

Fjölþætt svæðisbundið verkjaheilkenni

Yfirlitsgrein

Kristján G. Guðmundsson læknir

Höfundur starfar á verkjasviði Reykjalundar, Mosfellsbæ

Fyrirspurnum svarar Kristján G. Guðmundsson, kristjang@reykjalundur.is

Aðferðir

Gerð var leit á PubMed og Google Scholar leitarvélunum. Notuð voru leitarorðin *Complex regional pain syndrome* og í undirflokkum svo sem *epidemiology, pathophysiology, prognosis, treatment*. Áhersla var lögð á greinar sem birst hafa eftir 2010, en í vissum tilvikum leiddi leitin í ljós mikilvægar eldri heimildir. Aðeins voru lesnar greinar úr ritrýndum tímaritum og þær valdar út frá mikilvægi og þýðingu fyrir ritun þessarar yfirlitsgreinar. Alls fengust 2275 heimildir í fyrstu leit. Af þeim fjölda heimilda voru um 600 ágríp lesin. Á grunni þeirra voru 190 greinar lesnar og síðan var efni úr 73 greinum notað í þessa grein. Efni yfirlitsgreinarinnar hefur verið kynnt hjá Verkjafræðifélaginu, á fræðslufundi endurhæfingarlækna og á formlegu kennslunámskeiði hjá norrænu svæfingarlæknafélögum um verki.

Inngangur

Ofanefnt verkjaheilkenni (*Complex regional pain syndrome, CRPS*) hefur ekki heiti á íslensku, en mætti kalla fjölþætt svæðisbundið verkjaheilkenni. Þetta er sjúkdómsástand sem er illa skilgreint, óljóst og hefur gengið undir ýmsum nöfnum alþjóðlega. Þar má nefna *causalgia, sympathetic reflex dystrophy, algoneurodystrophy*, og *Sudeck's atrophy*. Á enskri tungu eru yfir 80 orð yfir heilkennið.¹ Sjúkdómnum var fyrst lýst af Bandaríkjamanninum Silas Weir Mitchell, árið 1864 (mynd 1). Silas Weir var læknir í bandaríska borgarastríðinu og sinnti hermönnum sem höfðu orðið fyrir skotsárum. Hann nefndi ástandið brunaverki (*burning pain*), en heilkennið fékk um svipað leyti heitið *causalgia*, en *kausos* þýðir hiti

ÁGRIP

Verkjaheilkennið er oftast í útlím með miklum hamlandi verkjum og breyttri skynjun, oft með snertiviðkvæmni (*allodynia*). Protí er oft samfara, ásamt litabreytingum á húð, breyttri svitamyndun og skertri hreyfigetu. Einkennin eru raunar fjölþætt og mismunandi. Verkirnir eru oftast til komnir eftir áverka og eru langt umfram upphaflega áverkann. Sjúkdómurinn er fátíður, og taldist nýgengi hans vera um 5,5 á 100.000 íbúa í erlendri rannsókn. Nýgengi sjúkdómsins hér á landi í gagna-grunnum Embættis landlæknis reyndist vera 1,3 á hverja 100.000 íbúa á ári sem vekur grun um að sjúkdómurinn gæti verið vangreindur.

Orsök sjúkdómsins er óþekkt. Talið er að um sé að ræða bólgusvörun eftir áverka sem leiðir til sjálfsöfnæmisviðbragða. Þá er einnig rætt um verkjanæmingu í taugakerfinu. Bæði er um að ræða breytingar í úttaugakerfi og í miðtaugakerfi, meðal annars með tilfærslu á virkni svæða í heilaberki sem hafa að gera með sársaukaviðbrögð. Við greiningu er stuðst við skilmerki alþjóðafélagsins um verkjarannsóknir.

Þverfagleg teymisvinna er talin vera markvissasta meðferðin þar sem unnið er eftir sálfélagslíkamlega módelinu. Einn þáttur í meðferð langt gengins sjúkdóms er speglameðferð. Lyfjameðferð sjúkdómsins er svipuð og við taugaverkjum. Vegna bólguviðbragða er hægt að nota bólgueyðandi lyf eða stera. Einnig er ábending á bisfosfonöt, einkum ef um beinþynningu er að ræða. NMDA-antagonistar eins og ketamín hafa einnig verið notaðir. Þá hefur raförvun bakhorns mænu með rafstreng virst gera gagn. Oftast gengur sjúkdómurinn yfir á nokkrum misserum, en í hluta tilfella er hann þrálátur og hamlandi, jafnvel árum og áratugum saman.

Tafla 1. Klínísk greiningarviðmið Alþjóðaverkjafræðifélagsins, (IASP) fyrir fjölþætt svæðisbundið verkjaheilkenni, (CRPS).³⁵

Viðvarandi verkur sem er meiri en saga um áverka gefur tilefni til.
Til staðar þarf að vera eitt einkenni í frásögn sjúklings í þremur af fjórum skilgreindum einkenaflökkum.
1. Breytt skynjun, með ofur snertiviðkvæmni. (<i>allodynia, hyperesthesia</i>)
2. Mismunur á hitaupplifun milli hliða og/eða breytingar á húðlit. (<i>vasomotor</i>)
3. Saga um bólgu eða þrota, og að svitna mikið eða lítið á svæðinu. (<i>sudomotor, edema</i>)
4. Saga um skerta hreyfiferla, með máttminnkun, skjálfta, og aukinni stífni vöðva. (<i>tremor, dystonia</i>)
Ofanefndum þáttum í sögu þurfa að fylgja að minnsta kosti tvö greinandi teikn sem finnast við skoðun læknis. Þrjú greinandi teikn ef um vísindarannsókn er að ræða.
1. Skynjun sem yfirviðkvæmni við léttu snertingu eða léttan þrýsting. Metið með létttri snertingu með til dæmis pensli, eða léttum þrýstingi með hvössum pinna, verkur við dýpri þrýsting, eða verkir við hreyfingu. (<i>allodynia, hyperalgesia</i>)
2. Mismunandi hiti eða húðlitur milli hliða. (<i>vasomotor</i>)
3. Glögg merki um húðbjúg eða aukinn svita eða svitamismun.
4. Breytingar á hreyfigetu og vöðvaspennu eða afli í vöðvum. (<i>tremor, dystonia</i>) Glöggar breytingar á hárvexti, til dæmis með auknu eða minnkuðu hárafari í húð á svæðinu eða breyting á nöglum, svo sem þykkun. (<i>trophic changes</i>)
Það er engin önnur greining sem skýrir betur þau einkenni sem til staðar eru.
Greinandi teikn telja eingöngu ef þau eru til staðar við skoðun þegar greining er sett.



Mynd 1. Silas Weir Mitchell (1829-1914).

á grísku og *algia* (gríska: ἄλγος *álgos*) er verkur á sama tungumáli.^{2,3} Um aldamótin 1900 lýsti þýski læknirinn Paul Sudeck heilkenni með beingisnun (*atrophy*) sem ber hans nafn, *Sudeck's atrophy*, eða Sudecks-heilkenni. Hann taldi sjúkdóminn vera vegna bólgusvörunar.⁴ Árið 1916 lýsti franski skurðlæknirinn René Leriche aðgerð á semjustofni (*truncus sympathicus*) sem hefði afgerandi áhrif til bata á heilkenninu.⁵

Heitið *complex regional pain syndrome* var skilgreint á þingi alþjóðaverkjafræðifélagsins (International Association for the Study of Pain, IASP) í Orlando, Flórída, árið 1993.⁶ Það var endurskilgreint 2003 í Búdapest og sú skilgreining tekin upp af IASP. Þarna þurfa að koma saman einkenni sem sjúklingur lýsir (*subjective symptoms*) og raunteikn (*objective signs*) sem sjást við skoðun læknis. Verkirnir eru aðeins einn þáttur af skilgreiningunni. Um viðvarandi verk þarf að vera að ræða sem er verri en áverkasaga gefur til kynna. Jafnframt sé ekki önnur sjúkdómsgreining sem skýri verkina betur. Sjúkdómurinn er skilgreindur í tvo flokka; CRPS 1 og CRPS 2, þar sem þekktur áverki á útlímataug er til staðar í seinni flokknum en ekki í CRPS 1 (tafla I).⁷

Einkenni

Sjúklingar lýsa mjög sárum verkjum, oft er notuð lýsingarorð eins og brennandi, skerandi og í pílum. Verkurinn er oftast í einum útlím, en getur verið í fleiri líkamshlutum, oftast sömu megin en það þarf þó ekki að vera. Samhliða verknum eru önnur líkamleg einkenni, eins og skert hreyfigeta, máttleysi, stirðleiki, skjálfti eða aukin vöðvaspenna. Þá verða einnig breytingar í húð, í upphafi bólgu með roða og hita, sem síðar breytist á allöngum tíma í fölva eða bláma og húðin verður köld viðkomu. Þá verða breytingar á svitamyndun á svæðinu, minnkuð í byrjun en síðar verulega aukin. Með tímanum breytist oft hárafar, stundum með auknum en oftast með minnkandi hárvexti. Einnig er lýst aflögun á nöglum með þykkun.

Samfara þessum einkennum er oft til staðar búg (*edema*) á svæðinu sem verkirnir eru á (mynd 2). Verkirnir koma dæmigert frá fleiri en einum húðgeira (*dermatome*), nánast alltaf af stærra svæði en upprunalegi áverkinn varð á. Verkurinn er miklu verri en við má búast miðað við upphaflega áverkann. Samfara hinum svæsnu verkjum er ofurviðkvæmni í húðinni. Þannig veldur létt



Mynd 2. Einkenni CRPS, takið eftir roðanum á vinstra fæti og þrotanum. Birt með leyfi.⁴⁸

snerting af bómull eða pensli skerandi sársauka, oft á afmörkuðum bletti með skörpum mörkum. Léttur þrýstingur á húð veldur miklum sársauka. Einnig er verulega aukin viðkvæmni fyrir hitabreytingum, svo sem af kulda eða hita. Hreyfingar, eins og að rétta eða beygja um liði, verða mjög sárar.

Einn hluti heilkennisins er gaumstol (*neglect*), þar sem líkamskynjun sjúklings breytist. Þá er hinn sjúki útlímur ekki notaður og fer í óvirka stöðu. Handleggur fellur til dæmis að bolnum í fötlunarstillingu með beygju (*flexio*) um olnboga og úlnlið. Þessu fylgir veruleg skerðing á færni.^{8,9}

Faraldsfræði

Skilgreiningar á sjúkdómnum hafa verið á reiki í gegnum tíðina, og þess utan er heilkennið fágætt, þannig að tölur um nýgengi, algengi og tengda þætti eru á reiki. Í rannsókn úr Olmsted-sýslu í Minnesota í Bandaríkjunum, frá árinu 2002, var nýgengið 5,5 á hverja 100.000 íbúa. Í sömu rannsókn var algengið 20,6 á hverja 100.000 íbúa. Konur fá frekar einkenni en karlar, í hlutfallinu 2:1.¹⁰ Í hollenskri faraldsfræðirannsókn, sem var unnin úr sjúkraskrárm í heilsugæslu, var nýgengið hærra, eða 26,2 á hverja 100.000 íbúa.¹¹ Við samantekt talna úr gagnagrunnum Embættis landlæknis hér á landi var nýgengi um 1,3 á hverja 100.000 íbúa á 10 ára tímabili (tafla II). Heilkennið er tengt slysum, aðgerðum, þröngu gifsí og brotum í gegnum liði, til dæmis á fjarenda sveifarbeins (*radius*).¹¹ Við aðgerðir á lófakreppusjúkdómi (*Dupuytren's disease*) fengu 4,1%

Tafla II. Nýgengi CRPS á Íslandi. tölur úr gagnagrunnum Embættis landlæknis á árunum 2009 til 2018.

Nýgengi er um 1,3 á 100.000 íbúa á ári.

	Verkjataugakyrkingur* (ICD M 89.0)	Brunakennð** (ICD G 56.4)	Samtals
Karlar	14	2	16
Konur	17	10	27
	31	12	43

*Algoneurodystrophy, Shoulderhand syndrome, Sudeck's atrophy, Sympathetic reflex dystrophy
**Causalgia

sjúklinga einkenni CRPS, en allt að 10,4% sjúklinga ef samtímis var gerð aðgerð á úlnliðsgangnaliðbandi (*carpal tunnel*).¹² Í samantekt um 400 sjúklinga sem þurftu að gangast undir ökklaaðgerð fengu 4,4% heilkennið.¹³ Þá eru tölfræðilegar tengingar við HLA-kerfið, svæði HLA B62 og HLA DQ8.¹⁴ Þeir sem hafa fjölskyldusögu um sjúkdóminn eru einnig líklegri til að fá hann, en þetta hefur þó ekki verið skoðað nánar með sameindafræðalegum rannsóknum.¹⁵

Það hefur lengi verið talið að þunglyndi og áföll tengdust sjúkdómnum. Tilurð sjúkdómsins virðist tengd persónuleikagerð þannig að einstaklingar með kvíðaröskun voru líklegri til að fá einkennin.¹⁶

Orsakir

Orsök sjúkdómsins er ekki þekkt, en allmargar kenningar hafa verið lagðar fram um tilurð hans. Talað hefur verið um bólgusvörun eftir áverka, hugsanlega sem sjálfsofnæmi gegn taugavef. Þá er einnig rætt um verkjanæmingu (*pain sensitization*) í taugakerfinu, og er þar átt við breytingar í taugakerfi þar sem verkir skynjast á breyttan hátt. Klassísk skýring er að breytingar í ósjálfráða taugakerfinu séu orsök heilkennisins, enda er deyfing eða aðgerð á semjustofni (*truncus sympathicus*) talin hafa áhrif á framvindu sjúkdómsins.⁵

Bólgusvörun er ljóslega til staðar í upphafi með einkennum eins og roða, hita, bólgu og skertri hreyfigetu. Þetta var kenning þýska læknisins Paul Sudecks, sem hann rökstuddi með því að sýna fram á beingisnun á röntgenmyndum.⁴ Sýnt hefur verið fram á breytingu á fjölmörgum bólgubáttum í tengslum við sjúkdóminn. Í blóði sjúklinga er hækkun á hvítfrumuboði (*interleukin*) IL-8 og viðtækjum fyrir æxlisdrepsþáttum (*tumor necrosis factor receptors*) I (sTNF-RI) og II (sTNF-RII). Í vökva frá blöðrum af húðsvæði með sjúkdóminn mælist hækkun á hvítfrumuboða (*interleukin*) IL-6. Þá hefur einnig mælst aukning á mörgum bólgubáttum í heila- og mænuvökva.^{17,18} Á seinni árum hafa ónæmisfræðilegir þættir verið rannsakaðir. Talið er líklegt að um sjálfsofnæmisjúkdóm sé að ræða.¹⁹ Þannig hefur mælst hækkun mótefna sem bindast útlímataugum. Þau mótefni tengjast sýkingum, svo sem af Parvo-veiru og *Campylobacter*-sýkingu.²⁰ Sjálfsofnæmiskeningin er studd af dýrarannsóknum. Þegar mótefni (*immunoglobulins*) frá CRPS-sjúklingum voru gefin músum, áður en skurðaðgerð var gerð

á þeim, fengu þær oft einkenni sem minna á CRPS í mönnum. Mýs í samanburðarhópnum sem fengu mótefni frá frískum einstaklingum fengu ekki þessi einkenni.²¹ Sambærilegar niðurstöður fengust í nýlegri rannsókn þar sem sermi frá sjúklingum með CRPS var gefið músnum sem fóru í aðgerð. Þar var staðfest aukning í taugaboðum í útlimataugum frá A- og C-sársaukanemum (*nocioceptors*). Höfundar draga þá ályktun að sjálfsöfnæmismótefni viðhaldi sársauka með örvun á sársaukanema.²² Einnig hefur mælst aukning á undirflokkum einkjörnungshvítra blóðkorna (*monocytes*), flokkum CD 14 og CD 16, í blóði hjá fólki með einkenni sjúkdómsins.²³ Þá er sýnt fram á að í sermi frá sjúklingum með heilkennið eru mótefni sem bindast við viðtaka (α -1a *adrenoceptors*) í vöðvafrumum frá hjartavöðva úr tilraunadýrum.²⁴ Einnig er sýnt fram á að hægt er að draga úr einkennum sjúkdómsins með blóðvökvatöku (*plasmapheresis*).²⁵ Það styður þessa kenningu að ef sjúklingum með CRPS til margra ára er gefið IgG í æð dregur það marktækt úr einkennum sjúkdómsins.²⁶

Verkjanæmingin, sem margir telja vera helstu skýringuna á einkennum sjúkdómsins, getur annaðhvort verið miðlæg, ef hún er talin vera í mænu eða heila, eða útlæg ef næmingin er í útlimataugum.

Kenningin um útlæga verkjanæmingu er studd rannsóknum sem sýna fram á fækkun á taugafrumum í útlimataugum í hinum sjúka útlím. Þegar útlimataugar frá þeim útlím sem er með CRPS-einkenni voru bornar saman við taugar frá frískum útlím, reyndust taugatengingar við svitakirtla og hársækki vera óeðlilegar.²⁷ Einnig er þriðjungs fækkun á smáum skyntaugapráðum frá húðsýnum af þeim líkamshluta sem er með einkenni, en þessar taugar miðla sársaukaboðum til miðtaugakerfisins og taugaboðum til ósjálfráða taugakerfisins. Jafnframt er aukning á verkjaboðum í taugum á svæðinu.²⁸

Miðlæg verkjanæming er hugtak sem er notað til þess að lýsa breytingum sem eiga sér stað í miðtaugakerfinu við langvarandi verki. Það er ekki fyllilega ljóst hvað gerist, en hömlun á mænu-taugum breytist með aukinni leiðni taugaboða til miðheila. Einnig verða breytingar á svæðum tilfinninga í möndlung, (*amygdala*), í beltisgára (*cingulategyrus*) og í ennisblaði heilabarkar (*prefrontal cortex*). Samfara þessu verður aukin virkni glutamat (NMDA) viðtaka, sem aftur veldur því að aðlægar sársaukafrumur senda taugaboð um sársauka vegna léttrar eða nánast engrar snerntingar. Þessar breytingar geta að einhverju leyti skýrt árangur lyfjameðferðar með ketamíni.^{29,30}

Sýnt hefur verið fram á breytingar á heilaberki með myndgreiningum. Það er rýrnun og tilfærsla á svæðum sem eru virk við verkjaskynjun.³¹ Þannig mælast breytingar á heilaberki í virkum fasa sjúkdómsins, með tilfærslu skynsvæða upp á tæpan sentímetra. Þá hefur verið sýnt fram á að breytingin gangi til baka eftir árangursríka meðferð.³²

Lengi var talið að ósjálfráða taugakerfið hefði afgerandi þýðingu fyrir meingerð sjúkdómsins.⁵ Þessi afstaða var studd af áhrifum aðgerða og deyfinga á semjustofni (*truncus sympathicus*). Einnig hefur komið fram í rannsóknum að ef nórærenalíni er sprautað í útlím með CRPS, verða verkjaeinkenni verri. Það sama á við þegar sjúkt svæði er útsett fyrir kulda. Þá er þekkt að við andlegt álag versna einkenni.³³ Þó ber að taka fram að í Cochrane-samantekt frá 2016 komu fram efasemdir um gagnsemi semjustofnsdeyfinga sem meðferð gegn CRPS.³⁴

Greining og klínískar rannsóknir

Ekki eru til sértækar rannsóknir eða blóðprufur fyrir sjúkdóminn. Bólguþættir eins og hvítblóðkorn, sökk og CRP eru yfirleitt ekki hækkaðir. Gigtarþættir eru neikvæðir.³⁵

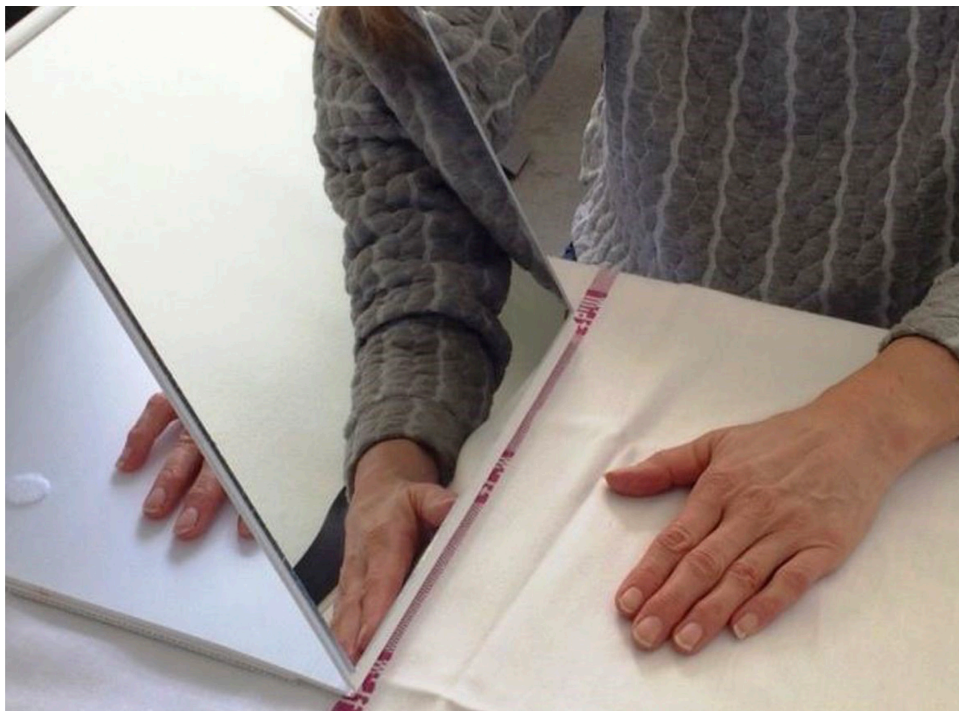
Myndgreiningar sýna lítið í byrjun en ef teknar eru myndir yfir lengra tímabil má sjá að sjúklingar fá svæðisbundna beingisnun. Einnig sést aukin virkni í þriggja fasa beinaskanni, bæði í fyrsta fasa, þar sem dreifing upptöku kemur fram, og síðar sést hvernig aukning verður nærri liðum í þriðja fasa. Myndrannsóknir eru taldar vera með mikið næmi en þær eru ekki sértækar. Oft getur verið nauðsynlegt að framkvæma segulómum til að útiloka aðra sjúkdóma, svo sem æxlisvöxt eða sýkingar. Beinþéttimæling gæti gagnast, ekki síst til að fylgja eftir meðferð beinþynningar.³⁶ Taugaleiðniþróf eru yfirleitt neikvæð, en gætu verið nauðsynleg til að skerpa greininguna milli afbrigða eitt og tvö af CRPS.³⁷ Mögulegt er að gera nákvæmar mælingar á hitastigi á húð á verkjasvæðinu með yfirborðshitamælingu og bera hitann saman við gagnstæða hlið.³⁸

Greining sjúkdómsins styðst við klínísk viðmið. Það þarf þrjú huglæg einkenni af fjórum flokkum sem sjúklingur upplifir (*subjective symptoms*) og að lágmarki tvö rauneinkenni (*objective signs*) sem koma fram við lækni skoðun til að staðfesta greininguna (tafla I). Oft uppfylla einstaklingar ekki öll skilyrði heilkennisins. Í frásögn sjúklings geta komið fram dæmigerð huglæg einkenni, jafnvel þótt raungerð einkenni séu ekki öll til staðar. Verður samt að telja að um CRPS sé að ræða og meðhöndla samkvæmt því.³⁹

Sjúkdómsgangur

Samkvæmt þeim rannsóknum sem liggja fyrir virðist sjúkdómurinn oft ganga yfir á nokkrum misserunum.^{2,10} Það er þó vel þekkt að sjúkdómurinn verður oft langvarandi, með slæmum horfum. Verkir versna enn frekar og fara í 8-9 á sjónrænum verkjaskala (VAS, *Visual Analog Scale*), þar sem 10 eru óbærilegir verkir. Í bandarískri rannsókn frá árinu 2009 kom fram að allt að 92% þátttakenda taldi að sjúkdómurinn hefði dreift sér enn frekar og 35% töldu að hann hefði dreift sér um allan líkamann. Í um 11% tilfella var verkurinn staðbundinn og dreifðist til hinnar hliðarinnar eins og speglun, en stundum frá einum útlím til annars á sama líkamshelmingi. Verkirnir versnuðu með tímanum, sem og önnur einkenni, svo sem litabreytingar á húð og svitamyndun. Þegar sjúklingarnir voru spurðir hversu mikið gagn var að meðferðinni, sem var á sérhæfðri verkjagöngudeild þar sem öll meðferð var eins og best var á kosið, töldu þeir að gagnsemi meðferðar væri 33%. Til að flækja myndina enn frekar, er stór hluti þeirra sem eru að takast á við CRPS einnig með erfið almenn einkenni eins og svefnferðleika, þreytu, höfuðverki, minnisskerðingu og einbeitingarskort. Verkjaheilkenninu fylgir einnig þunglyndi og kvíði. Þá var 81% sjúklinga óvinnufær.⁴⁰

Til er eldri flokkun á CRPS, og er þar rætt um þrjú stig: Í upphafi er bráðastig, einnig kallað heitt ástand, sem er með verki, bólgu og ofurnæmi (*allodynia*). Þá tæki við langvarandi stig eða kalt ástand, sem var talið byrja 3-6 mánuðum eftir byrjun einkenna, með verri verkjum sem hafa áhrif á hreyfigetu og einkennum frá húð og nögglum. Seinasta stigið, langvarandi rýrnunarástand (*chronic*,



Mynd 3. Spegla meðferð við CRPS. Veika höndin höfð í skugga en hin heila er spegluð sem auðveldar þjálfun, dregur úr verkjum og eykur hreyfgetu. Birt með leyfi.⁴⁸

atropic stage) er með minnkandi verki og skynbreytingar, en með vaxandi hreyfiskerðingu. Þessi lýsing á klínískri þróun sjúkdómsins hefur þó verið dregin í efa í nýlegum rannsóknum.⁴¹

Mismunagreiningar

Mismunagreiningar eru fjölmargar og má þar nefna afleiðingar áverka, aðgerða og þröngra umbúða á útlími, svo sem gífsmeðferða. Hafa ber í huga beinbrot, til dæmis álagsbrot (*stress fractures*). Stundum getur verið erfitt að greina milli taugaverkja og CRPS. Það á einnig við um afleiðingar heilaáfalla. Sama gildir um æðasjúkdóma eins og blóðtappa, bæði í bláæðum og slagæðum. Einnig er rétt að hafa Raynauds-heilkenni í huga. Ellegar sýkingar eða meinvörp. Starfrænir þættir geta verið hluti af einkenna myndinni.

Skilyrði fyrir greininguna er að það liggja ekki fyrir önnur sjúkdómsgreining sem skýrir einkennin betur en CRPS-skilgreiningin.⁴²

Meðferð

Viðmið í grunnmeðferð

Það er klínísk reynsla að bólgueyðandi lyf (NSAID) geti dregið úr einkennum snemma í sjúkdómnum og oft er látið reyna á þá nálgun í upphafi. Þá er ábending fyrir sterameðferð við svæsum einkennum í byrjun. Mælt hefur verið með Prednisólón, 10 mg þrisvar á dag, í tvær til 12 vikur.^{43,44} Gabapentín ætti að vera hægt að setja inn snemma, en fyrir liggur tvíblind rannsókn á gagnsemi þess.⁴³ Skammtastærðir af Gabapentíni sem eru notaðar eru allt

að 600 mg þrisvar á dag. Ekki liggja fyrir rannsóknir á meðferð með Pregabalíni við CRPS, en þar sem Gabapentín og Pregabalín eru keimlík lyf má fastlega búast við virkni Pregabalíns sé svipuð. Önnur flogaveikilyf kæmu einnig til greina sem annarrar línu lyfjameðferð, eins og Carbamazepín eða Fenantóín.⁴³

Mannsheilinn er með sterka verkjahamlandi braut með monoaminerg taugamót (*synapsa*), sem nær frá miðheila niður eftir mænu.⁴⁵ Lyf eins og eldri þunglyndislyf af þríhringjagerð, svo sem Amitryptilín, Imipramín og fleiri lyf, hamla fortaugamóta (*presynaptic*) endurupptöku noradrenalíns og hafa samkvæmt rannsóknum áhrif á taugaverki. Talið er að nýrri þunglyndislyf af svokölluðum SNRI-flokki, eins og Duloxetín og Venlafaxín, virki á sambærilegan hátt. Tvíblindar rannsóknir liggja ekki fyrir um nein þessara lyfja í meðferð við CRPS, en gengið er út frá því að þau hafi sömu virkni í þessum sjúkdómi eins og í taugaverkjum almennt.⁴⁶

Frá því sjúkdómnum var lýst hafa ópíóíðar verið reyndir. Mitchell, sem lýsti sjúkdómnum upphaflega, notaði Morphiasalt og taldi það vera ómetanlega hjálp.² Með aukinni þekkingu á takmörkum ópíóíða, einkum þolmyndun og verkjanæmingu, hefur ábending fyrir þessum lyfjaflokk þröngst. Til er tvíblind rannsókn um notkun ópíóíða við sjúkdómnum og reyndist lyfið gagnslaust.^{43,47}

Aðkoma meðferðarteymis við erfiðari afbrigði sjúkdóms

Grundvallaratriði í meðferð CRPS er að nýta verkjateymi sem vinnur þverfræðilega og samanstendur af læknum, sjúkrahjálfurum, sálfræðingum, iðjuþjálfum, hjúrunarfræðingum og öðrum

heilbrigðisstéttum eftir þörfum. Í verkjateymum er unnið eftir lífsálfélagsfræðilega módelinu. Þar er jöfnum höndum unnið með líkamlega, tilfinningalega og félagslega þætti sjúkdómsins.

Eitt það mikilvægasta er fræðsla fyrir sjúklinginn og aðstandendur um orsakir verkjanna, hvaða meðferð er raunhæf og hverjar horfur eru.

Sjúkraþjálfun skiptir miklu máli í endurhæfingu sjúklinga með CRPS. Markmiðið er að endurheimta hreyfigetu og almenna færni. Nálgunin í upphafi er með öðrum áherslum en eftir beinbrot eða aðra áverka. Það þarf að fara hægt af stað með þjálfun, taka mið af stöðu einkenna og hugsanlega byrja þjálfun á heilbrigðum útlím. Þannig er mælt er með jafnlengdarsamdráttar (*isometric*) álagi í byrjun. Lögð er áhersla á burð eða tog á útlíminn og að nota útlíminn með lágmarks hreyfingu um liðamót til að byrja með, en síðar tekur við stigvaxandi álag og styrking hreyfiferla.^{6,48} Um leið og það er mögulegt er hafin almenn þrek- og úthaldsþjálfun.⁴⁹

Iðjuþjálfun er mikilvægur hluti meðferðar, með áherslum á endurheimt athafnagetu. Sársaukinn sem fylgir heilkenninu er oft það mikill að fólk hlífir viðkomandi útlím.

Mikilvægt er samt að hefja þjálfun þrátt fyrir sársauka, oft með æfingum sem eru endurteknar, gjarnan oft á dag. Vegna snertiviðkvæmninnar er beitt aðlögunarmeðferð (*desensitization*). Í byrjun beinist meðhöndlun að heilbrigðum útlím og húð, aðlægt hinu sjúka svæði og síðar er húð á hinu viðkvæma svæði örvuð. Þarna er æfð snerting á mjúku, grófu og hörðu yfirborði, sem og örvun með kulda og hita.⁴⁸

Oft þarf að hvetja fólk til að nota viðkomandi útlím. Ef einkenni eru einkum í ganglim gæti þurft gönguþjálfun og aðlögun með sersniðnum skóm.

Stundum er þörf á að draga úr bjúg á útlím, sem er gert með þrýstingsmeðferð og haldið við með teygjusokkum eða teygjuumbúðum. Þá þarf að huga að endurheimt starfsgetu og aðkomu að vinnumarkaði. Sjúklingar eru hvattir til að sinna áhugamálum sem fyrr.⁴⁸

Hluti vanda verkjasjúklinga með CRPS er breytt líkamsskynjun eða gaumstol. Þannig skynjar fólk ekki hina veiku hlið á sama hátt og þá frísku. Í þessu ástandi er talið að breytingar hafi orðið í miðtaugakerfi, á svæðum sem hafa að gera með sársaukaskynjun og hreyfingar viðkomandi útlíms.³²

Þegar kemur að meðferð við gaumstoli er ein nálgun að fá sjúklinginn til að hugsa sér að hann sé að nota viðkomandi útlím. Hann horfir til dæmis á röð mynda af handarhreyfingu á sama útlím og er með heilkennið, og hugsar sér að hann noti höndina eins og myndirnar sýna. Síðar er farið að hreyfa hendina á sama hátt. Þannig virðast opnast á ný brautir hreyfinga og sjónrænnar skynjunar í heilaberki, sem er ein af forsendum bata í langt gengnu verkjaheilkenni.^{32,48,50,51}

Þá er möguleiki að nota svokallaða speglameðferð, en þar er veiki útlímurinn falinn á bak við spegil og horft er á heilbrigða útlíminn hreyfa sig í speglinum. Sjúklingurinn horfir á spegilmyndina og hugsar sér að hann sé að hreyfa veika útlíminn eins og þann heilbrigða. Síðar er sjúklingur látinn hreyfa veika útlíminn samtímis hinum fríska. Meðferðin dregur úr verkjum með því að auka hreyfigetu og þá minnkar snertiviðkvæmni og bjúgur (mynd 3).^{8,51,52}

Tilfinningalegur vandi er oft til staðar hjá verkjasjúklingum.

Á stundum var vandinn til staðar áður en verkirnir komu til. En verkir valda einnig tilfinningalegum viðbrögðum, svo sem depurð og kvíða. Verkir eru raunar oft það óþægilegir að stutt verður í hamfarahyggju og mikinn ótta. Aðkoma sálfræðinga skiptir miklu máli fyrir meðferð sjúklinga með CRPS. Meðferðin byggir á gagnreyndum aðferðum sálfræðinnar, svo sem hugrænni atferlismeðferð við þunglyndi og kvíða.⁵³ Margir verkjasjúklingar eru einnig að takast á við áfallastreitu sem þarf að meðhöndla.⁵⁴ Læknir verkjateymis metur hvort þessir sjúkdómar eru af þeim þunga að hefja beri lyfjameðferð, til dæmis með þunglyndislyfjum. Svefnvandi er einnig algengur hjá verkjasjúklingum og það er mikilvægt fyrir framhaldið að meðhöndla hann markvisst, til dæmis með lyfjum eins og þríhringja þunglyndislyfjum.

Þá er beitt hugrænni atferlismeðferð (HAM) við verkjum sem er gagnreynd. Gengið er út frá að slík nálgun nýtist einnig CRPS-sjúklingum.⁵⁵ Í seinni tíð hefur þróast svokölluð Acceptance and Commitment Therapy, eða ACT-meðferð, þar sem fólk lærir að gangast við verkjunum og sínum tilfinningum að vissu marki.⁵⁶

Þá er mælt með að fólk reyni að greiða úr samskiptavanda ef hann er hamlandi, til dæmis innan fjölskyldu. Ofanefndar ráðleggingar eru notaðar við verkjaendurhæfingu, en tvíblindar rannsóknir á meðferðinni og nálguninni við CRPS liggja ekki fyrir.⁵⁷ Rannsóknir hafa verið gerðar á lífrænni endurgjöf (*biofeedback*), oft með viðunandi árangri.⁵⁸

Sérhæfð meðferð á verkjagöngudeild

Erfiðustu tilfelli staðbundins verkjaheilkennis eru oft meðhöndluð í sérhæfðum verkjateymum, sem hafa myndast við stærri sjúkrahús, í tengslum við svæfingarlækna og samstarfsfólk þeirra. Þar er beitt sérhæfðum meðferðarúrræðum. Ein slík leið er að gefa lyf í mænuvökva (*intrathecal*) með þar til gerðum dælubúnaði; oft er hér um að ræða Baklofen, einkum ef mikil sispenna (*spasticity*) eða stífleiki (*dystonia*) er til staðar í útlím. Þessu hefur eingöngu verið lýst sem einstaka sjúkratilfelli eða örfáum tilfellum, en þessi aðferð hefur verið notuð hérlandis með nokkrum árangri. Innanbasts (*intrathecal*) lyfjameðferð með öðrum lyfjum, svo sem Clónidín, Marcaín, Morfin eða Metýlprednisólón, hefur einnig verið lýst.⁵⁹

Talið er að í heilkenninu sé miðlæg verkjanæming tengd breytingu á virkni svokallaðs NMDA-viðtaka. Þannig er mögulegt að meðhöndla CRPS með svæfingalyfinu ketamíni í æð. Í tvíblindri rannsókn dró það úr einkennum á tölfræðilega marktækan hátt. Aukaverkanir voru ásættanlegar.⁶⁰ Hér á landi er ketamíngjöf tengd við gjöf á Lidocaín í æð á sama tíma.

Deyfingar á semjustofni (*truncus sympathicus* eða *ganglion stellatum*) hefur löngum verið grundvallarmeðferð við CRPS, en í rannsóknnum seinni tíma er sú meðferð ekki talin vera að skila þeim árangri sem stefnt var að.³⁴ Endurteknar rannsóknir hafa sýnt að raförvun bakhorna mænu (*dorsal column stimulation*) er að gagnast.⁶¹ Þetta er gert með rafvirkum streng sem er lagður að aftara mænuhorni í mænu göngum. Mænuhornið er síðar örvað með rafstraumi. Búnaðurinn sem er notaður er ekki ósvipaður hjartagangráði, stýrihylki með rafhlöðu er sett undir húð með streng í mænu göng. Meðferðin dregur úr verkjum og eykur lífsgæði.⁶¹

Sú staða getur komið upp að gera þurfi aðgerð á útlím sem er

þegar með CRPS. Talið er að verulegar líkur séu á að einkenni sjúkdómsins versni. Mælt er með að ekki sé gerð aðgerð á útlím sem hefur verið með CRPS í að minnsta kosti eitt ár eftir að einkenni hverfa, nema brýn nauðsyn sé á aðgerð. Þá vakna stundum spurningar um það hvort ástæða sé til að fjarlægja útlím sem er með heilkennið. Ólíklegt er talið að slíkt inngríp hjálpi. Verkir halda oft áfram þrátt fyrir aðgerðina eða færa sig á annan stað í líkamanum. Notkun á gervilimum verður næstum útilokuð og flestir fá svokallaða draugaverki.^{62,63}

Önnur meðferðarúrræði

Afar mikil hugmyndaauðgi hefur verið í meðferðum við heilkenninu.

Nálastungur hafa verið reyndar en í rannsókn með nálastungum, að vísu með fáum þátttakendum, var enginn munur milli þeirra sem fengu nálar og hinna sem voru meðhöndlaðir með sýndarmeðferð. Þetta bendir til þess að nálastungumeðferð sé gagnslaus við þessu heilkenni.⁶⁴

Fyrir utan taugaverkjalyf og bólgueyðandi lyf (NSAID) hafa fjölmörg önnur lyf verið reynd, með mismiklum árangri.

Mögulegt er að reyna meðferð með bisfosfónötum, til dæmis Alendronati, sem hefur sýnt sig að draga úr verkjum og auka hreyfigetu, einkum ef um beingisnun er að ræða.⁶⁵ Lyfið Capsaicín, (Qutenza®) í kremformi er talið gagnast sem staðbundin meðferð.⁶⁶

Reynd hefur verið meðferð með sperðilbakteríueitri (botulinumtöxíni), C-vítamíni í stórum skömmtum sem fyrirbyggjandi meðferð eftir beinbrot eða aðgerðir, meðferð með Alzheimerlyfinu memantín sem og krabbameinslyfinu Lenalidomide. Þá má nefna hjartalyfið Isosorbide Dinitrat, magnesíum-sölt, og Calcitonín hormón. Þá hefur lyfið Tadalafil (Cialis®), verið reynt. Útlímadeyfiingar hafa verið reyndar sem og hlutabrennsla á semjustofni. Einnig hefur verið reynd meðferð með jafnstraumsgjöf á heila. Þá hefur verið reynd súrefnismeðferð í háþrýstingsklefum, svo fátt eitt sé nefnt. Athylisverð er meðferð með lifandi býflugum sem eru láttnar stinga hinn veika útlím fjölmörgum stungum. Einnig eru nefndar til sögunnar nálastungur með eitri úr býflugnastungum.^{67,68,69,70}

Horfur

Í faraldsfræðilegum rannsóknum eru horfur í framskyggnum rannsóknum ekki svo afleitar, verkir, þroti, stirðleiki og húðbreytingar gengu til baka hjá stórum hluta sjúklinga.⁷¹⁻⁷³ Þessar niðurstöður eru studdar af faraldsfræðirannsókn með þverskurðarsniði.¹⁰ Í afturskyggnum rannsóknum af sérhæfðum göngudeildum verkjasjúklinga eru horfur aðrar; þar eru um 10% sjúklinga enn með hamlandi einkenni árum eða áratugum síðar.^{71,11}

Lokaorð

Nýgengi sjúkdómsins á Íslandi í gagnagrunnum Embættis landlæknis er lágt, sem gæti bent til þess að sjúkdómurinn sé verulega vangreindur hér á landi. Mikilvægt er að hafa þessa greiningu í huga þegar verkir eru mun sárari en áverkasaga gefur til kynna, samfara bólgu, hreyfiskerðingu og ofurnæmi í húð. Meingerð sjúkdómsins er ekki þekkt, og meðferðin ekki sértæk. Því er um afar fjölbreytilega meðferðarmöguleika að ræða, suma gagnreynda með allgóðum rannsóknum, en oft er meðferðin byggð á hefðum læknisfræðinnar og miðuð við meðferð verkjasjúklinga almennt sem og sjúklinga með taugaverki. Þar sem sjúkdómurinn er fátíður er oft ekki um stórt þýði að ræða í þeim rannsóknum sem eru þó til grundvallar.

Þakkar

Höfundur þakkar eftirtöldum aðilum yfirlestur og ómetanlegar ábendingar: Jóni Gunnari Þorsteinssyni, sjúkraþjálfara, og Rúnari Helga Andrasyni, sálfræðingi, og læknumum Magnúsi Ólasyni, Guðmundi Björnssyni, Páli Ingvarssyni og Þorbirni Jónssyni. Þá þakkar höfundur Bergdísu Björk Sigurjónsdóttir hjá Embætti landlæknis lipurð við að nálgast gögn í heilbrigðisgagnagrunnum embættisins. Hávari Sigurjónssyni, blaðamanni, er þökkun aðstoð við handrit.

Greinin barst til blaðsins 27. janúar 2021, samþykkt til birtingar 29. apríl 2021.

Heimildir

1. Todorova J, Dantchev N, Petrova G. Complex Regional Pain Syndrome. Acceptance and the Alternative Denominations in the Medical Literature. *Med Princ Pract* 2013; 22: 295-300.
2. Mitchell SW, Morehouse GR, Keen WW. Gunshot wounds and other injuries of nerves. 1864. *Clin Orthop Relat Res* 2007; 458: 35-9.
3. Borchers AT, Gershwin ME. Complex regional pain syndrome: a comprehensive and critical review. *Autoimmun Rev* 2014; 13: 242-65.
4. Sudeck P. Ueber die akute (trophoneurotische) Knochenatrophie nach Entzündungen und Traumen der Extremitäten I. *DMW-Deutsche Medizinische Wochenschrift* 1902; 28: 336-8.
5. Leriche R. De la causalgie en visage comme une névrite du sympathique et son traitement par la denatation et l'excision des plexus nerveux periarteriels. *Presse Med* 1916; 24: 178-80.
6. Stanton-Hicks M. Complex regional pain syndrome. *Anesthesiol Clin North Am* 2003; 21: 733-44.
7. Harden RN, Bruhl S, Perez RS, et al. Validation of proposed diagnostic criteria (the "Budapest Criteria") for Complex Regional Pain Syndrome. *Pain* 2010; 150: 268-74.
8. de Boer RD, Marinus J, van Hilten JJ, et al. Distribution of signs and symptoms of complex regional pain syndrome type I in patients meeting the diagnostic criteria of the International Association for the Study of Pain. *Eur J Pain* 2011; 15: 830.
9. Villa MG, Rittig-Rasmussen B, Mikkelsen LMS, et al. Complex regional pain syndrome. *Man Ther* 2016; 26: 223-30.
10. Sandroni P, Benrud-Larson LM, McClelland RL, et al. Complex regional pain syndrome type I: incidence and prevalence in Olmsted county, a population-based study. *Pain* 2003; 103: 199-207.
11. de Mos M, de Bruijn AG, Huygen FJ, et al. The incidence of complex regional pain syndrome: a population-based study. *Pain* 2007; 129: 12-20.
12. Buller M, Schulz S, Kasdan M, et al. The Incidence of Complex Regional Pain Syndrome in Simultaneous Surgical Treatment of Carpal Tunnel Syndrome and Dupuytren Contracture. *Hand (NY)* 2018; 13: 391-4.
13. Rethorn MJ, Leung AH, Gillespie A, et al. Incidence of complex regional pain syndrome after foot and ankle surgery. *J Foot Ankle Surg* 2014; 53: 256-8.
14. de Rooij AM, FlorenciaGosso M, HaasnootGW, et al. HLA-B62 and HLA-DQ8 are associated with Complex Regional Pain Syndrome with fixed dystonia. *Pain* 2009; 145: 82-5.
15. de Rooij AM, de Mos M, Sturkenboom MC, et al. Familial occurrence of complex regional pain syndrome. *Eur J Pain* 2009; 13: 171-7.
16. Dilek B, Yemez B, KizilR, et al. Anxious personality is a riskfactor for developing complex regional pain syndrome type I. *Rheumatol Int* 2012; 32: 915-20.
17. Parkitny L, McAuley JH, DiPietro F, et al. Inflammation in complex regional pain syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Neurology* 2013; 80: 106-17.
18. Bharwani KD, Dik WA, Dirckx M, et al. Highlighting the Role of Biomarkers of Inflammation in the Diagnosis and Management of Complex Regional Pain Syndrome. *Mol Diagn Ther* 2019; 23: 615-26.
19. Kohr D, Tschernatsch M, SchmitzK, et al. Autoantibodies in complex regional pain syndrome bind to a differentiation-dependent neuronal surface autoantigen. *Pain* 2009; 143: 246-51.
20. Blaes F, Tschernatsch M, BraueME, et al. Autoimmunity in complex regional pain syndrome. *Ann N Y Acad Sci* 2007; 1107: 168-73.
21. Tékus V, Hajna Z, Borbély É, et al. A CRPS-IgG-transfer-trauma model reproducing inflammatory and positive sensory signs associated with complex regional pain syndrome. *Pain* 2014; 155: 299-308.
22. Cuhadar U, Gentry C, VastaniN, et al. Autoantibodies produce pain in complex regional pain syndrome by sensitizing nociceptors. *Pain* 2019; 160: 2855-65.
23. Ritz BW, Alexander GM, Nogusa S, et al. Elevated blood levels of inflammatory monocytes (CD14+ CD16+) in patients with complex regional pain syndrome. *Clin Exp Immunol* 2011; 164: 108-17.
24. Dubuis E, Thompson V, Leite MI, et al. Longstanding complex regional pain syndrome is associated with activating autoantibodies against alpha-1a adrenoceptors. *Pain* 2014; 155: 2408-17.
25. Aradillas E, Schwartzman RJ, Grothusen JR, et al. Plasma Exchange Therapy in Patients with Complex Regional Pain Syndrome. *Pain Physician* 2015; 18: 383-94.
26. Goebel A, Baranowski A, Maurer K, et al. Intravenous immunoglobulin treatment of the complex regional pain syndrome: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2010; 152: 152-8.
27. Albrecht PJ, Hines S, Eisenberg E, et al. Pathologic alterations of cutaneous innervation and vasculature in affected limbs from patients with complex regional pain syndrome. *Pain* 2006; 120: 244-66.
28. Oaklander AL, Rissmiller JG, Gelman LB, et al. Evidence of focal smallfiber axonal degeneration in complex regional pain syndrome-I (reflex sympathetic dystrophy). *Pain* 2006; 120: 235-43.
29. Marinus J, Moseley GL, Birklein F, et al. Clinical features and pathophysiology of complex regional pain syndrome. *Lancet Neurol* 2011; 10: 637-48.
30. Schwartzman RJ, Alexander GM, Grothusen JR, et al. Outpatient intravenous ketamine for the treatment of complex regional pain syndrome: a double-blind placebo controlled study. *Pain* 2009; 147: 107-15.
31. Geha PY, Baliki MN, Harden RN, et al. The brain in chronic CRPS pain: abnormal gray-white matter interactions in emotional and autonomic regions. *Neuron* 2008; 60: 570-81.
32. Maihöfner C, Handwerker HO, Neundörfer B, et al. Cortical reorganization during recovery from complex regional pain syndrome. *Neurology* 2004; 63: 693-701.
33. Torebjörk E, Wahren L, Wallin G, et al. Noradrenaline-evoked pain in neuralgia. *Pain* 1995; 63: 11-20.
34. O'Connell NE, Wand BM, Gibson W, et al. Local anaesthetic sympathetic blockade for complex regional pain syndrome. *Cochrane Datab Syst Rev* 2016; 7: CD004598.
35. Birklein F, Schlereth T. Complex regional pain syndrome—significant progress in understanding. *Pain* 2015; 156: S94-S103.
36. Shim H, Rose J, Halle S, et al. Complex regional pain syndrome: a narrative review for the practicing clinician. *B J Anaesth* 2019; 123: e424-e433.
37. Peltz E, Seifert F, Maihöfner C, et al. Diagnostic guidelines for complex regional pain syndrome. *Handchir Mikrochir Plast Chir* 2012; 44: 135-41.
38. Niehof SP, Huygen FJ, van der Weerd RW, et al. Thermography imaging during static and controlled thermoregulation in complex regional pain syndrome type I: diagnostic value and involvement of the central sympathetic system. *Biomed Eng Online* 2006; 5: 30.
39. Harden RN, Bruhl S, Stanton-Hicks M, et al. Proposed new diagnostic criteria for complex regional pain syndrome. *Pain Med* 2007; 8: 326-31.
40. Schwartzman RJ, Erwin KL, Alexander GM. The natural history of complex regional pain syndrome. *Clin J Pain* 2009; 25: 273-80.
41. Bruhl S. An update on the pathophysiology of complex regional pain syndrome. *Anesthesiology* 2010; 113: 713-25.
42. Borchers AT, Gershwin ME. The clinical relevance of complex regional pain syndrome type I: The Emperor's New Clothes. *Autoimmun Rev* 2017; 16: 22-33.
43. Harden RN, Oaklander AL, Burton AW, et al. Reflex Sympathetic Dystrophy Syndrome Association. Complex regional pain syndrome: practical diagnostic and treatment guidelines, 4th edition. *Pain Med* 2013; 14: 180-229.
44. Christensen K, Jensen EM, Noer I. The reflex dystrophy syndrome response to treatment with systemic corticosteroids. *Acta Chir Scand* 1982; 148: 653-5.
45. Bannister K. Descending pain modulation: influence and impact. *Curr Opin Physiol* 2019; 11: 62-6.
46. Raskin J, Pritchett YL, Wang F, et al. A double-blind, randomized multicenter trial comparing duloxetine with placebo in the management of diabetic peripheral neuropathic pain. *Pain Med* 2005; 6: 346-56.
47. Harke H, Gretenkort P, Ladleif HU, et al. The response of neuropathic pain and pain in complex regional pain syndrome I to carbamazepine and sustained-release morphine in patients pretreated with spinal cord stimulation: a double-blinded randomized study. *Anesth Analg* 2001; 92: 488-95.
48. Galve Villa M, Rittig-Rasmussen B, Moeller Schear Mikkelsen L, et al. Complex regional pain syndrome. *Man Ther* 2016; 26: 223-30.
49. Cossins L, Okell RW, Cameron H, et al. Treatment of complex regional pain syndrome in adults: a systematic review of randomized controlled trials published from June 2000 to February 2012. *Eur J Pain* 2013; 17: 158-73.
50. Rome L. The place of occupational therapy in rehabilitation strategies of complex regional pain syndrome: Comparative study of 60 cases. *Hand Surg Rehabil* 2016; 35: 355-62.
51. Lagueux E, Charest J, Lefrançois-Caron E, et al. Modified graded motor imagery for complex regional pain syndrome type I of the upper extremity in the acute phase: a patient series. *Int J Rehabil Res* 2012; 35: 138-45.
52. Cacchio A, De Blasis E, Necozone S, et al. Mirror therapy for chronic complex regional pain syndrome type I and stroke. *N Engl J Med* 2009; 361: 634-6.
53. Bruhl S, Chung OY. Psychological and behavioral aspects of complex regional pain syndrome management. *Clin J Pain* 2006; 22: 430-7.
54. Speck V, Schlereth T, Birklein F, et al. Increased prevalence of posttraumatic stress disorder in CRPS. *Eur J Pain* 2017; 21: 466-73.
55. Morley S, Eccleston C, Williams A. Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials of cognitive behaviour therapy and behaviour therapy for chronic pain in adults, excluding headache. *Pain* 1999; 80: 1-13.
56. Cho S, McCracken LM, Heiby EM, et al. Pain acceptance-based coping in complex regional pain syndrome Type I: daily relations with pain intensity, activity, and mood. *J Behav Med* 2013; 36: 531-8.
57. Hann KE, McCracken LM. A systematic review of randomized controlled trials of Acceptance and Commitment Therapy for adults with chronic pain: Outcome domains, design quality, and efficacy. *J Context Behav Sci* 2014; 3: 217-27.
58. Jensen MP, Grierson C, Tracy-Smith V, et al. Neurofeedback treatment for pain associated with complex regional pain syndrome type I. *J Neurother* 2007; 11: 45-53.
59. Bahl A, Tripathi C, McMullan J, et al. Novel use of intrathecal baclofen drug delivery system for periodic focal dystonia in a teenager. *Neuromodulation* 2013; 16: 273-5.
60. Sigtermans S MJ, van Hilten JJ, Bauer MC, et al. Ketamine produces effective and long-term pain relief in patients with Complex Regional Pain Syndrome Type 1. *Pain* 2009; 145: 304-11.

Heimildir 61-73 eru birtar á heimasíðu blaðsins

ENGLISH SUMMARY

doi 10.17992/ibl.2021.06.640

Complex regional pain syndrome, CRPS

Kristján G. Guðmundsson

Reykjalundur, Rehabilitation center, Mosfellsbæ, Iceland.

Correspondence: Kristján G. Guðmundsson, kristjang@reykjalundur.is

Key words: CRPS, incidence, review.

Complex regional pain syndrome, CRPS, occurs with severe disabling pain, usually in the leg or hand, coupled with changes in pain perception, hyperesthesia and allodynia. There is as well, edema, changes in the color of the skin, trophic changes, and dystonia. The pain syndrome is often triggered by minor trauma. The pain perception is severe and out of context with the initial trauma.

The syndrome is rare, occurring in a population-based study in the United States, with an incidence of only 5.5 per hundred thousand people per year. The incidence in Iceland, from the National Register of Diseases from the Directorate of Health, was 1.3 per annum, per hundred thousand people.

The exact etiology of the disease is unknown. It is presumed that inflammation is the cause, often resulting from an autoimmune reaction. The term pain sensitization is also used to describe the pain mechanism, both in peripheral nerves and in the central nervous system. There are changes and displacement of the area of the neocortex that is coupled with pain perception. The criteria of the International Association for the Study of Pain (IASP) were the basis for the diagnosis.

Interdisciplinary team management according to the biopsychosocial model is thought to be the preferred treatment approach. The members of the team are occupational therapists, physiotherapists, social workers, psychologists, nurses, and medical doctors, augmented by other disciplines as needed. One treatment option is mirror therapy, where the diseased extremity is held behind a mirror during the training and the patient observes movements of the healthy extremity. Initially treatment is aimed at treating the inflammation, often with NSAID drugs, or with steroids. Medical treatments are the same as apply for the treatment of neural pain, with drugs such as Gabapentin, or anti depressive agents as duloxetine or imipramine. There is an indication to use bisphosphonates such as alendronate, especially if there is osteoporosis.

It is assumed that the function of the NMDA receptor has changed in the central nervous system and treatment with intravenous ketamine, is an option. Spinal cord stimulation of the dorsal horns of the spine has been effective as well.

In majority of cases the syndrome resolves in the first two years, but for the rest the prognosis is dire, symptoms getting worse and persisting for years and even decades.