

## Diagnostik und Therapie komplexer regionaler Schmerzsyndrome (CRPS)

### Was gibt es Neues?

- Während in der Akutphase eines CRPS peripher-entzündliche Vorgänge vorherrschen, entwickeln sich mit der Dauer der Erkrankung zunehmend neuroplastische Veränderungen im ZNS. Diese Änderung der Pathophysiologie muss in der Therapieplanung berücksichtigt werden.
- Wiederholte Sympathikusblockaden stehen aufgrund der zu geringen Evidenz ihrer Wirksamkeit nicht mehr an erster Stelle in der Therapie des CRPS.
- Invasive Therapien jeglicher Art sollen nur nach Evaluation psychischer Komorbiditäten an Spezialzentren durchgeführt werden.

### Die wichtigsten Empfehlungen auf einen Blick

- Ein CRPS entwickelt sich nach Traumata jeder Art im Bereich der distalen Extremitätenabschnitte. Dabei hält sich die Symptomatik definitionsgemäß nicht an Innervationsterritorien peripherer Nerven oder Nervenwurzeln. Nur extrem selten kommt es im Verlauf zum Ausbreiten der Symptomatik auf andere Extremitäten.
- Die Diagnosestellung erfolgt nach klinischen Kriterien, sofern Erkrankungen, die ein CRPS imitieren können, ausgeschlossen wurden. Apparative Untersuchungen (Knochenszintigraphie, Röntgen im Seitenvergleich) bestätigen die Diagnose, sind aber aufgrund ihrer zu niedrigen Sensitivität 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 bis zu einem Jahr dauernden relevanten Schmerzen vor allem bei Belastung muss aber gerechnet werden.
- Komplizierende, die Chronifizierung fördernde Faktoren sind: genetische Prädispositionen, schmerzhafte Therapieverfahren, ungerechtfertigte invasive Maßnahmen und psychische Komorbiditäten.
- Wichtig vor allem für Begutachtungsfälle ist die Abgrenzung von Traumafolgen, die nicht durch das CRPS bedingt sind, aber von Patienten damit in Verbindung gebracht werden. Beispiele sind Arthrosen, myofasziale Beschwerden und Veränderungen proximaler Gelenke aufgrund Fehlbelastung.

Sinn jeder CRPS Therapie ist, dass der Patient die Kontrolle über die schmerzhafte Extremität wiedererlangt. Realistische Therapieziele sind dabei Schmerzkontrolle und weitgehende Wiedererlangung der Funktion. Allerdings ist sehr häufig eine Restsymptomatik oder verminderte Belastbarkeit auch am Ende der Therapie zu finden, was die Wiedereingliederung vor allem in körperlich anstrengende Berufe erschwert.

Die Therapie sollte immer eine Kombinationstherapie sein, die sich in der Regel aus nicht medikamentösen und medikamentösen Maßnahmen zusammensetzt. Nur in Ausnahmefällen sollten interventionelle Therapieformen zur Anwendung kommen.

Die wesentlichen Bestandteile der CRPS Therapie sind:

1. Bisphosphonate bei CRPS nach Frakturen (**A**)
2. Glukokortikoide bei akut posttraumatisch-entzündlichem CRPS (**A**)
3. Topische Therapie mit Dimethylsulfoxid (DMSO) 50% (**C**)
4. Physio- und Ergotherapie (inkl. Spiegeltherapie, „ motor learning“ ) zur Wiedererlangung der Funktion (**B**)
5. Medikamentöse Therapie neuropathischer Schmerzen (siehe entsprechende Leitlinie) (**B**)
6. Psychotherapeutische Verfahren (inkl. Entspannungsverfahren) (**B**)
7. Grenzstrangblockaden bei sympathisch unterhaltenen Schmerzen mit Allodynie (**C**)
8. Spinal Cord Stimulation bei chronischem, sonst unbehandelbarem CRPS (**B**)
9. Intrathekale Gabe von Baclofen bei Dystonie (**B**)

Von den Autoren wird folgender Therapiealgorithmus vorgeschlagen (**C**):

- a. A Physio- und Ergotherapie und Therapie neuropathischer Schmerzen als Basismaßnahme
- b. B Bei posttraumatisch-entzündlichen Symptomen: Bisphosphonate oder Steroide, zusätzlich DMSO-Creme
- c. C Falls A und B nicht ausreichend: Serie von Grenzstrangblockaden nach erfolgreicher Testblockade
- d. D Bei Unwirksamkeit von A, B und C: Intensive Evaluierung psychischer Komorbiditäten und deren Therapie
- e. E Invasive Therapie nur bei Spezialindikation und von spezialisierten Einrichtungen

## Ziele und Anwendungsbereich

Ziel dieser Leitlinie ist eine Optimierung der Erkennung und Behandlung komplexer regionaler Schmerzsyndrome. Die Leitlinie ist evidenzbasiert.

Diese Leitlinie wendet sich an Ärzte, die im ambulanten oder Klinikbereich Patienten mit CRPS betreuen.

## Definition

Komplexe regionale Schmerzsyndrome (CRPS, Synonyme: sympathische Reflexdystrophie, Morbus Sudeck, Algodystrophie, Kausalgie) entwickeln sich mit variabler Latenz in der Regel nach Verletzungen von Extremitäten. Typische Beispiele sind Traumata (z. B. Radiusfrakturen, Nervenverletzungen jeglicher Art), therapeutische (z. B. Karpaltunneloperationen) oder diagnostische (z. B. Arthroskopien) Eingriffe. Dabei sind die Schwere und Art der Verletzung nicht ausschlaggebend dafür, ob sich ein CRPS entwickelt. 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), wenn die Diagnosekriterien erfüllt sind (siehe unten).

Die Daten über Prognosen sind insgesamt wenig valide, es ist aber beim Ausbleiben komplizierender Faktoren mit einer Reihe von Spontanheilungen zu rechnen (Sandroni et al. 2003). Für alle anderen Fälle gilt, dass auch wenn bei rechtzeitiger adäquater Therapie die Symptomkontrolle bezüglich Schmerz und Funktion bei der Mehrzahl der Fälle möglich ist, doch bei ca. 50% der Patienten mit einer bleibenden Behinderung zu rechnen ist. Das erschwert die berufliche Wiedereingliederung (Geertzen et al. 1994).

## Epidemiologie

Basierend auf epidemiologischen Daten einer amerikanischen Population (Olmsted County, Minnesota) wurde eine Inzidenz von 5,5/100.000/Jahr und eine Prävalenz von 20,6/100000 errechnet (Sandroni et al. 2003). Kürzlich wurden auch Daten für Europa vorgelegt. Hier war die Inzidenz mit 26,2/100.000/Jahr deutlich höher (de Mos et al. 2007). Die Altersverteilung folgt annähernd einer Normalverteilung mit einem Maximum zwischen dem 40. und 60. Lebensjahr. Aber auch Kinder und ältere Menschen können ein CRPS entwickeln. Frauen sind doppelt so häufig betroffen wie Männer (Verhältnis 3:1) und die obere Extremität mindestens doppelt so häufig wie die untere (Veldman et al. 1993, Sandroni et al. 2003, de Mos et al. 2007).

## Klinische Charakteristika

Klinisch ist das CRPS durch typische Befunde an der betroffenen Extremität gekennzeichnet, die sich nicht auf einen einzelnen peripheren Nerv, einen Plexus, eine Nervenwurzel oder andere Traumafolgen zurückführen lassen. Die in den Diagnosekriterien (siehe unten) genannten Auffälligkeiten führen also nur dann zur Diagnose CRPS, wenn sie nicht durch das primäre Trauma erklärbar sind. Deshalb müssen die Symptome auch außerhalb des Versorgungsgebietes verletzter Nerven auftreten. Allerdings können einzelne Akren ausgespart sein. Bei isoliertem Befall großer Gelenke ohne akrale Beteiligung sollte die Diagnose CRPS nur mit größter Zurückhaltung in Betracht gezogen werden. Besonders anspruchsvoll ist die Abgrenzung der CRPS-Symptome von den Folgen einer längeren „ Nichtbenutzung“ der Extremität.

Auf der Ebene der Sensorik finden sich regelhaft Plus- und Minussymptome wie Schmerzen und Sensibilitätsstörungen. Die Schmerzen sind meist bereits in Ruhe vorhanden, verstärken sich aber so gut wie immer bei Belastung. An den periartikulären Strukturen findet sich fast immer eine gesteigerte Druckschmerzhaftigkeit (statische mechanische Hyperalgesie), auf der Haut hat eine Subgruppe der Patienten eine mechanische und thermische Hyperalgesie. Weiterhin finden sich bei CRPS charakteristische Störungen der Körperwahrnehmung (gestörte Propriozeption, Fehlwahrnehmung, dissoziative Symptome), die in der CRPS-Literatur verwirrenderweise als „ neglectartig“ beschrieben werden (Frettlöh et al. 2006).

Daneben finden sich Störungen der motorischen Funktion. Diese reichen von der Einschränkung der aktiven und passiven Beweglichkeit, Störungen der Feinmotorik über schmerzbedingte Kraftminderung bis hin zu Pseudoparesen, Tremor, myokloniformen Entäußerungen und fixierten Dystonien.

Charakteristisch sind weiterhin die Störungen des autonomen Nervensystems. Betroffen sind vor allem die Hautdurchblutung, was zu Änderungen von Hauttemperatur und Hautfarbe führt, und das Schwitzen im betroffenen Körperteil. Auch wenn pathophysiologisch nicht ganz korrekt, so wird das oft sehr ausgeprägte Ödem ebenfalls unter der Rubrik „ autonome Störungen“ eingeordnet. Zu Beginn des CRPS ist die autonome Symptomatik geprägt von peripher entzündlichen und zentralen Regulationsstörungen. Diese Komponenten ändern sich individuell im Verlauf sehr stark (Birklein et al. 1998).

Bei vielen Fällen finden sich trophische Störungen der Haut, der Hautanhangsgebilde (Haare, Nägel), des Unterhautgewebes und der Knochen („ high turn-over“ -Osteoporose) (Birklein et al. 2000, Baron et al. 2004). Die Veränderungen treten vor allem an gelenknahen Strukturen auf, was zu einer aktiven und passiven Bewegungseinschränkung, Kontrakturen und teilweise rasch zu schwer behandelbaren

Gelenkfehlstellungen der Extremität führen kann. An der unteren Extremität kommt es zu Veränderungen des Fußgewölbes, Fehlstellungen der Zehen mit der Folge der erschwerten Abrollbewegung. Sekundär können auch proximale Gelenke (Schulter, Knie, selten Ellbogen oder Hüftgelenk) betroffen sein. Für die Existenz eines CRPS mit ausschließlicher Affektion eines proximalen Gelenks (z. B. Knie) ohne Einschluss der akralen Gelenke gibt es noch keine sicheren Belege.

Wie bereits oben erwähnt, werden aus systematischen Gründen CRPS Typ I und II unterschieden. In allen klinischen Symptomen unterscheiden sich beide CRPS-Typen aber nicht prinzipiell, nur die neurologischen Ausfälle durch die Nervenläsion kommen bei CRPS II dazu.

Ob psychologische Faktoren wie kritische Lebensereignisse oder Probleme, mit Traumafolgen umzugehen, Risikofaktoren für die Entstehung eines CRPS darstellen, wird kontrovers diskutiert. In einer Studie hatten ca. 80% der Patienten mit CRPS an der oberen Extremität 2 Monate vor bzw. 1 Monat nach Entwicklung des CRPS sogenannte „ stressful life events“ , im Vergleich zu 20 % einer Kontrollgruppe (Geertzen et al. 1998). Ähnlich Befunde finden sich allerdings auch bei anderen Krankheitsbildern wie Malignomen oder kardiovaskulären Erkrankungen. Bisher wurde auch keine eindeutige Konstellation von Persönlichkeitsmerkmalen im Sinne einer „ CRPS-Persönlichkeit “ identifiziert, die für die Entwicklung eines CRPS prädisponieren (van-der-Laan et al. 1999). Nichtsdestotrotz finden sich häufig aggressive und dependente Verhaltensweisen, eine erhöhte Ängstlichkeit und Affektlabilität sowie Schlafstörungen, depressive Stimmungen, verbunden mit Selbstwert- und Selbstbildproblemen (Frettloeh et al. 2003). Wie bei vielen chronischen Erkrankungen und insbesondere Schmerzsyndromen gesellen sich sekundäre psychische Veränderungen dazu, die dann zwar sicherlich nicht als kausal anzusehen sind, aber den Verlauf und die Therapie beeinflussen können.

Bei Patienten mit gravierender psychischer Vortraumatisierung oder Erkrankung kommt es aber nicht selten zu einer Dekompensation der Vorerkrankung und dadurch auch zu einem komplikationsreichen Verlauf. Hier kommt es vermutlich zu einer Rekonditionierung bereits gebahnter physiologischer, kognitiver und affektiver Reaktionsmuster. Liegt eine psychische Vor- oder Begleiterkrankung vor, wird sie die Ausgestaltung des Krankheitsbildes ebenso nachhaltig beeinflussen wie die therapeutischen Interaktionen und damit die Prognose. Daher haben die psychologische Diagnostik und Therapie(-begleitung) eine zentrale Bedeutung, ohne die vor allem bei schwerem Verlauf eines CRPS oder bei Therapieresistenz eine rein medizinische Behandlung scheitern wird. Im Patientengut spezialisierter Einrichtungen findet sich ein beachtlicher Anteil von Patienten mit gravierender psychiatrischer Komorbidität (Maier et al. 2003).

## Diagnostik des CRPS

### Anamnese und Klinik

Die Diagnose „ CRPS“ ist in erster Linie eine klinische Diagnose. Deshalb sind die Anamneserhebung, die klinisch-orthopädische und neurologische Untersuchung der entscheidende Schritt in der Diagnosefindung. Von der Internationalen Gesellschaft zum Studium des Schmerzes (IASP) wurden hinreichend sensitive und spezifische Kriterien publiziert und kürzlich überarbeitet (Baron et al. 2004, Harden et al. 2005). Im Prinzip gilt, dass für die Diagnosestellung ärztlich erhobene und dokumentierte Befunde wichtiger sind als die geklagten subjektiven Beschwerden. Bei späten Folgezuständen ist eine genaue Abgrenzung gegenüber Langzeitfolgen des Anfangstraumas wichtig, aber oft nur schwer möglich. Ein wesentliches Leitsymptom des CRPS ist, dass die im Folgenden aufgeführten Symptome generalisieren, d. h. die gesamte betroffene Extremität erfassen und sich

nicht nur auf das Areal z. B. eines verletzten Nervs beschränken. Für die Diagnose CRPS müssen die Punkte 1 bis 4 erfüllt sein:

1. Anhaltender Schmerz, der durch das Anfangstrauma nicht mehr erklärt wird
2. Die Patienten müssen mindestens ein Symptom aus 3 der 4 folgenden Kategorien in der Anamnese berichten:
  - 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 den Patienten muss mindestens ein Symptom aus 2 der 4 folgenden Kategorien zum Zeitpunkt der Untersuchung vorliegen:
  - a. Hyperalgesie auf spitze Reize (z. B. Zahnstocher); Allodynie; Schmerz bei Druck auf Gelenke/Knochen/Muskeln
  - 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
4. Eine andere Erkrankung erklärt die Symptomatik nicht hinreichend.

Die Hauttemperatur wird mit geeigneten Instrumenten gemessen, alle andern Symptome werden klinisch beurteilt. Um Punkt 4 beantworten zu können, müssen differenzialdiagnostisch insbesondere folgende Erkrankungen, die ein CRPS vortäuschen können, ausgeschlossen sein: Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises, Entzündungen (z. B. erregerbedingte Arthritiden, Infektionen nach Chirurgie, Polyneuritiden oder Radikulitiden), thromboembolische Erkrankungen, Kompartiment- und Nervenkompressionssyndrome. Hierzu dienen unter anderem laborchemische Untersuchungen. Das CRPS selbst ist **nicht** durch Auffälligkeiten bei Routinelaborparametern wie z. B. CRP-Erhöhung oder BSG-Beschleunigung gekennzeichnet. Oft nicht einfach ist die Abgrenzung von den Folgen psychiatrischer Erkrankungen, vor allem bei Vorliegen einer dissoziativen Störung mit autoaggressiven Handlungen. Komplizierend ist anzumerken, dass ein Teil dieser genannten Erkrankungen auch ein CRPS auslösen kann.

Der Verlauf der Erkrankung sollte mit in der Schmerztherapie üblichen Methoden unter Einschluss von Schmerzquantifizierung, Funktionsparametern (Kraft, Bewegungsumfang, Umfangsmessung) und vegetativen Funktionsstörungen dokumentiert werden.

### Apparative Diagnostik

Apparative Diagnostik kann zur Bestätigung der klinischen Diagnose CRPS verwendet werden. Die Sensitivität der Verfahren ist nicht hoch, d. h., ein negativer Befund schließt ein CRPS nicht aus. Je länger ein CRPS besteht, umso schwieriger ist die Abgrenzung von den Veränderungen bei chronischem Nicht- oder Mindergebrauch anderer Genese.

- In der **konventionellen Röntgenaufnahme** zeigen sich nur bei circa 50% der Patienten nach 4– 8 Wochen charakteristische generalisierte kleinfleckige osteoporotische gelenknahe Veränderungen vor allem im Bereich der Epi- und Metaphysen. Die Aufnahmen sollten nur im Seitenvergleich durchgeführt werden, um die Sensitivität zu erhöhen (Gradl et al. 2003). Indiziert sind Verlaufsaufnahmen aber nur, um andere posttraumatische Veränderungen zu bewerten, nicht zur

Verlaufskontrolle des CRPS.

- In **kernspintomographischen Untersuchungen** gelingt zusätzlich die Darstellung des Ödems tieferer Strukturen (Muskeln, Bindegewebe) und periartikulärer Anteile. Nach Gadoliniumgabe kommt es zu einer diskreten Signalanhebung, was für eine gestörte Gefäßpermeabilität spricht. Diese ist geringer ausgeprägt als z. B. bei einer Arthritis. Die Kernspintomographie wird oft aus differenzialdiagnostischen Gründen durchgeführt, ist wegen ihrer sehr geringen Spezifität für die Diagnose eines CRPS aber nicht geeignet (Graif et al. 1998).
- Das **3-Phasen-Knochenszintigramm** mit Technetium-99 m-Diphosphonat hat im den ersten 6– 9 Monaten eine Sensitivität von ca. 50%, aber auch in späteren Stadien noch eine hohe Spezifität (Schurmann et al. 2007). Beweisend sind die bandenförmigen, gelenknahen Anreicherungen als Zeichen eines gesteigerten Knochenstoffwechsels (Kozin et al. 1981b) in den späten Aufnahmen (Mineralisationsphase), wobei nur Areale bewertet werden dürfen, die nicht unfallabhängig bereits eine Mehranreicherung aufweisen.
- Die wiederholte **Messung der Hauttemperatur** im Seitenvergleich mit Hautthermometern oder Infrarotthermographie während verschiedener Phasen der Thermoregulation ist ebenfalls geeignet, die Diagnose CRPS zu unterstützen. Wiederholt gemessene Temperaturunterschiede von größer als 1– 2 °C unterstützen die Diagnosestellung (Wasner et al. 2002).
- Die **quantitativ-sensorische Testung** (QST) dient der genaueren Charakterisierung der Schmerzsymptome bei CRPS, aber nicht der eigentlichen Diagnosestellung (Rolke et al. 2006).

## Therapie des CRPS

Nach Ansicht der Autoren ist es ein grundsätzliches Problem aller Studien zur Therapie des CRPS, dass sie nicht genügend zwischen der Wirksamkeit der Maßnahme auf Schmerzen, Funktion oder klinische Symptomatik differenzieren. Eine weitere Schwierigkeit ist, dass vermutlich die Therapierbarkeit in verschiedenen Stadien unterschiedlich ist. Therapiekonzepte anderer neuropathischer Schmerzerkrankungen sind nur bedingt übertragbar. Dieser Mangel muss bei der Bewertung der Studienergebnisse bedacht werden.

Der Erfolg der Behandlung des CRPS hängt wahrscheinlich davon ab, möglichst frühzeitig eine multidisziplinäre Therapie zu koordinieren, um in Abhängigkeit vom Verlauf und dem Schweregrad die Behandlung der Schmerzen mit der des Ödems, der psychischen Begleitstörung sowie der Bewegungseinschränkungen und der Kontrakturen zu verbinden. Ohne diesen multidisziplinären Ansatz ist die neurofunktionelle Rehabilitation auch bei Besserung der Schmerzen unwahrscheinlich. Eine solche multimodale Therapie sollte in ihren Grundzügen wie folgt aufgebaut sein, wozu es allerdings keine validierten Studien gibt:

1. Solange Ruheschmerz und Ödem vorliegen, sind diese vorrangig zu behandeln. Alle anderen Maßnahmen sind zunächst zweitrangig. Entlastung prägt diese erste Therapiephase. Maßnahmen, die zu einer Schmerzverstärkung führen, sind kontraindiziert, da sie das CRPS aggravieren und zu jedem Zeitpunkt reaktivieren können.
2. Danach erfolgt die Behandlung der Bewegungsschmerzen. Hier treten neuro- und gelenkrehabilitative Verfahren in den Vordergrund. Schrittweise wird Aktivierung immer wichtiger, während die Schmerztherapie in den Hintergrund tritt.
3. Die Behandlung der funktionellen Störungen (Bewegung, Sensorik) erfolgt in der dritten Stufe. Hier rücken die funktionell-orthopädische Rehabilitation und die psychosoziale Reintegration in den Vordergrund der Behandlung. Eine medikamentöse Schmerztherapie ist häufig nur noch begrenzt erforderlich (Maier et al. 2003).

Im Folgenden werden nur Medikamente/Verfahren gelistet, die in mindestens einer randomisierten kontrollierten Studie (RCT) bei CRPS positive Resultate erbracht haben (**Tab. 1**). Auf eine Vielzahl von weiteren Verfahren, die teils kasuistisch berichtet wurden, wird nicht eingegangen, da dort diese Bedingung nicht erfüllt ist.

**Tabelle 1** Pragmatische Therapie des CRPS. Dosisempfehlungen für Erwachsene

Maßnahme	Evidenz	Dosis	Besonderheiten
Bisphosphonate	↑↑		
• Alendronat		40 mg/d für 8 Wochen	Morgens Im Stehen
• Pamidronat		60 mg i. v. einmalig	Nüchtern
• Clodronat		300 mg/d i. v. an 10 Tagen	
Steroide	↑↑		
• Prednisolon		100 mg/d	Ausschleichen über 2– 3 Wochen
• Methylprednisolon		80 mg/d	Keine Dauertherapie
Antineuropathika			
• Gabapentin	↑	1200– 2400 (3600) mg/d	Siehe auch Leitlinie „Neuropathischer Schmerz“
DMSO topisch	↔	50% Creme, 5x tägl.	Hautirritationen, Knoblauchgeruch
Physiotherapie, Ergotherapie, Verhaltenstherapie (Spiegeltherapie, „motor learning“ )	↑	Möglichst täglich	Darf keine starken Schmerzen verursachen Eigentherapie zwingend
Psychotherapie, Entspannungsverfahren	↑		Bei Hinweisen auf Komorbidität Bei Therapierefraktärem Verlauf
Grenzsstrangblockaden	↔	2– 3 pro Woche Max Anzahl: 10– 15	Serie nur nach positiver Testblockade
Spinal-Cord-Stimulation	↑		Bei therapierefraktären Schmerzen Keine wesentliche psych. Komorbidität
Baclofen intrathekal	↑		Bei Dystonie Nach Testinjektion Implantation einer

Maßnahme	Evidenz	Dosis	Besonderheiten
			Pumpe Kein wesentliche psychische Komorbidität

### Systemische medikamentöse Therapie

#### Bisphosphonate

##### Wirkungsweise:

Bisphosphonate hemmen die Osteoklastenaktivität. Es gibt verschiedene Analoga.

##### Evidenz:

Zur Therapie des CRPS mit Bisphosphonaten liegen 4 RCT vor, die alle einen signifikanten Effekt der Bisphosphonate im Vergleich zu Placebo belegen. Der Beobachtungszeitraum umfasste bis zu 3 Monate. Die eingesetzten 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) (Varena et al. 2000) und Pamidronat i. v. (n= 13) (Robinson et al. 2004).

##### Dosierung:

Alendronat wird entweder 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 von 60 mg.

##### Nebenwirkungen:

Bisphosphonate reizen die Schleimhäute. Die Nebenwirkungen äußern sich daher hauptsächlich in Form von Übelkeit, Aufstoßen, Sodbrennen, Magenschmerzen oder Krämpfen. Bisphosphonate sollten daher morgens nüchtern im Stehen mit einem großen Glas Leitungswasser eingenommen werden. Anschließend dürfen sich die Patienten für mindestens eine halbe Stunde nicht hinlegen. Weiterhin werden Fieber und grippeartige Symptome berichtet.

##### Empfehlung:

Bisphosphonate sind vor allem bei CRPS nach Frakturen der oberen und unteren Extremität wirksam und werden somit bei diesen Patienten als Mittel der ersten Wahl empfohlen (**A**). Gesicherte Aussagen dazu, ob Bisphosphonate auch bei CRPS nach anderen Traumata effektiv sind und bis wann im Verlauf eines CRPS der Einsatz gerechtfertigt ist, sind derzeit noch nicht möglich.

#### Kalzitinin

##### Wirkungsweise:

Kalzitinin ist ein Peptidhormon, das in der Schilddrüse gebildet wird (C-Zellen). Es mindert die Osteoklastenaktivität und wirkt auch unabhängig davon analgetisch.



**Evidenz:**

Zur Wirksamkeit von nasal oder per Injektion verabreichtem Lachskalzitronin bei CRPS gibt es 5 Studien, 2 plazebokontrollierte RCT, 3 offene Studien. Die Ergebnisse sind insgesamt uneinheitlich. Während in einer RCT 300 IU nasal verabreichtes Kalzitronin in Ergänzung zur Physiotherapie der Plazebogabe vor allem in Bezug auf Schmerz und Erlangung der Arbeitsfähigkeit überlegen war (Gobelet et al. 1992), ließ sich dies Ergebnis in einer anderen Studie mit 400 IU Kalzitronin nicht reproduzieren (Bickerstaff et al. 1991). Die offenen Studien waren ebenfalls uneinheitlich, wobei bei offenen Studien ein Negativergebnis (Sahin et al. 2006) höher zu bewerten ist als positive Resultate (Gobelet et al. 1986, Hamamci et al. 1996).

Diese uneinheitliche Studienlage spiegelt sich auch in den unterschiedlichen Bewertungen der vorliegenden Metaanalysen wider (Kingery 1997, Perez et al. 2001).

**Dosierung:**

Es werden entweder 3– 4 × 100 IU/d Lachskalzitronin intranasal verabreicht oder 100 IU als Injektion subkutan. Die Dauer der Therapie beträgt in der Regel 4– 8 Wochen.

**Nebenwirkungen:**

Die Hauptnebenwirkung von Kalzitronin ist ein Flush, der mit Blutdruckabfall und Kopfschmerzen einhergehen kann. Langfristige Nebenwirkungen sind bei dieser Dosierung nicht zu erwarten.

**Empfehlung:**

Aufgrund der uneinheitlichen Studienlage ist keine abschließende Beurteilung möglich. Die persönlichen Erfahrungen der Autoren mit dem Medikament sind überwiegend negativ (C).

**Steroide****Wirkungsweise:**

Glukokortikoide haben einen antiinflammatorischen und antiödematösen Effekt, den sie über die Bindung an Glukokortikoidrezeptoren am Zellkern und ihre direkte Wirkung auf Zellmembranen entfalten.

**Evidenz:**

Steroide werden seit den 1970er Jahren in der Therapie des CRPS eingesetzt. Neben offenen Studien (Kozin et al. 1981a, Braus et al. 1994, Grundberg 1996) gibt es 2 RCT, die die Wirksamkeit von Steroiden belegen. In einer kleinen Studie (n= 13) beeinflusste Prednisolon die Symptome bei posttraumatischem CRPS I signifikant besser als Plazebo (Christensen et al. 1982) und kürzlich wurde dieses Ergebnis in einer größeren Studie (n= 60) bei CRPS nach Schlaganfall im Vergleich zu NSAID repliziert (Kalita et al. 2006). Kritisch ist anzumerken, dass in letztgenannter Studie die Inzidenz von Post-Stroke-CRPS ungewöhnlich hoch war.

Es gibt auch eine negative Untersuchung bei CRPS I (n= 10). Hier wurde Methylprednisolon 40 mg (+ Lidocain 10 ml 2%) einmal pro Woche insgesamt dreimal in regionalanästhesiologischer Technik (Bier-Block) verabreicht (Taskaynatan et al. 2004). Die Patienten besserten sich unter der Therapie, das Ergebnis war aber von der Plazebogruppe (Lidocain 10 ml 2 %) nicht verschieden. Bei dieser Studie muss angemerkt werden, dass die Applikationsform (keine genomische Wirkung an primären

Afferenzen möglich, da das Steroid die Spinalganglien nicht erreichen konnte) und Dosis wahrscheinlich ungeeignet waren, um einen Kortisoneffekt beurteilen zu können.

**Dosierung:**

Aufgrund der bisherigen Studienlage sollte ein Prednisolonäquivalent von 30– 40 mg/d über 4 Wochen gegeben werden. Diese Dosierung ist nur ein Anhaltspunkt. Die Autoren selbst machen bessere Erfahrungen mit initial hohen Dosen Prednisolonäquivalent (1,5 mg/kg KG), was dann über 2,5 Wochen ausgeschlichen wird. Eine individuelle Anpassung ist immer nötig.

**Nebenwirkungen:**

Es treten alle bekannten und zum Teil obligatorischen Nebenwirkungen einer längeren Kortisontherapie auf. Deren Ausprägung ist bei oben vorgeschlagener Dosis aber nur mäßig.

**Empfehlung:**

Aufgrund der positiven Ergebnisse der Studien kann trotz der eingeschränkten Fallzahl eine Empfehlung für den Einsatz von Steroiden vor allem für die frühen entzündlichen Stadien gegeben werden (**A**). Für den Einsatz der Steroide spricht weiterhin, dass das Therapieergebnis innerhalb weniger Tage (bis maximal 3 Wochen) beurteilt werden kann. Dagegen sprechen die üblichen Kontraindikationen für den Einsatz der Steroide. Eine sichere Empfehlung für Dosis oder Therapiedauer kann derzeit nicht gegeben werden, die Indikation zu einer Dauertherapie besteht aber in keinem Fall.

**Medikamente gegen neuropathische Schmerzen (siehe auch entsprechende Leitlinie)**

Alle Medikamente gegen neuropathische Schmerzen (mit Ausnahme von Gabapentin) wurden bei CRPS nicht in RCTs untersucht. Die neuropathische Natur der Schmerzen bei CRPS gestattet nach Meinung der Autoren allerdings gewisse Analogschlüsse. An diesem Punkt soll deshalb hier ausdrücklich auf die Leitlinie „Neuropathischer Schmerz“ verwiesen werden.

**Gabapentin****Wirkungsweise:**

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

**Evidenz:**

Gabapentin speziell bei CRPS (n= 58) wurde nur in einer RCT untersucht, 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;  
Dosis-Maximum: 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 (**B**).

### **N-Acetylcystein (NAC)**

#### **Wirkungsweise:**

N-Acetylcystein fängt freie Radikale, die bei Entzündungen und Ischämien entstehen.

#### **Evidenz:**

Zur Wirksamkeit von NAC bei CRPS gibt es eine RCT, in der oral verabreichtes NAC mit Dimethylsulfoxid-(DMSO-)Creme verglichen wurde (Perez et al. 2003). NAC war genauso effektiv wie DMSO. Unter der Prämisse, dass DMSO-Creme bei CRPS wirkt (siehe unten), kann auf eine Wirksamkeit von ACC geschlossen werden, ganz besonders bei primär kalten CRPS-Fällen. Da aber orales NAC nur eine Resorptionsrate von 10 % aufweist und neuere Studien die Wirksamkeit von oralem NAC bei seiner ursprünglichen Indikation (COPD; Decramer et al. 2005) anzweifeln, bedarf es einer erneuten Überprüfung dieser Substanz.

#### **Dosierung:**

3 × 600 mg/d.

#### **Nebenwirkungen:**

Keine nennenswerten.

### **Empfehlung:**

Derzeit besteht aufgrund noch fehlender gesicherte Evidenz keine Indikation für den Einsatz von NAC bei CRPS (**C**).

### **Topische Therapie**

#### **Dimethylsulfoxid (DMSO)**

#### **Wirkungsweise:**

DMSO penetriert die Haut und fängt freie Radikale, die bei Entzündungen und Ischämien entstehen.

#### **Evidenz:**

Zur Behandlung des CRPS mit 50% DMSO-Creme gibt es eine Studie (n= 32), die DMSO mit Plazebo vergleicht (Zuurmond et al. 1996). Nach 2 Monaten war das Outcome der DMSO behandelten Patienten signifikant besser. Aufbauend auf diese Studie wurde in einer größeren RCT Untersuchung (n= 146) der gleichen Arbeitsgruppe (Perez et al. 2003) DMSO mit NAC oral (siehe oben) verglichen. Das Ergebnis war bei beiden Therapieformen im Wesentlichen gleich. Ein signifikanter Unterschied zur ersten DMSO Studie bestand: Statt neutral riechendem Plazebo wurde eine ähnlich charakteristisch wie DMSO riechende Plazebobehandlung gewählt. Dies lässt 2 mögliche Interpretationen zu: Entweder beide sind gleich wirksam, oder, wenn die erste Studie nicht wirklich verblindet war, könnten auch beide Therapieformen gleich unwirksam sein.

### **Dosierung:**

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

### **Nebenwirkungen:**

Es kann zu lokalen Hautirritationen kommen. Letztlich besteht zumindest theoretisch die Möglichkeit der Karzinogenität von DMSO.

### **Empfehlung:**

DMSO ist in den Niederlanden Standardtherapie des CRPS. In den Augen der Autoren ist die Studienlage aber noch viel zu unklar, um eine eindeutige Empfehlung abzugeben (C). Dazu müssten weitere, gut kontrollierte Studien folgen.

### **Rehabilitative Therapie**

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

### **Klassische Physiotherapie**

#### **Wirkungsweise:**

Die physikalische Therapie im herkömmlichen Sinne soll pathologische Bewegungsmuster kompensieren und eine adäquate Funktion wieder herstellen. Dies verhindert auch Spätschäden durch „Nichtgebrauch“ der schmerzhaften Extremität.

Solange der Ruheschmerz im Vordergrund steht, beschränkt sich die Therapie auf Immobilisation und Hochlagerung der betroffenen Extremität. Oft helfen hier auch Lagerungsschienen. Zur Ödembehandlung eignen sich Lymphdrainagen und lokale Kühlung, möglich auch als „absteigende“ Bäder.

Im nächsten Schritt wird mit einer kontralateralen Aktivierung, mit einer Behandlung der rumpfnahen Gelenke sowie einer mobilisierende Therapie der begleitenden Wirbelsäulenstörungen begonnen.

Sobald der Schmerz eine Aktivierung ermöglicht, kann in der dritten Phase der Therapie mit Traktions- und Mobilisationsbehandlung der betroffenen Gelenke begonnen werden. Später schließen sich Belastungsübungen und im Fall der unteren Extremität entsprechend Gangschulung, evtl. mit Hilfsmitteln, an.

#### **Evidenz:**

Zur Wirksamkeit einer individuell zugeschnittenen Physiotherapie bei CRPS (Dauer <1 Jahr) wurden 2 RCT von der gleichen Arbeitsgruppe durchgeführt (Oerlemans et al. 1999, Oerlemans et al. 2000). Beide Studien ergaben, dass Physiotherapie sowohl den Schmerz als auch die Funktion positiv beeinflusst. Die Kontrollgruppen wurden mit Ergotherapie (siehe unten) bzw. Sozialtherapie behandelt.

### **Ergotherapie**

#### **Wirkungsweise:**

Die Ergotherapie soll schmerzhaftes Bewegungsmuster reduzieren, normale Sensibilität herstellen und

Alltagsfunktion gewährleisten.

Dazu sollte eine aktive Desensibilisierung der durch Allodynie gekennzeichneten Hautareale mehrmals täglich für kurze Zeit begonnen werden. Ziel ist es, die erkrankte Körperregion wieder an alltägliche Berührung zu gewöhnen. Später erfolgt allmählich ein Wechsel hin zur Einübung schmerzfreier Bewegungen und zum Training der Feinmotorik, zunächst ohne, später gegen Widerstand. Im nächsten Schritt kann, falls nötig, auch mit Hilfsmitteln (Daumenkeile, funktionelle dynamische Schienen), 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 ergaben, dass die Ergotherapie sowohl Schmerz als auch Funktion bei CRPS mit < 1 Jahr Dauer positiv beeinflusst. Die Wirksamkeit war aber geringer als die der Physiotherapie.

#### **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 2– 5 Therapieeinheiten pro Woche.

#### **Nebenwirkungen:**

Wenn durch die Physio- oder Ergotherapie Schmerzen ausgelöst werden, kann sich die Symptomatik aggravieren und sich der Krankheitsverlauf dadurch verlängern.

#### **Empfehlung:**

Für die funktionelle Rehabilitation von CRPS-Patienten sind sowohl Physio- als auch Ergotherapie, die sich individuell an der Symptomatik der Patienten orientieren und kompetent durchgeführt werden, unverzichtbar (B).

#### **Physiotherapie mit verhaltenstherapeutischen Elementen (Spiegeltherapie, „ Motor Learning Programm“ , „ 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 nur bei akuten CRPS-Fällen, wie in einer kleinen kontrollierten Studie gezeigt wurde (McCabe et al. 2003). Bei chronischen CRPS-Fällen ist das „ Motor Learning“ , bestehend aus links-rechts-Erkennen, Vorstellung von Bewegung und Spiegeltherapie, effektiv. Dies konnte in 2 RCT von einer Arbeitsgruppe gezeigt werden (Moseley 2004, Moseley 2006). Das Verfahren des „ Graded Exposure“ , das eine Schulungsphase und eine „ In vivo“ -Phase beinhaltet, in der angstauslösende Situationen ihrer Hierarchie folgend Schritt für Schritt durchexerziert werden, wurde in einer kleinen Fall-Kontroll-Studie auf seine Wirksamkeit

untersucht (de Jong et al. 2005).

#### **Dosierung:**

Die Spiegeltherapie und das Motor Learning werden nach Instruktionsphasen durch Therapeuten von den Patienten selbst in Einheiten zu je 10 Minuten, wenn möglich jede wache Stunde des Tages, absolviert. Der gesamte Turnus dauert 6 Wochen. Für das Verfahren des „ Graded Exposure“ wird eine kontinuierliche Therapie über 10 Wochen im Anschluss an die Instruktionsphase vorgeschlagen.

#### **Nebenwirkungen:**

Keine, allerdings muss die Compliance der Patienten überprüft werden.

#### **Empfehlung:**

Diese Therapieform ist zu einem wichtigen, nichtmedikamentösen Baustein der CRPS-Therapie geworden und kann vom Patienten selbst durchgeführt werden. Der frühzeitige Einsatz wird empfohlen (B).

#### **Psychotherapeutische Verfahren**

##### **Wirkungsweise:**

Primär dienen sie der angstlösenden Vermittlung eines Modells, um unter anderem die psychischen Symptome, die die Patienten bei sich selbst wahrnehmen, besser bewerten zu können. Einige Patienten benötigen Krisenintervention, Entspannungs- und Imaginationsverfahren. Im Verlauf der Therapie werden Techniken zur Selbstwahrnehmung der körperlichen Belastbarkeit vermittelt, die auch zur Regulation eines angemessenen körperlichen Ent- und Belastungsverhaltens beitragen. Hier haben sich neben Entspannungs- und Biofeedbackverfahren Verhaltensanalysen und -übungen sowie kognitive Interventionen zur Überwindung von Bewegungsangst bewährt.

Patienten, bei denen bereits vor Ausbruch des CRPS eine psychische Störung vorlag, benötigen eine intensivere psychotherapeutische Versorgung. Exzessive Erfahrungen von Kontrollverlust, Hilflosigkeit und Angst, die durch das CRPS selbst oder durch medizinische und physiotherapeutische Interventionen ausgelöst werden, führen möglicherweise dazu, dass vergessene Reiz-Reaktions-Verbindungen bzw. kognitive und emotionale Schemata reaktiviert werden. In diesen Fällen erlangt die jeweilige psychotherapeutische Behandlung eine Schlüsselstellung für die Gesamttherapie, von der auch der Zeitpunkt für medizinische, insbesondere invasive Interventionen abhängig gemacht werden sollte.

##### **Evidenz:**

Es gibt 2 kleine Studien mit wenigen Patienten, die die Wirksamkeit einer psychotherapeutischen Intervention bei CRPS, verglichen zu Physiotherapie alleine, nahe legen (Lee et al. 2002, Bruehl et al. 2006) Wahrscheinlich können aber die Ergebnisse einer Vielzahl von Studien zu anderen chronischen Schmerzsyndromen (Turner et al. 2006) auch auf CRPS übertragen werden.

##### **Nebenwirkungen:**

Keine. Allerdings kann eine falsche Psychotherapie die Symptome verfestigen.

**Empfehlung:**

Diese Therapieform ist ein wichtiger Baustein in der Therapie des CRPS, wenn sich psychische Begleiterkrankungen von Anfang an erkennen lassen oder wenn die Symptomatik sich über einen längeren Zeitraum bei überwiegend somatisch orientierter Therapie nicht adäquat bessert (**B**).

**Interventionelle Therapie des CRPS**

Da es in Einzelfällen zu bedrohlichen Komplikationen kommen kann, sollten diese Verfahren dem hierin ausgebildeten Arzt vorbehalten sein. Es werden sehr viele unterschiedliche Verfahren angewandt, deshalb wird in dieser Leitlinie nur auf Therapieverfahren eingegangen, für die es eine wissenschaftliche Rationale **und** randomisierte Studien gibt. Kritisch ist allgemein anzumerken, dass trotz der von den Interventionen ausgehenden Gefahren leider die Qualität der klinischen Studien oft nicht ausreichend ist. Dieses gilt auch für die anästhesiologisch oft eingesetzten Verfahren der peripheren oder epiduralen Regionalanästhesie (unter anderem niedrig dosierte Lokalanästhetika, Opioide). Sie sind Standardverfahren bei postoperativen Schmerzen und haben auch beim CRPS den offenkundigen Vorteil einer raschen, deutlichen Schmerzlinderung. Allerdings sollten sie so durchgeführt werden, dass weder die Sensibilität noch die Motorik beeinträchtigt werden, weil sonst die notwendige Ergo- und aktive Physiotherapie behindert wird. Die passive Therapie einer anästhesierten Extremität sollte unterbleiben. Die Gefahren dieser Methoden (Anlagekomplikationen, Toxizität, Infektionen) und der Mangel an Studien erlauben nur eine sehr eingeschränkte Empfehlung zur Anwendung dieser Verfahren und auch nur bei Patienten mit gravierender Schmerzsymptomatik.

**Sympathikusblockaden****Wirkungsweise:**

Im Tierexperiment konnte gezeigt werden, dass unter bestimmten Umständen der Sympathikus in der Lage ist, Schmerzfasern zu erregen. Während bei Gesunden die Aktivierung des Sympathikus keine Schmerzen verursacht, konnte in kontrollierten klinischen Studien gezeigt werden (Ali et al. 2000, Baron et al. 2002), dass bei einer Untergruppe von Patienten mit CRPS eine Aktivierung des Sympathikus die Schmerzen und insbesondere die Allodynie verstärkt. Diese Schmerzen nennt man sympathisch unterhaltene Schmerzen (SMP). Diese Erkenntnis hat zu dem Umkehrschluss geführt, dass Blockaden des Sympathikus bei diesen Patienten zur Schmerzreduktion führen sollten. Es gibt leider kein klinisches Symptom, das beim einzelnen Patienten die Beteiligung des Sympathikus an der Schmerzunterhaltung beweist oder ausschließt. Letztlich ist für die Diagnosestellung eines SMP nur der analgetische Effekt einer Sympathikusblockade relevant. Bei solchen diagnostischen Sympathikusblockaden sind besonders hohe Anforderungen an den Standard in Durchführung und Bewertung der Effektivität zu stellen. Es ist entscheidend, dass eine tatsächliche Ausschaltung der sympathischen Efferenzen erfolgt ist. Aufgrund der Invasivität ist eine SMP-Diagnostik erst sinnvoll, wenn medikamentöse und nichtmedikamentöse Primärtherapien erfolglos geblieben sind. Auf jeden Fall sind längere Injektionsserien ohne deutliche Besserung sinnlos (Maier et al. 1998).

**Grenzstrangblockaden mit Lokalanästhetika (Ganglion stellatum, lumbaler Grenzstrang)****Evidenz:**

Es finden sich in der Literatur 2 RCT, die Grenzstrangblockaden in ihrer Effektivität auf die Schmerzreduktion bei CRPS untersuchen. In der ersten Studie wurden Stellatumblockaden gegen intravenöse Guanethidinblockaden untersucht. Beides war gleich wirksam (oder unwirksam, siehe

unten) (Bonelli et al. 1983). In der zweiten Studie wurde Lokalanästhetikum gegen Plazebo getestet (Price et al. 1998). Der schmerzlindernde Effekt der Sympathikusblockaden war bezüglich der maximalen analgetischen Wirkung vergleichbar mit Plazebo, hielt aber signifikant länger an. Alle anderen Studien sind unkontrolliert oder retrospektiv, wie in einer umfassenden Metaanalyse verdeutlicht (Cepeda et al. 2002).

**Dosierung:**

Die vorliegenden Studien erlauben keine sicheren Rückschlüsse, in welcher Frequenz und wie lange Grenzstrangblockaden angewandt werden sollten. Aufgrund eigener Erfahrung empfehlen die Autoren zunächst eine Serie von 5 Blockaden in ca. 2 Wochen, bei Erfolg eine Fortsetzung der Serie bis maximal 10– 15 Blockaden.

**Nebenwirkungen:**

Obligat ist ein Horner-Syndrom bei Intervention zur Behandlung der oberen Extremität (Ganglion stellatum) und die Erwärmung der blockierten Körperpartie. Potenziell sehr gefährlich sind Verletzungen der A. carotis oder der Baucharteria/Aa. iliaca durch die Injektionen. Durch die invasive Natur kann auch der Sympathikus oder andere Teile des Nervensystems selbst geschädigt werden, wodurch die Symptome des CRPS aggraviert werden können.

**Empfehlung:**

Sympathikusblockaden können als Bestandteil einer multimodalen Therapie bei einer Subgruppe von Patienten sinnvoll sein. Sie sind vermutlich indiziert bei positivem Ausfall von Testinjektionen als eine auf maximal einige Wochen begrenzte Behandlungsserie ansonsten therapieresistenter, sympathisch unterhaltener Ruheschmerzen und taktiler Allodynie (C).

**Intravenöse regionale Sympathikusblockade (IVRB) (Guanethidin, Bretylium, Ketanserin)****Evidenz:**

Während nur eine RCT über positive Kurzeffekte der IVRB mit Guanethidin berichtet (Glynn et al. 1981), waren 2 weitere RCTs gegen Plazebo negativ (Jadad et al. 1995, Ramamurthy et al. 1995) bzw. zeigte eine relativ neue Studie sogar von einer Verschlechterung verglichen mit Plazebo (Livingstone et al. 2002). Diese negative Einschätzung wird auch in Metaanalysen geteilt (Kingery 1997). Es gibt jeweils eine kleine Studie zu Bretylium und Ketanserin in IVR-Technik. Diese Studien zeigten einen jeweils positiven Effekt (Hord et al. 1992, Hanna et al. 1989), aber beide Medikamente sind in Deutschland nicht verfügbar.

**Nebenwirkungen:**

Die Prozedur ist schmerzhaft, was das CRPS verschlechtern kann.

**Empfehlung:**

Aufgrund der bisherigen Studienlage kann eine IVRB mit Guanethidin zur Behandlung des CRPS nicht empfohlen werden (A). Für die beiden anderen Substanzen ist die Datenlage nicht ausreichend für eine Beurteilung. Ihre Anwendung limitiert sich durch die fehlende Verfügbarkeit der Medikamente Bretylium und Ketanserin in Deutschland.



## **(Präganglionäre) Sympathektomie**

### **Evidenz:**

Bezüglich der operativen Sympathektomie gibt es keine RCTs, insofern ist eine wissenschaftliche Bewertung zur Wirksamkeit nicht abschließend möglich und bessere Studien sind für einen breiten Einsatz zu fordern (Mailis et al. 2003). Es gibt Langzeitdaten unkontrollierter Studien nach Sympathektomie, die im ersten Jahr nach der Operation einen positiven Einfluss auf die Schmerzsymptomatik erkennen lassen könnten (AbuRahma et al. 1994, Bandyk et al. 2002, Singh et al. 2003). Ein sicherer Zusammenhang zwischen Operationsergebnis und vorheriger Sympathikusblockade konnte in diesen Studien nicht gefunden werden.

Es liegen keine Daten zur Effektivität der perkutanen CT-gesteuerten lumbalen Grenzstrangblockade mit Alkohol vor. Verglichen zur operativen Sympathektomie hat dieses Verfahren aber ein deutlich geringeres Risiko.

### **Nebenwirkungen:**

Allgemeines Risiko einer Operation, bleibendes Horner-Syndrom, kompensatorische Hyperhidrose, sekundäre Schädigung anderer Strukturen, allgemeine Risiken eines Eingriffs.

### **Empfehlung:**

Die wissenschaftliche Evidenz für die Wirksamkeit der Sympathektomie fehlt. Im Wesentlichen wegen des invasiven Charakters vor allem der operativen Sympathektomie warnen die Autoren vor der Durchführung (C).

## **Elektrische Stimulation des Rückenmarkes (spinal cord stimulation, SCS)**

### **Wirkungsweise:**

Hemmende Systeme sollen durch über den Hintersträngen des Rückenmarks implantierte Elektroden aktiviert werden. Vor einer endgültigen Elektrodenimplantation muss eine Probestimulation mit Erfolgskontrolle erfolgen.

### **Evidenz:**

Letztendlich gibt es nur eine RCT, in der Patienten entweder mit SCS und Physiotherapie oder Physiotherapie alleine behandelt wurden (Kemler et al. 2000). Der analgetische Effekt der SCS in einer hoch selektionierten CRPS-Population, die refraktär auf vorhergehende konservative Behandlungsstrategien war und auf eine Teststimulation mit Schmerzreduktion reagierten, war positiv. Der Effekt der SCS hielt 2 Jahre an und verminderte sich danach, so dass nach 5 Jahren kein Unterschied mehr nachweisbar war (Kemler et al. 2006). Die Kontrollbedingung in dieser Studie (Physiotherapie alleine) war allerdings nicht ideal.

### **Nebenwirkungen:**

Allgemeines Risiko einer Operation, Systemwechseloperation, Systemdislokationen, sekundäre Schädigung anderer Strukturen durch das System.

**Empfehlung:**

Die Autoren sehen die Indikation zur SCS nur bei sonst therapierefraktären Patienten, die ohne gravierende psychische Erkrankung sind (fachspezifische Untersuchung) und bei denen die Probestimulation effektiv war (**B**). Für eine breitere Anwendung fehlen heute noch die Daten.

**Intrathekale oder epidurale Applikation von Wirkstoffen**

Die rückenmarknahe Applikation von Substanzen kann sinnvoll sein, wenn die Blut-Hirn-Schranke nur bei zu hoher oraler Dosis und dem Preis von systemischen Nebenwirkungen ausreichend überwunden wird. Mit Ausnahme von Baclofen (siehe unten) gibt es aber für alle anderen, dafür in Frage kommenden Substanzen bei CRPS keine gesicherten Daten.

**Baclofen****Wirkungsweise:**

Baclofen ist ein GABA-B-Rezeptor-Agonist, der zur Behandlung motorischer Symptome des CRPS wie Dystonie eingesetzt wird. Aufgrund der Pharmakologie sollte Baclofen aber auch gegen Schmerzen wirksam sein.

**Evidenz:**

Es gibt eine RCT an einer kleinen Zahl von CRPS-Patienten mit Dystonie, bei denen der kontinuierlichen Gabe von Baclofen eine doppelblinde, plazebokontrollierte Testinjektion vorausging (van Hilten et al. 2000). Die kontinuierliche intrathekale Gabe von Baclofen war über einen Zeitraum von 1,5 Jahren effektiv. Die Selektion der geeigneten Patienten ist schwierig, da bis zu 50% der Patienten unter psychogenen Bewegungsstörungen leiden (Schrag et al. 2004).

**Nebenwirkungen:**

Liquorunterdrucksyndrom, Gefahr der Infektionen, Benommenheit und Harnverhalt.

**Empfehlung:**

Wenn schmerzhafte und therapielimitierende dystone Störungen konservativ (Physiotherapie, Botulinum-Toxin) nicht beherrschbar sind, ist eine intrathekale Baclofentherapie in einem Zentrum, das mit dieser Therapieform Erfahrung hat, aufgrund fehlender Alternativen auch bei schlechter Datenlage gerechtfertigt. Es muss vor einer Dauertherapie eine Probeinjektion erfolgen (**B**). Bei Therapieresistenz sollte immer auch an eine psychische Ursache der Bewegungsstörung gedacht werden.

**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 kontraindiziert.

**Evidenz:**

Es gibt keine RCT für die Therapie von CRPS speziell bei Kindern, die strengerer wissenschaftlichen Kriterien standhält. Neuere Fallserien berichten über positive Effekte von peripheren Nervenblockaden mit Lokalanästhetika und i. v. Prostazyklinanaloga (Petje et al. 2005), allerdings

ohne Kontrolle. Mehrere Berichte finden sich in der Literatur über mögliche positive Effekte von physikalischer Therapie (Wilder et al. 1992), insbesondere in Verbindung mit Verhaltenstherapie (Lee et al. 2002). Auch diese Arbeiten sind Fallberichte.

### **Empfehlung:**

Ohne dass ein für solche Störungen kompetenter Pädiater die Behandlung begleitet, sollte eine CRPS-Therapie bei Kindern nicht durchgeführt werden (C). Darüber hinaus können keine weiteren gesicherten Empfehlungen gegeben werden.

### **Expertengruppe**

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

*Prof. Dr. Ralf Baron, Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein Campus Kiel*

*Prof. Dr. Christoph Maier, Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie, Universitäts-Klinik Bergmannsheil, Bochum*

*Prof. Dr. Claudia Sommer, Neurologische Klinik und Poliklinik, Julius-Maximilians-Universität Würzburg*

*Prof. Dr. Dr. Thomas R. Tölle, Klinik für Neurologie, Technische Universität München*

*PD Dr. med. Georg Gradl, Chirurgische Klinik und Poliklinik, Abteilung Unfallchirurgie, Universität Rostock*

*Prof. Dr. med. Wolfgang Löscher, Universitätsklinik für Neurologie, Innsbruck*

*Dr. Andrea Humm, Universitätsklinik für Neurologie, Inselspital, Bern*

**Federführend:** *Prof. Dr. Frank Birklein, Neurologische Universitätsklinik Mainz, Langenbeckstraße 1, 55101 Mainz*

*E-Mail: [birklein@neurologie.klinik.uni-mainz.de](mailto:birklein@neurologie.klinik.uni-mainz.de)*

Diese Leitlinie wurde erstellt im Auftrag der Deutschen Gesellschaft für Neurologie, des BMBF Forschungsverbundes „Neuropathischer Schmerz“ und der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Schmerztherapie (DIVS).

Nach Überarbeitung des Manuskripts durch die einzelnen Autoren erfolgte eine Konsensuskonferenz am 28. 06. 2007. Teilnehmer an dieser Konferenz waren Prof. Dr. Birklein (Neurologie), Prof. Dr. Maier (Anästhesie) und PD Dr. Gradl (Unfallchirurgie).

### **Literatur**

AbuRahma AF, Robinson PA, Powell M, Bastug D, Boland JP. Sympathectomy for reflex sympathetic dystrophy: factors affecting outcome. *Ann Vasc Surg* 1994;8:372– 379.

Adami S, Fossaluzza V, Gatti D, Fracassi E, Braga V. Bisphosphonate therapy of reflex sympathetic dystrophy syndrome. *Ann Rheum Dis* 1997;56:201– 204.

Ali Z, Raja SN, Wesselmann U, Fuchs PN, Meyer RA, Campbell JN. Intradermal injection of norepinephrine evokes pain in patients with sympathetically maintained pain. *Pain* 2000;88:161– 168.

Bandyk DF, Johnson BL, Kirkpatrick AF, Novotney ML, Back MR, Schmacht DC. Surgical sympathectomy for reflex sympathetic dystrophy syndromes. *J Vasc Surg* 2002;35:269– 277.

- 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, Siebrecht D, Wasner G. Relation between sympathetic vasoconstrictor activity and pain and hyperalgesia in complex regional pain syndromes: a case-control study. *Lancet* 2002;359:1655– 1660.
- 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, Neundörfer B. 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, Weber M, Neundorfer B. Neurological findings in complex regional pain syndromes – analysis of 145 cases. *Acta Neurol Scand* 2000;101:262– 269.
- Bonelli S, Conoscente F, Movilia PG, Restelli L, Francucci B, Grossi E. Regional intravenous guanethidine vs. stellate ganglion block in reflex sympathetic dystrophies: a randomized trial. *Pain* 1983;16:297– 307.
- 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.
- 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, Cuyppers C, den Hollander M, Ruijgrok J. 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, Dieleman JP, Stricker BH, Sturkenboom MC. The incidence of complex regional pain syndrome: A population-based study. *Pain* 2007;129:12– 20.
- Decramer M, Rutten-van Molken M, Dekhuijzen PN, Troosters T, van Herwaarden C, Pellegrino R, et al. Effects of N-acetylcysteine on outcomes in chronic obstructive pulmonary disease (Bronchitis Randomized on NAC Cost-Utility Study, BRONCUS): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005;365:1552– 1560.
- 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 H, de Bruijn Kofman AT, Arendzen JH. Reflex sympathetic dystrophy: early treatment and psychological aspects. *Arch Phys Med Rehabil* 1994;75:442– 446.
- Geertzen JH, de-Bruijn-Kofman AT, de-Bruijn HP, van-de-Wiel HB, Dijkstra PU. Stressful life events and psychological dysfunction in complex regional pain syndrome type I. *Clin J Pain* 1998; 14:143– 147.
- Glynn CJ, Basedow RW, Walsh JA. Pain relief following post-ganglionic sympathetic blockade with i. v. guanethidine. *Br J Anaesth* 1981; 53:1297– 1302.
- Gobelet C, Meier JL, Schaffner W, Bischof-Delaloye A, Gerster JC, Burckhardt P. 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.
- Gratl G, Steinborn M, Witzgall I, Mittlmeier T, Schurmann M. Das akute CRPS I (Morbus Sudeck) nach distaler Radiusfraktur – Methoden der Frühdiagnostik. *Zentralbl.Chir* 2003;128:1020– 1026.
- Graif M, Schweitzer ME, Marks B, Matteucci T, Mandel S. Synovial effusion in reflex sympathetic dystrophy: an additional sign for diagnosis and staging. *Skeletal Radiol* 1998;27:262– 265.
- Grundberg AB. Reflex sympathetic dystrophy: treatment with long-acting intramuscular corticosteroids. *J Hand Surg Am* 1996; 21:667– 670.
- Hamamci N, Dursun E, Ural C, Cakci A. Calcitonin treatment in reflex sympathetic dystrophy: a preliminary study. *Br J Clin Pract* 1996;50:373– 375.
- Hanna MH, Peat SJ. Ketanserin in reflex sympathetic dystrophy. A double-blind placebo controlled cross-over trial. *Pain*

1989;38: 145– 150.

Harden N, Bruehl S. Diagnostic criteria: the statistical derivation of four criterion factors. In: Wilson P, Stanton-Hicks M, Harden N, eds. CRPS: current diagnosis and therapy. Seattle: IASP Press, 2005.

Hord AH, Rooks MD, Stephens BO, Rogers HG, Fleming LL. Intravenous regional bretylium and lidocaine for treatment of reflex sympathetic dystrophy: a randomized, double-blind study. *Anesth Analg* 1992;74:818– 821.

Jadad AR, Carroll D, Glynn CJ, McQuay HJ. Intravenous regional sympathetic blockade for pain relief in reflex sympathetic dystrophy: a systematic review and a randomized, double-blind crossover study. *J Pain Symptom Manage* 1995;10:13– 20.

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, de Vet HC, Rijks CP, Furnee CA, 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, van den Wildenberg FA, van Kleef M. Spinal cord stimulation for chronic reflex sympathetic dystrophy – five-year follow-up. *N Engl J Med* 2006;354: 2394– 2396.

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, Carrera GF, Soin JS, Wortmann RL. The reflex sympathetic dystrophy syndrome (RSDS). III. Scintigraphic studies, further evidence for the therapeutic efficacy of systemic corticosteroids, and proposed diagnostic criteria. *Am J Med* 1981a;70:23– 30.

Kozin F, Soin JS, Ryan LM, Carrera GF, Wortmann RL. Bone scintigraphy in the reflex sympathetic dystrophy syndrome. *Radiology* 1981b;138:437– 443.

Lee BH, Scharff L, Sethna NF, McCarthy CF, Scott-Sutherland J, Shea AM, et al. Physical therapy and cognitive-behavioral treatment for complex regional pain syndromes. *J Pediatr* 2002;141:135– 140.

Livingstone JA, Atkins RM. Intravenous regional guanethidine blockade in the treatment of post-traumatic complex regional pain syndrome type 1 (algodystrophy) of the hand. *J Bone Joint Surg Br* 2002;84:380– 386.

Maier C, Baron R. Neuropathische Schmerzen. In: Diener HC, Maier C, Hrsg. Das Schmerztherapiebuch. München: Urban und Fischer, 2003:124– 196.

Maier C, Gleim M. Diagnostik und Therapie des sympathisch unterhaltenen Schmerzes. *Schmerz* 1998;12:282– 303.

Mailis A, Furlan A. Sympathectomy for neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;CD 002918.

Manicourt DH, Brasseur JP, Boutsen Y, Depreux G, Devogelaer JP. 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, Halligan PW, Wall PD, Blake DR. A controlled pilot study of the utility of mirror visual feedback in the treatment of complex regional pain syndrome (type 1). *Rheumatology (Oxford)* 2003;42:97– 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.

Oaklander AL, Rissmiller JG, Gelman LB, Zheng L, Chang Y, Gott R. Evidence of focal small-fiber axonal degeneration in complex regional pain syndrome-I (reflex sympathetic dystrophy). *Pain* 2006;120:235– 243.

Oerlemans HM, Oostendorp RA, de Boo T, Goris RJ. Pain and reduced mobility in complex regional pain syndrome I: outcome of a prospective randomised controlled clinical trial of adjuvant physical therapy versus occupational therapy. *Pain* 1999;83:77– 83.

Oerlemans HM, Oostendorp RA, de Boo T, van der LL, Severens JL, Goris JA. 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, de Lange JJ. 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, Zuurmond WW, Bezemer PD, Kuik DJ, van Loenen AC, de Lange JJ, et al. The treatment of complex regional pain syndrome type I with free radical scavengers: a randomized controlled study. *Pain* 2003;102:297– 307.

Petje G, Radler C, Aigner N, Walik N, Kriegs AG, Grill F. Treatment of reflex sympathetic dystrophy in children using a prostacyclin analog: preliminary results. *Clin Orthop.Relat Res* 2005;433: 178– 182.

- Price DD, Long S, Wilsey B, Rafii A. Analysis of peak magnitude and duration of analgesia produced by local anesthetics injected into sympathetic ganglia of complex regional pain syndrome patients. *Clin J Pain* 1998;14:216– 226.
- Ramamurthy S, Hoffman J. Intravenous regional guanethidine in the treatment of reflex sympathetic dystrophy/causalgia: a randomized, double-blind study. *Guanethidine Study Group. Anesth Analg* 1995;81:718– 723.
- Robinson JN, Sandom J, Chapman PT. Efficacy of pamidronate in complex regional pain syndrome type I. *Pain Med* 2004;5:276– 280.
- Rolke R, Baron R, Maier C, Tolle TR, Treede RD, Beyer A, et al. Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): Standardized protocol and reference values. *Pain* 2006;123:231– 243.
- Sahin F, Yilmaz F, Kotevoglou N, Kuran B. 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, Low PA. 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, Bhatia K. The syndrome of fixed dystonia: an evaluation of 103 patients. *Brain* 2004;127: 2360– 2372.
- Schurmann M, Zaspel J, Lohr P, Wizgall I, Tutic M, Manthey N, et al. Imaging in early posttraumatic complex regional pain syndrome: a comparison of diagnostic methods. *Clin J Pain* 2007;23:449– 457.
- Singh B, Moodley J, Shaik A.S, Robbs JV. Sympathectomy for complex regional pain syndrome. *J Vasc Surg* 2003;37:508– 511.
- Stanton-Hicks M, Jänig W, Hassenbusch S, Haddock JD, Boas RA, Wilson PR. Reflex sympathetic dystrophy: changing concepts and taxonomy. *Pain* 1995;63:127– 133.
- Taskaynatan MA, Ozgul A, Tan AK, Dincer K, Kalyon TA. 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, Weber WE. Randomised controlled trial of gabapentin in complex regional pain syndrome type 1 [ISRCTN84121379]. *BMC Neurol* 2004;4:13.
- van Hilten BJ, van de Beek WJ, Hoff JI, Voormolen JH, Delhaas EM. Intrathecal baclofen for the treatment of dystonia in patients with reflex sympathetic dystrophy. *N Engl J Med* 2000;343:625– 630.
- van-der-Laan L, van-Spaendonck K, Horstink MW, Goris RJ. The symptom checklist-90 revised questionnaire: no psychological profiles in complex regional pain syndrome-dystonia. *J Pain Symptom Manage* 1999;17:357– 362.
- Varena M, Zucchi F, Ghiringhelli D, Binelli L, Bevilacqua M, Bettica P, et al. Intravenous clodronate in the treatment of reflex sympathetic dystrophy syndrome. A randomized, double blind, placebo controlled study [In Process Citation]. *J Rheumatol* 2000;27: 1477– 1483.
- Veldman PHJM, Reynen HM, Arntz IE, Goris RJA. 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, Vieyra MA, Masek BJ, Micheli LJ. Reflex sympathetic dystrophy in children. Clinical characteristics and follow-up of seventy patients. *J Bone Joint Surg Am* 1992; 74:910– 919.
- Zuurmond WW, Langendijk PN, Bezemer PD, Brink HE, de Lange JJ, van loenen AC. Treatment of acute reflex sympathetic dystrophy with DMSO 50% in a fatty cream. *Acta Anaesthesiol Scand* 1996;40:364– 367.