trophische Störungen der Haut und Hautanhangsgebilde aus. Es werden ein gestörtes Nagel- und Haarwachstum, eine Hautfibrosierung und Hyperkeratose sowie eine Hautatrophie beschrieben. Diese Veränderungen können an der betroffenen gegenüber der nicht betroffenen Extremität vermehrt oder vermindert auftreten, wobei das

vermehrte Haarwachstum an der betroffenen Extremität häufiger zu beobachten ist (8,61,66).

Temperatur

Hauttemperaturunterschiede zwischen der betroffenen und nicht betroffenen Seite kommen bei ca. 80 % der Patienten vor (18,66,115). In den meisten Studien wird eine Temperaturdifferenz von 1 °C als typisch angenommen (84). Initial ist die betroffene Extremität meist überwärmt. Dies bedeutet, dass die Hautdurchblutung der betroffenen Extremität im Vergleich zur kontralateralen Extremität stärker ist. Bei ca. 40 % der Patienten wird sie im weiteren Verlauf kälter (14,66,115,119). Temperaturdifferenzen bis zu 10 °C sind in der Literatur beschrieben (17).

Birklein et al. konnten im Akutstadium eine signifikant wärmere, im chronischen Stadium eine signifikant kältere Temperatur im Vergleich zur nicht erkrankten kontralateralen Extremität detektieren. Die Hauttemperatur der erkrankten Seite veränderte sich im Verlauf nicht signifikant, jedoch war die kontralaterale Hauttemperatur zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung signifikant wärmer als zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung (14). Eine Korrelation zwischen Schmerz und autonomer Dysfunktion konnte dabei nicht festgestellt werden (16).

Van der Laan et al. (109) identifizierten in einer Studie von Veldmann et al. (115) (n = 829) eine Untergruppe von Patienten mit den typischen drei Phasen des Sudeck-Syndroms: eine erste „warme“ Phase, gefolgt von einer „Phase der Gefäßlabilität“ und einer späten „kühlen“ Phase. Bei einer beträchtlichen Anzahl von Patienten blieb die warme Hauttemperatur über Jahre bestehen. Bei 13 % der Patienten mit akutem Sudeck-Syndrom war jedoch die betroffene Extremität kühler als die nicht betroffene kontralaterale Extremität. Die Autoren postulierten eine Abkehrung vom klassischen Sudeckschen-3-Phasen-Verlauf hin zu einer Einteilung in eine „in erster Linie warme“ und „in erster Linie kühle“ Hauttemperatur bei Auftreten der Erkrankung (109). Patienten mit initialem „kühlem“ CRPS wiesen eine erhöhte Rezidivrate auf und es kam vermehrt zu Amputationen der betroffenen Extremität (30,114).

Kurvers et al. konnten mittels Laser-Doppler-Fluxmessung bei Patienten mit akutem CRPS eine stärkere Hautdurchblutung, bei Patienten mit chronischem CRPS eine verminderte Hautdurchblutung objektivieren (61).

Hautfarbe

Aufgrund der unterschiedlichen Perfusion der Haut ist deren Farbe im Akutstadium meist rötlich, im chronischen Stadium oft weißlich-blass bis bläulich-livide verfärbt (14,18,66).

Die Interaktion und Variabilität von zentralen und peripheren Mechanismen können für die große Variabilität der autonomen Defizite verantwortlich gemacht werden (19).

1.3.3 Motorische Störungen

Motorische Dysfunktionen wie Muskelschwäche, Tremor, vermehrte Muskeleigenreflexe, Dystonie und myofasziale Zuckungen treten bei bis zu 100 % der Patienten auf (16,61).

Die aktive Beweglichkeit der Akren ist eingeschränkt. Der Faustschluss und Spitzgriff ist oft eingeschränkt bis aufgehoben. Die grobe Kraft, insbesondere der Handgriff, ist vermindert (Parese bis Plegie). In der Hälfte der Fälle findet sich an der oberen Extremität ein Halte- bzw. Aktionstremor. Diese Symptome sind meist an der betroffenen oberen Extremität ausgeprägter als an einer betroffenen unteren Extremität (18,66). Einen verstärkten, feinschlägigen, physiologischen Tremor weisen bis zu 57 % der Patienten auf (29). Im Verlauf kann es zu schmerzhaften Bewegungseinschränkungen von proximalen Gelenken (Ellbogengelenk, Schultergelenk) kommen (115). Im fortgeschrittenen Stadium können Atrophien von Haut und Muskulatur zu ausgeprägten Kontrakturen mit konsekutiver Bewegungseinschränkung führen (66). Dies stellt jedoch einen eher seltenen Befund dar (115).

1.4 Pathophysiologie des CRPS

Eine vollständige pathophysiologische Erklärung des CRPS ist bisher noch nicht gelungen. In der Literatur werden unterschiedliche Hypothesen diskutiert (16,54).

Manche Autoren vermuten (66), dass eine Störung der sympathischen Innervation für die Aufrechterhaltung und das Fortschreiten der Erkrankung entscheidend ist. Eine weitere Hypothese besagt, daß zentralnervöse Mechanismen ursächlich sein könnten.

Diese Hypothese beruht auf der Tatsache, dass die autonomen Störungen inkonstant sind und daß Sympathikusblockaden nicht immer erfolgreich in der Therapie durchgeführt werden. Die schon von Sudeck gemachte Beobachtung, daß das akute CRPS einer Entzündungsreaktion ähnelt (99), führte zu dem Postulat, daß eine Art Entzündungsreaktion einen entscheidenden Faktor in der Pathogenese des CRPS darstellt (14). Neuroplastische Veränderungen des ZNS werden in jüngster Zeit vermehrt diskutiert (66).

Oaklander et al. vertreten die Hypothese, daß das CRPS I durch minimale distale Nervenverletzung mitverursacht wird. Sie wiesen an Hautbiopsaten der betroffenen CRPS-Extremität eine Neuritenreduktion nach. Diese Reduktion konnte durch quantitative sensorische Testung objektiviert werden (73). Eine Interaktion zwischen peripherem und zentralem Nervensystem wird auch von anderen Arbeitsgruppen mit als Ursache für die Entstehung eines CRPS angesehen (57).

1.4.1 Sympathisches Nervensystem und Schmerzentstehung

Rene Leriche gelang es im Ersten Weltkrieg, Erkrankungen, die dem heutigen CRPS sehr ähneln, durch chirurgische Sympathektomie erfolgreich zu behandeln. Er vermutete damals bereits die kausale Beteiligung des sympathischen Nervensystems an der Symptomentstehung (66,109). Livingston stellte 1944 die Theorie auf, daß die Aktivierung der Nozizeptoren zur Erregung des Interneuronenpools des Rückenmarks führt, wobei eine erhöhte Aktivität des efferenten sympathischen Nervensystems induziert wird. Die nachfolgende Vasokonstriktion mit Ischämie des Gewebes kann zu einer Stimulation der Nozizeptoren mit erneuter Erregung des Rückenmarks führen, was in einem „Teufelskreis“ enden kann (109).

Das sympathische Nervensystem ist ein rein efferentes System. Als Teil des autonomen Nervensystems ist der Sympathikus an der Regulation der Hautdurchblutung, der Sudomotorik, der Anpassung von Blutdruck und Herzfrequenz beteiligt und hat keinen Anteil an der afferenten Informationsverarbeitung. Durch Blockierung eines sympathischen Grenzstrangganglions können neben den sympathischen Efferenzen auch die durch das entsprechende Ganglion ziehenden Eingeweideaferenzen erfasst und somit in diesem Bereich eine Analgesie ausgelöst werden. Dies gilt jedoch nicht für

die somatischen Afferenzen. Da es keine anatomische Nachbarschaft zwischen somatischen sympathischen und afferenten Fasern im Grenzstrang gibt, kann z.B. eine Ganglion-Stellatum-Blockade nicht zu einer Unterbrechung der afferenten Information aus dem Arm führen. Somit kann die Schmerzlinderung nicht in einer direkten Anästhesie der nozizeptiven Fasern aus der betroffenen Extremität erklärt werden. Unter pathophysiologischen Bedingungen kann es jedoch zu einer funktionellen Interaktion zwischen dem efferenten sympathischen und dem afferenten nozizeptiven Nervensystem kommen. Dies wird als sympathisch-afferente-Kopplung bezeichnet (116).

Klinisch besteht der Verdacht auf eine Beteiligung des sympathischen Nervensystems an der Schmerzentstehung, wenn sich Hinweise auf eine Störung der autonomen Funktionen in dem betroffenen Hautareal finden lassen, die eine Unter- bzw. Überfunktion der sympathischen Aktivität anzeigen. Beispiele hierfür sind Seitendifferenzen der Hauttemperatur, der Hautdurchblutung oder der Schweißproduktion (14,35).

Verfechter dieser Theorie begründen ihre Hypothese unter anderem damit, daß es zu einem Rückgang dieser Symptome, insbesondere zu einem Schmerzrückgang, nach Sympathikus-Blockaden bzw. Sympathektomie kommt (109).

Bei Patienten mit CRPS fand sich eine Verminderung der lokalen Plasmakonzentrationen von Noradrenalin und seiner Metabolite in der betroffenen Extremität im Vergleich zur gesunden, kontralateralen Seite. Dies spricht für eine Verminderung der Aktivität sympathischer Fasern. Ein möglicher Mechanismus einer lokalen Vasokonstriktion nach partieller Nervenläsion wäre die Ausbildung einer Denervierungssupersensitivität auf Noradrenalin. Dies würde auch erklären, warum Schmerzen und Allodynie durch eine Sympathikusblockade reduziert werden, jedoch nach Noradrenalininjektion in das betroffene, „sympathektomierte“ Hautareal wieder auftreten (32,119). Drummond et al. konnten eine vermehrte Dichte von α -Adrenorezeptoren auf Gefäßen der hyperalgetischen Haut von CRPS-Patienten autoradiographisch nachweisen (33).

Die initiale Überwärmung der betroffenen Extremität im Akutstadium ist auch Folge einer funktionellen Hemmung der sympathischen Vasokonstriktorneurone mit konsekutiver Vasodilatation. In einigen Studien konnte ein verminderter

Noradrenalinspiegel im venösen Blut der betroffenen Extremität gemessen werden (117,119).

1.4.2 Entzündliche Genese

Sudeck vermutete aufgrund der typischen Entzündungszeichen Schmerz, Schwellung, Rötung, Überwärmung und Funktionseinschränkung eine Entzündungsreaktion als Ätiopathogenese des CRPS. Er bezeichnete diese Erkrankung als „akute entzündliche Knochendystrophie“ (99,100). In seiner letzten Publikation schilderte Sudeck wörtlich:

„Das hypothetische entzündliche Agens ist demnach ein körpereigener, auf die spezifische Wirkung der Hyperämisierung abgestimmter „adäquater“, wahrscheinlich histaminerges Reizstoff, ein jeweils bei Bedarf geschaffenes Gewebshormon, das auch im physiologischen Leben dauernd wirkt“ (100,109).

Da es in Untersuchungen von Ribbers et al. und de Beek et al. zu keinen laborchemischen Veränderungen hinsichtlich der typischen Entzündungsmediatoren (IL-6, IL-8, TNF- α , unterschiedliche Lymphozytenpopulationen) kam, wurde die Hypothese einer neurogenen Entzündungsreaktion postuliert (81,108). In aktuellen Untersuchungen konnten Sabsovich et al. jedoch eine Zunahme der Tumor-Nekrose-Faktor- α -Expression (TNF- α -Expression) in der Haut von Ratten detektieren, welchen zuvor eine Fraktur der Hinterbeine zugefügt worden war. Diese Tiere entwickelten die typischen Symptome eines CRPS, insbesondere eine mechanische Allodynie. Durch die Applikation eines TNF- α -Antagonisten zeigte sich eine Reduktion der mechanischen Allodynie. Die Autoren postulieren, daß der TNF- α als proinflammatorisches Zytokin eine Sensitivierung von Nozizeptoren nach einer Fraktur auslösen kann (88). Diese Ergebnisse konnten von anderen Arbeitsgruppen bestätigt werden (17).

Die Konduktion nozizeptiver Informationen erfolgt im peripheren Nerven über afferente dünnmyelinisierte A- δ und über unmyelinisierte C-Fasern. Ein Teil der dünnen afferenten Nervenfasern leitet nicht nur Aktionspotentiale orthodrom zum Rückenmark, sondern kann im Innervationsareal der peripheren Nervenendigungen eine Entzündungsreaktion (neurogene Entzündung) hervorrufen. Wirken sehr starke mechanische, chemische oder thermische Reize auf die Haut ein, so entwickelt sich

nach kurzer Zeit eine Rötung und evtl. ein Ödem, das nicht auf die Reizstelle begrenzt bleibt. Es werden bei der neurogenen Entzündung nach Aktivierung der Nozizeptoren im distalen Axonbaum Aktionspotentiale retrograd über Axonkollateralen in die Terminalen zurückgeleitet. Durch die Ausschüttung von CGRP (Calcitonin-Gen-Related Peptide) resultiert eine Vasodilatation mit Überwärmung und Rötung der Haut. Durch die Freisetzung von Substanz P resultiert eine Plasmaextravasation mit Ödembildung (52). Eine erhöhte Serumkonzentration von Substanz P bei CRPS-Patienten konnte auch von Schinkel et al. nachgewiesen werden (91). Über die Neuropeptidwirkungen könnten Symptome wie Hyperhidrose, Rötung, Überwärmung und Schwellung erklärt werden (66). Hagner et al. konnten immunhistologisch zeigen, daß eine CGRP-Erhöhung Auswirkungen auf das Kapillarendothel, die Haarfollikel der Haut und die Schweißdrüsen der Haut hat. Das vermehrte Haarwachstum beim CRPS könnte somit erklärt werden (51). Ähnlich dem CRPS II konnte im Tiermodell gezeigt werden, daß es bei Ratten nach Durchtrennung des Nervus ischiadicus zu einer Temperaturerhöhung, einer Ödementwicklung, einer regionalen Osteoporose sowie zu einem gesteigerten Schmerzverhalten in der betroffenen Extremität kommt (17).

Laan et al. stellten die Hypothese auf, daß eine übermäßige, starke, regionale Entzündungsreaktion auf eine Verletzung möglicherweise frühe entzündliche und späte dystrophe Veränderungen induziert. Sie zeigten mittels Indium-111-Immunglobulin-G-Szintigraphie, daß es in der akuten Phase zu einer Extravasation von Makromolekülen in der betroffenen Extremität kommt. Weiterhin zeigten sie, daß der Laktatgehalt im venösen Blut der betroffenen Extremität trotz signifikant vermehrter Sauerstoffversorgung erhöht war. Dies weist auf eine Gewebshypoxie hin, wie sie auch bei schweren Entzündungen gesehen wird. Durch die Phosphor-Magnetresonanz-Spektroskopie konnten die Autoren ebenfalls eine verminderte Sauerstoffverfügbarkeit im betroffenen Gewebe nachweisen (109).

Lichtmikroskopische und elektronenmikroskopische Untersuchungen von Muskelbiopsien von Patienten mit chronischem CRPS geben Hinweise auf Zellveränderungen, ausgelöst durch oxidativen Stress (109).

Auch das Ansprechen auf eine antiphlogistische Therapie im Akutstadium mit Kortikosteroiden legt den Verdacht einer Entzündungsreaktion nahe (26).

Erwiesen ist, daß Bradykinin, Substanz P und CGRP Entzündungsreaktionen mit Hyperalgesie hervorrufen (109). Blair et al. analysierten Blutproben von 61 Patienten mit CRPS. Sie stellten eine signifikant erhöhte systemische Bradykinin- und CGRP-Konzentration fest. Intraarterielle Infusion freier Radikale in Gliedmaßen von Ratten imitierte eine CRPS-typische Symptomatik an der betroffenen Gliedmaße (109-111).

Aufgrund der ähnlichen klinischen Symptomatik verglichen Goris et al. das CRPS im Akutstadium mit einem „severe inflammatory response syndrome“ (SIRS) und formulierten den Begriff „regional severe inflammatory response syndrome“ (46). Bei Analysen der Gelenkflüssigkeit und Biopsien der Synovia fanden sich erhöhte Proteinkonzentrationen, eine Hypervaskularisation der Synovia und eine Infiltration neutrophiler Granulozyten. Dies stützt ebenfalls die Hypothese einer Entzündungsreaktion. Durch transkutane elektrische Stimulation nozizeptiver C-Fasern ließ sich bei akutem CRPS eine Plasmaextravasation in der betroffenen Extremität auslösen, nicht jedoch an der kontralateralen Seite (118).

1.4.3 Neuroplastische Veränderungen

Komplexe Muster der autonomen Symptome lassen sich nur durch eine zentrale Funktionsstörung erklären. Die Kombination der Vasodilatation („Sympathikusunterfunktion“) mit einer gesteigerten Schweißproduktion („Sympathikusüberfunktion“) deutet darauf hin, daß eine zentrale Regulationsstörung im sympathischen Nervensystem vorliegt (14,56). Auch daß die sympathischen Funktionsstörungen unilateral halbseitig sowie am ganzen Körper auftreten können, legt den Verdacht einer zentralen Störung nahe (66,84).

Der Neurologe Heinrich Pette beschrieb erstmals 1927 halbseitige Sensibilitätsstörungen im oberen Körperquadranten bei Patienten mit CRPS. Die Ausprägung der Sensibilitätsstörungen war wechselnd. Vor allem das Schmerzempfinden war auf der gesamten Körperseite im Sinne einer Hyperalgesie beeinträchtigt. Pette nahm an, daß eine Läsion an umschriebener Stelle im sensiblen System nicht nur zu einem lokal beschränkten Ausfall führe, sondern daß das System als Ganzes geschädigt sei. Er formulierte somit bereits eine wichtige Hypothese zur Neuroplastizität (84). Halbseitige Sensibilitätsstörungen werden auch nach Schäden der

kontralateralen parietalen Hirnrinde und nach kontralateralen Thalamusläsionen beobachtet. Läsionen im Bereich des Nucleus ventralis posterior (NVP) des Thalamus führen zu kontralateralen halbseitigen Sensibilitätsstörungen, vor allem für die Schmerz- und Temperaturempfindung und können von einem zentralen Schmerzsyndrom begleitet sein. Die bei Patienten mit CRPS beobachteten halbseitigen Sensibilitätsstörungen könnten auf funktionelle Störungen bei der Verarbeitung noxischer Impulse im NVP des Thalamus hinweisen (84). Bewegungseinschränkungen, die unabhängig von der sympathischen Innervation sind, legen ebenfalls den Verdacht einer zentralen Störung nahe (95). Auch das vermehrte Auftreten eines verstärkten physiologischen Tremors zentraler Genese spricht für eine zentrale Ursache (29).

Aufgrund der Tatsache, daß Patienten häufig über einen Kontrollverlust bei der Steuerung der betroffenen Extremität klagen, findet der Begriff „motorisches Neglekt“ in der Literatur Verwendung. Dies deutet ebenfalls auf einen zentralen Pathomechanismus bei der Entwicklung eines CRPS hin (41,84).

Schwenkreis et al. konnten eine bilaterale Enthemmung des motorischen Kortex bei Patienten mit unilateralem CRPS der oberen Extremität im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe nachweisen (96). In einer Magnetresonanztomographie-Studie an 10 Patienten untersuchten Maihöfner et al. die Ausdehnung der Handpräsentation im primären somatosensorischen Kortex der betroffenen und kontralateralen Hand. Sie stellten eine drastische Verkleinerung des Repräsentationsareales der CRPS-Hand im kontralateralen S1-Cortex fest. Prädiktoren für diese plastischen Veränderungen waren Schmerzen sowie eine mechanische Hyperalgesie. Daß die Veränderungen im Kortexareal der betroffenen Extremität durch Schmerzen hervorgerufen werden, wurde durch Untersuchungen gestützt, bei denen Capsaicin als schmerzhafter Stimulus injiziert wurde (66,68). In einer Folgestudie (n = 12) zeigten Maihöfner et al., daß die beschriebenen neuroplastischen Veränderungen bei erfolgreicher Therapie regredient sind (67).

Pleger et al. konnten 2005 in einer Studie an 6 Patienten (CRPS I der oberen Extremität) mit therapierefraktären Schmerzen ebenfalls eine Verkleinerung des primären und sekundären somatischen Kortexareals der betroffenen Extremität nachweisen (74). Diese Arbeitsgruppe fand ebenfalls eine positive Korrelation zwischen den

Repräsentationsveränderungen im somatosensorischen Kortex und der mittleren Schmerzintensität (75).

Thimineur et al. untersuchten 145 CRPS-Patienten. Viele dieser Patienten wiesen eine Hypästhesie im Innervationsgebiet des Nervus trigeminus der betroffenen Seite auf. Diese Patienten zeigten im Vergleich zu Patienten, die keine Trigeminihypästhesie aufwiesen, Defizite in der sensorischen und motorischen Funktion der kontralateralen Seite. Da ca. 50 % aller CRPS-Patienten dieser Studie pathologische Auffälligkeiten im Bereich der spinothalamischen (Fortleitung der Impulse von Druck-, Temperatur- und Schmerzempfindung; Fasern des Tractus spinothalamicus kreuzen auf der Höhe des Ursprungssegmentes auf die Gegenseite), trigeminalen und kortikospinalen (Fortleitung von motorischen Impulsen) Funktion aufwiesen, folgerte die Arbeitsgruppe, daß eine Dysfunktion auf Rückenmarksebene ursächlich sein könnte (103).

Huge et al. konnten in einer prospektiven randomisierten Studie mittels quantitativer sensorischer Testung (QST) an Patienten mit CRPS I der oberen Extremität (n = 61) Veränderungen in der Kalt- und Warmschwelle sowie der Kälte- und Hitzeschmerzschwelle nachweisen. Diese Veränderungen zeigten sich an der betroffenen und kontralateralen Extremität (54).

Die vollständige Symptomatologie des CRPS kann durch die bestehende Datenlage nicht durch einen singulären Prozess erklärt werden. Vielmehr scheinen die beschriebenen Hypothesen alle einen kleinen Teil zur Entstehung des CRPS beizutragen (16,66).

1.5 Diagnostik des CRPS

1.5.1 Klinische Diagnostik

Blumberg et al. zeigten anhand eigener Patientendaten (n = 400), daß bis zur Diagnosestellung eines CRPS im Durchschnitt ca. 5 Monate vergehen (18). Brunner et al. führten 2008 eine Umfrage bezüglich der diagnostischen Kriterien eines CRPS I durch. Demnach sind sich 13 internationale Experten darüber einig, daß die alleinige Klinik aus motorischen, trophischen/autonomen und sensiblen Störungen für die Diagnose eines CRPS I ausreichend ist (24,118). Objektive diagnostische Tests sind bis

heute nicht verfügbar (104). Apparative Zusatzuntersuchungen können die Diagnose jedoch unterstützen (66).

1.5.2 Radiologische Diagnostik

Schon Sudeck beobachtete Anfang des 20. Jahrhunderts die radiologischen Zeichen einer Knochenatrophie bei Patienten mit Sudeck Syndrom (99). Bickerstaff et al. konnten röntgenologisch bei Patienten, die nach einer Colles Fraktur ein CRPS entwickelten, im Vergleich zu den Patienten, die kein CRPS entwickelten, eine signifikant verminderte Knochendichte an der betroffenen Hand nachweisen. Diese Entkalkungszeichen traten ca. 7 Wochen nach dem initialen Trauma auf und persistierten bei Patienten mit CRPS länger als in der Kontrollgruppe (10). Andere Untersuchungen zeigten jedoch, daß die röntgenologischen Veränderungen nicht spezifisch für das CRPS sind (12). Eine nachgewiesene vermehrte Knochendurchblutung könnte ursächlich für den gesteigerten Knochenabbau beim CRPS sein (12). Auch eine Osteoklastenstimulation durch TNF- α und Substanz P wurde nachgewiesen (17,47). Mit der Drei-Phasen-Skelett-Szintigraphie lassen sich Stoffwechselveränderungen des Knochens nachweisen. Signifikante Veränderungen sind jedoch nur in der akuten und subakuten Phase zu erwarten (118).

1.5.3 Apparative Diagnostik

Die quantitative sensorische Testung (QST) ist ein neues Diagnoseverfahren, mit dem sich neuropathische Schmerzen besser diagnostizieren lassen. Es wurde von Treede et al. im Rahmen des Deutschen Forschungsverbunds Neuropathischer Schmerz (DFNS) entwickelt. Grundlage hierfür ist die bei Patienten mit neuropathischen Schmerzen veränderte Sensibilität, welche mittels 13 standardisierter Tests objektiviert wird (z.B. Warm-/Kalt-Schwellenmessung und Hitze-/Kälteschmerzschwellenmessung mittels Thermode, Objektivierung der epikritischen Sensibilität mit „von Frey Haaren“, Allodynie-Testung mittels Wattestäbchen, Pinsel bzw. Wattebausch, Vibrationsmessung mit einer Stimmgabel u.v.m.). Diese Untersuchung liefert Informationen über Funktion von unmyelinisierten und dünn myelinisierten Afferenzen. Zu diesen zählen auch die nozizeptiven Bahnen. Es werden dabei die thermischen Wahrnehmungs- und

Schmerzschwellen psychophysikalisch untersucht. Durch Untersuchung des Vibrationsempfindens lassen sich auch dicke myelinisierte Afferenzen messen. Mit dieser Methode lassen sich viele Funktionsstörungen im Fasersystem detektieren. Von Wasner et al. konnte mittels dieser Methode kein charakteristisches Verteilungsmuster für das CRPS eruiert werden. Konventionelle elektrophysiologische Untersuchungen dienen dem Ausschluss bzw. Nachweis einer Nervenläsion beim CRPS (118).

Zur Untersuchung der autonomen Störungen gibt es inzwischen eine Reihe von technischen Möglichkeiten. Zur Verfügung stehen dabei die Infrarot-Thermometrie, die Laser-Doppler-Flowmetrie (9,15,92), die Infrarot-Thermographie (22) und der quantitative Sudomotor-Axonreflex-Test (14).

Schürmann et al. zeigten an 158 Patienten, die sich einem operativen Eingriff aufgrund einer Radiusfraktur unterzogen, daß bisher kein ausreichend sensitives Untersuchungsverfahren (Thermographie, Nativröntgen, Drei-Phasen-Skelett-Szinigraphie, Magnetresonanz-Tomographie) existiert, welches dem Chirurgen wenige Wochen nach Operation einer distalen Radiusfraktur anzeigen könnte, ob sich ein CRPS entwickelt (94).

Die derzeit angewandten klinisch-diagnostischen Kriterien für das CRPS erscheinen ausreichend sensitiv. Eine interne und externe Validierung bei Schmerzspezialisten zeigte jedoch, daß das CRPS überdiagnostiziert ist, im Gegensatz zur Unterdiagnostizierung bei nichtspezialisierten niedergelassenen Ärzten (118).

1.5.4 Sympathikusblockaden

Sympathikusblockaden erfüllen neben therapeutischen auch diagnostische und prognostische Zwecke. Aufgrund der Vorstellung, daß die Funktion des sympathischen Nervensystemes mitverantwortlich für die Symptomatik des CRPS ist, werden diagnostische Sympathikusblockaden durch Lokalanästhetikaapplikation durchgeführt. Beim CRPS der oberen Extremität wird dabei meist eine Blockade des Ganglion Stellatum durchgeführt. Ist die untere Extremität betroffen, kann eine diagnostische Blockade des lumbalen Grenzstranges durchgeführt werden. Durch diese Verfahren ist es möglich, sympathisch unterhaltene Schmerzsyndrome (SMP) von sympathisch unabhängigen Schmerzsyndromen (SIP) zu unterscheiden. Sympathikusblockaden

wirken beim SMP nicht nur schmerzlindernd, sondern können auch autonome und motorische Symptome deutlich verbessern (8). Vor, während und nach der Blockade sollte ein Monitoring der Schmerzsymptomatik, der Hauttemperatur sowie der Hautdurchblutung erfolgen, um den Ausfall der sympathischen Aktivität und damit den Erfolg der durchgeführten Sympathikusblockade zu dokumentieren (90).

1.6 Therapie des CRPS

Die Therapieoptionen in der Behandlung des CRPS werden aufgrund des noch nicht vollständig erforschten pathophysiologischen Verständnisses in der Literatur kontrovers diskutiert. Ein multidisziplinäres Vorgehen ist jedoch von entscheidender Bedeutung (66,73,118). Eine frühe Diagnose ist die Grundvoraussetzung für eine erfolgreiche Behandlung, da das Risiko einer schweren Behinderung der betroffenen Extremität besteht, die letztendlich zur Arbeitsunfähigkeit führen kann (2,16,77,84).

Bei frühzeitigem Therapiebeginn werden sowohl das Ödem als auch der begleitende Spontanschmerz positiv beeinflusst (18). Der Patient sollte über den möglichen Langzeitverlauf der Therapie aufgeklärt werden, welche sich teilweise über Monate oder Jahre erstrecken kann (72).

Nach Brühl et al. könnte eine CRPS-Subgruppen-Differenzierung in vornehmlich vasomotorische Zeichen, neuropathische/sensorische Symptomatik und motorisch/trophische Problematik vorteilhaft für die Therapie-Entscheidung sein (20).

Die alleinige Beseitigung von Druckschmerzen (z.B. aufgrund von Gipsverbänden) kann kausal kurativ für das distale generalisierte Ödem sein und somit die Entwicklung eines CRPS verhindern (18).

1.6.1 Medikamentöse Therapie

Die medikamentöse Therapie orientiert sich an der individuellen Symptomenkonstellation (66). Die Wirksamkeit von nichtsteroidalen Antiphlogistika und Metamizol beim CRPS wurde bisher nicht systematisch untersucht, sie werden jedoch im klinischen Alltag häufig angewendet. Die Wirksamkeit von Opioiden bei neuropathischen Schmerzen ist hingegen durch Studien belegt (118).

Kortikosteroide

Im akuten Stadium der Erkrankung kann eine Kortisonstoßtherapie durchgeführt werden, um die mögliche entzündliche Komponente zu therapieren (8). Die positive Wirkung von Glukokortikoiden konnte in kontrollierten Studien belegt werden. Christensen et al. konnten eine 75%-ige Reduktion der klinischen Symptomatik durch die Applikation von 10 mg Prednisolon dreimal täglich über einen Zeitraum von 12 Wochen zeigen (37).

Antidepressiva und Antikonvulsiva

In der Therapie von neuropathischen Schmerzen haben Antikonvulsiva und Antidepressiva einen hohen Stellenwert. Die Wirksamkeit von Amitriptylin und Desipramin ist bei neuropathischen Schmerzen nachgewiesen (8). Alternativ können Antidepressiva der neueren Generation wie Venlafaxin oder Duloxetin angewendet werden (66). Die wirksame Dosis liegt dabei unter der antidepressiv wirkenden Dosis. Die analgetische Wirkung setzt nach 1-2 Wochen ein. Neben dem Schmerz lassen sich auch Stimmung, Schlaf und eventuelle Ängste positiv beeinflussen (118).

Zu den klassischen Antikonvulsiva in der Therapie neurogener Schmerzen gehört vor allem das Carbamazepin. Die Wirkweise liegt vorwiegend in einer Hemmung der Natriumkanäle, sodass hochfrequente ektope Entladungen vermieden werden (23). Positive Effekte konnten auch für den Kalziumkanalblocker Gabapentin (1) und den erst seit wenigen Jahren auf dem Markt befindlichen spannungsabhängigen Kalziumkanalblocker Pregabalin gezeigt werden (66). Durch Kalziumkanalblocker wird der Einstrom von Kalzium in die Nervenendigung gehemmt. Es resultiert eine verminderte Freisetzung von exzitatorischen Transmittern (z.B. Glutamat).

Vasodilantien

Unter der Vorstellung, die Perfusion zu verbessern, wurden teilweise auch Vasodilatoren (Verapamil, Ketanserin, Pentoxifyphyllin) appliziert (109). Dies stellt jedoch keinen Standard in der CRPS-Therapie dar.

Calcitonin, Bisphosphonate

Calcitonin ist ein Protein, das zur Gruppe der Peptidhormone gehört. In der Therapie von Phantomschmerzen zeigt mehrmals intravenös appliziertes Calcitonin einen

schmerzlindernden Effekt (39). Unter der Vorstellung, daß der Schmerz beim CRPS sympathisch unterhalten wird, stellt Calcitonin ebenfalls eine therapeutische Option dar. Der schmerzlindernde Mechanismus ist noch unklar, wahrscheinlich ist eine direkte zentrale analgetische Wirkung durch Anhebung der Schmerzschwelle aufgrund einer Aktivierung der serotonergen absteigenden Schmerzhemmsysteme (39). Schürmann et al. konnten durch subkutan appliziertes humanes Calcitonin im Hinblick auf die erfassten Parameter (Spontanschmerz, Handkraft, Ödem, bilaterale Temperaturdifferenz, Handfunktion) eine Besserung erzielen. Es zeigte sich jedoch nur beim Ödem ein signifikanter Unterschied im Vergleich zur Kontrollgruppe. Unter der Calcitoninbehandlung kam es jedoch bei 83 % der Patienten zu teils gravierenden, vor allem gastrointestinalen Nebenwirkungen (93).

Eine Schmerz- und Ödemreduktion wurde auch in anderen Studien nach mehrmaligen Calcitonin-Infusionen nachgewiesen (37,66). Diesen Effekt konnten Bickerstaff et al. durch intranasale Calcitonin-Applikation nicht bestätigen (11).

Schmerzreduktion und eine motorische Funktionsverbesserung konnte auch durch die Applikation von Bisphosphonaten per os von Varenna et al. und Adami et al. (Clondronate, Alendronate) erzielt werden (37). Bisphosphonate wirken hemmend auf die Osteoklastenaktivität und somit hemmend auf die Knochenresorption. Bei Osteoporose sowie osteolytischen Knochenmetastasen zeigte sich eine bewegungsabhängige Schmerzlinderung (39).

Freie Radikalfänger

Im akuten Stadium wird unter anderem die intravenöse Therapie mit Mannitol sowie die lokale Applikation von Dimethylsulfoxid-(DMSO)-Salbe angewendet (66,109). DMSO wird in der Pharmakologie als hyperämisierende Trägersubstanz für andere Arzneimittel (z.B. Heparin) benutzt (38). Es wirkt selbst antiphlogistisch und wird zur lokalen Anwendung bei rheumatischen Beschwerden der Muskeln, Sehnen und Gelenke sowie bei Sportverletzungen aufgetragen (78). Zurmon et al. konnten jedoch keine Schmerzreduktion nach 2-monatiger Anwendung einer DMSO-Creme bei CRPS-Patienten feststellen (37).

1.6.2 Nichtmedikamentöse Therapie

Physiotherapie

Physiotherapie stellt einen wichtigen Grundpfeiler in der Therapie des CRPS dar. In der Regel kommen krankengymnastische Übungen zur Verbesserung der Grobmotorik und ergotherapeutische Übungen zur Verbesserung der Feinmotorik, der Funktionsfähigkeit und Koordination zur Anwendung (86). Zur Reduktion des vorhandenen Lymphödems sollte regelmäßig manuelle Lymphdrainage durchgeführt werden. Da jedoch vermehrte Muskularbeit eine vorhandene Entzündungssymptomatik sowie Schmerzen induzieren bzw. verstärken können, sollte die Mobilisierung immer im schmerzfreien Raum erfolgen. Ziel ist eine Verbesserung von Funktion und Beweglichkeit der betroffenen Extremität (66,109).

Befunde aus der Grundlagenforschung zeigen, daß manche Kontrollstrukturen im Gehirn nicht nur durch die Ausführung einer Bewegung, sondern bereits durch deren Vorstellung oder Beobachtung aktiviert werden (48). Aufgrund dieser Tatsache setzte Ramachandran erstmals bei Patienten mit Phantomschmerz die Spiegeltherapie ein (79). Hierbei werden von der nicht betroffenen Extremität ausgeführte Bewegungen oder Reize cerebral so interpretiert, als kämen diese von der betroffenen, kontralateralen Extremität. Aufgrund von Verbesserungen in der Bewegungsqualität schlugen Altschuler et al. die Implementierung der Spiegeltherapie für die neurologische Rehabilitation vor (4). Da unter anderem auch in der Pathophysiologie des CRPS von einer zentralnervösen Genese ausgegangen wird, stellt die Spiegeltherapie eine weitere Option in der Behandlung des CRPS dar (69). Vermutlich kommt es dabei zu einer Aktivierung von Spiegelneuronen im frontalen Kortex, die einen Einfluss auf das Ausführen von Bewegungsprogrammen haben (66,76).

Hochlagerung, Ruhigstellung (ggf. mittels Schienung) und milde kühle, feuchte Umschläge können im akuten, schmerzhaften, ödematösen Stadium durchgeführt werden. Jede zu kräftige bzw. zu anstrengende Muskeltätigkeit kann die Ödembildung fördern und sollte daher vermieden werden (72). Um die Durchblutung v.a. im chronischen, atrophischen Stadium zu verbessern, können kohlendioxidhaltige Bäder mehrmals täglich durchgeführt werden.

Alternative Verfahren

Auch alternative Verfahren werden zum Teil in der Therapie des CRPS eingesetzt. Therapieerfolge durch Akupunktur und Entspannungstechniken (Quigong) sind beschrieben (37). Bei der transkutanen elektrischen Nervenstimulation (TENS) werden elektrische Impulse, die durch die Haut auf das Nervensystem einwirken, appliziert. Melzack und Wall stellten 1965 die Gate control Therapie auf. Diese stellt den theoretischen Hintergrund der TENS-Behandlung dar. Demnach können durch die Stimulation der dicken, schnell leitenden A β -Fasern die Neurone der Substantia gelatinosa aktiviert werden und dadurch die Weiterleitung der Schmerzimpulse von den afferenten nozizeptiven Neuronen zu den aufsteigenden Bahnen im Vorderseitenstrang vermindert werden. Dieses Verfahren kann an der betroffenen und kontralateralen Seite durchgeführt werden (87).

Durch die Durchführung von auf- und absteigenden Bädern können ebenfalls positive Effekte auf die Schmerzsymptomatik erzielt werden (66).

1.6.3 Invasive Verfahren

Auch invasive Verfahren finden in der Therapie des CRPS Einsatz.

Regionale Sympathikusblockaden

Es ist davon auszugehen, daß bis zu 80 % der Patienten mit CRPS einen sympathisch unterhaltenen Schmerz (SMP) aufweisen (86). Zeigt eine diagnostische Blockade (s. Kap. 1.5 Diagnostik) einen positiven Erfolg, sind weitere therapeutische Blockaden gerechtfertigt und indiziert. Tendenziell scheint die Stellatumblockade für die obere bzw. die lumbale Grenzstrangblockade (evtl. Periduralanästhesie) für die untere Extremität der intravenösen regionalen Sympathikolyse (s.u.) mit Guanethidin überlegen zu sein.

Therapieerfolge unter Verwendung unterschiedlichster Lokalanästhetika, Opioide und Coanalgetika (z.B. Clonidin) sind durch zahlreiche Studien belegt (1,53,80,82,116). Nach epiduraler Clonidin-Applikation konnten Rauck et al. eine signifikante Schmerzreduktion nachweisen (37). Dies stellte jedoch keinen Prädiktor hinsichtlich des Langzeitresultates dar (14). Eine pharmakologische Sympathikolyse sollte frühzeitig erfolgen, da der Nutzen im frühen Stadium größer ist. Solange eine

vasospastische Komponente vorherrscht, scheint die medikamentöse Sympathikolyse wirksamer als physikalische Maßnahmen (72).

Intravenöse regionale Sympathikolyse (IVRS)

Eine weitere Therapieoption ist die regionale intravenöse Applikation von Guanethidin oder Dimethylsulfoxid (DMSO). Geertzen et al. zeigten diesbezüglich eine bessere Wirksamkeit von DMSO (43). Andere Untersuchungen zeigten hingegen keinen positiven Effekt hinsichtlich der intravenösen DMSO-Applikation (37). Poplwaski et al. erzielten Erfolge mittels intravenöser Blockaden, bestehend aus Lidocaine und Methylprednisolon (77).

Ganglionäre Opioidapplikation (GLOA)

Eine weitere Möglichkeit, die sympathische Aktivität zu beeinflussen, besteht in der ganglionären lokalen Opioidapplikation an den Grenzstrang (z.B. Buprenorphin). Mit diesem Verfahren wird die sympathische Aktivität nicht blockiert. Vorstellbar ist jedoch eine Modulation des Entladungsmusters der sympathischen Neurone durch an ihrer Oberfläche exprimierten Opioidrezeptoren. Diese risikoärmere Technik hat zum Teil einen vergleichbaren Effekt wie die Sympathikusblockade (8).

Spinal cord stimulation (SCS)

Die Wirksamkeit einer rückenmarksnahen elektrischen Stimulation beim CRPS wird in der Literatur kontrovers diskutiert. In einer Übersichtsarbeit von Turner et al. konnte zwar keine Funktionsverbesserung, jedoch eine Schmerzreduktion an der betroffenen Extremität gezeigt werden (66,106).

Sympathektomie

Kommt es beim chronischen CRPS zu einer Schmerzreduktion durch Sympathikusblockaden, kann eine chirurgische Sympathektomie erwogen werden (86).

Amputation

Als ultima ratio in der Therapie des CRPS bei therapierefraktären Schmerzen sowie nicht akzeptabler motorischer Beeinträchtigung wird in der Literatur die Amputation der betroffenen Extremität beschrieben. Es sind jedoch nur Einzelfälle bekannt (50,55,115).

Vor dem Hintergrund eines zentralnervösen Prozesses mit neuronaler Plastizität stellt dieses Vorgehen in der Schmerzambulanz der LMU jedoch keine Therapieoption dar.

1.6.4 Prävention

Zollinger et al. konnten durch frühzeitige Vitamin C-Applikation eine signifikante CRPS-Inzidenz nach 12 Monaten nachweisen (121). Die perioperative Guanathidine-Injektionen hatte keinen protektiven Effekt (49).

2 Fragestellung und Ziel der Untersuchung

Das klinische Bild des CRPS ist sehr heterogen und unterliegt ausgeprägten Schwankungen im Krankheitsverlauf. Initial scheinen die typischen Zeichen eines inflammatorischen Prozesses führend zu sein. Autonome und trophische Veränderungen treten in unterschiedlichem Ausmaß, vor allem zu Beginn der Erkrankung auf. Im chronischen Stadium können dystrophe und atrophe Gewebsveränderungen zu teils gravierenden Funktionsbeeinträchtigungen und somit zu Einschränkungen des Alltagslebens führen (16,18,66,115). Eine erhebliche Verschlechterung der Heilungsprognose scheint mit dem Übergang in ein chronisches Stadium nach 12 Monaten verknüpft zu sein (45). Die frühzeitige Diagnosestellung und der Beginn einer multimodalen, symptombezogenen Therapie ist von entscheidender Bedeutung für den weiteren Krankheitsverlauf und das Therapieziel einer weitgehenden restitutio ad integrum.

In der Literatur finden sich nur wenige Angaben darüber, wie sich der Krankheitsverlauf in Sensorik, Autonomie, Trophik und Motorik in einem identischen Patientenkollektiv ändert. In einigen Studien mit relativ geringer Fallzahl werden Teilbereiche (z.B. Sudomotorik, Temperaturentwicklung) an prospektiven Patientenkollektiven im Verlauf untersucht (13,14). Die wenigen Studien mit größerer Patientenzahl vergleichen lediglich Patienten mit unterschiedlicher Krankheitsdauer miteinander (16,115).

In der vorliegenden Arbeit werden an einem Patientenkollektiv mit akutem CRPS Typ I der oberen Extremität Veränderungen in Sensorik, Autonomie, Trophik und Motorik prospektiv im Erkrankungsverlauf von 18 Monaten objektiviert.

Die Ergebnisse werden mit denen eines zweiten Patientenkollektives verglichen, in dem die Diagnosestellung CRPS der oberen Extremität durchschnittlich seit 42 Monaten besteht.

Da sich in den letzten Jahren die Anzeichen einer zentralnervösen Genese des CRPS mehren (14,29,41,56), wurde nicht nur die betroffene, sondern auch die kontralaterale Extremität nach den gleichen Kriterien untersucht.

Ziel dieser Arbeit ist es, sensible, autonome, trophische und motorische Veränderungen von Erkrankungsbeginn hin zum chronischen Stadium an der betroffenen und

kontralateralen Extremität zu detektieren, um daraus Hinweise über die letztlich bis heute noch nicht vollständig geklärte Pathophysiologie des CRPS gewinnen zu können.

Die Fragestellung der vorliegenden Arbeit lautet daher :

1. Wie entwickelt sich die sensorische, autonome, trophische und motorische Symptomatik beim CRPS über 18 Monate unter Standardtherapie?
2. Wie ist die Symptomatik der Patienten mit chronischem CRPS im Vergleich zum prospektiv beobachteten Patientenkollektiv mit akutem CRPS?
3. Beschränken sich die Veränderungen im Verlauf des CRPS nur auf die betroffene Extremität oder wirkt sich die Erkrankung auch auf die initial nicht betroffene, kontralaterale Extremität aus?

3 Material und Methoden

3.1 Patientenkollektiv und Patientenrekrutierung

Nach Erstellung des Studiendesigns und nach Zustimmung der Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München wurden 31 Patienten mit akutem CRPS in die prospektive Studie eingeschlossen.

Die Einschlusskriterien in diesem Patientenkollektiv (im folgenden Patientenkollektiv mit akutem CRPS genannt) waren :

- Erfüllung der nach Brühl 1999 revidierten IASP Diagnosekriterien eines CRPS der oberen Extremität (s. Kap. 1.1).
- Beginn der CRPS-Symptomatik in den letzten 4 Monaten.

Daneben wurden 277 Patienten, die sich in den letzten 5 Jahren aufgrund eines CRPS der oberen Extremität in unserer Schmerzambulanz einer Behandlung unterzogen hatten, schriftlich gebeten, an einer Untersuchung zur Evaluation der Symptomatik des chronischen CRPS teilzunehmen. 118 Patienten erklärten sich hierzu bereit.

Die Einschlusskriterien in diesem Patientenkollektiv (im folgenden Patientenkollektiv mit chronischem CRPS genannt) waren :

- Erfüllung der IASP-Kriterien bzw. der nach Brühl 1999 revidierten IASP Diagnosekriterien eines CRPS der oberen Extremität.
- Beginn der CRPS-Symptomatik vor 12 Monaten oder früher.

Alle Patienten wurden vor Einholung ihrer Zustimmung genau über den Untersuchungsablauf, die Zielsetzung und den Ablauf der Studie sowohl mündlich als auch schriftlich aufgeklärt. Nach einer ausreichend eingeräumten Bedenkzeit gaben 31 Patienten mit akutem CRPS und 118 Patienten mit chronischem CRPS ihre schriftliche Einwilligung zur Studienteilnahme ab. Auf die Freiwilligkeit sowie den jederzeit möglichen Studienabbruch ohne nachteilige Auswirkung auf die weitere Therapie wurde explizit hingewiesen.

Die Untersuchungen fanden im Einklang mit den Grundsätzen der Deklaration von Helsinki (zuletzt noveliert 2002 in Washington) statt.

Nach 17 Monaten wurden alle 31 Patienten mit akutem CRPS schriftlich und telefonisch gebeten, an der Zweituntersuchung nach 18 Monaten teilzunehmen. 18 Patienten wurden daraufhin vorstellig. 13 Patienten nahmen aus uns nicht bekannten, persönlichen Beweggründen nicht mehr an der Zweituntersuchung teil.

3.2 Studienort

Alle Patienten wurden in einem eigens dafür vorgesehenen, klimatisierten Untersuchungszimmer der Schmerzambulanz des Klinikums Großhadern der LMU untersucht. Die Raumtemperatur wurde zuvor gemessen, dokumentiert und lag bei allen Untersuchungen zwischen 24 °C und 26 °C.

3.3 Studienablauf

Nach einem ausführlichen Anamnesegespräch, der Erstuntersuchung, der Diagnosestellung, der Einwilligung in die Studie sowie der eingeleiteten spezifischen Therapie wurde mit dem Patienten eine zeitnahe Wiedervorstellung vereinbart. Bei dieser wurden alle nun folgenden Untersuchungsvorgänge erklärt. Der Untersuchungsbeginn erfolgte frühestens 30 Minuten nach Betreten des Studienraumes. Somit konnte sich der Patient und die betroffene Hand an die Raumtemperatur anpassen.

3.4 Datenanalyse

Die erhobenen demographischen und klinischen Daten wurden in einem Statistikprogramm (SPSS 16) der Firma SPSS (Chicago, USA) dokumentiert und ausgewertet. Die Messparameter und klinischen Merkmale wurden deskriptiv beurteilt. Für die Auswertung von intervall-skalierten Daten wurde der t-Test für verbundene Stichproben, für kategoriale Variablen der Wilcoxon-Test verwendet. Der Test auf

Normalverteilung wurde mittels Kolmogoroph-Smirnov's Test durchgeführt. Die statistische Signifikanz wurde bei $p < 0,05$ festgelegt. Die Grafiken wurden mit dem Grafikprogramm „SigmaPlot 10“ der Firma SYSTAT Software GmbH (Erkrath, Deutschland) erstellt.

3.5 Untersuchung der Patienten

Die Untersuchung erfolgte mittels eines standardisierten Handuntersuchungsbogens. Dieser wurde speziell für Patienten mit CRPS der oberen Extremität von den Mitarbeitern der Schmerzambulanz des Klinikums Großhadern entwickelt und schloss die Untersuchung von Trophik, Sensibilität, Schmerzintensität/-lokalisierung, Motorik und Kraft der betroffenen (erkrankten) und kontralateralen (gesunden) Hand ein. Dokumentiert wurden weiterhin das Datum des auslösenden Ereignisses (sofern eruierbar), Beginn der CRPS-Symptomatik, Datum der Diagnosestellung, Händigkeit des Patienten sowie das Untersuchungsdatum. Die Handkraft wurde mittels eines Newtonmeters objektiviert. Die aktuelle Hauttemperatur beider Handrücken wurde mit einem Infrarothermometer bestimmt. Die Ödemmessung erfolgte indirekt mittels Handvolumetrie.

3.5.1 Untersuchung der sensorischen Symptomatik

3.5.1.1 Taktile Hypästhesie, mechanische Hyperalgesie und mechanisch-dynamische Allodynie

Durch leichte Berührung mit den Fingern des Untersuchers an der gesamten oberen Hand wurde das Vorhandensein einer *taktilen Hypästhesie* überprüft.

Mit einem standardisierten 256 mN Pin-Prick des Deutschen Forschungsverbundes Neuropathischer Schmerz wurde die Spitz-Stumpf-Diskrimination getestet und das Vorhandensein einer *mechanischen Hyperalgesie* (schmerzhafte Reize werden im Vergleich zur Gegenseite als verstärkt schmerzhaft empfunden) notiert.

Zur Bestimmung einer mechanisch-dynamischen Allodynie wurde an der betroffenen und kontralateralen Hand die Berührungsempfindlichkeit des Patienten mit einem Zobelpinsel getestet (84). Es wurde besonders auf das Vorhandensein einer

mechanisch-dynamischen Allodynie (ein nicht schmerzhafter Reiz wird als schmerzhaft empfunden) geachtet.

Dokumentiert wurde jeweils das Vorhandensein bzw. Fehlen der jeweiligen Symptomatik an der betroffenen und kontralateralen Extremität.

3.5.1.2 Schmerzsymptomatik

Der Patient wurde gebeten, vorhandene *Ruheschmerzen* anhand einer visuellen Analogskala (VAS) von 0 bis 10 (ganze Zahlen), wobei 0 keinen Schmerz und 10 den maximal vorstellbaren Schmerz darstellen soll, anzugeben. Es wurden jeweils die Angaben in ganzen Zahlen für die betroffene und kontralaterale Hand dokumentiert.

Weiterhin wurden vorhandene *Belastungsschmerzen* der Hände, *Ellbogengelenk-* und *Schultergelenkschmerzen* an der betroffenen und kontralateralen Extremität dokumentiert (vorhanden/nicht vorhanden). Standardisierte Belastungsreize wurde hierbei nicht durchgeführt. Die erhobenen Daten sind rein subjektiv auf die unterschiedlichen Belastungssituationen im Alltag zurückzuführen. Eine Objektivierung der Schmerzintensität war somit nicht möglich.

3.5.2 Untersuchung der autonomen und trophischen Symptomatik

3.5.2.1 Temperatur

Zur Temperaturmessung wurde ein Infrarotthermometer mit Laser und 20:1-Optik Proscan®510 (Dostmann electronic GmbH, Wertheim-Reicholzheim, Deutschland) verwendet. Der Messbereich des Thermometers liegt zwischen -32 °C und $+510\text{ °C}$. Die Systemgenauigkeit beträgt $\pm 1\%$ zwischen 1 °C bis 510 °C . Die gemessene Temperatur wird mit einer Genauigkeit von $1/10\text{ °C}$ auf einem Display angezeigt. Die Ansprechzeit beträgt 0,3 Sekunden. Der Emissionsgrad beträgt 0,1 – 1,0. Der Messbereich wird mittels eines Lasers ($<1\text{mW}$, Klasse Iia, Strahlengang mit 9mm Offset) angezeigt. Diese Daten gelten für eine Umgebungstemperatur von 0 °C bis 50 °C .

Der Patient musste sich vor Durchführung des Tests mindestens 30 Minuten im Raum aufhalten. Die Raumtemperatur wurde mittels eines TFA-Raumthermometers ermittelt. Diese betrug zwischen 24 °C und 26 °C . Die Toleranz des Thermometers liegt bei \pm

0,7 °C im Bereich von 0 °C bis 50 °C. Der Patient wurde gebeten, beide Hände mit der Handfläche nach unten vor sich auf den Tisch zu legen. Es durften weder kalte noch warme Gegenstände berührt werden. Der Untersucher markierte die Messpunkte mit einem Kugelschreiber. Die Punkte lagen an beiden Händen auf der dorsalen Seite der Hand, auf Höhe der Mitte des 3. Metacarpalknochens, von sichtbaren Venen und Haaren entfernt. Das Infrarotthermometer wurde in einem Winkel von 90° zur Haut gehalten. Die Durchführung der Untersuchung erfolgte in zeitlich dichter Abfolge. Die Hautoberfläche musste trocken und sauber sein. Bei starker Behaarung wurde eine Rasur durchgeführt, da sich bei zu starker Behaarung unkorrekte Messwerte ergeben. Dies ist zurückzuführen auf die Tatsache, daß sich die Oberfläche aus „warmer Hautoberfläche“ sowie einem unbekanntem Anteil an „kalter Behaarung“ zusammensetzt. Es wurde in einem Abstand von 4 cm gemessen. Jeder Untersuchungspunkt wurde jeweils dreimal gemessen. Die Absolutwerte wurden notiert und gemittelt. Danach wurde die Differenz zwischen der kontralateralen dorsalen Seite berechnet.

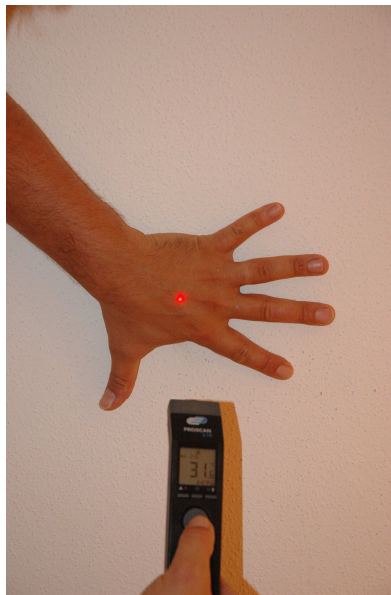


Abb. 2 Infrarot-Thermographie

3.5.2.2 Ödem und Handvolumetrie

Durch Inspektion der oberen Extremität beidseits wurde das Vorhandensein eines Ödems deskriptiv beurteilt und als vorhanden bzw. nicht vorhanden dokumentiert.

Die Objektivierung eines Ödems wurde mittels Handvolumetrie durchgeführt. Dieses Verfahren stellt in der Literatur ein gängiges Verfahren dar (7,11,118). Das Handvolumeter (Abb. 17) ist ein nach oben geöffneter Quader mit einer Grundfläche von 14 cm x 14 cm und einer Höhe von 35 cm. Auf einer Höhe von 30 cm befindet sich eine Ausgusstülle. Bis zur Höhe der Ausgusstülle kann das Handvolumeter mit 5,88 Litern Wasser befüllt werden (14 cm x 14 cm x 30 cm). Das Gefäß wurde von den Mitarbeitern der Medizintechnik des Klinikums Großhadern aus transparentem Acrylglas angefertigt. Auf einer Höhe von 15 cm wurde ein Acrylstab mit einem Durchmesser von 1,5 cm befestigt. Dieser dient als Handauflagefläche. Das Handvolumeter muss bei der Durchführung der Untersuchung auf einer geraden Oberfläche stehen. Es wird mit Leitungswasser gefüllt, welches eine Temperatur von 24 °C bis 26 °C aufweist, bis Wasser aus der Ausgusstülle fließt. Nach Sistieren des Wasserflusses aus der Ausgusstülle und glatter Wasseroberfläche wird der Patient gebeten, Schmuck und Kleidung der zu untersuchenden Extremität abzulegen. Die Untersuchung beginnt mit der nicht erkrankten Hand. Dem Patienten wird der Untersuchungsvorgang mit folgenden Worten erklärt :

„Dies ist eine Untersuchung zur Bestimmung des Volumens ihrer Hand. Tauchen sie bitte gleich auf mein Kommando ihre leicht gespreizte Hand langsam in den Behälter ein. Der Daumen der Hand sollte dabei auf den Ausgang der Ausgusstülle zeigen. Berühren sie beim Eintauchen nicht die Seitenwände des Behälters. Tauchen sie die Hand so tief ein, bis ihr Handzwischenraum zwischen dem Mittel- und dem Zeigefinger leichten Kontakt mit der eingebauten Querstange hat. Wenn sie Kontakt mit der Querstange haben, lassen sie ihre Hand auf der Stange ruhen. Halten sie die Hand ruhig in dieser Position und bewegen sie sie nicht mehr. Erst wenn der Wasserausfluss aus der Ausgusstülle stoppt und der Messzylinder von mir entfernt wurde, können sie ihre Hand aus dem Gefäß herausnehmen.“

Die Untersuchung wird in für den Patienten bequemer, stehender Position durchgeführt. Das während der Untersuchung aus der Ausgusstülle austretende Wasser wird mit einem 500 Milliliter Messzylinder aufgefangen. Danach wird es in einen 100 Milliliter

Messzylinder mit 2 Milliliter-Inkrementen fraktioniert umgefüllt. Das gemessene Gesamtvolumen entspricht dem zuvor eingetauchten Extremitätenvolumen. Dieses wird in Milliliter notiert. Dieses Vorgehen wird mit der betroffenen Hand wiederholt. Die Differenz der gemessenen Volumina wird auf dem Untersuchungsbogen notiert.

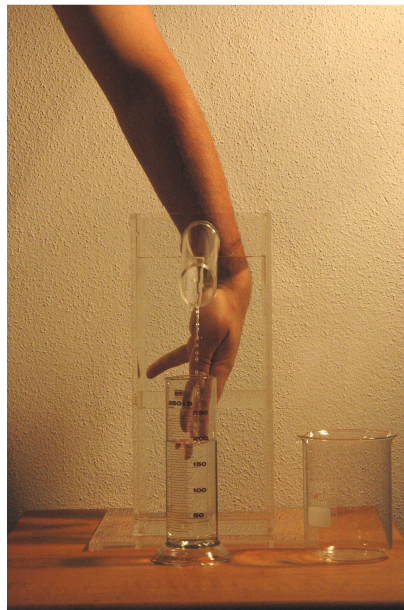


Abb. 3 Handvolumetrie

3.5.2.3 Sudomotorik

Eine vermehrte bzw. verminderte *Schweißsekretion* der dorsalen und palmaren Handfläche wurde durch Bestreichen mit den Fingern des Untersuchers deskriptiv (vorhanden/nicht vorhanden) beurteilt. Eine fühlbare Seitendifferenz zwischen betroffener und kontralateraler Extremität wurde dokumentiert

3.5.2.4 Nagel-/Haarwachstumsstörung, Glanzhaut, Hautfarbe

Durch genaue Inspektion der oberen Extremität beidseits konnten ein gestörtes (vermehrtes/vermindertes) *Fingernagelwachstum*, *Haarwachstum*, eine *Glanzhaut* sowie eine Störung der *Hautfarbe* deskriptiv diagnostiziert und dokumentiert werden.

3.5.3 Untersuchung der Kraft und Motorik

3.5.3.1 Kraft

Die Messung der Hand-/Fingerkraft beider Hände erfolgte mit einem digitalen Newtonmeter (CT 3001, Fa. CITEC®, Haren, Holland, Messbereich 0 bis 500 Newton, Genauigkeit der Messzelle 0,1 %, Genauigkeit des Displays 0,1 %, Gewicht 250 Gramm). Vor Beginn der Untersuchung wurde dem Patienten der Untersuchungsvorgang erklärt und beispielhaft vorgeführt. Zuerst wurde mit Hilfe eines Fingerapplikators die maximale Kraftentwicklung bei Durchführung des Pinzettengriffes (Abb. 4), danach die Kraftentwicklung im Dreipunktgriff (Abb. 5) gemessen. Abschließend wurde mit einem Armapplikator die maximale Kraftentwicklung beim Faustschluss (Abb. 6) objektiviert. Es wurde zuerst die nicht erkrankte/gesunde Hand untersucht. Insgesamt wurden jeweils drei Messdurchgängen im Pinzettengriff, Dreipunktgriff und Faustschluss beider Hände durchgeführt. Die Ergebnisse wurden in Newtonmeter (10 Newton entsprechen 1,012 Kilopound [kp], 1 kp entspricht $9,806 \text{ kg} \times \text{m/s}^2$) dokumentiert und gemittelt. Die jeweilige Kraftdifferenz zur kontralateralen Hand wurde errechnet (s. Kap. Ergebnisse).



Abb. 4 Pinzettengriff



Abb. 5 Dreipunktgriff



Abb. 6 Faustgriff

3.5.3.2 Fingerbeweglichkeit

Der *Fingerkuppe-Hohlhand-Abstand (FHA)* ist definiert als Abstand der Fingerkuppe des am schlechtesten zu flektierenden Fingers zur Hohlhand bei Versuch, den kompletten Faustschluss durchzuführen (Abb. 8).

Das *Oppositionsdefizit (OD)* ist definiert als Abstand zwischen Daumenkuppe und Kleinfingerkuppe beim Versuch, diese einander berühren zu lassen (Abb. 7).

Die *Handspanne (HS)* ist definiert als Abstand zwischen Daumenfingerkuppe und Kleinfingerkuppe bei maximal gespreizter, planer Handfläche (Abb. 9).

FHA, OD und HS wurden in Zentimetern (cm) unter Angabe der ersten Dezimalstelle sowohl an der betroffenen als auch an der kontralateralen Hand gemessen und dokumentiert.



Abb. 7 Oppositionsdefizit-



Abb. 8 Fingerkuppen-
Hohlhandabstand

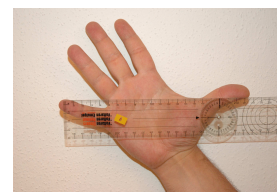


Abb. 9 Handspanne

3.5.3.3 Bewegungsumfang in Freiheitsgraden

Die *Daumenabduktion* (Abb. 10) zur Palmarebene sowie die *Handgelenkextension* (Abb. 11) und *-flexion* (Abb. 12) wurden nach der Neutral-Null-Methode mit einem standardisierten Winkelmesser (Fa. Bauerfeind, Zeulenroda-Triebes) bestimmt und für die betroffene und kontralaterale Seite in ganzen Grad (°) dokumentiert.

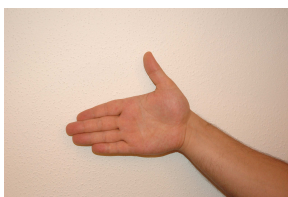


Abb. 10
Daumenabduktion

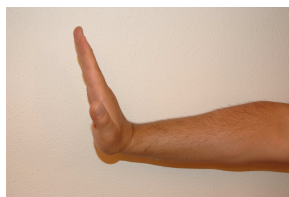


Abb. 11
Handgelenkextension

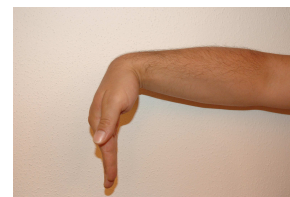


Abb. 12
Handgelenkflexion

3.5.3.4 Kleiner und großer Faustschluss

Die Möglichkeit des *kleinen Faustschlusses* wurde definiert als vollständige Flexion in den distalen (90°) und proximalen Interphalangealgelenken (Abb. 13).

Der *große Faustschluss* wurde definiert als vollständige Flexion in den Metakarpophalangealgelenken (90°) (Abb. 14).

Es wurde zwischen Möglichkeit und Einschränkung unterschieden und die jeweiligen Untersuchungsergebnisse für die betroffene und kontralaterale Hand dokumentiert.



Abb. 13 Kleine Faust



Abb.14. Große Faust

3.5.3.5 Fingerextension, Unterarmpronation/-supination

Die Überstreckung in den Metakarpophalangealgelenken (normal bis 10° möglich) wird als *Fingerextension* bezeichnet. Dokumentiert wurde die Möglichkeit bzw. Einschränkung dieser Funktion an beiden Händen (Abb. 15).

Die vollständig mögliche (90°) bzw. eingeschränkte *Pronation* und *Supination* im Unterarm beider Extremitäten wurde als möglich bzw. eingeschränkt dokumentiert. (Abb. 16 und Abb. 17).



Abb. 15
Fingerextension

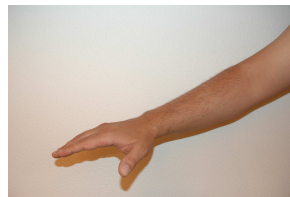


Abb. 16
Unterarmpronation

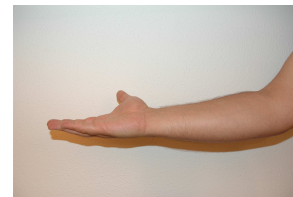


Abb. 17
Unterarmsupination

3.5.3.6 Schürzen-/Hinterhauptsgriff

Der *Schürzen-* bzw. *Hinterhauptsgriff* wurde definiert als Berührung der Fingerkuppen beider Hände auf Höhe der dorsalen lumbalen bzw. dorsalen zervikalen Wirbelsäule (Abb. 18 und Abb. 19).

Die Möglichkeit bzw. Einschränkung dieser Bewegungsausführung wurde im Seitenvergleich dokumentiert.



Abb. 18 Schürzengriff



Abb. 19 Hinterhauptsgriff

3.6 Durchgeführte Standardtherapie der Patienten mit CRPS

Alle 31 Patienten mit akutem CRPS wurden nach einem standardisierten Therapieregime behandelt. Bis zum Abklingen des Ödems wurde manuelle Lymphdrainage verordnet. Krankengymnastik und Ergotherapie wurden nach Ermessen des behandelnden Physiotherapeuten weitergeführt. Die medikamentöse Therapie basierte auf dem WHO-Stufen-Schema. Neben nichtsteroidalen Antiphlogistika (z.B. Diclofenac) wurden auch die bei neuropathischen Schmerzsyndromen gängigen Koanalgetika Amitriptylin (Antidepressivum; 25–75 mg pro Tag) und Gabapentin (Antikonvulsiva; 900-2700 mg pro Tag) appliziert. Konnte dadurch keine adäquate Schmerzlinderung erzielt werden (Schmerzintensität > NRS 4/10), wurden gemäß dem WHO-Stufen-Schema schwach wirksame Opioide (Tramadol 200-600mg retard pro Tag oder Tilidin/Naloxon 200/16-600/48 mg retard pro Tag) ergänzt. Zu dieser, für alle Patienten identischen Basistherapie, wurden bei einigen Patienten nach Maßgabe des jeweiligen Therapeuten zusätzlich verschiedene, CRPS-spezifische Therapien eingesetzt. 14 Patienten erhielten Calzitonin hauptsächlich als Nasenspray. 6 Patienten unterzogen sich einer Stellatumblockade und 2 Patienten erhielten eine intravenöse regionale Sympathikolyse mit Guanethidin. Ein Patient wurde zusätzlich mittels GLOA des Ganglion Stellatum therapiert. Die Dosierung aller empfohlenen Medikamente erfolgte nach Einschätzung des behandelnden Facharztes.

Aufgrund des Studiendesigns konnte die Therapie der Patienten mit chronischem CRPS nicht kontrolliert durchgeführt werden. Diese Patienten erhielten jedoch alle eine medikamentöse, krankengymnastische und ergotherapeutische Behandlung gemäß den Standards der Schmerzambulanz des Klinikums Großhadern. Diese war der Therapie des Patientenkollektivs mit akutem CRPS ähnlich.

4 Ergebnisse

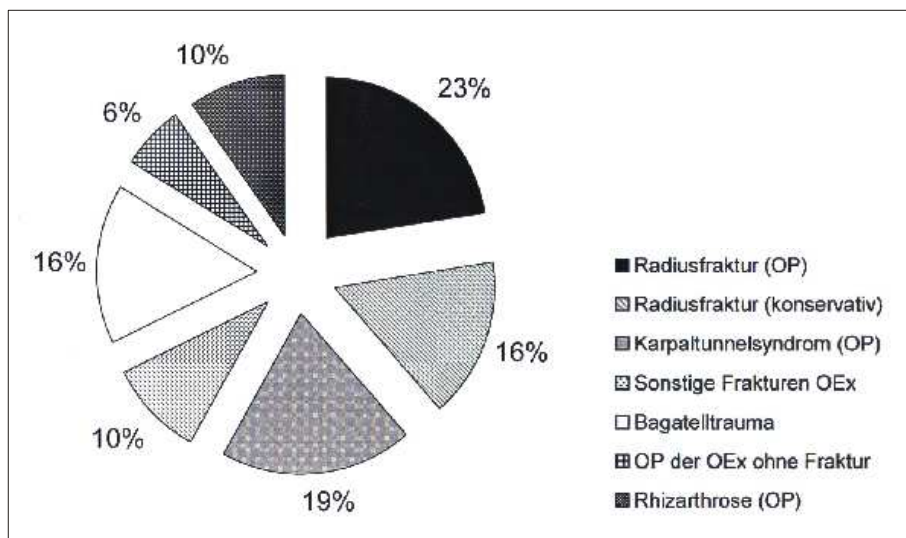
Alle erhobenen Daten zeigten eine Normalverteilung. Kategorial untersuchte Merkmale werden im Folgenden prozentual als pathologische Auffälligkeiten zur Gesamtzahl des jeweiligen Patientenkollektivs und als Absolutwert angegeben, intervallskalierte Daten hingegen als Mittelwert \pm Standardfehler des Mittelwertes (MW \pm SEM).

4.1 Demographische Daten

4.1.1 Akutes CRPS

In die Studie wurden insgesamt 31 Patienten mit akutem CRPS Typ I der oberen Extremität eingeschlossen. 27 (87,1 %) dieser Patienten waren weiblichen, 4 (12,9 %) Patienten männlichen Geschlechtes. Das mittlere Alter betrug $54,6 \pm 1,1$ Jahre. Der jüngste Patient war 32 Jahre, der älteste Patient 80 Jahre alt. 25 (80 %) Patienten waren Rechtshänder, ein Patient (3 %) Linkshänder und 2 Patienten beidhändig (6,1 %). Bei drei Patienten wurde die Händigkeit nicht erfasst. Bei 18 Patienten (58,1%) lag ein CRPS an der rechten, bei 13 Patienten (41,9 %) an der linken oberen Extremität vor.

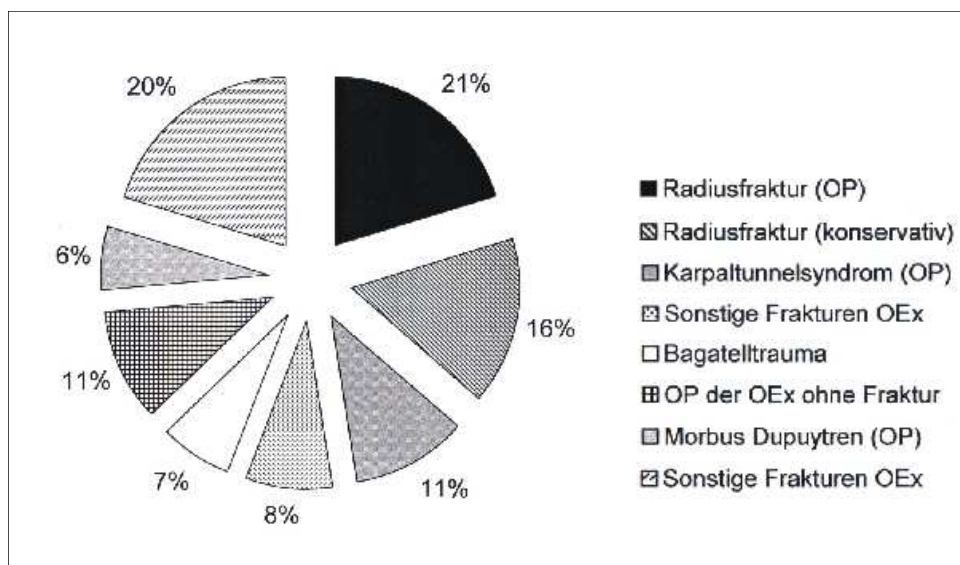
Die mittlere Erkrankungsdauer zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung lag bei $2,3 \pm 0,9$ Monaten (ca. 9 ± 4 Wochen). Zur Reevaluation nach 18 Monaten wurden 17 Patienten vorstellig. Die Ätiologie des CRPS ist in Grafik 1 dargestellt.



Grafik 1 Ätiologie des CRPS im akuten Patientenkollektiv (n = 31); OP = Operation, OEx = obere Extremität

4.1.2 Chronisches CRPS

Es wurden insgesamt 118 Patienten mit einem chronischen CRPS untersucht. 91 (77,1 %) dieser Patienten waren weiblichen, 27 (22,9 %) männlichen Geschlechtes mit einem durchschnittlichen Alter von $58,1 \pm 12,3$ Jahren. Der jüngste Patient war zum Untersuchungszeitpunkt 20 Jahre, der älteste Patient 84 Jahre alt. Die durchschnittliche Dauer der Erkrankung betrug zum Untersuchungszeitpunkt $41,9 \pm 22,7$ Monate. 102 Patienten (86,4 %) waren rechts-, 8 Patienten (6,8 %) links- und 7 Patienten (5,9 %) beidhändig. Zu einem Patienten fehlen Angaben über die Händigkeit. Bei 62 Patienten (52,5 %) lag ein CRPS an der rechten oberen Extremität, bei 56 Patienten (47,5 %) an der linken oberen Extremität vor. Die Ätiologie des CRPS ist in Grafik 2 dargestellt.



Grafik 2 Ätiologie des CRPS im chronischen Patientenkollektiv (n = 118); OP = Operation, OEx = obere Extremität

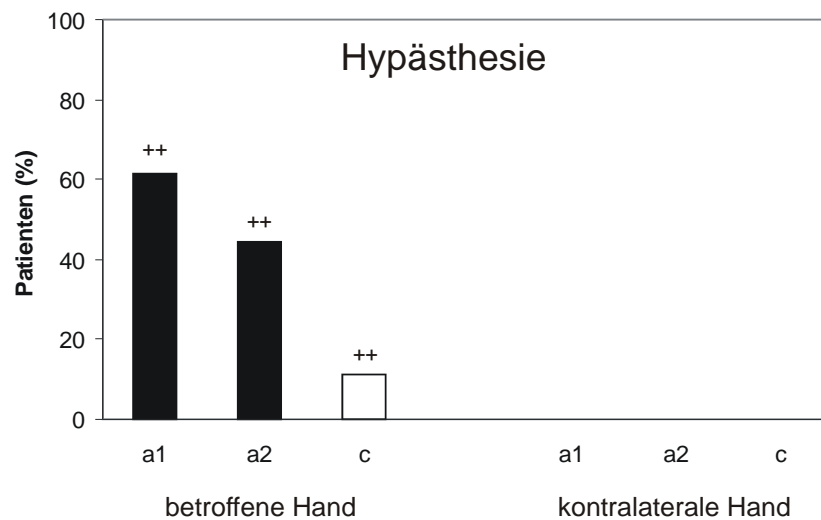
4.2 Sensorische Symptomatik

4.2.1 Hypästhesie

Bei Erstvorstellung lag bei 19 Patienten (61,3 %) mit akutem CRPS an der betroffenen Extremität eine taktile Hypästhesie vor, welche bei Wiedervorstellung noch bei 8 Patienten (44,4 %) nachweisbar war. Der Rückgang der Hypästhesie war jedoch statistisch nicht signifikant ($p = 0,18$). Im Gegensatz hierzu zeigte sich bei Patienten mit

chronischem CRPS bei 13 Patienten (11,1 %) eine taktile Hypästhesie an der betroffenen Extremität. An der kontralateralen Seite lag bei Patienten mit akutem CRPS zu keinem Zeitpunkt eine taktile Hypästhesie vor, und lediglich ein Patient mit chronischem CRPS wies an dieser Seite eine taktile Hypästhesie auf.

Patienten mit chronischem CRPS wiesen eine signifikante taktile Hypästhesie an der betroffenen Extremität im Vergleich zur Gegenseite auf ($p = 0,001$) (siehe Grafik 3).



Grafik 3 Hypästhesie zu Beginn (a1), nach 18 Monaten (a2) sowie im chronischen (c) CRPS-Stadium; ++ $p < 0,01$ zu kontralateral

4.2.2 Hyperalgesie

Eine Hyperalgesie lag bei Erstvorstellung bei Patienten mit akutem CRPS bei 25 Patienten (80,6 %) an der betroffenen Extremität vor, diese wiesen noch 5 Patienten (27,8%) bei Wiedervorstellung auf.

Der Anteil der Patienten mit chronischem CRPS und Hyperalgesie an der betroffenen Extremität lag mit 29,1 % (34 Patienten) höher als bei der Verlaufbeobachtung der akuten CRPS Patienten.

An der kontralateralen Extremität zeigte sich bei Patienten mit akutem CRPS keine Hyperalgesie bei Erstvorstellung, jedoch bei 2 Patienten (11,1 %) nach 18 Monaten. Auch in der Gruppe der chronischen CRPS Patienten lag eine Hyperalgesie bei 2 Patienten (1,7%) an der kontralateralen Extremität vor.

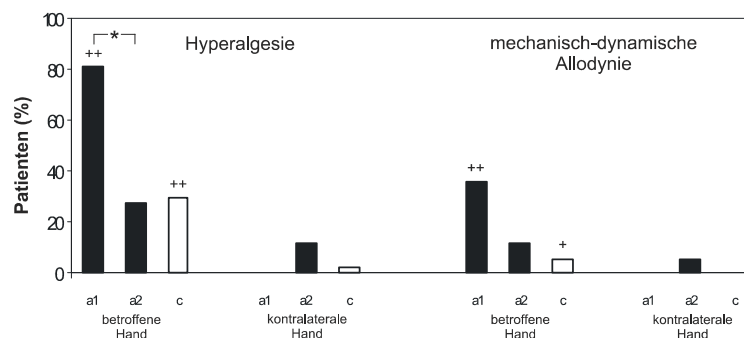
Der Anteil der Patienten mit akutem CRPS und Hyperalgesie an der betroffenen Extremität nahm im Verlauf signifikant ab ($p = 0,03$) und war zum Zeitpunkt der Wiedervorstellung gegenüber der kontralateralen Hand nicht mehr erhöht ($p = 0,18$). Patienten mit chronischem CRPS litten jedoch vermehrt an einer Hyperalgesie der betroffenen Extremität ($p = 0,00$) (siehe Grafik 4).

4.2.3 Mechanisch dynamische Allodynie

Bei Erstvorstellung lag bei 11 Patienten (35,5 %) mit akutem CRPS an der betroffenen Extremität eine mechanisch dynamische Allodynie vor. Diese war bei Wiedervorstellung noch bei 2 Patienten (11,1 %) zu diagnostizieren. An der kontralateralen Seite wies bei Patienten mit akutem CRPS bei Wiedervorstellung ein Patient (5,6 %) eine mechanisch-dynamische Allodynie auf, wohingegen keine Allodynie an der kontralateralen Seite bei Erstvorstellung zu diagnostizieren war.

Ebenfalls wurde keine Allodynie bei Patienten mit chronischem CRPS an der kontralateralen Seite festgestellt, jedoch bei 6 Patienten (5,1%) an der betroffenen Extremität.

Die Allodynie nahm im Verlauf an der betroffenen Extremität bei Patienten mit akutem CRPS nicht ab ($p = 0,32$) und war bei Patienten mit chronischem CRPS an der betroffenen Hand signifikant häufiger ($p = 0,014$) (siehe Grafik 4).



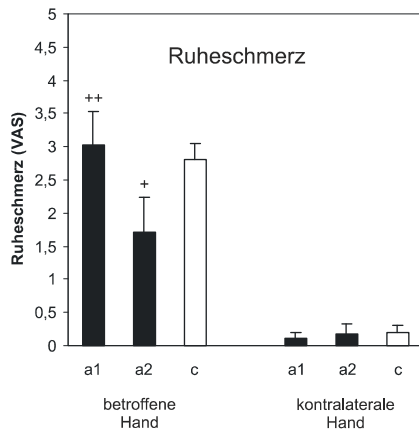
Grafik 4 Hyperalgesie und mechanisch-dynamischer Allodynie zu Beginn (a1), nach 18 Monaten (a2) sowie im chronischen (c) CRPS-Stadium; * $p < 0,05$; ++ $p < 0,05$ /+ $p < 0,01$ zu kontralateral

4.2.4 Ruheschmerz

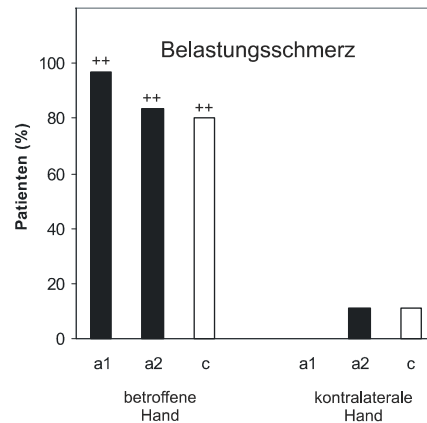
Patienten mit akutem CRPS gaben einen durchschnittlichen Ruheschmerz von NRS $3,0 \pm 0,5$ bei Erstvorstellung und NRS $1,7 \pm 0,5$ bei Wiedervorstellung an der betroffenen

Extremität an. Der Ruheschmerz in der Gruppe der chronischen CRPS Patienten lag mit NRS $2,8 \pm 0,3$ an der betroffenen Extremität dazwischen. Der durchschnittliche Ruheschmerz lag sowohl in der Gruppe der akuten als auch chronischen CRPS Patienten an der kontralateralen Seite zu jedem Zeitpunkt unter NRS 0,2.

Der Ruheschmerz nahm bei Patienten mit akutem CRPS im Verlauf an der betroffenen Extremität nicht signifikant ab ($p = 0,65$). Die betroffene Extremität war bei Zweitvorstellung gegenüber der kontralateralen Hand schmerzhafter ($p = 0,05$). Patienten mit chronischem CRPS wiesen signifikant größere Schmerzen an der betroffenen Extremität auf ($p = 0,00$) (siehe Grafik 5).



Grafik 5 Ruheschmerz zu Beginn (a1), nach 18 Monaten (a2) sowie im chronischen (c) CRPS-Stadium; MW \pm SEM; + $p < 0,05$ /++ $p < 0,01$ zu kontralateral



Grafik 6 Belastungsschmerz zu Beginn (a1), nach 18 Monaten (a2) sowie im chronischen (c) CRPS-Stadium; ++ $p < 0,01$ zu kontralateral

4.2.5 Belastungsschmerz

Bei Erstvorstellung schilderten 30 Patienten (96,8 %), bei Wiedervorstellung 15 Patienten (83,3 %) mit akutem CRPS belastungsabhängige Schmerzen an der betroffenen Extremität. Auch 80,3 % (94 Patienten) der Patienten mit chronischem CRPS wiesen belastungsabhängige Schmerzen an der betroffenen Extremität auf.

Patienten mit akutem CRPS gaben bei Erstvorstellung keinen belastungsabhängigen Schmerz an der kontralateralen Seite an, dieser war jedoch bei 2 Patienten (11,1 %) nach 18 Monaten vorhanden. Ebenfalls 11,1 % der Patienten (13 Patienten) mit chronischem CRPS litten an belastungsabhängigen Schmerzen der kontralateralen Extremität.

Bei Patienten mit akutem CRPS kam es im Verlauf zu keiner signifikanten Abnahme der Schmerzen bei Belastung ($p = 0,08$). Diese waren bei Patienten mit chronischem CRPS signifikant häufiger an der betroffenen Hand zu erheben ($p = 0,00$, $n = 117$) (siehe Grafik 6).

4.2.6 Ellbogengelenkschmerz

16 Patienten (51,6 %) mit akutem CRPS gaben bei Erstvorstellung und 8 Patienten (44,4 %) bei Wiedervorstellung Schmerzen im Ellbogengelenk der betroffenen Extremität an. Patienten mit chronischem CRPS hatten in 47,9 % der Fälle (56 Patienten) Ellbogengelenkschmerzen an der betroffenen Seite.

Das kontralaterale Ellbogengelenk war in der Patientengruppe mit akutem CRPS zu beiden Untersuchungszeitpunkten bei einem Patienten (3,2 %/5,6 %) und bei Patienten mit chronischem CRPS in 5,9 % ($n = 7$) schmerzhaft.

Es kam zu keiner signifikanten Reduktion der Ellbogengelenkschmerzen bei Patienten mit akutem CRPS an der betroffenen Extremität im Verlauf ($p = 1,0$). Dieses Gelenk war in der Gruppe der chronischen CRPS Patienten an der betroffenen Seite signifikant schmerzhafter ($p = 0,00$) (siehe Grafik 7).

4.2.7 Schultergelenkschmerz

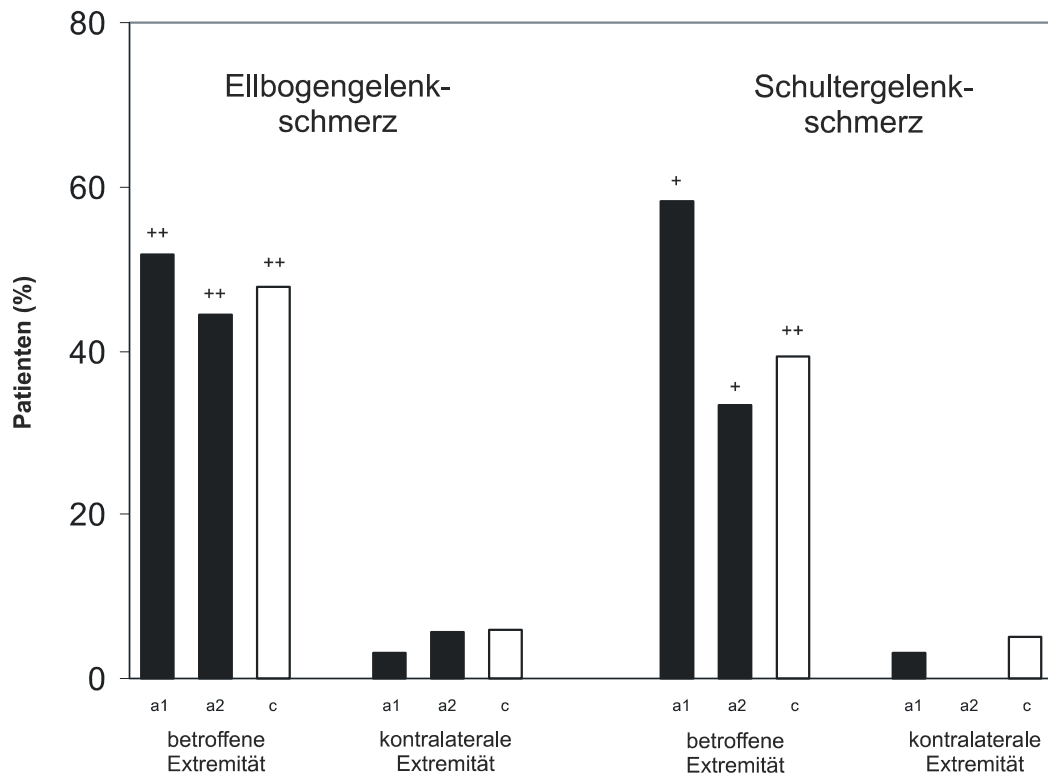
Die Inzidenz von Schultergelenkschmerzen ist mit der der Ellbogengelenkschmerzen in beiden Patientenpopulationen vergleichbar.

Bei Erstvorstellung litten 18 Patienten (58,1 %), bei Wiedervorstellung 6 Patienten (33,3 %) mit akutem CRPS an einem schmerzhaften Schultergelenk. Patienten mit chronischem CRPS gaben in 39,3 % (46 Patienten) Schmerzen in diesem Gelenk an der betroffenen Extremität an.

Das kontralaterale Schultergelenk war in der Patientengruppe mit akutem CRPS lediglich bei einem Patienten (3,1 %) zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung schmerzhaft. 6 Patienten (5,1 %) mit chronischem CRPS gaben Schmerzen im kontralateralen Schultergelenk an.

Im Verlauf kam es bei Patienten mit akutem CRPS zu keiner signifikanten Schmerzreduktion im Schultergelenk der betroffenen Extremität ($p = 0,32$). Patienten

mit chronischem CRPS wiesen signifikant häufiger Schultergelenkschmerzen an der betroffenen Extremität auf ($p = 0,00$) (siehe Grafik 7).



Grafik 7 Ellbogen- und Schultergelenkschmerz zu Beginn (a1), nach 18 Monaten (a2) sowie im chronischen (c) CRPS-Stadium; + $p < 0,05$ /++ $p < 0,01$ zu kontralateral

4.3 Autonome und trophische Symptomatik

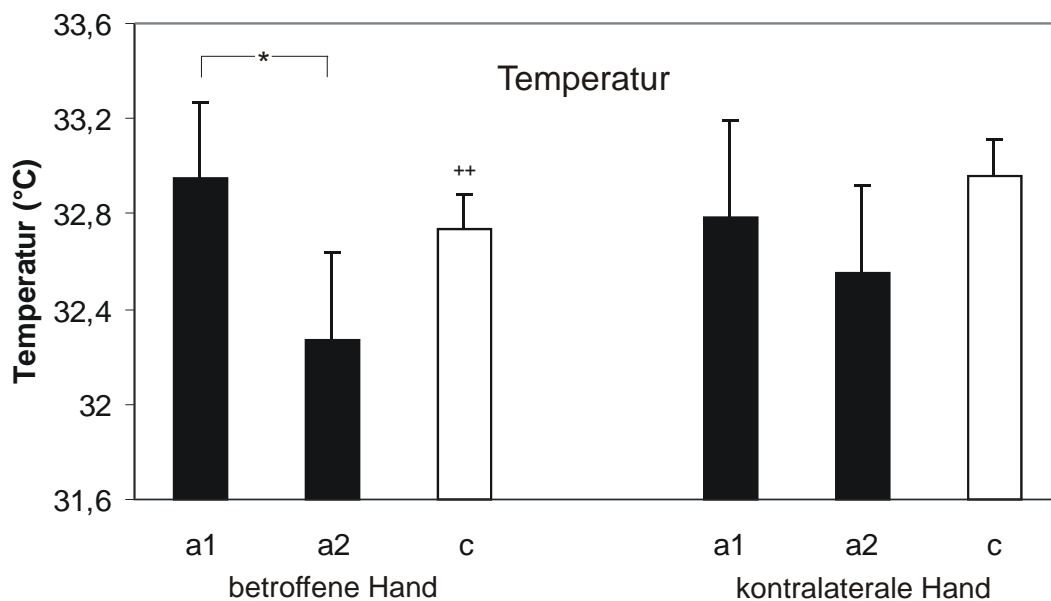
4.3.1 Temperatur

Die mittlere dorsale Hauttemperatur der Hand bei Patienten mit akutem CRPS lag zu Krankheitsbeginn an der betroffenen Extremität bei $32,95 \pm 0,32$ °C und $32,27 \pm 0,37$ °C nach 18 Monaten. Patienten mit chronischem CRPS wiesen an der betroffenen Hand eine dorsale Hauttemperatur von $32,74 \pm 0,14$ °C auf. Die Temperatur der Gegenseite lag bei diesen Patienten bei $32,96 \pm 0,15$ °C.

Die betroffene Hand bei Patienten mit akutem CRPS wurde im Krankheitsverlauf signifikant kälter ($32,95 \pm 0,15$ °C vs. $32,27 \pm 0,37$ °C, $p = 0,017$). An der kontralateralen Extremität änderte sich die Temperatur in diesem Patientenkollektiv nicht signifikant ($p = 0,69$).

Zu Krankheitsbeginn und bei Wiedervorstellung wurde bei Patienten mit akutem CRPS kein signifikanter Temperaturunterschied zwischen betroffener und kontralateraler Hand gemessen ($32,95 \pm 0,32$ °C vs. $32,78 \pm 0,41$ °C, $p = 0,332$) vs. ($32,27 \pm 0,37$ °C vs. $32,55 \pm 0,37$ °C, $p = 0,072$).

Die Hand der Patienten mit chronischem CRPS war an der betroffenen Extremität signifikant kälter ($p = 0,001$). Auch die betroffene Hand der Patienten mit akutem CRPS wurde im Verlauf kälter ($p = 0,017$) (siehe Grafik 8).



Grafik 8 Handrückentemperatur zu Beginn (a1), nach 18 Monaten (a2) sowie im chronischen (c) CRPS-Stadium; MW±SEM; * $p < 0,05$; ++ $p < 0,01$ zu kontralateral

4.3.2 Ödem und Handvolumetrie

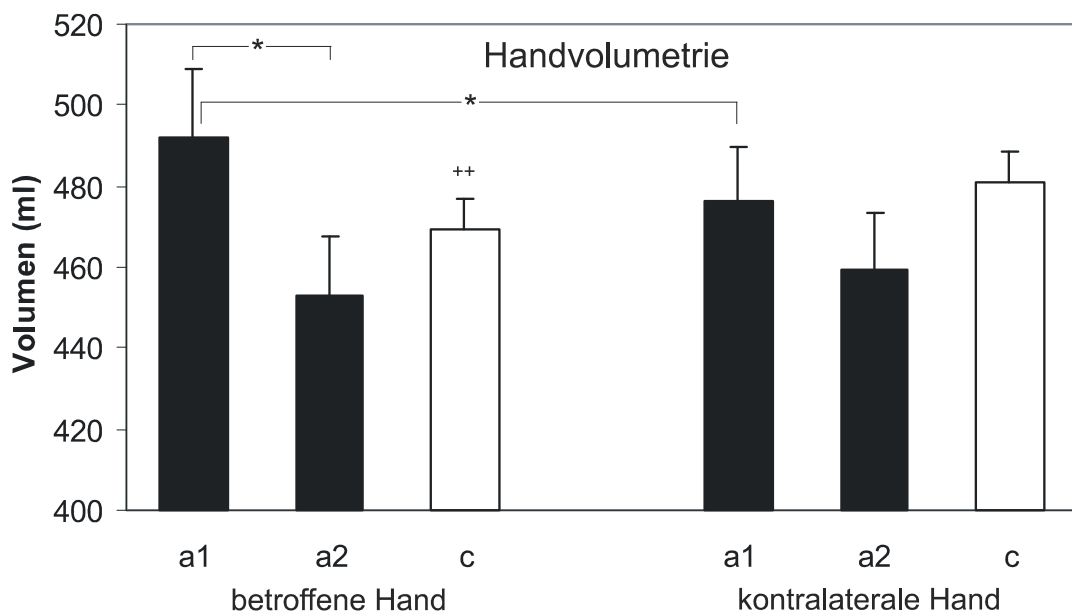
Patienten mit akutem CRPS zeigten an der betroffenen Extremität zu Beginn der Erkrankung in 83,9 % ($n = 26$) sowie nach 18 Monaten in 16,7 % ($n = 3$) eine ödematöse Schwellung. Diese wiesen 29 Patienten (24,8 %) mit chronischem CRPS auf. Ein klinisches Ödem an der kontralateralen Extremität konnte zu keinem Zeitpunkt in beiden Patientenkollektiven nachgewiesen werden.

Das mittlere Verdrängungsvolumen in der Handvolumetrie an der betroffenen Extremität bei Patienten mit akutem CRPS verringerte sich im Krankheitsverlauf (492 ± 17 ml vs. 453 ± 15 ml), jenes der Patienten mit chronischem CRPS lag bei 469 ± 8 ml. Das Verdrängungsvolumen der kontralateralen Extremität bei Patienten mit akutem

CRPS lag im Verlauf bei 476 ± 13 ml ($n = 27$) bzw. 459 ± 14 ml ($n = 17$), das der Patienten mit chronischem CRPS bei 481 ± 8 ml.

Ein Ödem der betroffenen Extremität tritt häufig bei Patienten mit akutem CRPS zu Beginn der Erkrankung auf (83,9 %). Die betroffene Extremität war zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung im Vergleich zur kontralateralen Extremität signifikant ödematös ($p = 0,00$). Dieses Ödem ist im Verlauf sowohl klinisch als auch durch Objektivierung mittels Handvolumetrie signifikant regredient ($p = 0,03/p = 0,016$).

Bei Patienten mit chronischem CRPS persistierte klinisch (Inspektion) in 24,8 % der Fälle ($n = 29$) das Ödem an der betroffenen Hand ($p = 0,00$). In der Handvolumetrie zeigte sich jedoch ein signifikant geringeres Volumen gegenüber der nicht betroffenen Hand ($p = 0,00$) (siehe Grafiken 9 und 10).



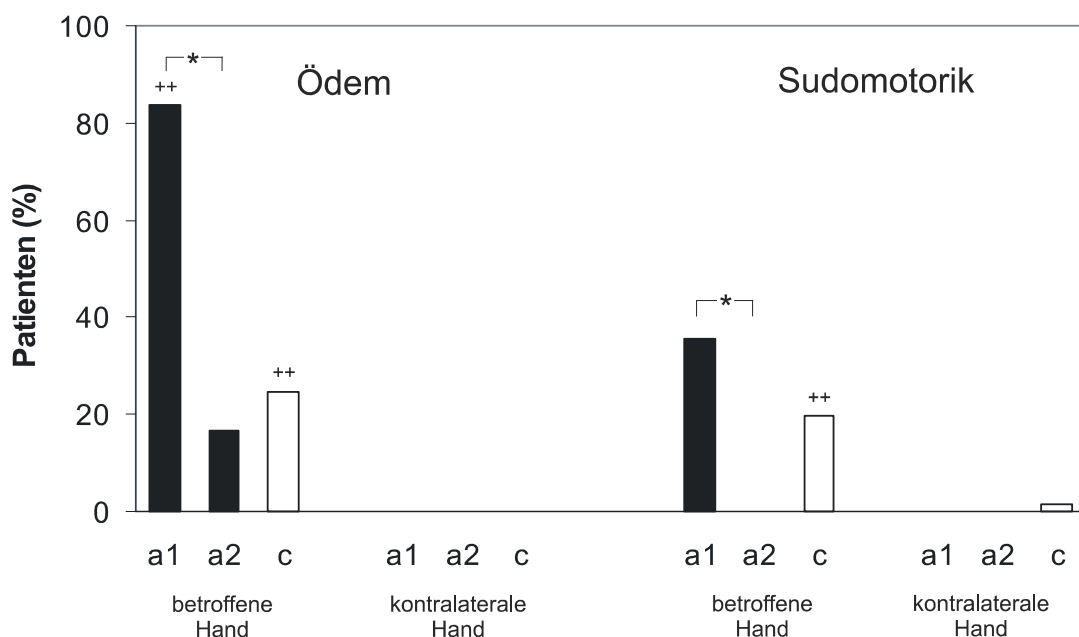
Grafik 9 Verdrängungsvolumen der Hände zur indirekten Ödembestimmung zu Beginn (a1), nach 18 Monaten (a2) sowie im chronischen (c) CRPS-Stadium; MW \pm SEM; * $p < 0,05$; ++ $p < 0,01$ zu kontralateral

4.3.3 Sodomotorik

Eine gestörte Schweißproduktion hatten 11 Patienten (35,5 %) mit akutem CRPS zu Beginn der Erkrankung an der betroffenen Extremität. Zu beiden Untersuchungszeitpunkten konnte sowohl an der kontralateralen als auch bei Wiedervorstellung an der betroffenen Extremität keine pathologische Sodomotorik bei Patienten mit akutem CRPS festgestellt werden.

Dahingegen wiesen in 19,7 % (n = 23) der Patienten mit chronischem CRPS an der betroffenen Extremität und 2 Patienten (1,7 %) an der kontralateralen Extremität eine veränderte Schweißproduktion auf.

In der Gruppe der akuten CRPS Patienten kam es im Verlauf zu einer signifikanten Reduktion der gestörten Schweißproduktion an der betroffenen Extremität ($p = 0,014$). Auch Patienten mit chronischem CRPS wiesen eine signifikant gestörte Sudomotorik an der betroffenen Hand auf ($p = 0,00$) (siehe Grafik 10).



Grafik 10 Ödem und sudomotorische Veränderungen zu Beginn (a1), nach 18 Monaten (a2) sowie im chronischen (c) CRPS-Stadium; * $p < 0,05$; ++ $p < 0,01$ zu kontralateral

4.3.4 Nagelwachstum

Nagelwachstumsstörungen waren initial bei 5 Patienten mit akutem CRPS (16,3 %) an der betroffenen Extremität vorhanden. Die kontralateralen Fingernägel zeigten keine Veränderungen. Diese wurden auch nach 18 Monaten an keiner Extremität festgestellt.

Bei 22 Patienten (18,8 %) mit chronischem CRPS wurden Nagelwachstumsstörungen an der betroffenen und bei 2 Patienten (1,7 %) an der nicht betroffenen Hand diagnostiziert.

Nagelwachstumsstörungen waren bei Patienten mit chronischem CRPS an der betroffenen Extremität signifikant häufiger ($p = 0,00$) und nahmen bei Patienten mit

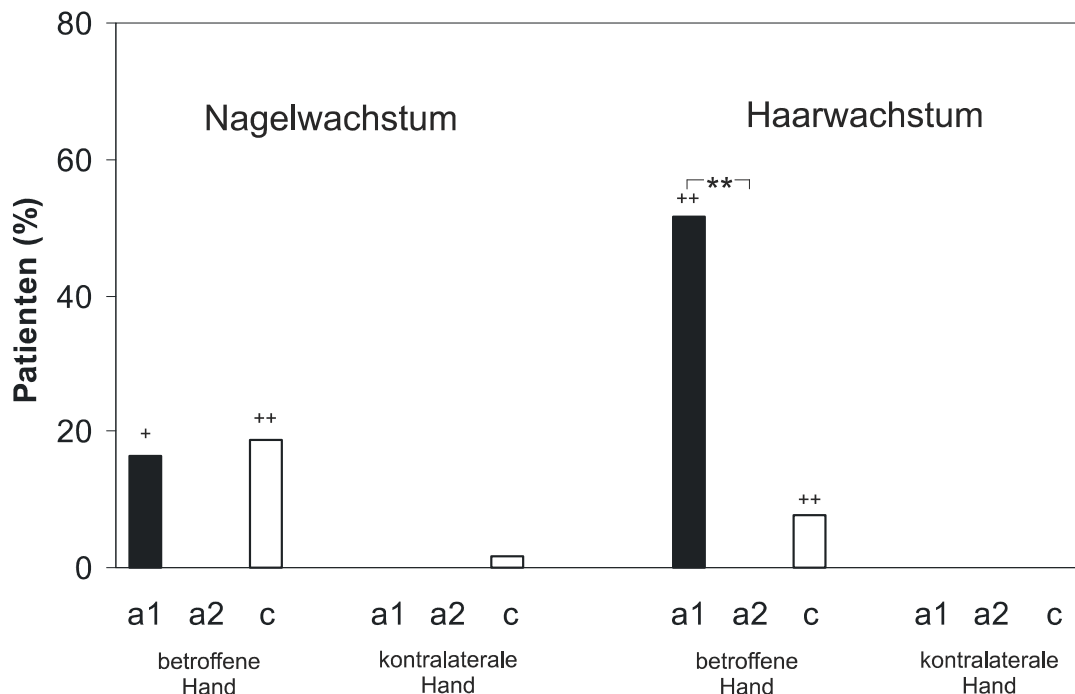
akutem CRPS im Verlauf an der betroffenen Extremität nicht signifikant ab ($p = 0,157$) (siehe Grafik 11).

4.3.5 Haarwachstum

Ein vermehrtes Haarwachstum lag bei 51,6 % ($n = 16$) der Patienten mit akutem CRPS bei Erstvorstellung und bei 9 Patienten (7,7 %) mit chronischem CRPS an der betroffenen Extremität vor.

Sowohl die kontralaterale Extremität beider Patientengruppen als auch die betroffene Extremität bei Patienten mit akutem CRPS nach 18 Monaten zeigten keine Haarwachstumsstörungen.

Im Verlauf der Erkrankung kam es zu einem signifikanten Rückgang der Haarwachstumsstörungen an der betroffenen Extremität bei Patienten mit akutem CRPS ($p = 0,008$). Bei Patienten mit chronischem CRPS lag eine signifikant vermehrte Haarwachstumsstörung an der betroffenen Extremität vor ($p = 0,003$) (siehe Grafik 11).



Grafik 11 Nagel- und Haarwachstumstörungen zu Beginn (a1), nach 18 Monaten (a2) sowie im chronischen (c) CRPS-Stadium; ** $p < 0,01$; + $p < 0,05$; ++ $p < 0,01$ zu kontralateral

4.3.6 Hautbeschaffenheit

Eine Glanzhaut wurde bei 17 Patienten (54,8 %, n = 30) zu Beginn und bei 2 Patienten (11,1 %) bei Wiedervorstellung im akuten CRPS-Patientenkollektiv an der betroffenen Extremität beobachtet. An der betroffenen Extremität wiesen 14 Patienten (12,0 %) mit chronischem CRPS eine Glanzhaut auf.

Die kontralaterale Extremität zeigte bei keinem Patienten mit akutem CRPS zu Beginn der Erkrankung, jedoch bei einem Patienten (5,6 %) nach 18 Monaten eine Glanzhaut. Bei einem Patienten (0,9 %) mit chronischem CRPS glänzte die kontralaterale Extremität.

In der Gruppe der akuten CRPS Patienten nahm die Glanzhaut im Verlauf der Erkrankung an der betroffenen Extremität signifikant ab ($p = 0,005$). Im Patientenkollektiv mit chronischem CRPS war eine Glanzhaut an der betroffenen Extremität signifikant häufiger ($p = 0,00$) (siehe Grafik 12).

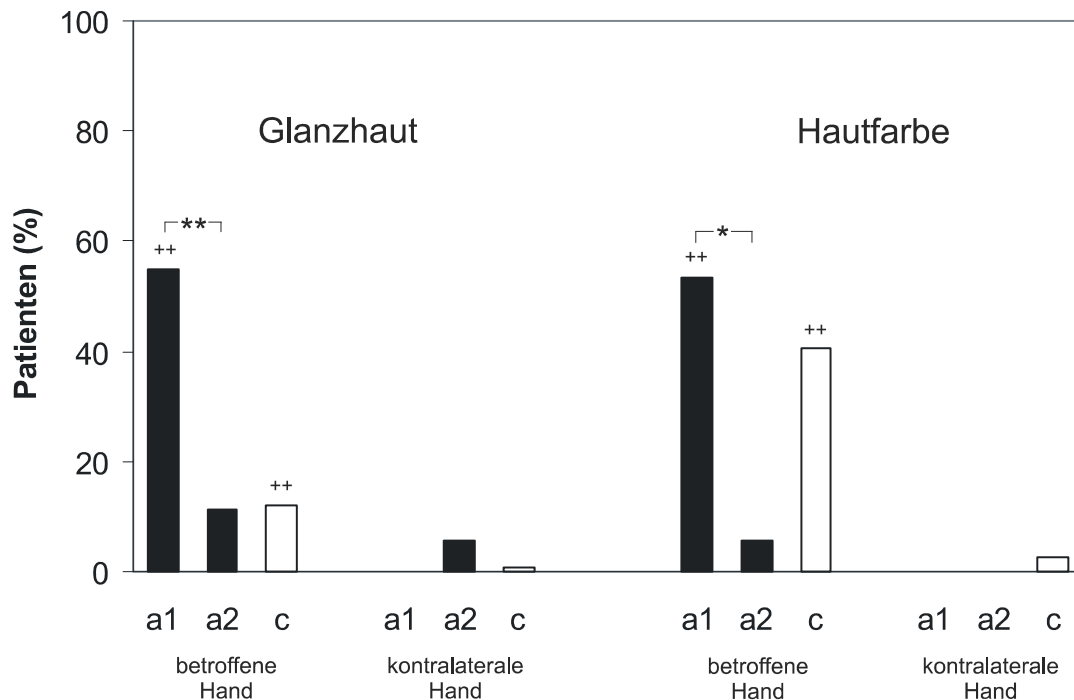
4.3.7 Hautfarbe

Die Hautfarbe der betroffenen Extremität bei Patienten mit akutem CRPS zeigte zu Erkrankungsbeginn bei 16 Patienten (53,3 %) Veränderungen im Vergleich zur Gegenseite. Nach 18 Monaten lagen diese nur noch bei einem Patienten (5,6 %) an der betroffenen Extremität vor. Hautfarbenveränderungen an der kontralateralen Extremität wurden in diesem Kollektiv nicht festgestellt.

Bei 47 Patienten (40,5 %) mit chronischem CRPS war die Hautfarbe der betroffenen Extremität verändert, die kontralaterale Extremität bei 3 Patienten (2,6 %).

Die Hautfarbenveränderung zeigte sich bei Patienten mit akutem CRPS im Verlauf signifikant regredient ($p = 0,03$). Bei Wiedervorstellung war die Hautfarbe der betroffenen Extremität im Vergleich zur Gegenseite nicht verändert ($p = 0,317$).

Patienten mit chronischem CRPS wiesen ebenfalls eine signifikante Hautfarbenveränderung an der betroffenen Extremität auf ($p = 0,00$) (siehe Grafik 12).



Grafik 12 Glanzhaut und Hautfarbenveränderung zu Beginn (a1), nach 18 Monaten (a2) sowie im chronischen (c) CRPS-Stadium; * $p < 0,05$ /** $p < 0,01$; ++ $p < 0,01$ zu kontralateral

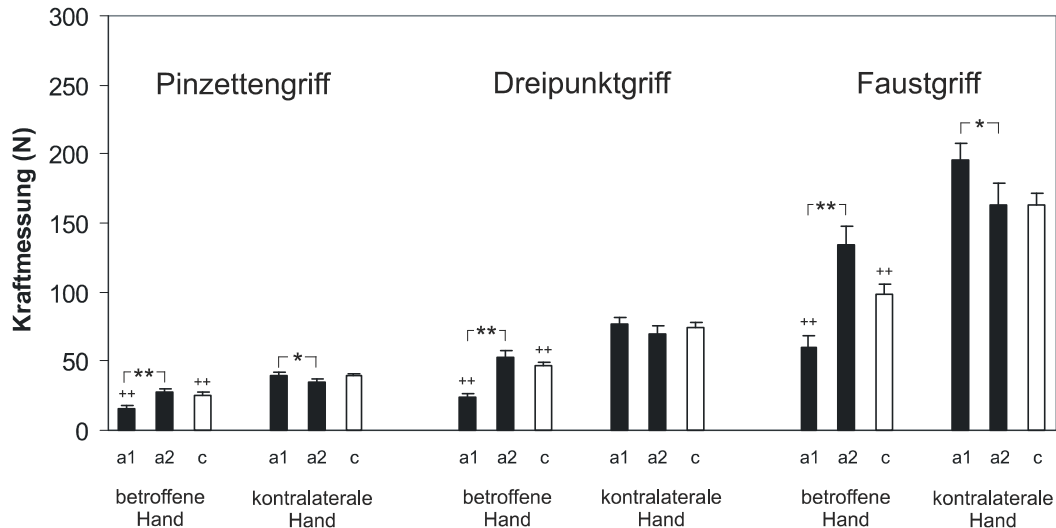
4.4 Motorische Symptomatik

4.4.1 Kraft

Die Kraftentwicklung im Pinzettengriff (PG), Dreipunktgriff (DG) und Faustgriff (FG) bei Patienten mit akutem CRPS war zum Zeitpunkt der Erstvorstellung an der betroffenen Seite signifikant geringer als an der nicht betroffenen Hand (PG $15,7 \pm 1,8$ N vs. $39,5 \pm 2,9$ N, DG $23,5 \pm 2,9$ N vs. $76,7 \pm 4,5$ N, FG $60,2 \pm 8,7$ N vs. $195,7 \pm 12,2$ N; jeweils $p = 0,00$). Die Kraftentwicklung besserte sich nach 18 Monaten an der betroffenen Hand deutlich (PG $15,7 \pm 1,8$ N vs. $27,3 \pm 2,7$ N, $p = 0,03$; DG $23,5 \pm 2,9$ N vs. $52,3 \pm 5,2$ N, $p = 0,00$; FG $60,2 \pm 8,7$ N vs. $133,9 \pm 14,1$ N, $p = 0,00$), war jedoch im Vergleich zur kontralateralen Hand (PG $34,3 \pm 3,3$ N, DG $69,5 \pm 5,9$ N, FG $163,8 \pm 15,1$ N) weiterhin signifikant eingeschränkt ($p = 0,027$, $p = 0,018$, $p = 0,016$).

Auch Patienten mit chronischem CRPS konnten im PG, DG und FG signifikant weniger Kraft an der betroffenen Hand aufwenden (jeweils $p = 0,00$).

Erstaunlicherweise kam es im Patientenkollektiv mit akutem CRPS zu einem signifikanten Kraftverlust an der initial nicht betroffenen (kontralateralen) Hand im Pinzettengriff ($p = 0,023$) und Faustgriff ($p = 0,036$) (siehe Grafik 13).

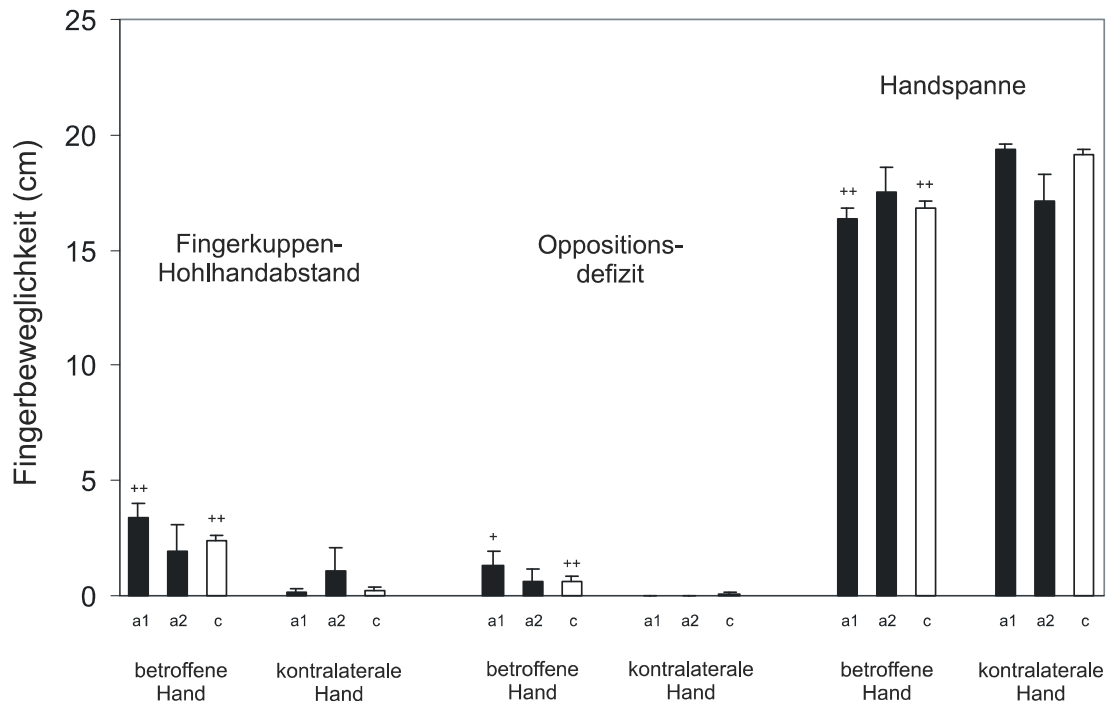


Grafik 13 Kraftentwicklung zu Beginn (a1), nach 18 Monaten (a2) sowie im chronischen (c) CRPS-Stadium; MW \pm SEM; * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$; ++ $p < 0,01$ zu kontralateral

4.4.2 Fingerbeweglichkeit

Bei Patienten mit akutem CRPS war der Fingerkuppen-Hohlhandabstand (FHA), die Opposition (OD) als auch die Handspanne (HS) bei Erstvorstellung an der betroffenen Extremität im Vergleich zur Gegenseite signifikant eingeschränkt (FHA $3,4 \pm 0,6$ cm vs $0,1 \pm 0,1$ cm, $p = 0,00$; OD $1,4 \pm 0,6$ cm vs. $0,0$ cm, $p = 0,039$; HS $16,3 \pm 0,5$ cm vs. $19,3 \pm 0,3$ cm, $p = 0,00$). Die Einschränkungen an der betroffenen Hand bestanden auch noch nach 18 Monaten (FHA $1,9 \pm 1,2$ cm, $p = 0,46$; OD $0,6 \pm 0,5$ cm, $p = 0,76$; HS $17,5 \pm 1,1$ cm, $p = 0,81$).

Die diagnostizierten Bewegungseinschränkungen im Patientenkollektiv mit akutem CRPS zeigten sich ebenfalls ausgeprägt bei Patienten mit chronischem CRPS an der betroffenen Hand im Vergleich zur Gegenseite (FHA $2,4 \pm 0,2$ cm vs. $0,3 \pm 0,1$ cm, $p = 0,00$; OD $0,7 \pm 0,2$ cm vs. $0,1 \pm 0,1$ cm, $p = 0,002$; HS $16,8 \pm 0,3$ cm vs. $19,2 \pm 0,2$ cm, $p = 0,00$) (siehe Grafik 14).



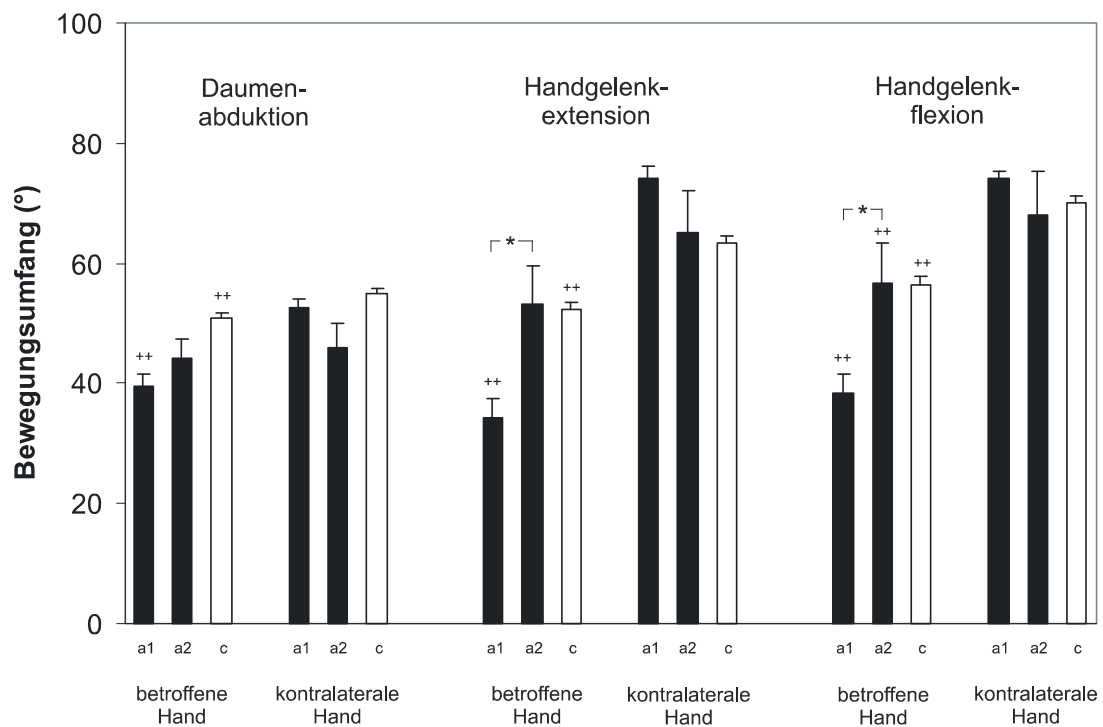
Grafik 14 Fingerbeweglichkeit zu Beginn (a1), nach 18 Monaten (a2) sowie im chronischen (c) CRPS-Stadium; MW±SEM; +p<0,05/ ++p<0,01 zu kontralateral

4.4.3 Bewegungsumfang in Freiheitsgraden

Zu Beginn der Erkrankung zeigte sich bei Patienten mit akutem CRPS an der betroffenen Hand im Vergleich zur kontralateralen Hand eine eingeschränkte Daumenabduktion (DA), Handgelenkextension (HgEx) und Handgelenkflexion (HgFlex) ($39,6 \pm 2,0^\circ$ vs. $52,6 \pm 1,5^\circ$; $34,4 \pm 3,2^\circ$ vs. $74,1 \pm 2,1^\circ$; $38,3 \pm 3,4^\circ$ vs. $74,0 \pm 1,3^\circ$; jeweils $p = 0,00$). Im Verlauf kam es lediglich zu einer Besserung in der Handgelenkextension und -flexion an der betroffenen Extremität ($34,4 \pm 3,2^\circ$ vs. $53,3 \pm 1,4^\circ$, $p = 0,028$; $38,3 \pm 3,4^\circ$ vs. $56,6 \pm 6,9^\circ$, $p = 0,02$). Die Handgelenkflexion blieb jedoch gegenüber der kontralateralen Hand bei Wiedervorstellung eingeschränkt ($p = 0,001$). Die Daumenabduktion besserte sich im Verlauf nicht signifikant.

Die initial deutlichen Bewegungseinschränkungen in DA, HgEx und HgFlex im Patientenkollektiv mit akutem CRPS wurde auch bei Patienten mit chronischem CRPS an der betroffenen Extremität im Seitenvergleich nachgewiesen ($50,8 \pm 0,9^\circ$ vs. $55,1 \pm 0,8^\circ$; $52,3 \pm 6,2^\circ$ vs. $63,5 \pm 1,1^\circ$; $56,4 \pm 1,6^\circ$ vs. $70,1 \pm 1,0^\circ$; jeweils $p = 0,00$).

Auffallend ist, daß es im Krankheitsverlauf an der initial nicht betroffenen (kontralateralen) Hand zu einer tendenziellen Bewegungseinschränkung in DA, HgEx und HgFlex im Patientenkollektiv mit akutem CRPS kam (siehe Grafik 15).



Grafik 15 Bewegungsumfang zu Beginn (a1), nach 18 Monaten (a2) sowie im chronischen (c) CRPS-Stadium; MW \pm SEM; *p<0,05; +p<0,05/ ++p<0,01 zu kontralateral

4.4.4 Faustschluss klein

Patienten mit akutem CRPS konnten an der betroffenen Hand zu Beginn der Erkrankung in 93,5 % (n = 29) und im Verlauf in 38,9 % (n = 7) keinen kleinen Faustschluss durchführen. Auch Patienten mit chronischem CRPS war dies in 60,7 % (n = 71) an der betroffenen Hand unmöglich.

Drei Patienten (10 %) mit akutem CRPS ist es bei Erstvorstellung und 2 Patienten (11,1 %) nach 18 Monaten nicht gelungen, den kleinen Faustschluss an der kontralateralen Hand durchzuführen. 7 Patienten (6 %) mit chronischem CRPS zeigten an dieser Hand Defizite.

Die Möglichkeit des kleinen Faustschlusses besserte sich an der betroffenen Hand im Patientenkollektiv mit akutem CRPS im Verlauf (p = 0,05), war jedoch gegenüber der

kontralateralen Extremität noch signifikant eingeschränkt ($p = 0,025$). In der Gruppe der chronischen CRPS Patienten lag diesbezüglich ein deutliches Defizit an der betroffenen Hand vor ($p = 0,00$) (siehe Grafik 16).

4.4.5 Faustschluss groß

Den großen Faustschluss konnten Patienten mit akutem CRPS an der betroffenen Hand initial in 67,7 % ($n = 21$) sowie nach 18 Monaten in 16,7 % ($n = 3$) nicht durchführen. Die betroffene Hand in der Gruppe der chronischen CRPS Patienten zeigte diesbezüglich in 39,8 % ($n = 47$) Defizite.

Eine Beeinträchtigung an der kontralateralen Hand wurde zu keinem Zeitpunkt im akuten CRPS-Patientenkollektiv festgestellt, jedoch bei 5 Patienten (4,3%) mit chronischem CRPS.

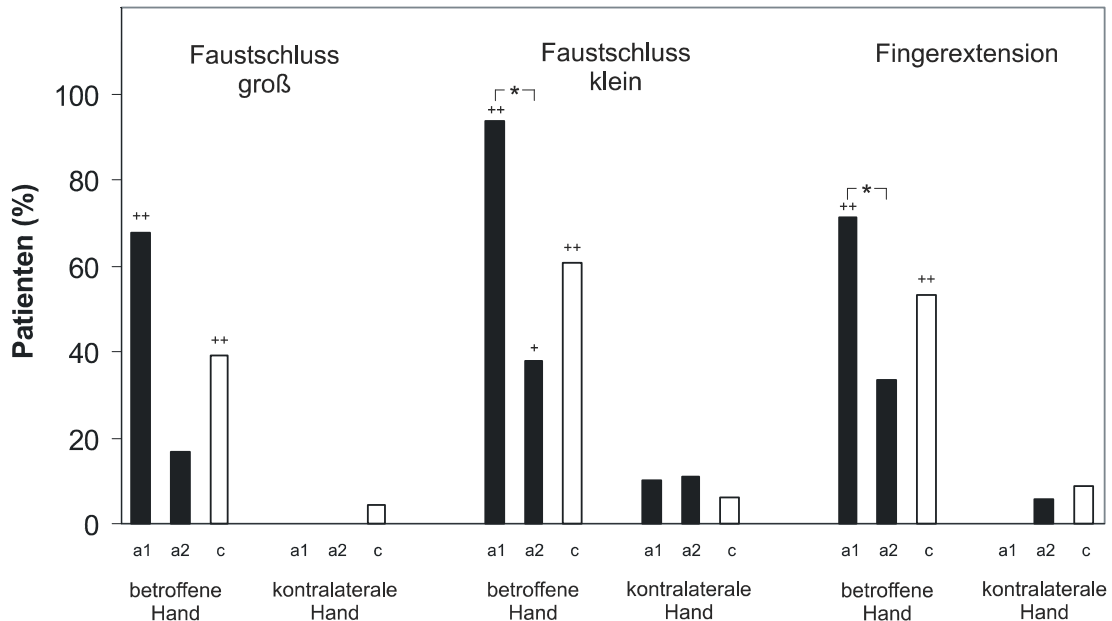
Die Möglichkeit des großen Faustschlusses besserte sich im Krankheitsverlauf bei Patienten mit akutem CRPS an der betroffenen Hand nicht ($p = 0,059$). Patienten mit chronischem CRPS wiesen ein signifikantes Defizit in der großen Faustschlussprobe an der betroffenen Hand auf ($p = 0,00$) (siehe Grafik 16).

4.4.6 Fingerextension

Die vollständige Fingerextension an der betroffenen Hand gelang 22 Patienten (71,0 %) mit akutem CRPS initial und 6 Patienten (33,3 %) bei Wiedervorstellung nicht. 62 Patienten (53,0 %) mit chronischem CRPS konnten die Finger der betroffenen Hand nicht komplett extendieren.

An der kontralateralen Hand konnte ein Patient (5,9 %) mit akutem CRPS bei Wiedervorstellung und 10 Patienten (8,5 %) im chronischen CRPS-Stadium die Finger nicht vollständig extendieren.

Die Möglichkeit der Fingerextension besserte sich im Verlauf an der betroffenen Hand signifikant in der Gruppe der akuten CRPS-Patienten ($p = 0,034$), war jedoch im Kollektiv der chronischen CRPS-Patienten an der betroffenen Hand signifikant eingeschränkt ($p = 0,00$) (siehe Grafik 16).



Grafik 16 Bewegungseinschränkung der Hände zu Beginn (a1), nach 18 Monaten (a2) sowie im chronischen (c) CRPS-Stadium; * $p < 0,05$; + $p < 0,05$ /++ $p < 0,01$ zu kontralateral

4.4.7 Pronation im Unterarm

Zu Erkrankungsbeginn war eine Pronation des Unterarmes der betroffenen Extremität 17 Patienten (56,7 %) mit akutem CRPS nicht vollständig möglich, bei Wiedervorstellung waren es 55,6 % ($n = 10$). Patienten mit chronischem CRPS wiesen in 6,9 % ($n = 8$) ein Pronationsdefizit an der betroffenen und 4,3 % ($n = 5$) an der kontralateralen Seite auf.

Der kontralaterale Unterarm konnte anfangs von allen Patienten mit akutem CRPS vollständig proniert werden. Dies war 9 Patienten (50 %) bei Reevaluation nicht möglich.

Im Verlauf zeigte sich in der Gruppe der akuten CRPS-Patienten keine Besserung der Unterarmpronation an der betroffenen Extremität ($p = 0,053$). Es wurde jedoch eine tendenzielle Verschlechterung der Pronation an der kontralateralen Extremität im Patientenkollektiv mit akutem CRPS im Verlauf beobachtet ($p = 0,132$). Die Unterarmpronationsfähigkeit bei Patienten mit chronischem CRPS war nicht signifikant an der betroffenen Extremität eingeschränkt ($p = 0,059$).

4.4.8 Supination im Unterarm

An der betroffenen Extremität konnte in der Gruppe der akuten CRPS Patienten zu Beginn 46,7 % (n = 14) und im Verlauf 55,6 % (n = 10) den Unterarm nicht vollständig in Supinationsstellung bringen. Im Patientenkollektiv mit chronischem CRPS hatten 18,1 % (n = 21) ein Supinationsdefizit an der betroffenen Extremität.

An der kontralateralen Extremität konnten Patienten mit akutem CRPS zu Beginn 3,4 % (n = 1) und bei Wiedervorstellung 44,4 % (n = 8) den Unterarm nur eingeschränkt supinieren. Diesbezüglich wiesen in der Gruppe der chronischen CRPS Patienten 5 Patienten (4,3 %) Defizite auf.

Im Verlauf der Erkrankung kam es bei Patienten mit akutem CRPS zu einer Verbesserung der Supination an der betroffenen Extremität ($p = 0,034$) und Verschlechterung an der kontralateralen Extremität ($p = 0,008$). Im chronischen Patientenkollektiv war eine signifikant schlechtere Supination an der betroffenen Extremität möglich ($p = 0,00$). Ein signifikanter Unterschied an der betroffenen Extremität bestand diesbezüglich bei Patienten mit akutem CRPS nur bei Erstvorstellung ($p = 0,001$).

4.4.9 Schürzengriff

Der Schürzengriff war Patienten mit akutem CRPS an der betroffenen Seite zu Beginn in 9,7 % (n = 3) und im Verlauf in 5,6 % (n = 1) sowie bei Patienten mit chronischem CRPS in 4,3 % (n = 5) unmöglich.

An der kontralateralen Extremität, im Kollektiv der akuten CRPS Patienten, wies 1 Patient (5,6 %) zu Beginn und keiner bei Wiedervorstellung Defizite auf. Die kontralaterale Extremität war im chronischen CRPS-Patientenkollektiv in 3,4 % (n = 4) beeinträchtigt.

Die Durchführung des Schürzengriffes besserte sich bei Patienten mit akutem CRPS im Krankheitsverlauf nicht ($p = 1,0$) und war weder zu Beginn noch nach 18 Monaten im Vergleich zur kontralateralen Extremität signifikant verändert ($p = 0,564$ und $p = 0,317$). Dies zeigte sich auch in der Gruppe mit chronischem CRPS ($p = 0,655$).

4.4.10 Hinterhauptsgriff

Der Hinterhauptsgriff war Patienten mit akutem CRPS an der betroffenen Seite zu Beginn in 6,5 % (n = 2) nicht möglich. Im Verlauf gab es in diesem Patientenkollektiv keine Einschränkungen an der betroffenen Extremität. Die kontralaterale Extremität war zu keinem Zeitpunkt beeinträchtigt.

Patienten mit chronischem CRPS konnten den Hinterhauptsgriff in 6 % (n = 7) an der betroffenen und 3,4 % (n = 4) an der kontralateralen Extremität nicht ausführen (p = 0,257).

Die Möglichkeit des Hinterhauptsgriffes besserte sich bei Patienten mit akutem CRPS im Verlauf an keiner Extremität (jeweils p = 1,0). Es stellte sich auch kein signifikanter Unterschied im Vergleich zur Gegenseite zu beiden Untersuchungszeitpunkten heraus (p = 0,157 und p = 1,0).

5 Diskussion

In dieser Arbeit wurden 31 Patienten mit akutem CRPS I der oberen Extremität zu Beginn der Erkrankung und 17 Patienten davon im Verlauf nach 18 Monaten untersucht. Die Untersuchungsergebnisse wurden mit einem zweiten Patientenkollektiv (n = 118) verglichen, deren CRPS-Symptomatik seit länger als einem Jahr bestand.

Ziel dieser Arbeit ist es, die typischen sensorischen, autonomen, trophischen und motorischen Veränderungen im akuten Stadium, im Verlauf sowie im chronischen Stadium zu objektivieren, um gegebenenfalls Hinweise auf die noch ungeklärte Pathophysiologie des CRPS zu erhalten.

Es zeigte sich, daß es im akuten CRPS-Stadium zu ausgeprägten sensorischen, trophischen, autonomen und motorischen Störungen an der betroffenen Extremität kommt. Einige dieser Defizite sind im Verlauf deutlich regredient, andere jedoch persistieren.

Darüber hinaus wurde erstmals gezeigt, daß es im Verlauf zu objektivierbaren und signifikanten motorischen Dysfunktionen an der initial nicht betroffenen, kontralateralen Extremität kommt.

Bei Patienten mit chronischem CRPS persistieren nahezu alle sensorischen, autonomen und trophischen Symptome, die Beweglichkeit der betroffenen Extremität bleibt in vielen Bereichen signifikant eingeschränkt.

5.1 Patientenkollektiv

Betrachtet man beide Patientenkollektive, so ist in dieser Arbeit der „typische“ CRPS-Patient weiblich und befindet sich im sechsten Lebensjahrzehnt. Diese Beobachtung wird durch viele Studien bestätigt (16,54,115). Studien bezüglich einer hormonellen Disposition, die ursächlich für die vermehrte CRPS-Inzidenz bei Frauen sein könnte, fanden sich in der Literatur nicht. Wie vielfach in der Literatur beschrieben, waren die distale Radiusfraktur und operative Eingriffe an der oberen Extremität auch in der vorliegenden Studie die hauptsächlich auslösenden Faktoren (12,16,72,109). Die Inzidenz der distalen Radiusfraktur ist im letzten Abschnitt des ersten

Lebensjahrzehntes sowie im sechsten Lebensjahrzehnt am größten (71). Somit müsste die Inzidenz des kindlichen CRPS höher liegen. Dieses stellt jedoch in unserer Klinik eine Rarität dar und wird auch in der Literatur als seltenes Ereignis beschrieben (115). Dies könnte einerseits daran liegen, daß unsere Klinik kein Schwerpunkt Krankenhaus für Erkrankungen im Kindesalter ist, andererseits daran, daß sich die Symptomatik des kindlichen CRPS im Vergleich zum Erwachsenenalter unterscheidet. Auffallend ist jedoch, daß auch im Kindesalter Mädchen im Vergleich zu Jungen häufiger ein CRPS entwickeln (64,102). Diese Beobachtung könnte auf eine Mitbeteiligung des Hormonsystems in der Pathophysiologie des CRPS hindeuten.

5.2 Diagnosestellung

Nach Boas kann das Vorhandensein von Schmerzen als „sine qua non“ in der Diagnosestellung betrachtet werden. Eisenberg schildert jedoch 5 Patientenfälle, die bis auf das Vorhandensein von Schmerzen, Hyperalgesie oder Allodynie das klinische Vollbild eines CRPS nach Traumen entwickelten. Sie schlugen den Begriff CRPLS (complex regional painless syndrome) vor (34). Auch bei Veldman wiesen 7 % der Patienten keine Schmerzen auf (115). In dieser Arbeit wurde die Diagnosestellung anhand der modifizierten Brühl-Kriterien vorgenommen (21). Diese gelten in der Literatur als allgemein akzeptiert. Kein Patient war bei Diagnosestellung schmerzfrei. Der minimale Ruheschmerz lag bei Erstvorstellung an der betroffenen Extremität bei VAS 3/10. Es wurden nicht nur die Brühl-Kriterien, sondern auch die geltenden IASP-Kriterien zur Diagnosestellung bei allen Patienten erfüllt (98). Im Gegensatz zu den Untersuchungen von Blumberg et al., die zeigten, daß durchschnittlich 5 Monate bis zur Diagnosestellung eines CRPS vergehen (18), wurde in dieser Arbeit im Patientengut mit akutem CRPS die Erkrankung im Mittel nach 9 Wochen diagnostiziert. Das CRPS wurde somit in einem früheren Stadium festgestellt. Die untersuchte Fallzahl war allerdings mit 31 Patienten, verglichen mit denen von Blumberg (n = 400), relativ gering. Die frühzeitige Diagnosestellung kann jedoch auch in der engen Zusammenarbeit mit den unterschiedlichsten Fachrichtungen (Chirurgie, Physikalische Medizin etc.) unseres Hauses und einigen niedergelassenen Kollegen begründet liegen.

Eine frühzeitige, symptombezogene Therapie konnte dadurch eingeleitet werden. Wie an anderer Stelle erwähnt, stellt dies eine wichtige Voraussetzung für einen erfolgreichen Genesungsprozess dar (2,16,77,84).

5.3 Sensible Veränderungen

Im Gegensatz zu den meisten trophischen Störungen besserte sich die sensorische Symptomatik (Ruheschmerz, Belastungsschmerz, Hypästhesie, mechanisch-dynamische Allodynie) im Verlauf bei Patienten mit akutem CRPS an der betroffenen Extremität nicht signifikant. Dies bestätigten auch andere Arbeitsgruppen (14,84).

Im chronischen Stadium der Erkrankung konnten interessanterweise in allen Untersuchungsgängen signifikante Veränderungen an der betroffenen Extremität im Vergleich zur Gegenseite diagnostiziert werden.

Im Krankheitsverlauf zeigte sich eine tendenzielle Beeinträchtigung auch der kontralateralen Extremität. So wurde jeweils bei einem Patienten nach 18 Monaten eine neu aufgetretene taktile Hypästhesie und mechanisch-dynamische Allodynie festgestellt. Bei zwei Patienten konnte eine bei Erstvorstellung nicht vorhandene Hyperalgesie sowie ein belastungsabhängiger Schmerz diagnostiziert werden. Diese Veränderungen zeigten jedoch keine Signifikanz und waren im Patientenkollektiv mit chronischem CRPS, im Verhältnis zur deutlich größeren Patientenzahl ($n = 118$), kaum vorhanden.

Eine Objektivierung der Temperaturempfindung z.B durch quantitative sensorische Testung (16,54,103,118) wurde nicht durchgeführt. Auch wurde die Berührungsempfindlichkeit lediglich durch leichte Berührung durch den Untersucher festgestellt. Eine quantitative Messung der Berührungsempfindungsschwellen wäre mit Zuhilfenahme der Von-Frey-Filamenten aussagekräftiger (84). Der durch QST objektivierete Rückgang der thermischen Hyperalgesie sowie die Verschlechterung der Kälte- und Wärmedetektionsschwelle spricht für einen Denervierungsvorgang im Verlauf der Erkrankung (54). Dieser könnte die persistierende sensorische Symptomatik erklären.

Die längere Persistenz der sensorischen Symptomatik an der betroffenen sowie die in wenigen Fällen neu aufgetretenen Affektionen an der kontralateralen Extremität könnte jedoch durchaus durch spinale und supraspinale Veränderungen erklärt werden.

Positronenemissionstomographische Untersuchungen wiesen bei Patienten mit neuropathischen Schmerzen auf eine veränderte Perfusion im somatosensorischen System auf Thalamusebene hin. Diese Veränderungen nahmen mit längerer Krankheitsdauer zu. Es wird vermutet, daß es bei akuten Schmerzen zu einer vermehrten, bei chronischen Schmerzen zu einer verminderten Neuronenaktivität und Durchblutung im dazugehörigen Thalamusbereich kommt (40,84).

Klinische und apparative sensorische Untersuchungen der nozizeptiven Afferenzen zeigen, daß viele Patienten unter einem sensiblen Halbseitensyndrom leiden, welches über die betroffene Extremität hinausgeht und auf eine zentrale Genese hinweist (83,85,97,103). Huge et al. wiesen erstmals eine veränderte Hitze- und Kälteschmerzschwelle sowie eine veränderte Wärme- und Kälteerkennungsschwelle bei Patienten mit CRPS I der oberen Extremität an der kontralateralen Extremität nach (54). Diese Ergebnisse stützen ebenfalls die Hypothese einer Beteiligung des zentralen Nervensystems.

In der Literatur wird die Inzidenz der Allodynie (mechanisch-dynamisch, Wärme-/Kälteallodynie) an der betroffenen Extremität mit 1 bis 73 % sehr unterschiedlich angegeben (14,16,61). Diese tritt häufig bei langjährigen neuropathischen Erkrankungen auf (105), ist jedoch im akuten CRPS-Stadium inkonstant (97). Das Vorhandensein einer mechanisch-dynamischen Allodynie in einem Patientenkollektiv, welches länger als ein Jahr ($n = 11$) an einem CRPS litt, war bei Birklein et. al mit 64 % hoch. In der vorliegenden Arbeit wiesen 11 % ($n = 18$) der akuten CRPS-Patienten bei Wiedervorstellung und lediglich 5 % ($n = 118$) der Patienten mit chronischem CRPS eine mechanisch-dynamische Allodynie auf. Diese Ergebnisse stehen im Widerspruch zu denen von Birklein (16).

Die Persistenz der sensiblen Dysfunktionen in dieser Arbeit bestätigt die Ergebnisse anderer Studien und weist auf die Mitbeteiligung einer zentralen Genese im Verlauf der Erkrankung hin.

5.4 Autonome und trophische Veränderungen

Die meisten Patienten zeigten im akuten Stadium autonome und trophische Veränderungen an der betroffenen Extremität. Diese sind im Verlauf zum Großteil signifikant regredient (Sudomotorik, Haarwachstum, Glanzhaut, Hautfarbe, Ödem), finden sich jedoch noch nach Jahren bei Patienten mit chronischem CRPS an der betroffenen Extremität signifikant häufiger.

Die Hauttemperatur ist im Akutstadium erhöht, zeigt im Verlauf eine deutliche Abnahme und ist bei Patienten mit chronischem CRPS an der betroffenen Hand signifikant geringer.

Aus einer Überwärmung der Hautoberfläche kann geschlossen werden, daß die Hautdurchblutung der betroffenen Extremität im Akutstadium größer ist. Diese Ergebnisse stehen mit denen von Kurvers et al. im Einklang, welche die Hautdurchblutung mittels Laser-Doppler-Fluxmessung quantifizierten und dabei bei akutem CRPS, im Gegensatz zum chronischen Stadium, eine verstärkte Hautdurchblutung feststellten (61).

Die Überwärmung in der Akutphase der Erkrankung kann durch regionale oder neurogene inflammatorische Prozesse erklärt werden. Erhöhte Konzentrationen von TNF α , Substanz P, Bradykinin und CGRP wurden in teils tierexperimentellen Studien gezeigt (16,52,88,91,109). Untersuchungen mittels Immunhistologie, Magnetresonanz-Spektroskopie, Licht- und Elektronenmikroskopie geben Hinweise auf eine inflammatorische Genese (109). In Gelenkflüssigkeiten und Synovia-Biopsaten fanden sich erhöhte Proteinkonzentrationen, Hypervaskularisationen sowie eine Infiltration neutrophiler Granulozyten, was ebenfalls auf eine entzündliche Genese hindeutet (118). Da die erhöhte Hauttemperatur mit einer vermehrten Schweißsekretion einhergeht, könnten jedoch auch zentrale thermoregulatorische Störungen ursächlich sein (16).

Die erhöhte Temperatur im Akutstadium kann durch eine periphere Inflammation erklärt werden. Daß diese im Akutstadium auftritt, zeigten auch Huge et al. aufgrund der mittels QST objektivierten Hitzehyperalgesie. Im chronischen Stadium konnte keine Hitzehyperalgesie detektiert werden. Dies spricht für einen regredienten peripheren inflammatorischen Prozess, der sich auch klinisch betätigte und der eine im Verlauf kälter werdende Extremität erklären könnte (54).

Durch sekundäre periphere Mechanismen, wie z.B. der Ausbildung einer Denervierungssupersensitivität der Blutgefäße auf Noradrenalin mit konsekutiver Vasokonstriktion, kann die im chronischen Stadium kältere Extremität begründet werden (5,32,33,119). Dies spricht für eine Beteiligung des sympathischen Nervensystems im Krankheitsverlauf.

Ein signifikanter Temperaturunterschied zwischen betroffener und kontralateraler Hand wurde in dieser Arbeit bei Patienten mit akutem CRPS zu keinem Zeitpunkt festgestellt. Dies steht im Gegensatz zu den Untersuchungen von Birklein et al., die im Akutstadium einen signifikanten Temperaturunterschied gegenüber der kontralateralen Extremität detektierten (14). Der Unterschied könnte dadurch erklärt werden, daß die von Birklein et al. angewandte Methode der thermographischen Hauttemperaturmessung im Vergleich zur Temperatur-Laser-Infrarotmessung das sensitivere Messverfahren ist. Die Temperatur-Laser-Infrarotmessung stellt jedoch ein gängiges und einfach durchzuführendes Verfahren in der Literatur dar (16,84). Die mittlere Erkrankungsdauer zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung bei Birklein et al. lag bei 5, die der vorliegenden Arbeit bei 9 Wochen. In vorliegender Untersuchung akklimatisierten sich die Patienten ca. 30 Minuten, bei Birklein et al. ca. 2 Stunden an die Raumverhältnisse. Dies könnte ebenfalls den erwähnten Unterschied in den Messergebnissen erklären. In Alter, Geschlecht und Einschlusskriterien sind die Patientenpopulationen beider Studien vergleichbar. Eine signifikant wärmere kontralaterale Extremität, verglichen zur Erstuntersuchung, wie von Birklein beschrieben, konnte lediglich tendenziell festgestellt werden. Eine signifikant kältere betroffene Extremität zeigte jedoch die vorliegende Untersuchung im Gegensatz zu Birkleins Ergebnissen. In einer weiteren Studie (n = 145) konnte vom gleichen Autor eine signifikante Temperaturabnahme im Verlauf der Erkrankung im Vergleich zur kontralateralen Extremität mittels Laser-Infrarot-Temperaturmessung objektiviert werden (16). Diese Ergebnisse wurden durch mehrere Arbeitsgruppen bestätigt (14,66,119).

Zu erwähnen ist, daß die Sensitivität der Seitendifferenzmessung bei Raumtemperatur lediglich bei 32 % liegt. Durch kontrollierte Änderung der sympathischen Aktivität durch Ganzkörperkühlung und -wärmung mit Hilfe eines Thermoanzuges lässt sich die Sensitivität auf 76 % steigern. Eine Seitendifferenz von über 2,2 °C hat eine Spezifität von 93 % (118,119,119). In der vorliegenden Arbeit wurde die Temperaturdifferenz bei

Raumtemperatur ohne Thermoanzug mittels Laser-Infrarot-Thermometrie durchgeführt. Im akuten Stadium lag die mittlere Temperaturseitendifferenz bei $+0,17\text{ °C}$ für die betroffene Hand. Somit gibt die in dieser Untersuchung gemessene Temperaturseitendifferenz zwischen betroffener und kontralateraler Extremität lediglich den in der Literatur beschriebenen Trend wieder.

Daß die Entwicklung eines Ödems einen wesentlichen Bestandteil der beginnenden CRPS-Symptomatik darstellt (16,61,66,115), bestätigt auch die vorliegende Arbeit. Die Entwicklung eines distalen generalisierten Ödems kann durch eine Störung im sympathischen Vasokonstriktorensystem mit konsekutiver Vasodilatation kleiner Gefäße bedingt sein. Durch die Erregung peripherer Nozizeptoren kann es zur Auslösung eines axonalen Reflexes mit antidromer Vasodilatation und Plasmaextravasation kommen (18,63,101,117,120). Durch Freisetzung von CGRP und Substanz P kann die Vasodilatation und Plasmaextravasation mit konsekutivem Ödem erklärt werden (52). Auch die Beobachtung, daß die Schwellung durch Sympathikusblockaden abnimmt, legt den Verdacht nahe, daß ein Zusammenhang zwischen der Genese des CRPS und dem sympathischen Nervensystem besteht (118).

Jedoch kann auch durch eine lokale Entzündungsreaktion nach initialem Trauma eine ödematöse Veränderung ausgelöst werden. Eine Erhöhung proinflammatorischer Zytokine (z.B. $\text{TNF}\alpha$) wurde, teils tierexperimentell, nachgewiesen (17,88). Histologische und radiologische Befunde geben Hinweise auf oxidative Gewebsveränderungen. Dies weist auf eine Gewebshypoxie hin, die auch bei schweren Entzündungsreaktionen beobachtet wird (109). Sowohl inspektorisch als auch durch Handvolumetrie objektivierbar, wurde ein signifikanter Rückgang des Ödems im Verlauf bei Patienten mit akutem CRPS beobachtet. Der signifikante Rückgang des Ödems bei Patienten mit akutem CRPS kann auf die multimodale Therapie zurückgeführt werden. Physiotherapie, die Anwendung von manueller Lymphdrainage sowie andere balneophysikalische Maßnahmen (Kohlensäurebäder, Bindegewebsmassage, Elektrotherapie) und Ergotherapie waren Bestandteile der Standardtherapie. Andere Studien zeigten jedoch keinen signifikanten Vorteil einer Kombination von Physiotherapie und Lymphdrainage zur alleinigen Physiotherapie (36,107).

Betrachtet man jedoch das Patientenkollektiv mit chronischem CRPS, so fällt auf, daß durch die klinische Inspektion eine signifikante Schwellung an der betroffenen Extremität im Vergleich zur kontralateralen Extremität detektiert wurde.

Durch die Messung des Verdrängungsvolumens mittels Handvolumetrie stellte sich hingegen eine signifikante Volumenreduktion an der betroffenen Extremität dar. Folgender Erklärungsansatz wird in Betracht gezogen:

Die indirekte Ödemmessung durch Handvolumetrie stellt in der Literatur ein objektives, gängiges und akzeptiertes Verfahren dar (7,11,118). Die klinische Beurteilung durch Inspektion ist hingegen subjektiven Eindrücken unterworfen. Der Untersucher könnte durch minimale Schwellungen an der ehemals betroffenen Extremität zu der Feststellung „Ödem vorhanden“ gekommen sein, obwohl es an der betroffenen Extremität zu nicht sichtbaren, atrophen Veränderungen kam. Vor allem im fortgeschrittenen Stadium kommt es zu einer Atrophie von Haut und Muskulatur mit teils ausgeprägten Kontrakturen, die ursächlich für ein vermindertes Extremitätenvolumen sind (66). Dies objektivierten Hulsman et al. kürzlich histologisch, indem sie Amputate von 14 CRPS-Patienten untersuchten. Sie zeigten, daß es im chronischem CRPS-Stadium zu extensiven Veränderungen der Muskulatur kommt (fettige Muskeldegeneration, Muskelatrophie). In fünf Fällen gab es Anzeichen einer neurogenen Myopathie (55).

Aufgrund der widersprüchlichen Ergebnisse in der Ödemdiagnostik bei Patienten mit chronischem CRPS wird gezeigt, daß im chronischen Stadium die Ödemobjektivierung mittels Handvolumetrie das genauere Messverfahren darstellt. Des Weiteren kann aufgrund eines verminderten Extremitätenvolumens der betroffenen Extremität bei Patienten mit chronischem CRPS von atrophen Veränderungen ausgegangen werden.

Eine veränderte Schweißbildung wurde in der vorliegenden Arbeit subjektiv durch Bestreichen der dorsalen und palmareren Handflächen deskriptiv beurteilt.

Im Patientenkollektiv mit akutem CRPS war zu Beginn die Schweißbildung an der betroffenen Extremität im Vergleich zur Gegenseite signifikant vermehrt. Dies war auch in der Gruppe der chronischen CRPS-Patienten nachzuweisen. Diese Veränderungen stehen im Einklang mit den Ergebnissen von Birklein (14). Diese Arbeitsgruppe zeigte, daß im akuten Stadium eine gesteigerte Schweißneigung sowohl nach thermoregulatorischer, zentraler als auch nach rein peripherer Stimulation (quantitativer

sudometrischer Axonreflextest) nachweisbar war. Zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung lag eine Hyperhidrose nur noch nach thermoregulatorischer Schweißinduktion vor. Das periphere Axonreflexschwitzen zeigte keine Unterschiede. Diese Ergebnisse sprechen für eine zentrale thermoregulatorische Ursache (14). Veldman et al. bezweifeln die Zuverlässigkeit von trophischen Veränderungen in der Diagnosestellung des CRPS (115). Eine Aussage bezüglich peripherer bzw. zentraler Mechanismen der sudomotorischen Veränderungen kann aufgrund der in der Arbeit angewendeten subjektiven Messmethode nicht abgeleitet werden. Die Ergebnisse bestätigen jedoch die in der Literatur häufig beschriebenen sudomotorischen Störungen (14) beim CRPS.

5.5 Motorische Symptomatik

Motorische Störungen gehören zu den wesentlichen klinischen Kriterien bei der Diagnose eines CRPS. In der Literatur findet sich jedoch nur wenig Information darüber, nach welchen Vorgaben die motorische Beeinträchtigung zu bewerten ist. In manchen Arbeiten werden prozentuale Angaben darüber gemacht, wie oft die Muskelkraft vermindert, die Bewegung eingeschränkt oder ein Tremor vorhanden ist (29,84,92,115). Bewegungseinschränkungen werden nur in wenigen Studien mit der Neutral-Null-Methode objektiviert (16).

Zur Objektivierung der Kraftentwicklung können unterschiedliche Methoden angewendet werden (11). Testverfahren zur Kraftmessung werden in subjektive (z.B. Beobachtung durch Therapeuten), semiobjektive (z.B. Goniometer, Federwaage) und objektive (z.B. elektronische Kraftaufnehmer) unterteilt (62). Das in dieser Arbeit verwendete Newtonmeter stellt eine objektive Messmethode dar. Die angewendeten klinischen Untersuchungsmethoden (Oppositionsdefizit, Faustschlussprobe) stellen in der Literatur ebenfalls gängige Verfahren dar (77).

Quantitative Angaben über die Kraftentwicklung, wie sie in dieser Arbeit mittels Newtonmeter gemacht wurden, finden sich in der Literatur nur wenige. Geerzten et al. objektivierten ebenfalls mittels Newtonmetrie die Kraftentwicklung im Faust-, Dreipunkt- und Pinzettengriff in einem Patientenkollektiv, dessen durchschnittliche Erkrankungsdauer bei 5,5 Jahren lag. Sie stellten jeweils eine signifikante

Kraftminderung an der betroffenen, im Vergleich zur kontralateralen, Extremität fest (44). Diese Ergebnisse sind sowohl mit denen des Patientenkollektives mit akutem CRPS bei Wiedervorstellung als auch mit denen des chronischen Patientenkollektives, jeweils an der betroffenen Seite vergleichbar. Aussagen über die Kraftentwicklung im Krankheitsverlauf an der betroffenen und kontralateralen Hand können in der Studie von Geertzen jedoch nicht gemacht werden. Wie in vorliegender Arbeit gezeigt, bestätigt sich jedoch, daß auch noch nach Jahren erhebliche Kraftdefizite an der betroffenen Extremität vorhanden sind.

Die Kraftzunahme der betroffenen Extremität im Verlauf im Patientengut mit akutem CRPS lässt sich durch die regrediente Symptomatik von Ödem, Hyperalgesie, Ruhe- und Belastungsschmerz sowie den frühzeitigen Beginn einer spezifischen Therapie (Analgetika, Physiotherapie, manuelle Therapie etc.) erklären. Daß eine frühzeitige Diagnose und Therapiebeginn Grundvoraussetzung einer erfolgreichen Therapie darstellen, wurde durch mehrere Studien belegt (2,16,18,77). Somit kann nicht nur die bessere Kraftentwicklung, sondern auch die bessere Beweglichkeit erklärt werden.

Betrachtet man jedoch das Patientenkollektiv mit chronischem CRPS, so ist die motorische Beweglichkeit der betroffenen Extremität auch noch nach Jahren gegenüber der kontralateralen Extremität signifikant eingeschränkt. Diese Beobachtungen machten auch andere Autoren (18,66,115). Einschränkungen der Beweglichkeit beim chronifizierten CRPS sind vermutlich einerseits bedingt durch Störungen der motorischen Funktion und andererseits Folge von trophischen Veränderungen an Sehnen und Gelenken. Studien zur Objektivierung von atrophischen Veränderungen im Verlauf der Erkrankung liegen allerdings nicht vor.

Krause et al. konnten eine Asymmetrie in der motorkortikalen Repräsentation der Hände bei Patienten mit CRPS zeigen. Dabei war die motorkortikale Repräsentation des nichtbetroffenen Arms größer als die des betroffenen, unabhängig von akutem und chronischem Krankheitsverlauf (60). Auch wurde in jüngster Zeit in magnetresonanztomographischen Studien eine bilaterale Abnahme der Amplitude des motorisch evozierten Potenzials und eine motokortikale Disinhibition im betroffenen Kortexareal bei Patienten mit CRPS der oberen Extremität objektiviert (59,96). Maihöfner et al. stellten durch magnetresonanztomographische Untersuchungen Veränderungen im Bereich des somatosensorischen Kortex der betroffenen CRPS

Extremität dar (67), die auch andere Arbeitsgruppen bestätigten (67,68,74,75,113). Dies bedeutet, daß auch zentrale pathophysiologische Prozesse zur Entwicklung der motorischen Veränderungen beitragen.

Erstmals wurde in dieser Arbeit gezeigt, daß es im Verlauf der Erkrankung zu signifikanten Einschränkungen in Motorik und Kraft an der initial nicht betroffenen, kontralateralen Extremität kommt. Huge et al. zeigten kürzlich erstmals eine sensible Dysfunktion an der kontralateralen Extremität bei Patienten mit CRPS I mittels quantitativer sensorischer Testung (54). Eine zentrale Dysfunktion auf Rückenmarksebene vermuten auch Thimineur et al. Die Arbeitsgruppe wies bei 50 % der CRPS-Patienten Auffälligkeiten im Bereich der spinothalamischen, trigeminalen und kortikospinalen Fortleitung nach und stellte dabei sensorische und motorische Defizite an der kontralateralen Extremität fest (103).

Aufgrund der in dieser Studie erstmals objektivierten motorischen Beeinträchtigung der kontralateralen Extremität kann vermutet werden, daß es im Verlauf eines CRPS zu somatomotorischen Veränderungen auf spinaler oder supraspinaler Ebene kommt. Studien zu motorischen Veränderungen an der initial nicht betroffenen kontralateralen Extremität finden sich in der Literatur nicht. Die in dieser Studie erhobenen Ergebnisse hinsichtlich der motorischen Beeinträchtigungen stützen somit ebenfalls die Hypothese einer zentralnervösen Pathophysiologie des CRPS.

6 Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit befasst sich mit dem symptomatischen Verlauf des akuten CRPS der oberen Extremität. Untersucht wurden prospektiv 31 Patienten mit akutem CRPS, von denen 17 nach intensiver Standardtherapie 18 Monate später reevaluiert wurden.

Dabei zeigte sich, daß es unter einer frühzeitig eingeleiteten Therapie zu einem deutlichen Rückgang der autonomen Symptomatik kam. Dies spricht für eine überwiegend inflammatorische und sympathische Genese zu Beginn der Erkrankung. Auch die Schmerzen und Funktionseinschränkungen besserten sich, allerdings waren bezüglich dieser beiden Parameter nach 18 Monaten noch deutliche Residuen zu beobachten.

Diese Ergebnisse bestätigten sich auch in der Untersuchung eines zweiten Kollektivs von 118 Patienten, deren CRPS-Diagnose durchschnittlich vier Jahre zuvor gestellt worden war. In diesem Kollektiv traten neben persistierenden Schmerzen, verminderter Kraftentwicklung und eingeschränkter Beweglichkeit atrophe Veränderungen an der betroffenen Extremität auf. Diese wurden indirekt mittels Handvolumetrie nachgewiesen.

Erstmals wurde in dieser Studie zusätzlich die kontralaterale, initial nicht betroffene Extremität im Verlauf standardisiert untersucht. Dabei zeigte sich, daß die initial „gesunde“ Hand Kraftverluste und Bewegungseinschränkungen aufwies. Diese überraschenden Ergebnisse stützen die Hypothese eines zentralen Pathomechanismus des CRPS im Krankheitsverlauf.

Die vorliegende Arbeit zeigt, daß es sich beim CRPS um eine Erkrankung handelt, die häufig mit anhaltenden Schmerzen und Funktionseinschränkungen einhergeht. Daraus resultieren nicht selten ausgeprägte Beeinträchtigungen im Alltags- und Berufsleben mit erheblich eingeschränkter Lebensqualität. Sogar die initial gesunde, kontralaterale Extremität kann im Krankheitsverlauf pathologische Veränderungen aufweisen. Dies verdeutlicht den hohen Stellenwert einer frühzeitigen Diagnosestellung mit anschließender intensiver, symptomorientierter Therapie.

Abkürzungsverzeichnis

CGRP	Calcitonin Gene Related Peptide
CRPS	Complex Regional Pain Syndrome
CRDS	Complex Regional Dysfunction System
DA	Daumenabduktion
DFNS	Deutscher Forschungsverbund Neuropathischer Schmerz
DG	Dreipunktgriff
DMSO	Dimethylsulfoxid
FG	Faustgriff
FHA	Fingerkuppen Hohlhand Abstand
GLOA	Ganglionäre Lokale Opioidapplikation
HgEx	Handgelenkextension
HgFlex	Handgelenkflexion
HS	Handspanne
IL-6	Interleukin-6
IL-8	Interleukin-8
IASP	International Association for the Study of Pain
IVRS	Intravenöse Regionale Sympathikolyse
Kp	Kilopound
N	Newton
NRS	Numerische Ratingskala
NVP	Nucleus Ventralis Posterior
MW	Mittelwert
OD	Oppositionsdefizit
OEx	Obere Extremität
OP	Operation
PG	Pinzettengriff
QST	Quantitative Sensorische Testung
RSD	Reflex Sympathetic Dystrophy
SCS	Spinal Cord Stimulation
SEM	Standardfehler des Mittelwertes
SIRS	Severe Inflammatory Response Syndrome
SIP	Sympathisches unabhängiges Schmerzsyndrom

SMP	Sympathisches unterhaltenes Schmerzsyndrom
SRD	Sympathische Reflexdystrophie
TENS	Transkutane Elektrische Nervenstimulation
TNF- α	Tumor Nekrosefaktor-alpha
VAS	Visuelle Analogskala
WHO	World Health Organisation
ZNS	Zentrales Nervensystem

Literaturverzeichnis

1. Akkus S, Yorgancigil H, Yener M. A case of recurrent and migratory complex regional pain syndrome type I: Prevention by gabapentin. *Rheumatol Int* 26: 852-4, 2006.
2. Albazaz R, Wong YT, Homer-Vanniasinkam S. Complex regional pain syndrome: a review. *Ann Vasc Surg* 22: 297-306, 2008.
3. Allen G, Galer BS, Schwartz L. Epidemiology of complex regional pain syndrome: a retrospective chart review of 134 patients. *Pain* 80: 539-44, 1999.
4. Altschuler EL, Wisdom SB, Stone L, Foster C, Galasko D, Llewellyn DM, Ramachandran VS. Rehabilitation of hemiparesis after stroke with a mirror. *Lancet* 353: 2035-6, 1999.
5. Arnold JM, Teasell RW, MacLeod AP, Brown JE, Carruthers SG. Increased venous alpha-adrenoceptor responsiveness in patients with reflex sympathetic dystrophy. *Ann Intern Med* 118: 619-21, 1993.
6. Atkins RM, Duckworth T, Kanis JA. Algodystrophy following Colles' fracture. *J Hand Surg [Br]* 14: 161-4, 1989.
7. Atkins RM, Duckworth T, Kanis JA. Features of algodystrophy after Colles' fracture. *J Bone Joint Surg Br* 72: 105-10, 1990.
8. Baron R, Binder A, Ulrich W, Maier C. [Complex regional pain syndrome. Sympathetic reflex dystrophy and causalgia]. *Schmerz* 17: 213-26, 2003.
9. Baron R, Maier C. Reflex sympathetic dystrophy: skin blood flow, sympathetic vasoconstrictor reflexes and pain before and after surgical sympathectomy. *Pain* 67: 317-26, 1996.
10. Bickerstaff DR, Charlesworth D, Kanis JA. Changes in cortical and trabecular bone in algodystrophy. *Br J Rheumatol* 32: 46-51, 1993.
11. Bickerstaff DR, Kanis JA. The use of nasal calcitonin in the treatment of post-traumatic algodystrophy. *Br J Rheumatol* 30: 291-4, 1991.
12. Bickerstaff DR, O'Doherty DP, Kanis JA. Radiographic changes in algodystrophy of the hand. *J Hand Surg [Br]* 16: 47-52, 1991.
13. Birklein F, Riedl B, Claus D, Neundorfer B, Handwerker HO. Cutaneous norepinephrine application in complex regional pain syndrome. *Eur J Pain* 1: 123-32, 1997.

14. Birklein F, Riedl B, Griessinger N, Neundorfer B. [Complex regional pain syndrome. Clinical and autonomic disorders during acute and chronic illness stages]. *Nervenarzt* 70: 335-41, 1999.
15. Birklein F, Riedl B, Neundorfer B, Handwerker HO. Sympathetic vasoconstrictor reflex pattern in patients with complex regional pain syndrome. *Pain* 75: 93-100, 1998.
16. Birklein F, Riedl B, Sieweke N, Weber M, Neundorfer B. Neurological findings in complex regional pain syndromes--analysis of 145 cases. *Acta Neurol Scand* 101: 262-9, 2000.
17. Birklein F, Schmelz M. Neuropeptides, neurogenic inflammation and complex regional pain syndrome (CRPS). *Neurosci Lett* 437: 199-202, 2008.
18. Blumberg H, Griesser HJ, Hornyak M. [Distal post-traumatic edema--symptom of a sympathetic reflex dystrophy (Sudeck's disease)?]. *Z Orthop Ihre Grenzgeb* 130: 9-15, 1992.
19. Bonica JJ. Causalgia and other reflex sympathetic dystrophies. *Postgrad Med* 53: 143-8, 1973.
20. Bruehl S, Harden RN, Galer BS, Saltz S, Backonja M, Stanton-Hicks M. Complex regional pain syndrome: are there distinct subtypes and sequential stages of the syndrome? *Pain* 95: 119-24, 2002.
21. Bruehl S, Harden RN, Galer BS, Saltz S, Bertram M, Backonja M, Gayles R, Rudin N, Bhugra MK, Stanton-Hicks M. External validation of IASP diagnostic criteria for Complex Regional Pain Syndrome and proposed research diagnostic criteria. *International Association for the Study of Pain. Pain* 81: 147-54, 1999.
22. Bruehl S, Lubenow TR, Nath H, Ivankovich O. Validation of thermography in the diagnosis of reflex sympathetic dystrophy. *Clin J Pain* 12: 316-25, 1996.
23. Brune K. *BASM. Schmerz (Pathophysiologie, Pharmakologie, Therapie)*. Springer-Verlag, p. 91-99, 2001.
24. Brunner F, Lienhardt SB, Kissling RO, Bachmann LM, Weber U. Diagnostic criteria and follow-up parameters in complex regional pain syndrome type I--a Delphi survey. *Eur J Pain* 12: 48-52, 2008.
25. Can U, Lattmann T, Crook D, Trentz O, Platz A. [Combined dorsal and palmar plate osteosynthesis for intraarticular distal radius fractures.]. *Unfallchirurg* 111: 607-12, 2008.
26. Christensen K, Jensen EM, Noer I. The reflex dystrophy syndrome response to treatment with systemic corticosteroids. *Acta Chir Scand* 148: 653-5, 1982.

27. de Rooij AM, de MM, Sturkenboom MC, Marinus J, van den Maagdenberg AM, van Hilten JJ. Familial occurrence of complex regional pain syndrome. *Eur J Pain* 2008.
28. DeGood DE, Cundiff GW, Adams LE, Shetty MS, Jr. A psychosocial and behavioral comparison of reflex sympathetic dystrophy, low back pain, and headache patients. *Pain* 54: 317-22, 1993.
29. Deuschl G, Blumberg H, Lucking CH. Tremor in reflex sympathetic dystrophy. *Arch Neurol* 48: 1247-52, 1991.
30. Dielissen PW, Claassen AT, Veldman PH, Goris RJ. Amputation for reflex sympathetic dystrophy. *J Bone Joint Surg Br* 77: 270-3, 1995.
31. Dijkstra PU, Groothoff JW, ten Duis HJ, Geertzen JH. Incidence of complex regional pain syndrome type I after fractures of the distal radius. *Eur J Pain* 7: 457-62, 2003.
32. Drummond PD, Finch PM, Smythe GA. Reflex sympathetic dystrophy: the significance of differing plasma catecholamine concentrations in affected and unaffected limbs. *Brain* 114 (Pt 5): 2025-36, 1991.
33. Drummond PD, Skipworth S, Finch PM. alpha 1-adrenoceptors in normal and hyperalgesic human skin. *Clin Sci (Lond)* 91: 73-7, 1996.
34. Eisenberg E, Melamed E. Can complex regional pain syndrome be painless? *Pain* 106: 263-7, 2003.
35. Elam M. [The relation between sympathetically maintained pain, regional vasomotor disturbances and sympathetic nerve activity: a remaining enigma]. *Schmerz* 12: 272-5, 1998.
36. Flöter T. Grundlagen der Schmerztherapie. München: Flöter T., p. 351-355, 1998.
37. Forouzanfar T, Koke AJ, van KM, Weber WE. Treatment of complex regional pain syndrome type I. *Eur J Pain* 6: 105-22, 2002.
38. Forth W. HDRWSK. Pharmakologie und Toxikologie. Vol. 7. Spektrum Akademischer Verlag, p. 37, 1998.
39. Fresenius M. HMHM. Repetitorium Schmerztherapie. Springer-Verlag, 2004.
40. Fukumoto M, Ushida T, Zinchuk VS, Yamamoto H, Yoshida S. Contralateral thalamic perfusion in patients with reflex sympathetic dystrophy syndrome. *Lancet* 354: 1790-1, 1999.
41. Galer BS, Butler S, Jensen MP. Case reports and hypothesis: a neglect-like syndrome may be responsible for the motor disturbance in reflex sympathetic

- dystrophy (Complex Regional Pain Syndrome-1). *J Pain Symptom Manage* 10: 385-91, 1995.
42. Geertzen JH, de Bruijn-Kofman AT, de Bruijn HP, van de Wiel HB, Dijkstra PU. Stressful life events and psychological dysfunction in Complex Regional Pain Syndrome type I. *Clin J Pain* 14: 143-7, 1998.
 43. Geertzen JH, de BH, de Bruijn-Kofman AT, Arendzen JH. Reflex sympathetic dystrophy: early treatment and psychological aspects. *Arch Phys Med Rehabil* 75: 442-6, 1994.
 44. Geertzen JH, Dijkstra PU, van Sonderen EL, Groothoff JW, ten Duis HJ, Eisma WH. Relationship between impairments, disability and handicap in reflex sympathetic dystrophy patients: a long-term follow-up study. *Clin Rehabil* 12: 402-12, 1998.
 45. Gehling M, Tryba M, Niebergall H, Hufschmidt A, Schild M, Geiger K. [Complex regional pain syndrome I and II. What effects the outcome?]. *Schmerz* 17: 309-16, 2003.
 46. Goris RJ. Reflex sympathetic dystrophy: model of a severe regional inflammatory response syndrome. *World J Surg* 22: 197-202, 1998.
 47. Goto T, Yamaza T, Kido MA, Tanaka T. Light- and electron-microscopic study of the distribution of axons containing substance P and the localization of neurokinin-1 receptor in bone. *Cell Tissue Res* 293: 87-93, 1998.
 48. Grezes J, Decety J. Functional anatomy of execution, mental simulation, observation, and verb generation of actions: a meta-analysis. *Hum Brain Mapp* 12: 1-19, 2001.
 49. Gschwind C, Fricker R, Lacher G, Jung M. Does peri-operative guanethidine prevent reflex sympathetic dystrophy? *J Hand Surg [Br]* 20: 773-5, 1995.
 50. Guttmann O, Wykes V. Images in clinical medicine. Complex regional pain syndrome type 1. *N Engl J Med* 359: 508, 2008.
 51. Hagner S, Haberberger RV, Overkamp D, Hoffmann R, Voigt KH, McGregor GP. Expression and distribution of calcitonin receptor-like receptor in human hairy skin. *Peptides* 23: 109-16, 2002.
 52. Herbert MK, Holzer P. [Neurogenic inflammation. I. Basic mechanisms, physiology and pharmacology]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 37: 314-25, 2002.
 53. Hord AH, Rooks MD, Stephens BO, Rogers HG, Fleming LL. Intravenous regional bretylium and lidocaine for treatment of reflex sympathetic dystrophy: a randomized, double-blind study. *Anesth Analg* 74: 818-21, 1992.

54. Huge V, Lauchart M, Forderreuther S, Kaufhold W, Valet M, Azad SC, Beyer A, Magerl W. Interaction of hyperalgesia and sensory loss in complex regional pain syndrome type I (CRPS I). *PLoS ONE* 3: e2742, 2008.
55. Hulsman NM, Geertzen JH, Dijkstra PU, van den Dungen JJ, den Dunnen WF. Myopathy in CRPS-I: Disuse or neurogenic? *Eur J Pain* 2008.
56. Janig W, Baron R. Complex regional pain syndrome is a disease of the central nervous system. *Clin Auton Res* 12: 150-64, 2002.
57. Janig W, Baron R. Complex regional pain syndrome: mystery explained? *Lancet Neurol* 2: 687-97, 2003.
58. Karl-Heinz Ahlheim. *Das Wörterbuch medizinischer Fachausdrücke*. Vol. 5. 1992.
59. Krause P, Foerderreuther S, Straube A. Bilateral motor cortex disinhibition in complex regional pain syndrome (CRPS) type I of the hand. *Neurology* 62: 1654-5, 2004.
60. Krause P, Forderreuther S, Straube A. [Motor cortical representation in patients with complex regional pain syndrome: a TMS study]. *Schmerz* 20: 181-8, 2006.
61. Kurvers HA, Jacobs MJ, Beuk RJ, van den Wildenberg FA, Kitslaar PJ, Slaaf DW, Reneman RS. Reflex sympathetic dystrophy: evolution of microcirculatory disturbances in time. *Pain* 60: 333-40, 1995.
62. Lorenz R BWHJLUTG. *Rehabilitatives Krafttraining*. Thieme Verlag, p. 31-34, 1998.
63. Louis SM, Jamieson A, Russell NJ, Dockray GJ. The role of substance P and calcitonin gene-related peptide in neurogenic plasma extravasation and vasodilatation in the rat. *Neuroscience* 32: 581-6, 1989.
64. Low AK, Ward K, Wines AP. Pediatric complex regional pain syndrome. *J Pediatr Orthop* 27: 567-72, 2007.
65. Maier C, Gleim M. [Diagnostic and treatment measures in patients with sympathetically maintained pain]. *Schmerz* 12: 282-303, 1998.
66. Maihofner C, Birklein F. [Complex regional pain syndromes: new aspects on pathophysiology and therapy]. *Fortschr Neurol Psychiatr* 75: 331-42, 2007.
67. Maihofner C, Handwerker HO, Neundorfer B, Birklein F. Patterns of cortical reorganization in complex regional pain syndrome. *Neurology* 61: 1707-15, 2003.

68. Maihofner C, Handwerker HO, Neundorfer B, Birklein F. Cortical reorganization during recovery from complex regional pain syndrome. *Neurology* 63: 693-701, 2004.
69. McCabe CS, Haigh RC, Ring EF, Halligan PW, Wall PD, Blake DR. A controlled pilot study of the utility of mirror visual feedback in the treatment of complex regional pain syndrome (type 1). *Rheumatology (Oxford)* 42: 97-101, 2003.
70. Mitchell SW, Morehouse GR, Keen WW. Gunshot wounds and other injuries of nerves. 1864. *Clin Orthop Relat Res* 458: 35-9, 2007.
71. Müller M. *Chirurgie für Studium und Praxis*. Vol. 5. Breisach: Medizinische Verlags- und Informationsdienste, p. 329-332, 2000.
72. Mutschler W NP. *Praxis der Unfallchirurgie*. 2 ed. Thieme Verlag, p. 34-975, 2004.
73. Oaklander AL, Rissmiller JG, Gelman LB, Zheng L, Chang Y, Gott R. Evidence of focal small-fiber axonal degeneration in complex regional pain syndrome-I (reflex sympathetic dystrophy). *Pain* 120: 235-43, 2006.
74. Pleger B, Tegenthoff M, Ragert P, Forster AF, Dinse HR, Schwenkreis P, Nicolas V, Maier C. Sensorimotor retuning [corrected] in complex regional pain syndrome parallels pain reduction. *Ann Neurol* 57: 425-9, 2005.
75. Pleger B, Tegenthoff M, Schwenkreis P, Janssen F, Ragert P, Dinse HR, Volker B, Zenz M, Maier C. Mean sustained pain levels are linked to hemispherical side-to-side differences of primary somatosensory cortex in the complex regional pain syndrome I. *Exp Brain Res* 155: 115-9, 2004.
76. Pomeroy VM, Clark CA, Miller JS, Baron JC, Markus HS, Tallis RC. The potential for utilizing the "mirror neurone system" to enhance recovery of the severely affected upper limb early after stroke: a review and hypothesis. *Neurorehabil Neural Repair* 19: 4-13, 2005.
77. Poplawski ZJ, Wiley AM, Murray JF. Post-traumatic dystrophy of the extremities. *J Bone Joint Surg Am* 65: 642-55, 1983.
78. Pschyrembel W. *Pschyrembel Klinisches Wörterbuch*. Vol. 257. de Gruyter Verlag, 1994.
79. Ramachandran VS, Rogers-Ramachandran D, Cobb S. Touching the phantom limb. *Nature* 377: 489-90, 1995.
80. Ramamurthy S, Hoffman J. Intravenous regional guanethidine in the treatment of reflex sympathetic dystrophy/causalgia: a randomized, double-blind study. Guanethidine Study Group. *Anesth Analg* 81: 718-23, 1995.

81. Ribbers GM, Oosterhuis WP, van LJ, de MM. Reflex sympathetic dystrophy: is the immune system involved? *Arch Phys Med Rehabil* 79: 1549-52, 1998.
82. Rocco AG, Kaul AF, Reisman RM, Gallo JP, Lief PA. A comparison of regional intravenous guanethidine and reserpine in reflex sympathetic dystrophy. A controlled, randomized, double-blind crossover study. *Clin J Pain* 5: 205-9, 1989.
83. Rommel O, Gehling M, Dertwinkel R, Witscher K, Zenz M, Malin JP, Janig W. Hemisensory impairment in patients with complex regional pain syndrome. *Pain* 80: 95-101, 1999.
84. Rommel O, Malin JP, Janig W, Zenz M. [Clinical findings in patients with chronic complex regional pain syndrome]. *Anaesthesist* 53: 965-77, 2004.
85. Rommel O, Malin JP, Zenz M, Janig W. Quantitative sensory testing, neurophysiological and psychological examination in patients with complex regional pain syndrome and hemisensory deficits. *Pain* 93: 279-93, 2001.
86. Rosenow D. TVGH. Neurogener Schmerz, Management von Diagnostik und Therapie. Springer Verlag, p. 209-212, 2005.
87. Rothmann R. TENS, Transkutane elektrische Nervenstimulation in der Schmerztherapie. 2 ed. Hippokrates Verlag, p. 11-23, 1996.
88. Sabsovich I, Guo TZ, Wei T, Zhao R, Li X, Clark DJ, Geis C, Sommer C, Kingery WS. TNF signaling contributes to the development of nociceptive sensitization in a tibia fracture model of complex regional pain syndrome type I. *Pain* 137: 507-19, 2008.
89. Sandroni P, Rud-Larson LM, McClelland RL, Low PA. Complex regional pain syndrome type I: incidence and prevalence in Olmsted county, a population-based study. *Pain* 103: 199-207, 2003.
90. Schattschneider J, Wasner G, Binder A, Siebrecht D, Baron R. [The symptom sympathetic maintained pain]. *Schmerz* 17: 317-24, 2003.
91. Schinkel C, Gaertner A, Zaspel J, Zedler S, Faist E, Schuermann M. Inflammatory mediators are altered in the acute phase of posttraumatic complex regional pain syndrome. *Clin J Pain* 22: 235-9, 2006.
92. Schurmann M, Gradl G, Andress HJ, Furst H, Schildberg FW. Assessment of peripheral sympathetic nervous function for diagnosing early post-traumatic complex regional pain syndrome type I. *Pain* 80: 149-59, 1999.
93. Schurmann M, Vogel T, Gartner A, Andress HJ, Gradl G. [Experiences with calcitonin treatment of patients with type I complex regional pain syndrome (CRPS I--Sudeck disease)]. *Z Orthop Ihre Grenzgeb* 139: 452-7, 2001.

94. Schurmann M, Zaspel J, Lohr P, Wizgall I, Tutic M, Manthey N, Steinborn M, Gradl G. Imaging in early posttraumatic complex regional pain syndrome: a comparison of diagnostic methods. *Clin J Pain* 23: 449-57, 2007.
95. Schwartzman RJ, Kerrigan J. The movement disorder of reflex sympathetic dystrophy. *Neurology* 40: 57-61, 1990.
96. Schwenkreis P, Janssen F, Rommel O, Pleger B, Volker B, Hosbach I, Dertwinkel R, Maier C, Tegenthoff M. Bilateral motor cortex disinhibition in complex regional pain syndrome (CRPS) type I of the hand. *Neurology* 61: 515-9, 2003.
97. Sieweke N, Birklein F, Riedl B, Neundorfer B, Handwerker HO. Patterns of hyperalgesia in complex regional pain syndrome. *Pain* 80: 171-7, 1999.
98. Stanton-Hicks M, Janig W, Hassenbusch S, Haddox JD, Boas R, Wilson P. Reflex sympathetic dystrophy: changing concepts and taxonomy. *Pain* 63: 127-33, 1995.
99. Sudeck P. Über die akute (trophoneurotische) Knochenatrophie nach Entzündungen und Traumen der Extremitäten. *Dtsch Med Wochenschr* 28: 336-8, 1902.
100. Sudeck P. On acute inflammatory bone atrophy. *J Hand Surg [Br]* 30: 477-81, 2005.
101. Szolcsanyi J. Antidromic vasodilatation and neurogenic inflammation. *Agents Actions* 23: 4-11, 1988.
102. Tan EC, Zijlstra B, Essink ML, Goris RJ, Severijnen RS. Complex regional pain syndrome type I in children. *Acta Paediatr* 97: 875-9, 2008.
103. Thimineur M, Sood P, Kravitz E, Gudin J, Kitaj M. Central nervous system abnormalities in complex regional pain syndrome (CRPS): clinical and quantitative evidence of medullary dysfunction. *Clin J Pain* 14: 256-67, 1998.
104. Thomson McBride AR, Barnett AJ, Livingstone JA, Atkins RM. Complex regional pain syndrome (type 1): a comparison of 2 diagnostic criteria methods. *Clin J Pain* 24: 637-40, 2008.
105. Torebjork E, Wahren L, Wallin G, Hallin R, Koltzenburg M. Noradrenaline-evoked pain in neuralgia. *Pain* 63: 11-20, 1995.
106. Turner JA, Loeser JD, Deyo RA, Sanders SB. Spinal cord stimulation for patients with failed back surgery syndrome or complex regional pain syndrome: a systematic review of effectiveness and complications. *Pain* 108: 137-47, 2004.
107. Uher EM, Vacariu G, Schneider B, Fialka V. [Comparison of manual lymph drainage with physical therapy in complex regional pain syndrome, type I. A

- comparative randomized controlled therapy study]. *Wien Klin Wochenschr* 112: 133-7, 2000.
108. van de Beek WJ, Remarque EJ, Westendorp RG, van Hilten JJ. Innate cytokine profile in patients with complex regional pain syndrome is normal. *Pain* 91: 259-61, 2001.
109. van der LL, Goris RJ. [Sudeck's syndrome. Was Sudeck right?]. *Unfallchirurg* 100: 90-9, 1997.
110. van der LL, Kapitein P, Verhofstad A, Hendriks T, Goris RJ. Clinical signs and symptoms of acute reflex sympathetic dystrophy in one hindlimb of the rat, induced by infusion of a free-radical donor. *Acta Orthop Belg* 64: 210-7, 1998.
111. van der LL, Kapitein PJ, Oyen WJ, Verhofstad AA, Hendriks T, Goris RJ. A novel animal model to evaluate oxygen derived free radical damage in soft tissue. *Free Radic Res* 26: 363-72, 1997.
112. van der LL, Veldman PH, Goris RJ. Response to Stanton-Hicks et al. *Pain* 72: 291, 1997.
113. Vartiainen NV, Kirveskari E, Forss N. Central processing of tactile and nociceptive stimuli in complex regional pain syndrome. *Clin Neurophysiol* 119: 2380-8, 2008.
114. Veldman PH, Goris RJ. Multiple reflex sympathetic dystrophy. Which patients are at risk for developing a recurrence of reflex sympathetic dystrophy in the same or another limb. *Pain* 64: 463-6, 1996.
115. Veldman PH, Reynen HM, Arntz IE, Goris RJ. Signs and symptoms of reflex sympathetic dystrophy: prospective study of 829 patients. *Lancet* 342: 1012-6, 1993.
116. Wasner G, Baron R. [Sympathetic nervous system and pain--some open questions]. *Schmerz* 12: 276-81, 1998.
117. Wasner G, Heckmann K, Maier C, Baron R. Vascular abnormalities in acute reflex sympathetic dystrophy (CRPS I): complete inhibition of sympathetic nerve activity with recovery. *Arch Neurol* 56: 613-20, 1999.
118. Wasner G, Schattschneider J, Binder A, Siebrecht D, Maier C, Baron R. [Recent trends in understanding and therapy of complex regional pain syndromes]. *Anaesthesist* 52: 883-95, 2003.
119. Wasner G, Schattschneider J, Heckmann K, Maier C, Baron R. Vascular abnormalities in reflex sympathetic dystrophy (CRPS I): mechanisms and diagnostic value. *Brain* 124: 587-99, 2001.

120. Zizin IM, Frolenkov GI, Khaiutin VM. [Antidromic vasodilation caused by A-delta afferents in the frog]. *Biull Eksp Biol Med* 110: 231-4, 1990.
121. Zollinger PE, Tuinebreijer WE, Kreis RW, Breederveld RS. Effect of vitamin C on frequency of reflex sympathetic dystrophy in wrist fractures: a randomised trial. *Lancet* 354: 2025-8, 1999.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich den Menschen danken, die den Entstehungsprozess dieser Arbeit auf vielfältige Weise unterstützt haben.

Ich danke...

PD Dr. Shahnaz Azad, meiner „Doktormutter“, von ganzem Herzen – für die Themenstellung und den steten Rückhalt während der gesamten Zeit. Obwohl sie als Leiterin der Schmerzambulanz mit chronisch überlastetem Terminkalender über mangelnde Arbeitsaufträge nicht klagen kann, fand sie stets Zeit, die akuten und chronischen Probleme, die im Verlauf einer solchen Arbeit auftreten, nicht nur „standardisiert“, sondern vor allem menschlich zu therapieren.

Dr. Volker Hüge, meinem Betreuer - für die vielen Stunden, die er in Zeiten seiner eigenen Habilitation zu meiner Unterstützung aufgebracht hat.

allen Patienten - die mir durch ihre Teilnahme an dieser Studie diese Arbeit erst ermöglicht haben.

all den Helfern - die meine Arbeit Korrektur lasen und halfen, den einen oder anderen Fehlerteufel zu eliminieren und wertvolle Tips gaben EDV-Probleme zu beheben.

meinen Eltern Elisabeth und Alois – die mir das Studium ermöglichten und mir in allen Lebenssituationen hilfreich zur Seite stehen.

Der größte Dank gilt jedoch meiner *Tochter Sophie*, meinem *Sohn Moritz* und ganz besonders meiner *Ehefrau Burgl*. Auf eure liebevolle, individuelle Art und Weise habt ihr mich immer verständnisvoll unterstützt, ermutigt und Kraft gegeben, diese Arbeit zu verfassen. „Papas Buch“ ist nun beendet und in großer Dankbarkeit euch gewidmet.

1999 – 2003 Klinisches Medizinstudium an der
Ludwig-Maximilians-Universität München

März 2000 1. Staatsexamen

September 2002 2. Staatsexamen

Oktober 2003 3. Staatsexamen (Gesamtnote „gut“)

FAMULATUREN & PRAKTIKA

1999 – 2002 Famulaturen

Anästhesiologie : Kreiskrankenhaus Miltenberg

Innere Medizin : Kreiskrankenhaus Miltenberg

Chirurgie : Krankenhaus Wertheim

Anästhesiologie : Department of Anesthesiology, Royal Prince Alfred Hospital,
University Sydney, Australien

Allgemeinmedizin : Praxis Dr. med. H. Pechheim, Großheubach

2002 – 2003 Praktisches Jahr

Innere Medizin : Lehrkrankenhaus der LMU München-Neuperlach

Chirurgie : Lehrkrankenhaus der LMU München-Traunstein

Anästhesiologie: Universitätsklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München,
Klinikum Augustinum

SCHULBILDUNG/ZIVILDIENTST

1981 – 1987 Grundschule Miltenberg

1987 –1994 Gymnasium Amorbach

Schulabschluss Abitur (Note „gut“)

1994 – 1996 Zivildienst am Caritas-Altenpflegeheim Miltenberg