

Aus der Chirurgischen Klinik und Poliklinik (Großhadern) der
Ludwig-Maximilians-Universität München
Vorstand: Prof. Dr. med. K.-W. Jauch

Faktoren der Entzündungsreaktion beim „Complex Regional Pain Syndrome“ Typ I (CRPS Typ I)

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

vorgelegt von
Andreas Gärtner
aus
Pretoria (Südafrika)
2004

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: PD. Dr. med. M. Schürmann

Mitberichterstatter: Prof. Dr. M. Jochum
Prof. Dr. A. Straube
Prof. Dr. E. Faist

Mitbetreuung durch PD. Dr. med. C. Schinkel
Promovierte Mitarbeiter: Dr. med. J. Zaspel

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c. K. Peter

Tag der mündlichen Prüfung: 22.07.2004

Inhaltsverzeichnis

	Seite
I. Einleitung	5
II. Grundlagen	6
II.1 Complex regional pain syndrome (CRPS)	6
II.1.1 Definition	6
II.1.2 Epidemiologie	8
II.1.3 Ätiologie	9
II.1.4 Klinik	11
II.1.5 Pathophysiologie	14
II.1.6 Diagnostik	17
II.1.7 Differentialdiagnose	21
II.1.8 Therapie	22
II.2 Entzündung	27
II.2.1 Interleukine	27
II.2.2 Selektine	35
II.2.3 Neuropeptide	40
III. Fragestellung	45
IV. Material und Methoden	47
IV.1 Krankengut und Kontrollkollektiv	47
IV.2 Einschlußkriterien und Klassifizierung	48
IV.3 Erhebungsbogen	50
IV.4 Geräte und Einstellungen	52
IV.4.1 Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), Leukozytenzahl und C-reaktives Protein	52

IV.4.2 Thermokamera	62
IV.5 Meßablauf	63
IV.6 Datenbank und statistische Verfahren	64
V. Ergebnisse	65
V.1 Krankengut	65
V.2 Klinik	67
V.3 Interleukine, Selektine, Neuropeptide, CRP und Leukozyten	71
VI. Diskussion	94
VII. Zusammenfassung	102
VIII. Literatur	104
Anhang	147
Danksagungen	152
Lebenslauf	153

I. Einleitung

Vor mehr als einem Jahrhundert, genauer im Jahre 1900, beschrieb Paul H. Sudeck (1866–1945), ein Chirurg aus dem Neuen Allgemeinen Krankenhaus Hamburg-Eppendorf in seiner ersten Publikation, ein inzwischen nach ihm benanntes Krankheitsbild als reflektorisch ausgelöste, trophoneurotische Knochenatrophie [287]. Neben dem Leitsymptom Schmerz ist es durch eine Trias aus motorischen (Bewegungseinschränkung), sensiblen (tief brennender Spontanschmerz, Parästhesien) und autonomen (gerötete, geschwollene und überwärmte Haut) Störungen charakterisiert [33]. Seine Einteilung in 3 Stadien nach klinischen und radiologischen Kriterien hat heute noch teilweise Bedeutung [289]. In seiner letzten Publikation 1942 äußerte er die Hypothese, dass eine anhaltende regionale Entzündungsantwort auf die Verletzung die Ursache des Syndroms sein könnte [288]. Zuvor hatte Silas Weir Mitchell (1829–1914), ein Neurologe aus Philadelphia, nach Schussverletzungen von Soldaten während des amerikanischen Sezessionskrieges (1861-1865) schmerzhafte, posttraumatische Extremitätendystrophien beschrieben [217]. Im Zwanzigsten Jahrhundert wurde dieses Syndrom von mehreren Autoren beschrieben [33;34;39;63;165;271;289] welches zu einer großen Vielfalt der Terminologie beigetragen hat [13;165;284], was Oehlecker 1942 bereits kritisierte [232]. 1991 wurden in einem Konsens dann mehrere Erkrankungen wie Kausalgie [217], posttraumatische Vasospasmen [63], Morbus Sudeck [289], Algodystrophie [70], Schulter-Hand-Syndrom [284] unter dem Begriff der „Sympathischen Reflexdystrophie“ (SRD) [32;63;140;143;165;271;272] zusammengefasst. Bereits zwei Jahre später (1993) wurde in einer erneuten Konsensuskonferenz der IASP (International Association of Pain) die Begriffsvielfalt erneut überarbeitet. Der neu eingeführte, zur Zeit gültige Begriff heißt „complex regional pain syndrome“ (CRPS).

II. Grundlagen

II.1 Complex Regional Pain Syndrome (CRPS)

II.1.1 Definition

Bis 1993 beherrschte eine Vielfalt von Begriffen diese Diagnose. Zur Vereinheitlichung der Terminologie wurde im Rahmen einer Konsensuskonferenz vom 31. Oktober bis 3. November 1993 in Orlando, Florida diese Begriffsvielfalt erneut überarbeitet [281]. Es wurde der Begriff „complex regional pain syndrome“ (CRPS) neu eingeführt. Das Wort „complex“ soll auf die verschiedenen klinischen Phänomene hinweisen („syndrome“), die nicht nur lokal, sondern „regional“ auftreten, wobei der Schmerz („pain“) als Leitsymptom gilt. Unterschieden wird weiterhin ein CRPS Typ I, das der sympathischen Reflex Dystrophie (SRD) entspricht und ohne fassbare Nervenläsion einhergeht, und ein CRPS Typ II mit Nervenläsion, das der Kausalgie entspricht [281]. Die Definition der IASP (International Association for the Study of Pain) 1993 lautet wie folgt:

CRPS Typ I:

1. Der CRPS Typ I entwickelt sich auf ein auslösendes schädigendes Ereignis hin
2. Es liegen Spontanschmerzen und/oder Allodynie/Hyperalgesie vor, die nicht dem Ausbreitungsgebiet eines peripheren Nerven zuzuordnen sind und in ihrer Schwere und Lokalisation über die zu erwartenden Veränderungen infolge des auslösenden Ereignisses hinausgehen
3. Es besteht oder bestand der Nachweis eines Ödems, eines abnormalen Blutflusses der Haut oder einer abnormen Sudomotor-Aktivität in der Schmerzregion nach dem auslösenden Ereignis
4. Es werden andere Diagnosen ausgeschlossen, die möglicherweise die Ursache für den Schmerzgrad und die Dysfunktion sein können

CRPS Typ II:

1. Der CRPS Typ II entwickelt sich nach einer Nervenläsion
2. Siehe CRPS Typ I, Punkt 2
3. Siehe CRPS Typ I, Punkt 3

4. Siehe CRPS Typ I, Punkt 4

Zur Geschichte der Begriffe:

Der Begriff „Sympathische Reflexdystrophie“ (SRD) wurde 1947 von Evans eingeführt und rein deskriptiv gewählt und implizierte keine pathophysiologischen Mechanismen [83]. De Takats prägte zehn Jahre zuvor (1937) schon den Begriff „Reflex Dystrophy of the Extremities“ und wies auf neurologische Aspekte der Erkrankung hin [63]. Blumberg beschrieb die SRD als einen Symptomenkomplex der distal generalisiert an der betroffenen Extremität als Folge von Traumen auftritt. In manchen Fällen können Erkrankungen innerer Organe oder zentralnervöse Läsionen auslösend sein. Charakterisiert wurde das Krankheitsbild durch eine Trias aus autonomen, motorischen und sensiblen Störungen, deren Komponenten nicht alle gleichzeitig auftreten müssen [32-35].

II.1.2 Epidemiologie

Bezüglich der Häufigkeit des CRPS finden sich in der Literatur äußerst unterschiedliche Angaben [13].

Frakturen, Verstauchungen und Weichteilverletzungen führen nach Schwartzmann am häufigsten zu einer SRD [271;272]. Atkins untersuchte 60 Patienten nach distaler Radiusfraktur, von denen in einer ersten Studie 25%, bei exakter klinischer Nachuntersuchung in einer zweiten Studie 37% Symptome einer Algodystrophie entwickelten [15;16]. Field et al berichteten über eine Erkrankungsrate von 27% nach distaler Radiusfraktur [89]. Bei Schürmann et al zeigten bei 175 Patienten mit Radiusfrakturen 19% Symptome eines CRPS [267]. Ascherl konnte im eigenen Krankengut von 860 Patienten nach Radiusfraktur jedoch nur eine Inzidenz von 3,9% feststellen [13]. Bierling und Blumensaat berichteten über Inzidenzen von 9% beziehungsweise 10% nach Frakturen, Veldmann von 8% [28;40;303]. Nach einem Myokardinfarkt scheint das Auftreten eines CRPS unter 1% zu liegen [13]. Nach Schädel-Hirn Traumen und zerebralem Insult erkranken laut Gellmann etwa 12% der betroffenen Patienten [96].

Die Alters- und Geschlechterverteilung werden ähnlich widersprüchlich diskutiert. In einer groß angelegten Studie mit 829 Patienten konnte Veldmann ein deutliches Übergewicht von weiblichen (76%) gegenüber männlichen Patienten (24%) nachweisen, wobei mit Ausnahme von Kindern unter 10 Jahren eine gleichmäßige Altersverteilung vorlag [303]. Dies deckt sich mit den Erhebungen von Drucker, Plewes und Pak, die ein Männer-Frauenverhältnis von 2:3 errechnen konnten [71;244;246]. Atkins konnte keine signifikanten Unterschiede in der Geschlechterverteilung feststellen [15].

Das mittlere Alter der CRPS Patienten ist nach Plewes 58 Jahre, nach Veldmann 42 Jahre, nach Atkins 66 Jahre und nach Rothkirch 48 Jahre [15;246;303;305]. Im Kindesalter kommt die CRPS jedoch auch vor, wenngleich viel seltener [27;305].

II.1.3 Ätiologie

So variabel wie das klinische Bild ist, ist auch das Spektrum der auslösenden Noxen. Es reicht von Traumen jeder Art und Schwere über internistische und neurologische Erkrankungen bis hin zur leeren Anamnese [305]. Nach Schwartzmann und Rothkirch zählen zu den möglichen Auslöser:

- **Periphere Ursachen:** Frakturen, Distorsionen, Operationen, Weichteilschaden, Arthritis, Infektionen, Vaskulitis, Tendinitis, Bursitis, Thrombose, Tumorerkrankungen, Aortenverletzungen, Herpes Zoster, Plexusläsionen, Radikulopathie, periphere Nervenläsion, Nervenkompressionssyndrom, Immobilisation, Myokardinfarkt, Polymyalgia rheumatica, Verbrennung, Erfrierung, Lungenfibrose;
- **Zentrale Ursachen:** Schädel-Hirn Traumen, Hirninfarkte, Hirntumoren, Subarachnoidalblutung, Rückenmarksverletzung, Syringomyelie, Poliomyelitis, Amyotrophe Lateralsklerose, zervikale Osteoarthritis, Myelographie, Spinalanästhesie;
- **Andere Ursachen:** idiopathisch, familiär, Immobilisation, Medikamente, Überbeanspruchung;

Nach Veldmann war von 829 prospektiv untersuchten Patienten bei 545 (65%) ein Trauma vorausgegangen [303]. Dies deckt sich etwa mit den Studien von Blumberg (55%), Rothkirch (55%), und Drucker (65%) [34;71;305].

Unter den Traumen lösen Frakturen mit 43-67% [246;265;303;305] wohl am häufigsten ein CRPS aus. Unter den Frakturen wiederum dominieren die Radiusfrakturen mit 32-75% [246;265;305] gegenüber den Handwurzelfrakturen mit 1,3-10,8% [246;265;305] und den Oberarmfrakturen mit 1,3-7,5% [246;265;305] an der oberen Extremität. Frakturen der unteren Extremität sind nach Plewes, Veldmann und Rothkirch seltener [246;303;305] an der Auslösung eines CRPS beteiligt.

Entzündungen finden sich mit 2% [303], 2,5% [265], 4,9% [71] und mit 9% [305] eher unter den selteneren Ursachen. Ebenfalls selten ist ein CRPS nach einem Myokardinfarkt (<1%) [77], cerebralem Insult (<1%) [246;303], peripheren Nervenkompressionssyndromen, wie dem Karpaltunnelsyndrom (4%) [305] und intravenösen Injektionen (1,4%) [71;258;265;303]. Medikamente (Barbiturate, Isoniazid)

sollen das Entstehen eines CRPS begünstigen [161]. Bei einem geringen Teil der Patienten ist keine fassbare Ursache zu erkennen. Diese sogenannten idiopathischen CRPS Fälle machen etwa 2,6% [305], 4,9% [265], 8,2% [71] und 10% [303] je nach Autor aus.

Rothkirch und Kollegen beobachtete bei 46 von 77 nachuntersuchten CRPS-Patienten psychische Auffälligkeiten. Hierunter fasste er übergroße Ängstlichkeit, besondere Empfindlichkeit, erhebliche innere Unruhe oder psychosomatische Störungen wie Magen-Darmulzera und rezidivierende Gastritiden zusammen [305]. Emotionale Instabilität, gesteigerte Ängstlichkeit, Depressivität und psychosomatische Störungen waren Charakteristika, anhand derer Pollack et al. mit Hilfe des Freiburger Persönlichkeitinventars (FPI) einen „Sudeck-spezifischen Menschentyp“ eingrenzen konnten [247], der auch von einigen anderen Autoren beschrieben wurde [13;40;63;74;95;271]. Lynch hingegen fand in einer kritischen Literaturübersicht der letzten hundert Jahre keine Fakten darüber, dass bestimmte psychische Faktoren oder Persönlichkeitsstrukturen zu einer SRD disponieren können [208].

II.1.4 Klinik

Die Klinik des CRPS ist sehr vielfältig [32;33;35;63;140;165]. Bereits Sudeck (1902), de Takats (1943), Oehlecker (1948), sowie Steinbrocker und Argyros (1958) erkannten phasische Verläufe [63;232;284;289]. Neuerdings wird international empfohlen, auf die klassische Stadieneinteilung nach Sudeck (Stadium I bis III) zu verzichten, da der klinische Krankheitsverlauf sich in vielen Fällen nicht an Sudecks Stadien orientiert [35;303]. Bewährt hat sich nach wie vor die Einteilung nach Blumberg in eine charakteristische Trias aus autonomen, motorischen und sensiblen Störungen, die unabhängig von Krankheitsstadien in kompletter oder inkompletter Ausprägung vorliegen können [32-34;37;38;303]:

Autonome Störungen:

- distal lokalisierte/generalisierte Schwellung (dorsal betont)
- zu warme/kalte distale Extremität
- verändertes Schwitzen (vermehrt/vermindert)
- Hypertrichose

Motorische Störungen:

- Eingeschränkte Beweglichkeit (Faustschluss, Pinzettengriff)
- Minderung der groben Kraft (Parese, Plegie)
- Tremor (Halte- und/oder Aktionstremor)

Sensible Störungen:

- Spontanschmerz (u.U. mit Orthostaseverstärkung)
- gestörtes Hautschmerzempfinden (Hyp-/Hyperalgesie)
- gestörtes Berührungsempfinden (Hyp-/Hyperästhesie)
- Bewegungs- /Belastungsschmerz mit/ohne Ausstrahlung; Hyperpathie

Da die Klinik doch gelegentlich sehr phasentypisch sein kann, wird hier nochmal auf die 3 klassischen Stadien nach Sudeck eingegangen, obwohl international empfohlen wird auf diese zu verzichten:

Stadium I, akutes Stadium oder auch „Sudeck akute Phase“ [232] genannt, beginnt etwa 7-10 Tage nach dem auslösenden Ereignis [13;71;74;160;289] und endet durchschnittlich

nach 1-3 Monaten [13;160]. Es ist hauptsächlich gekennzeichnet durch intensiven, brennenden, tief und diffus distal der Läsion empfundenen Spontanschmerz, der neben Hyperthermie der Haut, Hyperhidrose und Hypertrichose und neben ödematöser Weichteilschwellung bei herabgesetzten Muskeltonus im Vordergrund steht.

Stadium II oder „dystrophische Phase“ schließt sich direkt an, wenn keine Ausheilung des akuten Stadiums erfolgte und kann etwa bis zu einem Jahr dauern [13;63;232;289]. Die Dystrophie ist allerdings erst nach 3-4 Monaten nach Krankheitsbeginn festzustellen [71;232;289]. Sie ist laut Sudeck als Entgleisung des bisherigen Krankheitsgeschehens aufzufassen. Regenerative Vorgänge gleiten in degenerative Prozesse über [289]. Es kommt zu einem Rückgang, Perpetuierung oder Verstärkung der Schmerzintensität mit Hyperpathie und Allodynie und einer Veränderung des Schmerzcharakters bis hin zu Bewegungs- und Belastungsschmerz, mit oder ohne Ausstrahlung [13;22;63;71;74;160;272;305]. Man kann eine Fibrosierung des Ödems mit zunehmender Bewegungseinschränkung der Gelenke erkennen. Die Haut wirkt glänzend livide bis zyanotisch und die Hyperthermie, Hyperhidrose und Hypertrichose sind rückläufig. Hypothermie, verzögertes Nagelwachstum und Haarausfall können auftreten [13;63;71;74;160;232;289;305].

Stadium III, „atrophische Phase“ oder kurz „Endatrophie“ ist im Gegensatz zu den beiden vorigen Stadien irreversibel was die strukturellen Veränderungen an Knochen und Weichteilen angeht. Diese Phase schließt sich nach etwa einem Jahr an die vorigen Stadien an und ist gekennzeichnet durch Haut- und Muskelatrophien, Sehnenverkürzungen, Gelenkkapselschrumpfung mit Gelenksteife und Kontrakturen [13;63;71;160;289;305]. Zusätzlich können Dystonien, Muskelspasmen und Tremor das klinische Bild ergänzen, während der Schmerz nicht mehr dominiert, aber durchaus Beschwerden macht, da er meist therapierefraktär ist [13;66;160;272].

Die klinische Symptomatik entwickelt sich, unabhängig von Art und Lokalisation einer vorausgegangenen Schädigung, distal generalisiert, handschuh- bzw. sockenförmig an der betroffenen Extremität [32-34;38;303]. Gelegentlich tritt das CRPS auch bilateral auf [63;303]. Es wurden sogar Fälle beschrieben mit einer CRPS in allen vier Extremitäten [303]. Der Beginn ist meist akut, entweder am Tag des auslösenden Ereignisses oder sekundär nach Wochen bis Monaten, häufig nach einem traumatisierenden Vorfall (z.B.

Druckbelastung im Gips, Physiotherapie) [22;32;33;37;39;88]. Fast obligatorisch werden auch nicht geschädigte Regionen befallen [13;22;32;33;37;39;88;139;165;232;289].

Nach Auffassung verschiedener Autoren zeichnen sich Patienten mit CRPS außerdem durch bestimmte psychopathologische Kriterien aus. Dazu zählen erhöhte Ängstlichkeit, besondere Empfindlichkeit und emotionale Labilität, Neigung zur Depressivität und psychosomatische Störungen [95;247;305]. Offen bleibt die Frage, ob die psychischen Auffälligkeiten sekundär durch das chronische Schmerzsyndrom hervorgerufen werden, oder bereits vorbestehend sind. Letztere Möglichkeit wird durch aktuelle Studien eher abgelehnt [208].

II.1.5 Pathophysiologie

Wenn auch die Klinik des CRPS schon vor einhundert Jahren exakt beschrieben wurde, sind die Vorstellungen über die Pathophysiologie bis heute noch weitgehend Hypothesen. Weder zu den genauen Ursachen der autonomen, motorischen und sensiblen Störungen, noch zu deren zeitlichen Auftreten liegen gesicherte Erkenntnisse vor [36;217;232;289].

Zwei Mechanismen scheinen pathophysiologisch eine Rolle zu spielen. Zum einen wird eine entzündliche Komponente (z.B. neurogene Inflammation, d.h. die pathologische Ausschüttung von Neuropeptiden, wie Substance P, Bradykinin, Neuropeptide Y, Calcitonin gene-related peptide) und zum anderen eine Dysfunktion des sympathischen Nervensystems diskutiert.

1864 wurden von Mitchell et al. die Symptomatik des CRPS beschrieben. Soldaten im amerikanischen Bürgerkrieg, die sich Schussverletzungen zugezogen haben, berichteten über brennende Schmerzen in der betroffenen Extremität, so dass Mitchell dieses Syndrom als Kausalgie benannte [216;217]. Leriche wies 1916 bereits auf eine Bedeutung des sympathischen Nervensystems hin [192]. Im Jahre 1943 erkannte der Neurochirurg Livingston in der Entstehung des CRPS einen „Teufelskreis an Reflexen“, der auf die sympathische Dysfunktion abzielte [200]. Nach Blumberg et al. kommt es nach einem Trauma zu einer chronischen Irritation peripherer sensorischer Nerven, die eine erhöhte Zahl afferenter Impulse zum Rückenmark produziere [34]. Im Rückenmark käme es dadurch zu einer Veränderung der synaptischen Informationsverarbeitung. Diese Störung wiederum beeinflusse die Aktivität des motorischen und des thorakolumbalen sympathischen Systems mit dem Ergebnis eines abnormen Entladungsmusters der motorischen Neurone und der sympathischen Vasokonstriktorneurone. In der Peripherie resultiere das in diversen klinischen Regulationsstörungen, die im Sinne eines Teufelskreises auf die Impulsgebung der afferenten Neurone rückwirken können. Durch Blockade des efferenten Anteils mittels Sympathikolyse könne der Teufelskreis unterbrochen werden [34;36;139;143;200].

1920 stellte Lewis die Hypothese auf, dass einige inflammatorische Symptome daher resultieren, dass schmerzverursachende vasodilatierende Substanzen in Nervenendigungen der sensiblen Nervenfasern ausgeschüttet werden, durch eine antidrom

fortgeleitete Erregung [193]. Lewis untersuchte die Reaktionen im Detail, indem sensorische Nervenfasern mechanisch gereizt worden sind durch heftiges Reiben der Haut mit einem stumpfen Gegenstand. Seine Beobachtung gliederte er in 3 Antworten: (1) die Hautrötung infolge lokaler Dilatation der Hautmikrogefäße; (2) das Erwärmen durch ausgedehnte Dilatation der angrenzenden Arteriolen, verursacht durch einen lokalen Axon Reflex, vergesellschaftet mit Hyperalgesie; und (3) die Quaddel, durch erhöhte Permeabilität der Hautmikrogefäße. Zusammen werden diese Zeichen als neurogene Inflammation benannt. Nachfolgende Studien zeigten, dass nicht nur mechanische, sondern auch chemische [60] und elektrische [156] Reizungen der sensorischen Nervenfasern etwa auf axonaler Höhe eine neurogene Inflammation provozieren können. Daher führt ein schädigender Reiz der Haut nicht nur zu einer Rötung, sondern auch zu einem Ödem und reduzierter Schmerzschwelle, lokal und auch darüber hinaus.

Substance P und andere Neuropeptide werden als die Hauptmediatoren der neurogenen Inflammation angesehen. Substance P verursacht durch direkten Kontakt mit Endothelzellen eine Vasodilatation. Zusätzlich bindet es an Mastzellen, die degranulieren und die Freisetzung weiterer Entzündungsmediatoren, z.B. Histamin fördern [157]. Histamin wirkt indirekt an den Primärafferenzen und induziert auch die Freisetzung anderer Entzündungsmediatoren. Zusätzlich hat Histamin einen direkten vasodilatierenden Effekt auf Mikrogefäße. Neuropeptide haben nicht nur einen vasodilatierenden Effekt, sie erhöhen die Erregbarkeit der primär sensorischen Nervenfasern und vergrößern die Gefäßpermeabilität [191]. Daher können bei CRPS Patienten die angebliche Freisetzung von Neuropeptiden nicht nur bei den Vasomotorstörungen, sondern auch bei der veränderten Schmerzempfindung und Ödementstehung mitverantwortlich sein. Auch könnte man spekulieren, dass die Gefäßpermeabilitätserhöhung der Neuropeptide das Entstehen von Spontanentladungen begünstigen könnte und auch die erhöhte Erregbarkeit der sensorischen Nervenfasern: Einige Substanzen (z.B. Katecholamine), die normalerweise nicht die Blut-Nerven-Schranke passieren, können dies nun aufgrund erhöhter Gefäßpermeabilität [173]. Vor ein paar Jahren wurde diese Theorie durch die Hypothese ergänzt, dass eine hochregulierte Empfindlichkeit von α -Adrenorezeptoren für Katecholamine ein CRPS induzieren kann. Deren klinische Bedeutung ist jedoch unklar, es könnte sich um einen

sekundären Effekt handeln, z.B. bei Defiziten in der sympathischen Versorgung der Extremität [8;9;72;175;251].

Sudeck arbeitete auch an einer Entzündungstheorie. Nach ihm ist beim CRPS ein entzündliches Geschehen im Sinne einer entgleisten Heilentzündung für das Krankheitsbild und vor allem für die Veränderungen am Knochen verantwortlich. In seiner letzten Veröffentlichung im Jahre 1942 formulierte er „Das hypothetische entzündliche Agens ist demnach ein körpereigener, auf die spezifische Wirkung der Hyperämisierung abgestimmter „adäquater“, wahrscheinlich histaminartiger Reizstoff, ein jeweils bei Bedarf geschaffenes Gewebshormon, das auch im physiologischen Leben dauernd wirkt.“[288]. Viele Jahrzehnte ruhte diese Hypothese bis Goris et al. das CRPS als regionales „severe inflammatory response syndrome“ (SIRS) beschrieben [107]. Neben ähnlichen klinischem Erscheinungsbild haben die Patienten, die ein SIRS oder ein CRPS haben eine Beeinträchtigung des peripheren Sauerstoffverbrauchs. Im Unterschied zum SIRS, bei dem die pathologischen Veränderungen systemisch sind und es eine schwere Allgemeinerkrankung darstellt, sind beim CRPS die klinischen Zeichen auf eine Extremität beschränkt und die Patienten ansonsten gesund [107;141]. In einer von Veldmann et al. durchgeführten prospektiven Studie an 829 CRPS-Patienten wurde das klinische Erscheinungsbild untersucht. Bei Patienten mit akutem CRPS, die innerhalb von 2 Monaten nach Auftreten der Erkrankung untersucht wurden, wurde eine im Vordergrund stehende Entzündungssymptomatik festgestellt [303]. Neuere Studien, welche die inflammatorische Komponente des CRPS untersuchen, betonen die dominanten klinischen Entzündungszeichen in der betroffenen Extremität im akuten Stadium des CRPS [1] und zeigen erhöhte Extravasation mit Indium-markierten Immunglobulinen als Zeichen erhöhter Kapillarpermeabilität für Makromoleküle [234]. Darüber hinaus wurden erhöhte systemische Spiegel von Calcitonin gene-related peptide (CGRP) und Bradykinin nachgewiesen [30]. Andere Studien zeigten erhöhte Ablagerungen von Lipofuszin in der Skelettmuskulatur, als Zeichen von oxidativen Stress [294] und wiederum andere belegten therapeutisches Ansprechen auf systemische Kortikosteroidgabe [57], sowie verschiedene Sauerstoffradikal-Fänger (sog. Scavenger, z.B. Dimethylsulfoxid) [106;108;240].

II.1.6 Diagnostik

Das CRPS ist eine klinische Diagnose. Die Diagnostik des CRPS bereitet Schwierigkeiten, insbesondere wenn nicht das als typisch angesehene klinische Bild einer schmerzhaft überwärmten, geschwollenen und bewegungseingeschränkten Extremität vorliegt und röntgenologisch keine fleckige Osteoporose nachweisbar ist [34]. Trotzdem wird immer wieder von vielen Autoren die Bedeutung der Klinik bei der Diagnostik des CRPS unterstrichen [15;16;21;33;39;63;74;100;129;160;232;246;289;303;315]. Leitsymptome sind der tief und diffus empfundene Spontanschmerz, Allodynie (Schmerzempfinden ausgelöst durch einen normalerweise nicht schmerzhaften Reiz), Hyperalgesie (gesteigertes Schmerzempfinden), das distal generalisierte Ödem und die Störung der distalen Temperaturregulation im Sinne einer zu kalten oder zu warmen Extremität. Der Schmerz ist in der Schwere und Lokalisation nicht mit dem auslösenden Ereignis vereinbar [32;281]. Weiterhin haben veränderte Hautfarbe als Ausdruck gestörter Vasomotorik, Hyperpathie (Schmerz überdauert den Reiz und wiederholte Stimuli führen zu gesteigertem Schmerzempfinden), Reduzierung motorischer Leistungen (Feinmotorik, grobe Kraft), Tremor und veränderte Schweißdrüsentätigkeit diagnostische Relevanz [33;39;66;272]. Im späteren Verlauf des CRPS können trophische Störungen (verändertes Nagel- und/oder Haarwachstum, Atrophie der Haut und Muskulatur) die Diagnose unterstützen [13;33;272]. Das CRPS ist eine Ausschlussdiagnose, d.h. die Differentialdiagnosen sollten sorgfältig ausgeschlossen werden, die möglicherweise für die Symptome verantwortlich sein könnten [281].

Radiologische Verfahren wurden schon sehr früh zur Erfassung der knochenspezifischen Veränderungen eingesetzt [232;289]. Das klassische seitenvergleichende Röntgenbild mit dem Nachweis der umschriebenen streifig-fleckigen Mineralsalzminderung gilt heute noch als Standarddiagnostikum [13;71;74;96;129;160;232;246;265;289]. Jedoch treten die röntgenologischen Veränderungen in der Frühphase der Erkrankung meist erst verzögert auf, was die Frühdiagnostik demnach erschwert [13;33;63;65;71;129;160;232;265;281;303]. Lediglich eine geringe Rarefizierung der subchondralen Spongiosa [3] mit geringer, feinfleckiger, gelenknaher Entkalkung bei gering erhöhter Strahlentransparenz, kann 2 bis 3 Wochen nach Auftreten der ersten Symptome nachzuweisen sein [160;305]. Nach 6 bis 8 Wochen etwa ist das als charakteristisch geltende Bild der diffus feinfleckigen Entkalkung mit

bleistiftartiger Zeichnung der gelenknahen Knochenränder sichtbar [13;63;73;129;160;232;246;272;289;305]. Man beobachtet eine erhöhte Strahlentransparenz mit diffusen Knochenumbau und deutlicher Weichteilschwellung. Die zunächst epiphysär beginnende Rarefizierung der Spongiosa breitet sich nach metaphysär aus und kann die gesamte Spongiosa mit Teilen der Compacta betreffen [74;232;265;289]. Prädilektionsstellen der knöchernen Veränderungen sind an der oberen Extremität die gelenknahen Abschnitte der Fingerphalangen, Metacarpalia und Handwurzelknochen [74;129;246]. Manchmal sind auch der distale Radius und die distale Ulna betroffen [246]. Im Endstadium kommt es zu einer gleichmäßig diffusen „milchigen“ Atrophie, im Sinne einer Osteoporose [13;71;129;160] mit grobmaschiger Spongiosastruktur [265] und strähniger Knochenzeichnung [305], mit verdünnter Compacta und zarter und weitmaschiger Trabekelstruktur [74].

Sensitiver als die konventionelle Röntgendiagnostik scheint die Skelettszintigraphie zu sein [37;64;74;96;166;167;189;265;272]. Als Dreiphasenskelettszintigraphie durchgeführt, zeigt sie eine vermehrte spätstatische Anreicherung des gesamten Skelettabschnittes, mit Betonung der periartikulären Regionen [37;74;265]. Meist sind schon in der Perfusionsphase diskrete Seitenunterschiede zu erkennen, wobei auch die Hyperämie in der „Poolingphase“ diagnostisch bedeutsam ist [37;74;86;96;265]. Demangeat et al. [64] konnte in Abhängigkeit von den klassischen Stadien nach Sudeck ein unterschiedliches Anreicherungsmuster feststellen. Anfangs eine charakteristische Mehranreicherung bis zu einer verminderten Anreicherung im Endstadium. Blutfluss und „blood pool“ zeigen eine kontinuierliche Abnahme im Krankheitsverlauf [64;136;166;167].

Morphologische Veränderungen an Knochen und Weichteilen lassen sich mit Hilfe der Magnetresonanztomographie (MRT) darstellen und diagnostisch verwerten [74;261;273;297;303]. Schimmerl et al. [261] beschrieben hypointense Signale auf T₁-gewichteten Aufnahmen und hyperintense Signale auf T₂-gewichteten Aufnahmen im Bereich der Spongiosa der beteiligten Knochenabschnitte, vereinbar mit einer Inhomogenität der Knochenstruktur. Dies könnte, nach Schimmerl et al. und Vahlensieck und Reiser, Zeichen eines Knochenmarködems mit Hyperämie und Weitstellung der intra- und extraossären Gefäße sein [261;297]. Zusätzlich imponieren eine diffuse Weichteilverbreiterung bis Atrophie, Erguss und Kapselverdichtungen in den

periartikulären Regionen. In Verlauf der Erkrankung ändern sich die Ausprägungen und Intensitäten der Knochen- und Weichteilveränderungen [261;273;297]. Aber ähnlich der Szintigraphie erscheint mit der MRT eine Differenzierung von posttraumatischen und entzündlichen Prozessen schwierig [297].

Auch die Computertomographie (CT) kann zur Diagnostik eines CRPS herangezogen werden. Bei der CT-Densitometrie zeigen die Erkrankten eine quantifizierbare Dichteminderung als Zeichen der Demineralisation. Allerdings eignet sich dieses Verfahren eher zu einer Verlaufsbeobachtung [171;198].

Bei der Thermographie (siehe auch unter IV.4.2 Thermokamera) werden mittels einer Infrarotkamera die Temperaturunterschiede der Haut im Seitenvergleich dargestellt, wobei eine einerseits zu warme oder zu kalte betroffene Extremität für ein CRPS sprechen [34;35;39;100;120;205;206;276]. Allerdings minimiert eine große inter- und intraindividuelle Variabilität der Hauttemperaturdifferenzen bei CRPS-Patienten die Wertigkeit dieses diagnostischen Verfahrens [39;174;303].

Die Erfassung der Sudomotorik erfolgt über die Bestimmung der Schweißproduktion der Haut in Ruhe und nach Stimulation mit Acetylcholin im Rahmen des „Quantitativen Sudomotor Axon Reflex Tests“ (QSART). Als pathologisch gilt eine Seitendifferenz von 40% im QSART [205].

Der Sympathikusblockade kommt im Hinblick auf die Diagnostik eine entscheidende Bedeutung zu [33;35;39;42;73;113;114;118;120;206;272;309]. Eine erfolgreiche Schmerzreduktion nach medikamentöser Sympathikusblockade kann als Hinweis für das Vorliegen eines SMP (sympathetically maintained pain) angesehen werden, welches beim CRPS häufig beobachtet wird [32;34;35;39;272]. Der Ausgang der diagnostischen Sympathikusblockade ist therapieentscheidend im Hinblick auf die Durchführung von therapeutischen Blockadeserien. Die Sympathikusblockade ist jedoch zuweilen – mit zunehmender Krankheitsdauer negativ [32;256;272;303]. Patienten ohne Schmerz oder Patienten, deren Schmerz nicht sympathisch vermittelt ist, werden mit dieser Methode nicht erfasst [33;281]. Ein weiteres Problem ist die Invasivität und die Möglichkeit schwerwiegender Nebenwirkungen (z.B. intrathekale Injektionen) [42;73;113].

Blumberg und Hoffmann [38] publizierte 1992 den Ischämietest als weiteres klinisches Diagnostikum. Er beruht auf der Erkenntnis, dass bei CRPS Patienten Auswickeln der betroffenen Extremität mit nachfolgender suprasystolischer Kompression proximal der Läsion eine deutliche Schmerzreduktion bewirkt. Nachdem die Extremität hochgelagert und venös ausgewickelt ist, wird die Blutdruckmanschette auf einen sicher suprasystolischen Wert von 300 mmHg aufgepumpt. Der Test wird als positiv gewertet, wenn 1 bis 2 Minuten nach der Stauung eine deutliche Schmerzreduktion erfolgt [38]. Allerdings lassen sich hier Patienten ohne Schmerz, sowie Patienten mit Gips oder Fixateur externe nicht mit dieser Methode diagnostizieren. Auch bei frühen posttraumatischen und postoperativen Patienten verbietet sich diese Diagnostik aufgrund der initial starken Schmerzen und der Möglichkeit einer Gefährdung des Operations- oder Repositions- und Retentionsergebnisses.

II.1.7 Differentialdiagnose

Das CRPS ist schwierig von normalen posttraumatischen Zuständen oder anderen klinischen Erscheinungen abzugrenzen. Als besonders problematisch gilt die Differenzierung des posttraumatischen Ödems, weniger des Lymphödems vom Ödem des CRPS [63;71;303]. Nach Blumberg et al. [37] tritt das posttraumatische Ödem lokalisiert im Verletzungsbereich auf, nicht distal generalisiert und auch nicht in nicht-betroffenen Regionen. Das Ödem bei CRPS ist nicht durch rein lokale Mechanismen zu erklären. Es tritt Tage bis Wochen nach dem auslösenden Ereignis auf [37], wobei Schwellung, Rötung, Überwärmung und Schmerzen differentialdiagnostisch auch eine infektiöse Ursache möglich erscheinen lassen [63;71;303]. Bei dem CRPS sind weder Fieber noch eine erhöhte Blutkörperchengeschwindigkeit oder Leukozytose zu erwarten [303]. In Abgrenzung rheumatischer Erkrankungen lassen sich weder spezifische Antigene, Rheumafaktor und Autoantikörper nachweisen [63;71;100;160;303]. In der ersten Hälfte des letzten Jahrhunderts sahen Sudeck [289] und de Takats und Miller [63] die Knochentuberkulose als wichtige Differentialdiagnose mit ähnlichen Knochenveränderungen. Im Hinblick auf die Röntgendarstellung nennen de Takats und Miller zusätzlich rheumatische Erkrankungen, aseptische Knochennekrose, senile oder postmenopausale Osteoporose und andere Osteoporoseformen, wie Hyperparathyreodismus, Cushing, Malignome und andere, die jedoch kaum mit einem CRPS verwechselt werden können [63]. Tendosynovitiden, Neuralgien, periphere Neuritiden, Radikulitiden und arterielle Gefäßerkrankungen können, ähnlich eines CRPS, eine starke periphere Schmerzsymptomatik hervorrufen [71;100;160]. Differentialdiagnostisch erwähnenswert seien noch Ermüdungsfrakturen, Tumoren (Osteosarkom) und Kollagenosen [160].

Da ein CRPS bereits wenige Tage nach auslösendem Ereignis auftreten kann [32;34], ist eine frühe Diagnostik wünschenswert, wenn auch die Abgrenzung zum posttraumatischen Schmerz und Ödem schwierig ist und womöglich ein Gips oder ein Fixateur externe die klinische Beurteilung erschweren kann [63;303].

II.1.8 Therapie

Unter die Therapie des CRPS fallen eine Vielzahl medikamentöser, physiotherapeutischer, psychotherapeutischer und operativer Maßnahmen. Obwohl die Erkrankung eine gewisse spontane Selbstheilungstendenz aufweist [63;160;232;289], fordern doch die meisten Autoren einen frühen Therapiebeginn [13;63;71;160;265;286;289;305]. Ein abwartendes Vorgehen führt zu einem nicht abschätzbaren Krankheitsverlauf [65;71].

Physiotherapie: Im akuten Stadium des CRPS kommen an physiotherapeutischen Maßnahmen die Kälteapplikation, Hochlagerung und zumindest temporäre Ruhigstellung der betroffenen Extremitätenabschnitte („geschiente Nachtruhe“) [13] und aktive Bewegungsübungen der nicht betroffenen Gelenke zur Anwendung. Dies dient vor allem der Ödemresorption und Schmerzlinderung [13;71;86;129;160;246;305]. Grundsätzlich gilt in allen Phasen und Stadien des CRPS das bei der Physiotherapie die Schmerzgrenze nicht überschritten werden darf [13;74;129;160;289;305]. Dies wäre kontraproduktiv und könnte ein bereits in Heilung begriffenes CRPS zu einem akuten Krankheitsbild zurückführen [129;160;305]. In diesem Zusammenhang warnen einige Autoren vor lokal irritierenden Massagen und passiver Bewegungsübungen zur Verbesserung der Gelenkbeweglichkeit [129;160], sowie verfrühter Wärmeapplikation [160;265].

Nach Abklingen der akut entzündlichen Symptomatik und nach erfolgreicher analgetischer Therapie kann man durchblutungsfördernde Maßnahmen anwenden wie vorsichtige Wärmezufuhr mit aufsteigenden Teilbädern, Paraffinbädern und Ultrakurzwellen. Isometrische Übungen, sowie aktive Bewegungsübungen an stammnahen nicht betroffenen Gelenken unter Einhaltung der Schmerzgrenze sollten nun auch angefangen werden. Bei einem CRPS der unteren Extremität kann man diese in einem Bewegungsbad gut entlasten [13]. Manche Autoren, wie Ascherl und Blumel lehnen jegliches passive Training in dieser Phase ab [13], während Kissling und Sager [160;161], sowie Rothkirch et al. [305] schonende passive Maßnahmen wie Dehnungslagerungen oder schmerzfreie manuelle Traktion der Fingergelenke empfehlen.

Bei CRPS- Patienten mit völlig abgeklungenen entzündlichen Symptomen und fehlenden Schmerzen, können die physiotherapeutischen Maßnahmen intensiviert werden. Somit

sind Bindegewebsmassagen auch im Herdgebiet, passive Therapie bis zur Schmerzgrenze (Dehnungen, Lagerungen, Schienen), mit Betonung der Kontrakturbehandlung möglich [13;160;289;305]. Gegebenenfalls muss diese operativ durch Kapsulotomien, Arthrolysen oder Arthrodesen in Funktionsstellung ergänzt werden [63;96;305]. Ausgiebige Wärmeanwendungen und durchblutungsfördernde Maßnahmen, wie Fango, warme Bäder und Ultrakurzwellen, als auch die transkutane elektrische Nervenstimulation (TENS) können das therapeutische Repertoire ergänzen [13;160].

Medikamente: Die Vielfalt der Medikamente zur Behandlung eines CRPS ist sehr groß. So werden entzündungshemmende, analgetische, vasodilatierende, anxiolytisch sedierende, sympathikolytische und einige andere Mittel eingesetzt [13;74;96;160;305].

Die Analgetikagabe orientiert sich nach WHO-Stufenschema chronischer Schmerzzustände, auf deren erster Stufe ein peripheres Analgetikum steht (Metamizol, Paracetamol, Ibuprofen oder Diclofenac). Auf der zweiten Stufe wird das periphere Analgetikum mit einem niederpotenten Opioid (Tramadol oder Tilidin) kombiniert, während auf der dritten Stufe das periphere Analgetikum mit einem hochpotentem zentralem Analgetikum (Morphin, Fentanyl TTS, Buprenorphin oder Levomethadon) ergänzt wird. Auf allen 3 Stufen können Koanalgetika (z.B. Antidepressiva, Neuroleptika, Antiepileptika, Tranquilizer) und/oder Adjuvantien (Laxantien, H₂-Blocker, Misoprostol) kombiniert werden. Grundsätzlich ist eine orale Einnahme (Ausnahme Fentanyl TTS) anzustreben und es ist ein Schmerzplan zu erstellen mit Basismedikation mit Dosierung, Einnahmeanleitung, Zeitangabe und zusätzlicher Bedarfsmedikation. Somit erfolgt keine Dosierung nach Bedarf, sondern Einnahme nach Schmerzplan mit dem Ziel einer effektiveren Analgesie und geringerer Analgetikabedarf [153].

Der Einsatz von Corticoiden in lokaler oder systemischer Verabreichung wird kontrovers diskutiert. Wilder, Ascherl und andere [13;257;315] sind in der Indikationsstellung eher zurückhaltend, während Kozin et al. von der Effizienz der Steroide bei systemischer Applikation von 60-80 mg/d Prednison über 1-2 Wochen mit schrittweiser Rückführung auf 5 mg/d überzeugt sind [165]. Sie beobachteten einen deutlichen Rückgang der Schwellung und Gelenksteife an der betroffenen Extremität, bei Bilateralität auch der kontralateralen Extremität. Lokale Injektionen können nach Kissling et al. [160] vor

allem residuelle Beschwerden bessern. Die Autoren dosieren perorale Steroide niedriger, z.B. mit 30 mg/d Prednison als Stoßtherapie und schneller Rückführung auf 10-15 mg/d, und sehen deren Indikation ähnlich wie Schwartzmann und McLellan [272] bei Kontraindikationen zur Sympathikusblockade oder Calcitonin.

Seit der Einführung des Calcitonins haben einige Autoren den Wert bei der Behandlung des CRPS bestätigt [13;74;104;129;160;161;202;293;305], obwohl dessen Nutzen jedoch kontrovers diskutiert wird. Die Wirksamkeit soll auf einer antiosteoklastären, analgetischen, vasoaktiven und antiödematösen Wirkung beruhen [74;160;161]. Knochenab- und Umbauvorgänge durch eine erhöhte Osteoklastenaktivität werden durch Calcitonin gebremst, die Osteoblasten werden vermehrt und dadurch die Kalzifizierung des Knochens gefördert [161]. Calcitonin besteht bei allen Spezies aus 32 Aminosäuren, die sich nur in der Sequenz voneinander unterscheiden. Die im Handel erhältlichen Calcitonine von Lachs, Schwein und Mensch werden alle synthetisch hergestellt. Lachscalitonin ist jedoch in seiner pharmakologischen Wirksamkeit um ein Vielfaches stärker. Dosierung und Dargebungsform werden unterschiedlich angegeben. Kissling und Sager [160] fasst aus der Literatur einige Schemata zusammen, wobei 100-160 I.E./d i.m. Schweinecalcitonin für einen Zeitraum von 4-30 Tagen bzw. 3x 160 i.E./Woche i.m. für weitere 2-5 Wochen appliziert wurden. Die besseren Resultate erzielten die höheren Dosierungen [104;160;161;225;293]. Schürmann et al. diskutieren [268] die weit verbreitete Calcitoningabe und stellen in einer Studie dem (nur) geringen therapeutischen Nutzen den doch sehr unangenehmen Nebenwirkungen (v.a. gastrointestinaler Art, die häufig sogar zum Therapieabbruch führen) gegenüber. Daher ist eine Calcitonintherapie nicht uneingeschränkt empfehlenswert.

Die Sympathikusblockade hat in der Therapie des CRPS eine überragende Bedeutung [13;34;35;37;39;42;63;71;73;95;103;113;114;118;272;308;309;315]. Die operativen Methoden, wie der periarteriellen, lokalen oder ganglionären Sympathektomie [13;63;74;272], traten in den letzten Jahrzehnten hinter den interventionellen Sympathikusblockaden zurück [34;35;37;39;42;63;73;95;103;113;114;272;308;309;315]. In diesem Zusammenhang seien insbesondere die regionale intravenöse Blockade mit Guanethidin oder ähnlichen sympathikolytischen Medikamenten und die Blockade des Ganglion stellatum bzw. des lumbalen Grenzstranges durch Injektion von Lokalanästhetika näher beschrieben.

Die Stellatumblockade bei einem CRPS der oberen Extremität wird durch Punktion des Ganglion stellatum im zervikalen Grenzstrang (meist auch des Ganglion cervicale medium) zwischen dem Musculus longus colli mit Fascia praetrachealis dorsal und der Gefäßscheide der Arteria Carotis durch einen paratrachealen Zugang von ventral durchgeführt [73;118]. Nach Applikation einer Testdosis von 0,3-0,5 ml Lokalanästhetikum werden 10-15 ml 1%-iger Lösung Mepivacain, Lidocain oder Prilocain für diagnostische, bzw. 10-15 ml 0,25-0,5-%iges Bupivacain für therapeutische Zwecke injiziert [103;118]. Bei dem lang wirkenden Bupivacain ist mit einer Wirkdauer von 3-10 h zu rechnen [118]. Nach einer Studie von Glynn und Casale [103] sei die Injektion von 5 mg Morphin nicht wirkungsvoll. Als Zeichen für die korrekte Durchführung gilt in der klinischen Routine der Temperaturanstieg in der zu therapierenden Region. Weiter sind typisch einseitige Behinderung der Nasenatmung, Hautrötung, Tränenfluss und konjunktivale Reaktion [118]. Die Blockade des lumbalen Sympathikus erfolgt zwischen 2. und 3. Lendenwirbelkörper, wobei die Nadel von dorsal nach ventrolateral vorgeschoben wird und nach Injektion von 5 ml Testdosis nach obigem Regime 15 ml Bupivacain 0.25% verabreicht wird.

Hannington-Kiff stellte 1977 erstmals die regionale, intravenöse Guanethidinblockade in der Therapie eines CRPS vor [113;114]. Seither haben viele Autoren diese Methode erfolgreich einsetzen können [37;42;73;95;114;315]. Guanethidin oder Guanethidinmonophosphat (Ismelin) blockiert postganglionäre adrenerge Neurone, indem es ihre Norepinephrinspeicher entleert und deren Wiederaufnahme hemmt. Das Prinzip besteht in der Punktion einer Vene am Hand- bzw. Fußrücken, über die, nach Auswickeln der Extremität um eine venöse Stase zu verhindern und Anlegen eines sicher arteriellen Tourniquets (nach Bierblock-Technik) unmittelbar proximal der Läsion, eine Injektion von 30 ml Guanethidin/NaCl (10-20 mg Guanethidin) vorgenommen wird. Der Tourniquet wird 20 min belassen [42;73;113;114]. Unmittelbar nach Injektion kommt es in aller Regel zu einer Schmerzzunahme durch Entleerung der Norepinephrinspeicher sowie zu Piloerektion, die bei Einsetzen des noradrenergen Blocks wieder verschwinden [113;114]. Eine komplette Sympathikolyse mit Sistieren der Schweißproduktion wird jedoch nicht erreicht. Die Wirkung hält 3-5 Tage an, wobei wiederholte Injektionen einen kumulativen Effekt haben [113;114].

Als weiteres sympathikolytisches Medikament sei Phenoxybenzamin erwähnt, ein postsynaptischer α_1 -Blocker, der peroral eingenommen werden kann. In einer Dosierung von 40-120 mg/d über einen Zeitraum von 6-8 Wochen konnte Ghostine bei 40 CRPS Patienten ohne Ausnahme eine Schmerzreduktion erzielen mit geringen Nebenwirkungen, wie orthostatische Hypotension und Ejakulationsstörungen [99].

Der therapeutische Nutzen der sympathikolytischen Verfahren beruht auf einer anfangs temporären, bei Mehrfachblockaden und operativem Vorgehen auch auf einer dauerhaften Reduktion des Beschwerdebildes der Erkrankung [34;35;37;42;113;114;118;308;309;315].

II.2 Entzündung

Ziel der Arbeit war es die inflammatorischen Komponenten beim CRPS zu untersuchen. Um die Frage zu beantworten, ob es systemische oder lokale Zeichen für ablaufende Entzündungsvorgänge gibt, wurden bestimmte Entzündungsparameter im seitengetrenten Venenblut bei manifest erkrankten CRPS Typ I-Patienten untersucht. Es wurden folgende Interleukine, Selektine und Neuropeptide ausgewählt:

II.2.1 Interleukine

Interleukin-6 (IL-6):

Interleukin-6 (IL-6) ist höchst pleiotrop in seinen Wirkungen und spielt eine Rolle bei der Immunantwort, der Hämatopoese und der Entzündungsantwort [301]. Es ist heutzutage bekannt, dass IL-6 für viele Aktivitäten verantwortlich ist, die früher unter anderen (inzwischen nicht mehr gebräuchlichen) Bezeichnungen genannt worden, wie z.B.: B(C)SF-2 (B-cell stimulatory factor-2), BCDF (B-cell differentiating factor), dem 26-kDa Protein, HSF (hepatocyte stimulating factor), HPGF (hybridoma plasmacytoma growth factor), TAF (T-cell activating factor), Interferon- β_2 , Interleukin-HP1 (interleukin-haemopoietin-1), MGI-2A (macrophage-granulocyte inducer 2A), CDF (cytolytic differentiation factor) und PCT-GF (plasmacytoma growth factor). IL-6 (21 kDa) besteht aus 212 Aminosäuren und entsteht aus einem 240-Aminosäure-langem intrazellulären Precursor (wobei 28 Aminosäuren als Signalpeptid dienen)[78]. Aufgrund posttranskriptioneller Modifikationen (z.B. N- und O- Glykolysierung und Phosphorylierung) zeigt IL-6 Unterschiede im Molekulargewicht zwischen 21 bis 28 kDa [121;159;319]. Auf der Protein-Ebene ist beim Menschen eine gewisse Homologie zwischen der Aminosäuresequenz von G-CSF (granulocyte- colony stimulating factor) und IL-6 zu beobachten, die möglicherweise auf eine evolutionäre Verwandtschaft der beiden zugrunde liegenden Gene schließen lassen [134]. Das für IL-6 kodierende Gen ist beim Menschen auf dem Chromosom 7q21-p14 lokalisiert [78].

Viele Zellen, wie Fibroblasten, Endothelzellen, Keratinozyten, Monozyten, Osteoklasten, Hepatozyten, Astrozyten, Kupffer-Sternzellen, Mastzellen, aktivierte T-Zellen, sowie

Leukämiezellen und andere Tumorzelllinien synthetisieren IL-6 als Antwort auf verschiedene Stimuli [134]. Die Synthese von IL-6 wird sowohl durch virale Infektionen, als auch durch bakterielle Lipopolysaccharide ausgelöst. Die Produktion und Expression von IL-6 bildet einen Teil der Zytokin-Antwort-Kaskade. IL-1 und TNF- α , in Kombination mit IL-3, PDGF (platelet derived growth factor), GM-CSF und γ -Interferon können eine IL-6-Ausschüttung hervorrufen [325].

Unter den zahlreichen biologischen Wirkungen von IL-6 sind folgende hervorzuheben [78]: IL-6 ist wesentlich an der Regulation der humoralen und zellvermittelten Immunabwehr beteiligt. So stimuliert IL-6 den „oxidative burst“ in Monozyten und neutrophilen Granulozyten; bewirkt die terminale Differenzierung von B-Zellen in Immunglobulin-sezernierenden Plasmazellen, stimuliert die IgM- und IgG-Synthese (in den durch IL-4 und IL-5 aktivierten B-Zellen), sowie die Differenzierung von Makrophagen und die Reifung von Megakaryozyten. Ferner stimuliert IL-6 in Astrozyten die Freisetzung von NGF (nerve growth factor), wirkt fördernd auf die Proliferation der Plasmacytoma-Zellen, Hybridome und Myelome [23], ebenso wie auf die Aktivierung der T-Zellen (durch Synergismus mit IL-1) und von Thymozyten. IL-6 fördert die frühen Phasen der Hämatopoese von Blutzelleprogenitoren (gemeinsam mit IL-3, IL-4, GMCSF und MCSF), induziert die Freisetzung der Akutephaseproteine (wie C-reaktives Protein, Haptoglobin und Fibrinogen) in Hepatozyten, stimuliert die Freisetzung von ACTH aus der Hypophyse, wirkt als endogenes Pyrogen (neben IL-1 und TNF- α) und inhibiert das Wachstum einiger Zelltypen (Fibroblasten, Leukämiezellen, Lymphomzellen, Endothelzellen, Brustkrebszellen). Daneben induziert es aber Wachstum und Synthese von Keratinozyten sowie die Produktion anderer Zytokine [78]. IL-6 stimuliert seine eigene Synthese, während Glukokortikoide, Östrogene und Androgene die IL-6-Synthese hemmen [134].

Diese verschiedenen Effekte werden durch einen hoch-affinen Rezeptor vermittelt, der aus zwei Polypeptidketten (p80 und gp130) besteht. IL-6 bindet zunächst an das p80-Protein. Dieser p80-IL-6 Komplex bindet dann an das gp130-Protein, dass dann ein biologisches Signal transduziert[23;78]. Der p80-Rezeptor kommt auch in löslicher Form vor und ist im Blut als auch in Urin antreffbar[134].

IL-6 ist weiterhin einer der wichtigen Wachstumsfaktoren im Knochenmark und scheint unentbehrlich in der akuten Phase der inflammatorischen Antwort zu sein [78]. Die normalerweise messbaren Serumkonzentrationen bewegen sich in der Größenordnung von 10-40pg/ml und können beim septischen Schock bis auf 10000-20000pg/ml erhöht sein [48;168;210]. Ein erhöhter Spiegel von IL-6 wurde auch bei anderen pathologischen Situationen nachgewiesen, z.B.: bei Autoimmunerkrankungen, rheumatoider Arthritis, Castleman-Tumor, Psoriasis, mesangioproliferativer Glomerulonephritis, Kaposi-Sarkom, alkoholischer Leberzirrhose, Lymphome und Nierenkarzinome [67;122;126;214;236;282]. Aktuelle Studien zeigen auch erhöhte Werte von IL-6 bei Patienten nach stumpfem Bauchtrauma [241] oder nach Operationen an thorakoabdominalen Aortenaneurysma [87], bei Sepsis [51;178;254] und bei Aspirationspneumonie [242], sowie in posttraumatischen chronischen subduralen Hämatomen [93].

Interleukin-8 (IL-8):

Entdeckt im Jahr 1987, und erstmalig die chemotaktische Wirkung an neutrophilen Granulozyten gezeigt, charakterisiert IL-8 eine neue Klasse der Zytokine, genannt Chemokine, um ihre chemo-attraktiven Eigenschaften zu unterstreichen. IL-8 ist der Prototyp der C-C-Chemokine, einer Familie von Zytokinen bei dem die ersten beiden Cystein-Aminosäuren nebeneinander liegen [4;18;128;212]. IL-8 entsteht aus einem 99-Aminosäuren-Prekursor, der durch bestimmte Proteasen zu einem 8 kDa, 70 bis 79-Aminosäure-langen (je nach Prozessierung), nicht-glykolysierten Protein prozessiert wird. Es ist aus zwei antiparallel liegenden α -Helices und einer sechssträngigen β -Faltblattstruktur aufgebaut, wobei je eine α -Helix und drei Stränge der β -Faltblattstruktur zu einer Untereinheit des Moleküls gehören. Es handelt sich also um ein Homodimer, dessen Untereinheiten über Wasserstoffbrücken miteinander verbunden sind. IL-8 ist relativ pH-(im Bereich von pH 4 bis pH 10) und hitzestabil und hat im Vergleich zu anderen Zytokinen eine lange Halbwertszeit. IL-8 bindet an spezifische Rezeptoren, wobei low-affinity- und high-affinity-Interleukin-8-Rezeptoren zu unterscheiden sind. Die Rezeptorenzahlen sind von Zelltyp zu Zelltyp unterschiedlich (z.B. 74000-75000 auf humanen neutrophilen Granulozyten) [78;130].

Auch ist IL-8 unter einigen anderen Namen bekannt, u.a. NAP-1 (neutrophil activating peptide 1), NAF (neutrophil activating factor), GCP (granulocyte chemotactic factor), NCP (neutrophil chemotactic peptide), NCF (neutrophil chemotactic factor), MDNAP (monocyte derived neutrophil activating peptide), MDNAF (monocyte derived neutrophil activating factor), LDNAP (lymphocyte derived neutrophil activating peptide), EDNAP (endothel derived neutrophil activating peptide), FDNAP (fibroblast derived neutrophil activating protein), MOC (monocyte derived chemotaxin), TCF (T-lymphocyte chemotactic factor) [78;84;260;292].

IL-8 wird von mehreren Zellen (Endothelzellen, Hepatozyten, T-Zellen, Keratinozyten, Fibroblasten, Epithelzellen und Makrophagen, vor allem aber Monozyten) nach Stimulation mit IL-1 α , IL-1 β , IL-2, IL-3, TNF, GM-CSF oder Lipopolysacchariden gebildet. Auch kann die Synthese und Freisetzung durch Zymosan und Indometacin induziert, bzw. durch Glukokortikoide (Dexamethason, Betamethason) und Interferon- γ gehemmt werden. IL-8 wirkt chemotaktisch auf neutrophile Granulozyten und verstärkt den „respiratory burst“ in diesen Zellen. Außerdem wirkt IL-8 chemotaktisch und aktivierend auf die Lymphozyten, triggert die Histamin- und Leukotrienfreisetzung in IL-3-stimulierten basophilen Granulozyten. IL-8 ist bronchospasmolytisch und bewirkt die Freisetzung lysosomaler Enzyme und ist als Vermittler bei vielen akuten und chronischen Krankheiten beteiligt [78]. Eine Beteiligung von IL-8 bei der Psoriasis vulgaris, beim Kontaktekzem und beim ARDS (adult respiratory distress syndrome) wird diskutiert [75], als auch beim kleinzelligen Lungenkarzinom [229]. Auch in den Zellen der Chorionzotten wurden bei der Geburt stark erhöhte IL-8-Werte nachgewiesen [155]. IL-8 scheint einen entscheidenden Schritt bei der Induktion von Geburtswehen und bei der Geburtseinleitung zu spielen, indem es die Freisetzung von Prostaglandinen und Antiprostagen stimuliert. Diese Erkenntnis ist sofern interessant, da vorzeitige Wehen häufig durch Infektionen mit erhöhten Werten von neutrophilen Granulozyten verursacht werden. Auch Patienten nach stumpfem Bauch- oder schwerem Weichteiltrauma [241] oder nach Operationen an einem thorakoabdominalen Aortenaneurysma [87] und Patienten mit Sepsis [51;178] haben im Serum erhöhte Werte von IL-8. In posttraumatischen chronischen subduralen Hämatomen wurden erhöhte Werte von IL-8 gemessen [93].

Tumor Necrosis Factor (TNF):

Zur Gruppe der Interleukine gehört der Tumor Necrosis Factor (TNF)- α und TNF- β .

TNF- α ist auch bekannt unter Kachektin/Cachectin, CTX (cytotoxin), DIF (differentiation inducing factor), EP (endogenous pyrogen; ein Teil der in der älteren Literatur unter diesem Namen beschriebenen Aktivität ist auf IL-1 oder Interferon- α zurückzuführen), haemorrhagic factor, MCF (macrophage cytotoxic factor) und MCT (macrophage cytotoxin).

Synonyme für TNF- β sind Necrosin, LT (lymphotoxin), NKCF (natural killer cytotoxic factor), NKCIA (natural killer colony-inhibitory activity) und (auch wie beim TNF- α) CTX, DIF und haemorrhagic factor [101].

Unter physiologischen Bedingungen wird TNF von Makrophagen, T-Zellen und NK-Zellen nach Stimulation durch Lipopolysaccharide zusammen mit IL-1 und anderen Monokinen sezerniert. CD4⁺-Zellen sezernieren TNF- α , während CD8⁺-Zellen wenig oder kein TNF- α produzieren. Stimulierte periphere (polymorph-kernige) Neutrophile, aber auch nicht stimulierte Zellen und ebenfalls eine Reihe transformierter Zelllinien, sowie Astrozyten, glatte Muskelzellen und Fibroblasten sezernieren ebenfalls TNF. Ihre Synthese ist stimulierbar durch eine Vielzahl von Faktoren, wie u.a. Interferone, IL-1, IL-2, GM-CSF (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor), Substance P, Bradykinin, Immunkomplexe, Inhibitoren der Cyclooxygenase und PAF (platelet activating factor). Die Produktion von TNF wird u.a. durch IL-6, TGF- β , Vitamin D₃, Prostaglandin E₂, Dexamethason, Ciclosporin A und Antagonisten von PAF (platelet activating factor) inhibiert [134].

Humanes TNF- α ist strukturell ein nicht-glykosyliertes, 17 kDa großes Protein mit der Länge von 157 Aminosäuren. Es bildet Dimere und Trimere aus und ist zu ca. einem Drittel mit dem TNF- β baugleich. Neben der löslichen (extrazellulären) 17 kDa-Form gibt es eine weitere 26 kDa-Form, die als Transmembranprotein in der Zellmembran verankert ist [148]. Die 17 kDa-Form entsteht durch Prozessierung aus dem hochmolekularen, 233 Aminosäuren langen Vorläuferprotein. TNF- β ist ein 171 Aminosäure langes Protein, das Multimere ausbildet. Im Gegensatz zu dem α -Faktor

enthält TNF- β keine Disulfid-Brücken [2]. Das Gen für TNF- α und TNF- β liegt auf Chromosom 6q23-6q12 und die Regulation erfolgt auf der Transkriptions-, der Translations- und der Sekretionsebene [109].

Die **TNF-Rezeptoren** (TNF-R) sind Membranproteine, die in den meisten Zellen gefunden werden. Es gibt zwei Typen von Rezeptoren, **TNF-RI** (oder CD120a) und **TNF-RII** (oder CD120b), wovon beide TNF- α oder TNF- β binden können. Die extrazellulären Domänen der Membranrezeptoren werden nach einiger Zeit proteolytisch abgespalten und zirkulieren als lösliche (= soluble) TNF-Rezeptoren (sTNF-RI bzw. – RII) im Plasma; sie sind auch im Urin nachweisbar. In Abhängigkeit von der Produktion von TNF- α und TNF- β werden diese Rezeptoren gebildet und sind leichter nachzuweisen als TNF- α und – β [56;151;242;248]. sTNF-RI und sTNF-RII werden entsprechend ihrer molekularen Masse auch p75 und p55 genannt. Die extrazelluläre Domäne der beiden TNF-R besitzen Homologie von 30% auf der Ebene der Aminosäuresequenz, während die zytoplasmatischen Anteile sehr unterschiedlich sind [263]. Die sTNF-R stabilisieren zirkulierendes TNF und verlängern so die Halbwertszeit des Zytokins im Serum [230].

Die Wirkung von TNF- α zeigt ein weites Spektrum an biologischen Aktivitäten. In vivo ist es für vielfältige Veränderungen im Endothel verantwortlich. Es dämpft antikoagulatorische Mechanismen und begünstigt thrombotische Ereignisse und spielt somit in pathologischen Prozessen wie Venenthrombose, Arteriosklerose, Vaskulitis und disseminierter intravasaler Gerinnung eine wichtige Rolle. TNF- α wirkt stark chemotaktisch auf Neutrophile und verstärkt deren Adhärenz. Obwohl TNF- α in vitro das Wachstum von Endothelzellen stark hemmt, ist es in vivo ein starker Angiogenese-Faktor [92]. TNF- α ist für die normale Immunantwort notwendig; eine Überexpression führt jedoch zu pathogenen Effekten [41]. So ist TNF- α der Hauptmediator für die bei Tumorpatienten beobachtete Kachexie (deswegen Cachectin). Es verursacht eine Zytolyse oder eine Zytostase vieler Tumorzelllinien in vitro (anti-tumorale Wirkung; Synergismus mit Interferon), verstärkt die Phagozytose und Zytotoxizität von PMN (polymorphkernigen Neutrophilen) und moduliert die Expression vieler Proteine, u.a. c-fos, c-myc, IL-1 und IL-6 [110]. Ferner wirkt TNF als endogenes Pyrogen, stimuliert zentral die Auslösung von Fieber, stimuliert die Kollagenase-Aktivität (Kollagenase Typ IV/MMP-9) [7] und die Prostacyclin-Synthese, sowie die PGE₂-Synthese in Synovialzellen, stimuliert die Osteoklasten und damit die Knochenresorption, hemmt die

Bildung neuen Knochenmaterials, induziert die Synthese von Akutphasenproteinen [79;134].

TNF- β wirkt auf eine Vielzahl von Zellen. In Fibroblasten induziert der Faktor die Synthese der koloniestimulierenden Faktoren, z.B. GM-CSF, G-CSF, sowie IL-1, Kollagenase und Prostaglandin E₂. Auf zahlreiche Tumor-Zellen hat TNF- β eine zytolytische oder zytostatische Wirkung. In neutrophilen Granulozyten wird die Produktion von Sauerstoffradikalen induziert; außerdem wirkt der Faktor chemotaktisch und erhöht sowohl die Phagozytose als auch die Adhäsion dieser Zellen. Obwohl TNF- β an die gleichen Rezeptoren bindet wie TNF- α , ist TNF- β nicht an der Ausbildung eines Endotoxin-Schocks beteiligt [307]. Wegen seiner proliferationsfördernden Wirkung auf Fibroblasten spielt TNF- β wahrscheinlich in vivo eine Rolle bei der Wundheilung. Die hämorrhagische Nekrose von zahlreichen Tumoren in vivo beruht wahrscheinlich auf der Fähigkeit von TNF- β , das Wachstum von Endothelzellen zu hemmen und als Anti-Angiogenese-Faktor zu wirken.

Als Entzündungsparameter spielt TNF- α eine wichtige Rolle. Bei einer bakteriellen Meningitis sinkt z.B. nach erfolgreicher antibiotischer Behandlung der TNF- α -Spiegel im Liquor signifikant [231]. Bei Patienten, die an einer chronisch progressiven multiplen Sklerose (MS) erkrankt sind, werden im Liquor höhere TNF- α -Spiegel nachgewiesen als bei Patienten mit einem stabilen Verlauf. TNF- α könnte zur Verschlechterung der MS beitragen [274]. Auch ist TNF- α ebenfalls ein Parameter für den Grad entzündlicher Darmerkrankungen wie dem Morbus Crohn oder der Colitis ulcerosa. Bei einer akuten Entzündung sind stark erhöhte TNF- α -Werte im Blut nachweisbar [44].

Erhöhte Werte von sTNF-RI und sTNF-RII zeigen aktuelle Studien bei Patienten mit Guillain-Barre-Syndrom [250], Rückenmarksverletzungen [235], nach Herzinfarkt [190], nach Koronar-Bypass-Chirurgie [314], Erkrankungen aus dem rheumatischen Formenkreis [5], bei Sepsis [51;218], bis hin zum Multiorganversagen [239]. Bei Mäusen mit einer Defekt von sTNF-RI und sTNF-RII wurden weniger Abstoßungsreaktionen von alloplastischen Gefäßmaterial beobachtet im Vergleich zu gesunden Mäusen [291]. In einer anderen Studie an Mäusen zeigte Petelin et al. auch erhöhte Werte von sTNF-RI und sTNF-RII [242]. Ratten, denen lumbale Spinalnerven ligiert wurden, zeigten eine

vorübergehende Hochregulierung von sTNF-RI und sTNF-RII in den betroffenen und den (nicht-ligierten) benachbarten Hinterhornanglien [259].

II.2.2 Selektine

E-Selektin:

Das Glykoprotein E-Selektin (Endothel-Selektin) oder auch ELAM-1 (endothelial leucocyte adhesion molecule-1) oder LECAM-2 (lectin EGF complement regulatory cell adhesion molecule-2) genannt, gehören zu den Selektinen, einer Familie der Adhäsionsmoleküle [125;185]. Zusammen mit LECAM-1 (lectin EGF complement regulatory cell adhesion molecule-1 =L-Selectin) und GMP-140 (granular membrane protein 140 =P-Selectin) spielt E-Selectin den initialen Vermittler zwischen den Interaktionen von Leukozyten und Thrombozyten mit den Endothelzellen [277;306]. Jedes dieser Selektine erkennt spezifische Kohlenhydratsequenzen auf Leukozyten oder dem Endothel. Diese Kohlenhydratketten sind für die Andockung gut geeignet, da sie lang ausgestreckt sind, so dass die Leukozyten, die den entsprechenden Rezeptor aufweisen, eingefangen werden [201].

Die molekulare Struktur des extrazellulären Anteils aller Selektine besteht aus einer aminoterminalen C-Typ Lektindomäne, die spezifisch an die Kohlenhydratliganden bindet. Dann folgt eine EGF-ähnliche Domäne (epidermal growth factor-like) und danach eine repetitive Domäne (im Falle von E-Selektin) mit 6 kurzen übereinstimmenden Wiederholungen. Die Transmembran-Domäne des Moleküls endet in einem kurzen zytoplasmatischen Schwanz.

E- und S-Selektine leiten somit PMN-Zellen (=polymorphonuclear cells) zu den Entzündungsgebieten und stellen anfangs eine lockere Anhaftung mit der Endothelschicht her. Das E-Selektin geht dann eine feste Verbindung mit einem sialysierten LewisX Oligosaccharid (sLe^x) auf den Leukozyten ein. Andere mögliche Liganden für die Lektindomäne des E-Selektins wären sialylierte fukolysierte Laktosaminoglykane [91;237]. E-Selektine werden nach Aktivierung durch Zytokine (u.a. IL-8, MCP 1, MCP 2 und Rantes) von Endothelzellen synthetisiert und exprimiert. Die anfängliche lockere Bindung (durch u.a. Mac-1, LFA-1, ICAM-1) ist eine wichtige Voraussetzung für die Aktivierung von Immunzellen, da die Leukozyten das Endothel auf spezifische Auslösefaktoren absuchen können, welche zu einer Aktivierung (C_{5a}, Leukotrien B₄) der Leukozyten und damit zu einer Auswanderung, zwischen zwei

Endothelzellen hindurch (Diapedese) durch die Gefäßwand in entzündete Gewebe führen [177;186]. Im Gegensatz zum P-Selektin wird E-Selektin in den ersten 2-4 Stunden nach Aktivierung am stärksten exprimiert. Binnen den nächsten 24-48 Stunden wird E-Selektin wieder von der zytoplasmatischen Membran eliminiert und in die Zirkulation freigesetzt. Die zirkulierende oder lösliche Form (sE-Selektin, „s“ für soluble) dieses Selektins übt chemotaktische Signale auf neutrophile Granulozyten aus und aktiviert zusätzlich Integrine auf zirkulierenden Leukozyten und unterstützt somit auch die Migration dieser Leukozyten ins entzündete Gewebe.

Erhöhte sE-Selektinwerte finden sich u.a. bei allergischen Reaktionen. Der transiente Influx der neutrophilen Granulozyten in den Respirationstrakt auf ein inflammatorisches Geschehen hin, wird vermutlich durch E-Selektine vermittelt [223]. Bei der Entstehung akuter Atemwegsentzündungen wird eine funktionelle Rolle diesem Molekül zugeschrieben [111]. Zusätzlich spielt E-Selektin eine besondere Bedeutung in der Anfangsphase der allergischen Kontaktdermatitis [45]. E-Selektin scheint auch eine Rolle bei der Pathogenese eines MOF (multi organ failure) während des septischen Schocks zu spielen [82;94;195;224;252]. Bei der Riesenzellarteriitis und bei der Polyarteriitis nodosa, sowie bei der graft-versus-host-disease und bei Darmerkrankungen sind signifikant erhöhte sE-Selektin-Spiegel gemessen (im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe) [164]. Aktuelle Studien zeigen erhöhte Werte von sE-Selektin im Serum bei Patienten mit einer aktiven Lungentuberkulose [221], bei Patienten mit Meningokokkensepsis [254], bei Patienten mit einem kleinzelligen Bronchialkarzinom [138], bei Patienten nach einer Lungenembolie [135] und bei Diabetikern mit Mikroangiopathie [323]. Frühgeborene, die im Rahmen eines IRDS (infant respiratory distress syndrome) eine Bronchopulmonale Dysplasie entwickelten, hatten in einer Studie signifikant erhöhte sE-Selektinwerte in arteiellen Blutplasma. Bei diesen Frühgeborenen sanken die sE-Selektinwerte unter einer Therapie mit Dexamethason [20].

L-Selektin:

L-Selektin oder auch LECAM-1 (leucocyte-endothel cell adhesion molecule-1), MEL-14, LAM-1, LEU-8, TQ1, LEC.CAM-1, DREG.56 genannt, gehört ebenfalls zur Selektin-Familie der Adhäsionsmoleküle [125;185]. Zusammen mit ELAM-1 (E-Selektin) und

GMP-140 (P-Selektin), vermitteln die L-Selektine den initialen Kontakt zwischen den Leukozyten mit den Endothelzellen [306].

Der extrazelluläre Anteil ist dem E-Selektin sehr ähnlich, bis auf dass nach der EGF-ähnlichen Domäne zwei (anstatt sechs) kurze, übereinstimmende Wiederholungen in der repetitiven Domäne folgen (short consensus repeats = SCR).

Wie beim E-Selektin werden die PMN-Zellen (=polymorphonuclear cells) zu den Entzündungsherden geleitet und stellen anfangs eine lockere Bindung her. Das L-Selektin in diesem Falle ist für das „rolling“ (=Rollen) auf der Endothelschicht verantwortlich [295]. Die Verbindungspartner der festen Adhäsion tragen eine negative Ladung, möglicherweise eine Sialinsäure und/oder ein Sulfat und es enthält wahrscheinlich Mannose und Fucose [91;237]. Zusätzlich kann L-Selektin mit ELAM-1 (=E-Selektin) auf den Endothelzellen interagieren. L-Selektin ist im wesentlichen auf den meisten Leukozyten (PMN's, Monozyten, Lymphozyten) exprimiert in einer scheinbar funktionellen Form [306;326]. Es wird benötigt um Lymphozyten in postkapillären endothelialen Venolen der peripheren Lymphknoten zu binden (und dient daher als Lymphozyten-Rezirkulations-Rezeptor) und neutrophile Granulozyten zu den Entzündungsherden zu locken [237]. Wenn neutrophile Granulozyten aktiviert werden, wird L-Selektin durch proteolytische Spaltung nahe der „transmembrane span“ ausgeschüttet [152]. Lymphozyten und auch Monozyten können nach Aktivierung L-Selektin abspalten, wenn auch deutlich langsamer. TNF, IL-8, GM-CSF, Komplement C5a und fMLP können so eine Aktivierung bewirken [158;279]. Die Form von zirkulierendem sL-Selektin („s“ für soluble = löslich) ist funktionell aktiv und höchste Konzentrationen können sogar die Anheftung der Leukozyten an das Endothel verhindern [280]. Die Hauptquelle für sL-Selektin im Serum scheinen Gewebe-gebundene Leukozyten zu sein.

Erhöhte sL-Selektin Konzentrationen im Serum kommen bei HIV-infizierten Patienten [280], beim IDDM (=insulin-dependent diabetes mellitus) [182], bei Sepsis [162;280], bei der CLL (=chronische lymphatische Leukämie), der Haarzellenleukämie, dem Mantelzell-Lymphom [219] und bei polytraumatisierten Patienten [94;278], ebenso wie nach chirurgischen Eingriffen [275].

Bei neonatalen bakteriellen Infektionen exprimieren die Lymphozyten (aus Nabelvenenblut) beträchtlich weniger L-Selektin, unabhängig vom Gestationsalter, Geburtsgewicht, Nabelarterien-pH, Hämatokrit, Leukozytenanzahl, absolute neutrophile Granulozytenzahl, CRP-Spiegel oder Fieber der Mutter [50]. Beim Kawasaki-Syndrom sind auch erniedrigte L-Selektinwerte festgestellt worden [280]. Auch in der BAL (=Bronchoaleolar Lavage)-Flüssigkeit ist nach Provokation mit Allergenen, die Expression von L-Selektin auf den eosinophilen Granulozyten herunter geregelt [213]. Bei der tiefen Venenthrombose wird vermutet, dass via L-Selektin Lymphozyten an bestimmten Stellen in den Venen anhaften und als Orte für die Initiation von Thromben dienen [172]. Patienten nach kardiopulmonaler Bypass-Chirurgie entwickeln ein akutes post-operatives „capillary leak“, infolge endothelialer Verletzungen und zugefügt durch adhärenente neutrophile Granulozyten. Bei diesen Patienten ist das L-Selektin (bei geringer Anzahl von PMN's, welche vermutlich für den Endothelschaden verantwortlich sein könnten) stark reduziert [90]. Frühgeborene, die im Rahmen eines IRDS (infant respiratory distress syndrome) eine Bronchopulmonale Dysplasie entwickelten, hatten in einer Studie signifikant erhöhte sL-Selektinwerte in arteiellen Blutplasma. Bei diesen Frühgeborenen sanken die sL-Selektinwerte unter einer Therapie mit Dexamethason [20]. Patienten, mit einer aktiven Lungentuberkulose haben auch erhöhte Konzentrationen von sL-Selektin im Serum [221], ebenso wie Patienten mit Rheumatoider Arthritis (RA) und progressiver systemischer Sklerose (PSSc) [14].

P-Selektin:

P-Selektin, auch als CD62, GMP-140 (granular membrane protein 140), LECAM-3 oder PADGEM (platelet-activation-dependent granule external membrane protein) bekannt, gehört zur Selektin-Familie der Adhäsionsmoleküle [125]. Es dient als Rezeptor, der die Bindung von Leukozyten an aktivierte Thrombozyten und Endothelzellen unterstützt und scheint eine wichtige Rolle sowohl in hämostasiologischen als auch inflammatorischen Prozessen zu spielen [220].

P-Selektin ist in Membranen der α -Granula der nicht-stimulierten Thrombozyten gespeichert und wird an die Zelloberfläche transportiert, sobald der Thrombozyt aktiviert wird [26;285]. Auch kommt P-Selektin in den Endothelzellen (in den Membranen der Weibel-Palade Körperchen) und den Megakaryozyten vor. Nach Stimulation steigt die

Konzentration von P-Selektin an der Zelloberfläche sehr schnell an, fällt aber rasch wieder auf basale Spiegel ab [98;116].

Das P-Selektin ist ein hoch glykolysiertes 140 kDa Protein [146]. Wie auch die anderen Selektine, enthält P-Selektin ein N-terminale Ca^{2+} -abhängige Lektindomäne und eine EGF-ähnliche Domäne, sowie eine repetitive Domäne aus 9 übereinstimmenden Wiederholungen und einer Transmembran-Domäne und einem kurzen zytoplasmatischen Schwanz.

Das humane Gen für P-Selektin ist auf dem Chromosom 1q21-24 lokalisiert [311]. P-Selektin ist ein Rezeptor für neutrophile Granulozyten und Monozyten, der Oligosaccharidstrukturen auf seinen Zielzellen erkennt [97;112;183;220].

Die physiologische Rolle des P-Selektins liegt wahrscheinlich in der initialen Adhäsion der Leukozyten während der akuten Inflammation an die aktivierten Endothelzellen. Es arbeitet vermutlich mit dem E-Selektin zusammen um neutrophile Granulozyten und Monozyten früh an die Stätte der Inflammation zu locken. Die lösliche im Serum und Plasma zirkulierende sP-Selektin Form („s“ für soluble = löslich) wird als proteolytisches Fragment oder möglicherweise auch als lösliche Splice-Variante, bei der die Transmembran-Domäne fehlt, freigesetzt [145].

Erhöhte sP-Selektin Konzentrationen wurden beim ARDS (adult respiratory distress syndrome), ALI (acute lung injury) [222], gram-negativen septischen Schock [195], Thrombosen [320] und rheumatoider Arthritis gefunden. Auch bei malignen Zellen wurde gezeigt, dass sie Rezeptoren für P-Selektin exprimieren, was darauf hindeuten könnte, dass P-Selektin eine wichtige Rolle in der Tumorentstehung und Metastasierung spielt [203]. Patienten nach einer Lungenembolie haben in einer Studie erhöhte sP-Selektin Konzentrationen im Serum [135]. Bei Diabetikern mit Mikroangiopathie [323] und bei polytraumatisierten Patienten [94;278], ebenso wie Patienten mit einer aktiven Lungentuberkulose [221] sind auch erhöhte Konzentrationen von sP-Selektin im Serum gemessen worden.

II.2.3 Neuropeptide

Substance P (SP):

Substance P ist ein 11 Aminosäuren-langes Peptid und entsteht aus der Abspaltung eines größeren Precursor-Moleküls. Es ist ubiquitär verbreitet im zentralen und peripheren Nervensystem, im Gastrointestinaltrakt und im endokrinen Gewebe. Korrespondierend zu seiner Präsenz in mehreren Geweben hat Substance P auch sehr unterschiedliche Wirkungen. Zum Beispiel vermittelt Substance P als exzitatorischer Neurotransmitter im Hinterhorn des Rückenmarks Schmerz, während es im Vorderhorn des Rückenmarks die Renshaw-Zellen hemmt [12;54;170;233;304].

Substance P gehört zu der Gruppe der Tachykinine, welche sich durch eine bestimmte Carboxy-terminale Sequenz auszeichnen, der einige biologische Funktionen zugrunde liegen. Dazu zählen (nach einheitlicher Nomenklatur) neben (der am häufigsten vorkommenden) Substance P, auch Neurokinin A (alte Bezeichnung: Substance K, SK), Neuropeptide K, Neuropeptide γ , Neuropeptide B (früher: Neuromedin K), Physalaemin und Eledoisin.

Es wurden 3 Precursor-Proteine für Substance P identifiziert, nämlich α -, β - und γ -Preprotachykinin A. Diese 3 mRNAs entstehen durch alternatives Splicing aus einem einzigen Gen, dem Preprotachykinin A [169;226;227].

NK1, NK2 und NK3 sind 3 Tachykinin-Rezeptoren, jedes von einem anderen Gen kodiert. NK1 hat die größte Affinität zu Substance P, NK2 zu Neurokinin A und NK3 zu Neurokinin B [211;312]. Die Rezeptoren gehören zur Gruppe der mit G-Proteinen gekoppelten Rezeptoren (via Phosphatidylinositol und Ca^{2+} -Regulation) [176].

Substance P nimmt Einfluss auf den Hypophysenvorderlappen an mehreren Stellen der Hypothalamisch-Hypophysären-Achse. So ist Substance P in den neuronalen Afferenzen zum Hypothalamus, den neuroendokrinen Zellen des Hypothalamus, der hypothalamischen Interneurone, der Eminentia mediana, den Nervenfasern im Hypophysenvorderlappen und in den Zellen des Hypophysenvorderlappens nachweisbar [11;46;144;150;184].

In einer Anzahl von Studien konnten Hinweise für einen Einfluss der Tachykinine im Rahmen von Entzündungsprozessen gefunden werden. Substance P wird aus den peripheren Nervenendigungen freigesetzt und trägt vermutlich mit zur Entstehung von rheumatoider Arthritis bei. Bei Inkubation mit Substance P bildeten die Synovialzellen mehr Prostaglandin E₂ [204]. Tachykinine, vor allem Substance P, tragen zu entzündlichen Lungenerkrankungen und Atemwegs-Hyperaktivität bei, gezeigt an der Auslösung von experimentellem Asthma. Capsaicin (Neurotoxin) fördert die Freisetzung von Tachykininen aus den Nervenendigungen und fördert die Kontraktion der glatten Trachealmuskulatur über die NK1- und NK2-Rezeptoren [49;80;238]. Insgesamt modulieren die Tachykinine die Immunantwort durch ihre Beeinflussung der Proliferation von Endothelzellen, glatten Muskelzellen und Fibroblasten und durch ihren Einfluss auf Mastzellen, Makrophagen, Monozyten und T-Zellen (Sekretion von Interleukin-1 und -6, sowie TNF- α) [49;238]. Die tägliche verdünnte Verabreichung von Capsaicin auf die Haut von Patienten mit schmerzhaften diabetischen Neuropathien zeigte analgetische Effekte. Nicht alle sensorischen Modalitäten wurden verbessert, aber etwa die Hälfte der Diabetes-Patienten mit unkontrollierbaren Schmerzen profitierten von dieser Behandlung [52].

Somit lässt sich zusammenfassend sagen, dass Substance P maßgeblich an der Schmerzentstehung, dem flush und dem capillary leak mit Ödembildung beteiligt ist.

Calcitonin gene-related peptide (CGRP):

Die Calcitonin-Gen Familie besteht aus vier Genen (CALC-I bis IV), welche auf Chromosom 11 (CALC-I bis III) und auf Chromosom 12 (CALC-IV) lokalisiert sind. Die m-RNAs dieser Gene kodieren beim Menschen mehrere Peptide u.a. Calcitonin (CT), Calcitonin gene-related peptide (CGRP), Procalcitonin (ProCT), N-Procalcitonin (nProCT), Katalcalcin (KAT), calcitonin carboxy-terminal peptid II (CCP-II), procalcitonin gene-related peptide (proCGRP), N-procalcitonin gene-related peptide (nProCGRP) und Amylin [24;61;127;322].

Beim Menschen existieren zwei sehr ähnliche Formen von CGRP: CGRP-I (oder - α ; aus dem CALC-I Gen) und CGRP-II (oder - β ; aus dem CALC-II Gen) [6;283]. CGRP-I

besteht aus 37 Aminosäuren und unterscheidet sich beim Menschen vom CGRP-II nur durch 3 Aminosäuren. Calcitonin und CGRP-I können beide von ein und derselben Zelle exprimiert werden, allerdings ist eine Bevorzugung für Calcitonin oder CGRP-I gewöhnlich, abhängig vom Zelltyp. So wird in den C-Zellen der Schilddrüse hauptsächlich Calcitonin und in Nervenzellen CGRP-I gebildet [316]. Im allgemeinen werden CGRP-I und CGRP-II als Neuropeptide in einigen Hirnregionen, in Hirnnerven, Ganglien (v.a. der Hinterhörner), Rückenmark, sowie peripheren Nerven angetroffen. Im Gastrointestinaltrakt findet man CGRP im Plexus myentericus und in neuroendokrinen Zellen. Ansonsten gibt es CGRP auch in der Hypophyse, im Nebennierenmark, im Pankreas und in Lungennerven. Die Injektion in das Ventrikelsystem des Gehirns verursacht eine Erhöhung der zirkulierenden Noradrenalin Spiegel im Plasma, die von einer Tachykardie und einem erhöhten Blutdruck begleitet wird, wohingegen die periphere Injektion eine Tachykardie mit einem Blutdruckabfall verursacht. Die intravenöse Verabreichung von menschlichem CGRP bei freiwilligen Versuchspersonen führt zu einer starken peripheren Vasodilatation mit einem Blutdruckabfall, einer Tachykardie und erhöhten Katecholaminwerten. CGRP führt weiterhin zu einer Senkung der Magensäure- und Pepsinsekretion und des Hungergefühles, die von einer länger andauernden Senkung der zirkulierenden Spiegel von Gastrin, gastrischem inhibitorischem Peptid, Glukagon und Neurotensin begleitet werden. Erhöhte Werte sind sowohl bei Patienten mit kleinzelligem Bronchial-Karzinom [154], als auch bei etwa 50% der Patienten mit medullären Schilddrüsen Karzinomen nachzuweisen [102;318]. Bei Ratten hemmt CGRP direkt die Osteoklasten und somit die Knochenresorption [105;324]. Capsaicin, ein Neurotoxin (aus scharfen Pfeffer) entleert CGRP-Speicher. Im allgemeinen ist CGRP zusammen mit Substance P lokalisiert und oft wird es auch mit Somatostatin, Galanin, VIP (vasoactive intestinal peptide) oder CCK (Cholezystokinin) gefunden [68]. Diese Assoziation mit anderen Peptiden hat funktionelle Bedeutung. So bewirken Substance P und CGRP synergistisch mit anderen Neurokininen eine kapilläre Leckage und fördern ein inflammatorisches Geschehen. Experimentell verabreichtes CGRP hat unterschiedliche Effekte u.a. Flush (Errötung) der Haut (in Verbindung mit peripherer arterieller Vasodilatation), Hypotonie, chronotrope und inotrope kardiale Wirkungen, Kontraktion der glatten Darmmuskulatur und Hemmung der glatten Muskulatur des Uterus und Vas deferens [68;105;123;131]. Die heftige Vaso-relaxierende Wirkung wird zum Teil durch cAMP-abhängige Mechanismen vermittelt. Auch für die physiologische Kontrolle des Blutdruckes ist die Freisetzung von CGRP aus

Gefäß-Nervenendigungen von großer Bedeutung [47]. In vitro Studien zeigten einen Einfluss auf die Regulierung von Lymphozytenfunktionen [296]. Bei Säuglingen mit chronischen Lungenerkrankungen sind die CGRP-enthaltenen neuroendokrinen Zellen vermehrt [147]. So erzeugt CGRP u.a. möglicherweise die charakteristischen Zeichen eines Asthma bronchiale wie Bronchokonstriktion und Schleimhautödem. Aktuelle Studien zeigen erhöhte Werte von CGRP in der betroffenen Mundschleimhaut bei Ratten mit Entzündungen im Mund- und Rachenraum [76;207]. In einer anderen Studie an Ratten verursachte die intradermale Injektion von Capsaicin eine Allodynie und Hyperalgesie [290]. Die intraplantare Injektion des Cyclooxygenasehemmers Ketorolac verringerte die Konzentration von CGRP im Hinterhorn von Ratten, denen der N. Ischiadicus partiell durchtrennt worden ist. Ma und Eisenach vermuten daher das eine Überproduktion von Prostaglandinen (insbesondere PG E₂) eine wesentliche Ursache des neuropathischen Schmerzes ist [209].

Neuropeptide Y (NPY):

Neuropeptide Y (auch NPY, Neuropeptide γ oder Neuropeptide Tyrosin genannt) besteht aus 36 Aminosäuren und gehört zu der PP- (pancreatic polypeptide) und der PYY-Familie (peptide YY) [81]. Das Pankreatische Polypeptid (PP) wird von den sogenannten PP-Zellen gebildet, die überwiegend in den Langerhans'schen Inseln des Pankreaskopfbereiches lokalisiert sind. Zusammen mit dem in endokrinen Zellen des Darmes gebildeten Peptiden YY (PYY) und dem Neurotransmitter/Neuromodulator Neuropeptid Y (NPY), die Strukturverwandschaft aufweisen, bildet es eine eigenständige Familie [10;270]. Neuropeptide Y wird in Organen des sympathischen Grenzstrangs (Nebennierenmark, Ganglien), aber auch in gastrointestinalen Neuronen synthetisiert. Dort werden im tierexperimentellen Versuch die NPY-Speicher vollständig entleert, wenn neurotoxisches 6-Hydroxydopamin verabreicht wurde, das auch die Katecholamin-enthaltenen Neurone zerstört. Daher ist NPY in der extrinsischen adrenergen Innervation vorhanden und wird teilweise zusammen mit Katecholaminen gespeichert. NPY und zirkulierendes PYY haben eine ähnliche Wirkweise und benutzen vermutlich denselben Rezeptor. Nach Freisetzung in die paraventriculären Kerne des Hypothalamus, stimulieren beide stark die Nahrungsaufnahme. NPY ist ein starker Vasokonstriktor[58], hemmt Darmflüssigkeitproduktion und entspannt glatte Muskulatur [85;180]. Auch bei Entzündungen in der Mundhöhle sind bei Ratten im entzündeten Gewebe erhöhte

Konzentrationen von NPY nachgewiesen [207]. In einer aktuellen Studie von Lin et al. konnte nach einer intradermalen Injektion von Capsaicin die daraufhin einsetzende Rötung in ihrer Dauer verlängert werden, bei den Ratten, die mit einem NPY-Agonist vorbehandelt worden sind [196].

III. Fragestellung

Das CRPS stellt, obwohl es eine häufige Komplikation nach Traumen und Operationen im Bereich der Extremitäten ist [3;28;40;303], ein schwer fassbares Krankheitsbild dar [13;34;36;63;289;303;305]. Die Pathophysiologie wird kontrovers diskutiert, wobei vor allem zwei unterschiedliche Theorien propagiert werden. Zum einen wird eine Dysfunktion des Sympathischen Nervensystems [21;34;36;69;71;74;139;140;143;202] und zum anderen eine entzündliche Ursache (neurogene Inflammation) [117;287-289;303] diskutiert. Obwohl Sudeck die inflammatorische Komponente der Erkrankung bereits vor etwa einem Jahrhundert beschrieb [287-289], wurden ihrer pathophysiologischen Grundlage erst in den Neunziger Jahren wieder Bedeutung geschenkt [107;108;234;300;303].

Ziel der Arbeit war es die inflammatorischen Komponenten beim CRPS zu untersuchen. Um die Frage zu beantworten, ob es systemische oder lokale Zeichen für ablaufende Entzündungsvorgänge gibt, wurden bestimmte Entzündungsparameter im seitengetrenten Venenblut bei manifest erkrankten CRPS Typ I-Patienten untersucht und diese mit einer gesunden Kontrollgruppe verglichen.

Um ein möglichst breites Spektrum von Entzündungsvorgängen erfassen zu können, wurden neben der Leukozytenanzahl und dem C-reaktivem Protein (CRP) einige Interleukine, Selektine und Neuropeptide ausgewählt, die u.a. bei der inflammatorischen Antwort des Körpers eine wesentliche Rolle spielen. Interleukin-6 (IL-6) wurde ausgewählt, da es u.a. bei der Regulation der zellvermittelten Immunantwort mitwirkt, die Freisetzung von Akut-Phase-Proteinen bewirkt und ein Marker für eine systemische Inflammation ist. Als weitere systemische Entzündungswerte wurden die Leukozytenanzahl und das C-reaktive Protein bestimmt. Interleukin-8 (IL-8) wirkt u.a. chemotaktisch auf neutrophile Granulozyten, Monozyten und Lymphozyten und triggert die Histaminfreisetzung aus den basophilen Granulozyten. TNF verursacht, neben der Zytolyse oder Zytostase vieler (Tumor-)Zelllinien, Endothelveränderungen und wirkt auf die Koagulation, als auch auf die Chemotaxis der neutrophilen Granulozyten, verstärkt deren Zytotoxizität und moduliert die Expression vieler Proteine. Neben dem IL-6, sind IL-8 und lösliche TNF-Rezeptoren weitere Marker für eine unspezifische Inflammation. Zudem sind lösliche Selektine (sE-, sL- und sP-Selektine) maßgeblich bei der

Zelladhäsion und der Migration der Leukozyten ins Entzündungsgebiet beteiligt und wurden daher bei den Patienten und den Kontrollpersonen untersucht.

Die Neuropeptide (Substance P, Neuropeptide Y und Calcitonin gene-related Peptide) können als Transmitter am Schmerzgeschehen, der Rötung und dem capillary leak mit Ödembildung beteiligt sein. Letztere sollten untersucht werden, um Hinweise für eine neurogene Inflammation zu finden.

Das Studiendesign sah vor, prospektiv Patienten mit klinisch manifestem CRPS in Hinblick auf die Serumkonzentration der genannten Parameter zu untersuchen. Dabei sollten jeweils 2 Blutproben seitentrennt aus dem Cubitalvenenblut abgenommen werden, um etwaige Seitenunterschiede in der Konzentration bestimmter Parameter zu erfassen.

Das Kontrollkollektiv wurde von einer gesunden alters- und geschlechtsentsprechenden Gruppe gebildet und mit der Patientengruppe verglichen.

IV. Material und Methoden

IV.1 Krankengut und Kontrollkollektiv

Das Krankengut umfasste Patienten, die vom 05. 10.1999 bis 17.05.2002 in der Chirurgischen Klinik und Poliklinik der Universität München, Klinikum Großhadern ambulant sowie stationär zur Vorstellung kamen.

Zu den Einrichtungen der Chirurgischen Klinik gehören die Chirurgischen Polikliniken A und B sowie 9 Stationen (Notaufnahmestation, Traumatologie, Intensivstation, Gefäßchirurgie, Thoraxchirurgie, Transplantationschirurgie, 2 Stationen für Allgemeine Chirurgie und eine Privatstation). Insgesamt verfügt die Chirurgische Klinik über 211 Betten. Insbesondere die Abteilung für Traumatologie, die Chirurgische Poliklinik A und die Abteilung für Hand- und Mikrochirurgie haben zur Rekrutierung der Patienten beigetragen.

Außerdem wurden Patienten, die aus der Klinik für Physikalische Medizin, Klinikum Großhadern und aus der Abteilung „Schmerzambulanz“ der Klinik für Anästhesiologie, Klinikum Großhadern konsiliarisch zur Behandlung überwiesen wurden, in die Studie mit aufgenommen.

Das Kollektiv der Kontrollpersonen wurde gebildet aus gesunden Angestellten des Klinikums Großhadern (Ärzten, Pflegepersonal, Physiotherapeuten), aus gesunden Besuchern von Patienten, die mit diesen nicht in einem verwandtschaftlichen Verhältnis standen sowie aus gesunden Studenten verschiedener Fakultäten der Ludwig-Maximilians-Universität, München.

IV.2 Einschlusskriterien und Klassifizierung

Die Diagnose „complex regional pain syndrome“ (CRPS) wurde auf der Grundlage einer detaillierten klinischen Untersuchung (siehe Anlage 1: Erhebungsbogen) und Anamneseerhebung gestellt.

Initial musste ein auslösendes Ereignis vorgelegen haben wobei neben Traumen, Operationen oder Entzündungen auch viszerale Läsionen berücksichtigt wurden [16;36;96;303]. Als Ausschlußkriterium wurde jedoch eine klinisch manifeste Nervenläsion angesehen [32;281]. In Anlehnung an das 1991 im Rahmen des IV. World Congress on Pain (IASP) publizierte Konsensuspapier zur Diagnostik der sympathischen Reflexdystrophie (SRD) wurde das Auftreten von autonomen, motorischen und sensiblen Störungen als wesentliches Kriterium für die Diagnose einer SRD festgelegt. Besondere Bedeutung wurde der charakteristischerweise distal generalisierten, handschuh- bzw. sockenförmigen Lokalisation der Symptome beigemessen, wobei es typischerweise auch zu einer Ausbreitung in durch die Läsion primär nicht betroffenen Körperteile kommt [33;34;37;140;143].

Im Jahr 1993 hat die IASP das Krankheitsbild neu und umfassend definiert: somit ist CRPS ein Schmerzsyndrom, dass sich nach einem schmerzhaften Ereignis entwickelt, mit einem Spontanschmerz, der in seiner Ausbreitung nicht dem Versorgungsgebiet eines einzelnen Nerven entspricht und in seiner Stärke der vorausgegangenen Noxe nicht adäquat erscheint. Zusätzlich bestehen oder bestanden im schmerzhaften Bereich Zeichen für ein Ödem, abnormalen Blutfluss und abnormale Sudoraktivität. Und das Syndrom ist nicht durch andere Ursachen zu erklären.

Der Schmerz als die dominierende sensible Komponente sollte tief und diffus im distalen Bereich der betroffenen Extremität empfunden worden sein, nicht limitiert auf das Versorgungsgebiet eines Nerven, mit einer Intensitätszunahme bei Orthostase. In keiner Hinsicht durfte er durch die ursprüngliche Verletzung in seinem Ausmaß erklärt werden. Ferner fanden Veränderungen der Hautästhesie und -algesie Beachtung.

Motorische Störungen im Sinne einer Verminderung der „active range of motion“ (AROM) und groben Kraft sowie Tremor waren diagnostisch relevant.

Unter den autonomen Veränderungen wurden insbesondere das distal generalisierte Ödem und die seitendifferente Hauttemperatur als Zeichen einer abnormen Regulation der Hautdurchblutung als richtungsweisende Kriterien erachtet. Eine sowohl zu warme als auch zu kalte betroffene Extremität (Temperaturdifferenz $>1^{\circ}\text{C}$) wurde als pathologisch befunden. Auch eine gestörte Sudomotoraktivität wurde erfasst, mit Schwitzen, abnormen Haar- und Nagelwachstum und Veränderung der Hautfarbe.

Die Diagnose CRPS wurde gestellt, wenn mindestens 2 Komponenten der Trias aus autonomen, sensiblen und motorischen Störungen klinisch manifest waren. Nach Blumberg sei das gleichzeitige Auftreten aller drei Komponenten keine diagnostische Voraussetzung. Gerade der Schmerz kann in der Initialphase der Erkrankung sowie in der Spätphase fehlen [32;33;36;37].

In diese Studie wurden Patienten aufgenommen, wenn sie beide IASP (1990 und 1993) Definitionen erfüllten, d.h. die inzwischen veraltete (aber noch häufig verwendete) „Trias-Einteilung“ und die zur Zeit geltende 1993 IASP-Definition.

Patienten und Kontrollpersonen mit Diabetes mellitus, arterieller Verschlusskrankheit, Raynaud-Symptomatik, starke Raucher (>20 Zigaretten/d) und Patienten mit Zeichen einer peripheren Polyneuropathie wurden nicht in die Studie aufgenommen.

IV.3 Erhebungsbogen

Mit Hilfe eines standardisierten Erhebungsbogens wurden die Patientendaten jeweils am Tag der Untersuchung erfasst (siehe Anlage 1). Bei Wiedervorstellung des Patienten wurden die Angaben zur Person und Krankengeschichte vom ursprünglichen Datensatz übernommen.

Der Erhebungsbogen gliederte sich in vier Abschnitte:

Der 1. Abschnitt enthielt, neben dem Kopfteil mit Angaben zur Person, Zeitpunkt und Nummer der Untersuchung, Felder zur Beurteilung der Messergebnisse.

Im 2. Abschnitt wurde die Krankengeschichte protokolliert. Sie enthielt unter anderem eine detaillierte Anamnese bezüglich des initial auslösenden Ereignisses, der betroffenen Gliedmaßen, Art und Umfang der Erst- und gegebenenfalls Zweitversorgung der Läsion, sowie Informationen bezüglich des Verlaufs der Erkrankung.

Die umfassende Dokumentation der klinischen Symptomatik erfolgte im 3. Abschnitt. Die Schmerzintensität wurde anhand einer sogenannten „visuellen Analogskala“ (VAS) von 1-10 bestimmt, wobei 1 dem niedrigsten und 10 dem höchsten Schmerzniveau entsprach. Zusätzlich wurde der Schmerz durch Angaben über Lokalisation (lokal, ausstrahlend), Art (Spontanschmerz und/oder Bewegungsschmerz) und Verstärkung bei Orthostase näher charakterisiert. Die Frage nach Parästhesien (nein, lokalisiert, generalisiert) ergänzte die sensible Komponente der Trias. Unter den autonomen Störungen wurde das Ödem in vier Abstufungen von lokalisiert mäßig, lokalisiert stark, über generalisiert mäßig und generalisiert stark beschrieben. Veränderungen der Hautfarbe (normal, gerötet, livide), Hauttemperatur (normal, überwärmt, kühl) und Schweißproduktion (normal, vermehrt, vermindert) wurden zusätzlich dem klinischen Eindruck entsprechend protokolliert. Die Ergebnisse der seitenvergleichenden Hauttemperaturmessung mit der Thermokamera wurden unabhängig von der klinischen Einschätzung gesondert gelistet. Die Parameter „active range of motion“, kurz AROM (normal, leicht eingeschränkt, stark eingeschränkt, aufgehoben), Faustschluss (ja/nein) und Zittern (ja/nein) zählten zu den motorischen Störungen. Dazu gehörten weiterhin die seitenvergleichende Messung der Handkraft mit einem pneumatischen Handkraftmessgerät sowie die Oppositionsfähigkeit DI zu DII und DI zu DV beider

Hände (ja/nein, Differenz in cm). Daneben wurden physiotherapeutische Übungsbehandlungen, etwaige Sympathikusblockaden und die zum Zeitpunkt der Untersuchung bestehende medikamentöse Therapie der CRPS festgehalten.

Im 4. Abschnitt war eine Seite eingerichtet, in der die entsprechenden Laborparameter im nachhinein eingetragen wurden.

IV.4 Geräte und Einstellungen

IV.4.1 Enzyme-linked immuno sorbent assay (ELISA), Leukozytenzahl und C-reaktives Protein

Allgemein:

Die Enzymimmunoassay-Methoden, deren Abkürzung ELISA aus den Bezeichnungen Enzyme-linked immuno sorbent assay oder Enzyme-linked immuno-stimulated assay herrührt, verbinden die hohe Spezifität der Antikörper/Antigene mit der Empfindlichkeit einfacher spektrophotometrisch ausgewerteter Enzymtests.

Als Antigen-haltige Festplatte werden Mikrotiterstreifen mit aufgereinigten, biochemisch charakterisierten Antigenen verwendet. Im ersten Inkubationsschritt binden sich bei positiven Proben die nachzuweisenden Antikörper aus dem verdünnten Patientenserum an die Festphasen-gebundenen Antigene. Im zweiten Inkubationsschritt werden diese Antikörper mit Peroxidase-markierten Anti-Human-Antikörpern nachgewiesen (sog. „Sandwich-Methode“). Im dritten Inkubationsschritt werden die gebundenen Antikörper durch eine Farbreaktion mit einer Chromogen-/Substratlösung dargestellt. Die spektrophotometrische Extinktion der entstehenden Farblösung ist proportional zur Antikörper-Konzentration im Patientenserum.

Bei der kompetitiven Methode lässt man ein Gemisch des mit Enzym gekoppelten Antigens in bekannter Menge und des freien Antigens in unbekannter Menge mit einem spezifischen Antikörper reagieren, der an eine feste Phase adsorbiert ist. Nach einer Waschprozedur setzt man den Teströhrchen/Mikrotiterplatten die Lösung des Enzymsubstrates zu und misst die gebundene Enzymaktivität. Als Kontrollwerte dienen einmal Ansätze, denen kein freies Antigen zugesetzt wurde und Ansätze, bei denen kein Antikörper an die feste Phase adsorbiert war. Aus der Differenz lässt sich die unbekannte Konzentration des nicht mit Enzym gekoppelten Antigens ablesen [317].

Bei der „Sandwich-Methode“ (double-antibody method) des ELISA wird der spezifische, an eine feste Phase adsorbierte Antikörper mit der Antigen-Lösung unbekanntes Gehaltes

inkubiert; der Komplex wird gewaschen und mit einem zweiten, nun mit Enzym gekoppeltem spezifischem Antikörper inkubiert. Dessen Überschuss wird erneut ausgewaschen, die unter Standardbedingungen ausgemessene verbleibende, gebundene Menge der Enzymaktivität ist dann der Menge des gebundenen Antigens direkt proportional [17;249].

Interleukin-6:

Dieser „IL-6 Enzyme Immunoassay Kit“ (Cat. No. 1120, 96 tests) von der Firma Immunotech (Marseille, Frankreich) beruht auf dem „Sandwich-Prinzip“, d.h. die Proben und Standards werden in den wells der Mikrotiterplatten inkubiert, die zuvor mit einem ersten monoklonalem anti-IL-6-Antikörper beschichtet sind und in der Gegenwart eines zweiten anti-IL-6-Antikörper, der an Acetylcholinesterase gebunden ist. Nach der Inkubation folgt ein Waschvorgang und dann wird ein chromogenes Substrat dazugegeben. Die Intensität dieser Farbe ist proportional zu der Konzentration von IL-6 in der Probe oder in den Standards und wird photospektrometrisch (kinetic microplate reader V_{max}® der Firma Molecular Devices Corporation, Menlo Park, USA) bei 405 nm abgelesen. In dem Kit enthalten sind:

- IL-6 Mikrotiterplatte mit 96 wells
- IL-6 Standard
- IL-6 Konjugat: Acetylcholinesterase-konjugierte anti-IL-6 monoklonale Antikörper
- Substrat (enthält Acetylthiocholin und Natrium Dithiobenzoat in Potassiumphosphat-Puffer)
- Waschlösung
- Stopplösung (enthält Tacrin, ein reversibler Inhibitor der Acetylcholinesteraseaktivität)

Sensitivität: Sie ist definiert als die niedrigste IL-6 Konzentration, die sich mit einer Wahrscheinlichkeit von 95% vom Null-Standard abweicht. Sie betrug 3 pg/ml Probe.

Spezifität: Es wurden keine Kreuzreaktionen mit den Zytokinen IL-1 α , IL-1 β , IL-2, TNF- α und GM-CSF mit Konzentrationen bis zu 100 ng/ml nachgewiesen (Herstellerangaben).

Präzision: Der Variationskoeffizient des Inter-/ Intra-Assays betrug 12,1 bzw. 3,6%.

Normalwerte: Keine Angaben des Herstellers.

Interleukin-8:

Dieser „IL-8 Enzyme Immunoassay Kit“ (Cat. No. 2237, 96 tests) von der Firma Immunotech (Marseille, Frankreich) ist nach dem „Sandwich-Prinzip“ mit 2 immunologischen Schritten. Im ersten Schritt wird das IL-8 durch einen, an die wells adsorbierten monoklonalen anti-IL-8 Antikörper abgefangen. Und in dem nächsten Schritt, wird ein zweiter biotinylierter monoklonaler anti-IL-8 Antikörper zusammen mit Streptavidin-Peroxidase Konjugat dazugegeben. Der biotinylierte Antikörper bindet an die feste Phase des Antigen-Antikörper-Komplexes, der seinerseits das Konjugat bindet. Avidin bindet mit seinen vier freien Bindungsstellen das Biotin des Sekundärantikörpers. Nach einer Inkubation folgt ein Waschvorgang und dann wird ein chromogenes TMB Substrat dazugegeben. Das Produkt dieser enzymatischen Reaktion ist eine deutliche Farbe, die dann in einem Mikrotiterplatten-Photometer bei 450 nm abgelesen werden kann. Die Intensität der erzeugten Farbe ist proportional zu der Konzentration von IL-8 in den Proben und den Standards. Im Kit enthalten sind:

- IL-8 Mikrotiterplatte mit 96 wells
- IL-8 Standard
- Biotinylierter monoklonaler anti-IL-8-Antikörper
- Streptavidin - Horse radish-peroxidase (HRP) – Konjugat
- Tetramethylbenzidin-Peroxid (TMB-Peroxid) – Substrat
- Waschlösung
- Stopplösung (2N Sulfuric acid)

Sensitivität: Sie ist definiert als die niedrigste IL-8 Konzentration, die sich mit einer Wahrscheinlichkeit von 95% vom Null-Standard abweicht. Sie betrug 8 pg/ml Probe.

Spezifität: Es wurden keine Kreuzreaktionen mit den Zytokinen IL-1 α , IL-1 β , IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-10, GM-CSF, M-CSF, G-CSF, PF4 und β -Thromboglobuline nachgewiesen (Herstellerangaben).

Präzision: Der Variationskoeffizient des Inter-/ Intra-Assays betrug 8,3 bzw. 3,8%.

Normalwerte: Keine Angaben des Herstellers.

TNF-RI und TNF-RII:

Die ELISAs für sTNF-RI (Cat. No. 3155, 96 tests) und sTNF-RII (Cat. No. 3156, 96 tests) wurden von der Firma Immunotech (Marseille, Frankreich) bezogen und enthalten:

- sTNF-RI /-RII Mikrotiterplatten mit je 96 wells
- sTNF-RI /-RII Standards
- biotinylierte anti-sTNF-RI /-RII Antikörper
- Streptavidin-HRP-Konjugat
- Waschlösung
- TMB-Substrat
- Stop-Lösung (2M Citric acid)

Diese Assays beruhen auf dem "Sandwich-Prinzip" mit 2 immunologischen Schritten. Im ersten Schritt werden die löslichen TNF-RI (entsprechend sTNF-RII) an die anti-sTNF-RII (/RII) Antikörper gebunden, mit denen die Wände der wells (der Mikrotiterplatten) beschichtet sind. In einem zweiten Schritt wird ein zweiter biotinylierter anti-sTNF-RI (/RII) Antikörper dazu gegeben, der an die feste Phase des Antigen-Antikörper-Komplexes bindet. Im nächsten Schritt bindet Streptavidin an diesen Komplex. Avidin bindet mit seinen 4 freien Bindungsstellen das Biotin des Sekundärantikörpers. Nach Inkubation und Waschgang wird chromogenes TMB-Substrat dazu gegeben um das Enzym Peroxidase sichtbar zu machen. Die Farbintensität ist proportional zu der Menge an löslichen TNF-RI (/RII). Mit Zitronensäure wird die Reaktion gestoppt und mit Hilfe eines Mikrotiterplatten-Photometers bei 450 nm abgelesen. Anhand der Standardkurve lassen sich die entsprechenden Konzentrationen bestimmen.

Sensitivität: Sie ist definiert als die niedrigste sTNF-RI, bzw. -RII Konzentration, die sich mit einer Wahrscheinlichkeit von 95% vom Null-Standard abweicht. Sie betrug 10 pg/ml Probe.

Spezifität: 100%-ige Kreuzreaktionen bestehen für sTNF-RI bzw. -RII von Mensch, Rhesusaffe und Pavian; keine Kreuzreaktion wurden zwischen sTNF-RI und sTNF-RII nachgewiesen (Herstellerangaben).

Präzision: Der Variationskoeffizient des Inter-/ Intra-Assays war jeweils < 10%.

Normalwerte: Keine Angaben des Herstellers.

Selektine:

Die von der Firma Bender MedSystems (MedSystems Diagnostics GmbH, Wien, Österreich) ist die ELISA-Kits für sE-Selektin (BMS 205, Version 2), für sL-Selektin (BMS 206) und sP-Selektin (BMS 219/2) enthalten:

- sE-/sL- und sP-Selektin Mikrotiterplatten mit je 96 wells
- sE-/sL- und sP-Selektin Standards
- Horse radish-peroxidase (HRP) – Konjugat
- Assay Puffer Konzentrat (PBS mit 1% Tween 20 und 10% BSA)
- Substrat-Lösung I (Tetramethyl-Benzidin)
- Substrat-Lösung II (0,02% gepufferter Hydrogenperoxid)
- Waschpuffer
- Stopplösung (1M Phosphoric acid)

Die 3 ELISAs für die löslichen Selektine sind ähnlich, daher erfolgt hier nur die Beschreibung für sE-Selektin; entsprechend ist die Vorgehensweise auch für sL- und sP-Selektin:

An den Mikrowells ist ein anti-sE-Selektin monoklonaler Antikörper adsorbiert, der das freie (zu messende) sE-Selektin in der Probe bindet. Ein HRP-konjugierter monoklonaler anti-sE-Selektin Antikörper wird zugefügt und bindet die sE-Selektine, die bereits durch den ersten Antikörper eingefangen sind. Nach der ersten Inkubation folgt ein Waschgang. Nach Zugabe der Substrat-Lösung wird erneut inkubiert. Die Farbintensität des entstehenden Produktes ist proportional zur gelösten Menge an sE-Selektin. Die Reaktion wird beendet durch Zugabe der Stopplösung; die photometrische Auswertung erfolgt bei 450 nm. Anhand der Standardkurve lassen sich entsprechende Konzentrationen bestimmen.

Sensitivität: Die Nachweisgrenze wurde definiert als Konzentration, deren Absorption signifikant über dem des Verdünnungsmediums lag (Durchschnitt plus drei Standardabweichungen). Diese betrug bei sE-Selektin 0,5 ng/ml, bei sL-Selektin 0,3 ng/ml und bei sP-Selektin 1,3 ng/ml (Durchschnitt von jeweils 6 unabhängigen Assays).

Spezifität: Es wurden keine Kreuzreaktionen mit IL-2, IL-2R, IL-6, IL-6R, IL-8, IL-10, sICAM-1, sTNF-R, TNF- α , TNF- β , CD8, CD44 und HER-2; und auch keine Kreuzreaktion zwischen sE-, sL- und sP-Selektinen untereinander festgestellt (Herstellerangaben).

Präzision: Der Variationskoeffizient des Inter-/ Intra-Assays war bei sE-Selektin 6,0 bzw. 5,4%, bei sL-Selektin 4,2 bzw. 3,7% und bei sP-Selektin 5,2 bzw. 2,4%.

Normalwerte: Der Hersteller ermittelte bei 21 Blutspendern folgende Werte:

sE-Selektin: Range: 4,9 – 69,2 ng/ml

Durchschnitt: 29,6 ng/ml

Standardabweichung: 12,8 ng/ml

sL-Selektin: Range: 4,8 – 109,6 ng/ml

Durchschnitt: 84,2 ng/ml

Standardabweichung: 26,8 ng/ml

sP-Selektin: Range: 11,1 - 266 ng/ml

Durchschnitt: 109,1 ng/ml

Standardabweichung: 43,3 ng/ml

Substance P:

Hier kamen die „Substance P Enzyme Immunoassay Kit“ (Cat. No. 583751, 96 wells) von Cayman Chemical Company (Ann Arbor, USA) zum Einsatz. Alle Substanzen, die zur Durchführung des ELISA benötigt wurden, waren darin enthalten:

- Substance P Mikrotiterplatte mit 96 wells
- Primärantikörper
- Substance P Acetylcholinesterase-Tracer
- Ellman`s Reagenz (Substrat)
- EIA- und Waschpuffer

Dieser ELISA beruht auf der kompetitiven Methode, d.h. die freie Substance P konkurriert mit einem Substance P-Tracer um eine begrenzte Anzahl von Substance P-spezifischen Hasen- Antiserum-Bindungsstellen. Die Konzentration des Tracer wird konstant gehalten, während die Konzentration der freien Substance P variiert. Daher ist die Menge des Tracers, der an das Hasen-Antiserum bindet umgekehrt proportional zu der Menge an freiem Substance P in den Mikrotiterplatten. Dieser Hasen-Antiserum-Substance P-Komplex bindet an die zuvor adsorbierten monoklonalen Maus-Antikörper. Nach einem Waschvorgang, um ungebundene Reagenzien zu entfernen, wird das Ellman`s Reagenz (Substrat) dazugegeben. Das Produkt dieser enzymatischen Reaktion hat eine deutliche gelbe Farbe, die dann in einem Mikrotiterplatten-Photometer bei 412 nm abgelesen werden kann. Die Intensität dieser Farbe ist proportional zu der Menge an Substance P-Tracer, der wiederum umgekehrt proportional zu der Menge an freien Substance P im „well“ (Vertiefungen der Mikrotiterplatten) ist.

Sensitivität: Die Nachweisgrenze (80% B/B₀) liegt bei 17,2 pg/ml;

Spezifität: Kreuzreaktionen betragen mit SP 100%, SP(4-11) 97%, SP(2-11) 93%, SP(7-11) 30%, Eledoisin 12%, NKA (Substance K) 2,7%, NKB (Neuromedin K) 0,04%, SP(8-11) <0,01%, SP(1-4) <0,01% (herstellerangaben).

Präzision: Der Variationskoeffizient des Inter- und Intra-Assays war <10%.

Normalwerte: Keine Angaben des Herstellers.

Calcitonin gene-related peptide, Neuropeptide Y:

Der CGRP -ELISA (Cat. No. EK-015-02) und der Neuropeptide Y -ELISA (Cat. No. EK-049-03) wurden von DRG Instruments GmbH (Marburg, Deutschland) bezogen und enthalten:

- CGRP- und NPY- Mikrotiterplatten mit je 96 wells
- Assay Puffer Konzentrat
- APS (=acetate plate sealer)
- Primär-Antiserum (Hasen anti-Peptid IgG)
- CGRP- /NPY- Standards
- biotinylierte Antikörper
- Streptavidin-HRP-Konjugat
- TMB-Substrat
- Stopplösung (HCl)

Die Immunplatte dieses Kits ist mit einem Sekundärantikörper vorbeschichtet, dessen unspezifische Bindungsstellen blockiert sind. Dieser Sekundärantikörper kann an das F_c-Fragment des Primär-Antikörper binden, dessen F_{ab}-Fragment sowohl vom biotinylierten Antikörper, als auch von den im Serum gelösten CGRP und NPY der Proben und Standards binden kann. Der biotinylierte Antikörper interagiert auch mit dem Streptavidin-HRP-Konjugat, welches wiederum mit dem chromogenen TMB-Substrat zu einer tief blauen Farbe verhilft. Gestoppt wird die Reaktion durch Salzsäure, die dann der Lösung eine gelbe Farbe gibt. Die Intensität der Farbe ist direkt proportional zu der Menge an biotinyliertem Antikörper-Streptavidin-HRP-Komplex und umgekehrt proportional zu der Menge an zu bestimmenden Peptiden in den Proben und Standards. Bei 450 nm wird dann photometriert. Anhand der Standardkurven lassen sich die entsprechenden Konzentrationen bestimmen.

Sensitivität: Die Nachweisgrenze von CGRP lag bei 0,02 ng/ml und von NPY bei 0,06 ng/ml.

Spezifität: 100%-ige Kreuzreaktionen bestehen für CGRP von Mensch, Huhn und Ratte, sowie mit CGRP II von Mensch und Ratte, bzw. mit CGRP (8-37); keine Kreuzreaktionen traten zwischen CGRP und Calcitonin, CAP, Amylin (Mensch, Ratte), Amylinamid, bzw. SP auf. 100%-ige Kreuzreaktionen liegen auf NPY von Mensch, Ratte

und Schwein vor; keine Kreuzreaktionen wurden mit PP, VIP (Mensch, Ratte, Schwein) und Amylin gezeigt. Alle Daten beruhen auf Herstellerangaben.

Präzision: Der Variationskoeffizient des Inter-/ Intra-Assays war bei CGRP und NPY jeweils <14 bzw. <5%.

Normalwerte: Für CGRP ist ein Range von 0 – 100 ng/ml (linearer Range 0,2 – 2,0 ng/ml) zu erwarten. Für NPY ist ein Range von 0 – 100 ng/ml (linearer Range 0,04 – 2,0 ng/ml) zu erwarten.

Leukozytenzahl, C-reaktives Protein:

Aus 2ml des abgenommenen Blutes in einem EDTA-Röhrchen (Primavette® K3E der Firma KABE Labortechnik) wurde ein kleines Blutbild mit Hämoglobin, Hämatokrit, Erythrozyten-, Leukozyten- und Thrombozytenanzahl bestimmt. Referenzbereich für die Leukozytenanzahl war 4000 – 11000 / μ l.

Zusätzlich wurde aus 10ml des abgenommenen Blutes in einem Serum-Röhrchen (Primavette® Z der Firma KABE Labortechnik) die Werte von K^+ , Na^+ , Gesamteiweiß, Albumin und C-reaktiven Proteins bestimmt. Der Referenzbereich vom C-reaktiven Protein war bis zu 0,5 mg/ml.

IV.4.2 Thermokamera

Die seitenvergleichende Messung der Hauttemperatur wurde mit Hilfe des im Handel erhältlichen „Agema Thermovision 900“ Systems durchgeführt. Es besteht aus einem Scanner mit Objektiv, einem Microcomputer als System Controller sowie Tastatur, Maus und Bildschirm zur Bedienung des Gerätes und zur Darstellung des Messobjektes. Zur Datenverarbeitung wurde die vom Hersteller eigens entwickelte Software „Version Erika 3.00“ eingesetzt.

Der mit flüssigem Stickstoff gekühlte LN₂ Scanner misst die von der Hand des Patienten ausgehende Infrarotstrahlung und wandelt sie in digitale Signale um. Diese werden vom System Controller weiterverarbeitet und als Farbbild am Monitor dargestellt. Für alle Messungen wurde ein 40° mal 25° Objektiv, ein Temperaturbereich zwischen -10°C und + 80°C und ein Abstand des Objektes zum Messobjekt von 30 cm gewählt. Die Analyse der Farbbilder erfolgte durch das Setzen von Temperaturmesspunkten jeweils auf die palmaren Endglieder der Akren der unteren oder oberen Extremität.

IV.5 Meßablauf

Nach der Aufklärung der Patienten und deren schriftlichem Einverständnis erfolgte das weitere Prozedere.

Vor der klinischen Untersuchung wurde die seitenvergleichende Messung der Hauttemperatur mit der Thermokamera durchgeführt. Dazu wurden die Patienten aufgefordert die palmare Seite beider Hände im Abstand von 30 cm unterhalb des Objektivs des Scanners zu positionieren. Sobald beide Hände vollständig im Bild waren und die Beurteilung der Fingerkuppen möglich war, wurde das Bild gespeichert und in gleicher Sitzung mittels Computer ausgewertet.

Nach der Temperaturuntersuchung kam die genaue klinische Untersuchung. Alle Untersuchungen, sowie die Anamnese wurden genauestens dokumentiert und in den Erhebungsbogen (siehe Anlage 1) eingetragen.

Nun erfolgte nach kurzer Blutstauung die Blutentnahme an einer Vene (i.d.R. V. cubitalis), welche die schmerzhafteste Region drainiert und danach an der entsprechenden Vene der Gegenseite. Es wurde pro Seite Blut in 2 (roten) 2ml EDTA-Röhrchen (Primavette® K3E der Firma KABE Labortechnik) und in 2 (weißen) 10ml Serum-Röhrchen (Primavette® Z der Firma KABE Labortechnik) für die Studie abgenommen. Zusätzlich wurde auch Blut in einem weiteren EDTA-Röhrchen (für das kleine Blutbild: Hämoglobin, Hämatokrit, Erythrozyten, Leukozyten und Thrombozyten) und Blut in einem Serum-Röhrchen (für die klinische Chemie: K^+ , Na^+ , Gesamteiweiß, Albumin und C-reaktives Protein) abgenommen. Die Röhrchen für das kleine Blutbild und die klinische Chemie wurden in das Zentrallabor des Klinikums Großhaderns gebracht während die Proben für die speziellen Bestimmungen der Studie sofort in einer Zentrifuge (der Firma Hettich Rotanda/S) mit 3000 Umdrehungen/Minute für 10 Minuten abzentrifugiert wurden. Dann wurde das Plasma bzw. das Serum abpipettiert, in 1,8ml Röhrchen (Nunc®) aliquotiert und bei $-80^{\circ}C$ eingefroren bis zur Bestimmung mittels ELISA.

IV.6 Datenbank und statistische Verfahren

Die Daten zur Person, Krankengeschichte und der aktuellen klinischen Symptomatik der Patienten wurden zusammen mit den Ergebnissen der Laboruntersuchungen im Rahmen des bereits beschriebenen Erhebungsbogens in einer Filemaker Datenbank (Version Pro 5.0) festgehalten (Anlage 1). Zur statistischen Aufarbeitung wurde eine Auswahl der benötigten Daten in eine SPSS Datenbank (Version 10.0) konvertiert und verschlüsselt.

Die Beschreibung der einzelnen Merkmale und Messparameter wurde diskriptiv vorgenommen. Da eine Normalverteilung bei dem Kolmogorov-Smirnov Test scheiterte, wurde die non-parametrische Kruskal-Wallis ANOVA (analysis of variance on ranks) mit anschliessendem multipel vergleichenden Dunns-Test verwendet, der die Proben zwischen der betroffenen und der nicht-betroffenen Seite der Patienten mit der gesunden Kontrollgruppe verglich. Ein p-Wert von $<0,05$ wurde als signifikant angesehen.

Im Kapitel „Ergebnisse“ (Kapitel V) ist eine Auswahl der bei dieser Auswertung gefundenen Verteilungen und Zusammenhänge dargestellt.

V. Ergebnisse

V.1 Krankengut

Das Krankengut umfasste insgesamt 25 Patienten mit klinisch manifestem CRPS Typ I an der oberen Extremität, die vom 05. 10.1999 bis 17.05.2002 in der Chirurgischen Klinik und Poliklinik der Universität München, Klinikum Großhadern ambulant sowie stationär zur Vorstellung kamen. Außerdem wurden Patienten, die aus der Klinik für Physikalische Medizin, Klinikum Großhadern und aus der Abteilung „Schmerzambulanz“ der Klinik für Anästhesiologie, Klinikum Großhadern konsiliarisch zur Behandlung überwiesen wurden, in die Studie mit aufgenommen. 16 waren weiblichen, 9 männlichen Geschlechtes, mit einem medianen Alter von 58,9 Jahren (Interquartilbereich 12,5) in der Spanne zwischen 29 und 85 Jahren (Range).

Das Kollektiv der Kontrollpersonen umfasste 25 Personen und wurde gebildet aus gesunden Angestellten des Klinikums Großhadern (Pflegepersonal, Physiotherapeuten und Ärzten), aus gesunden Besuchern von Patienten, die mit diesen nicht in einem verwandtschaftlichen Verhältnis standen sowie aus gesunden Studenten verschiedener Fakultäten der Ludwig-Maximilian-Universität, München. 16 waren weiblichen, 9 waren männlichen Geschlechtes, mit einem medianen Alter von 57,1 Jahren (Interquartilbereich 15,1) in Spanne zwischen 24 und 83 Jahren (Range).

Die Entwicklung der Erkrankung (Abbildung 1) bei den insgesamt 25 Patienten mit einem CRPS der oberen Extremität folgte in 72% (n=18) einem Trauma (Fraktur, Weichteilverletzung), in 20% (n=5) einer elektiven Operation (Dupuytren, Kahnbein-Pseudarthrose) und in 4% (n=1) einem Infekt. In 4% (n=1) der Fälle konnte kein auslösendes Ereignis gefunden werden.

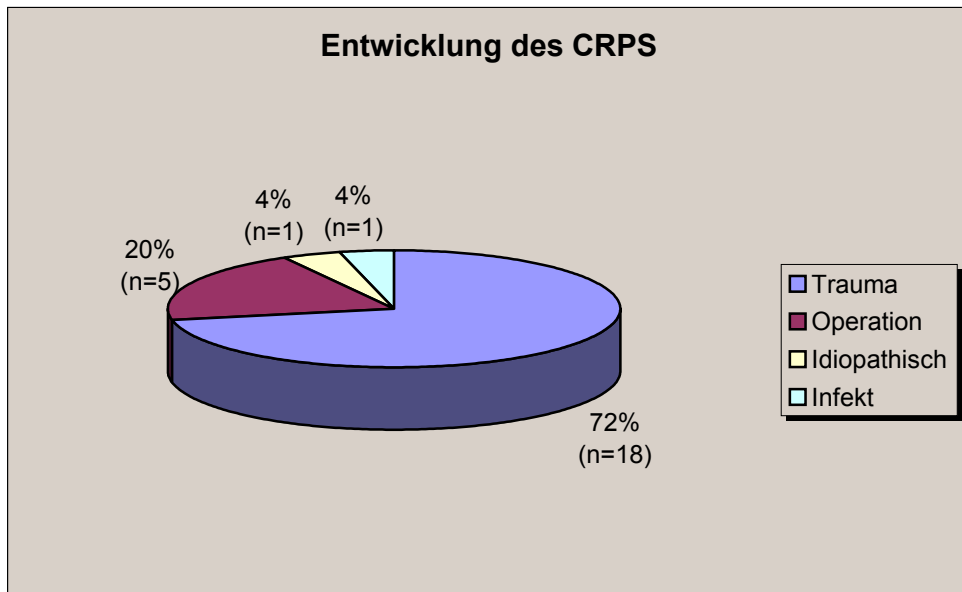


Abbildung 1: Ursachen des CRPS

Unter den Traumen (Abbildung 2) waren die Frakturen mit insgesamt 94,7% (n=17) am häufigsten vertreten, vor den Weichteilverletzungen mit 5,3% (n=1). Bei den Frakturen dominierte die distale Radiusfraktur mit 73,6% (n=14), neben der Fingerfraktur mit 5,3% (n=1), der proximalen Humerusfraktur mit 5,3% (n=1) und der Handwurzelfraktur mit 5,3% (n=1).

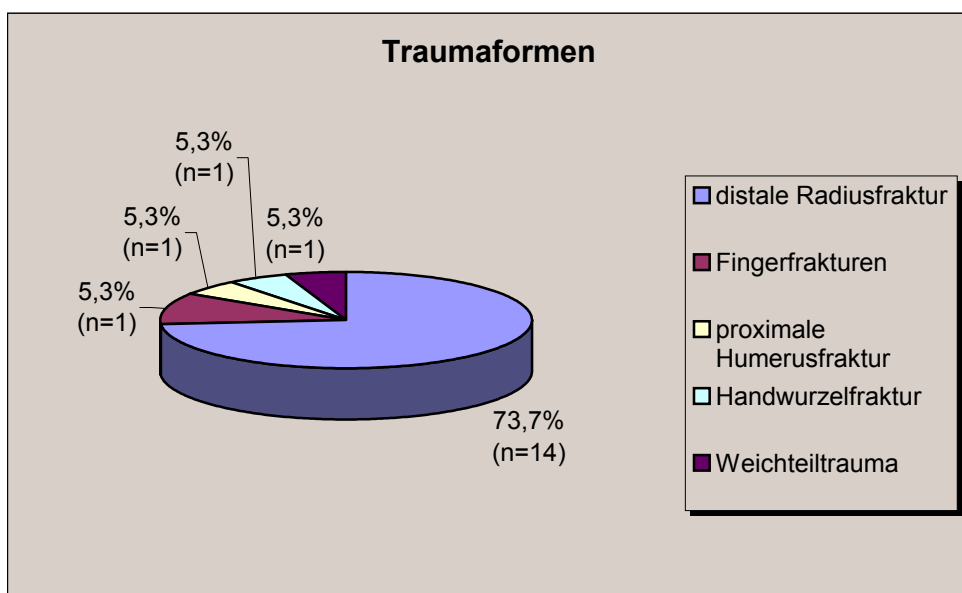


Abbildung 2: Traumaformen

V.2 Klinik

Die Klinik des CRPS imponiert mit einer Trias aus autonomen, motorischen und sensorischen Störungen. Die im folgenden Kapitel dargestellten Daten geben, mit Ausnahme der im Seitenvergleich erhobenen Parameter, die Befunde an der betroffenen Extremität der Patienten an. Die folgende Tabelle 1 gibt einen Überblick über eine Auswahl klinischer Parameter.

<u>Autonome Störungen</u>		Gesamt n=25
Ödem*	3,00	(1,00)
Temperaturdifferenz in °C	+1,00 °C	(1,45°C)
Hautfarbe normal	n=6	24%
Hautfarbe gerötet	n=7	28%
Hautfarbe livide	n=10	40%
Hautfarbe blass	n=2	8%
Schweißproduktion ↑	n=10	40%
Schweißproduktion ↓	n=2	8%
<u>Motorische Störungen</u>		
AROM*	2,00	(1,00)
Faustschluss nicht möglich	n=23	92%
Spitzgriff DI-II möglich	n=19	76%
Spitzgriff DI-V möglich	n=9	36%
Differenz in der Handkraft	n=24	96%
Tremor	n=9	36%
<u>Sensible Störungen</u>		
VAS Spontan	3,00	(4,50)
VAS Bewegung	5,00	(3,50)
Spontanschmerz	n=2	8%
Bewegungsschmerz	n=5	20%
Spontan- und Bewegungsschmerz	n=15	60%
Kein Schmerz	n=3	12%
Generalisierter Schmerz	n=1	4%
Lokalisierter Schmerz	n=11	44%
Schmerzausstrahlung	n=10	40%
Allodynie	n=5	20%
Hyperpathie	n=11	44%
Orthostase	n=11	44%
Parästhesien	n=10	40%

Tabelle 1: Eine Auswahl klinischer Parameter, getrennt nach autonomen, motorischen und sensiblen Störungen. Angegeben sind die absoluten Patientenzahlen mit Prozentangaben oder als Median (mit dem Interquartilbereich in Klammern).

Ödem*: 0=kein Ödem, 1= lokalisiert, mäßiges Ödem, 2= generalisiert, mäßiges Ödem und 3= generalisiert, starkes Ödem.

AROM* (=active range of motion): 0= keine-, 1= leichte-, 2= starke Bewegungseinschränkung und 3= aufgehobene Beweglichkeit.

Im folgenden wird die klinische Symptomatik der Patienten mit CRPS, getrennt nach autonomen, motorischen und sensorischen Störungen, dargelegt werden.

Autonome Störungen:

Die Entwicklung eines Ödems, sowie Veränderungen der Hauttemperatur, Hautfarbe und Schweißproduktion wurden als autonome Störungen im Rahmen der klinischen Beurteilung berücksichtigt.

Die **Ausprägung des Ödems** wurde klassifiziert in: kein Ödem = 0, lokalisiertes mäßiges Ödem = 1, generalisiertes mäßiges Ödem = 2 und generalisiertes starkes Ödem = 3. Bei der Gesamtzahl der 25 CRPS Patienten zeigte sich eine deutliche Ödembildung mit dem Median von 3 und einem Interquartilbereich von 1. Ein generalisiert starkes Ödem trat in 60% (15 von 25 Patienten) der gesamten CRPS Patienten auf. Ein generalisiert mäßiges Ödem entwickelten insgesamt 7 Patienten (28%). Ein lokalisiert mäßiges Ödem zeigte ein Patient (4%). Zu keiner nennenswerten Schwellung kam es lediglich in 2 Fällen insgesamt (8%).

Eine **veränderte Hauttemperatur** fand sich durch die Ergebnisse der seitenvergleichenden Temperaturmessung mit Hilfe der Thermokamera. Der Median des Temperaturunterschiedes lag bei einer Erhöhung von 1,00°C mit einem Interquartilbereich von 1,45°C auf der betroffenen Extremität im Vergleich zu der nicht-betroffenen Extremität.

Eine normale **Hautfarbe** wiesen nur 6 (24%) von 25 Patienten auf. Von den CRPS Patienten insgesamt zeigten 7 (28%) ein gerötetes, 10 (40%) ein livides und 2 (8%) ein blasses Hautkolorit.

Eine pathologisch gesteigerte **Schweißproduktion** in der betroffenen Extremität konnte insgesamt bei 10 CRPS Patienten (40%) gesichtet werden, während 2 CRPS Patienten (8%) von einer herabgesetzten Schweißproduktion im Seitenvergleich berichteten.

Motorische Störungen:

Unter die Rubrik „Motorische Störungen“ wurden eine Verminderung der Gelenkbeweglichkeit („active range of motion“ = AROM), die Fähigkeit zum Faustschluss und Spitzgriff, die seitendifferente Handkraft, sowie die Entwicklung eines Tremors untersucht.

Der Parameter **AROM** (= active range of motion) wurde in 0 = normale-, 1 = leicht eingeschränkte-, 2 = stark eingeschränkte- und 3 = aufgehobene Beweglichkeit eingeteilt. Eine normale AROM fand sich insgesamt nur in einem Fall (4%), während eine leicht eingeschränkte AROM bei 4 Patienten (16%), eine stark eingeschränkte AROM bei 12 Patienten (48%) und eine aufgehobene AROM bei 8 Patienten (32%) bestand.

Bei 23 (92%) von den 25 Patienten war der **Faustschluss** nicht möglich.

Der **Spitzgriff** DI zu DII war insgesamt 19 Patienten (76%) möglich. Den Spitzgriff DI zu DV konnten lediglich 9 Patienten (36%) ausführen.

Mit Hilfe eines pneumatischen Druckmessgerätes wurde die seitendifferente **Handkraft** in „bar“ bestimmt. Es kam zu einer deutlichen Reduzierung der groben Handkraft der betroffenen Seite auf einen Gesamtdurchschnitt von 7,74% (Standardabweichung $\pm 20,66$) der nicht-betroffenen Seite ($\Rightarrow 100\%$), d.h. ein Kraftverlust von über 90%. Eine Differenz in der Handkraft fanden sich bei 24 der 25 CRPS Patienten (96%), wo nur eine einzige CRPS Patientin keine Seitendifferenz der Handkraft aufwies.

Bei 9 (36%) von 25 Patienten kam es zum Auftreten eines feinschlägigen **Intentionstremors**.

Sensible Störungen:

Unter den sensiblen Störungen wurde der Schmerz hinsichtlich seiner Stärke, Lokalisation und orthostatischen, hyperpathischen und allodynen Komponente untersucht, sowie das Auftreten von Parästhesien dokumentiert.

Die spontane **Schmerzstärke**, ermittelt anhand einer visuellen Analogskala (=VAS), lag im Median bei 3 (Interquartilbereich: 4,5), wobei 0 keinem Schmerz und 10 dem

höchsten Schmerzniveau entsprach. Die Schmerzstärke unter Bewegung ebenfalls ermittelt nach der VAS-Skala ergab einen Median von 5 (Interquartilbereich: 3,5).

In der überwiegenden Mehrzahl der Fälle (15 von 25 = 60%) handelte es sich um **Spontan- und Bewegungsschmerz** in Kombination, in 2 Fällen (8%) um reinen Spontanschmerz und in 5 Fällen (20%) um reinen Bewegungsschmerz, während 3 Patienten (12%) gar keinen Schmerz empfanden.

Es kam zu einer **Schmerzausstrahlung** in 40% (10 Fälle), während bei 44% (11 Fälle) der Schmerz lokal begrenzt blieb und bei einem Patient (4%) der Schmerz generalisiert auftrat und 12% (3 Fälle) keinen Schmerz erfuhren.

Unter den CRPS Patienten insgesamt hatten 20% (5 Fälle) eine **Allodynie** (=Schmerzempfinden ausgelöst durch einen normalerweise nicht schmerzhaften Reiz), 44% (11 Fälle) eine **Hyperpathie** (=Schmerz überdauert den Reiz und wiederholte Stimuli führen zu gesteigertem Schmerzempfinden) und 44% (11 Fälle) eine **orthostatische Komponente** (=Verstärkung der Schmerzsymptomatik bei herabhängender Extremität).

Als weitere sensible Störung wurde das Auftreten von **Parästhesien** untersucht. Insgesamt 10 Patienten (44%) entwickelten Parästhesien.

V.3 Interleukine, Selektine, Neuropeptide, CRP und Leukozyten

In der folgenden Tabelle 2 sind die Werte von der betroffenen und der nichtbetroffenen Seite der Patienten und der Kontrollgruppe dargestellt: Interleukin-6, Interleukin-8, sTNF-RI, sTNF-RII, sE-Selektin, sL-Selektin, sP-Selektin, Substance P, Neuropeptide Y und Calcitonin gene-related peptide.

	<i>Minimum</i>	<i>25%- Perzentile</i>	<i>Median</i>	<i>75%- Perzentile</i>	<i>Maximum</i>
<u>Interleukin-6</u> [pg/ml]					
btr. Seite	0,01	0,01	0,01	0,01	26,28
nbtr. Seite	0,01	0,01	0,01	0,01	10,03
Kontrolle	0,01	0,01	0,01	0,01	138,00
<u>Interleukin-8</u> [pg/ml]					
btr. Seite	0,01	0,01	4,40	13,23	44,39
nbtr. Seite	0,01	0,01	2,02	15,92	34,38
Kontrolle	0,01	0,01	0,01	0,01	11,12
<u>sTNF-RI</u> [pg/ml]					
btr. Seite	435,5	563,85	692,20	860,0	1310,0
nbtr. Seite	438,6	577,75	642,70	818,2	1683,0
Kontrolle	294,7	487,25	609,60	713,05	858,1
<u>sTNF-RII</u> [pg/ml]					
btr. Seite	1329	1548	1836,0	2016,5	4129
nbtr. Seite	1276	1576	1840,0	1961,0	3381
Kontrolle	882	1237,5	1545,5	1827,5	2477
<u>sE-Selektin</u> [ng/ml]					
btr. Seite	3,42	6,25	7,74	13,13	34,58
nbtr. Seite	3,49	6,37	7,52	13,63	34,57
Kontrolle	5,10	14,10	20,29	25,15	43,64
<u>sL-Selektin</u> [pg/ml]					
btr. Seite	5618	7013,5	7955,0	13400,5	28095
nbtr. Seite	5843	6939,0	7992,0	12660,0	29607
Kontrolle	18221	21151,5	22395,5	26794,0	33545
<u>sP-Selektin</u> [ng/ml]					
btr. Seite	8,88	13,79	16,36	23,18	59,11
nbtr. Seite	10,11	14,20	16,80	23,18	56,78
Kontrolle	28,24	45,76	51,76	65,93	172,30
<u>Substance P</u> [pg/ml]					
btr. Seite	210,1	239,30	299,2	469,80	825,9
nbtr. Seite	206,1	250,75	358,1	501,15	780,5
Kontrolle	185,7	216,03	237,6	276,28	606,2
<u>Neuropeptide Y</u> [ng/ml]					
btr. Seite	1,45	2,27	3,02	3,25	7,63
nbtr. Seite	1,48	2,35	2,92	3,36	6,40
Kontrolle	0,94	1,70	2,01	3,19	10,29
<u>CGRP</u> [ng/ml]					
btr. Seite	0,14	0,83	1,59	2,24	4,16
nbtr. Seite	0,01	0,90	1,81	2,29	3,51
Kontrolle	0,31	0,71	1,33	2,06	8,79

Tabelle 2: Zusammenfassende Darstellung der Mediane, Minima, Maxima, 25%- und 75%-ige Perzentilen der untersuchten Peptide von der betroffenen und nichtbetroffenen Seite der Patienten und der Kontrollgruppe.

Interleukin-6:

Die gemessenen Werte (Abbildung 3 und 4 und Tabelle 3) der betroffenen Seite und der nicht-betroffenen Seite der CRPS Patienten zeigten beim Interleukin-6 (IL-6) keine signifikanten ($p < 0,05$) Unterschiede, auch nicht im Vergleich zur Kontrollgruppe ($p = 0,465$). Da die Sensitivität dieses IL-6 ELISA definiert ist als die niedrigste IL-6 Konzentration, die sich mit einer Wahrscheinlichkeit von 95% vom Null-Standard abweicht und diese bei 3 pg/ml Probe liegt, fallen nahezu alle gemessenen Werte unter diese Nachweisgrenze, außer bei 2 Patienten (btr. 6,19/ nbtr. 0,01 pg/ml und 26,28/10,03 pg/ml) und 2 Kontrollen (138,00 pg/ml und 26,30 pg/ml).

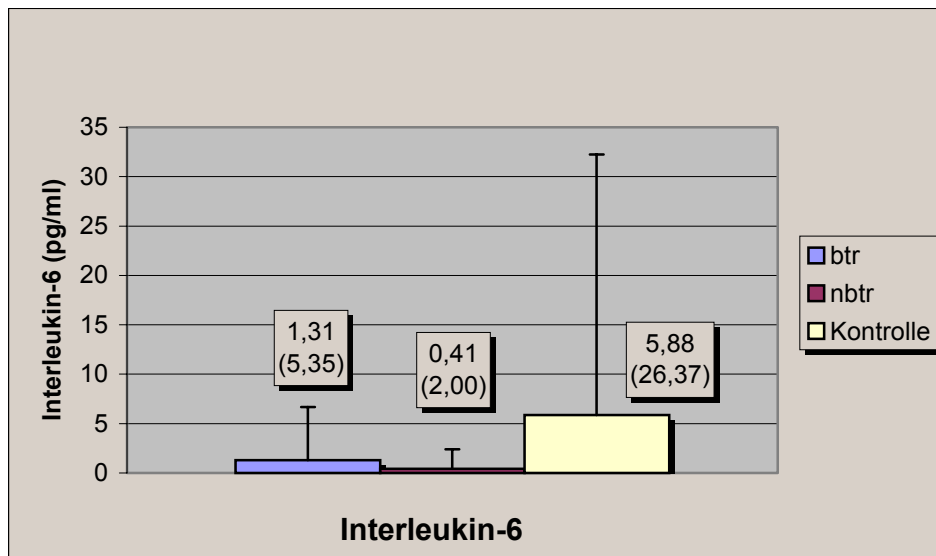


Abbildung 3: Interleukin-6 Mittelwerte (Standardabweichungen) der betroffenen und der nicht-betroffenen Seite und der Kontrollgruppe.

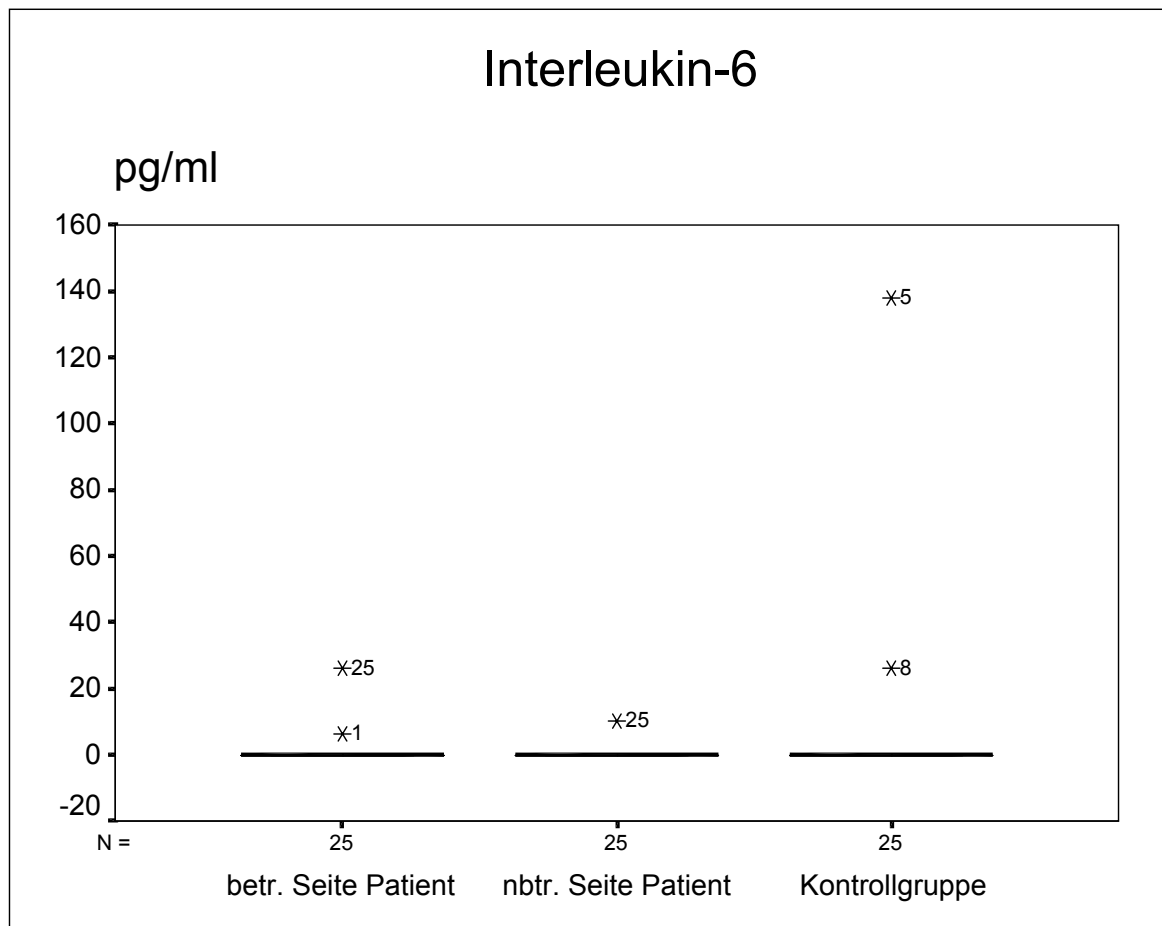


Abbildung 4: Interleukin-6 Boxplot der betroffenen und der nicht-betroffenen Seite und der Kontrollgruppe. Die Sternchen stellen Ausreißer dar, mit der Nummer des Patienten, beziehungsweise des Probanden aus der Kontrollgruppe.

	<i>Minimum</i>	<i>25%- Perzentile</i>	<i>Median</i>	<i>75%- Perzentile</i>	<i>Maximum</i>
Interleukin-6 [pg/ml]					
btr. Seite	0,01	0,01	0,01	0,01	26,28
nbtr. Seite	0,01	0,01	0,01	0,01	10,03
Mittelwert*	0,01	0,01	0,01	0,01	18,16
Kontrolle	0,01	0,01	0,01	0,01	138,00

Tabelle 3: Darstellung der Mediane, Minima, Maxima, 25%- und 75%-ige Perzentilen der untersuchten Peptide von der betroffenen und nichtbetroffenen Seite der CRPS Patienten und der Kontrollgruppe. Legende zu dem * : aus den betroffenen und nicht-betroffenen Werten jedes einzelnen Patienten wurde ein Mittelwert der Differenzen gebildet und von diesen 25 Mittelwerten wurde ein Median, Minimum, Maximum, 25%- und 75%- Perzentile berechnet.

Interleukin-8:

Bei den CRPS-Patienten (Abbildung 5 und 6 und Tabelle 4) fielen im Seitenvergleich die gemessenen Werte von Interleukin-8 (IL-8) nicht signifikant ($p < 0,05$) auf, jedoch im Vergleich zur Kontrollgruppe waren diese bei den CRPS-Patienten signifikant ($p = 0,01$) erhöht. Die Sensitivität des ELISA ist definiert als die niedrigste IL-8 Konzentration, die sich mit einer Wahrscheinlichkeit von 95% vom Null-Standard abweicht und diese liegt bei 8 pg/ml Probe. Somit lag nur eine der 25 Kontrollen (4%) über der Nachweisgrenze, während bei den Patienten 12 Fälle (48%) die Nachweisgrenze überschritten.

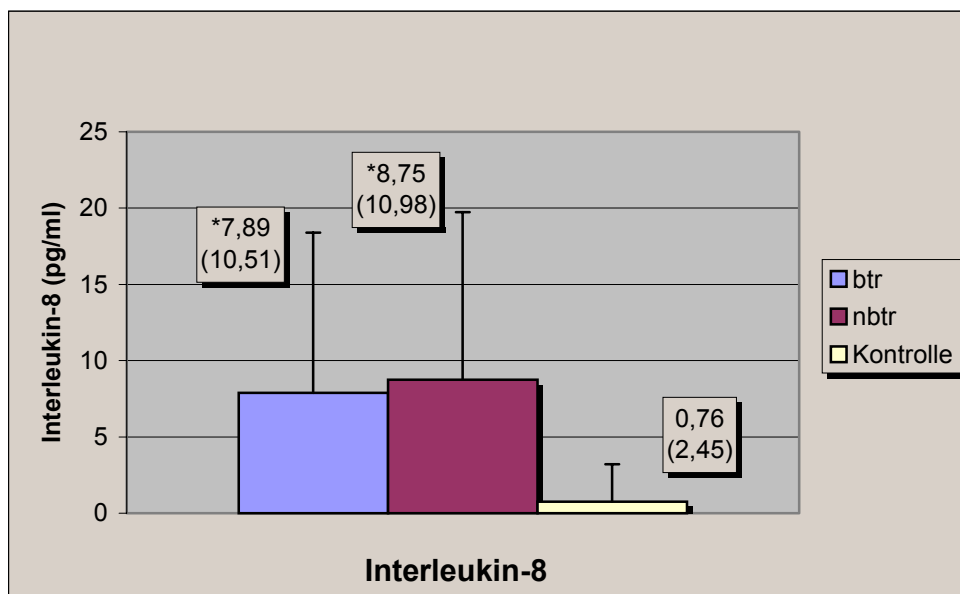


Abbildung 5: Interleukin-8 Mittelwerte (Standardabweichungen) der betroffenen und der nicht-betroffenen Seite und der Kontrollgruppe. Signifikanzen ($p < 0,05$) gegenüber der Kontrollgruppe sind mit einem * gekennzeichnet.

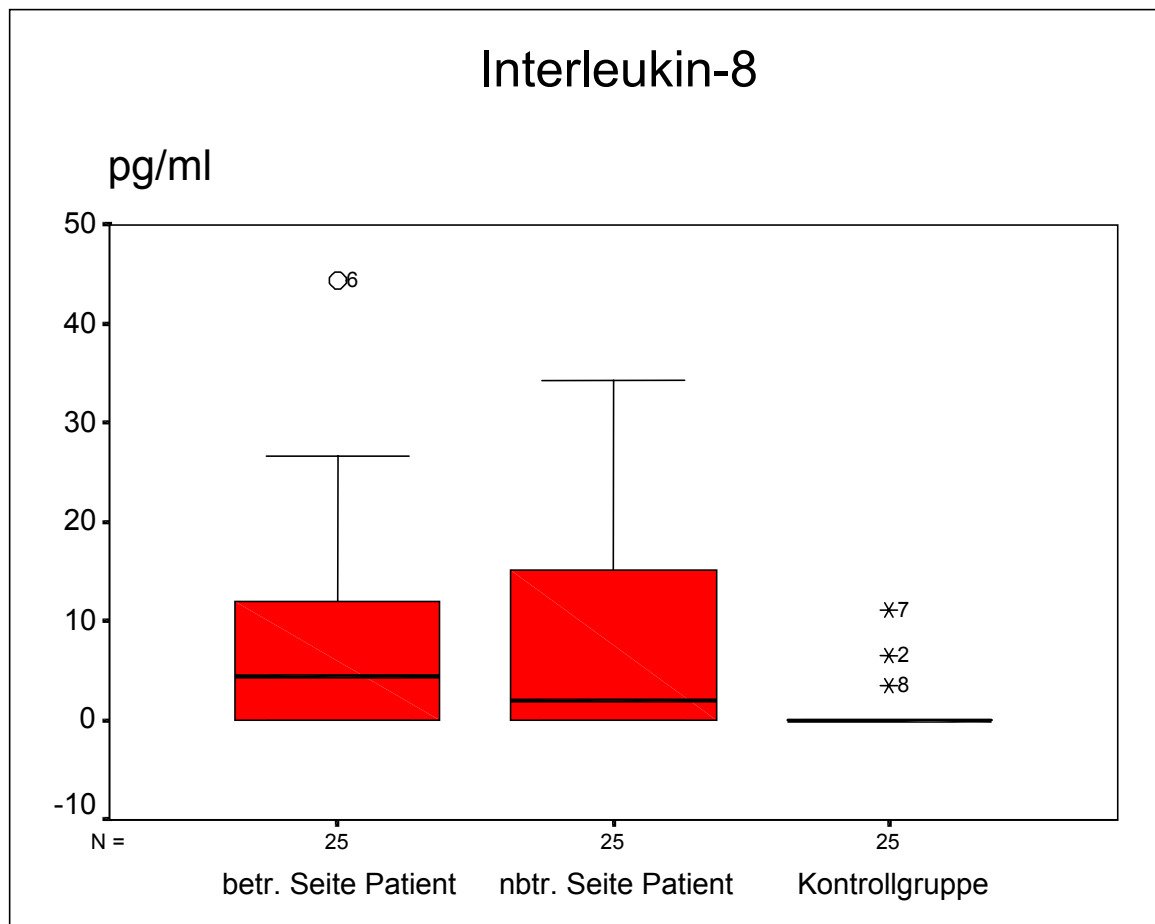


Abbildung 6: Interleukin-8 Boxplot der betroffenen und der nicht-betroffenen Seite und der Kontrollgruppe. Die Sternchen und Kreise stellen Ausreißer dar, mit der Nummer des Patienten, beziehungsweise des Probanden aus der Kontrollgruppe.

	<i>Minimum</i>	<i>25%- Perzentile</i>	<i>Median</i>	<i>75%- Perzentile</i>	<i>Maximum</i>
Interleukin-8 [pg/ml]					
btr. Seite	0,01	0,01	4,40	13,23	44,39
nbtr. Seite	0,01	0,01	2,02	15,92	34,38
Mittelwert*	0,01	0,01	4,01	14,19	39,39
Kontrolle	0,01	0,01	0,01	0,01	11,12

Tabelle 4: Darstellung der Mediane, Minima, Maxima, 25%- und 75%-ige Perzentilen der untersuchten Peptide von der betroffenen und nichtbetroffenen Seite der CRPS Patienten und der Kontrollgruppe. Legende zu dem * : aus den betroffenen und nicht-betroffenen Werten jedes einzelnen Patienten wurde ein Mittelwert der Differenzen gebildet und von diesen 25 Mittelwerten wurde ein Median, Minimum, Maximum, 25%- und 75%- Perzentile berechnet.

sTNF-RI:

Die gemessenen Werte (Abbildung 7 und 8 und Tabelle 5) der betroffenen Seite und der nicht-betroffenen Seite zeigten bei dem im Serum löslichen TNF-Rezeptor Typ I (sTNF-RI) keine signifikanten ($p < 0,05$) Unterschiede, jedoch im Vergleich zur Kontrollgruppe waren diese bei den CRPS-Patienten signifikant ($p = 0,026$) erhöht. Die Nachweisgrenze des ELISA lag bei 10 pg/ml, unter der sich weder ein Patient noch ein Proband der Kontrollgruppe befand.

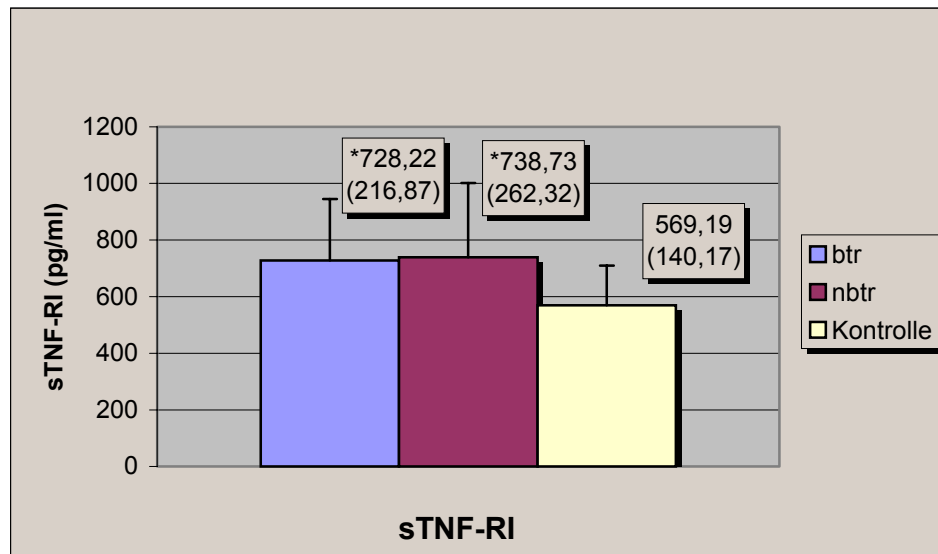


Abbildung 7: sTNF-RI Mittelwerte (Standardabweichungen) der betroffenen und der nicht-betroffenen Seite und der Kontrollgruppe. Signifikanzen ($p < 0,05$) gegenüber der Kontrollgruppe sind mit einem * gekennzeichnet.

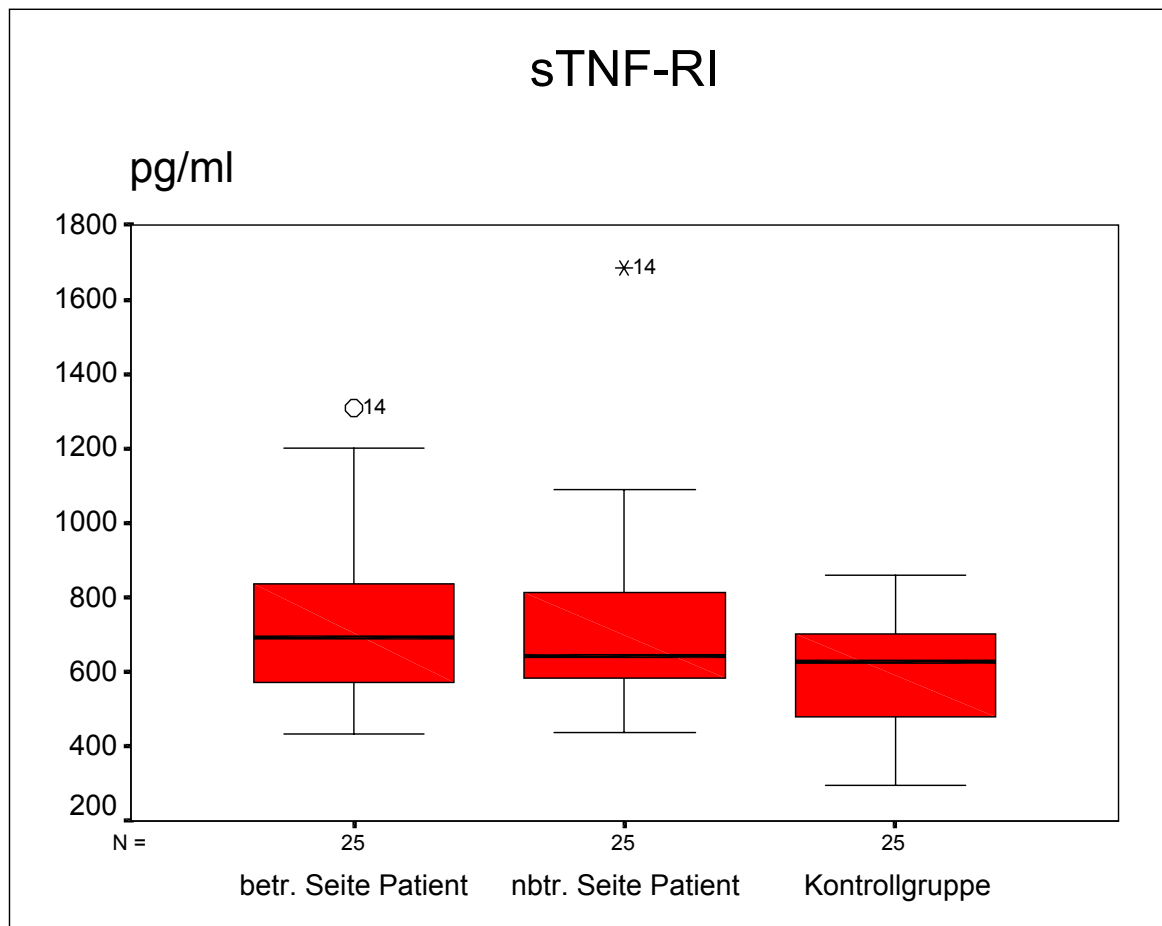


Abbildung 8: sTNF-RI Boxplot der betroffenen und der nicht-betroffenen Seite und der Kontrollgruppe. Die Sternchen und Kreise stellen Ausreißer dar, mit der Nummer des Patienten, beziehungsweise des Probanden aus der Kontrollgruppe.

	<i>Minimum</i>	<i>25%- Perzentile</i>	<i>Median</i>	<i>75%- Perzentile</i>	<i>Maximum</i>
sTNF-RI [pg/ml]					
btr. Seite	435,5	563,85	692,20	860,0	1310,0
nbtr. Seite	438,6	577,75	642,70	818,2	1683,0
Mittelwert*	461,35	602,25	689,45	771,98	1496,5
Kontrolle	294,7	487,25	609,60	713,05	858,1

Tabelle 5: Darstellung der Mediane, Minima, Maxima, 25%- und 75%-ige Perzentilen der untersuchten Peptide von der betroffenen und nichtbetroffenen Seite der CRPS Patienten und der Kontrollgruppe. Legende zu dem * : aus den betroffenen und nicht-betroffenen Werten jedes einzelnen Patienten wurde ein Mittelwert der Differenzen gebildet und von diesen 25 Mittelwerten wurde ein Median, Minimum, Maximum, 25%- und 75%- Perzentile berechnet.

sTNF-RII:

Die gemessenen Werte (Abbildung 9 und 10 und Tabelle 6) der betroffenen Seite und der nicht-betroffenen Seite zeigten bei dem im Serum löslichen TNF-Rezeptor Typ II (sTNF-RII) keine signifikanten ($p < 0,05$) Unterschiede, jedoch im Vergleich zur Kontrollgruppe waren die Werte bei den CRPS-Patienten signifikant ($p = 0,02$) erhöht. Die Nachweisgrenze des ELISA lag bei 10 pg/ml, unter der sich weder ein Patient noch ein Proband der Kontrollgruppe befand.

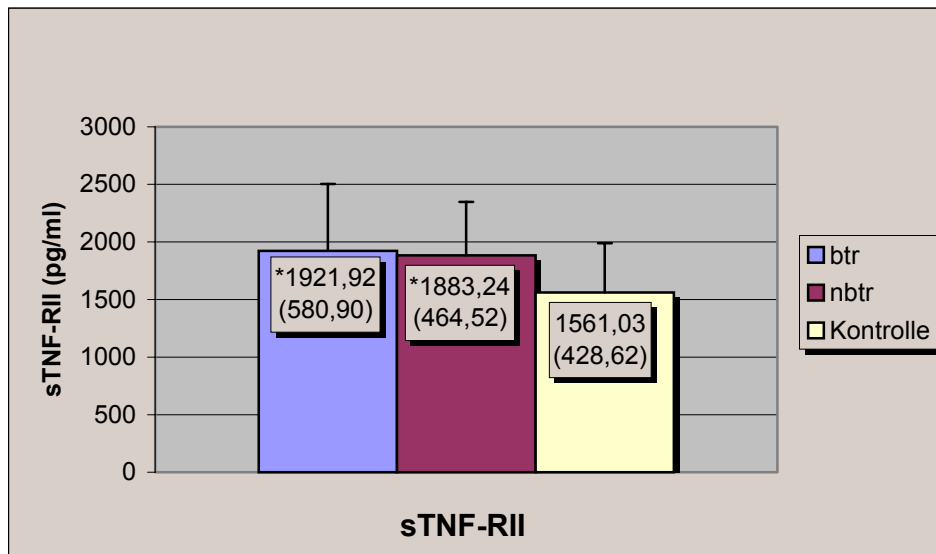


Abbildung 9: sTNF-RII Mittelwerte (Standardabweichungen) der betroffenen und der nicht-betroffenen Seite und der Kontrollgruppe. Signifikanzen ($p < 0,05$) gegenüber der Kontrollgruppe sind mit einem * gekennzeichnet.

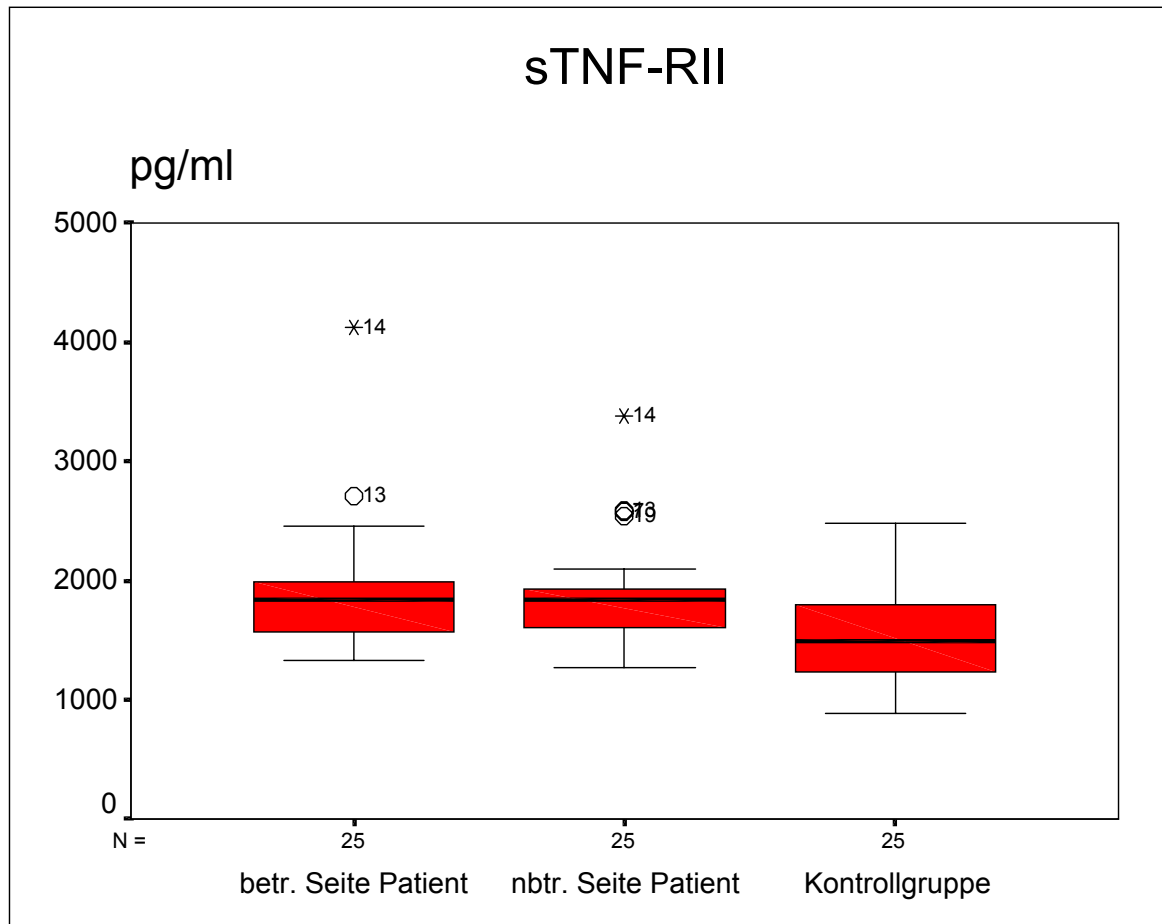


Abbildung 10: sTNF-RII Boxplot der betroffenen und der nicht-betroffenen Seite und der Kontrollgruppe. Die Sternchen und Kreise stellen Ausreißer dar, mit der Nummer des Patienten, beziehungsweise des Probanden aus der Kontrollgruppe.

	<i>Minimum</i>	<i>25%- Perzentile</i>	<i>Median</i>	<i>75%- Perzentile</i>	<i>Maximum</i>
sTNF-RII [pg/ml]					
btr. Seite	1329,0	1548,00	1836,0	2016,50	4129
nbtr. Seite	1276,0	1576,00	1840,0	1961,00	3381
Mittelwert*	1302,5	1583,75	1834,0	1982,75	3755
Kontrolle	882,0	1237,50	1545,5	1827,50	2477

Tabelle 6: Darstellung der Mediane, Minima, Maxima, 25%- und 75%-ige Perzentilen der untersuchten Peptide von der betroffenen und nichtbetroffenen Seite der CRPS Patienten und der Kontrollgruppe. Legende zu dem * : aus den betroffenen und nicht-betroffenen Werten jedes einzelnen Patienten wurde ein Mittelwert der Differenzen gebildet und von diesen 25 Mittelwerten wurde ein Median, Minimum, Maximum, 25%- und 75%- Perzentile berechnet.

sE-Selektin:

Die gemessenen Werte (Abbildung 11 und 12 und Tabelle 7) der betroffenen Seite und der nicht-betroffenen Seite zeigten bei dem im Serum löslichen E-Selektin keine signifikanten ($p < 0,05$) Unterschiede, jedoch im Vergleich zur Kontrollgruppe waren diese bei den CRPS-Patienten hochsignifikant ($p = 0,01$) vermindert. Die Nachweisgrenze des ELISA lag bei 0,5 ng/ml, unter der sich weder ein Patient noch ein Proband der Kontrollgruppe befand.

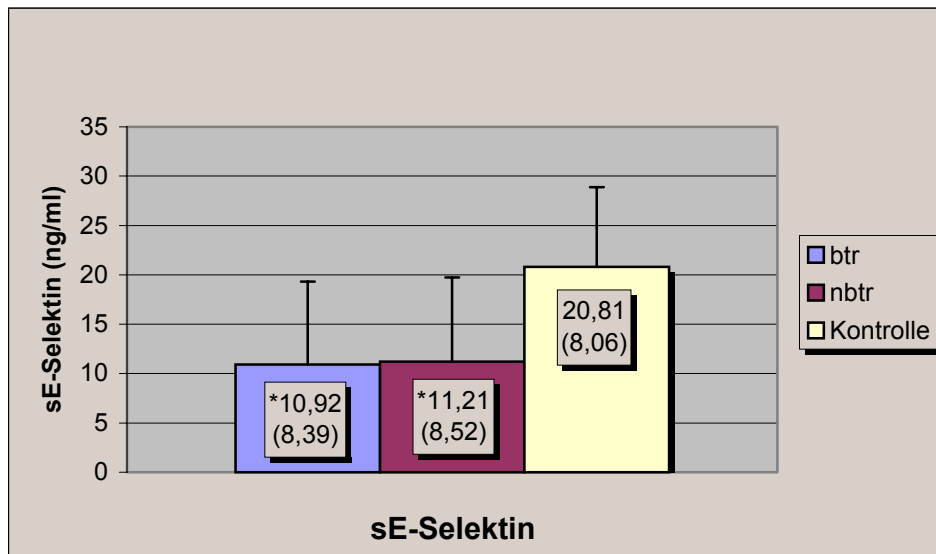


Abbildung 11: sE-Selektin Mittelwerte (Standardabweichungen) der betroffenen und der nicht-betroffenen Seite und der Kontrollgruppe. Signifikanzen ($p < 0,05$) gegenüber der Kontrollgruppe sind mit einem * gekennzeichnet.

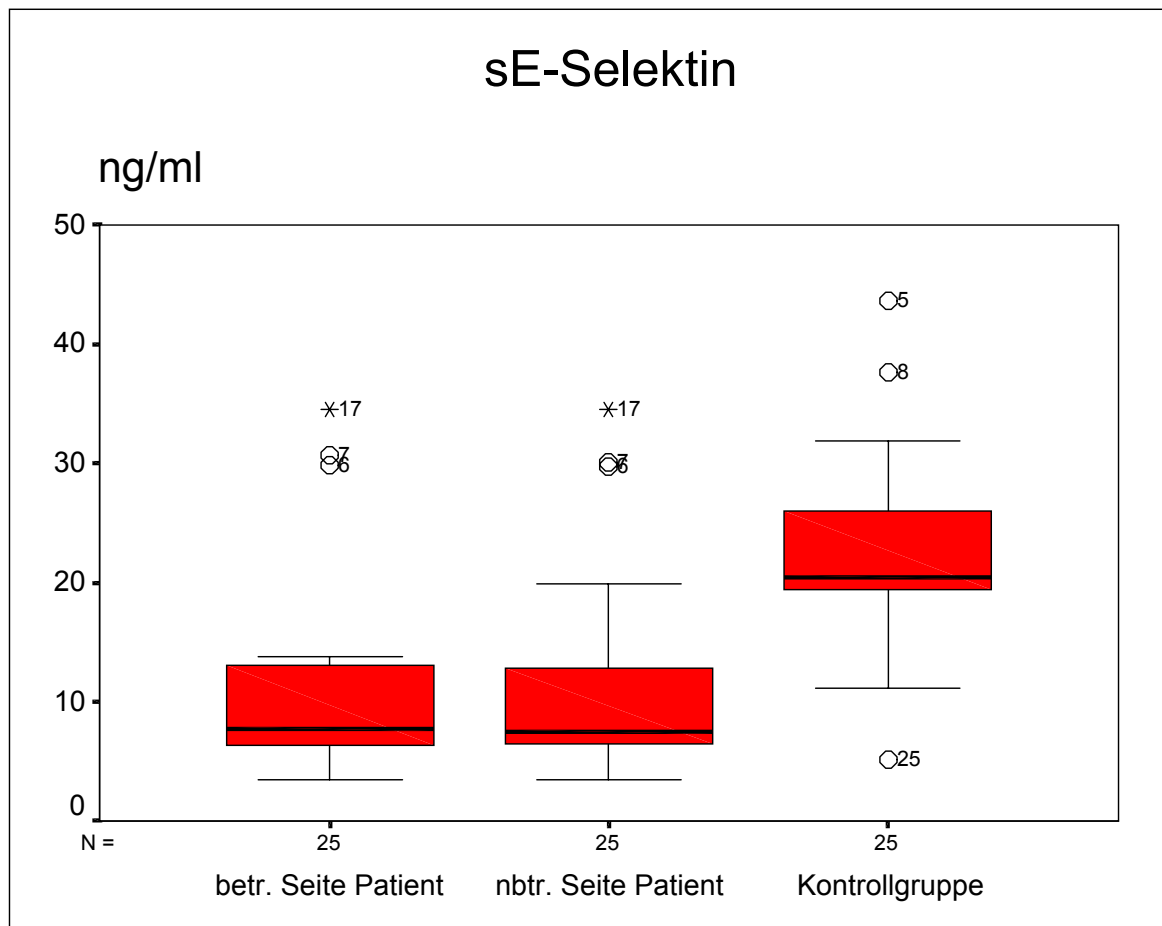


Abbildung 12: sE-Selektin Boxplot der betroffenen und der nicht-betroffenen Seite und der Kontrollgruppe. Die Sternchen und Kreise stellen Ausreißer dar, mit der Nummer des Patienten, beziehungsweise des Probanden aus der Kontrollgruppe.

	<i>Minimum</i>	<i>25%- Perzentile</i>	<i>Median</i>	<i>75%- Perzentile</i>	<i>Maximum</i>
sE-Selektin [ng/ml]					
btr. Seite	3,42	6,25	7,74	13,13	34,58
nbtr. Seite	3,49	6,37	7,52	13,63	34,57
Mittelwert*	3,46	6,47	7,34	13,58	34,58
Kontrolle	5,10	14,10	20,29	25,15	43,64

Tabelle 7: Darstellung der Mediane, Minima, Maxima, 25%- und 75%-ige Perzentilen der untersuchten Peptide von der betroffenen und nichtbetroffenen Seite der CRPS Patienten und der Kontrollgruppe. Legende zu dem * : aus den betroffenen und nicht-betroffenen Werten jedes einzelnen Patienten wurde ein Mittelwert der Differenzen gebildet und von diesen 25 Mittelwerten wurde ein Median, Minimum, Maximum, 25%- und 75%- Perzentile berechnet.

sL-Selektin:

Die gemessenen Werte (Abbildung 13 und 14 und Tabelle 8) der betroffenen Seite und der nicht-betroffenen Seite zeigten bei dem im Serum löslichen L-Selektin keine signifikanten ($p < 0,05$) Unterschiede, jedoch im Vergleich zur Kontrollgruppe waren diese bei den CRPS-Patienten hochsignifikant ($p < 0,01$) vermindert. Die Nachweisgrenze des ELISA lag bei 300 pg/ml, unter der sich weder ein Patient noch ein Proband der Kontrollgruppe befand.

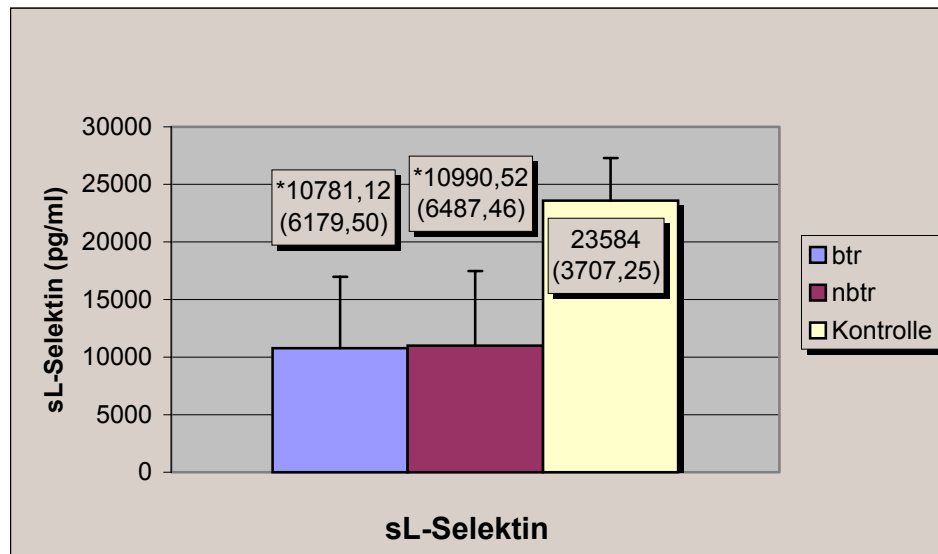


Abbildung 13: sL-Selektin Mittelwerte (Standardabweichungen) der betroffenen und der nicht-betroffenen Seite und der Kontrollgruppe. Signifikanzen ($p < 0,05$) gegenüber der Kontrollgruppe sind mit einem * gekennzeichnet.

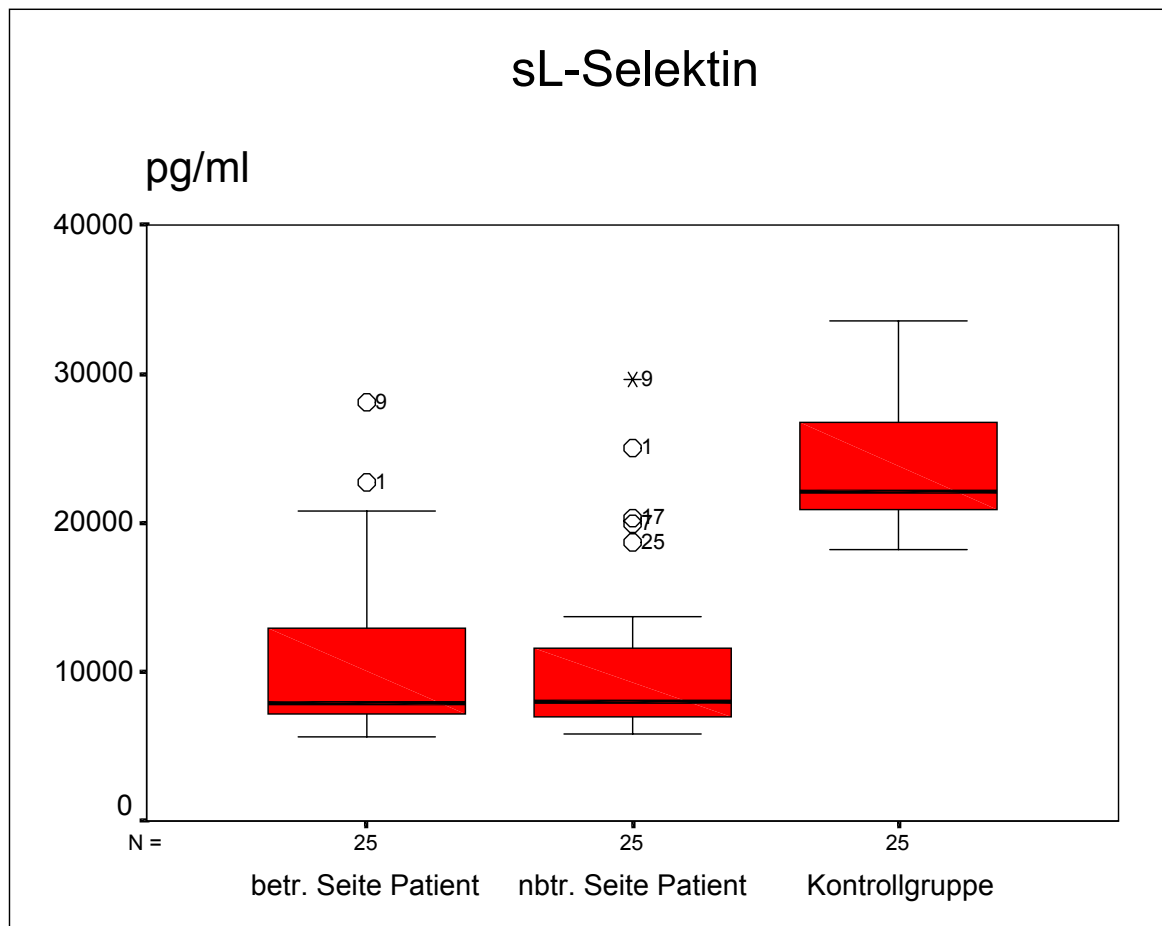


Abbildung 14: sL-Selektin Boxplot der betroffenen und der nicht-betroffenen Seite und der Kontrollgruppe. Die Sternchen und Kreise stellen Ausreißer dar, mit der Nummer des Patienten, beziehungsweise des Probanden aus der Kontrollgruppe.

	<i>Minimum</i>	<i>25%- Perzentile</i>	<i>Median</i>	<i>75%- Perzentile</i>	<i>Maximum</i>
sL-Selektin [pg/ml]					
btr. Seite	5618	7013,50	7955,0	13400,5	28095
nbtr. Seite	5843	6939,0	7992,0	12660,0	29607
Mittelwert*	5730,5	6935,25	7831,0	12515,0	28851
Kontrolle	18221	21151,5	22395,5	26794,0	33545

Tabelle 8: Darstellung der Mediane, Minima, Maxima, 25%- und 75%-ige Perzentilen der untersuchten Peptide von der betroffenen und nichtbetroffenen Seite der CRPS Patienten und der Kontrollgruppe. Legende zu dem * : aus den betroffenen und nicht-betroffenen Werten jedes einzelnen Patienten wurde ein Mittelwert der Differenzen gebildet und von diesen 25 Mittelwerten wurde ein Median, Minimum, Maximum, 25%- und 75%- Perzentile berechnet.

sP-Selektin:

Die gemessenen Werte (Abbildung 15 und 16 und Tabelle 9) der betroffenen Seite und der nicht-betroffenen Seite zeigten bei dem im Serum löslichen P-Selektin keine signifikanten ($p < 0,05$) Unterschiede, jedoch im Vergleich zur Kontrollgruppe waren diese bei den CRPS-Patienten hochsignifikant ($p < 0,01$) vermindert. Die Nachweisgrenze des ELISA lag bei 1,3 ng/ml, unter der sich weder ein Patient noch ein Proband der Kontrollgruppe befand.

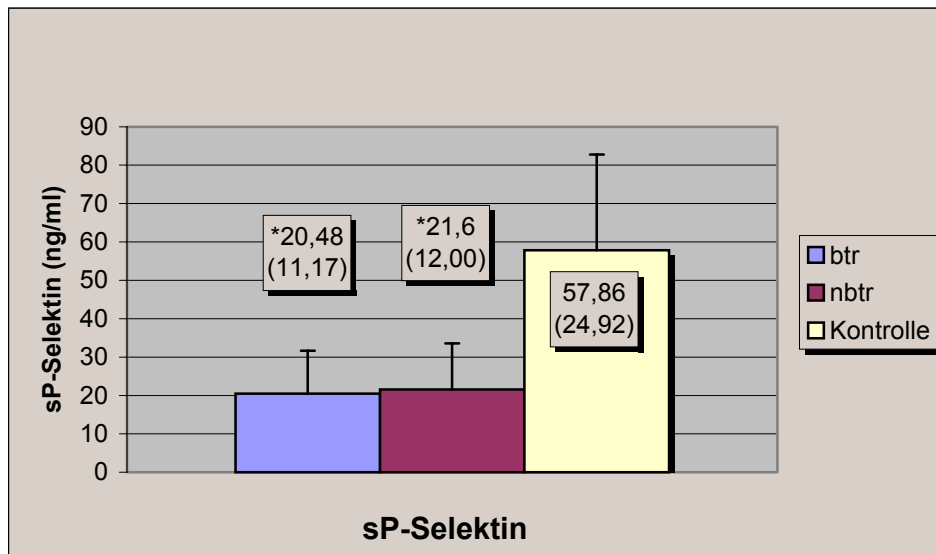


Abbildung 15: sP-Selektin Mittelwerte (Standardabweichungen) der betroffenen und der nicht-betroffenen Seite und der Kontrollgruppe. Signifikanzen ($p < 0,05$) gegenüber der Kontrollgruppe sind mit einem * gekennzeichnet.

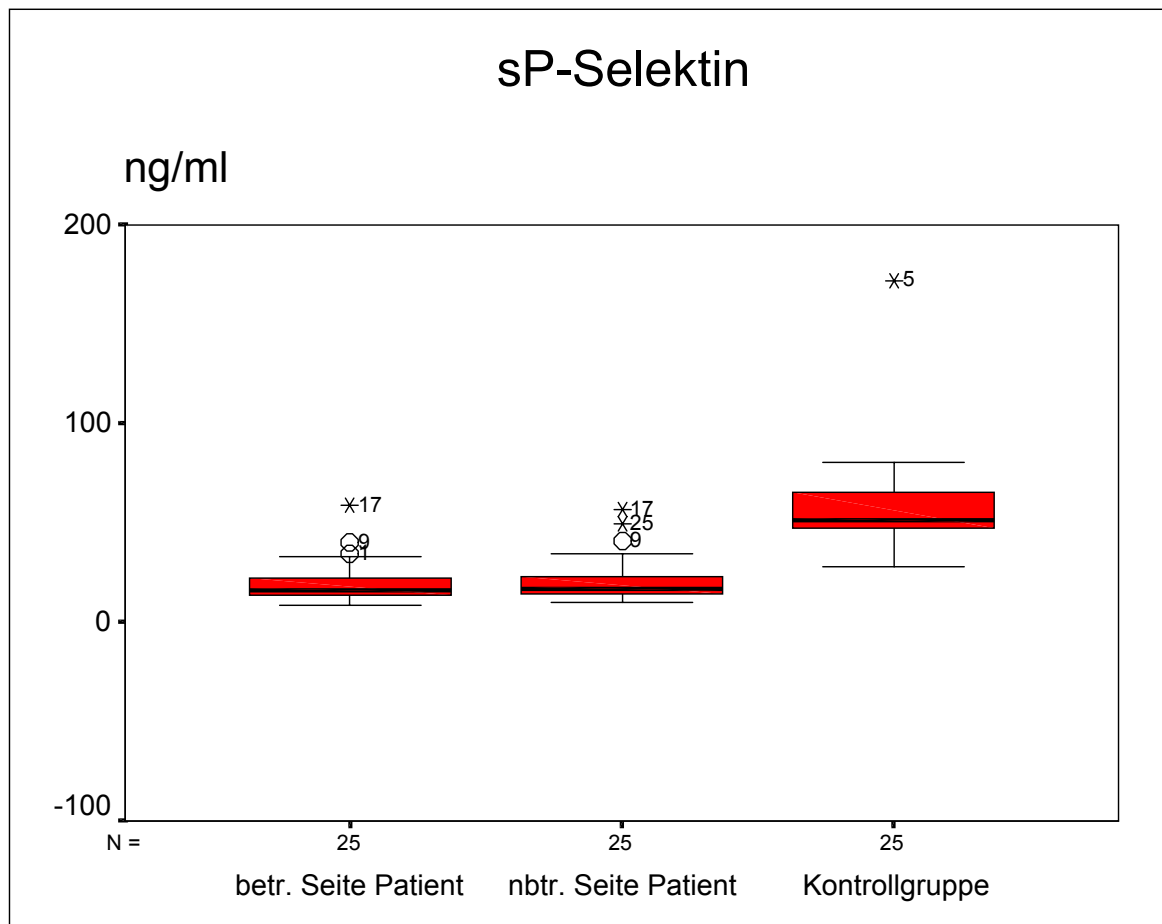


Abbildung 16: sP-Selektin Boxplot der betroffenen und der nicht-betroffenen Seite und der Kontrollgruppe. Die Sternchen und Kreise stellen Ausreißer dar, mit der Nummer des Patienten, beziehungsweise des Probanden aus der Kontrollgruppe.

	<i>Minimum</i>	<i>25%- Perzentile</i>	<i>Median</i>	<i>75%- Perzentile</i>	<i>Maximum</i>
sP-Selektin	[ng/ml]				
btr. Seite	8,88	13,79	16,36	23,18	59,11
nbtr. Seite	10,11	14,20	16,80	23,18	56,78
Mittelwert*	9,50	13,82	15,97	23,99	57,95
Kontrolle	28,24	45,75	51,76	65,93	172,30

Tabelle 9: Darstellung der Mediane, Minima, Maxima, 25%- und 75%-ige Perzentilen der untersuchten Peptide von der betroffenen und nichtbetroffenen Seite der CRPS Patienten und der Kontrollgruppe. Legende zu dem * : aus den betroffenen und nicht-betroffenen Werten jedes einzelnen Patienten wurde ein Mittelwert der Differenzen gebildet und von diesen 25 Mittelwerten wurde ein Median, Minimum, Maximum, 25%- und 75%- Perzentile berechnet.

Substance P:

Die gemessenen Werte (Abbildung 17 und 18 und Tabelle 10) von Substance P (SP) im Serum der betroffenen Seite und der nicht-betroffenen Seite zeigten keine signifikanten ($p < 0,05$) Unterschiede, jedoch im Vergleich zur Kontrollgruppe waren die Werte bei den CRPS-Patienten signifikant ($p = 0,03$) erhöht. Die Nachweisgrenze des ELISA lag bei 17,2 pg/ml, unter der sich weder ein Patient noch ein Proband der Kontrollgruppe befand.

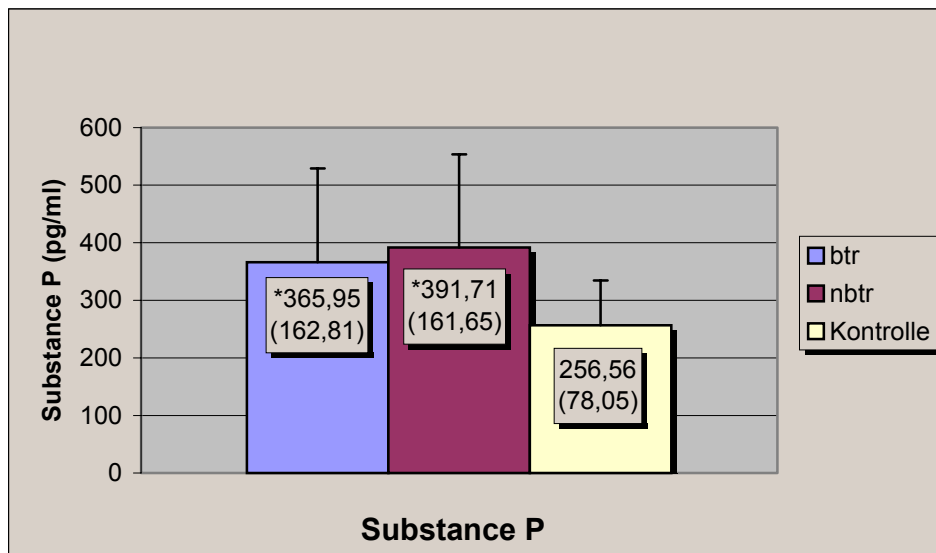


Abbildung 17: Substance P Mittelwerte (Standardabweichungen) der betroffenen und der nicht-betroffenen Seite und der Kontrollgruppe. Signifikanzen ($p < 0,05$) gegenüber der Kontrollgruppe sind mit einem * gekennzeichnet.

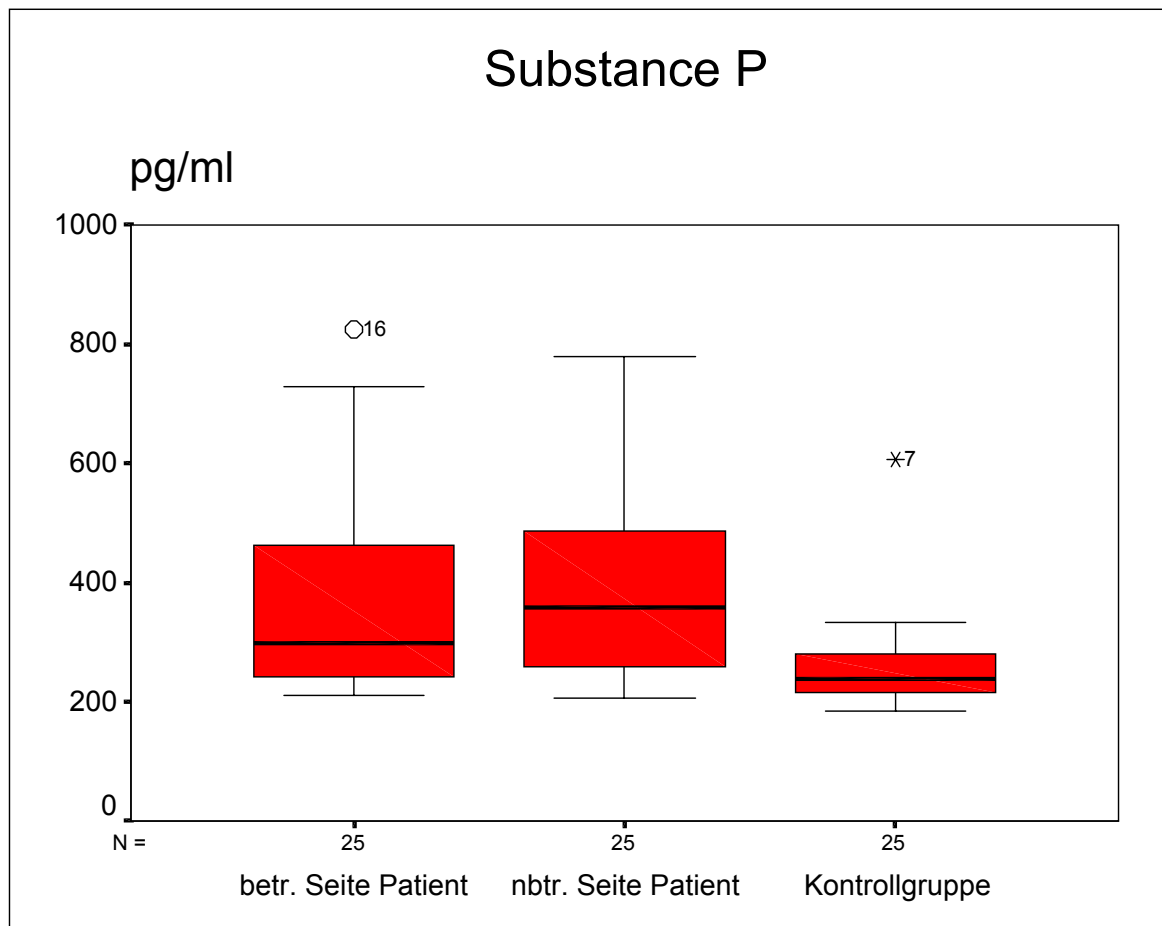


Abbildung 18: Substance P Boxplot der betroffenen und der nicht-betroffenen Seite und der Kontrollgruppe. Die Sternchen und Kreise stellen Ausreißer dar, mit der Nummer des Patienten, beziehungsweise des Probanden aus der Kontrollgruppe.

	<i>Minimum</i>	<i>25%- Perzentile</i>	<i>Median</i>	<i>75%- Perzentile</i>	<i>Maximum</i>
Substance P	[pg/ml]				
btr. Seite	210,1	239,30	299,20	469,80	825,9
nbr. Seite	206,1	250,75	358,10	501,15	780,5
Mittelwerte*	210,1	244,43	342,75	485,93	791,6
Kontrolle	185,7	216,03	237,60	276,28	606,2

Tabelle 10: Darstellung der Mediane, Minima, Maxima, 25%- und 75%-ige Perzentilen der untersuchten Peptide von der betroffenen und nichtbetroffenen Seite der CRPS Patienten und der Kontrollgruppe. Legende zu dem * : aus den betroffenen und nicht-betroffenen Werten jedes einzelnen Patienten wurde ein Mittelwert der Differenzen gebildet und von diesen 25 Mittelwerten wurde ein Median, Minimum, Maximum, 25%- und 75%- Perzentile berechnet.

Neuropeptide Y:

Die gemessenen Werte (Abbildung 19 und 20 und Tabelle 11) von Neuropeptide Y (NPY) im Serum der betroffenen Seite und der nicht-betroffenen Seite zeigten keine signifikanten ($p < 0,05$) Unterschiede, auch nicht im Vergleich zur Kontrollgruppe ($p = 0,527$). Die Nachweisgrenze des ELISA lag bei 0,06 ng/ml, unter der sich weder ein Patient noch ein Proband der Kontrollgruppe befand.

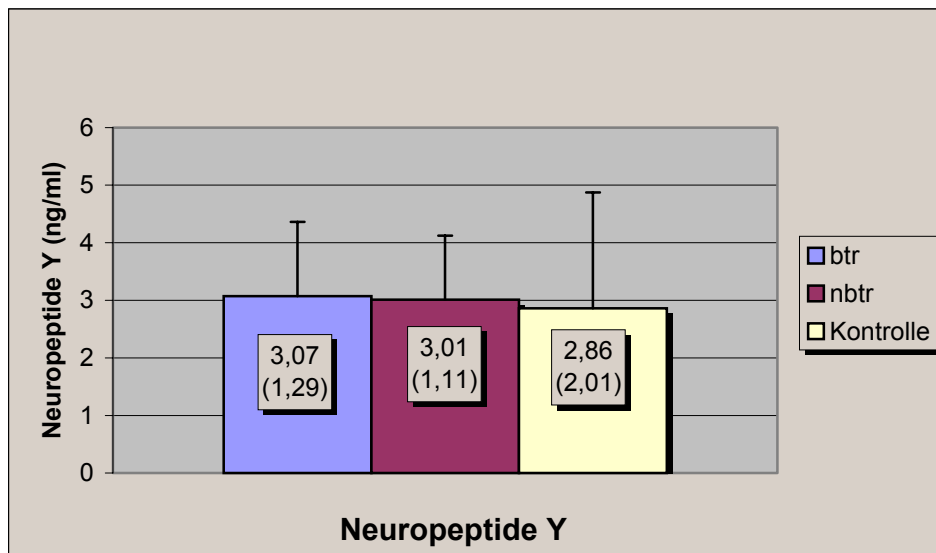


Abbildung 19: Neuropeptide Y Mittelwerte (Standardabweichungen) der betroffenen und der nicht-betroffenen Seite und der Kontrollgruppe.

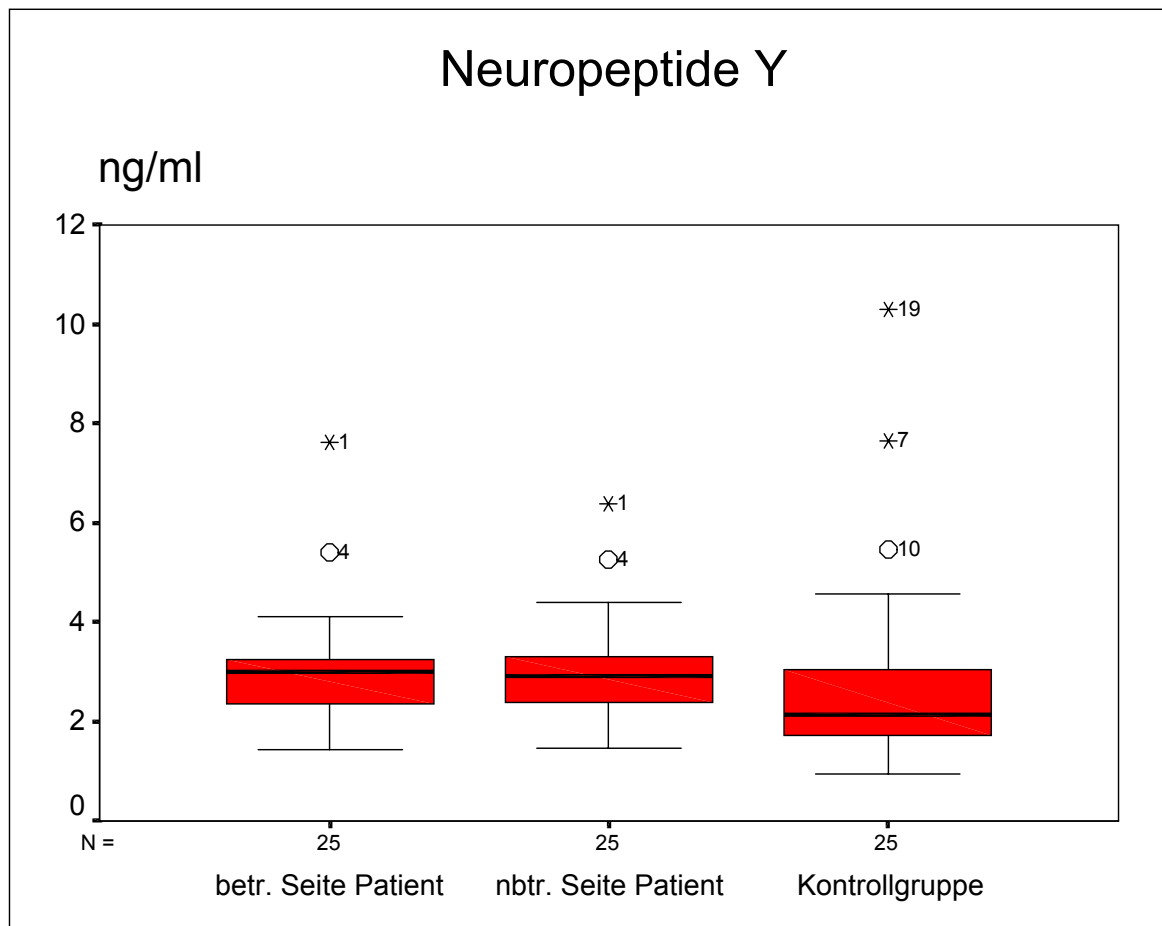


Abbildung 20: Neuropeptide Y Boxplot der betroffenen und der nicht-betroffenen Seite und der Kontrollgruppe. Die Sternchen und Kreise stellen Ausreißer dar, mit der Nummer des Patienten, beziehungsweise des Probanden aus der Kontrollgruppe.

	<i>Minimum</i>	<i>25%- Perzentile</i>	<i>Median</i>	<i>75%- Perzentile</i>	<i>Maximum</i>
Neuropeptide Y	[ng/ml]				
btr. Seite	1,45	2,27	3,02	3,25	7,63
nbtr. Seite	1,48	2,35	2,92	3,36	6,40
Mittelwerte*	1,48	2,31	2,94	3,29	7,02
Kontrolle	0,94	1,70	2,01	3,19	10,29

Tabelle 11: Darstellung der Mediane, Minima, Maxima, 25%- und 75%-ige Perzentilen der untersuchten Peptide von der betroffenen und nichtbetroffenen Seite der CRPS Patienten und der Kontrollgruppe. Legende zu dem * : aus den betroffenen und nicht-betroffenen Werten jedes einzelnen Patienten wurde ein Mittelwert der Differenzen gebildet und von diesen 25 Mittelwerten wurde ein Median, Minimum, Maximum, 25%- und 75%- Perzentile berechnet.

Calcitonin gene-related peptide:

Die Werte (Abbildung 21 und 22 und Tabelle 12) der betroffenen Seite und der nicht-betroffenen Seite zeigten bei dem im Serum gemessenen Calcitonin gene-related peptide (CGRP) keine signifikanten ($p < 0,05$) Unterschiede, auch nicht im Vergleich zur Kontrollgruppe ($p = 0,527$). Die Nachweisgrenze des ELISA lag bei 0,02 ng/ml, unter der sich weder ein Patient noch ein Proband der Kontrollgruppe befand.

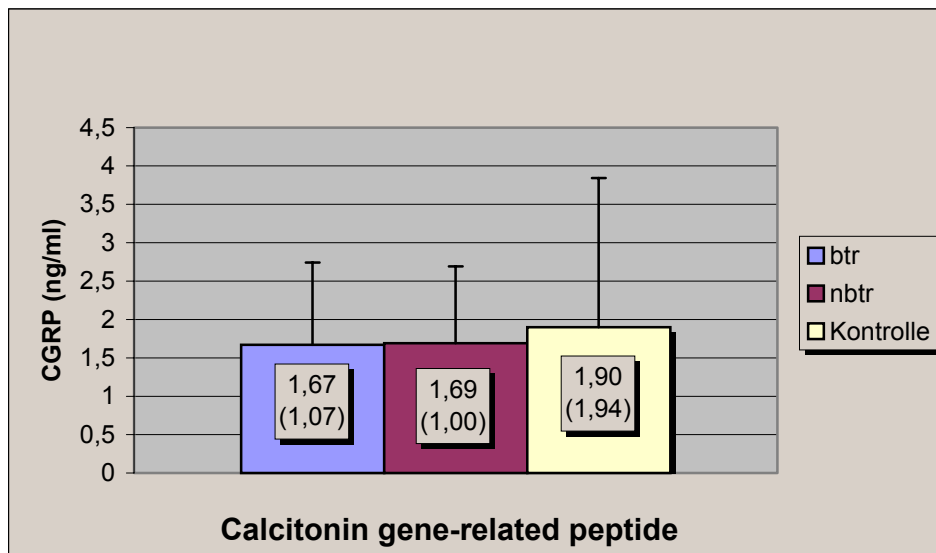


Abbildung 21: Calcitonin gene-related peptide Mittelwerte (Standardabweichungen) der betroffenen und der nicht-betroffenen Seite und der Kontrollgruppe.

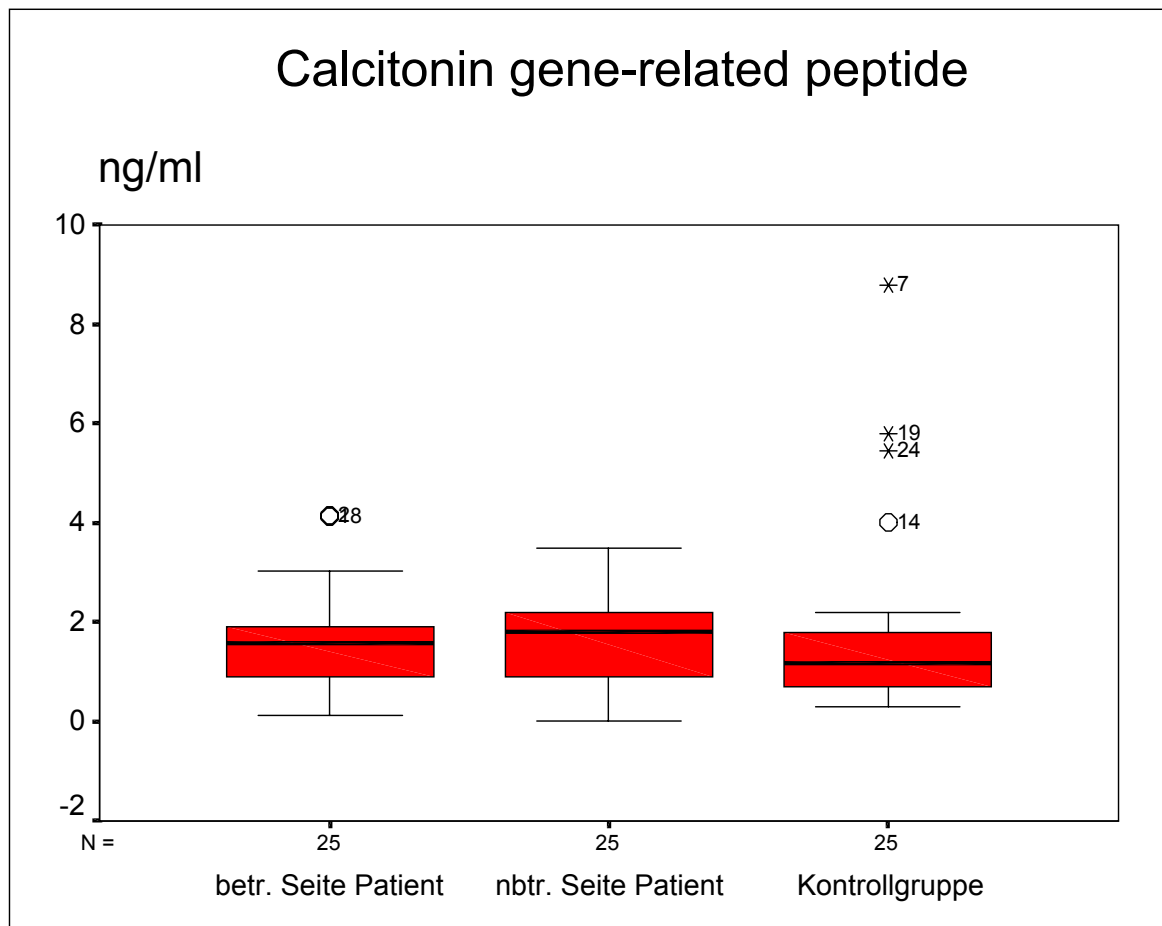


Abbildung 22: Calcitonin gene-related peptide Boxplot der betroffenen und der nicht-betroffenen Seite und der Kontrollgruppe. Die Sternchen und Kreise stellen Ausreißer dar, mit der Nummer des Patienten, beziehungsweise des Probanden aus der Kontrollgruppe.

	<i>Minimum</i>	<i>25%- Perzentile</i>	<i>Median</i>	<i>75%- Perzentile</i>	<i>Maximum</i>
CGRP	[ng/ml]				
btr. Seite	0,14	0,83	1,59	2,24	4,16
nbtr. Seite	0,01	0,90	1,81	2,29	3,51
Mittelwerte*	0,21	0,97	1,66	2,06	3,82
Kontrolle	0,31	0,71	1,33	2,06	8,79

Tabelle 12: Darstellung der Mediane, Minima, Maxima, 25%- und 75%-ige Perzentilen der untersuchten Peptide von der betroffenen und nichtbetroffenen Seite der CRPS Patienten und der Kontrollgruppe. Legende zu dem * : aus den betroffenen und nicht-betroffenen Werten jedes einzelnen Patienten wurde ein Mittelwert der Differenzen gebildet und von diesen 25 Mittelwerten wurde ein Median, Minimum, Maximum, 25%- und 75%- Perzentile berechnet.

Leukozyten:

Bei der Leukozytenanzahl im peripheren Blut lagen keine wesentlichen Auffälligkeiten vor. Wird eine Leukozytose bei einer Leukozytenanzahl von über 11 G/l definiert, so liegen 96% (n=24) der Patienten darunter. Nur bei einem (4%) der 25 Patienten war eine Leukozytenanzahl von 15,8 G/l gemessen worden. In der Kontrollgruppe fanden sich bei allen Probanden die gemessenen Werte im Referenzbereich zwischen 4000 – 11000 / μ l.

<u>Leuko- zyten</u>	<i>Minimum</i>	<i>25%- Perzentile</i>	<i>Median</i>	<i>75%- Perzentile</i>	<i>Maximum</i>
Patienten	4,50	5,85	6,60	7,75	15,80
Kontrollgr.	6,10	7,15	8,10	9,65	10,06

Tabelle 13: Leukozytenanzahl im peripheren Blut in G/l von der Patientengruppe und der Kontrollgruppe.

C-reaktives Protein:

Bei dem C-reaktivem Protein (CRP) wurden bei 88% (n=22) ein Wert geringer als 0,5 mg/dl gemessen. Nur bei 3 Patienten (12%) lagen die Werte über 0,5 mg/dl: nämlich bei 0,6 mg/dl, 1,8 mg/dl und 38,3 mg/dl. In der Kontrollgruppe fanden sich bei allen Probanden die gemessenen Werte unter 0,5 mg/dl.

Alle übrigen Werte (**Hämoglobin, Hämatokrit, Erythrozyten-, Leukozyten- und Thrombozytenanzahl, K⁺, Na⁺, Gesamteiweiß und Albumin**) der Patienten und der gesunden Probanden befanden sich im jeweiligen Referenzbereich.

VI. Diskussion

Obwohl das klinische Erscheinungsbild ebenso wie die Epidemiologie des Complex Regional Pain Syndrome Typ I (CRPS Typ I, alte Bezeichnung Morbus Sudeck) gut bekannt sind, ist die dazugehörige Pathophysiologie noch nicht hinreichend geklärt. Die Vorstellung, dass CRPS Typ I durch ein überaktives sympathisches Nervensystem verursacht wird, wird von mehreren Autoren noch favorisiert [43;55]. Einige Studien widerlegten diesen Mechanismus [31;72;115].

Neurophysiologische Studien bei posttraumatischen CRPS Typ I Patienten bestätigten eine Störung des sympathischen Nervensystem, bei denen erniedrigte, oder gar erloschene sympathische Reflexe gemessen wurden [266]. Andererseits wurde auch eine hochregulierte α -Adrenorezeptorendichte in der Peripherie nachgewiesen [9], deren Bedeutung jedoch unklar ist. Es könnte sich um einen sekundären Effekt handeln, z.B. bei Defiziten in der sympathischen Versorgung der Extremität.

Das klinische Erscheinungsbild einer betroffenen Extremität in der akuten Phase des CRPS Typ I zeichnet sich durch eine Rötung, ödematöse Schwellung, Überwärmung und durch eine verminderten Funktion aus. Paul H. Sudeck (*1866-†1945), ein Chirurg aus dem Neuen Allgemeinen Krankenhaus Hamburg Eppendorf beschrieb dieses [287] nach ihm benannte Krankheitsbild als ein entzündliches Geschehen im Sinne einer entgleisten Heilentzündung [288]. Viele Jahrzehnte ruhte Sudecks Hypothese bis Goris et al. das CRPS als regionales „severe inflammatory response syndrome“ (SIRS) beschrieben [107]. Im Gegensatz zu einer systemischen Inflammation, wie z.B. einer Sepsis oder einem „systemic inflammatory response syndrome“ (SIRS), die eine schwere Allgemeinerkrankung darstellt, bestehen bei CRPS Typ I Patienten keine systemischen Beeinträchtigungen [107;141]. Einige andere Forschungsgruppen fokussieren ebenfalls auf die inflammatorische Pathogenese des CRPS Typ I und versuchen in klinischen und experimentellen Studien deren Determinanten zu untersuchen.

Oyen et al. wiesen eine Extravasation von Makromolekülen in der betroffenen Extremität nach [234]. Goris et al. zeigten bei 8 Patienten erhöhten arteriellen Blutfluss mittels Szintigraphie bei gleichzeitig reduzierter Sauerstoffextraktion im Blut, welches auf eine Zunahme der arterio-venösen Shunts hinweist, wie sie auch bei Patienten mit Sepsis oder

SIRS gesehen wird. Eine Laktat-Fluss Studie bei einem Patient zeigte einen fünffach erhöhten Laktatwert in der betroffenen Extremität, welches die Gewebshypoxie trotz des erhöhten arteriellen Blutflusses belegen könnte [107]. Antiphlogistische Therapie scheint effektiv zu sein [57], ebenso wie die Therapie mit freien Sauerstoffradikal-Fängern (sog. Scavenger) [108;240].

Mikro- und makrozirkulatorische Störungen in der betroffenen Extremität wurden im Rahmen einer Studie von Schürmann et al. [269] gezeigt, die den systemischen Veränderungen bei Patienten mit SIRS oder Sepsis ähneln. Dort wurden mittels eines Computer-assistierten Venenverschluß-Pletysmographen die Mikro- und Makrozirkulation in der betroffenen Extremität bei Patienten mit CRPS Typ I untersucht. Die Untersuchung zeigte einen erhöhten arteriellen Blutfluss, einen erhöhten periphervenösen und kapillären Druck, ebenso wie eine erhöhte kapilläre Filtrationskapazität an der betroffenen Extremität, während an der nicht-betroffene Extremität normale Werte gemessen wurden. Diese Ergebnisse bestätigen die lokale Hyperämie und die vermutete mikrozirkulatorische Dysfunktion mit arterio-venösen Shunts und erhöhter kapillärer „leakage“. Die vaskuläre Compliance war jedoch auf beiden Seiten gleich. Diese Veränderungen lassen starke Störungen sowohl in der makro- als auch in der mikrozirkulatorischen Gewebedurchblutung bei CRPS Patienten vermuten, die eine Ödemneigung fördern und die Hypothese eines kausalen inflammatorischen Prozesses untermauern.

Um weitere Einsicht in die Pathogenese des CRPS Typ I zu bekommen, untersuchten wir inflammatorische und neurogene Mediatoren. Und um ein möglichst weites Spektrum von Entzündungsvorgängen erfassen zu können, wurden neben den gängigen Entzündungswerten (Leukozytenanzahl, C-reaktives Protein, Interleukin-6) auch andere Interleukine, bzw. deren Rezeptoren (Interleukin-8, lösliche TNF-Rezeptoren I und II), lösliche Selektine (sE-, sL- und sP-Selektin) und Neuropeptide (Substance P, Neuropeptide Y, Calcitonin gene-related peptide) untersucht.

Seitenunterschiede der gemessenen Parameter:

Bei keinem untersuchten Parameter waren im Seitenvergleich signifikante Unterschiede zu finden. Dieses wäre auch nur zu erwarten gewesen bei lokaler Ausschüttung einer

Substanz in hoher Konzentration in der Peripherie einer Extremität und gleichzeitig sehr kurzer Halbwertszeit dieser Substanz. In allen anderen Fällen muß von einer schnellen Nivellierung der Konzentration im Serum ausgegangen werden.

Parameter der systemischen Inflammation und Interleukine:

Die Theorie eines nicht-generalisierten inflammatorischen Prozesses unterstützend, konnten wir in unserer Studie keine systemisch erhöhten Werte bei der **Leukozytenanzahl** und dem **C-reaktive Protein (CRP)** bzw. **Interleukin-6 (IL-6)** im Venenblut finden. Auch im Vergleich zwischen betroffener und nicht-betroffener Extremität waren die IL-6 Konzentrationen nicht signifikant verändert. Dies wurde auch nicht erwartet, da nach wenigen Blutumlaufrunden eine systemische Durchmischung stattfindet. Die Leber als eine der Hauptproduktionsstätten von IL-6 und CRP einerseits und als zentrales Immunorgan bei systemischen inflammatorischen Antworten andererseits scheint bei dem CRPS Typ I nicht involviert zu sein. Da auch die Patienten keine Reaktionen wie Fieber, Tachykardie, Tachypnoe im Sinne eines „systemic inflammatory response syndrome“=SIRS zeigten, ist somit kein Hinweis auf eine systemische Inflammation gegeben. Im Gegensatz dazu sind andere inflammatorische Marker, wie z.B. das **Interleukin 8 (IL-8)** und die löslichen Formen der **Tumor Necrosis Factor-Rezeptoren I und II (sTNF-RI und -RII)** signifikant in beiden Extremitäten der CRPS Patienten erhöht, verglichen mit den gesunden Kontrollen. Dies ist nur mit dem ausgeprägten klinischen Erscheinungsbild der betroffenen Extremität als Hinweis auf ein lokales Geschehen zu werten. Auch hier fanden sich im Seitenvergleich zwischen betroffener und nicht-betroffener Extremität keine signifikanten Veränderungen, was auch im Hinblick auf die Halbwertszeiten der untersuchten Substanzen zu erwarten war. Erhöhtes Serum-IL-8 könnte von dem lokalen inflammatorischen Fokus stammen und impliziert eine Immunantwort im Sinne einer Aktivierung der neutrophilen Granulozyten [19;194;197;302].

Lösliche TNF-Rezeptoren (sTNF-R) modulieren systemische Wirkungen indem sie TNF- α oder - β im Serum binden und deren Interaktion mit den Zielorganen verändern. Serumwerte von sTNF-RI und -RII korrelieren mit der Schwere der Verletzung und repräsentieren nützliche Marker für Immunaktivierung bei Verletzungen und Inflammation [59;119;321].

Van de Beek et al. [298] publizierten 2001 Untersuchungen, die keinen Unterschied bei bestimmten Zytokinen (Interleukin-1 β , Il-6, Il-8, TNF- α , Il-1ra, Il-10) zwischen Patienten mit CRPS Typ I und einer gesunden Kontrollgruppe zeigten. Diese stehen nicht im Gegensatz zu unserer Studie, da wir CRPS-Typ I-Patienten in den frühen Stadien untersucht haben und bei der Studie von van de Beek et al. die mittlere Krankheitsdauer 10 Jahre betrug. Es ist möglich, dass Patienten mit einem längerbestehenden CRPS Typ I zentrale Mechanismen entwickeln, die zu einer Chronifizierung zumindest der sensorischen Symptome führen können [255], während die inflammatorischen Symptome bereits abgeklungen sind und die initial erhöhten IL-8-Spiegel sich normalisiert haben.

Vor kurzem publizierte Huygen et al. [133], dass bei Patienten mit CRPS Typ I keine wesentlichen Seitenunterschiede bei den Messungen im Serum von Il-6, Il-1 β , TNF- α , Neuropeptide Y und Calcitonin gene-related peptide gesehen werden konnten. In einer (experimentell) iatrogen zugefügten Hautblasentechnik („suction blisters“) waren auf der betroffenen Extremität jedoch erhöhte Werte von Il-6 und TNF- α in der Blasenflüssigkeit gemessen worden, die auf ein lokales (im Gegensatz zu einem systemischen) inflammatorischen Geschehen hinweisen. Da in den verschiedenen Phasen der Erkrankung die Konzentration der Parameter im Blut unterschiedlich sein können, sollen weitere Verlaufsstudien diesen Sachverhalt klären.

Selektine:

Erhöhte Werte von löslichen Formen der Selektine wurden in mehreren pathologischen Zuständen, einschließlich Trauma und Inflammation [94;195;228;262;278] gefunden. Diese löslichen Formen der Selektine sind ausgeschüttete Untereinheiten der ursprünglich membrangebundenen Rezeptoren, die v.a. an dem „rolling“ und „sticking“ der Leukozyten und Thrombozyten am Endothel beteiligt sind als eines der ersten Schritte der Leukozytenmigration ins Gewebe. Es kommt zur Verlangsamung der Fließrate der zirkulierenden Leukozyten, zum Anheften an der Gefäßwand und zur Migration der Leukozyten in das umliegende Gewebe. Diese transendotheliale Passage ist eine Funktion der Gefäßwand und bei jeder Entzündungsreaktion Voraussetzung für das „Auswandern“ der Leukozyten an den Ort der Entzündung. Erhöhte lösliche Formen der Selektine spiegeln Immunaktivierung der Thrombozyten und Endothelien (sP-

Selektin), der Leukozyten (**sL-Selektin**) und der Endothelzellen (**sE-Selektin**) wider. Erkrankungen, bei denen allerdings erniedrigte Selektinwerte vorkommen, sind in der Literatur noch nicht beschrieben worden. In unserer Studie waren im Seitenvergleich zwischen betroffener und nicht-betroffener Seite keine signifikanten Unterschiede nachweisbar. Aber im Vergleich zu der gesunden Kontrollgruppe wurden bei allen 3 gemessenen im Serum löslichen Selektinen signifikant erniedrigte ($p \leq 0,01$) Werte festgestellt. Diese ungewöhnliche Konstellation wurde im internationalen Schrifttum noch nicht publiziert. Die homogene signifikante Suppression bei den Patienten mit CRPS Typ I im Vergleich zu der gesunden Kontrollgruppe lässt an ein unspezifisches Binden an die Rezeptoren, die mit dem ELISA interagieren denken oder an eine Selektindepletion, die bei lang anhaltender Inflammation entstehen könnte. Letztere Hypothese scheint uns am wahrscheinlichsten, da bei den von uns untersuchten CRPS-Patienten die Krankheitsdauer mehrere Wochen und Monate betrug und wir eine erschöpfliche Selektinproduktion (vielleicht ja auch nur vorübergehend) für möglich halten. Auch hier sollen weitere Verlaufsstudien bei Patienten mit CRPS Typ I diese Veränderungen bestätigen und somit diese Hypothese untermauern.

Neuropeptide:

Die Konzentration von **Neuropeptide Y (NPY)** und **Calcitonin gene-related peptide (CGRP)** waren in unserer Studie im Seitenvergleich zwischen betroffener und nicht-betroffener Seite, ebenso wie im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe unauffällig. Drummond et al. zeigten in einer Studie [72] an Patienten mit CRPS Typ I, dass Neuropeptide Y im systemischen Venenblut in der betroffenen Extremität erniedrigt ist. Birklein et al. fanden in 2001 erhöhte Werte von CGRP bei CRPS Typ I Patienten, die sich im Verlauf einer 9-monatigen Therapie verminderten und gleichzeitig war auch ein Rückgang der inflammatorischen Symptome wie Ödem, Hyperhidrosis und Vasodilatation zu verzeichnen, nicht verändert waren jedoch der Schmerz und die Hyperalgesie [29].

Eine andere Studie an 61 Patienten mit CRPS Typ I zeigte eine signifikante Induktion von systemischen CGRP- und Bradykininwerten im Venenblut [30]. Hier vermuten Blair et al. dass diese Mediatoren zu einer Hyperalgesie, Inflammation und motorischen Defiziten beitragen [30]. Der Grund für diese Erhöhung von CGRP ist unklar. Vielleicht

können unterschiedliche Definition und Terminologie der Erkrankung, als auch unterschiedliche Untersuchungszeitpunkte und Verläufe (chronisch versus akut) diese Divergenz erklären, denn in der Studie Blair et al. wurde bei den 61 Patienten nicht zwischen CRPS Typ I und II unterschieden, wie in unserer Studie, die nur Patienten mit CRPS Typ I untersuchte.

Substance P (SP) gehört zu der Familie der Neurokinine. Es bindet an unterschiedliche Neurokininrezeptoren, die sowohl im zentralen- als auch im peripheren Nervensystem vorkommen. Peripheres Substance P ist an einer Vielzahl von Erkrankungen wie Asthma, entzündlichen Darmerkrankungen und atopischer Dermatitis beteiligt [149;187].

Substance P wird aus den sensorischen Neuronen der lymphatischen Organe, einschließlich der Haut, ebenso wie von den Endothelzellen, den sog. PMN-Zellen (polymorpho nuclear cells), Makrophagen, Lymphozyten und dendritischen Zellen ausgeschüttet [62;124;179;181;199]. Es verursacht eine Detonisation der Gefäße und eine Extravasation von Plasmaproteinen. Zudem unterstützt es die Adhäsion und Migration von PMN-Zellen und Lymphozyten [137;264].

Es gibt wenig Information über die Rolle von Substance P beim Menschen, im Gegensatz zu in vitro- oder Tierstudien. Bei Stress ausgesetzten Mäusen exprimieren die Peritoneal-Makrophagen vermehrt Rezeptoren für Substance P und induzieren vermehrt proinflammatorische Mediatoren wie Il-1, TNF- α und Il-6. SP-Rezeptor-Antagonisten (CP-96,345), oder eine Vorbehandlung mit Capsaicin, verhindern diese Induktion [53].

Miller-Graziano und Laudanski [215] zeigte, dass posttraumatisch erhöhtes Substance P eine vorübergehende Unempfindlichkeit von Makrophagen gegenüber Lipopolysacchariden auslösen kann, indem es den Verlust der inflammatorischen Eigenschaften verhindern soll. Die Resultate der Studie von Miller-Graziano und Laudanski [215] werden von den Untersuchungen von Weber et al. in 2001 unterstrichen, bei denen er erhöhte Ausschüttungsfähigkeit von Neuropeptiden bei Patienten mit CRPS Typ I zeigte, welche in einer starken Plasmaprotein-Extravasation nach starker transkutaner elektrischer Stimulation münden. Diese Reaktion konnte auch durch die exogene Gabe von Substance P ausgelöst werden [313].

Aus unseren Ergebnissen geht hervor, dass Substance P bei Patienten mit CRPS Typ I im Vergleich zu der gesunden Kontrollgruppe signifikant erhöht ist. In Verbindung mit den anderen Forschungsberichten scheint Substance P eine zentrale Rolle beim CRPS Typ I zu spielen. Substance P hat sowohl neuromodulierende, als auch immunmodulierende Eigenschaften und wird als einer der Hauptmediatoren der **neurogenen Inflammation** angesehen [132;142;163;243;245]. Substance P kann nicht nur eine Hautrötung, sondern auch ein Ödem und reduzierte Schmerzschwelle triggern. Ein nocizeptiver Reiz erregt die unmyelinisierten und zum Teil dünn myelinisierten afferenten Nervenfasern [25], die nachfolgend vasoaktive Neuropeptide, wie Substance P und CGRP freisetzen können und verursacht durch direkten Kontakt mit Endothelzellen eine Vasodilatation [253]. Zusätzlich bindet Substance P an Mastzellen, die degranulieren und die Freisetzung weiterer Entzündungsmediatoren (z.B. Histamin und Bradykinin) fördern [157]. Histamin wiederum wirkt indirekt an den Primärafferenzen und induziert auch die Freisetzung anderer Entzündungsmediatoren. Zusätzlich hat Histamin einen direkten vasodilatierenden Effekt auf Mikrogefäße. Neuropeptide haben nicht nur einen vasodilatierenden Effekt, sie erhöhen die Erregbarkeit der primär sensorischen Nervenfasern und vergrößern auch die Gefäßpermeabilität. Substance P ist in der Lage, die Arachidonsäure-Entzündungskaskade und die Lipooxygenase zu stimulieren, was die Synthese des inflammatorischen Prostaglandins E_2 fördert [188;310]. Die immunologischen Wirkungen von Substance P betreffen die Induktion inflammatorischer Zytokine wie Interleukin-1, -6 und -8 und TNF- α [191]. Daher können bei CRPS Patienten die Freisetzung von Neuropeptiden nicht nur bei den Vasomotorstörungen, sondern auch bei der veränderten Schmerzempfindung und Ödementstehung mitverantwortlich sein. Bezüglich Substance P wären weitere Verlaufsstudien bei Patienten mit Verdacht auf CRPS Typ I sinnvoll, die diese Hypothese belegen könnten.

Zusammenfassend sprechen unsere Ergebnisse dafür, dass das CRPS keine systemische Entzündung unter Beteiligung zentraler inflammatorischer Systeme darstellt (IL-6, CRP, Leukozytenanzahl im Normbereich). Es scheint sich jedoch um eine manifeste Inflammation zu handeln, da die Erhöhung von IL-8, sTNF-RI und -RII auf eine andauernde Entzündung hinweist, die aber durchaus nur lokal begrenzt sein kann. Die hohe Konzentration des Substance P bei CRPS-Patienten spricht für eine Bedeutung dieses Mediators bei der Entstehung der typischen Symptomatik. Die Ausschüttung von Substance P aus sensorischen, erregten Neuronen beim CRPS könnte durchaus alle

klinischen Symptome der Erkrankung kurzfristig auslösen. Es kann daraus geschlossen werden, dass die neurogene Inflammation bei der Pathogenese des CRPS Typ I eine wesentliche Rolle spielt.

VII. Zusammenfassung

Das CRPS ist eine häufige Komplikation nach Traumen und Operationen im Bereich der Extremitäten. Es entwickelt sich auf ein auslösendes schädigendes Ereignis hin und ist charakterisiert durch das distal generalisierte Auftreten von autonomen, motorischen und sensiblen Störungen wie Spontanschmerzen, Allodynie, Hyperpathie, Ödem, abnorme Sudomotoraktivität und Temperaturempfindung, herabgesetzte Beweglichkeit und Kraft [33;34;39;143;281;303]. Die Pathogenese ist noch nicht eindeutig geklärt, es scheint jedoch einer neurogenen Inflammation eine entscheidende Bedeutung zuzukommen [106-108;234;288;299;300;303]. Die vielfach variable klinische Symptomatik zusammen mit der geringen Sensitivität und Spezifität apparativer Diagnoseverfahren gestalten die Diagnose vor allem in der Frühphase der Erkrankung problematisch [33;63;71;74;261;305]. Eine frühe Diagnosestellung ist für den Erfolg therapeutischer Maßnahmen von entscheidender Bedeutung [13;63;71;286;289].

Ziel der Arbeit war es, die inflammatorische Komponente beim CRPS zu untersuchen. Dazu sollten bestimmte Entzündungsparameter im seitengetrenten Venenblut bei manifest erkrankten CRPS-Patienten quantifiziert werden und die Ergebnisse mit denen von gesunden Probanden verglichen werden.

25 Patienten mit einem CRPS Typ I der oberen Extremität und 25 Kontrollpersonen fanden Eingang in die Studie. Alle Patienten erfüllten sowohl die Kriterien der International Association for the Study of Pain (IASP) von 1991 (veraltete, aber noch häufig verwendete Trias-Einteilung nach motorischen, sensiblen und autonomen Störungen) als auch die derzeit gültigen IASP-Kriterien für ein CRPS von 1993. Schwellung, Schmerz und motorische Beeinträchtigung waren regelhaft anzutreffen.

Die auf klassische Entzündungsparameter hin untersuchten Blutproben zeigten bei dem C-reaktiven Protein (CRP) und der Leukozytenanzahl keine signifikanten Erhöhungen gegenüber dem Normalkollektiv. Die seitengetrenten Blutentnahmen wiesen bezüglich der mittels Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) untersuchten Interleukinen und Rezeptoren (IL-6, IL-8, sTNF-RI und sTNF-RII), Selektinen (sE-, sL- und sP-Selektin) und Neuropeptiden (Substance P, Neuropeptide Y und Calcitonin gene-related peptide) auch keine Signifikanzen im Vergleich betroffener zu nicht-betroffener Extremität auf.

Dies ist dadurch erklärbar, dass unabhängig von Bildungsort bei entsprechend langer Halbwertszeit nach mehreren Blutumlaufrunden eine systemische Durchmischung und gleichmäßige Verteilung stattfindet.

Jedoch zeigten einige Entzündungsparameter bei den CRPS-Patienten deutlich veränderte Konzentrationen gegenüber der Kontrollgruppe. So sind bei den CRPS Patienten alle 3 im Serum gemessenen Selektine (sE-, sL- und sP-Selektin) signifikant ($p \leq 0,01$) vermindert. Diese unerwartete homogene Suppression einer ganzen Substanzklasse wurde international noch nicht publiziert und lässt an eine Depletion denken, welche bei langanhaltender Inflammation denkbar wäre. IL-6 wies keine Auffälligkeiten auf, während IL-8 bei den CRPS Patienten signifikant erhöht war. Die im Serum löslichen TNF-Rezeptoren (RI und RII) waren ebenfalls beide signifikant ($p=0,026$ und $p=0,02$) erhöht. Diese Ergebnisse sprechen gegen ein systemisches Geschehen, wie bei einem SIRS, aber für das Vorliegen einer regionalen oder lokalen Inflammation. Bei den Neuropeptiden war nur Substance P signifikant ($p=0,03$) erhöht, während die Konzentrationen von Neuropeptide Y und Calcitonin gene-related peptide keine Auffälligkeiten aufwiesen.

Die gefundene Konstellation der Entzündungsmediatoren belegt zum einen das Vorhandensein eines manifesten Entzündungsgeschehens (IL-8, sTNF-RI und -II erhöht), jedoch ohne systemische Komponente. Substance P kommt als Bindeglied zwischen den bekannten neurologischen Störungen mit pathologisch gesteigertem Schmerzempfinden und den klinischen Entzündungssymptomen (Rötung, Ödem) in Frage, da es aus sensorischen Nervenfasern ausgeschüttet wird und eine lokale neurogene Inflammation bewirken kann.

Die Untersuchungen lenken die wissenschaftliche Aufmerksamkeit auf Mechanismen der Schmerzverarbeitung und Initiation von neurogenen Entzündungsreaktionen. Sollte Substance P tatsächlich in der Initialphase des CRPS eine neurogene Entzündung hervorrufen, müsste durch ein Parameter-Monitoring bei posttraumatischen Patienten die Veränderungen im Mediatoren-Muster, die bei der Entstehung eines CRPS potentiell besteht, erfasst werden können.

VIII. Literaturverzeichnis

1. ACCP/SCCM Consensus Conference. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. Crit.care med. 1992;20:864-72.
2. Aggerwal, B. B. Structure of tumor necrosis factor and its receptor. Biotherapy 1991;3:113-20.
3. Ahn, H., et al. Assesment of Blood Flow in the Small Intestine with Laser Doppler Flowmetry. Scand.J.Gastroenterol. 1986;21:863-70.
4. Aloisi, F, Care, A, Borsellino, G, Gallo, P, Rosa, S, Bassani, A et al. Production of hemolymphopoietic cytokines (IL-6, IL-8, colony-stimulating factors) by normal human astrocytes in response to IL-1 β and tumor necrosis factor- α . J.of Immunol. 1992;149:2358-66.
5. Alsalameh, S., Amin, R. J., Kunisch, E., Jasin, H. E., Kinne, R. W. Preferential induction of prodestructive matrix metalloproteinase-1 and proinflammatory interleukin-6 and prostaglandin E₂ in rheumatoid arthritis synovial fibroblasts via tumor necrosis factor receptor-55. J.Rheumatol. 2003;30:1680-90.
6. Amara, S. G., Arriza, J. L., Leff, S. E., et al. Expression in brain of a messenger RNA encoding a novel neuropeptide homologous to calcitonin gene-related peptide. Science 1985;229:1094-8.
7. Arechavaleta-Velasco, F., Mayon-Gonzalez, J., Gonzalez-Jimenez, M., Hernandez-Guerreo, C., Vadillo-Ortega, F. Association of type II apoptosis and 92-kDa type IV collagenase expression in human amniochorion in prematurely

- ruptured membranes with TNF-RI expression. *J.Soc.Gynecol.Investig.* 2002;9:60-7.
8. Arner, S. Intravenous phentolamine test: diagnostic and prognostic use in reflex sympathetic dystrophy. *Pain* 1991;46:17-22.
 9. Arnold, J. M., Teasell, R. W., MacLeod, A. P., Brown, J. E., Carruthers, S. G. Increased venous alpha-adrenoceptor responsiveness in patients with reflex sympathetic dystrophy. *Ann.Intern.Med.* 1993;118:619-21.
 10. Arnold, R., McIntosh, C., Bothe, E., Koop, H. Pankreatisches Polypeptid (PP). *Z.Gastroenterol.* 1978;16:317-24.
 11. Aronin, N., Coslovsky, R., Leeman, S. E. Substance P and neurotensin: their roles in the regulation of anterior pituitary function. *Annu.Rev.Physiol.* 1985;48:537-44.
 12. Aronin, N., DiFiglia, M., and Leeman, S. E. Substance P. In: Krieger DT, Brownstein MJ, Martin JB *Brain peptides*. New York: John Wiley & Sons, 1983:783-792.
 13. Ascherl, R., Blumel, G. [Clinical picture in Sudeck's dystrophy] Zum Krankheitsbild der Sudeck'schen Dystrophie. *Fortschr.Med.* 1981;99:712-20.
 14. Ates, A., Kinikli, G., Turgay, M., Duman, M. Serum-soluble selectin levels in patients with rheumatoid arthritis and systemic sclerosis. *Scand.J.Immunol.* 2004;59:315-20.

15. Atkins, R. M., Duckworth, T., Kanis, J. A. Algodystrophy following Colles' fracture. *J.Hand Surg.[Br.]* 1989;14:161-4.
16. Atkins, R. M., Duckworth, T., Kanis, J. A. Features of algodystrophy after Colles' fracture. *J.Bone Joint Surg.[Br.]* 1990;72:105-10.
17. Avrameas, S. Amplification Systems in Immunoenzymatic Techniques. *J.of Immunol.Methods* 1992;150:23-32.
18. Baggiolini, A, Dahinden, C. A. CC chemokines in allergic inflammation. *Immunol.Today* 1994;15:127-33.
19. Baggiolini, A., Moser, B., Clark-Lewis. Interlekin-8 and related chemotactic cytokines. The Giles Filley Lecture, *Chest* 1994;105:95S-8S.
20. Ballabh, P., Kurmani, J., Krauss, A. N., Shinn, J. J., Jain, A., Auld, P. A. et al. Soluble E-selectin, soluble L-selectin and soluble ICAM-1 in bronchopulmonary dysplasia, and changes with dexamethasone. *Pediatrics* 2003;111:461-8.
21. Baron, R., Blumberg, H., and Jänig, W. Clinical Characteristics of Patients with Complex Regional Pain Syndrome in Germany with Special Emphasis on Vasomotor Function. In: Jänig W, Stanton-Hicks M *Reflex Sympathetic Dystrophy: A Reappraisal*. Seattle: IASP Press, 1996:25-48.
22. Baron, R., Maier, C. Reflex sympathetic dystrophy: skin blood flow, sympathetic vasoconstrictor reflexes and pain before and after surgical sympathectomy. *Pain* 1996;67:317-26.

23. Bataille, R, Jourdan, M, Zhang, X, Klein, B. Serum levels of interleukin 6, a potent myeloma cell growth factor, as a reflect of disease severity in plasma cell dyscrasias. *J.Clin.Invest* 1989;74:2008.
24. Becker, K. L., Snider, R. H., Moore, C. F., et al. Calcitonin in extrathyroidal tissues of man. *Acta Endocrinol.(Copenh.)* 1979;92:746-9.
25. Belvisi, M. G. Sensory nerves and airway inflammation: role of A-delta and C-fibres. *Pulm.Pharmacol.Ther.* 2003;16:1-7.
26. Berman, D. L., Yeo, E. L., Wencel-Drake, J. D., Furie, B. C., Ginsberg, M. H., Furie, B. A platelet alpha granule membrane protein that is associated with the plasma membrane after activation. *J.Clin.Invest* 1986;78:130.
27. Bernstein, B. H., Singesen, B. H., Kent, J. T., Kornreich, H., King, K., Hicks, R. et al. Reflex neurovascular dystrophy in childhood. *J.Pediatr.* 1978;93:211-5.
28. Bierling, G., Reisch, D. Ueber das Sudecksche Syndrom nach Frakturen. *Fortschr.Geb.Roentgenstrahlen* 1955;82:66-9.
29. Birklein, F., Schmelz, M., Stifter, S., Weber, M. The important role of neuropeptides in CRPS. *Neurology* 2001;57:2179-84.
30. Blair, S. J., Chinthagada, M., Hoppenstedt, D., Kijowski, R., Fareed, J. Role of neuropeptides in pathogenesis of reflex sympathetic dystrophy. *Acta Orthop.Belg.* 1998;64:448-51.
31. Blanchard, J., Ramamurthy, S., Walsh, N., Hoffman, J., Schoenfeld, L. Intravenous regional sympatholysis: a double-blind comparasion of

guanethidine, reserpine and normal saline. *J.Pain Symptom.Manage.*
1990;5:357-61.

32. Blumberg, H. A new clinical approach for diagnosing reflex sympathetic dystrophy. Bond, M. R., Charlton, C. J., and Woolf, C. J. 395-403. 1991. Amsterdam, Elsevier Science Publishers. Proceedings of the 6th World Congress on Pain.
Ref Type: Serial (Book,Monograph)
33. Blumberg, H. Clinical and pathophysiological aspects of reflex sympathetic dystrophy abd sympathetically maintained pain. Jänig, W. and Schmidt, R. F. 29-49. 1992. Weinheim, VCH Verlagsgesellschaft. Reflex Sympathetic Dystrophy.
Ref Type: Serial (Book,Monograph)
34. Blumberg, H., Griesser, H. J., Hornyak, M. [New viewpoints on the clinical picture, diagnosis and pathophysiology of reflex sympathetic dystrophy (Sudeck's disease)]
Neue Gesichtspunkte zur Klinik, Diagnostik und Pathophysiologie der sympathischen Reflexdystrophie (Morbus Sudeck). *Unfallchirurgie.*
1990;16:95-106.
35. Blumberg, H., Griesser, H. J., Hornyak, M. [Neurologic aspects of clinical manifestations, pathophysiology and therapy of reflex sympathetic dystrophy (causalgia, Sudeck's disease) (see comments)]. *Nervenarzt* 1991;62:205-11.
36. Blumberg, H., Griesser, H. J., Hornyak, M. [Neurologic aspects of clinical manifestations, pathophysiology and therapy of reflex sympathetic dystrophy (causalgia, Sudeck's disease) (see comments)]

- Neurologische Aspekte der Klinik, Pathophysiologie und Therapie der sympathischen Reflexdystrophie (Kausalgie, Morbus Sudeck). *Nervenarzt*. 1991;62:205-11.
37. Blumberg, H., Griesser, H. J., Hornyak, M. [Distal post-traumatic edema--symptom of a sympathetic reflex dystrophy (Sudeck's disease)?]
Das distale posttraumatische Odem--Symptom einer sympathischen Reflexdystrophie (M. Sudeck)? *Z.Orthop.Ihre.Grenzgeb.* 1992;130:9-15.
38. Blumberg, H., Hoffmann, U. Der "Ischämietest" - ein neues Verfahren in der klinischen Diagnostik der sympathischen Reflexdystrophie (Kausalgie, Morbus Sudeck). *Der Schmerz* 1992;6:196-8.
39. Blumberg, H., Hoffmann, U., Mohadjer, M., and Scheremet, R. Clinical phenomenology and mechanisms of reflex sympathetic dystrophy: emphasis on edema. Gehart, G. F., Hammond, D. L., and Jensen, T. S. (2), 455-481. 1994. Seattle, IASP Press. Proceedings of the 7th World Congress on Pain, Progress in Pain research and Management.
Ref Type: Serial (Book,Monograph)
40. Blumensaat, C. Zur Phasen-Deutung des Sudechschen Syndroms. *Chirurg*. 1952;23:449-58.
41. Bonavida, B. Immunomodulatory effect of tumor necrosis factor. *Biotherapy* 1991;3:127-33.
42. Bonelli, S., Conoscente, F., Movilia, P. G., 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.

43. Bonica, J., Liebeskind, J., Albe-Fessard, D. Causalgia and other reflex sympathetic dystrophies. *Advances in pain research* 1979; Raven press, New York:141-66.
44. Braegger, C. P., Nicholls, S., Murch, S. H. Tumor necrosis factor alpha in stool as a marker of intestinal inflammation. *Lancet* 1992;I:89-91.
45. Brasch, J, Sterry, W. Expression of adhesion molecules in early allergic patch test reactions. *Dermatology* 1992;185:12-7.
46. Brown, E. R., Roth, K. A., Krause, J. E. Sexually dimorphic distribution of substance P in specific anterior pituitary cell populations. *Proc.Natl.Acad.Sci.USA* 1991;88:1222-7.
47. Brown, M. J., Morice, A. H. Clinical pharmacology of vasodilator peptides. *Pharmacol.* 1987;10 (suppl.):S82-S87.
48. Bruhn HD, Fölsch UR, Amelsberg A. *Lehrbuch der Labormedizin: Grundlagen, Diagnostik, Klinik, Pathobiochemie.* Stuttgart; New York: Schattauer Verlag, 1999:295-6.
49. Buckley, T. L., Nijkamp, F. P. Airways hyperactivity and cellular accumulation in a delayed-type hypersensitivity reaction in the mouse: modulation by capsaicin-sensitive nerves. *Am.J.Respir.Crit.Care Med.* 1994;149:400.
50. Bühner, C., Luxenburger, U., Metze, B., Kattner, E., Henze, G., Dudenhausen, J. W., and Obladen, M. 1. Tagung d. Arbeitskreises Deutsche Ges. f. Immunologie: Adhäsionsmoleküle. 1993.
Ref Type: Conference Proceeding

51. Carraway, M. S., Welty-Wolf, K-E., Miller, D. L., Ortel, T. L., Idell, S., Ghio, A. J. et al. Blockade of tissue factor: treatment for organ injury in established sepsis. *Am.J.Crit.Care.Med.* 2003;167:1200-9.
52. Chad, D. A., Aronin, N., Lundstrom, R., et al. Does capsaicin relieve the pain of diabetic neuropathy? *Pain* 1990;42:387.
53. Chancellor-Freeland, C., Zhu, G. F., Kage, R., Beller, D. I., Leeman, S. E., Black, P. H. Substance P and stress-induced changes in macrophages. *Ann.N.Y.Acad.Sci.* 1995;771:472-84.
54. Chang, M. M., Leeman, S. E., Niall, H. D. Amino acid sequence of substance P. *Nature* 1971;232:86-90.
55. Chelimsky, T. C., Low, P. A., Naessens, J. M., Wilson, P. R., Amadio, P. C., O'Brien, P. C. Value of autonomic testing in reflex sympathetic dystrophy [see comments]. *Mayo Clin.Proc.* 1995;70:1029-40.
56. Chen, Y., Ke, Q., Yang, Y., Rana, J. S., Tang, J., Morgan, J. P. et al. Cardiomyocytes overexpressing TNF-alpha attract migration of embryonic stem cells via activation of p38 and c-Jun amino-terminal kinase. *FASEB J.* 2003;17:2231-9.
57. Christensen, K., Jensen, E. M., Noer, I. The reflex dystrophy syndrome response to treatment with systemic corticosteroids. *Acta Chir.Scand.* 1982;148:653-5.
58. Chronwall, B. M., Zukowska, Z. Neuropeptide Y, ubiquitous and elusive. *Peptides* 2004;25:359-63.

59. Cinat, M., Waxman, K., Vaziri, N. D., Daughters, K., Yousefi, S., Scannell, G. et al. Soluble cytokine receptors and receptor antagonists are sequentially released after trauma. *J.Trauma* 1995;39:112-20.
60. Coderre, T. J., Basbaum, A. I., Levine, J. D. Neural control of vascular permeability: interactions between primary afferents, mast cells and sympathetic efferents. *J.Neurophysiol.* 1989;62:48-58.
61. Cohen, R., Delehay, M. C., Minvielle, S., et al. CCP-II: a novel carboxyl-terminal calcitonin peptide is expressed in normal thyroid tissue. *Biochem.Biophys.Res.Comm.* 1992;185:330-3.
62. De Giorgio, R., Tazzari, P. L., Barbara, G., Stanghellini, V., Corinaldesi, R. Detection of substance P immunoreactivity in human peripheral leukocytes. *J.Neuroimmunol* 1998;82:175-81.
63. de Takats, G., Miller, D. Post-traumatic dystrophy of the extremities. *Arch.Surg.* 1943;46:496-79.
64. Demangeat, J. L., Constantinesco, A., Brunot, B., Foucher, G., Farcot, J. M. Three-phase bone scanning in reflex sympathetic dystrophy of the hand. *J.Nucl.Med.* 1988;29:26-32.
65. Dertwinkel, R., Tryba, M., Zenz, M. Sympathische Reflexdystrophie, Stumpf- und Phantomschmerz. *Deutsches Ärzteblatt* 1994;91:1275-82.
66. Deuschl, G., Blumberg, H., Lucking, C. H. Tremor in reflex sympathetic dystrophy. *Arch.Neurol.* 1991;48:1247-52.

67. Deviere, J, Content, J, Denys, C, Van den Bussche, P, Schandene, L, Wybran, J et al. High interleukin-6 levels and increased production by leucocytes in alcoholic liver cirrhosis. Correlation with IgA serum levels and lymphokines production. *Clin.exp.Immunol.* 1989;77:221.
68. Donnerer, J., Schuligoi, R., Stein, C., Amann, R. Upregulation, release and axonal transport of substance P and calcitonin gene-related peptide in adjuvant inflammation and regulatory function of nerve growth factor. *Regul.Pept.* 1993;46:150-6.
69. Doupe, J, Cullen, C. H., Chance, G. Q. Posttraumatic pain and the causalgia syndrome. *J Neur.Neurosurg.Psych.* 1944;7:33-48.
70. Doury P, Dirheimer Y, Pattin S. *Algodystrophy.* Berlin: Springer Verlag, 1981.
71. Drucker, W. R., Hubay, C. A., Holden, W. D., Bukovnic, J. A. Pathogenesis of post-traumatic sympathetic dystrophy. *Am.J.Surg.* 1959;97:454-65.
72. Drummond, P. D., Finch, P. M., Edvinsson, L., Goadsby, P. J. Plasma neuropeptide Y in the symptomatic limb of patients with causalgic pain. *Clin.Auton.Res.* 1994;4:113-6.
73. Dunningham, T. H. The treatment of Sudeck's atrophy in the upper limb by sympathetic blockade. *Injury.* 1980;12:139-44.
74. Dürr, W. [Sudeck's disease after radius fracture]
Morbus Sudeck nach Radiusfraktur.
Langenbecks.Arch.Chir.Suppl.II.Verh.Dtsch.Ges.Chir. 1990;693-9.

75. Durum, S. K, Mealy, K. Hilton head revisited-cytokine explosion of the 80s takes shape for the 90s. *Immunol.Today* 1990;11:103-6.
76. Dussor, G. O., Leong, A.S., Gracia, N.B., Kilo, S. et al. Potentiation of evoked CGRP release from oral mucosa: a potential basis for the proinflammatory effects of nicotine. *Eur.J.Neurosci*, 2003;18:2515-26.
77. Eidecken, J., Wolfert, C. C. Persistent pain in the shoulder region following myocardial infarction. *Am.J.Med.* 1936;19:201-10.
78. Eigen Mea. *Lexikon der Biochemie und Molekularbiologie*. Heidelberg; Berlin; Oxford: Spektrum Akademischer Verlag, 1995:197-9.
79. Eigen Mea. *Lexikon der Biochemie und Molekularbiologie*. Heidelberg, Berlin, Oxford: Spektrum Akad. Verlag, 1995:405.
80. Ellis, J. L., Udem, B. J. Inhibition by capsazepine of resiniferatoxin- and capsaicin-induced contractions of guinea pig trachea. *J.Pharmacol.Exp.Ther.* 1994;268:568-75.
81. Emson, P. C., De Quidt, M. E. NPY - a new member of the pancreatic polypeptide family. *TINS* 1984;7:31-5.
82. Engelberts, I, Samyo, S. K, Leeuwenberg, J. F. M, Vanderlinden, C. J., Buurman, W. A. A role for ELAM-1 in the pathogenesis of MOF during septic shock. *J.Surgical Res.* 1992;53:136-44.
83. Evans, J. A. Reflex sympathetic dystrophy; report on 57 cases. *Ann.Int.Med.* 1947;26:417-26.

84. Farber, J. A macrophage mRNA selectively induced by γ -interferon encodes a member of the platelet factor 4 family of cytokines. *Biochemistry* 1990;87:5238-42.
85. Ferri, G.-L., Ali-Rachedi, A., Tatemoto, K., and et al. Immunocytochemical localization of neuropeptide Y-like immunoreactivity in extrinsic noradrenergic and intrinsic gut neurons. In: Ratzenhofer M, Höfler H, Walter GF *Frontiers of hormone research interdisciplinary neuroendocrinology*. Basel: S. Karger, 1984:81-95.
86. Fialka, V., Wickenhauser, J., Engel, A., Schneider, B. [Sympathetic reflex dystrophy. Effectiveness of physical therapy treatment of Sudeck's syndrome] *Sympathische Reflexdystrophie. Wirksamkeit physiotherapeutischer Behandlungsmassnahmen des Sudecksyndroms*. *Fortschr.Med.* 1992;110:146-8.
87. Fiane, A.E., Videm, V., Lingas, P. S., Heggelund, L., Nielsen, E. W. et al. Mechanism of complement activation and its role in the inflammatory response after thoracoabdominal aortic aneurysm repair. *Circulation* 2003;108:849-56.
88. Field, J., Protheroe, D. L., Atkins, R. M. Algodystrophy after Colles fractures is associated with secondary tightness of casts. *J.Bone Joint Surg.Br.* 1994;76:901-5.
89. Field, J., Warwick, D., Bannister, G. C., Gibson, A. G. Long-term prognosis of displaced Colles' fracture: a 10-year prospective review. *Injury.* 1992;23:529-32.
90. Finn, A., Moat, N., Rebuck, N., Klein, N., Strobel, S., Elliot, M. Changes in neutrophil CD11b/CD18 and L-selectin expression and release of Interleukin-8

and elastase in paediatric cardiopulmonary bypass. *Agents and Actions* 1993;38, sp.Iss.C.:C44-C46.

91. Foxall, C, Watson, S. R, Dowbenko, C, Fennie, C, Lasky, L. A, Kiso, M. et al.
The three members of the selectin receptor family recognize a common carbohydrate epitope, the Sialyl Lewis^x Oligosaccharide. *J.Cell Biol.* 1992;117:895-902.
92. Frater-Schröder, M. Tumor necrosis factor type a, a potent inhibitor of endothelial cell growth in vitro is angiogenic in vivo. *Proc.Natl.Acad.Sci.USA* 1987;84:5277-81.
93. Frati, A., Salvati, M., Mainiero, F., Ippoliti, F., Rocci, G., Raco, A. et al.
Inflammation markers and risk factors for recurrence in 35 patients with a posttraumatic chronic subdural hematoma: a prospective study. *J.Neurosurg.* 2004;100:24-32.
94. Gando, S., Kameue, T., Matsuda, N., Hayakawa, M., Ishitani, T., Morimoto, Y. et al. Combined activation of coagulation and inflammation has an important role in multiple organ dysfunction and poor outcome after severe trauma. *Thromb.Haemost.* 2002;88:943-9.
95. Geertzen, J. H., de Bruijn, H., de Bruijn-Kofman, A. T., Arendzen, J. H. Reflex sympathetic dystrophy: early treatment and psychological aspects. *Arch.Phys.Med Rehabil.* 1994;75:442-6.
96. Gellman, H., Keenan, M. A., Stone, L., Hardy, S. E., Waters, R. L., Stewart, C.
Reflex sympathetic dystrophy in brain-injured patients. *Pain* 1992;51:307-11.

97. Geng, J. G., Bevilacqua, M. P., Moore, K. L., McIntyre, T. M., Prescott, S. M., Kim, J. M. et al. Rapid neutrophil adhesion to activated endothelium mediated by GMP-140. *Nature* 1990;343:757.
98. George, J. N., Pickett, E. B., Saucerman, S., McEver, R. P., Kunicki, T. J., Kieffer, N. et al. Platelet surface glycoproteins. Studies on resting and activated platelets and platelet membrane microparticles in normal subjects, and observations in patients during adult respiratory distress syndrome and cardiac surgery. *J.Clin.Invest* 1986;78:340.
99. Ghostine, S. Y., Comair, Y. G., Turner, D. M., Kassell, N. F., Azar, C. G. Phenoxybenzamine in the treatment of causalgia. Report of 40 cases. *J Neurosurg.* 1984;60:1263-8.
100. Gibbons, J. J., Wilson, P. R. RSD score: criteria for the diagnosis of reflex sympathetic dystrophy and causalgia [see comments]. *Clin.J.Pain* 1992;8:260-3.
101. Gifford, G. E., Duckworth, D. H. Introduction of TNF and related lymphokines. *Biotherapy* 1991;3:103-11.
102. Girgis, S. I., Lynch, C., Hillyard, C. J., et al. Calcitonin gene peptides: the diagnostic value of measurement in medullary thyroid carcinoma. *Henry Ford Hosp.Med.J.* 1987;35:118-21.
103. Glynn, C., Casale, R. Morphine injected around the stellate ganglion does not modulate the sympathetic nervous system nor does it provide pain relief. *Pain* 1993;53:33-7.
104. Gobelet, C., Waldburger, M., Meier, J. L. The effect of adding calcitonin to physical treatment on reflex sympathetic dystrophy. *Pain* 1992;48:171-5.

105. Goodman, E. C., Iversen, L. L. Calcitonin gene-related peptide: novel neuropeptide. *Life Sci.* 1986;38:2169-75.
106. Goris, R. J. Treatment of reflex sympathetic dystrophy with hydroxyl radical scavengers. *Unfallchirurg.* 1985;88:330-2.
107. Goris, R. J. Reflex sympathetic dystrophy: model of a severe regional inflammatory response syndrome. *World J Surg.* 1998;22:197-202.
108. Goris, R. J., Dongen, L. M., Winters, H. A. H. Are toxic oxygen radicals involved in the pathogenesis of reflex sympathetic dystrophy? *Free Radic.Res.Commun.* 1987;3:13-6.
109. Gray, P. W. Cloning of human tumor necrosis factor (TNF) receptor cDNA and expression of recombinant soluble TNF-binding protein. *Proc.Natl.Acad.Sci.USA* 1990;87:7380-4.
110. Grunfeld, C., Feingold, K. R. The metabolic effects of tumor necrosis factor and other cytokines. *Biotherapy* 1991;3:143-58.
111. Gundel, R. H., Wegner, C. D., Torcellini, C. A., Clarke, C. C., Haynes, N., Rothlein, R et al. Endothelial Leukocyte Adhesion Molecule-1 mediates antigen-induced acute airway inflammation and late-phase airway obstruction in monkeys. *J.Clin.Invest* 1991;88:1407-11.
112. Hamburger, S. A., McEver, R. P. GMP-140 mediates adhesion of stimulated platelets to neutrophils. *Blood* 1990;75:550.
113. Hannington-Kiff, J. G. Relief of Sudeck's atrophy by regional intravenous guanethidine. *Lancet* 1977;1:1132-3.

114. Hannington-Kiff, J. G. Pharmacological target blocks in hand surgery and rehabilitation. *J Hand Surg.[Br.]* 1984;9:29-36.
115. Harden, R. N., Duc, T. A., Williams, T. R., Coley, D., Cate, J. C., Gracely, R. H. Norepinephrine and epinephrine levels in affected versus unaffected limbs in sympathetically maintained pain. *Clin.J Pain* 1994;10:324-30.
116. Hattori, R., Hamilton, K. K., Fugate, R. D., McEver, R. P., Sims, P. J. Stimulated secretion of endothelial von Willebrand factor is accompanied by rapid redistribution to the cell surface of the intracellular granule membrane protein GMP-140. *J.Biol.Chem.* 1989;264:7768.
117. Heerschap, A., den Hollander, J. A., Reynen, H., Goris, R. J. Metabolic changes in reflex sympathetic dystrophy: a ³¹P NMR spectroscopy study. *Muscle Nerve* 1993;16:367-73.
118. Hempel, V. [The stellate ganglion blockade]
Die Stellatumblockade. *Anaesthesist.* 1993;42:119-28.
119. Hensler, T., Sauerland, S., Bouillon, B., Raum, M., Rixen, D., Helling, H. J. et al. Association between injury pattern of patients with multiple injuries and circulating levels of soluble TNF-receptors, Il-6 and Il-10 and polymorphonuclear elastase. *J.Trauma* 2002;52:962-70.
120. Herrick, A., el-Hadidy, K., Marsh, D., Jayson, M. Abnormal thermoregulatory responses in patients with reflex sympathetic dystrophy syndrome. *J Rheumatol.* 1994;21:1319-24.
121. Hirano, T, Akira, S, Taga, T, Kishimoto, T. Biological and clinical aspects of interleukin 6. *Immunol.Today* 1990;11:443.

122. Hirano, T, Matsuda, T, Turner, M, Miyasaka, N, Buchan, G, Tang, B et al.
Excessive production of interleukin 6/B cell stimulatory factor-2 in rheumatoid arthritis. *Eur.J.Immunol.* 1988;18:1797.
123. Hirata, Y, Takagi, Y., Takata, S., et al. Calcitonin gene-related peptide receptors in cultured vascular smooth muscle cells. *Biochem.Biophys.Res.Comm.* 1988;151:1113-8.
124. Ho, W. Z., Lai, J. P., Zhu, X. H., Uvaydova, M., Douglas, S. D. Human monocytes and macrophages express substance P and neurokinin-1 receptor. *J.Immunol.* 1997;159:5654-60.
125. Hogg, N. Roll, roll, roll your leukocyte gently down the vein... Today 1992;13:113-5.
126. Honda, M, Kitamura, K, Mizutani, Y, Oishi, M, Arai, M, Okura, T et al.
Quantitative analysis of serum IL-6 and its correlation with increased levels of serum IL-2R in HIV-induced diseases. *J.Immunol.* 1990;145:4059.
127. Hoovers, J. M., Redeker, E., Speleman, F., et al. High-resolution chromosomal localization of the human calcitonin/CGRP/IAPP gene family members. *Genomics* 1993;15:525-9.
128. Horst I. Dictionary of cytokines. VCH editor, 1995.
129. Hörster, G., Ludolph, E. [Late complications of distal fracture of the radius (author's transl)]
Spatschaden nach handgelenknahen Speichenbrüchen: Pathogenese, Klinik, Therapie. *Unfallheilkunde.* 1979;82:29-35.

130. Horuk, R. The interleukin-8-receptor family: from cytokines to malaria. *Immunol.Today* 1994;15:169-74.
131. Howden, C. W., Logue, C., Gavin, K., et al. Haemodynamic effects of intravenous human calcitonin gene-related peptide in man. *Clin.Sci.* 1988;74:413-8.
132. Huygen, F. J., De Bruijn, A. G., De Bruijn, M. T., Groeneweg, J. G., Klein, J., Zijistra, F. J. Evidence for local inflammation in CRPS type I. *Mediators Inflamm.* 2002;11:47-51.
133. Huygen, F. J., De Bruijn, M. T., De Bruijn, A. G., Groeneweg, J. G., Klein, J., Zijistra, F. J. Evidance for lokal inflammation in CRPS type I. *Mediators Inflamm.* 2002;11:47-51.
134. Ibelgaufts H. Lexikon Zytokine. München: Medikon-Verlag, 1992:149-55.
135. Inami, N., Nomura, S., Kikuchi, H., Kajiura, T., Yamada, K., Nakamori, H. et al. P-Selectin and platelet-derived microparticles associated with monocyte activation markers in patients with pulmomary embolism. *Clin.Appl.Thromb.Hemost.* 2003;9:309-16.
136. Intenzo, C., Kim, S., Millin, J., Park, C. Scintigraphic patterns of the reflex sympathetic dystrophy syndrome of the lower extremities. *Clin.Nucl.Med.* 1989;14:657-61.
137. Iwamoto, I., Nakagawa, N., Yamasaki, H, Kimura, A., Tomioka, H., Yoshida, S. Mechanism for substance P-induced activation of human neutrophils and eosinophils. *Regul.Pept.* 1993;46:228-30.

138. Izycka, A., Jablonska, E., Izycki, T., Chyczewska, E. Expression of adhesion molecules LFA-1 and L-Selectin on PMN and level of soluble E-Selectin and sL-Selectin in the serum of patients with small cell lung cancer. *Pneumonol.Alergol.Pol.* 2002;70:403-8.
139. Jänig, W. Causalgia and reflex sympathetic dystrophy : in which way is the sympathetic nervous system involved. *Trends.Neurosci.* 1985;8:471-7.
140. Jänig, W. The Puzzle of "Reflex Sympathetic Dystrophy": Mechanisms, Hypotheses, Open Questions. In: Jänig W, Stanton-Hicks M Reflex Sympathetic Dystrophy: A Reappraisal. Seattle: IASP Press, 1996:1-24.
141. Jänig, W., Baron, R. Complex regional pain syndrome is a disease of the central nervous system. *Clin.Auton.Res.* 2003;12:150-64.
142. Janig, W., Baron, R. Complex regional pain syndrome: mystery explained? *Lancet Neurol.* 2003;2:687-97.
143. Jänig W, Schmidt RF. Pathophysiological mechanisms of Reflex Sympathetic Dystrophy. New York: Verlag Chemie, 1992:10-27.
144. Jessop, D. S., Chowdrey, H. S., Larson, P. J., Lightman, S. L. Substance P: multifunctional peptide in the hypothalamo-pituitary system? *J.Endocrinol.* 1992;132:331-8.
145. Johnson, G. I., Bliss, G. A., Newman, P. J., McEver, R. P. Structure of the human gene encoding GMP-140, a member of the selectin family of adhesion receptors for leukocytes. *J.Biol.Chem.* 1990;265:21381.

146. Johnson, G. I., Kurosky, A., McEver, R. P. Structural and biosynthetic studies of the granule membrane protein, GMP-140, from human platelets and endothelial cells. *J.Biol.Chem.* 1989;264:1816.
147. Johnson, M. D., Gray, M. E., Stahlman, M. T. Calcitonin gene-related peptide in human fetal lung and in neonatal lung disease. *J.Histochem.Cytochem.* 1988;36:199-204.
148. Jones, E. Y. Structure of tumor necrosis factor. *Nature* 1989;338:225-8.
149. Joos, G. F., Germonpre, P. R., Pauwels, R. A. Role of tachykinins in asthma. *Allergy* 2000;55:321-37.
150. Ju, G., Liu, S.-J., Ma, D. Calcitonin gene-related peptide- and substance P-like-immunoreactivity innervation of the anterior pituitary in the rat. *Neuroscience* 1993;54:981-8.
151. Jupp, O. J., Vandenabeele, P., MacEwan, D. J. Distinct regulation of cytosolic phospholipase A₂ phosphorylation, translocation, proteolysis and activation by TNF-receptor subtypes. *Biochem.J.* 2003;1:453-61.
152. Jutila, M. A., Kishimoto, T, Finken, M. Low-dose chymotrypsin treatment inhibits neutrophil migration into sites of inflammation in vivo. *Cell.Immunol.* 1991;132:201-5.
153. Karow, T. and Lang, R. Allg. und Spezielle Pharakologie und Toxikologie. In: Karow T Bergisch-Gladbach: Hansen, F., 1999:440-442.

154. Kelly, M. J., Snider, R. H., Becker, K. L., Johnson, B. E. Small cell lung carcinoma cell lines express mRNA for calcitonin and α - and β -calcitonin gene-related peptides. *Cancer Lett.* 1994;81:19-22.
155. Kelly, R. W, Leask, R, Calder, A. A. Chorionic production of interleukin-8 and mechanism of parturition. *Lancet* 1992;I:776-7.
156. Kenins, P. Identification of the unmyelinated sensory nerves which evoke plasma extravasation in response to antidromic stimulation. *Neurosci.Lett.* 1981;25:137-41.
157. Khalil, Z., Helme, R. D. Serotonin modulates substance P-induced plasma extravasation and vasodilatation in rat skin by an action through capsaicin-sensitive primary afferent nerves. *Brain Res.* 1990;527:292-8.
158. Kishimoto, T, Jutila, M. A., Berg, E. L., Butcher, E. C. Neutrophil Mac-1 and Mel-14 adhesion proteins inversely regulated by chemotactic factors. *Science* 1989;245:1238-41.
159. Kishimoto, T, Taga, T, Matsuda, T, Hibi, M, Suematsu, B, Tang, B, Yawata, H, Hirata, Y, Yamasaki, K, and Hirano, T. Interleukin 6 and its Receptor in Immune Regulation. *Congres Immunologie Berlin* . 1989. Berlin.
- Ref Type: Report
160. Kissling, R., Sager, M. [Sudeck's disease--its clinical picture and therapy] *Morbus Sudeck--Erscheinungsbild und Therapie. Unfallchirurgie.* 1990;16:88-94.
161. Kissling, R. O., Bloesch, A. C., Sager, M., Dambacher, M. A., Schreiber, A. [Prevention of recurrence of Sudeck's disease with calcitonin]

Prevention de la recidive d'une maladie de Sudeck par la calcitonine.

Rev.Chir.Orthop.Reparatrice.Appar.Mot. 1991;77:562-7.

162. Klein, N., Levin, M., Strobel, S., Finn, A. Degradation of glycosaminoglycans and fibronectin on endotoxin-stimulated endothelium by adherent neutrophils - relationship to CD11b/CD18 and L-selectin expression. *J.Infect.Dis.* 1993;167:890-8.
163. Kock, F. X., Borisch, N., Koester, B., Grifka, J. Complex regional pain syndrome type I (CRPS I). Pathophysiology, diagnosis and therapy. *Orthopäde* 2003;32:418-31.
164. Koizumi, M, King, N., Lobb, R., Benjamin, C., Podolsky, D. K. Expression of vascular adhesion molecules in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1992;103:840-7.
165. Kozin, F., McCarty, D. J., Sims, J., Genant, H. The reflex sympathetic dystrophy syndrome. I. Clinical and histologic studies: evidence for bilaterality, response to corticosteroids and articular involvement. *Am.J Med.* 1976;60:321-31.
166. Kozin, F., Ryan, L. M., Carrera, G. F., Soin, J. S., Wortmann, R. L. 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.* 1981;70:23-30.
167. Kozin, F., Soin, J. S., Ryan, L. M., Carrera, G. F., Wortmann, R. L. Bone scintigraphy in the reflex sympathetic dystrophy syndrome. *Radiology* 1981;138:437-43.

169. Krause, J. E., Chirgwin, J. M., Caarter, M. S., et al. Three rat preprotachykinin mRNAs encode the neuropeptides substance P and neurokinin A. Proc.Natl.Acad.Sci.USA 1987;84:881-5.
170. Krause, J. E., MacDonald, M. R., Takeda, Y. The polyprotein nature of substance P precursors. Bioessays 1989;10:62-5.
171. Krawzak, H. W., Lindecken, K. D., Beyer, H. K., Mayer, M. [Quantifying mineralization processes in post-traumatic algodystrophy using computerized tomography densitometry]
Quantifizierung von Mineralisationsprozessen bei posttraumatischer Algodystrophie mittels computertomographischer Densitometrie. Z.Orthop.Ihre.Grenzgeb. 1989;127:202-6.
172. Krombach, F., Allmeling, A.-M., and Messmer, K. 1. Tagung d. Arbeitskreises Deutsche Ges. f. Immunologie: Adhäsionsmoleküle: Inverse regulation of CD11b and L-Selectin adhesion receptor molecules on lung infiltrating leukocytes. 1993. 11-2-1993.
Ref Type: Conference Proceeding
173. Kurvers, H. A. Reflex sympathetic dystrophy: facts and hypotheses. Vasc.Med. 1998;3:207-14.
174. Kurvers, H. A., Jacobs, M. J., Beuk, R. J., van den Wildenberg, F. A., Kitslaar, P. J., Slaaf, D. W. et al. Reflex sympathetic dystrophy: result of autonomic denervation? Clin.Sci.(Colch.) 1994;87:663-9.

175. Kurvers, H. A., Jacobs, M. J., Beuk, R. J., van den Wildenberg, F. A., Kitslaar, P. J., Slaaf, D. W. et al. Reflex sympathetic dystrophy: evolution of microcirculatory disturbances in time. *Pain* 1995;60:333-40.
176. Kwatra, M. M., Schwinn, D. A., Schreurs, J., et al. The substance P receptor, which couples to G_{q/11}, is a substrate of β -adrenergic receptor kinase 1 and 2. *Biol.Chem.* 1993;268:9161-5.
177. Kyan-Aung, U., Haskard, D. O., Poston, R. N., Thornhill, M. H., Lee, T. H. Endothelial leukocyte adhesion molecule-1 and intercellular adhesion molecule-1 mediate the adhesion of eosinophils to endothelial cells in vitro and are expressed by endothelium in allergic cutaneous inflammation in vitro. *J.Immunol.* 1991;146:528.
178. Laborada, G., Rego, M., Jain, A., Guliano, M., Stavola, J., Ballabh, P. et al. Diagnostic value of cytokines and C-reactive protein in the first 24 hours of neonatal sepsis. *Am.J.Perinatol.* 2003;20:491-501.
179. Lai, J. P., Douglas, S. D., Zhao, M., Ho, W. Z. Quantification of substance P mRNA in human mononuclear phagocytes and lymphocytes using a mimic-based RT-PCR. *J.Immunol.Methods* 1999;230:149-57.
180. Lambert, P. D., Wilding, W., al-Dokhayel, A. A., et al. The effect of central blockage of kappa-opioid receptors on neuropeptide Y-induced feeding in the rat. *Brain Res.* 1993;629:146-9.
181. Lambrecht, B. N., Germonpre, P. R., Everaert, E. D., Carro-Muino, I., De Veerman, M., de Felipe, C. et al. Endogenously produced substance P

- contributes to lymphocyte proliferation induced by dendritic cells and direct TCR ligation. *Eur.J.Immunol.* 1999;29:3815-25.
182. Lampeter, E. R., Kishimoto, T, Rothlein, R, Mainolfi, E. A., Bertrams, J., Kolb, H. et al. Elevated levels of circulating adhesion molecules in IDDM patients and in subjects at risk for IDDM. *Diabetes* 1992;41:1668-71.
183. Larsen, E., Celi, A., Gilbert, G. E., Furie, B. C., Erban, J. K., Bonfanti, R. et al. PADGEM protein: a receptor that mediates the interaction of activated platelets with neutrophils and monocytes. *Cell* 1989;59:305.
184. Larson, P. J. Distribution of Substance P-immunoreactive elements in the preoptic area and the hypothalamus of the rat. *J.Comp.Neurol.* 1992;316:287.
185. Lasky, L. A. Lectin cell adhesion molecules (LEC-CAMs): a new family of cell adhesion proteins involved with inflammation. *J.Cell Biochem.* 1991;45:139-46.
186. Lawrence, M. B., Springer, T. A. Leukocytes roll on a selectin at physiologic flow rates: distinction from and prerequisite for adhesion through integrins. *Cell* 1991;65:859-73.
187. Lecci, A., Guilianni, S., Tramontana, M., Carini, F., Maggi, C. A. Peripheral actions of tachykinins. *Neuropeptides* 2000;34:303-13.
188. Leis, S, Weber, M., Isselmann, A., Schmelz, M., Birklein, F. Substance P-induced protein extravasation is bilaterally increased in CRPS. *Exp.Neurol.* 2004;183:197-204.

189. Leitha, T., Staudenherz, A., Korpan, M., Fialka, V. Pattern recognition in five-phase bone scintigraphy: diagnostic patterns of reflex sympathetic dystrophy in adults. *Eur.J Nucl.Med.* 1996;23:256-62.
190. LeMaitre, J. P., Harris, S., Fox, K. A., Denvir, M. Change in circulating cytokines after 2 forms of exercise training in chronic stable heart failure. *Am.Heart J.* 2004;147:100-5.
191. Lembeck, F., Holzer, P. Substance P as neurogenic mediator of antidromic vasodilatation and neurogenic plasma extravasation. *Naunyn-Schmiedebergs Arch.Pharmacol.* 1979;310:175-83.
192. Leriche, R. De la causalgie, envisage comme une nevrite du sympathique et de son traitement par la denudation et l'excision des plexus nerveux periartiels. *Presse Med* 1916;24:178-80.
193. Lewis, D. Treatment of causalgia: results of intraneural injections of 60% alcohol. *JAMA* 1920;74:1-4.
194. Ley, K., Baker, J. B., Cybulsky, M. I., Gimbrone, M. A. Jr., Luscinskas, F. W. Intravenous interleukin-8 inhibits granulocyte emigration from rabbit mesenteric venules without altering L-selectin expression or leukocyte rolling. *J.Immunol.* 1993;151:6347-57.
195. Li, P. J., He Yang, X. H., Zhang, L. P., Cao, W., Qin, J., Yao, W. Clinical significance of soluble selectins and metalloproteinases-9 in patients after successful cardiopulmonary resuscitation. *Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Xue.* 2004;16:137-41.

196. Lin, Q., Zou, X., Ren, Y., Wang, J., Fang, L., Willis, W. D. Involvement of peripheral neuropeptide Y receptors in sympathetic modulation of acute cutaneous flare induced by intradermal capsaicin. *Neuroscience* 2004;123:337-47.
197. Lin, R. Y., Astiz, M. E., Saxon, J. C., Saha, D. C., Rackow, E. C. Relationships between plasma cytokine concentration and leukocyte functional antigen expression in patients with sepsis. *Crit. care med.* 1994;22:1595-602.
198. Lindecken, K. D., Krawzak, H. W., Strosche, H., Kukulies, R., Schmidt, W. G. [Densitometric follow-up of algodystrophy using computerized tomography] Densitometrische Verlaufskontrolle der Algodystrophie mit Hilfe der Computertomographie. *Zentralbl. Chir.* 1987;112:760-8.
199. Linnik, M. D, Moskowitz, M. A. Identification of immunoreactive substance P in human and other mammalian endothelial cells. *Peptides* 1989;10:957-62.
200. Livingston, W. K. Pain mechanism. A physiological interpretation of causalgia and its related states. 1943. New York, Macmillan.
Ref Type: Serial (Book, Monograph)
201. Löffler G, Petrides PE. *Biochemie und Pathobiochemie*. Berlin; Heidelberg; New York: Springer-Verlag, 1997:883-4.
202. Loh, L., Nathan, P. W., Schott, G. D., Wilson, P. G. Effects of regional guanethidine infusion in certain painful states. *J Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1980;43:446-51.
203. Lotan, R., Raz, A. Endogenous lectins as mediators of tumor cell adhesion. *J. Cell Biochem.* 1988;37:107.

204. Lotz, M., Carson, D. A., Vaughan, J. H. Substance P activation of rheumatoid synoviocytes: neural pathway in pathogenesis of arthritis. *Science* 1987;235:893-8.
205. Low, P. A., Amadio, P. C., Wilson, P. R., McManis, P. G., Willner, C. L. Laboratory findings in reflex sympathetic dystrophy: a preliminary report. *Clin.J.Pain* 1994;10:235-9.
206. Low, P. A., Neumann, C., Dyck, P. J., Fealey, R. D., Tuck, R. R. Evaluation of skin vasomotor reflexes by using laser Doppler velocimetry. *Mayo Clin.Proc.* 1983;58:583-92.
207. Lundy, F. T., Linden, G. J. Neuropeptides and neurogenic mechanisms in oral and periodontal inflammation. *Crit.Rev.Oral Biol.Med.* 2004;15:82-98.
208. Lynch, M. E. Psychological aspects of reflex sympathetic dystrophy: a review of the adult and paediatric literature. *Pain* 1992;49:337-47.
209. Ma, W., Eisenach, J. C. Intraplantar injection of a cyclooxygenase inhibitor ketorolac reduces immunoreactivities of substance P, CGRP, and dynorphin in the dorsal horn of rats with nerve injury or inflammation. *Neuroscience* 2003;121:681-90.
210. Martin, C, Boisson, C, Hacconn, M, Thomachot, L, Mege, J. L. Patterns of cytokines evolution (tumor necrosis factor- α and interleukin-6) after septic shock and haemorrhagic shock and severe trauma. *Crit.care med.* 1997;25:1813-9.
211. Masu, Y., Nakayama, K., Tamaki, H., et al. cDNA cloning of bovine substance-K-receptor through oocyte expression system. *Nature* 1987;329:836-8.

212. Matsushima, K, Oppenheim, J. Interleukin 8 and MCAF: novel inflammatory cytokines inducible by IL-1 and TNF. *Cytokine* 1989;1:2-13.
213. Mengelers, H. J. J., Maikoe, T., Hooibrink, B., Kuypers, T. W., Kreukniet, J., Lammers, J. W. J. et al. Down modulation of L-selectin expression on eosinophils recovered from bronchoalveolar lavage fluid after allergen provocation. *Clin.Exp.Allergy* 1993;23:196-204.
214. Miles, S, Rezai, A, Salazar-Gonzalez, J, Van der Meyden, M, Stevens, R., Mitsuyasu, R et al. AIDS Kaposi sarcoma-derived cells produce and respond to interleukin 6. *Proc.Natl.Acad.Sci.USA* 1990;87:4068.
215. Miller-Graziano, C., Laudanski, K. Substance P modulates monocyte expression and differentiation. *Surgical Infection* 2002;3:98-100.
216. Mitchell, S. W, Morehouse, C. R., and Keen, W. W. Gunshot wounds and other injuries of the nerves. 1864. Philadelphia, PA, J.B. Lippincott.
Ref Type: Serial (Book,Monograph)
217. Mitchell, S. W. On the diseases of nerves, resulting from injuries. In: Flint A New York: US Sanitary Commission Memoirs, 1867.
218. Modzelewski, B. Soluble TNF p55 and p75 receptors in the development of sepsis syndrome. *J.Merkuriusz.Lek.* 2003;14:69-72.
219. Möller, P., Eichelmann, A., Leithäuser, F., Mechtersheimer, G., Otto, H. F. Venular endothelium binding molecules CD44 and LECAM-1 in normal and malignant B-cell population. A comparative study. *Virchows Archiv A* 1992;421:305-13.

220. Moore, K. L., Varki, A., McEver, R. P. GMP-140 binds to a glycoprotein receptor on human neutrophils: evidence for a lectin-like interaction. *J.Cell Biol.* 1991;112:491.
221. Mukae, H., Ashitani, J., Tokojima, M., Ihi, T., Kohno, S., Matsukura, S. Elevated levels of circulating adhesion molecules in patients with active pulmonary tuberculosis. *Respirology* 2003;8:326-31.
222. Mulligan, M. S., Polley, M. J., Bayer, R. J., Nunn, M. F., Paulson, J. C., Ward, P. A. Neutrophil-dependent acute lung injury - requirement for P-selectin (GMP-140). *J.Clin.Invest* 1992;90:1600.
223. Mulligan, M. S., Varani, J., Dame, M. K., Lane, C. L., Smith, C. W., Anderson, D. C. et al. Role of endothelial-mediated lung injury in rats. *J.Clin.Invest* 1992;88:1396-406.
224. Munro, J. M., Pober, J. S., Cotran, R. S. Recruitment of neutrophils in the local endotoxin response: association with de novo endothelial expression of endothelial leukocyte adhesion molecule-1. *Lab.Invest.* 1991;64:295.
225. Munzenberg, K. J. [Treatment of Sudeck's syndrome with calcitonin (author's transl)]
Therapie des Sudeck-Syndroms mit Calcitonin. *Dtsch.Med Wochenschr.* 1978;103:26-9.
226. Nawa, H., Hirose, T., Takashima, H., et al. Nucleotide sequence of cloned cDNAs for two types of bovine brain. *Nature* 1983;306:32-5.
227. Nawa, H., Kotani, H., Nakanishi, S. Tissue-specific of two preprotachkinin mRNAs from one gene by alternative RNA splicing. *Nature* 1984;312:729-32.

228. Newman, W., Beall, L. D., Carson, C. W., Hunder, G. G., Graben, N., Randhawa, Z. I. et al. Soluble E-selectin is found in supernatants of activated endothelial cells and is elevated in the serum of patients with septic shock. *J.Immunol.* 1993;150:644-54.
229. Niiya, M., Niiya, K., Kiguchi, T., Shibakura, M., Asaumi, N., Shinagawa, K. et al. Induction of TNF-alpha, uPA, IL-8 and MCP-1 by doxorubicin in human lung carcinoma cells. *Cancer Chemother.Pharmacol.* 2003;52:391-8.
230. Nophar, Y., Kemper, O., Brakebusch, C. Soluble forms of tumor necrosis factor receptors (TNF-Rs). The cDNA for the type I TNF-R, cloned using amino acid sequence data of its soluble form, encodes both the cell surface and a soluble form of the receptor. *EMBO J.* 1990;9:3269-78.
231. Odio, C. M., Faingezicht, I., Paris, M. The beneficial effects of early dexamethasone administration in infants and children with bacterial meningitis. *N.Engl.J.Med.* 1991;324:1525-31.
232. Oehlecker, F. Zu der Bezeichnung "Sudecksches Syndrom" oder kurz "Sudeck". *Chirurg.* 1948;19:398-403.
233. Otsuka, M., Yoshioka, K. Neurotransmitter functions of mammalian tachykinins. *Physiol.Rev.* 1993;73:229.
234. Oyen, W. J., Arntz, I. E., Claessens, R. M., Van der Meer, J. W., Corstens, F. H., Goris, R. J. Reflex sympathetic dystrophy of the hand: an excessive inflammatory response? *Pain* 1993;55:151-7.

235. Pan, W., Csernus, B., Kastin, A. J. Upregulation of p55 receptors mediating TNF-alpha transport across the injured blood-spinal cord barrier. *J.Mol.Neurosci.* 2003;21:173-84.
236. Pandre, V, Monte, D, Delanoye, A, Capron, A, Auriault, C. Interleukin-6 is the main mediator of the interaction between monocytes and platelets in the killing of schistosoma mansoni. *Eur.Cytokine Net.* 1990;1:15.
237. Parekh, R. B. Oligosaccharides as specific ligands for the LECAM. *BFE* 1991;8:746-51.
238. Pavan, D. G. Neuropeptides and inflammation: the role of substance P. *Annu.Rev.Med.* 1989;40:341-9.
239. Pellegrini, J. D., Puyana, J. C., Lapchak, P. H., Kodys, K., Miller-Graziano, C. A membrane TNF-alpha/TNFR ratio correlates to MODS score and mortality. *Shock* 1996;6:389-96.
240. Perez, R. S., Zuurmond, W. W., Bezemer, P. D., Kuik, DJ, van Loenen, AC, de Lange, J. J. et al. The treatment of complex regional pain syndrome type I with radical scavengers: a randomized controlled study. *Pain* 2003;102:297-307.
241. Perl, M., Gebhard, F., Knoferl, M. W., Bachem, M., Gross, H. J., Kinzl, L. et al. The pattern of preformed cytokines in tissues frequently affected by blunt trauma. *Shock* 2003;19:299-304.
242. Petelin, M., Naruishi, K., Shiomi, N., Minishiba, J., Arai, H., Nishimura, F. et al. Systemic up-regulation of TNF-R2 and IL-6 in Porphyromonas gingivalis pneumonia in mice. *Exp.Mol.Pathol.* 2004;76:76-81.

243. Petersen, G. K., Jensen, M., Dahlin, L. B., Nielsen, N. H. Reflex dystrophy. CRPS type I. *Ugeskr.Laeger.* 2002;164:5019-24.
244. Petersen, L. J., Sindrup, J. H. Cutaneous blood flow rates during orthostatic manoeuvres measured by laser Doppler flowmetry. *Acta Derm.Venereol.(Stockh.)* 1990;70:144-7.
245. Pham, T., Lafforgue, P. Reflex sympathetic dystrophy syndrome and neuromediators. *Joint Bone Spine* 2003;70:12-7.
246. Plewes, L. W. Sudeck's atrophy in the hand. *J.Bone Joint Surg.* 1956;38 B:195-203.
247. Pollack, H. J., Neumann, R., Pollack, E. [Sudeck's disease and the psyche] M. Sudeck und Psyche. *Beitr.Orthop.Traumatol.* 1980;27:463-8.
248. Popkin, D. L., Virgin, H. W. Murine cytomegalovirus infection inhibits TNF-alpha responses in primary macrophages. *J.Virol.* 2003;77:125-30.
249. Porstmann, T., Kiessig, S. T. Enzyme Immunoassay Techniques, An Overview. *J.of Immunol.Methods* 1992;150:5-21.
250. Radhakrishnan, V. V., Sumi, M. G., Reuben, S., Mathai, A., Nair, M. D. Serum TNF-alpha and sTNF-receptors levels in patients with Guillain-Barre syndrome. *Acta Med.Scand.* 2004;109:71-4.
251. Raja, S. N., Turnquist, J. L., Meleka, S., Campbell, J. N. Monitoring adequacy of alpha-adrenoceptor blockade following systemic phentolamine administration. *Pain* 1996;64:197-204.

252. Redl, H., Dinges, H. P., Buurman, W. A., van der Linden, C. J., Pober, R. S., Cotran, R. S. et al. Expression of endothelial leukocyte adhesion molecule-1 in septic but not traumatic hypovolemic shock in the baboon. *Am.J.Pathol.* 1991;139:1-6.
253. Richardson, J. D., Vasko, M. R. Cellular mechanisms of neurogenic inflammation. *J.Pharmacol.Exp.Ther.* 2002;302:839-45.
254. Roldan, V., Marin, F., Blann, A. Soluble E-selectin, interleukin-6 and tissue factor in two cases of meningococcal septicaemia. *Blood Coagul.* 2004;15:179-82.
255. Rommel, O., Malin, J. P., Zenz, M., Janig, W. Quantitative sensory testing, neuropsychological and psychological examination in patients with CRPS and hemisensory deficits. *Pain* 2001;93:279-93.
256. Rosen, L., Ostergren, J., Roald, O. K., Strandén, E., Fagrell, B. Bilateral involvement and the effect of sympathetic blockade on skin microcirculation in the sympathetic dystrophies. *Microvasc.Res.* 1989;37:289-97.
257. Ruggeri, S. B., Athreya, B. H., Doughty, R., Gregg, J. R., Das, M. M. Reflex sympathetic dystrophy in children. *Clin.Orthop.* 1982;225-30.
258. Schabauer, A., Rooke, T. Cutaneous laser Doppler flowmetry: applications and findings. *Mayo Clin.Proc.* 1994;69:564-74.
259. Schafers, M., Sorkin, L. S., Geis.C., Shubayev, V. I. Spinal nerve ligation induces transient upregulation of TNF-receptors -1 and -2 in injured and adjacent uninjured dorsal root ganglia in the rat. *Neurosci.Lett.* 2003;347:179-82.

260. Schall, T, Bacon, K, Toy, K, Goeddel, D. Selective attraction of monocytes and T-lymphocytes of the memory phenotype by cytokine RANTES. *Nature* 1990;347:669-71.
261. Schimmerl, S., Schurawitzki, H., Imhof, H., Canigiani, G., Kramer, J., Fialka, V. [Sudeck's disease--MRT as a new diagnostic procedure]
Morbus Sudeck--MRT als neues diagnostisches Verfahren.
Rofo.Fortschr.Geb.Rontgenstr.Neuem.Bildgeb.Verfahr. 1991;154:601-4.
262. Schinkel, C., Faist, E., Zimmer, S., Piltz, S., Walz, A., Rose, R. et al. Kinetics of circulating adhesion molecules and chemokines after mechanical trauma and burns. *Eur.J.Surg.* 1996;162:763-8.
263. Schoenfeld, H.-J. Efficient purification of recombinant human tumor necrosis factor β from *Escherichia coli* yields biologically active protein with a trimeric structure that binds to both tumor necrosis factor receptors. *J.Biol.Chem.* 1991;266:3863-9.
264. Schratzberger, P., Reinisch, N., Prodinger, W. M., Kahler, C. M., Sitte, B. A., Bellmann, R. et al. Differential chemotactic activities of sensory neuropeptides for human peripheral blood mononuclear cells. *J.Immunol.* 1997;158:3895-901.
265. Schurawitzki, H., Wickenhauser, J., Fezoulidis, I., Sadil, V., Fialka, V. [Sudeck syndrome--a combined clinico-roentgenologic-nuclear medicine study]
Das Sudeck-Syndrom--eine kombinierte klinisch-rontgenologisch-nuklearmedizinische Studie. *Unfallchirurgie.* 1988;14:238-46.
266. Schürmann, M., Gradl, G., Zaspel, J., Kayser, M., Löhr, P., Andress, H. J. Peripheral sympathetic function as a predictor of complex regional pain

- syndrome type I (CRPS I) in patients with radial fracture. *Autonomic Neuroscience* 2000.
267. Schürmann, M., Gradl, G., Zaspel, J., Löhr, P., Wizgal, J., Tutic, M. et al. Early diagnosis of post-traumatic complex regional pain syndrome type I - a comparison of methods. *Lancet* 2001.
268. Schürmann, M., Vogel, T., Gärtner, A., Andress, H. J., Gradl, G. Experiences with calcitonin treatment of patients with type I complex regional pain syndrome (CRPS I - Sudeck disease). *Z.Orthop.Ihre.Grenzgeb.* 2001;Sep - Oct:452-7.
269. Schürmann, M., Zaspel, J., Gradl, G., Wipfel, A., Christ, F. Assessment of the peripheral microcirculation using computer-assisted venous congestion plethysmography in post-traumatic Complex Regional Pain Syndrome type I. *Vasc.Res.* 2001.
270. Schwartz, T. W. Pankreatic Polypeptide: a hormone under vagal control. *Gastroenterology* 1983;85:1411-25.
271. Schwartzman, R. J. Reflex sympathetic dystrophy. *Curr.Opin.Neurol.Neurosurg.* 1993;6:531-6.
272. Schwartzman, R. J., McLellan, T. L. Reflex sympathetic dystrophy. A review. *Arch.Neurol.* 1987;44:555-61.
273. Schweitzer, M. E., Mandel, S., Schwartzman, R. J., Knobler, R. L., Tahmouh, A. J. Reflex sympathetic dystrophy revisited: MR imaging findings before and after infusion of contrast material. *Radiology* 1995;195:211-4.

274. Sharief, M. K., Hentges, R. Association between tumor necrosis factor-alpha and disease progression in patients with multiple sclerosis. *N.Engl.J.Med.* 1991;325:467-72.
275. Sheen-Chen, S. M., Chen, H. S., Eng, H. L., Chen, W. J., Jawan, B. Systemic immune response after laparoscopic and open cholecystectomy. *World J Surg.* 2002;26:1418-22.
276. Sherman, R. A., Karstetter, K. W., Damiano, M., Evans, C. B. Stability of temperature asymmetries in reflex sympathetic dystrophy over time and changes in pain. *Clin.J Pain* 1994;10:71-7.
277. Shimizu, Y., Shaw, S, Graber, N., Gopal, T. V., Horgan, K. J., Van Seventer, G. A. et al. Activation-independent binding of human memory T-cells to adhesion molecule ELAM-1. *Nature* 1991;349:799-802.
278. Siemiatkowski, A., Rogowski, F., Wereszczynska-Siemiatkowska, U., Malinowska, L., Borkowski, J. Soluble selectin profiles associated with severe trauma. *Arch.Immunol.Ther.Exp.(Warsz.)* 2001;49:17-24.
279. Smith, C. W, Kishimoto, T, Abbassi, O., Hughes, B. J., Rothlein, R, McIntyre, L. V. et al. Chemotactic factors regulate lectin adhesion molecule-1 (LECAM-1) - dependent neutrophil adhesion to cytokine-stimulated endothelial cells in vitro. *J.Clin.Invest* 1991;87:609-11.
280. Spertini, O., Schleiffenbaum, B., White-Owen, C., Ruiz Jr., P., Tedder, T. F. ELISA for quantitation of L-selectin shed from leukocytes in vivo. *J.Immunol.Methods* 1992;156:115-23.

281. Stanton-Hicks, M., Janig, W., Hassenbusch, S., Haddock, J. D., Boas, R., Wilson, P. Reflex sympathetic dystrophy: changing concepts and taxonomy [see comments]. *Pain* 1995;63:127-33.
282. Starnes, F, Pearce, M, Tewari, A, Yim, J, Zou, J, Abrams, J. Anti-IL-6 monoclonal antibodies protect against lethal *Escherichia coli* infection and lethal tumor necrosis factor- α challenge in mice. *J.Immunol.* 1990;145:4185.
283. Steenbergh, P. H., Hoppener, J. W. M., Zandberg, C. J. M., et al. A second human calcitonin/CGRP gene. *FEBS Lett.* 1985;183:403-7.
284. Steinbrocker, O., Spitzer, N., Friedman, H. H. The shoulder-hand syndrome in reflex dystrophy of the upper extremity. *Ann.Int.Med.* 1948;29:22-52.
285. Stenberg, P. E., McEver, R. P., Shuman, M. A., Jacques, Y. V, Baiton, D. F. A platelet alpha-granule membrane protein is expressed on the plasma membrane after activation. *J.Cell Biol.* 1985;101:880.
286. Stern, M. D., et al. Continuous measurement of tissue blood flow by laser Doppler spectroscopy. *Am.J.Physiol.* 1977;232 (4):441-8.
287. Sudeck P. Ueber die acute entzündliche Knochenatrophie. *Arch.Klin.Chir.* 1900;62:147-56.
288. Sudeck P. Die sogenannte akute Knochenatrophie als Entzündungsvorgang. *Chirurg.* 1942;14:449-58.
289. Sudeck, P. Über die akute (trophoneurotische) Knochenatrophie nach Entzündungen und Traumen der Extremitäten. *Dtsche Med.Wschrift* 1902;28:336-8.

290. Sun, R. Q., Lawand, N. B., Willis, W. D. The role of CGRP in the generation and maintenance of mechanical allodynia and hyperalgesia in rats after intradermal injektion of capsaicin. *Pain* 2003;104:201-8.
291. Suzuki, J., Cole, S. E., Batirel, S., Kosuge, H., Shimizu, K., Isobe, M. et al. TNF-receptor-1 and -2 double deficiency reduces graft arterial disease in murine cardiac allografts. *Am.J.Transplant.* 2003;3:968-76.
292. Tanaka, Y, Adams, D, Shaw, S. Proteoglycans on endothelial cells present adhesion-inducing cytokines to leukocytes. *Immunol.Today* 1993;14:111-5.
293. Taoussanis, K. [Treatment of Sudeck's syndrome with calcitonin]
Erfahrungsbericht uber die Behandlung des Sudeck-Syndroms mit Calcitonin. *Med Welt.* 1981;32:1375-7.
294. Tilman, P. B. J., Stadhouders, A. M., Jap, P. H. K., Goris, R. J. Histopathologic findings in skeletal muscle tissue of patients suffering from reflex sympathetic dystrophy. *Micron.Microsc.Acta* 1990;21:271-9.
295. Tozeren, A., Ley, K. How do selectins mediate leucocyte rolling in venules. *Biophysical J.* 1992;63:700-9.
296. Umeda, Y., Takamiya, M., Yoshizaki, H., Arisawa, M. Inhibition of mitogen-stimulated T-lymphocyte proliferation by calcitonin gene-related peptide. *Biochem.Biophys.Res.Comm.* 1988;154:227-31.
297. Vahlensieck, M., Reiser, M. [Bone marrow edema in MRT]
Knochenmarködem in der MRT. *Radiologe.* 1992;32:509-15.

298. van de Beek, W. J., Remarque, E. J., Westendorp, R. G., van Hilten, J. J. Innate cytokine profiles in patients with complex regional pain syndrome is normal. *Pain* 2001;April; 91 (3):259-61.
299. van der Laan, L., Goris, R. J. Reflex sympathetic dystrophy. An exaggerated regional inflammatory response? *Hand Clin.* 1997;13:373-85.
300. van der Laan, L., Goris, R. J. [Sudeck's syndrome. Was Sudeck right?] Sudeck-Syndrom. Hatte Sudeck recht? *Unfallchirurg.* 1997;100:90-9.
301. van Snick, J. Interleukin-6: an Overview. *Annu.Rev.Immunol.* 1990;8:253.
302. Van Zee, K. J., De Forge, L. E., Fischer, E., Marano, M. A, Kenny, J. S., Remick, D. G. et al. Il-8 in septic shock, endotoxemia and after Il-1 administration. *J.Immunol.* 1991;146:3478-82.
303. Veldman, P. H., Reynen, H. M., Arntz, I. E., Goris, R. J. Signs and symptoms of reflex sympathetic dystrophy: prospective study of 829 patients. *Lancet* 1993;342:1012-6.
304. von Euler, U. S., Gaddum, J. H. An unidentified depressor substance in certain tissue extracts. *J.Physiol.* 1931;72:74-7.
305. von Rothkirch, T., Blauth, W., Helbig, B. [Sudeck syndrome of the hand. Historical review, treatment concept and results] Das Sudeck-Syndrom der Hand. Historischer Überblick, Behandlungskonzept und Ergebnisse. *Handchir.Mikrochir.Plast.Chir.* 1989;21:115-26.
306. Vonandrian, U. H., Hansell, H. P., Chambers, J. D., Berger, E. M., Torres, I., Butcher, E. C. et al. L-Selectin function is required for β -2-integrin-mediated

- neutrophil adhesion at physiological shear rates in vivo. *Am.Physiol.* 1992;263:H1034-H1044.
307. Waage, A., Espevik, T., Halstensen, A. TNF, IL-1 and IL-6 in human septic shock. *Scand.J.Immunol.* 1988;28:267-71.
308. Wahren, L. K., Gordh, T. Jr, Torebjork, E. Effects of regional intravenous guanethidine in patients with neuralgia in the hand; a follow-up study over a decade. *Pain* 1995;62:379-85.
309. Wang, J. K., Johnson, K. A., Ilstrup, D. M. Sympathetic blocks for reflex sympathetic dystrophy. *Pain* 1985;23:13-7.
310. Wasner, G., Schattschneider, J., Binder, A., Baron, R. CRPS: diagnostic, mechanisms, CNS involvement and therapy. *Spinal Cord* 2003;41:61-75.
311. Watson, M. L., Kingsmore, S. F., Johnson, G. I., Siegelman, M. H., Le Beau, M. M., Lemons, R. S. et al. Genomic organization of the selectin family of leukocyte adhesion molecules on human and mouse chromosome 1. *J.Exp.Med.* 1990;172:263.
312. Watson, S., Girdleston, D. Receptor and ion channel nomenclature supplement. *Trends in Pharmacological Sciences* 1994;15:40-4.
313. Weber, M., Birklein, F., Neundorfer, B., Schmelz, M. Facilitated neurogenic inflammation in CRPS. *Pain* 2001;91:251-7.
314. Wei, M., Kuuskasjarvi, P., Laurikka, J., Pehkonen, E., Kaukinen, S., Laine, S. et al. Inflammatory cytokines and soluble receptors after coronary artery bypass grafting. *Cytokine* 2001;15:223-8.

315. Wilder, R., et al. Reflex Sympathetic Dystrophy in Children. *J. Bone and Joint Surg.* 1992;910-9.
316. Williams, E. D., Ponder, B. J., Craig, R. K. Immunohistochemical study of calcitonin gene-related peptide in human medullary carcinoma and C-cell hyperplasia. *Clin. Endocrinol (Oxf.)* 1987;27:107-10.
317. Wilson K, Goulding KH, Fasold H. *Methoden der Biochemie*. Stuttgart, New York: Thieme-Verlag, 1991:174-81.
318. Wimalawansa, S. J., Gunasekera, R. D., Zhany, F. Isolation, purification and characterization of calcitonin gene-related peptide receptor. *Peptides* 1993;14:691-72.
319. Wolvekamp, M, Marquet, R. Interleukin-6: historical background, genetics and biological significance. *Immunol. Letters* 1990;24:1.
320. Wu, G. X., Li, F. G., Li, P. X., Ruan, C. G. Detection of plasma alpha-granule membrane protein GMP-140 using radiolabeled monoclonal antibodies in thrombotic diseases. *Haemostasis* 1993;23:121.
321. Yamada, Y., Endo, S., Inada, K., Nakae, H., Nasu, W., Taniguchi, S. et al. TNF- α and TNF-receptor I and II levels in patients with severe burns. *Burns* 2000;26:239-44.
322. Yeakley, J. M., Hedjran, F, Morfin, J. P., et al. Control of calcitonin/calcitonin gene-related peptide pre-mRNA processing by constitutive intron and exon elements. *Mol. Cell Biol.* 1993;13:5999-6002.

323. Yngen, M., Ostenson, C. G., Hu, H., Li, N., Hjemdahl, P., Wallen, N. H.
Enhanced P-selectin expression and increased soluble CD40 Ligand in patients
with Type 1 diabetes mellitus and microangiopathy: evidence for platelet
hyperactivity and chronic inflammation. *Diabetologia* 2004;47:537-40.
324. Zaidi, M., Chambers, T. J., Gaines Das, R. E., et al. A direct action of human
calcitonin gene-related peptide on isolated osteoclasts. *J.Endocrinol.*
1987;115:511-5.
325. Zhang, X, Klein, B, Bataille, R. Interleukin-6 is a potent myeloma-cell growth
factor in patients with aggressive multiple myeloma. *Blood* 1989;74:11.
326. Zimmermann, G. A., Prescott, S. M., McIntyre, T. M. Endothelial cell
interactions with granulocytes: tethering and signaling molecules.
Immunol.Today 1992;13:93-100.

Anhang

Chirurgische Klinik und Poliklinik
der Universität München
Klinikum Großhadern
Direktor: Prof. Dr. F.W. Schildberg

SYMPATHISCHE REAKTIVITÄT DER AKREN

Patientendaten:

Name:	K1	Vorname:	
Geb.Datum:	01.01.1971	Aufn.Nr.:	
Straße:			
Ort:			
Telefon:		Station:	

Datum der Untersuchung: 24.01.2001
Zeitpunkt der Untersuchung: 11:09:05
Laufende Nummer der Untersuchung: 775
Untersuchung bei diesem Patienten: 7305 Tage nach Noxe

LABOR-TESTPERSON

Untersucher:
CRPS-Kontrolle:

KRANKENGESCHICHTE

Staatsangehörigkeit: A Händigkeit:
A Geschlecht: männlich Alter: 30
betroffene Seite: Beruf:
A betroffene Gliedmaßen:
A Noxe:
A Datum der Noxe:
A Trauma:
A Offene Fraktur:

Erstversorgung:

VS Datum der Erstversorgung
VS Gips oder Schienen
VS Verband
VS Wundversorgung
VS Reposition
VS Operation
VS Nachreposition
VS Schmerzmedikation bei Erstversorgung
VS Dauerschmerzmedikation

VS Sekundärversorgung

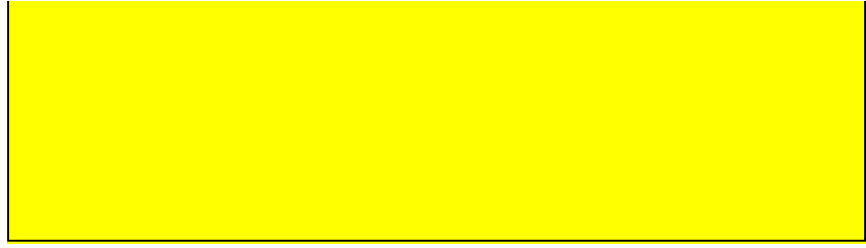
Datum der Sek. versorgung
Grund für Sek. versorgung
VS Gips oder Schienen
VS Verband

VS Wundversorgung
VS Reposition
VS Operation

Tertiärversorgung:

Datum der Tert.versorgung
Grund für Tert.versorgung
VS Gips oder Schienen
VS Verband
VS Wundversorgung
VS Reposition
VS Operation

VS Verlauf:



Komplikationen: 

Risikofaktoren: 

Name:	K1	Vorname:	
Geb. Datum:	01.01.1971	Untersuchung:	
		Datum der Untersuchung:	24.01.2001

SUDECK-SYMPATOMATIK

Auftreten der Symptome: SRD Tage n. d. Noxe STADIUM:

Aktuelle Symptomatik:

Schmerzart:	<input type="text"/>		
VAS (spontan):	<input type="text"/>	VAS (Bewegung):	<input type="text"/>
Orthostase:	<input type="text"/>	Schmerzlokalisierung:	<input type="text"/>
Allodynie:	<input type="text"/>	Hyperpathie:	<input type="text"/>
Ödem:	<input type="text"/>	Hautfarbe:	<input type="text"/>
Hauttemperatur:	<input type="text"/>	Schweißproduktion:	<input type="text"/>
Zittern:	<input type="text"/>	Parästhesien:	<input type="text"/>
AROM:	<input type="text"/>	Faustschluß:	<input type="text"/>
Handkraft:	nicht betroffen re <input type="text"/>	Opposition DI zu DII:	<input type="text"/> <input type="text"/> cm
	betroffen li <input type="text"/>	Opposition DI zu DV:	<input type="text"/> <input type="text"/> cm

Hauttemperatur:

	NBTR-RE	BTR-LI	DIFFERENZ:	Durchschn. Tempdiff:
Daumen	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/> °C
Zeigefinger:	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	
Mittelfinger:	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	
Ringfinger:	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	
Kleinfinger:	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	
Handgelenk	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	

Volumen: (x 30 ml)

betroffen:

nicht betr.:

Differenz:

Name:	K1	Vorname:	
Geb. Datum:	01.01.1971	Untersuchung:	
		Datum der Untersuchung:	24.01.2001

Labor

Blutentnahme ja
 1=Patient
 2=Kontrolle 2

Systemische Parameter:

Leukozyten	<input type="text"/>	Erythrozyten	<input type="text"/>
Hämoglobin	<input type="text"/>	Hämatokrit	<input type="text"/>
Natrium	<input type="text"/>	Kalium	<input type="text"/>
Gesamteiweiß	<input type="text"/>	Albumin	<input type="text"/>
CRP	<input type="text"/>		

Seitengetrennte Parameter:

		betroffene Seite:	nicht-betroffene Seite:
		<input type="text"/>	
Substance P	pg/ml	<input type="text"/>	202,50
Interleukin-6	pg/ml	<input type="text"/>	,01
Interleukin-8	pg/ml	<input type="text"/>	,01
sE-Selektin	ng/ml	<input type="text"/>	20,48
sL-Selektin	pg/ml	<input type="text"/>	18925,00
sP-Selektin	ng/ml	<input type="text"/>	50,03
sTNF-RI	pg/ml	<input type="text"/>	594,10
sTNF-RII	pg/ml	<input type="text"/>	1437,00
CGRP	ng/ml	<input type="text"/>	,80
Neuropeptide Y	ng/ml	<input type="text"/>	1,48
Endothelin	pg/ml	<input type="text"/>	<input type="text"/>

Danksagungen

Mein Dank geht an Herrn Prof. Dr. med. K.-W. Jauch und Herrn Prof. Dr. Dr. h.c. F.W. Schildberg, an deren Klinik ich meine Studie durchführen konnte.

Mein besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. M. Schürmann für die umfassende Betreuung und die vielen Stunden, die er für meine Unterstützung aufgebracht hat, auch in Zeiten seiner eigenen Habilitation und seiner neuen Position als Chefarzt für die Unfallchirurgie am Klinikum Hof.

Bedanken möchte ich mich weiterhin bei Dr. S. Zedler und Frau M. Klein, die maßgeblich an dem Gelingen der Studie im Rahmen der Laborarbeit beteiligt waren.

Mein besonderer Dank gilt den Herren PD Dr. C. Schinkel, Dr. J. Zaspel, T. Vogel und P. Löhr, für die Unterstützung bei der Durchführung der Untersuchungen, bei der Auswertung der Messergebnisse, sowie bei dem Abfassen der Arbeit.

Nicht zuletzt möchte ich mich bei den vielen gesunden Probanden aus dem Freundeskreis und der Familie, den Kolleginnen und Kollegen der Chirurgischen Klinik für die Mitarbeit bedanken.

Meine ganz besondere Dankbarkeit gebührt meiner Frau Martina und meinen Kindern Leon und Antonia, die mich durch ihre immerwährende Unterstützung, aber auch durch den Verzicht auf viele, sonst gemeinsam verbrachte Stunden, die Möglichkeit gegeben haben, mich bei der Arbeit an dieser Studie in gebührendem Maße hinzugeben.

Lebenslauf

- Persönliche Daten:** Andreas Richard Gärtner
geboren am 17.10.1971 in Pretoria (Südafrika)
Eltern: Karl Gärtner (Agrartechniker)
Elke Gärtner (M.A. /H.E.D., VHS-Dozentin)
Bruder: Robert Gärtner (Rettungsschwimmer, Reiseführer)
- Familienstand:** verheiratet mit Martina Gärtner (geb. Rüb); Physiotherapeutin
2 Kinder: Leon (4 Jahre) und Antonia (3 Jahre) Gärtner
- Schulische Laufbahn:** Deutsche Schule Pretoria, Südafrika (1978 – 1984)
Pretoria Boys` High School, Südafrika (1985 – Juni 1987)
Auswanderung nach Deutschland im Juli 1987
Eduard Spranger Gymnasium, Filderstadt (Aug. 1987 – Juni 1991)
- Berufliche Erfahrung:** Krankenpflegepraktikum und Aushilfstätigkeit an der Filderklinik
(Mai 1992 – Januar 1993)
Physiotherapieschule an der Albert-Ludwig-Universität in Freiburg
(Januar 1993 – Januar 1995)
Praktisches Jahr der Physiotherapie an der Unfallklinik Murnau
(Mai 1995 – April 1996)
Anstellung als Physiotherapeut an der Unfallklinik Murnau
(Mai 1996 – April 1997)
- Studium der Medizin:** seit Mai 1997 an der Ludwig-Maximilian-Universität in München
Physikum 1.4.1999
1. Staatsexamen 23.3.2000
2. Staatsexamen 26.3.2002
3. Staatsexamen 7.4.2003
- Auslandsaufenthalte:** London (England): Famulatur in der Anästhesie am Newham
General Hospital, Oktober 1999
Pretoria (Südafrika): PJ in der Chirurgie an dem Pretoria Academic
Hospital (Universitätsklinikum), Sept.- Nov. 2002
- PJ – Tertiale:** Anästhesie:
- Kreiskrankenhaus Starnberg (CA Dr. E. Tezmen)
- Chirurgie (je zwei Monate):
- KKH Starnberg (CA PD Dr. A. Trupka)
- Pretoria Academic Hospital, Südafrika (CA Prof. J.H.R. Becker)
- Innere Medizin:
- KKH Starnberg (CA Prof. Dr. P. Trenkwaldner)
- Famulaturen:** Anästhesie, Newham General Hospital, London (Okt. 1999)
Abdominalchirurgie, Klinikum Grosshadern (April 2000)
Unfallchirurgie, Klinikum Grosshadern (Aug. 2000)
Allgemeinmedizin, Praxis Dr. Stecher, Germering (März 2001)

Arzt im Praktikum

Seit 1. Aug. 2003 in der Klinik für Anästhesiologie am Klinikum der Ludwig-Maximilian Universität in München