

# KOMPLEXES REGIONALES SCHMERZSYNDROM (CRPS 1 und 2)

Bernhard Stengg, Christine Prager, Kurt Ammer

Pain Care, 1060 Wien

Institut für Physikalische Medizin und Rehabilitation im Donauespital, 1220 Wien

Ludwig Boltzmann Forschungsstelle für Physikalische Diagnostik, 1140 Wien

## Einleitung

Ziel dieses Überblicks ist die Erarbeitung eines Praxis orientierten diagnostisch-therapeutischen Leitfadens zur Behandlung des CRPS. Ein Schwerpunkt ist die Früherkennung von Symptomen, die mit einem CRPS in Einklang stehen, um so rasch wie möglich mit einer symptomorientierten Therapie beginnen zu können.

## Definition / Klassifikation nach IASP (1).

Das **komplexe regionale Schmerzsyndrom** (CRPS) ist durch regionale, persistierender Schmerzen, meist einem traumatischem Ereignis folgend, mit sensorischen, vaso-, sudomotorischen, motorischen und trophischen Veränderungen gekennzeichnet. Die Veränderungen übersteigen in Intensität, Dauer und Verteilung das auslösende Ereignis. Die Verteilung ist distal betont mit der Tendenz zur Ausbreitung nach proximal bis hin zur Beteiligung des gesamten Quadranten. Typ 1 (früher Sudeck) kann u.a. einem Trauma ohne Verletzung eines Nerven, einem Herzinfarkt, Schlaganfall, Immobilisierung folge. Beim Typ 2 (früher Kausalgie) gibt es in der Anamnese eine definierte, objektivierbare Nervenläsion vor Auftreten der Symptomatik.

## Klinische Charakteristika des CRPS

### 1. Persistierender regionaler Schmerz,

der dysproportional stark und lang zum auslösenden Ereignis steht

2. **Anamnestisch** zumindest ein Symptom in jeder der folgenden Kategorien:

- **sensorisch** (bei ca. 70%): Missempfindung
- **vasomotorisch**: Hauttemperatur mit Seitendifferenzen zwischen Extremitäten (bei ca. 80%), Hautfarbe, Schwellung
- **sudomotorisch**: veränderte Schweißsekretion
- Störungen der **motorischen** Funktion: Bewegungseinschränkung, Schwäche

- **trophische** Störungen: eher später im Verlauf, verändertes Nägel-, Haarwachstum, Hautveränderungen (Hyperkeratosen, dünne Haut)

3. **Klinische Zeichen**: Für die Diagnose eines CRPS müssen folgende derzeit von der IASP geforderte Kriterien erfüllt werden: Zumindest ein klinisches Zeichen in zwei oder mehreren der folgenden Kategorien:

- **sensorisch**: Hyperalgesie auf thermische und mechanische Reize, Allodynie
- **vasomotorisch**: objektivierbare Veränderungen der Hauttemperatur, Hautfarbe, objektivierbare Schwellung
- **sudomotorisch**: s. Anamnese
- **motorisch**: s. Anamnese
- **trophische** Störungen: s. Anamnese

## Apparative Diagnostik

Als Bestätigung der klinischen Symptome; folgende Untersuchungsmethoden sind anzuordnen:

1. **Temperaturmessung**: regionale Seit-zu-Seitunterschiede von mehr als 1° gelten als typisch für das CRPS. Die Temperaturmessung ist von der Messmethode (Kontaktmessung, Infrarotmessung punktförmig oder über eine definierte Fläche) und von den Umweltbedingungen abhängig (2)

2. **Bildgebende Verfahren**: Nativröntgen, Kernspintomographie

3. **Phasen-Szintigraphie**: regionale Traceranreicherung mit gelenksnaher Verteilung, hohe Sensitivität besonders in den ersten Monaten der Erkrankung. Kann bei Patienten mit Schlaganfall der klinischen Manifestation um Wochen vorausgehen (3).

4. **Nervenleitgeschwindigkeit**: zum Nachweis einer Nervenläsion beim CRPS 2

## 5. Labor

### 6. Quantitative sensorische Tests und sudomotorische Tests: speziellen Zentren vorbehalten

#### Differentialdiagnose des CRPS

Erkrankungen, die mit Schwellungen bzw. Lymphödem einhergehen, Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises, Knochenmarksödem, Osteoporosis migrans, Malignome, lokale Entzündungen

#### Pathophysiologie

Der zugrundeliegende Pathomechanismus des CRPS ist nach wie vor nicht endgültig geklärt. Es wird angenommen, dass ein initiales Trauma zu einer unphysiologischen Aktivierung nozizeptiver Afferenzen führt. Dies hat eine erhöhte Spontanaktivität und verstärkte Reaktion auf polymodale Reize zur Folge. Die sich dabei entwickelnde periphere Sensibilisierung führt durch Freisetzung vasoaktiver Substanzen ( vor allem Substanz P –SP- und Calcitonin Gene Related Peptide – CGRP) zu einer primären Hyperalgesie besonders gegenüber Hitzereizen im verletzten Areal (4). Die bei längerem Schmerzestrom veränderte Erregungsübertragung an glutaminergen Synapsen über NMDA- Rezeptoren führt zu einer zentralen Sensibilisierung der Neurone. Bereits im Rahmen der peripheren Sensibilisierung kommt es zu einer erhöhten Expression von SP und CGRP in den Ab-Fasern. Diese Neurotransmitter, die für die zentrale Sensibilisierung essentiell sind, werden normalerweise nur von C und A $\delta$ - Fasern produziert. Über diesen Weg können aber auch nicht schmerzhaft stimuli über eine A $\beta$ -Faser-Aktivierung zur zentralen Sensibilisierung beitragen. Die zentrale Sensibilisierung ist prinzipiell reversibel und benötigt zur Aufrechterhaltung eine kontinuierliche nozizeptive-C-Faseraktivität. Dieser liegt beim sympathisch-unterhaltenem neuropathischen Schmerz eine Ephapsenbildung zwischen nozizeptiven Afferenzen und sympathischen Efferenzen zugrunde (sympathisch-afferente Koppelung). Dabei wird die Sensibilität der nozizeptiven Afferenzen auf zirkulierende Katecholamine erhöht, außerdem kommt es dort zur vermehrten Expression von  $\alpha$ -adrenergen Rezeptoren (5). Diese Vorgänge setzen die Erregungsschwelle peripherer Nozizeptoren herab. Die Messung von Katecholaminen und ihren Metaboliten im venösen Blut zeigen in der betroffenen Extremität sogar verminderte Werte (6). Es besteht also bei Patienten mit sympathisch-unterhaltenem Schmerz (SMP) keine Hyperaktivität der sympathischen Efferenzen (7). Die pathologisch veränderte Funktion der C-Fasern und der assoziierten Gefäße haben eine verstärkte

Vasokonstriktion zur Folge (8). Weiterhin kommt es bei einer Nervenverletzung zu einer vermehrten Ausprossung von sympathischen Fasern im Spinalganglion. Dadurch entsteht eine pathologische Kopplung zwischen Sympathikus und somatosensiblen System mit der Folge einer verstärkten peripheren und zentralen Sensibilisierung (9). Bei Beteiligung des Sympathikus an der Aufrechterhaltung des Schmerzgeschehens wurde die Funktion des nozizeptiv-spinalen Reflexbogens mit der Existenz multizeptiver "wide-dynamic-range (WDR)"-Neuronen in der Substantia gelatinosa des zugeordneten Spinalsegmentes begründet (10). Neugebildete A $\beta$ -Fasern wachsen dabei in die Lamina II des Hinterhorns ein und interagieren mit Neuronen, die normalerweise nozizeptive Information von C-Fasern bekommen. Dieses "Sprouting" ermöglicht der lamina II nun auch die Aufnahme von nicht schmerzhaften Stimuli, die in weiterer Folge als schmerzhaft fehlinterpretiert werden können und zum klinischen Symptom der Allodynie führen. Beim CRPS kommt bis zu 80% der Fälle ein sympathisch-unterhaltener Schmerz vor (11).

#### Verlauf des CRPS

Die frühe Intervention ist maßgeblich für den Erfolg. Besonders die physikalischen Maßnahmen orientieren sich an in diversen Konsensuspapieren immer am postulierten stadienhaften Ablauf der CRPS. Dabei dominiert in Stadium I primär die Bekämpfung von Schmerz und sensorischen Phänomenen, Zeichen von vasomotorischen und sudomotorischen Fehlfunktionen und prominenten Schwellungen. Im Stadium II, das 3-6 Monate nach Beginn stattfindet steht die Schmerzbekämpfung ganz massiv im Vordergrund sowie vasomotorische Phänomene und zunehmende motorisch-trophische Störungen. Das III. Stadium ist charakterisiert durch abnehmende Schmerz-Sensibilitätsstörung und ausgeprägten, zunehmenden motorischen und trophischen Funktionsstörungen (12, 13).

Eine kürzlich veröffentlichte Studie unterstützt diese Theorie jedoch nicht: es wurde keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Dauer von CRPS, keine Unterschied zwischen Schmerzdauer der einzelnen Stadien gefunden (14). Im 3. Stadium war der Schmerz deutlich geringer als im Stadium 2, dafür war die motorisch-trophische Komponente umso dominanter. Auch die Vermutung, dass die motorischen Defizite im Stadium II größer sind als im Stadium I haben sich nicht bestätigt. Es wurde empfohlen, eine mehr funktionelle Unterteilung vorzunehmen: ein vornehmlich mit vasomotorischen Störungen einhergehendes, limitiertes Stadium I, ein Stadium II, das von neuropathischem Schmerz und massiven Sensibilitätsstörungen

gen dominiert wird und ein florides Stadium III („klassischer Sudeck“), in dem besonders die motorischen-trophischen Störungen mehr als doppelt so häufig vorkommen als in den ersten beiden Stadien. Die durchschnittliche Dauer der subjektiven Beschwerden kann 3 Jahren lang sein (15).

### Therapeutische Optionen

Prinzipiell werden evidence-gestützte (16, 17, 18), auf einer Rationalen beruhende (19,20) und empirisch erprobte Therapieansätze unterschieden. Auf die Behandlungsverfahren bezogen, kann man über physikalische Therapie, medikamentöse und psychologische Behandlungen sowie regional-anästhetische Techniken berichten.

### Physikalische Therapie (je nach Krankheitsstadium)

Alle Publikationen bestätigen die Wichtigkeit der physikalischen Therapie beim CRPS (9,19,21). Selbstverständlich muss die Therapie dem Krankheitsstadium angepasst werden.

Die Behandlung folgt einem Algorithmus, in dem nach jeweils 2-3 Wochen ein signifikante Besserung zu sehen sein muss, da die sonst nächste aggressivere Therapieoption gewählt werden muss (21). Die erste Phase konzentriert sich hauptsächlich auf die Überzeugung des Patienten für die Steigerung der Compliance, der zweite Schritt umfaßt Motivation, Mobilisierung und Desensibilisierung. Entsprechend dem Verlauf werden am Beginn Schmerzreduktion, abschwellende Maßnahmen und Erhaltung der Mobilität der betroffenen Extremität im Vordergrund stehen. In späteren Stadien dagegen werden neben der Schmerzreduktion die Funktionswiederherstellung (Beseitigung von Kontrakturen, Verbesserung der Muskelkraft usw.) und Eingliederung in den Alltagsprozess Therapieziele sein. Von Beginn an ist die Schulung der Patienten ein wichtiger Teil der Therapie. Dazu gehört Information, Aufforderung die betroffene Extremität aktiv zu gebrauchen und Selbstverantwortung zu übernehmen.

Entsprechend der Multimodalität der Schmerzen und seiner Auswirkungen auf alle Dimensionen des ICF (22) erfordert das CRPS ein strukturiertes, individuelles und stadiengerecht angepasstes Rehabilitationsprogramm.

### Bewegungstherapie

Wichtig ist, dass das Übungsprogramm nie aggressiv ist und in seiner Dosierung kontinuierlich angepasst wird- keinesfalls dürfen dabei vermehrt Schmerzen gesetzt werden:

- Am Beginn milde Hautstimulation und langsame rhythmischen Bewegungen, aktiv unterstütztes Training, zum Beispiel PNF-Techniken (23) - dann aktives Training mit zunehmender Belastung (24).
- In der Spätphase, wenn die Einsteifung der Gelenke im Vordergrund steht, sind auch manuelle Techniken zur Mobilisierung erlaubt.
- Qigong Übungen, 40 min. 2 x pro Tag führten zu einer signifikanten funktionellen Verbesserung und Schmerzreduktion bei Patienten mit CRPS in der späten Phase im Vergleich zu einer Kontrollgruppe (25).

### Ergotherapie

Die Inhalte der Ergotherapie beim CRPS werden in den Arbeiten von Oerlemans (26, 27) wie folgt beschrieben:

- Lagerung, eventuell Schienenversorgung, wenn vom Patienten toleriert
- Desensibilisierung mit verschiedenen taktilen Materialien (Linsenbad, sanfte Bürstungen...)
- Funktionswiederherstellung der betroffenen Extremität eingebaut im Alltagsaktivitäten
- Selbständigkeitstraining in den Aktivitäten des täglichen Lebens (ATL).

Eine weitere ergotherapeutische Behandlungsmethode, die beim CRPS häufig eingesetzt wird, ist das „Stress Loading Program“: Dieses beinhaltet aktive Übungen, die den Einsatz der betroffenen Extremität mit zunehmender Belastung mit minimaler gleichzeitiger Gelenkbewegung erfordern (28). Die beiden wesentlichen Übungen sind „Scrubbing“ and „carrying“.

### Schienen, Gipsruhigstellung

Der Wert dieser Maßnahmen wird widersprüchlich diskutiert. Baron und Mitarbeiter (9) sehen den Wert in der Prophylaxe von Kontrakturen und in späten Stadien der Erkrankung.

### Lymphdrainage

Bei sehr schmerzhaften Schwellungen kann die manuelle Lymphdrainage sowohl zur Schmerz- als auch zur Ödemreduktion eingesetzt werden.

In einer prospektiv randomisierten Studie, in der eine Gruppe von CRPS-Patienten Lymphdrainage und Bewegungstherapie und eine Bewegungstherapie alleine erhielt, konnte kein zusätzlicher Effekt durch Lymphdrainage gefunden werden (29).

### CO<sub>2</sub> – Bäder:

Kühle Kohlensäurebäder (28- 32°) für 10- 20 Minuten haben eine analgetische Wirkung und einen guten antiödematösen Effekt beim CRPS (30).

### Kälte- und Wärmetherapie

Klinische Studien zur Kryo- oder Thermotheapie bei CRPS liegen mit Ausnahme einer Untersuchung zur Hochvoltbehandlung mit oder ohne Kryotherapie (31) nicht vor. Es wurden jedoch theoretische Überlegungen zum therapeutischen Einsatz thermischer Maßnahmen angestellt (32).

Die Abhängigkeit der zu wählenden Thermotheapie von der aktuellen Hauttemperatur des Patienten ist kaum umgesetzt. Immerhin wird in den frühen Stadien der Erkrankung, die üblicherweise eine Überwärmung der betroffenen Region zeigt, milde Kältetherapie empfohlen (9). Eine Schmerzreduktion kann mit Kryotherapie insbesondere mit milder grossflächiger Kühlung mit langsamen Abkühleffekt z. B. in Form von Umschlägen mit Wasser erreicht werden. Eis und Eispackungen, die die Gewebstemperatur aggressiver absenken, sollten vermieden werden, da es zu einer reflektorischen Vasodilatation mit Schmerz- und Ödemverstärkung kommen kann (33).

Eine Kontraindikation zur Eisbehandlung entbehrt in ihrer Absolutheit eine ausreichende Begründung. Es gilt jedoch derzeit als Therapieprinzip, dass möglicherweise sowohl zu geringe als auch zu deutliche Reize den Heilungsverlauf verzögern (9). Eine Stützung dieser Ansicht durch epidemiologische Daten fehlt jedoch.

Wärmeunverträglichkeit ist ein häufiges Symptom bei Patienten mit CRPS. Wärme kann bei manchen entzündlichen Prozessen das Ausmaß der Schwellung fördern. Daher sollten Wärmeapplikationen in der akuten Phase vermieden werden (34).

### Elektrotherapie

Die Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Physikalische Medizin und Rehabilitation zur Behandlung beim Komplexen Regionalen Schmerzsyndrom (33) empfiehlt versuchsweise Elektrotherapie mit niederfrequenten Strömen (diadynamische Ströme, Ultra-reizstrom, insbesondere wenn heftige lokale Schmerzen vorherrschen. Außerdem wird die transkutane elektrische Nervenstimulation (Minimum: 2 - 3 mal tgl. 20 Minuten; optimal über längere Zeiträume, z. B. über Nacht) empfohlen.

In einem rezenten Überblicksarbeit zum CRPS werden die Elektrotherapie und Thermotheapien nicht erwähnt (9).

### TENS

Qualitative hochwertige Daten, die Empfehlungen zur TENS Therapie stützen, liegen nicht vor. Es finden sich lediglich Fallberichte und eine einzige Fallserie

(35), welche die Wirksamkeit stützen. In dieser Arbeit wurden bei 18 von 35 Patienten sehr gute oder gute Effekte bei der Nachuntersuchung 10 bis 36 Monate später beschrieben.

### Konstante Galvanisation

Gelegentlich wurde eine Symptomverstärkung nach Elektrotherapie berichtet. 2 von 4 Patienten mit CRPS in Stadium I boten eine klinische Verschlechterung nach Behandlung mit aufsteigender Galvanisation plus Langzeitkryotherapie plus Heilgymnastik plus Lymphdrainage plus Calcitonin (32).

Unterschiedliche Veränderungen in der 3 Phasenzintigraphie wurde nach einer galvanischen Probebehandlung beschrieben (36). Leider wurde in dieser Arbeit nicht beschrieben, ob Patienten mit Aktivitätsanstieg bzw. Aktivitätsabfall nach Galvanisation unter verschiedenen klinischen Symptomen zeigen. Trotzdem wurde dieses Merkmal dazu benutzt, in einer vergleichenden Studie, nur jene Patienten mit Galvanisation zu therapieren, die nach der Probebehandlung eine Aktivitätsminderung gezeigt hatten (37). Die Studie fand keinen signifikanten Unterschied zwischen Gymnastik plus Kryotherapie und Gymnastik plus Kryotherapie und Galvanisation. Eine signifikante Verringerung von Schwellung, Schmerz, Hypertrichose, und Überwärmung sowie Verbesserung der Beweglichkeit wurde in beiden Gruppen erzielt.

### Galvanische Hochvoltstimulation

Zu dieser Therapieform liegen 2 Fallserien (31,3 8) und Daten einer vergleichenden Untersuchung über den Effekt von Hochvolttherapie mit und ohne Kryotherapie (31) vor.

In einer retrospektiv ausgewerteten Fallserie erzielten 23 von 29 Patienten mit M.Sudeck und 25 von 29 Patienten mit algodystrophen Weichteilödemen nach galvanischer Hochvoltbehandlung eine Symptomreduktion von mindestens 25% (31).

In einer weiteren Fallserie wurden 25 Patienten mit M.Sudeck mit galvanischer Hochvolttherapie und Krankengymnastik 5mal/Woche insgesamt 4 Wochen lang behandelt (38). 7 Patienten erhielten zusätzlich 2 Wochen lang humanes Calcitonin s.c. und 2 Patienten eine Querdurchflutung des Ganglion stellatum mit Impulsgalvanisation 50/70. 2 Patienten waren nach 10 Behandlungen beschwerdefrei, bei den verbliebenen 23 Personen kam es zu einer im Vergleich zur Ausgangssituation signifikanten Verminderung der Seitendifferenz der Hauttemperatur, des Schmerzes, der Schwellung und der Steifigkeit.

Kein signifikanter Unterschied fand sich bei Patienten mit algodystrophen Ödemen die entweder mit Hochvoltbehandlung oder einer lokalen Kryotherapie plus Hochvoltstimulation behandelt worden waren (31).

8 von 14 Patienten erzielten nach der Monotherapie mit galvanischer Hochvoltstimulation eine zumindest 25 perzentige Schmerzreduktion, bei 4 Patienten veränderten sich die Schmerzen nicht (Reduktion des Ausgangswertes 0 bis 25%), 2 Patienten gaben eine Schmerzverstärkung an. 8 Patienten boten nach der Therapie eine Abschwellung von mehr als 50%, bei 3 Patienten war die Volumensreduktion maximal 50% und 4 Patienten zeigten eine Volumensvermehrung.

In der Gruppe mit Hochvolt und Kryotherapie erzielten 9 von 15 Patienten eine Schmerzreduktion von mehr als 25%, 3 Patienten reduzierten die Schmerzen maximal um 25% und bei 3 Patienten kam es zu einer Schmerzverstärkung. In der Kombinationsbehandlung kam es bei 10 Patienten zu einer Schwellungsminde- rung von mehr als 50%, eine Verminderung zwischen 0 und 50% fand sich bei 3 Patienten und 1 Patient bot nach Therapie eine verstärkte Schwellung.

### Medikamentöse Therapie

Es existieren 3 systematische Reviews, die über die Evidenz der Wirksamkeit der vorwiegend medika- mentösen Therapie Auskunft geben. Zielsymptome einer medikamentösen Therapie sind die regionale Entzündung, der Reiz-abhängige und der Reiz-un- abhängige Schmerz (20).

Für die **Reduktion der Entzündung** stehen nicht steroidale Antirheumatika (NSAR), Kortikosteroide und Radikalfänger wie Dimethyl-sulphoxide (DMSO) oder Vitamin C zur Verfügung. Möglicherweise beruht auch die Wirksamkeit von Biphosphonaten auf einem entzündungshemmenden Effekt.

Beim **Reiz-abhängigen Schmerz** wird als verur- sachen- der Pathomechanismus eine Beteiligung von NMDA- Rezeptoren in der Entwicklung der zentralen Sensibilisierung vermutet. Als NMDA Antagonisten stehen Ketamin und Adamantin zur Verfügung.

Der **Reiz-unabhängige Schmerz** wird mit der peri- pheren Sensibilisierung in Verbindung gebracht. Zur Modifikation diese Schmerzes bieten sich eine Reihe von Phamaka an, wobei vielfach die Erfahrungen in der Behandlung des neuropathischen Schmerzes ana- log auf das CRPS angewendet werden. Zur Diskus- sion stehen Ionenkanalblocker wie die trizyklischen Antidepressiva, die selektiven Serotonin-Uptake-In- hibitoren und Antiepileptika wie Phenytoin, Carba-

mazepin oder Gabapentin. Zentrale Schmerzhemmer wie die Opiate und Calcitonin haben positive Effekte. Der Einsatz von Sympathikolytika wird im Abschnitt regional-anästhetische Techniken besprochen.

### NSAR

Klinische Studien zur Wirksamkeit der NSAR beim CRPS existieren nicht. Ähnlich wie beim neuropathi- schem Schmerz wird auf Grund von Studien bei der Arthritis und wegen des ähnlichen Wirkmechanismus der Kortikosteroide(19)eine Wirksamkeit postuliert.

### Kortikosteroide:

Kortikosteroide galten bis in die Mitte der siebziger Jahre als die Pharmakotherapie der Wahl beim Mor- bus Sudeck (39). In der Literatur finden sich zwei randomisierte Studien, die beide eine Überlegenheit gegenüber Placebo nachweisen. Die eingesetzten Do- sen waren mit 30mg Prednison/tgl durch 12 Wochen (40), bzw. 32mg Methylprednisolon durch 2 Wochen und dann Abbau auf 0 mg jedoch beträchtlich (41).

### Calcitonin

Calcitonin kann entweder subcutan gespritzt oder per Nasen spray appliziert werden. Obwohl die Substanz seit 1978 zur Behandlung des Morbus Sudeck einge- setzt wird (39), finden sich in der Literatur nur 3 randomisierte Studien zu ihrer Wirksamkeit. Dabei wurde ein mäßiger analgesierender Effekt bestätigt, eine signifikante Überlegenheit gegenüber Placebo wurde nur in einer von zwei placebokontrollierten Studien gefunden (16). Die Wirksamkeit von 100U täglich subkutan verabreichtem Calcitonin durch 3 Wochen war zu den Effekten einer physikalischen Therapie über den gleichen Zeitraum nicht signifikant unterschiedlich (42).

Zwei Studien untersuchten den Einfluß von Calci- tonin auf das Ergebnis der 3-Phasenzintigraphie im Vergleich zu Indomethazin (43) bzw. Naproxen (44). In beiden Untersuchungen zeigte Calcitonin grössere Effekte als die NSARs.

### Radikalfänger: DMSO-Salbe

Patienten, die mit DMSO-Salbe behandelt worden waren, zeigten signifikant weniger Entzündungsschmer- zen als die mit einer Placebosalbe behandelten Kon- trollpatienten (45). Die Schmerzreduktion wurde je- doch nicht statistisch signifikant erzielt

### Radikalfänger: Vitamin C.

Patienten, die nach eine Radiusfraktur erlitten hatten und deswegen konservativ mit Ruhigstellung mittels Gipsschiene behandelt worden waren, erhielten nach

randomisierter Zuteilung entweder 50 Tage lang täglich 500mg Vitamin C oder Placebo. Die Häufigkeit eines CRPS betrug in der Verumgruppe 7,4% und 21,5% in der Placebogruppe.

### Bisphosphonate

Zu dieser Substanzgruppe finden sich zwei randomisierte kontrollierte Studien. Die Infusion von 7,5mg Alendronate durch 3 Tage reduzierte Schmerz, Schwellung und Bewegungseinschränkung signifikant deutlicher als Placebo (47). Die intravenöse Gabe von 300mg Clodronate täglich durch 10 Tage reduzierte den Schmerz signifikant besser als eine Placeboinfusion (48). Beide Studien stützen den therapeutischen Effekt von intravenösen Diphosphonaten bei Patienten mit CRPS.

## Regional-Anästhetische Techniken

Das Ziel ist gemeinsam mit einer pharmakologischen Intervention die Schmerzreduktion, um eine funktionelle Restauration so schnell wie möglich zu unterstützen und ermöglichen.

### Rationale

Bei Beteiligung des Sympathicus an Aufrechterhaltung des Schmerzgeschehens begründet Roberts (10) die Funktion des nozizeptiv-spinalen Reflexbogens mit der Existenz multizeptiver „wide-dynamic-range“ (WDR)-Neuronen in der Substantia gelatinosa des zugeordneten Spinalsegments. Diese Schaltneuronen können durch nozizeptive Signale aus der Peripherie aktiviert werden und direkt sympathische Efferenzen auslösen. Diese wiederum setzen die Erregungsschwelle peripherer Nozizeptoren herab. Gestörte C-Fasern und assoziierte Gefäße entwickeln eine Hypersensibilität auf zirkulierende Katecholamine, was zu einer verstärkten Vasokonstriktion führt (8). Es besteht kein Hinweis auf eine gesteigerte Sympathikusaktivität.

### Regionale Grenzstrangblockaden

Blockaden am Ganglion cervicale inferius (Stellatum) und im LWS-Bereich lumbale Sympathicusblockaden auf Höhe L2-4 mit Lokalanästhetika können immer noch als die Referenzmethode bezeichnet werden, um einen sympathisch unterhaltenen Schmerz zu diagnostizieren (49). In einer kontrollierten, prospektiven Studie zum Vergleich zwischen Grenzstrangblockade und Guanethidinblockaden verringerte sich die Schmerzintensität nach beiden Methoden, aber es fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen. Die Guanethidinblockade hielt jedoch länger an (50). Eine andere vergleichende Studie zeigte einen eindeutigen Benefit von sympathischen Ganglienblockaden im Vergleich zu Placebo bei CRPS-Patienten (51).

Bei einer eindeutigen Wirkung eines Sympathikusblocks mit einem Lokalanästhetikum ist die längerfristige Ausschaltung des betreffenden Ganglions mit Phenol oder Alkohol in Erwägung zu ziehen.

### Intravenöse regionale Blockaden (periphere Sympathikolyse)

Intravenöse Blockaden erfolgen mit Guanethidin, Reserpin, Ketanserin, Bretylium bei SMP nach Hannington-Kiff unter Anwendung der Bierschen Technik (52). Bei Betrachtung der vorliegenden kontrollierten Studien ist die Wirksamkeit von Guanethidin jedoch keineswegs gesichert. Von 4 placebokontrollierten Studien ergab nur eine einen signifikanten Vorteil für Guanethidin. In dieser placebokontrollierten Studie wurde vergleichend die Wirksamkeit von Kochsalzlösung, Reserpin oder Guanethidinblockaden untersucht (53). Unter Berücksichtigung methodischer Mängel zeigte die Guanethidingruppe bei 60% der Patienten einen Erfolg. Zuvor hatten aber alle Patienten auf eine analgetisch wirksame Grenzstrangblockade positiv reagiert. Die diagnostische Sensitivität einer Guanethidinblockade zur Diagnose eines SMP liegt daher nur bei ca. 57%. Als Erklärung könnte dafür in Frage kommen, dass Guanethidin nur jene Schmerzen senkt, die auf einer peripheren Interaktion zwischen Sympathikus und dem sensiblen System beruht. Es gibt Hinweise, dass der analgetische Effekt der intravenösen regionalen Sympathikolyse (IVRS) nicht nur auf der postulierten Hemmung der Noradrenalin-Wiederaufnahme beruht, sondern auch auf einer ischämischen oder kompressionsbedingten Blockade von A $\beta$ -Fasern.

### Ganglionäre lokale Opioidanalgesie (GLOA)

GLOA wird mit niedrig dosiertem Morphin, Fentanyl, Sufentanil, Buprenorphin durchgeführt. Eine prospektiv randomisierte Studie verglich Stellatumblockaden mit GLOA (54). Die Anzahl der Responder unter GLOA-Therapie war signifikant höher. Außerdem bestand eine signifikant stärkere Analgesie, besonders bei längerem Meßzeitraum. In der Nachbeobachtung zeigte sich zwar eine relative Besserung, auf Dauer wurde aber kein Patient schmerzfrei. Nach dem Intention-to-treat Prinzip ergab sich eine Ansprechrate von ca. 38%, was in der Größenordnung der herkömmlichen Sympathicusblockaden lag. Der Vorteil einer GLOA liegt in einer initial besseren und etwas längeren Analgesie und bei längerer Schmerzanamnese einer besseren Wirksamkeit. Insgesamt jedoch zeigen sich in etwa die gleichen Ansprechraten wie bei Standardblockaden mit einem Lokalanästhetikum.

Kontinuierlicher Leitungsblock  
des Plexus brachialis bzw. lumbalis:

Die Hauptkomplikationen dabei sind die Katheterdislokation und eine Infektion. Diese Technik ist für die ersten 6 Wochen besonders bei schnell verlaufenden Fällen sinnvoll, bis die Medikamente voll greifen (55). Zentrale neurale Infusionen in den zervikalen oder lumbalen Epiduralraum sind in der Lage, den Grad der Allodynie, des Dauerschmerzes und des Schmerzes während der Durchführung von Bewegungen deutlich zu reduzieren (21).

#### Epiduralkatheter

Epidurale Applikation von Bupivacain, Clonidin (alpha-2 Adrenozeptoragonist), oder Opiaten führt in den meisten Fällen zu einer ausreichenden Schmerzlinderung. Eine strenge Asepsis ist notwendig, da die Platzierung des Katheters als kleiner chirurgischer Eingriff zu werten ist. In der ersten Phase ist ein kurzer stationärer Aufenthalt empfehlenswert (2-3 Tage), um die optimal wirksame Dosis des Medikaments zu ermitteln. Die alleinige Verwendung von Bupivacain kann bei längerer Anwendung zu propriozeptiven und motorischen Nebenwirkungen führen, was für die funktionelle Wiederherstellung extrem kontraproduktiv ist. In diesen Fällen wird eine Kombination eines Lokalanästhetikums mit einem Opiat verabreicht, nach monatelangem Gebrauch (mehr als 6 Monate) sollte eine Umstellung auf ein neuromodulatives Verfahren in Erwägung gezogen werden (56).

#### Neuromodulation

##### Rückenmarkstimulation

Auf der Website der Amerikanische Selbsthilfegruppe für Patienten mit sympathischer Reflexdystrophie findet sich ein Literaturüberblick (57), der basierend auf den Ergebnissen von Fallserien und einer einzigen randomisierten Studie (58), die Wirksamkeit der Rückenmarkstimulation zur Schmerzminderung bei CRPS bestätigt. Unklar bleibt jedoch, ob auch andere Symptome des CRPS positiv verändert werden können.

Trotz des fehlenden Nachweises von körperlichen Wirkungen, die über die Schmerzdämpfung hinausgehen, hat eine kürzlich publizierte holländische Arbeit (59) die Rückenmarkstimulation als die kostengünstigste Therapie bei CRPS klassifiziert.

#### Psychologische Therapieoptionen

##### Rationale

Bilsang ist keine spezielle Schmerzpersönlichkeit für CRPS nachgewiesen. Es ist unklar, ob prädisponie-

rende psychische Störungen in Kombination mit dem Schmerz das typische Psychogramm eines chronischen Schmerzpatienten ergeben (typischer Weise mit Depression, Angst, Hoffnungslosigkeit, Aggression auf medizinisches System,...) oder ob die psychischen Veränderungen als sekundäre Konsequenz auf die chronischen Schmerzen zu werten sind. Schmerzpatienten mit CRPS zeigen aber geringere psychische Alterationen und bessere Copingstrategien als vergleichbare chronische Schmerzpatienten anderer Genesen.

##### Therapeutische Möglichkeiten:

- Entspannungsmethoden: Progressive Muskelrelaxation nach Jacobson, Biofeedback (auch für Muskeltonusreduktion, Temperaturkontrolle), Anleitung zur Selbsthypnose, Autogenes Training,
- Antidepressiva: bei relevanter Depression (über Beck-Inventar, Klinische Selbstbeurteilungsskalen nach Zerssen, Hautzinger Depressionsinventar) Verordnung von Antidepressiva in höherer Dosis
- Gruppentherapie: Verbesserung der Copingstrategien, intensive Information über Verlauf der Erkrankung, Erlernen von Entspannungstechniken
- Kognitiv-Verhaltenstherapeutische Interventionen: gegen Angstvermeidungsverhalten, übermäßige Schonung, Bewegungsphobie als auch zur Steigerung der eigenen Therapiekompetenz

##### Symptom orientierte Therapieauswahl.

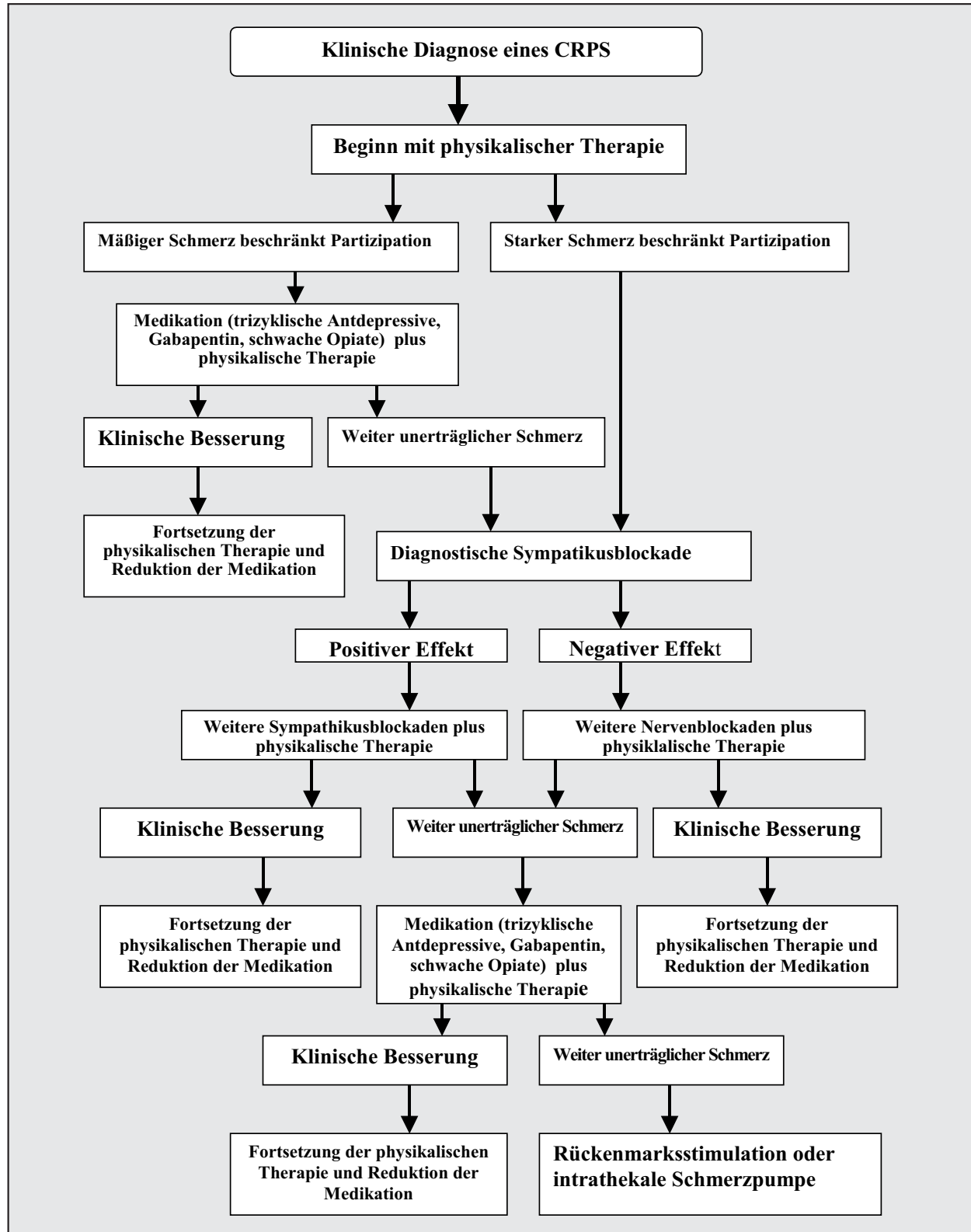
Eine holländische Gruppe hat ein Therapiekonzept für das CRPS 1 publiziert, das für die medikamentöse Therapie des CRPS aus den vorhandenen Symptomen, deren Ursachen und den pharmakologischen Wirkungen klinische Konsequenzen beschreibt. Prinzipiell ist dieses Ansatz auch für nicht medikamentöse Therapieformen anwendbar.

Ein Algorithmus für die Behandlung des CRPS in Abhängigkeit der Schmerzintensität wurde publiziert (19), in dem die Physikalische Therapie Ausgangspunkt der Behandlung darstellt (Abbildung 1). Dieses Schema zeigt einerseits ein klares, an der Schmerzbeeinflussung orientiertes therapeutisches Vorgehen. Andererseits weist es auf den fehlenden Standard der medikamentösen Therapie, da für keines der empfohlenen Pharmaka kontrollierte Studien oder auch nur Fallserien in der Behandlung des CRPS vorliegen. Alle Medikamente sind in Richtung neuropathischen Schmerz zentriert, wobei für diese Indikation auch eine Evidenz der Wirksamkeit zu finden ist (Übersicht bei 16).

##### Literatur:

1. Merskey H., Bogduk N. Classification of chronic pain. Seattle, IASP Pr., 1994

Abbildung 1  
Algorithmus zur Therapie bei CRPS (nach 19)





- 5.Devor M. Sympathetic sprouting in axotomized rat DRG-ultrastructure. *Soc Neurosci* 1995, 21:594.
- 6.Khasar SG. Inflammation modulates the contribution or receptor-subtypes to bradykinin-induced hyperalgesia in the rat. *Neuroscience* 1995, 69:685.
- 7.Treede RD. Peripheral and central mechanisms of cutaneous hyperalgesia. *Prog Neurobiol* 1992, 38; 397
- 8.Torebjörk HE: Noradrenaline-evoked pain in neuralgia. *Pain* 1995; 63: 11-20
9. Baron R, Binder A, Ulrich W, Maier C. Komplexe regionale Schmerzsyndrome. *Schmerz* 2003, 17:213-226#
10. Roberts W: A hypothesis on the physiological basis for causalgia and related pains. *Pain* 1986, 24: 297-311
- 11.Hannington-Kiff JG . Relief of Sudeck's atrophy by regional intravenous guanethidine; *Lancet* 1977, 1(8022):1132-1133
12. Schwartzmann. Reflex sympathetic dystrophy: a review. *Arch Neurol* 1987;44:555-561.
13. Bonica JJ: Causalgia and other reflex sympathetic dystrophies. In Bonica JJ editor. *Management of pain*, Philadelphia 1990, pp220-43
14. Brühl S. Complex regional pain syndrome: are there distinct subtypes and sequential stages of the syndrome? *Pain* 95 (2002): 119-124
15. Galer BS. Course of symptoms and quality of life measurement in CRPS: a pilot survey. *J Pain Symptom Manage* 2000; 20: 286-92
16. Kingery WS. A critical review of controlled clinical trials for peripheral neuropathic pain and complex regional pain syndromes.. *Pain*. 1997, 73(2):123-39
17. Perez RSGM, Kwakkel G, Zuurmond WWA, de Lange JJ. Treatment of Reflex Sympathetic Dystrophy (CRPS Type 1): A Research Synthesis of 21 Randomized Clinical Trials. *J Pain Symp Manage* 2001, 21:511-526
- 18.Forouzanfar T, Köke AJA, van Kleef M, Weber WEJ. Treatment of complex regional pain syndrome type I. *Eur J Pain*. 2002, 6:105-1222
19. Rho RH, Brewer RP, Lamer TJ, Wilson PR. Complex regional pain syndrome. *Mayo Clin Proc*. 2002;77(2):174-80
20. Ribbers GM, Geurts AC, Stam HJ, Mulder T. Pharmacologic Treatment of Complex Regional Pain Syndrome I. A Conceptual Framework. *Arch Phys Med Rehabil* 2003, 84: 141-146
21. Stanton-Hicks M. CRPS: Guidelines for Therapy, *Clin J Pain* 1998, 14: 155-66
- 22..ICF- International Classification of Functioning, Disability and Health. WHO ,Geneva 2001
23. Sadil V. Reflex sympathetic dystrophy management in Physical Medicine and Rehabilitation. *Eur J of Physical Medicine and Rehabilitation* 1992;2: 55-57
24. Fialka V. Welche Art physikalischer Therapie bei sympathischer Reflexdystrophie? *Fortschr. Med* 112.Jg. 1994; 15: 35- 36
25. Wu WH et al. Effects of qigong on late stage complex regional pain syndrome. *Altern Ther Health Med* 1999; 5: 45- 54
- 26.Oerlemans HM, Goris JA, .. Do Physical and Occupational Therapy reduce the Impairment Percentage in Reflex Sympathetic Dystrophy? *Am J of Phys Med and Rehab* 1999, 78, 6: 533- 539
27. Oerlemans HM, Oostendorp RA, de Boo T., Goris JA.. 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(1): 77- 83
28. Watson HK, Carlson L. Treatment of reflex sympathetic dystrophy of the hand with an active "stress loading" program. *J Hand Surg [Am]*. 1987 ;12(5):779-785.
29. Uher EM et al. Comparison of manual lymphdrainage with physical therapy in complex regional pain syndrome type I. A comparative randomized controlled therapy study. *Wien Klin Wochenschrift* 2000; 112: 133- 37
30. Mucha C., Einfluß von CO2- Bädern im frühfunktionellen Therapiekonzept der Algodystropie. *Phys Rehab Kur Med* 1992: 173- 178
31. Ammer K. Therapie posttraumatischer Veränderungen In. Rathkolb O, Ammer K, Herausg. *Elektrotherapie (Hochvoltstimulation) bei Schmerzsyndromen*. VLG Berlin, 1989, p. 89-97
32. Fialka V, Sadil V. Physikalisch-Therapeutische Möglichkeiten bei der Reflexdystrophie. In: Czurda R, Klare G, Schwägerl W. *Schmerzsyndrome der oberen Extremität*. Medizinisch Literarische Verlagsgesellschaft mbH-Uelzen, 1986, p. 291-293
- 33.Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Physikalische Medizin und Rehabilitation. *Behandlung beim Komplexen Regionalen Schmerzsyndrom (Sympathische Reflexdystrophie)*; November 1999
34. Vacariu G. Complex regional pain syndrome. *Disability and Rehabilitation* 2002; Vol 24,8: 435- 442
- 35..Robaina FJ,Rodrigues JL, de Vera JA, Martin MA. Transcutaneous electrical nerve stimulation and spinal cord stimulation for pain relief in reflex sympathetic dystrophy. *Stereotact Funct Neurosurg* 1989, 52(1):53-62
36. Fialka V, Wickenhauser J, Sadil V, Schneider B. Nuklearmedizinische Untersuchung zur Überprüfung der Wirksamkeit der Galvanisation bei der Reflexdystrophie. *Z Phys Med Baln Med Klim* 1990, 19: 124-131
37. Fialka V, Wickenhauser J, Engel A, Schneider B. Effects of physical therapy on clinical and scintigraphic parameters in reflex sympathetic dystrophy syndrome. *Eur J Phys Med Rehabil* 1991, 1(1):3-8
38. Ammer K. Thermographische Therapiekontrolle bei Morbus Sudeck. *ThermoMed* 1991, 7(4): 112-115
39. Keck E. *Calcitonin und Calcitonintherapie*. 2.Auflage, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbh Stuttgart, 1999
40. Christensen K, Jensen EM, Noer I, The reflex sympathetic dystrophy syndrome response to treatment with systemic corticosteroids. *Acta Chir. Scand* 182, 148: 635-655
41. Braus DF, Krauss JK, Strobel J. The shoulder-hand syndrome after stroke: a prospective clinical trial. *Ann Neurol* 1994, 36: 738-733.
42. Gobelet C, Meier JL. Schaffner W, Bischof-Delaoeye A, Gerster JC, Burckhardt P. Calcitonin and reflex sympathetic dystrophy syndrome. *Clin Rheum* 1986, 5:382-388
43. Mudun A, Bursali A, Oklu T, Araci A, Silahci H, Cantez S. Scintigraphic evaluation of the effectiveness of intranasal calcitonin therapy in Sudeck's atrophy. *Nucl Med Commun*. 1993, 14(9):805-9

44. Rico H, Merono E, Gomez-Castresana F, Torrubiano J, Espinos D, Diaz P. Scintigraphic evaluation of reflex sympathetic dystrophy: comparative study of the course of the disease under two therapeutic regimens. *Clin Rheumatol*. 1987; 6(2):233-237
45. Zuurmond WW, Visschers BA, van Limbeck J, Ribbers GM, 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
46. Zollinger PE, Tuinbebreijer WE, Kresi RW, Breederveldt RS. Effect of vitamin C on frequency of reflex sympathetic dystrophy in wrist fractures: a randomised trial *Lancet* 1999; 354: 2025-2028
47. Adami S, Fossaluzza V, Gatti D, Fracassi E, Braga V. Biphosphonate therapy of reflex sympathetic dystrophy syndrome. *Ann Rheum Dis* 1997, 56: 201-205
48. Varenna M, Zucchi F, Ghiringhelli D, Binelli L, Bevilacqua M, Bettica P, Sinigaglia L. Intravenous Clodronate in the Treatment of Reflex sympathetic dystrophy syndrome. A Randomized, Double Blind, Placebo Controlled Study. *J. Rheumatol* 2000, 27: 1477-1483
49. Maier C.. Diagnostik und Therapie des sympathisch unterhaltenen Schmerzes. *Schmerz* 1998; 12: 282-303
50. Bonelli S. Regional intravenous guanethidine vs. stellate ganglion block in CRPS: a randomized trial. *Pain* 1983; 16: 297-307
51. Price DD. Analysis of peak magnitude and duration of analgesia produced by local anesthetics injected into sympathetic ganglia of CRPS. *Clin J of Pain* 1998;14: 216-26
52. Hannington-Kiff: Pain relief. Philadelphia: JB Lippincott, 1974, 68-79
53. Blanchard J . Intravenous regional sympatholysis: a double-blind comparison of Guanethidine, Reserpine and Normal Saline. *J Pain Symptom Manag*. 1990; 5: 357
54. Mays KS. Stellate ganglion blocks with morphine in sympathetic type pain. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1981; 44: 189-189
55. Raj PP. Prolonged analgesia technique with local anesthetics. In: Raj P, ed. *Practical management of pain*. Chicago: Year Book Medical Publishers, 1986: 687-700
56. Barolat G. Epidural spinal cord stimulation in management of reflex sympathetic dystrophy. *Appl Neurophysiol* 1987; 50:442-3
57. [http://www.rdsd.org/evidence\\_scs.htm](http://www.rdsd.org/evidence_scs.htm)
58. Kemler MA, Barendse GA, van Kleef M, de Vet HC, Rijks CP, Furnee CA, van den Wildenberg FA. Spinal cord stimulation in patients with chronic reflex sympathetic dystrophy. *N Engl J Med*. 2000 31;343(9):618-24
59. Kemler MA, Furnee CA Economic evaluation of spinal cord stimulation for chronic reflex sympathetic dystrophy. *Neurology*. 2002; 59(8):1203-1209

Korrespondenzadresse für die Autoren

Dr. Bernhard Stengg

Pain Care

Mariahilferstr.105,

1060 Wien

Email: [b.stengg@paincare.at](mailto:b.stengg@paincare.at)