

KAPITEL
Kopfschmerzen und andere Schmerzen

Diagnostik und Therapie komplexer regionaler Schmerzsyndrome (CRPS)

Entwicklungsstufe: S1
Stand: September 2012
AMWF-Registernummer: 030/116

[COI-Erklärung](#)
[Clinical Pathway](#)

Federführend
Univ.-Prof. Dr. Frank Birklein, Mainz
frank.birklein@unimedizin-mainz.de; birklein@uni-mainz.de

Was gibt es Neues?

- Die klinischen Diagnosekriterien für das CRPS sind überprüft und von der internationalen Schmerzgesellschaft IASP anerkannt worden.
- Ketamininfusionen über mehrere Tage reduzieren die Schmerzen bei CRPS, haben aber keinen Einfluss auf die Funktion. Die Frage von Verträglichkeit und Missbrauch ist noch nicht beantwortet.
- Physiotherapie, die unter Mitarbeit der Patienten gewisse Schmerzen zu Gunsten von Funktionsgewinn in Kauf nimmt, kann auch bei chronischem CRPS erfolgreich sein.
- Die Wirksamkeit der rückenmarksnahen Elektrostimulation (SCS) gegen CRPS-Schmerzen ist nur für bis zu 5 Jahre nachgewiesen.

Die wichtigsten Empfehlungen auf einen Blick

- Die Diagnosestellung CRPS erfolgt nach klinischen Kriterien, sofern andere Erkrankungen ausgeschlossen wurden. Knochenszintigrafie und Temperaturmessung bestätigen die Diagnose, sind aber nicht geeignet, ein CRPS auszuschließen.
- Wenn keine komplizierenden Faktoren dazukommen und eine rechtzeitige adäquate Therapie eingeleitet wird, ist die Prognose eines CRPS nicht zwangsläufig schlecht. Mit länger dauernden, relevanten Schmerzen bei Belastung muss aber immer gerechnet werden.
- Die Chronifizierung fördernde Faktoren sind schmerzhafte Therapieverfahren, ungerechtfertigte invasive Maßnahmen und psychische Komorbiditäten.
- Wichtig ist die Abgrenzung von Traumafolgen, die nicht durch das CRPS bedingt sind, wie Arthrosen, myofasziale Beschwerden und Veränderungen proximaler Gelenke aufgrund Fehlbelastung.

Realistische Therapieziele sind Schmerzkontrolle und weitgehende Wiedererlangung der Funktion. Die Wiedereingliederung vor allem in körperlich anstrengende Berufe ist schwer.

Die Therapie sollte immer eine Kombinationstherapie sein. Die aktive Mitarbeit der Patienten ist unerlässlich.

Die wesentlichen Bestandteile der CRPS-Therapie sind nach derzeitigem Kenntnisstand:

1. Bisphosphonate
2. Glukokortikoide bei posttraumatisch-entzündlichem (Rötung, Überwärmung, Ödem) CRPS
3. Physio- und Ergotherapie (inkl. Spiegeltherapie, Motor Learning) zur Wiedererlangung der Funktion

4. medikamentöse Therapie neuropathischer Schmerzen (siehe entsprechende Leitlinie)
5. psychotherapeutische Verfahren
6. bei Therapieresistenz Ketamindauerinfusion über 4 Tage zur Schmerztherapie (einmalig)
7. bei Therapieresistenz ca. 10 Sympathikusblockaden nach Testblockade in erfahrenen Zentren
8. rückenmarksnahe Elektrostimulation (SCS) bei chronischen, sonst unbehandelbaren Schmerzen (siehe S3-Leitlinie der AWMF)
9. intrathekale Gabe von Baclofen bei Dystonie

Von den Autoren wird folgender Therapiealgorithmus vorgeschlagen:

- A. dem Patienten die Erkrankung erklären
- B. Physio-/Ergotherapie und Pharmakotherapie neuropathischer Schmerzen als Basismaßnahme
- C. bei entzündlichen Symptomen: Bisphosphonate oder Steroide

Bei Unwirksamkeit von A – C:

- D. intensive Evaluierung psychischer Komorbiditäten und deren Therapie
- E. im Einzelfall einmalige stationäre Dauerinfusion von Ketamin nach individueller Titrierung, evtl. in Verbindung mit Punkt D. Hier gilt eine strenge Indikationsstellung!
- F. jegliche Invasive Therapie nur bei strenger Indikationsstellung durch spezialisierte Einrichtungen

Einführung

Komplexe regionale Schmerzsyndrome (CRPS, alte Bezeichnungen: sympathische Reflexdystrophie, Morbus Sudeck) entwickeln sich nach Verletzungen von Extremitäten bei 2–5 % der Patienten. Die Daten zur Prognose sind wenig valide, ohne komplizierende Faktoren kann aber mit einer Reihe (>> 50 %) von weitgehenden Remissionen gerechnet werden (Sandroni et al. 2003). Die Inzidenz liegt zwischen 5,5 (Sandroni et al. 2003) und 26,2/100.000/Jahr (de Mos et al. 2007). Die Altersverteilung hat ein Maximum zwischen dem 40. und 70. Lebensjahr (Veldman et al. 1993, Sandroni et al. 2003, de Mos et al. 2007). Vor allem bei zu später und falscher Therapiewahl und fehlender Berücksichtigung komplizierender Faktoren kann das CRPS chronisch werden und schwere funktionelle Behinderung nach sich ziehen.

Definition und Klassifikation

Begriffsdefinition

Ein CRPS ist ein posttraumatisches Schmerzsyndrom einer Extremität, bei dem die Schmerzen im Vergleich zum erwarteten Heilungsverlauf unangemessen stark sind. Die Symptome müssen deshalb außerhalb (in der Regel distal) der Traumastelle auftreten und dürfen sich nicht auf das Innervationsgebiet peripherer Nerven oder Nervenwurzeln beschränken.

Sensorik:

Es finden sich regelhaft Schmerzen in Ruhe und bei Belastung sowie Sensibilitätsstörungen. An den Gelenken zeigt sich eine Druckhyperalgesie, auf der Haut eine mechanische und thermische Hyperalgesie (Maier et al. 2010). Außerdem bestehen charakteristische Störungen der Körperwahrnehmung (Frettlow et al. 2006, Lewis et al. 2010, Reinersmann et al. 2010).

Motorik:

Im Vordergrund stehen eine Einschränkung der aktiven und passiven Beweglichkeit sowie Störungen der Feinmotorik und eine schmerzbedingte Kraftminderung. Seltener kommen Tremor, Myoklonien und Dystonien vor.

Autonomes Nervensystem:

Betroffen sind Hautdurchblutung (Änderungen von Hauttemperatur und Hautfarbe), das Schwitzen und das Extremitätenvolumen (Ödem). Diese Symptome ändern sich individuell im Verlauf sehr stark (Birklein et al. 1998).

Trophische Störungen:

Sie finden sich an Hautanhangsgebilden (Haare, Nägel), im Bindegewebe, in Muskeln und Knochen (Birklein et al. 2000, Baron u. Janig 2004). Durch die trophischen Veränderungen kommt es unbehandelt rasch zu Bewegungseinschränkung und Kontrakturen.

Psychologische Faktoren:

Kritische Lebensereignisse sind Risikofaktoren (Geertzen et al. 1998). Sonst gibt es keine eindeutige Konstellation psychologischer Faktoren, die für ein CRPS prädisponieren (Beerthuisen et al. 2009, Beerthuisen et al. 2011). Trotzdem finden sich dependente Verhaltensweisen, eine erhöhte Ängstlichkeit (Dilek et al. 2011) und Affektlabilität

verbunden mit Selbstwert- und Selbstbildproblemen (Frettlöh et al. 2003). Wie bei vielen chronischen (Schmerz-)Erkrankungen gesellen sich sekundäre psychische Veränderungen dazu, die dann zwar nicht als kausal anzusehen sind, aber den Verlauf und die Therapie beeinflussen.

Klassifikation

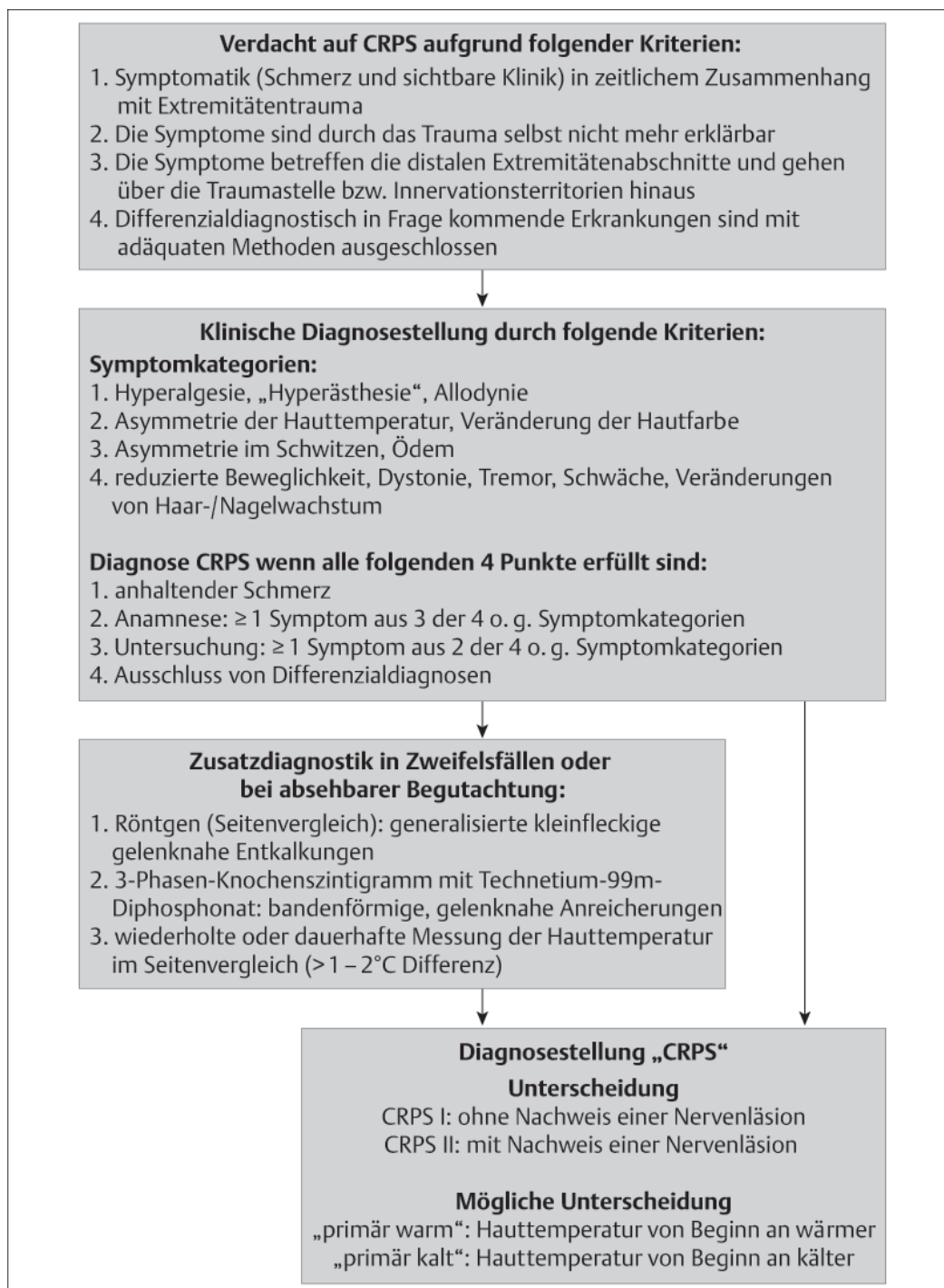
Wenn es bei der Schädigung zu einer nachweisbaren Verletzung größerer peripherer Nerven kommt, spricht man von CRPS II, andernfalls von CRPS I (Stanton-Hicks et al. 1995, Oaklander et al. 2006).

Eine weitere Unterscheidung betrifft die Hauttemperatur zu Beginn des CRPS: warme, entzündliche Haut versus kalte, livide Haut (Eberle et al. 2009). Patienten mit primär kaltem CRPS haben eine schlechtere Prognose (Vaneker et al. 2005).

Diagnostik

Die Diagnose „CRPS“ ist eine klinische Diagnose. Deshalb sind die Anamneseerhebung, die klinisch-orthopädische und neurologische Untersuchung die entscheidenden Schritte (► Abb. 63.1). Es gilt, dass dokumentierte Befunde wichtiger sind als die subjektiven Beschwerden.

Abb. 63.1 Diagnose-Algorithmus bei CRPS.



Basisdiagnostik

Von der Internationalen Gesellschaft zum Studium des Schmerzes (IASP) sind die folgenden sensitiven (99 %) und hinreichend spezifischen (68 %) rein klinischen Kriterien zur Diagnosestellung anerkannt (Harden et al. 2010a) Es müssen alle Punkte 1 bis 4 erfüllt sein

1. anhaltender Schmerz, der durch das Anfangstrauma nicht mehr erklärt wird
2. In der Anamnese muss jeweils mindestens 1 Symptom aus 3 der 4 folgenden Kategorien berichtet werden:
 - a. Hyperalgesie (Überempfindlichkeit für Schmerzreize), „Hyperästhesie“ (Überempfindlichkeit für Berührung, Allodynie)
 - b. Asymmetrie der Hauttemperatur, Veränderung der Hautfarbe
 - c. Asymmetrie im Schwitzen, Ödem
 - d. reduzierte Beweglichkeit, Dystonie, Tremor, „Paresen“ (im Sinne von Schwäche), Veränderungen von Haar oder Nagelwachstum
3. Bei der Untersuchung muss jeweils mindestens 1 Symptom aus 2 der 4 folgenden Kategorien vorliegen:
 - a. Hyperalgesie auf spitze Reize (z. B. Zahnstocher), Allodynie, Schmerz bei Druck auf Gelenke/Knochen/Muskeln
 - b. Asymmetrie der Hauttemperatur (Thermometer), Veränderung der Hautfarbe
 - c. Asymmetrie im Schwitzen, Ödem
 - d. reduzierte Beweglichkeit, Dystonie, Tremor, „Paresen“ (im Sinne von Schwäche), Veränderungen von Haar oder Nagelwachstum
4. Keine andere Erkrankung erklärt die Symptomatik (Zusatzuntersuchungen!).

Um Punkt 4 beantworten zu können, müssen Erkrankungen ausgeschlossen sein, die ein CRPS vortäuschen. Der Verlauf der Erkrankung sollte z. B. mit der CRPS-Schwerekala dokumentiert werden (Harden et al. 2010b).

Apparative Diagnostik

Die apparative Diagnostik kann nur zur Bestätigung der klinischen Diagnose CRPS verwendet werden:

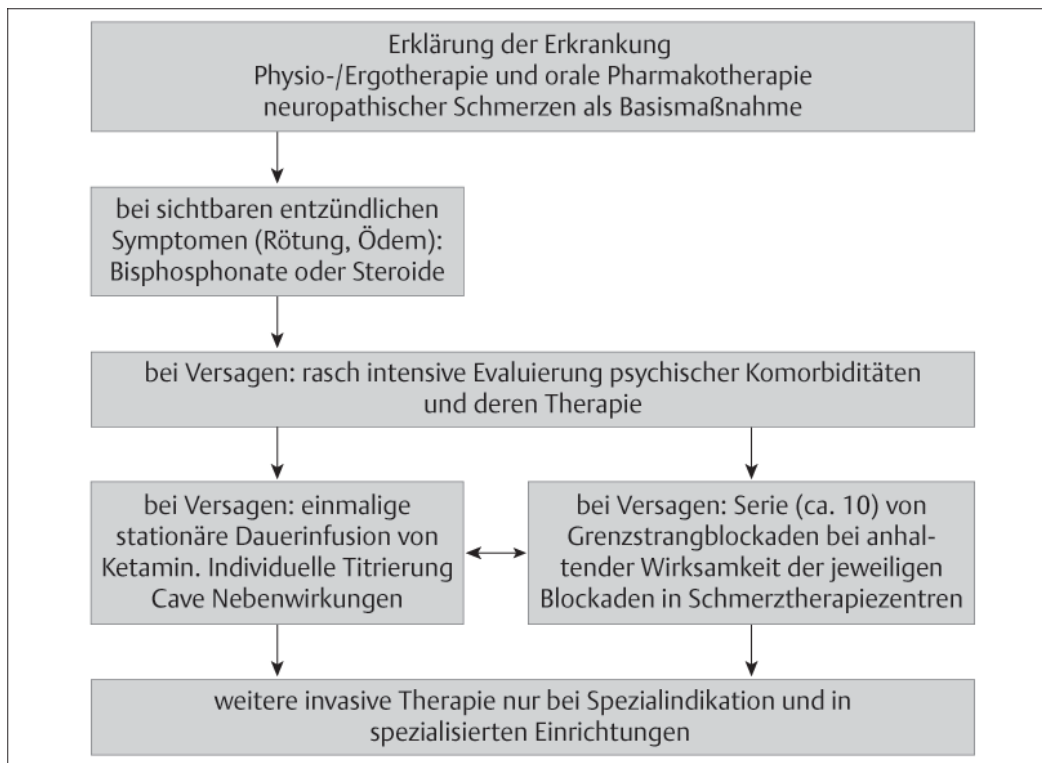
- 3-Phasen-Knochenszintigramm mit Technetium-99m-Diphosphonat: bandenförmige gelenknahe Anreicherung (Schurmann et al. 2007, Wuppenhorst et al. 2010) oder die quantitative Auswertung der Anreicherung im Bereich der metakarpophalangealen und der proximalen und distalen interphalangealen Gelenke im Seitenvergleich (Quotient $\geq 1,32$) (Wuppenhorst et al. 2010).
- Wiederholte (Wasner et al. 2002) oder Langzeitmessung (Krumova et al. 2008) der Hauttemperatur im Seitenvergleich: Temperaturunterschiede von über 1–2 °C unterstützen die Diagnosestellung.
- Konventionelle Röntgenaufnahmen im Seitenvergleich nach 4–8 Wochen zeigen kleinfleckige, osteoporotische, gelenknahe Veränderungen. Die Sensitivität ist sehr gering (Gradl et al. 2003).
- Die Kernspintomografie ist nur aus differenzialdiagnostischen Gründen indiziert und nicht für die Diagnosestellung geeignet (Graif et al. 1998)

Therapie

Allgemeine Empfehlungen

Der Erfolg der Behandlung des CRPS hängt wahrscheinlich davon ab, möglichst frühzeitig eine kompetente Therapie bereitzustellen, um in Abhängigkeit vom Verlauf und dem Schweregrad die Behandlung der Schmerzen mit der des Ödems, der psychischen Begleitstörung und des Funktionsverlustes zu verbinden (► Abb. 63.2) (Maier et al. 2003).

Abb. 63.2 Therapie-Algorithmus bei CRPS.



Im Folgenden werden nur Medikamente und Verfahren gelistet, die in mindestens einer randomisierten, kontrollierten Therapiestudie (RCT) mit einer Fallzahl von $n \geq 10$ bei CRPS positive Resultate (im primären Endpunkt, sofern definiert) erbracht haben. Auf eine Vielzahl von weiteren Therapien, die teils kasuistisch berichtet wurden, negative Ergebnisse erbrachten oder ungewöhnliche, wissenschaftlich nicht begründbare Therapieformen darstellen, wird nicht eingegangen. ► Abb. 63.2 fasst die Therapieempfehlungen zusammen.

Systemische medikamentöse Therapie des CRPS (► Tab. 63.1)

Tab. 63.1 Therapie des CRPS. Dosisempfehlungen für Erwachsene.

Maßnahme	Dosis	Besonderheiten
Bisphosphonate		
Alendronat	40 mg/d für 8 Wochen	morgens, im Stehen, nüchtern
Pamidronat	60 mg i.v. einmalig	
Clodronat	300 mg/d i.v. an 10 Tagen	
Steroide		
Prednisolon	100 mg/d	Ausschleichen über 2–3 Wochen, keine Dauertherapie
Analgetika/Antineuropathika		
Gabapentin	1200–2400 (3600) mg/d	siehe auch LL „Neuropathischer Schmerz“
Ketamin	individuell titrierte Dauerinfusion (ca. 22 mg/h bei 70 kg) über 4 Tage	stationäre Therapie erforderlich, Missbrauchgefahr, Hepatotoxizität
Topische Therapie		
DMSO topisch	50 % Creme, 5 × täglich	verursacht Hautirritationen, Knoblauchgeruch
Rehabilitative und psychotherapeutische Verfahren		
Physiotherapie, Ergotherapie, Verhaltenstherapie (Spiegeltherapie, Motor Learning, Graded Exposure)	möglichst täglich	Eigentherapie und -initiative sind zwingende Voraussetzung für Wirksamkeit
Psychotherapie, Entspannungsverfahren		bei Hinweisen auf Komorbidität, bei therapierefraktärem Verlauf
Interventionelle Therapie		
Grenzsstrangblockaden	2–3 × pro Woche, maximale Anzahl 10	Serie nur bei anhaltend positiven Effekten
Spinal Cord Stimulation		bei therapierefraktären Schmerzen, keine wesentliche psychische Komorbidität, wirkt maximal 5 Jahre
Balcofen intrathekal		bei Dystonie, nach Testinjektion Pumpentherapie, keine wesentliche psychische Komorbidität, hohe Komplikationsrate

Bisphosphonate

Wirkungsweise: Bisphosphonate hemmen die Osteoklastenaktivität. Es gibt verschiedene Analoga.

Evidenz: Zur Therapie des CRPS mit Bisphosphonaten liegen 4 RCTs vor, die alle einen signifikant positiven Effekt belegen. Der Beobachtungszeitraum betrug bis zu 3 Monate. Die Bisphosphonate waren Alendronat i.v. (n = 10) (Adami et al. 1997) oder per os (n = 40) (Manicourt et al. 2004), Clodronat i.v. (n = 32) (Varenna et al. 2000) und Pamidronat i.v. (n = 13) (Robinson et al. 2004).

Dosierung: Alendronat wird oral in der Dosis von 40 mg/d über 8 Wochen verabreicht oder i.v. 7,5 mg an 3 aufeinander folgenden Tagen. Clodronat wird in der Dosis 300 mg an 10 aufeinander folgenden Tagen i.v. gegeben und Pamidronat einmalig in der Dosis 60 mg.

Nebenwirkungen: Bisphosphonate reizen die Schleimhäute. Nebenwirkungen sind Übelkeit, Aufstoßen, Sodbrennen, Magenschmerzen oder Krämpfe. Bisphosphonate sollten morgens nüchtern im Stehen mit einem großen Glas Leitungswasser eingenommen werden. Weiterhin werden Fieber und grippeartige Symptome berichtet.

► Empfehlung: Bisphosphonate sind bei CRPS der oberen und unteren Extremität bezüglich Schmerz, Funktion und Selbsteinschätzung der Patienten wirksam und können somit empfohlen werden. Gesicherte Aussagen, bis wann im Verlauf der Einsatz von Bisphosphonaten gerechtfertigt ist, sind derzeit nicht möglich.

Steroide

Wirkungsweise: Glukokortikoide haben einen antiinflammatorischen und antiödematösen Effekt.

Evidenz: Neben offenen Studien (Kozin et al. 1981, Braus et al. 1994, Grundberg 1996) gibt es 2 RCTs mit positivem Outcome: eine kleine Studie (n = 23; versus Placebo) bei posttraumatischem CRPS I (Christensen et al. 1982), eine größere Studie (n = 60, versus NSAID) bei CRPS nach Schlaganfall (Kalita et al. 2006).

Es gibt auch negative Untersuchungen bei CRPS I. In der ersten Studie (n = 10) wurde Methylprednisolon 40 mg (+ Lidocain 10 ml 2 %) einmal pro Woche insgesamt dreimal in einem modifizierten Bier-Block verabreicht (Taskaynatan et al. 2004). In einer Studie mit chronischen CRPS-Patienten (n = 21) war die einmalige intrathekale Applikation von 40 mg Methylprednisolon ebenfalls nicht wirksam (Muntz et al. 2010). Bei beiden Studien waren die Applikationsformen, die Dosis und das Krankheitsstadium wahrscheinlich ungeeignet, um einen Kortisoneffekt überhaupt belegen zu können.

Dosierung: Die Autoren machen sehr gute Erfahrungen mit initial hohen Dosen Prednisolonäquivalent (100 mg), was dann über 2,5 Wochen ausgeschlichen wird. Eine individuelle Anpassung ist zum Teil nötig.

Nebenwirkungen: Es treten alle bekannten und zum Teil obligatorischen Nebenwirkungen und Kontraindikationen einer kurzzeitigen Kortisontherapie auf.

► Empfehlung: Aufgrund der positiven Ergebnisse und eigener Erfahrungen kann eine Empfehlung für den Einsatz von Steroiden vor allem in den frühen entzündlichen (Rötung, Überwärmung, Ödem) Stadien gegeben werden. Ein Therapieergebnis ist rasch sichtbar. Eine sichere Empfehlung für die Dosis kann derzeit nicht gegeben werden (s.o.), die Indikation zu einer Dauertherapie besteht aber in keinem Fall.

Calcitonin

Die Ergebnisse einzelner Studien (Gobelet et al. 1986, Bickerstaff u. Kanis 1991, Gobelet et al. 1992, Hamamci et al. 1996, Sahin et al. 2006) und von Metaanalysen (Kingery 1997, Perez et al. 2001) sind insgesamt uneinheitlich. Deswegen wird Calcitonin zur Therapie des CRPS nicht empfohlen.

Radikalfänger

Die Studiendaten zu N-Acetylcystein (NAC) (Perez et al. 2003) sind nicht ausreichend und die Daten selbst wecken begründete Zweifel. Mannitol ist nicht wirksam (Perez et al. 2008). NAC und Mannitol werden nicht zur Therapie des CRPS empfohlen.

Intravenöse Immunglobuline

Wirkungsweise: Hochdosierte intravenöse Immunglobuline (IVIG) beeinflussen autoimmune Prozesse und wirken so entzündungshemmend.

Evidenz: Zur Wirksamkeit der IMG bei CRPS gibt es eine doppelblinde Cross-over-RCT mit 12 Patienten (Goebel et al. 2010). In dieser Studie bekamen die Patienten einmalig 0,5 g/kg IVIG und nach 4 Wochen Placebo oder umgekehrt. In der IMG-Phase (4 Wochen) waren die Schmerzen und die Funktion signifikant besser als in der Placebophase. Auffallend war eine fehlende Placeboantwort.

Dosierung: Einmalige Infusion von 0,5 g/kg IVIG.

Nebenwirkungen: Kopfschmerzen, Übelkeit, potenziell allergische Reaktion, Blutdrucksteigerung.

► Empfehlung: Derzeit besteht aufgrund der noch zu geringen Evidenz keine Indikation für den Einsatz von IMG außerhalb von kontrollierten Studien.

Medikamente gegen (neuropathische) Schmerzen bei CRPS

Nur Gabapentin und Ketamin wurden als Medikamente gegen Schmerzen bei CRPS in RCTs untersucht. Hier soll deshalb ausdrücklich auf die Leitlinie „Pharmakologische und nicht interventionelle Therapie chronisch neuropathischer Schmerzen“ verwiesen werden.

1. Gabapentin

Wirkungsweise: Eine Wirkung auf die $\alpha 2\delta$ -Untereinheit neuronaler Kalziumkanäle gilt als gesichert.

Evidenz: Gabapentin speziell bei CRPS wurde nur in einer RCT untersucht (n = 58), der Effekt war gering positiv, mehr in Bezug auf Sensibilitätsstörungen, denn auf die Schmerzen (van de Vusse et al. 2004).

Dosierung: Startdosis: 300 mg; Steigerung: täglich um 300 mg bis auf 1200–2400 mg in 3 Einzeldosen; maximale

Dosis 3600 mg.

Nebenwirkungen: vor allem anfänglich Müdigkeit und Schwindel.

► Empfehlung: Der Einsatz von Gabapentin zur Therapie der Schmerzen und Sensibilitätsstörungen bei CRPS kann mit Einschränkungen empfohlen werden.

2. Ketamin und Memantin

Wirkungsweise: Ketamin (stark) und Memantin (schwach) blockieren NMDA-Rezeptoren im peripheren und vor allem zentralen Nervensystem.

Evidenz: Zur Wirksamkeit von systemischem Ketamin i.v. wurden 2 doppelblinde RCTs durchgeführt (Sigtermans et al. 2009, Schwartzman et al. 2009). Die Schmerzreduktion in der Verumgruppe war stärker.

Orales Memantin (40 mg) in Kombination mit Morphin (30 mg) wurde in einer RCT mit 20 CRPS-Patienten getestet (Gustin et al. 2010). Memantin in Kombination mit Morphin war wirksamer als Morphin alleine.

Dosierung: individuell nach Wirksamkeit titrierte Ketamin-Dauerinfusion mit 22,2 mg/h/70 kg über 4 Tage oder fix 0,35 mg/kg/h (maximal 100 mg) über 4 Stunden für 10 Tage hintereinander.

Nebenwirkungen: Übelkeit, Erbrechen, Schwindel, Müdigkeit, psychomimetische Effekte, dysphorische Stimmung, Missbrauchsgefahr. Häufig auftretende (3 [!] von 6 Patienten) Lebertoxizität bei Wiederholung der Ketamininfusion (Noppers et al. 2011).

► Empfehlung: Der Einsatz von i.v. Ketamin als Analgetikum zur Therapie der Schmerzen bei CRPS kann aufgrund von 2 positiven RCTs trotz Vorbehalten der Autoren empfohlen werden. Memantin (in Kombination mit Morphin) kann derzeit noch nicht empfohlen werden.

Topische medikamentöse Therapie des CRPS

Dimethylsulfoxid (DMSO)

Wirkungsweise: DMSO penetriert die Haut und fängt freie Radikale.

Evidenz: Zur Behandlung des CRPS mit 50 % DMSO-Creme gibt es eine Studie (n = 32), die DMSO mit Placebo vergleicht (Zuurmond et al. 1996). Nach 2 Monaten ging es den behandelten Patienten in Bezug auf Schmerz und Funktion besser. In einer größeren RCT (n = 146) (Perez et al. 2003) wurden DMSO mit NAC oral (s.o.) verglichen. Das Ergebnis war bei beiden Therapieformen gleich. Im Unterschied zur ersten DMSO-Studie wurde eine ähnlich wie DMSO riechende Placebo-Creme gewählt. Dies lässt 2 Interpretationen zu: Entweder DMSO und NAC sind gleich wirksam oder gleich unwirksam.

Dosierung: 50 % DMSO wird in fettige Creme (Vaseline) gemischt und 5 × täglich auf die betroffene Extremität aufgetragen.

Nebenwirkungen: lokale Hautirritationen, theoretisch Karzinogenität.

► Empfehlung: DMSO ist in den Niederlanden die Standardtherapie des CRPS. In den Augen der Autoren kann keine eindeutige Empfehlung gegeben werden.

Rehabilitative Therapie

Studien zur Wirksamkeit einer aktiven Therapieform sind naturgemäß nicht „verblindet“ im Sinne von Pharmastudien, sollten aber kontrolliert sein.

Physiotherapie

Wirkungsweise: Die physikalische Therapie soll pathologische Bewegungsmuster kompensieren und eine adäquate Funktion wiederherstellen. Bei Ruheschmerz evtl. kurzfristige Immobilisation mit Lagerungsschienen, zur Ödembehandlung Lymphdrainagen und lokale Kühlung, im nächsten Schritt kontralaterale Aktivierung und Behandlung der rumpfnahen Gelenke. Sobald der Schmerz eine Aktivierung ermöglicht, kann mit der Traktions- und Mobilisationsbehandlung begonnen werden. Später schließen sich Belastungsübungen/Gangschulung an. Wenn sich die Patienten es zutrauen, die erkrankte Extremität trotz Schmerzen selbst zu bewegen, sollten sie dazu in jeder Phase der Erkrankung dazu ermuntert werden.

Evidenz: Zur Wirksamkeit einer individuell zugeschnittenen Physiotherapie bei CRPS (kürzer als 1 Jahr Dauer) wurden 2 RCTs von der gleichen Arbeitsgruppe durchgeführt (Oerlemans et al. 1999, Oerlemans et al. 2000). Beide Studien waren positiv.

Ergotherapie

Wirkungsweise: Die Ergotherapie soll schmerzhafte Bewegungsmuster reduzieren, die normale Sensibilität herstellen und die Alltagsfunktion gewährleisten. Dazu sollte eine mehrmals täglich durchzuführende aktive Desensibilisierung der Allodynie begonnen werden. Ziel ist es, die erkrankte Körperregion wieder an Berührung zu gewöhnen. Später erfolgt ein Wechsel hin zur Einübung schmerzfreier Bewegungen und zum Training der Feinmotorik. Im nächsten Schritt kann eine allmähliche Stellungskorrektur erfolgen.

Evidenz: Die beiden Studien zur Wirksamkeit der Physiotherapie untersuchten in parallelen Gruppen auch die Wirksamkeit einer individuellen Ergotherapie (Oerlemans et al. 1999, Oerlemans et al. 2000). Beide Studien waren positiv.

Dosierung: Die Dauer einer Physio- oder Ergotherapie sollte 20–30 Minuten betragen, die Frequenz der Behandlung sollte nach individuellen Bedürfnissen gestaltet werden, in der Regel sind 2–5 Therapieeinheiten pro Woche angemessen.

Nebenwirkungen: keine. Bei starken Schmerzen kann die Symptomatik aber aggravieren. Das Auftreten leichter Schmerzen ist meist nicht zu vermeiden.

► **Empfehlung:** Für die funktionelle Rehabilitation von CRPS-Patienten sind sowohl Physio- als auch Ergotherapie unverzichtbar.

Physiotherapie mit verhaltenstherapeutischen Elementen (Spiegeltherapie, Motor Learning, Graded Exposure)

Wirkungsweise: Diese Therapieformen haben 2 Wirkungsweisen. Zum einen normalisieren sie das Zusammenspiel zwischen Sensorik und Motorik auf kortikaler Ebene und zum anderen reduzieren sie die Angst im Umgang mit der schmerzhaften Extremität.

Evidenz: Die Spiegeltherapie als alleinige Therapieform wirkt bei akuten CRPS-Fällen (McCabe et al. 2003) und bei CRPS nach Schlaganfall (Cacchio et al. 2009). Bei chronischen CRPS-Fällen ist das „Motor Learning“, bestehend aus Links-rechts-Erkennen, Vorstellung von Bewegung und Spiegeltherapie effektiv (Moseley 2004, Moseley 2006).

Beim „Graded Exposure“ erfolgt nach einer Schulungsphase, einer Phase, in der Angst auslösende Situationen (z. B. Schmerzauslösung bei Bewegung) Schritt für Schritt besprochen werden (de Jong et al. 2005), das aktive Bewegen unter Ignorieren der Schmerzen. Dieses Verfahren ist in allen Stadien wirksam (Ek et al. 2009).

Dosierung: Die Spiegeltherapie und das „Motor Learning“ werden in Einheiten zu je 10 Minuten ca. 10 × pro Tag absolviert. Der gesamte Turnus dauert 6 Wochen. Für das Verfahren des „Graded Exposure“ wird eine kontinuierliche Therapie über 10 Wochen vorgeschlagen.

Nebenwirkungen: keine. Allerdings muss die Compliance der Patienten geprüft werden.

► **Empfehlung:** Diese Therapieformen sind zu wichtigen Bausteinen der CRPS-Therapie geworden und können vom Patienten selbst mit durchgeführt werden. Der Einsatz wird frühzeitig empfohlen.

Psychotherapie

Wirkungsweise: Angstlösende Vermittlung eines Krankheitsmodells, Krisenintervention, Entspannungs- und Imaginationsverfahren, Selbstwahrnehmung der körperlichen Belastbarkeit, Regulation eines angemessenen Ent- und Belastungsverhaltens. Patienten, bei denen bereits vor Ausbruch des CRPS eine psychische Störung vorlag, benötigen eine intensivere psychotherapeutische Versorgung.

Evidenz: Es gibt 2 kleine Studien mit wenigen Patienten, die die Wirksamkeit einer psychotherapeutischen Intervention bei CRPS nahelegen (Lee et al. 2002, Bruehl u. Chung 2006). Wahrscheinlich können aber die Ergebnisse einer Vielzahl von Studien zu anderen chronischen Schmerzsyndromen (Turner et al. 2006) übertragen werden.

Nebenwirkungen: keine. Allerdings kann eine falsche Psychotherapie Symptome verfestigen.

► **Empfehlung:** Diese Therapieform ist ein wichtiger Baustein, wenn sich psychische Begleiterkrankungen erkennen lassen oder wenn sich die Symptomatik über einen längeren Zeitraum nicht adäquat bessert.

Interventionelle Therapie

Da es in Einzelfällen zu bedrohlichen Komplikationen kommen kann, müssen diese Verfahren hierin ausgebildeten Ärzten vorbehalten sein. Die Qualität der klinischen Studien zu diesem Thema ist insgesamt schlecht (Straube et al. 2010).

Sympathikusblockaden mit Lokalanästhetika (Ganglion stellatum, lumbaler Grenzstrang)

Wirkungsweise: Unter bestimmten Umständen ist das sympathische Nervensystem in der Lage, Schmerzen bei CRPS zu verstärken (Ali et al. 2000, Baron et al. 2002). Für die Wirksamkeit ist der anhaltende analgetische Effekt sauber durchgeführter Blockaden entscheidend. Es wurde aber kein Zusammenhang zwischen der Effizienz der Blockade des Sympathikus und der Schmerzreduktion gefunden, was die pathophysiologischen Überlegungen hinterfragt (Schurmann et al. 2001).

Evidenz: In einer Studie wurde das Lokalanästhetikum gegen Placebo getestet (Price et al. 1998). Der schmerzlindernde Effekt hielt aber in der Verumgruppe länger an. Ein ähnliches Ergebnis zeigte eine RCT mit Botulinum-Toxin (Carroll et al. 2009). Allerdings genügte diese Studie (n = 7, unvollständiger Ergebnisbericht) nicht den Leitlinien-Anforderungen. Alle anderen Studien sind unkontrolliert oder retrospektiv (Cepeda et al. 2002). Eine interventionelle Therapie ist erst sinnvoll, wenn nicht invasive Therapien erfolglos geblieben sind. Auf jeden Fall sind längere Injektionsserien ohne deutliche Besserung sinnlos (Maier u. Gleim 1998).

Dosierung: Die vorliegenden Studien erlauben keine sicheren Rückschlüsse. Aufgrund eigener Erfahrung empfehlen die Autoren eine Serie von 5 Blockaden im Zeitraum von etwa 2 Wochen, bei Erfolg eine Fortsetzung der Serie bis zu maximal 10 Blockaden.

Nebenwirkungen: Gefäß- und Nervenverletzungen durch die Injektionen.

► Empfehlung: Möglicherweise sind Sympathikusblockaden bei positivem Ausfall von Testinjektionen bei konservativ therapieresistenten Schmerzen hilfreich. Ihr Einsatz sollte speziellen Zentren vorbehalten bleiben.

Elektrische Stimulation des Rückenmarks (Spinal Cord Stimulation, SCS)

Wirkungsweise: Hemmende Bahnen sollen durch über den Hintersträngen implantierte Elektroden aktiviert werden.

Evidenz: Es gibt nur eine RCT, in der Patienten entweder mit SCS und Physiotherapie oder Physiotherapie alleine behandelt wurden (Kemler et al. 2000). Die SCS war wirksam. Der Effekt der SCS hielt 2 Jahre an, nach 5 Jahren nicht mehr (Kemler et al. 2006, Kemler et al. 2008). Eine Allodynie ist ein negativer Prädiktor der Wirksamkeit (van Eijs et al. 2010).

Nebenwirkungen: allgemeines Risiko des Eingriffs, Systemwechseloperation, Systemdislokationen, sekundäre Schädigung anderer Strukturen.

► Empfehlung: Die Autoren sehen die Indikation zur SCS nur bei therapierefraktären Patienten ohne Allodynie und ohne psychische Erkrankung (fachspezifische Untersuchung), bei denen obligat eine Probestimulation effektiv war.

Intrathekale Applikation von Baclofen

Wirkungsweise: Baclofen ist ein GABA-B-Rezeptor-Agonist, der zur Behandlung der CRPS-Dystonie eingesetzt wird.

Evidenz: Es gibt eine RCT an einer kleinen Zahl von CRPS-Patienten, bei denen der kontinuierlichen Gabe von Baclofen eine doppelblinde, placebokontrollierte Testinjektion vorausging (van Hilten et al. 2000). Eine zweite Studie der gleichen Arbeitsgruppe konnte dieses Ergebnis (Zeitraum 1,5 Jahre) bestätigen (van Rijn et al. 2009). Die Komplikationsrate der Pumpentherapie ist aber sehr hoch. Die Selektion der Patienten ist schwierig, da sich bis zu 50 % psychogene Bewegungsstörungen bei CRPS finden (Schrag et al. 2004).

Nebenwirkungen: Liquorunterdrucksyndrom, Gefahr der Infektionen, Benommenheit und Harnverhalt, Systemdefekt.

► Empfehlung: Wenn beeinträchtigende dystone Störungen konservativ nicht beherrschbar sind, ist eine intrathekale Baclofentherapie in einem spezialisierten Zentrum gerechtfertigt.

Therapie des CRPS bei Kindern

CRPS bei Kindern ist seltener als bei Erwachsenen und hat eine sehr gute Prognose (Sandroni et al. 2003). Die bessere Prognose muss auch bei der Therapieplanung berücksichtigt werden und deshalb sind invasive Maßnahmen fast immer kontraindiziert.

Evidenz: Es gibt keine RCT für die Therapie von CRPS speziell bei Kindern, die strengerer wissenschaftlichen Kriterien standhält. In der Literatur finden sich Berichte über positive Effekte von physikalischer Therapie (Wilder et al. 1992) in Verbindung mit Verhaltenstherapie (Lee et al. 2002).

► Empfehlung: Ohne dass ein für solche Störungen kompetenter Pädiater die Behandlung begleitet, sollte eine CRPS-Therapie bei Kindern nicht durchgeführt werden. Irreversible und traumatisierende Maßnahmen müssen gemieden werden.

Versorgungskoordination

Ein CRPS kann zunächst ambulant behandelt werden. In die ambulante Behandlung müssen aber mit der Krankheit erfahrene Kollegen oder Spezial-(Schmerz-)ambulanzen eingebunden sein. Eine ambulante Behandlung umfasst neben der medikamentösen auch die Physio-, Ergo- und rehabilitative Therapie sowie die Vorstellung bei den Fachdisziplinen (neben der Neurologie) Unfallchirurgie, Anästhesie/Schmerztherapie, Psychosomatik.

Sollte sich im ambulanten Behandlungsprozess eine Stagnation oder gar eine Akzentuierung der Symptome abzeichnen, sollte schnellstmöglich eine stationäre multimodale Schmerztherapie eingeleitet werden. Diese kann auch im Rahmen einer Rehabehandlung erfolgen. Ein weiterer Grund für die stationäre Behandlung ist Immobilität.

Eine Besonderheit sind die berufsgenossenschaftlichen Patienten. Sie sollten bei ausbleibender funktioneller Besserung nicht den „Standardweg“ der EAP (erweiterte ambulante Physiotherapie) gehen, sondern eher im Rahmen einer berufsgenossenschaftlichen stationären Weiterbehandlung (BGSW) behandelt werden, da dann der Schmerzreduktion als Primärziel besser Rechnung getragen werden kann. Die funktionelle Stagnation ohne Schmerz kann dagegen sehr gut ambulant oder eben über EAP-Maßnahmen behandelt werden.

Redaktionskomitee

Prof. Dr. Ralf Baron, Neurologische Klinik, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel

Univ.-Prof. Dr. Frank Birklein, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Universitätsmedizin der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz

Prof. Dr. med. Georg Gradl, Abteilung für Unfall- und Wiederherstellungschirurgie, Chirurgische Klinik der Universität Rostock

Prof. Dr. Christoph Maier, Abteilung für Schmerztherapie, Berufsgenossenschaftliches Universitätsklinikum Bergmannsheil GmbH, Bochum

Prof. Dr. Claudia Sommer, Neurologische Klinik der Universität Würzburg

Prof. Dr. Dr. Thomas R. Tölle, Klinikum rechts der Isar, Neurologische Klinik und Poliklinik der Technischen Universität München

Für Österreich:

Prof. Dr. Wolfgang Löscher, Department für Neurologie und Neurochirurgie, Medizinische Universität Innsbruck

Für die Schweiz:

PD Dr. Andrea Humm, Médecin adjointe neurologie, Clinique de médecine, Hôpital Cantonal, Fribourg

Federführend: Univ.-Prof. Dr. Frank Birklein, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Universitätsmedizin der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz, Langenbeckstraße 1, 55131 Mainz, Tel.: 06131/173270, Fax: 06131/175625

E-Mail: frank.birklein@unimedizin-mainz.de; birklein@uni-mainz.de

Entwicklungsstufe der Leitlinie: S1

Finanzierung der Leitlinie

Diese Leitlinie entstand ohne Einflussnahme oder Unterstützung durch die Industrie.

Methodik der Leitlinienentwicklung

Zusammensetzung der Leitliniengruppe, Beteiligung von Interessengruppen

Univ.-Prof. Dr. Frank Birklein (Sprecher)

Prof. Dr. Ralf Baron, Kiel

Prof. Dr. R. Gradl, Rostock

Prof. Dr. Christoph Maier, Bochum

Prof. Dr. Claudia Sommer, Würzburg

Prof. Dr. Dr. Thomas R. Tölle, München,

Prof. Dr. Wolfgang Löscher, Innsbruck, Österreich

PD Dr. Andrea Humm, Fribourg, Schweiz

Recherche und Auswahl der wissenschaftlichen Belege

Es erfolgte eine neue MEDLINE Recherche der Jahre 2007-2011 mit den Suchkriterien „CRPS, RCT, treatment“ und anschließender Sichtung durch die Autoren.

Verfahren zur Konsensfindung

Nach Überarbeitung des Manuskripts im Umlaufverfahren durch die einzelnen Autoren erfolgten telefonische Konsensuskonferenzen am 20.5.2011 und 14.07.2011. Teilnehmer an diesen Konferenzen waren Prof. Dr. Birklein (Neurologie), Prof. Dr. Sommer (Neurologie), Prof. Dr. Gradl (Unfallchirurgie) und Prof. Dr. Maier (Anästhesie).

Literatur

- Adami S, Fossaluzza V, Gatti D et al. Bisphosphonate therapy of reflex sympathetic dystrophy syndrome. *Ann Rheum Dis* 1997; 56: 201–204
- Ali Z, Raja SN, Wesselmann U et al. Intradermal injection of norepinephrine evokes pain in patients with sympathetically maintained pain. *Pain* 2000; 88: 161–168
- Baron R, Janig W. Complex regional pain syndromes – how do we escape the diagnostic trap? *Lancet* 2004; 364: 1739–1741
- Baron R, Schattschneider J, Binder A et al. Relation between sympathetic vasoconstrictor activity and pain and hyperalgesia in complex regional pain syndromes: a case-control study. *Lancet* 2002; 359: 1655–1660
- Beerthuizen A, Stronks DL, Huygen FJ, et al. The association between psychological factors and the development of complex regional pain syndrome type 1 (CRPS1) – a prospective multicenter study. *Eur J Pain* 2011; 15: 971–975
- Beerthuizen A, van't Spijker A, Huygen FJ et al. Is there an association between psychological factors and the Complex Regional Pain Syndrome type 1 (CRPS1) in adults? A systematic review. *Pain* 2009; 145: 52–59
- Bickerstaff DR, Kanis JA. The use of nasal calcitonin in the treatment of post-traumatic algodystrophy. *Br J Rheumatol* 1991; 30: 291–294
- Birklein F, Riedl B, Claus D et al. Pattern of autonomic dysfunction in time course of complex regional pain syndrome. *Clin Aut Res* 1998; 8: 79–85
- Birklein F, Riedl B, Sieweke N et al. Neurological findings in complex regional pain syndromes – analysis of 145 cases. *Acta Neurol Scand* 2000; 101: 262–269
- Braus DF, Krauss JK, Strobel J. The shoulder-hand syndrome after stroke: a prospective clinical trial. *Ann Neurol* 1994; 36: 728–733
- Bruehl S, Chung OY. Psychological and behavioral aspects of complex regional pain syndrome management. *Clin J Pain* 2006; 22: 430–437
- Cacchio A, De Blasis E, Necozone S et al. Mirror therapy for chronic complex regional pain syndrome type 1 and stroke. *N Engl J Med* 2009; 361: 634–636
- Carroll I, Clark JD, Mackey S. Sympathetic block with botulinum toxin to treat complex regional pain syndrome. *Ann Neurol* 2009; 65: 348–351
- Cepeda MS, Lau J, Carr DB. Defining the therapeutic role of local anesthetic sympathetic blockade in complex regional pain syndrome: a narrative and systematic review. *Clin J Pain* 2002; 18: 216–233
- Christensen K, Jensen EM, Noer I. The reflex sympathetic dystrophy syndrome; response to treatment with systemic corticosteroids. *Acta Chir Scand* 1982; 148: 653–655
- de Jong JR, Vlaeyen JW, Onghena P et al. Reduction of pain-related fear in complex regional pain syndrome type I: the application of graded exposure in vivo. *Pain* 2005; 116: 264–275
- 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
- Dilek B, Yemez B, Kizil R et al. Anxious personality is a risk factor for developing complex regional pain syndrome type I. *Rheumatol Int* 2011 Jan 15; Epub ahead of print
- Eberle T, Doganci B, Kramer HH et al. Warm and cold complex regional pain syndromes: differences beyond skin temperature? *Neurology* 2009; 72: 505–512
- Ek JW, van Gijn JC, Samwel H et al. Pain exposure physical therapy may be a safe and effective treatment for longstanding complex regional pain syndrome type 1: a case series. *Clin Rehabil* 2009; 23: 1059–1066
- Frettlöh J, Huppe M, Maier C. Das komplexe regionale Schmerzsyndrom (M. Sudeck, Kausalgie). In: Basler F, Kröner-Herwig B, Rehfisch HP, Hrsg. *Psychologische Schmerztherapie*. Heidelberg: Springer; 2003: 467–488
- Frettlöh J, Huppe M, Maier C. Severity and specificity of neglect-like symptoms in patients with complex regional pain syndrome (CRPS) compared to chronic limb pain of other origins. *Pain* 2006; 124: 184–189
- Geertzen JH, de-Bruijn-Kofman AT, de-Bruijn HP et al. Stressful life events and psychological dysfunction in Complex Regional Pain Syndrome type I. *Clin J Pain* 1998; 14: 143–147
- Gobelet C, Meier JL, Schaffner W et al. Calcitonin and reflex sympathetic dystrophy syndrome. *Clin Rheumatol* 1986; 5: 382–388
- Gobelet C, Waldburger M, Meier JL. The effect of adding calcitonin to physical treatment on reflex sympathetic dystrophy. *Pain* 1992; 48: 171–175
- 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: 152–158
- Gradl G, Steinborn M, Wizgall I et al. Das akute CRPS I (Morbus Sudeck) nach distaler Radiusfraktur – Methoden der Frühdiagnostik. *Zentralbl Chir* 2003; 128: 1020–1026
- Graif M, Schweitzer ME, Marks B et al. Synovial effusion in reflex sympathetic dystrophy: an additional sign for diagnosis and staging. *Skeletal Radiol* 1998; 27: 262–265
- Grundberg AB. Reflex sympathetic dystrophy: treatment with long-acting intramuscular corticosteroids. *J Hand Surg Am* 1996; 21: 667–670

- Gustin SM, Schwarz A, Birbaumer N et al. NMDA-receptor antagonist and morphine decrease CRPS-pain and cerebral pain representation. *Pain* 2010; 151: 69–76
- Hamamci N, Dursun E, Ural C et al. Calcitonin treatment in reflex sympathetic dystrophy: a preliminary study. *Br J Clin Pract* 1996; 50: 373–375
- Harden RN, Bruehl S, Perez RS et al. Validation of proposed diagnostic criteria (the „Budapest Criteria“) for Complex Regional Pain Syndrome. *Pain* 2010a; 150: 268–274
- Harden RN, Bruehl S, Perez RS et al. Development of a severity score for CRPS. *Pain* 2010b; 151: 870–876
- Kalita J, Vajpayee A, Misra UK. Comparison of prednisolone with piroxicam in complex regional pain syndrome following stroke: a randomized controlled trial. *QJM* 2006; 99: 89–95
- Kemler MA, Barendse GA, van Kleef M et al. Spinal cord stimulation in patients with chronic reflex sympathetic dystrophy. *N Engl J Med* 2000; 343: 618–624
- Kemler MA, de Vet HC, Barendse GA et al. Spinal cord stimulation for chronic reflex sympathetic dystrophy – five-year follow-up. *N Engl J Med* 2006; 354: 2394–2396
- Kemler MA, de Vet HC, Barendse GA et al. Effect of spinal cord stimulation for chronic complex regional pain syndrome Type I: five-year final follow-up of patients in a randomized controlled trial. *J Neurosurg* 2008; 108: 292–298
- Kingery WS. A critical review of controlled clinical trials for peripheral neuropathic pain and complex regional pain syndromes. *Pain* 1997; 73: 123–139
- Kozin F, Ryan LM, Carerra GF et al. The reflex sympathetic dystrophy syndrome (RSDS). III. Scintigraphic studies – further evidence for the therapeutic efficacy of systemic corticosteroids proposed diagnostic criteria. *Am J Med* 1981; 70: 23–30
- Krumova EK, Frettlöh J, Klauenberg S et al. Long-term skin temperature measurements – a practical diagnostic tool in complex regional pain syndrome. *Pain* 2008; 140: 8–22
- Lee BH, Scharff L, Sethna NF et al. Physical therapy and cognitive-behavioral treatment for complex regional pain syndromes. *J Pediatr* 2002; 141: 135–140
- Lewis JS, Kersten P, McPherson KM et al. Wherever is my arm? Impaired upper limb position accuracy in complex regional pain syndrome. *Pain* 2010; 149: 463–469
- Maier C, Baron R. Neuropathische Schmerzen. In: Diener HC, Maier C, Hrsg. *Das Schmerztherapiebuch*. München: Urban und Fischer; 2003:124-196
- Maier C, Baron R, Tolle TR et al. Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): Somatosensory abnormalities in 1236 patients with different neuropathic pain syndromes. *Pain* 2010; 150: 439–450
- Maier C, Gleim M. Diagnostik und Therapie des sympathisch unterhaltenen Schmerzes. *Schmerz* 1998; 12: 282–303
- Manicourt DH, Bresseur JP, Boutsen Y et al. Role of alendronate in therapy for posttraumatic complex regional pain syndrome type I of the lower extremity. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 3690–3697
- McCabe CS, Haigh RC, Ring EF et al. A controlled pilot study of the utility of mirror visual feedback in the treatment of complex regional pain syndrome (type 1). *Rheumatology (Oxford)* 2003; 42: 97–101
- Moseley GL. Graded motor imagery is effective for long-standing complex regional pain syndrome: a randomised controlled trial. *Pain* 2004; 108: 192–198
- Moseley GL. Graded motor imagery for pathologic pain: a randomized controlled trial. *Neurology* 2006; 67: 2129–2134
- Muntz AG, van der Plas AA, Ferrari MD et al. Efficacy and safety of a single intrathecal methylprednisolone bolus in chronic complex regional pain syndrome. *Eur J Pain* 2010; 14: 523-528
- Noppers IM, Niesters M, Aarts LP et al. Drug-induced liver injury following a repeated course of ketamine treatment for chronic pain in CRPS type 1 patients: A report of 3 cases. *Pain* 2011; 152: 2173–2178
- Oaklander AL, Rissmiller JG, Gelman LB et al. Evidence of focal small-fiber axonal degeneration in complex regional pain syndrome-I (reflex sympathetic dystrophy). *Pain* 2006; 120: 235–243
- Oerlemans HM, Oostendorp RA, de Boo T et al. Pain and reduced mobility in complex regional pain syndrome I: outcome of a prospective randomised controlled clinical trial of adjuvant physical therapy versus occupational therapy. *Pain* 1999; 83: 77–83
- Oerlemans HM, Oostendorp RA, de Boo T et al. Adjuvant physical therapy versus occupational therapy in patients with reflex sympathetic dystrophy/complex regional pain syndrome type I. *Arch Phys Med Rehabil* 2000; 81: 49–56
- Perez RS, Kwakkel G, Zuurmond WW et al. Treatment of reflex sympathetic dystrophy (CRPS type 1): a research synthesis of 21 randomized clinical trials. *J Pain Symptom Manage* 2001; 21: 511–526
- Perez RS, Pragt E, Geurts J et al. Treatment of patients with complex regional pain syndrome type I with mannitol: a prospective randomized placebo-controlled double-blinded study. *J Pain* 2008; 9: 678–686
- Perez RS, Zuurmond WW, Bezemer PD et al. The treatment of complex regional pain syndrome type I with free radical scavengers: a randomized controlled study. *Pain* 2003; 102: 297–307
- Price DD, Long S, Wilsey B et al. Analysis of peak magnitude and duration of analgesia produced by local anesthetics injected into sympathetic ganglia of complex regional pain syndrome patients. *Clin J Pain* 1998; 14: 216–226
- Reinersmann A, Haarmeyer GS, Blankenburg M et al. Left is where the L is right. Significantly delayed reaction time in limb laterality recognition in both CRPS and phantom limb pain patients. *Neurosci Lett* 2010; 486: 240–245
- Robinson JN, Sandom J, Chapman PT. Efficacy of pamidronate in complex regional pain syndrome type I. *Pain*

Med 2004; 5: 276–280

- Sahin F, Yilmaz F, Kotevoglou N et al. Efficacy of salmon calcitonin in complex regional pain syndrome (type 1) in addition to physical therapy. *Clin Rheumatol* 2006; 25: 143–148
- 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
- Schrag A, Trimble M, Quinn N et al. The syndrome of fixed dystonia: an evaluation of 103 patients. *Brain* 2004; 127: 2360–2372
- Schurmann M, Gradl G, Witzgal I et al. Clinical and physiologic evaluation of stellate ganglion blockade for complex regional pain syndrome type I. *Clin J Pain* 2001; 17: 94–100
- Schurmann M, Zaspel J, Lohr P et al. Imaging in early posttraumatic complex regional pain syndrome: a comparison of diagnostic methods. *Clin J Pain* 2007; 23: 449–457
- 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: 107–115
- Sigtermans 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: 304–311
- Stanton-Hicks M, Jänig W, Hassenbusch S et al. Reflex sympathetic dystrophy: changing concepts and taxonomy. *Pain* 1995; 63: 127–133
- Straube S, Derry S, Moore RA et al. Cervico-thoracic or lumbar sympathectomy for neuropathic pain and complex regional pain syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 7: CD002918
- Taskaynatan MA, Ozgul A, Tan AK et al. Bier block with methylprednisolone and lidocaine in CRPS type I: a randomized double-blinded placebo-controlled study. *Reg Anesth Pain Med* 2004; 29: 408–412
- Turner JA, Mancl L, Aaron LA. Short- and long-term efficacy of brief cognitive-behavioral therapy for patients with chronic temporomandibular disorder pain: a randomized controlled trial. *Pain* 2006; 121: 181–194
- van de Vusse AC, Stomp-van den Berg SG, Kessels AH et al. Randomised controlled trial of gabapentin in Complex Regional Pain Syndrome type 1 [ISRCTN84121379]. *BMC Neurol* 2004; 4: 13
- van Eijs F, Smits H, Geurts JW et al. Brush-evoked allodynia predicts outcome of spinal cord stimulation in complex regional pain syndrome type 1. *Eur J Pain* 2010; 14: 164–169
- van Hilten BJ, van de Beek WJ, Hoff JI et al. Intrathecal baclofen for the treatment of dystonia in patients with reflex sympathetic dystrophy. *N Engl J Med* 2000; 343: 625–630
- van Rijn MA, Munts AG, Marinus J et al. Intrathecal baclofen for dystonia of complex regional pain syndrome. *Pain* 2009; 143: 41–47
- Vaneker M, Wilder-Smith OH, Schrombges P et al. Patients initially diagnosed as “warm” or “cold” CRPS 1 show differences in central sensory processing some eight years after diagnosis: a quantitative sensory testing study. *Pain* 2005; 115: 204–211
- Varena M, Zucchi F, Ghiringhelli D et al. Intravenous clodronate in the treatment of reflex sympathetic dystrophy syndrome. A randomized double blind placebo controlled study. *J Rheumatol* 2000; 27: 1477–1483
- Veldman PHJM, Reynen HM, Arntz IE et al. Signs and symptoms of reflex sympathetic dystrophy: prospective study of 829 patients. *Lancet* 1993; 342: 1012–1016
- Wasner G, Schattschneider J, Baron R. Skin temperature side differences – a diagnostic tool for CRPS? *Pain* 2002; 98: 19–26
- Wilder RT, Berde CB, Wolohan M et al. Reflex sympathetic dystrophy in children. Clinical characteristics and follow-up of seventy patients. *J Bone Joint Surg Am* 1992; 74: 910–919
- Wuppenhorst N, Maier C, Frettlow J et al. Sensitivity and specificity of 3-phase bone scintigraphy in the diagnosis of complex regional pain syndrome of the upper extremity. *Clin J Pain* 2010; 26: 182–189
- Zuurmond WW, Langendijk PN, Bezemer PD et al. Treatment of acute reflex sympathetic dystrophy with DMSO 50 % in a fatty cream. *Acta Anaesthesiol Scand* 1996; 40: 364–367

Aus: Hans-Christoph Diener, Christian Weimar (Hrsg.)

Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie

Herausgegeben von der Kommission "Leitlinien" der Deutschen Gesellschaft für Neurologie

Thieme Verlag, Stuttgart, September 2012

© Deutsche Gesellschaft für Neurologie