

**Aus der Chirurgischen Klinik und Poliklinik – Großhadern  
der Ludwig-Maximilians-Universität München  
Direktor: Prof. Dr. med. Dr. h.c. K.-W. Jauch**

**Früherkennung eines CRPS I durch Korrelation klinischer  
Untersuchungsbefunde mit venenverschlußplethysmographisch  
ermittelten Parametern der Makro- und Mikrozirkulation**

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

Vorgelegt von  
Christian Pächer

aus  
München

Jahr  
2008

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter:	Priv. Doz. Dr. St. Piltz
Mitberichterstatter:	Priv. Doz. Dr. P. Brenner Prof. Dr. P. Boekstegers Prof. Dr. B. Steckmeier
Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter:	Dr. med Johannes Zaspel
Dekan:	Prof. Dr. med. D. Reinhardt
Tag der mündlichen Prüfung:	13.03.2008

meiner lieben Familie

# Inhaltsverzeichnis

<b>I.</b>	<b>Einleitung</b>	6
I.1.	Geschichte des CRPS	6
I.2.	Definition	7
I.3.	Epidemiologie / Ätiologie	9
I.4.	Klinik	12
I.5.	Pathophysiologie	16
I.6.	Diagnostik	21
I.7.	Differentialdiagnosen	24
I.8.	Therapie	25
<b>II.</b>	<b>Fragestellung</b>	27
<b>III.</b>	<b>Material und Methoden</b>	29
III.1.	Patientengut	29
III.2.	Klinische Untersuchung	30
III.3.	Venenverschlußplethysmographie	32
III.3.1	Untersuchungsablauf	35
III.3.2.	Kurvenanalyse	36
III.4.	Statistische Auswertung	39
<b>IV</b>	<b>Ergebnisse</b>	40
IV.1.	Patientengut	40
IV.2.	Klinische Untersuchung	41
IV.2.1.	Motorische Störungen	42
IV.2.2.	Sensible Störungen	43
IV.2.3.	Autonome Störungen	45
IV.3.	Makro- und mikrozirkulatorische Parameter	51
IV.3.1.	Isovolumetrischer Druck ( $P_{vi}$ )	51
IV.3.2.	Venöser Druck ( $P_v$ )	53
IV.3.3.	Arterieller Bluteinstrom ( $Q_a$ )	54
IV.3.4.	Kapillare Filtrationskapazität (CFC)	56

IV.3.5. Vaskuläre Complaine (C)	58
<b>V. Diskussion</b>	60
V.1. Definition und Diagnose des CRPS I	60
V.2. Untersuchungsbogen	62
V.3. Krankengut	63
V.4. Klinische Untersuchung	64
V.5. Methodik der Venenverschlußplethysmographie	68
V.6. Arterieller Blutfluß ( $Q_a$ )	69
V.7. Venöser Druck ( $P_v$ )	70
V.8. Isovolumetrischer Druck ( $P_{vi}$ )	70
V.9. Kapillare Filtrationskapazität (CFC)	71
<b>VI. Zusammenfassung</b>	73
<b>VII. Abkürzungen / Begriffserklärungen</b>	76
<b>VIII. Literaturangaben</b>	78
<b>IX. Danksagung</b>	89
<b>X. Lebenslauf</b>	91

# ***I. Einleitung***

## **I.1. Geschichte des CRPS I**

1766 veröffentlichte der Chirurg John Hunter einen Artikel, in dem er auf beobachtete Weichteilreaktionen und Funktionsdefizite insbesondere der distalen Extremität als Folge eines Traumas eingegangen ist (71). Etwa 100 Jahre später beschrieb Mitchell ähnlich den von Hunter beschriebenen Folgen schmerzhafter posttraumatischer Krankheitsbilder, deren Ausprägung nicht mit der Intensität des Traumas korrelierbar war. Er prägte für diese Symptomenkomplexe den Begriff der Kausalgie, wodurch ein komplexes Syndrom beschrieben wird, welches durch einen brennenden Dauerschmerz, Allodynie und Hyperpathie in Kombination mit vegetativen und trophischen Veränderungen einhergeht. Diese Zustände wurden während der amerikanischen Sezessionskriege an verwundeten Soldaten beobachtet (91).

Nach Untersuchungen an posttraumatischen und postentzündlichen Zuständen größerer Gelenke gelang Paul Sudeck 1902 der Nachweis einer Knochen- und Weichteilatrophie in Kombination mit vasomotorischen und trophischen Störungen. Die Veränderungen am Knochen, radiologisch als Knochenatrophie bezeichnet, veröffentlichte Sudeck als Erster. Durch seine Veröffentlichung „Über die akute trophoneurotoxische Knochenatrophie nach Entzündungen und Traumen der Extremitäten“ (120) wird der Begriff „Morbus Sudeck“ im deutschsprachigen Raum bis heute verwendet, wenngleich seit längerem eine neuere Nomenklatur eingeführt wurde.

Die Unklarheit der Genese, Pathophysiologie und Therapie der Erkrankung führte zu vermehrtem Interesse und Untersuchungen, was in einer wachsenden Terminologievielfalt resultierte (5, 85, 118). Blumberg legte 1991 in einem Konsensuspapier „A new clinical approach for diagnosing reflex sympathetic dystrophy“ den Begriff der „Sympathischen Reflexdystrophie“ fest (24). Darunter waren Erkrankungen wie Kausalgie, Morbus Sudeck, Schulter-Arm-Syndrom, posttraumatische Osteoporose und Algodystrophie zusammengefasst (21, 24).

Das Zusammentragen weiterer Erkenntnisse führte zur Vermutung eines multifaktoriellen Geschehens mit einer Dysfunktion der sympathischen Vasokonstriktorneurone (19, 25). Untersuchungen der Gefäße und der Mikrozirkulation in betroffenen Arealen wurden mit der Kapillarmikroskopie, der Laser-Doppler-Spektroskopie, der Venenverschlußplethysmographie und der Thermographie unternommen (90, 105, 119, 122).

1994 wurde von der „International Association for the Study of Pain“ (IASP) der Begriff der RSD in den deskriptiven Begriff des „Complex Regional Pain Syndrom I“ (CRPS I) überführt. Dies war eine Konsequenz der Kritik, die Pathomechanismen durch eine alleinige Dysfunktion des sympathischen Nervensystems nicht erklären zu können (117). Aber auch der heute aktuelle Begriff CRPS I bleibt nicht kritiklos. Patienten, die zwar alle Kriterien erfüllen, aber nicht unter Schmerzen leiden, finden sich in dieser Bezeichnung nicht wieder. Die Arbeitsgruppe um Van der Laan fordert daher die Bezeichnung des „complex regional dysfunction system“ (CRDS) (83). Eisenberg fordert für diese Patienten die Bezeichnung „Complex regional painless syndrome“ (46). Diese Nomenklaturänderungen haben sich allerdings bis dato noch nicht durchgesetzt.

Große Probleme stellt die dieser Erkrankung zugrunde liegende Pathophysiologie dar. Bei weitgehend geklärter Epidemiologie und Klinik bleibt die zugrunde liegende Erkrankungsgenese weiterhin unklar. Verlässliche Diagnoseverfahren, insbesondere für die Früherkennung konnten noch nicht entwickelt werden. Die Divergenz der Häufigkeitsangaben des CRPS I (2% - 37%) zeigt die Unsicherheit in der Diagnosestellung (6, 9, 69). Apparative diagnostische Alternativen, insbesondere in der Frühphase der Erkrankung, könnten von großer Bedeutung sein, da eine möglichst frühe Intervention die Aussichten auf eine Restitutio ad integrum deutlich verbessert (5, 41). Eine langsame spontane Regredienz der Symptomatik findet sich in der Literatur ebenfalls beschrieben, eine vollständige Ausheilung ohne Intervention aber selten (80, 120).

## **I.2. Definition**

Das Complex Regional Pain Syndrom I (CRPS I) ist die Bezeichnung für ein Krankheitsbild, welches ein breites Spektrum an sensiblen, autonomen und motorischen Dysfunktionen bietet. Dieser Symptomenkomplex tritt meist generalisiert am distalen Teil der traumatisierten Extremität auf, ohne sich dabei auf ein Nervenversorgungsgebiet zu beschränken (83). Typischerweise gelten schmerzhaft Traumen und Operationen als Auslöser. Das massive Missverhältnis zwischen auslösendem Ereignis und der entstandenen Funktionsbeeinträchtigung ist ebenfalls hinweisend (83). In seltenen Fällen können auch Erkrankungen des ZNS oder innerer Organe ursächlicher Auslöser für diese Erkrankung sein (21).

Seitdem dieses Krankheitsbild erstmals in der Literatur aufgetaucht ist, hat es viele Bezeichnungen erfahren. Ebenso vielfältig wie die Namensgebung waren auch die Versuche, dieses Krankheitsbild zu diagnostizieren, meistens durch nicht standardisierte oder in der

Praxis unbrauchbare Diagnoseschemata (24, 29, 57, 84). Zur Vereinfachung wurde der Begriff der „Sympathischen Reflexdystrophie“ im Jahr 1991 als Synonym für derzeit gebräuchliche Begriffe wie die Algodystrophie, das Schulter-Hand-Syndrom, das chronisch posttraumatische Ödem oder die Kausalgie über ein Konsensuspapier gewählt. Der heute gültige Begriff des CRPS I ist einer Konferenz der „International Association for the Study of Pain“ (IASP) aus dem Jahre 1994 zu verdanken. Die beschlossenen Kriterien sollten die Diagnose erleichtern und die Forschung durch die Verwendung eines deskriptiven Diagnosesystems unterstützen (117). Dieser neu eingeführte Begriff beinhaltete folgende Kriterien:

- ✓ *Ursachenausschluß, der die Ausprägung der Dysfunktionen und Schmerzen erklären kann*
- ✓ *Chronisches Schmerzsyndrom in Folge eines Schmerzereignisses*
- ✓ *Ödembildung, veränderte Schweißdrüsenaktivität und veränderter Blutfluss im Schmerzgebiet*
- ✓ *Ausbreitung des Schmerzes darf sowohl nicht dem Versorgungsgebiet entsprechen, als auch die Intensität des Schmerzes darf dem vorausgehenden Ereignis nicht proportional sein*

Zudem wurde auf dieser Konferenz der Begriff des CRPS II festgelegt. Dieses Krankheitsbild findet sich bei Traumata mit Verletzung peripherer Nerven, die Symptomatik ähnelt der des CRPS I (117).

In einer Literaturstudie von Alvarez-Lario (3) konnte allerdings eine geringe Akzeptanz des Begriffes CRPS gezeigt werden. In den zwischen den Jahren 1995-1999 in Medline gelisteten Arbeiten konnten unter dem Begriff „CRPS type I“ nur 24 Ergebnisse erzielt werden. Im Vergleich dazu wurden zum Deskriptor der sympathische Reflexdystrophie „RSD“ 578 Literaturstellen gefunden.

Brühl zeigte 1999 in einer Studie, dass die bis dato geltenden IASP-Kriterien aufgrund einer niedrigen Spezifität bei hoher Sensitivität zu einer Überdiagnostizierung des Krankheitsbildes führten. Die von ihm verfassten Kriterien erreichten im Median eine Sensitivität von 84 % und eine Spezifität von 88 % (29). Diese Aussage konnte von Harden bestätigt werden. Insbesondere motorische und trophische Änderungen sind ein wichtiger Indikator der Diagnostik des CRPS I und müssen getrennt voneinander betrachtet werden. Diese fanden in den IASP-Kriterien keine Berücksichtigung (64).



### **Brühl-Kriterien (29):**

- ✓ *Anhaltende Schmerzsymptomatik, zum auslösenden Ereignis nicht proportional*
- ✓ *Über mindestens eines der folgenden Symptome aus jeder der folgenden Kategorien muss berichtet worden sein*
  - *Sensorik: Hyperästhesie*
  - *Vasomotorik: Temperaturasymmetrie und/oder Hautfarbveränderungen*
  - *Sudomotorik / Ödem: Ödem und/oder Veränderung der Sudomotorik und/oder Sudomotorikasymmetrie*
  - *Motorik / Trophik: Einschränkung der Beweglichkeit, motorische Dysfunktion (Schwäche, Tremor, Dystonie) und/oder trophische Veränderungen (Haare, Nägel, Haut)*
- ✓ *Mindestens eines der folgenden Symptome aus zwei oder mehr der folgenden Kategorien muss aktuell vorliegen*
  - *Sensorik: Hyperästhesie und/oder Allodynie*
  - *Vasomotorik: Temperaturasymmetrie und/oder Hautfarbveränderungen*
  - *Sudomotorik / Ödem: Ödem und/oder Veränderung der Sudomotorik und/oder Sudomotorikasymmetrie*
  - *Motorik / Trophik: Einschränkung der Beweglichkeit, motorische Dysfunktion (Schwäche, Tremor, Dystonie) und/oder trophische Veränderungen (Haare, Nägel, Haut)*

### **I.3. Epidemiologie und Ätiologie**

Als Auslöser des CRPS I werden in der Literatur vielfältige Ursachen genannt. Gewöhnlich tritt es als Folge eines Traumas oder eines chirurgischen Eingriffs an den Extremitäten auf. Charakteristischer Weise treten die oben genannten Symptome heftiger auf, als sie nach der Ausprägung des Traumas oder des Eingriffs zu erwarten wären. Zudem kommt eine Ausdehnung der Symptomatik hinzu, die über die Traumazone hinausgeht. Selten finden sich nach Erkrankungen der inneren Organe (z.B. Herzinfarkt, Tumoren, Lungenfibrose) oder Erkrankungen des ZNS (z.B. nach Apoplex, nach Schädelhirntrauma) Symptomenkomplexe, die auf ein CRPS I schließen lassen. Drucker konnte zeigen, dass Traumata des Unterarms, des Knies, Sprunggelenk und des Fußes die häufigsten Auslöser darstellen (41). Veldman untersuchte in einer prospektiven Studie mit 829 an CRPS I erkrankten Patienten unter anderem Ursachen und Verteilung (130). Danach liegt die Erkrankungswahrscheinlichkeit 0,5 pro 1000 Einwohner. Bei 65 % der Erkrankten war eine Fraktur ursächlich. Diese Zahl wird

auch durch andere Studien bestätigt (100, 109). Erkrankungen der oberen Extremität im Vergleich zur unteren finden sich mit einem Verhältnis von 2:1 häufiger. Die Inzidenzraten nach distaler Radiusfraktur variieren in der Literatur zwischen 3,9 % und 37 % (5, 6, 7, 50). Unter den Frakturen dominieren die distalen Radiusfrakturen, gefolgt von den Handwurzel- und Oberarmfrakturen (100).

Die grundsätzliche Annahme, die Schwere des Traumas stehe nicht mit der Entwicklung eines CRPS I in Verbindung, wird widersprüchlich diskutiert. Kleinert konnte keine Korrelation zwischen Verletzungsschwere und Auftreten einer Algodystrophie entdecken (81). Diese Aussage wird in der Literatur mehrfach widerlegt. So spielt die Dislokation, Trümmerzone und Begleitfrakturen der distalen Radiusfraktur laut Zollinger, Atkins und Lidström eine entscheidende Rolle (7, 88, 138). Ebenso wird auch die Auswirkung einer Reposition kontrovers diskutiert (14). Dieser Zusammenhang bleibt fraglich, da stark dislozierte Frakturen häufiger einer Reposition bedürfen. In der Literatur gibt es noch keine Studie, die sowohl Reposition, als auch die Frakturdislokation in Bezug auf die Genese eines CRPS I unabhängig voneinander auswertet. Hinweise auf eine Risikoerhöhung für ein CRPS I bei zu engem Gips existieren (52). Hierbei ist fraglich, ob der hohe Druck auf das Gewebe unter dem Gips Auslöser ist, oder der zu enge Gips erst durch das CRPS I begleitende Ödem entsteht. Ebenso fraglich ist die Koinzidenz des CRPS I mit einer forcierten schmerzhaften Physiotherapie (106, 139). Dabei ist nicht geklärt, ob in einer schmerzhaften Physiotherapie die Ursache der Entwicklung eines CRPS I zu suchen ist, oder die Behandlung lediglich zu einer Exazerbation der Erkrankung führt.

Die Annahme, dass Alter und Geschlecht die Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines CRPS I beeinflussen, wird in der Literatur ebenfalls unterschiedlich diskutiert. Die meisten Autoren folgen der Vorstellung, Frauen seien mindestens doppelt so häufig betroffen wie Männer (106, 130). Bickerstaff und Atkins können diese Meinung nicht teilen (7, 14, 139). Die deutlich höhere Inzidenz an Radiusfrakturen bei Frauen führt ihrer Meinung nach zu einer logischen Erhöhung des weiblichen Geschlechtsanteils bei den CRPS-Patienten. Als Hauptursache für die im Vergleich mit dem männlichen Geschlecht erhöhte Radiusfrakturinzidenz wird die Involutions- und postmenopausale Osteoporose gesehen. Das durchschnittliche Erkrankungsalter der CRPS I Patienten liegt zwischen 42 Jahren und 66 Jahren (100, 130). Die Altersverteilung ist dabei gleichmäßig, es sind Patienten zwischen 5 Jahren und 95 Jahren bekannt. Kinder unter 10 tauchen so gut wie nie in der Statistik auf (130). In der prospektiven Studie von Veldman et al. war bei 829 Patienten einer unter 10

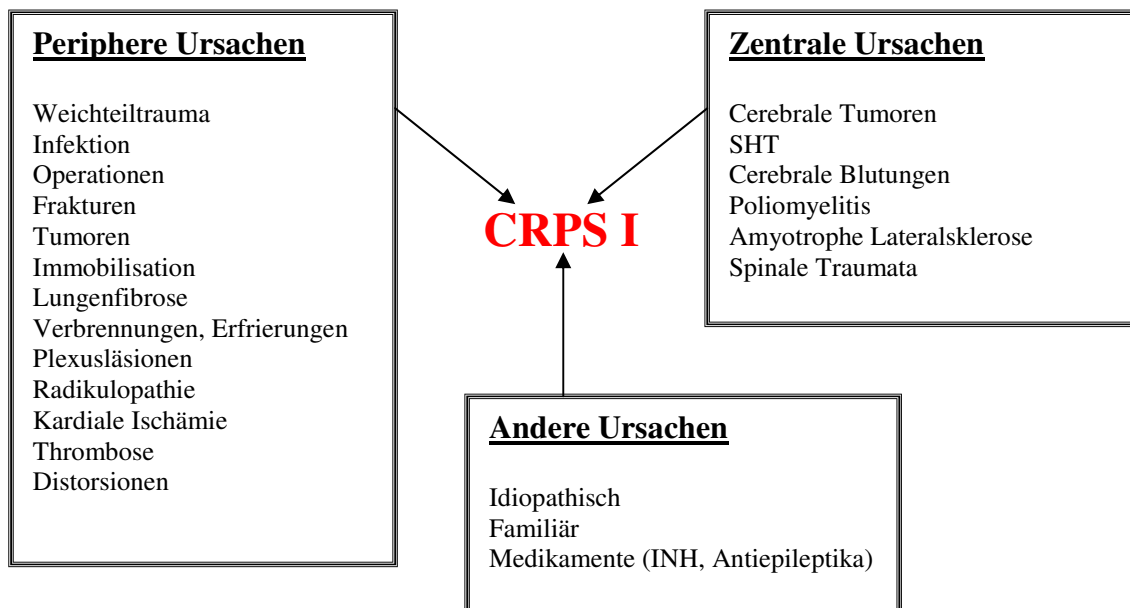
Jahre, 51 zwischen 10 und 19 Jahren alt (130). Eine Studie, die sich ausschließlich mit Kindern beschäftigt, welche an CRPS I erkrankt sind, existiert bis dato nicht in der Literatur.

Die Auswirkungen von Stoffwechsel- und Suchterkrankungen auf die Entwicklung eines CRPS I wurden von Veldman untersucht. Stoffwechselerkrankungen wie Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie, Hyperlipidämie und die Hyperurikämie konnten nicht mit dem Auftreten eines CRPS I in Verbindung gebracht werden. Ebenso konnte keine Koinzidenz bei Nikotin- und Alkoholabusus beobachtet werden. Nicht bestätigte Hinweise für eine Risikoerhöhung bei Langzeitmedikation mit Antituberkulotika (z.B. Isoniazid) und Antiepileptika (z.B. Phenytoin) existieren (139).

Bei der Notwendigkeit einer Operation an einer Extremität, die noch Symptome eines CRPS I aufweist, sollte zur Vermeidung einer Progredienz des Schmerzsyndroms abwartend gehandelt werden (129).

In einer Studie über die Rezidivhäufigkeit des CRPS I konnte Veldman und Goris in einer groß angelegten Studie an 1183 Patienten eine Rezidivhäufigkeit von 3 % an der zuvor betroffenen Extremität und 6 % an einer nicht zuvor betroffenen Extremität in einem Zeitintervall von 3 Monaten bis 20 Jahren zeigen (128). Sie schätzen das Risiko einer Wiederkehr der Erkrankung auf 1,8 % pro Patient und Jahr. Diese Zahlen wurden von Zyluk et al bestätigt (139). Die gebräuchliche Meinung, frühe Mobilisierung und sofortiger Beginn einer Physiotherapie mindert das Risiko des Auftretens eines CRPS I wurde in Studien niemals bewiesen (106). Dagegen konnte für Vitamin C (Acetylsäure) als bekannter Radikalfänger ein prophylaktischer Wert gezeigt werden. Durch die Verabreichung von 500 mg Vitamin C über 50 Tage nach Handgelenktrauma konnte eine signifikante Reduzierung der CRPS I-Häufigkeit erzielt werden (138).

Hypothesen der Existenz einer CRPS I-Persönlichkeit finden sich in der Literatur immer wieder (26). Die Patienten zeigen charakteristische Züge von Nervosität, Ängstlichkeit, Depressionen, Überreagibilität des sympathischen Nervensystems und verminderter Belastbarkeit. In Widerspruch dazu steht die Aussage, dass der chronische Schmerz und die Funktionseinschränkung Bedingungen für die Entwicklung einer emotional instabilen Persönlichkeit stellen (37). Ebenso konnte eine prospektive Studie an 160 Patienten mit distaler Radiusfraktur keinen Unterschied in der CRPS I-Inzidenz bei psychisch auffälligen vs. unauffälligen Patienten zeigen (83). Der Verdacht einer genetischen Determination bei familiärer Häufung und intraindividuellem Rezidivhäufigkeit eines CRPS I bei einem nozizeptivem Input wurde durch Veldman und Mailis bestärkt (92, 130).



**Tab. 1.:** Auswahl an möglichen Auslösern eines CRPS I (106)

#### I.4. Klinik des CRPS I

Die klinischen Erscheinungen des CRPS I manifestieren sich in vielfältigen Ausprägungen. In vielen Lehrbüchern findet sich noch die von Paul Sudeck gewählte Einteilung nach einem phasenhaften Verlauf.

Einteilung	Verlauf
<b>Stadium I</b> akute Entzündung sympathische Dysfunktion	akuter Beginn nach auslösendem Agens in distalen Extremitätenbereichen Tiefenschmerz , Spontanschmerz, Hyperalgesie, -ästhesie, Allodynie, feuchtwarme Haut, Weichteilödem
<b>Stadium II</b> chronische Dystrophie	Abnahme des Ruheschmerzes, Gelenksteife, livid-kühle Haut, trophische Störungen an Haut/Nägeln, Fibrosierung, Bewegungsschmerz fleckige Knochenentkalkung
<b>Stadium III</b> irreversible Atrophie	Anhidrose, Kontrakturen, atrophische Haut, völliger Funktionsverlust, milchige Osteoporose

**Tab. 2.:** Stadien der SRD/Morbus Sudeck (83)

Brühl et al. gelang es in einer Serie von 113 Patienten anhand den IASP-Kriterien drei CRPS I-Subtypen herauszufiltern (29). Typ I zeigt eine relativ begrenzte Symptomatik mit einer Dominanz von vasomotorischen Zeichen. Typ 2 wird von sensiblen Symptomen bei ebenfalls begrenzter Symptomatik dominiert. Das klassische CRPS I mit allen Symptomen der motorischen, sensiblen und trophischen Komponenten fällt unter die Subkategorie 3. Auch

Veldman argumentierte gegen die 3-Phasen Einteilung. So hatten 13 % aus seinem Patientengut von Beginn an eine kalte Extremität, einige andere noch nach 12 Jahren Krankheitsdauer eine warme Extremität. Nach diesen Erkenntnissen wird heute empfohlen, diese klassische Einteilung zu verlassen. Der spontane Verlauf der Algodystrophie hält sich in vielen Fällen nicht an diese festgelegten Stadien (120, 128).

Am Anfang der Erkrankung liegt meist das Bild einer akut entzündlich veränderten Extremität vor. Zu den wichtigsten Symptomen zählen hierbei Schmerz, Rötung, Schwellung, Überwärmung und die eingeschränkte Funktionalität. Diese Symptome können in ganz unterschiedlicher Zusammensetzung auftreten. Bei Beübung der betroffenen Extremität kommt es zu einer Progredienz der



**Abb. 1.:** Photo einer typischen CRPS I-Symptomatik rechts

entzündlichen Symptomatik (130). Wird die Erkrankung nicht behandelt, ist in der Symptomzusammensetzung eine gewisse Veränderung zu beobachten. Ein erneutes Wiederaufflammen der Erkrankung mit dem akuten Bild ist jederzeit wieder möglich (128, 130).

Die Symptomatik entwickelt sich meist generalisiert in der distalen Extremität handschuh- oder sockenförmig. Beschwerden strahlen entweder nach distal oder proximal von der Lokalisation des Traumas aus. Für die Ausdehnung gibt es keine Grenzen. So wird in der Literatur von bilateralem Vorkommen, einer Ausbreitung auf Körperquadranten oder ganze Körperhälften, aber auch Begrenzungen auf einen einzelnen Finger berichtet (23, 104, 118, 130). Für den Zeitpunkt des Auftretens gibt es keine festen Regeln. Möglich ist sowohl eine Manifestation direkt nach dem auslösendem Ereignis als auch erst Monate später (19, 24, 25). Blumberg konnte in einer gezielten klinischen Untersuchung zeigen, dass sich die Symptomatik unabhängig vom Schweregrad der Ausprägung mit einem Trias an autonomen, sensiblen und motorischen Veränderungen beschreiben lässt (21).

Symptome	Häufigkeit / %
<b>Autonome Störungen</b>	
Ödembildung	69
Temperaturdifferenz	92
Hautfarbdifferenz	92
Veränderte Sudomotoraktivität	47
Verändertes Haar-/Nagelwachstum	55
<b>Motorische Störungen</b>	
Verminderter Bewegungsradius	88
Paresen, Plegien	95
Tremor	49
Dyskoordination	54
Muskelkrämpfe	25
<b>Sensible Störungen</b>	
Schmerz	93
Hyperästhesie	76
Hyperpathie	79

**Tab. 3.:** Prozentuale Verteilung der Symptomatik bei n=829 Patienten (130)

Die autonomen Störungen zu Beginn der Erkrankung äußern sich in Temperaturdifferenzen zur gesunden Extremität, veränderte Hautfarbe, Schwellung und Veränderung der Schweißdrüsenaktivität. Meist kommen erst im späteren Verlauf trophische Störungen der Haare, Nägel und der Muskulatur hinzu, begleitet von Gelenkkaspelfibrosen und ausgeprägten Weichteilatrophien. Durch eine häufig gleichzeitig bestehende Allodynie erscheint die Extremität häufig ungepflegt (8). Trophische Störungen wie brüchiges Nagelwachstum oder vermehrtes Haarwachstum im erkrankten Areal in der Initialphase konnten pathophysiologisch noch nicht gedeutet werden (19, 130). Die Ausbildung eines Ödems und die Überwärmung der betroffenen Extremität sind sehr häufig zu Beginn der Erkrankung anzutreffen (86, 130). Gerade diese Symptome sind posttraumatisch und postoperativ häufig zu beobachten und gehen deshalb diagnostisch in der Frühphase mit einer niedrigen Spezifität und Sensitivität einher (16, 60).

Zu den Störungen in der Motorik zählen hauptsächlich der verminderte Bewegungsradius der betroffenen Gelenke, die herabgesetzte Kraft und der Tremor (21, 38). Diese Einbußen in der motorischen Funktion wurden schon von P. Sudeck beobachtet. Er hat schon damals aktive von passiven Bewegungseinschränkungen unterschieden. Letztere führte er auf Störungen der Knochen-, Sehnen- und Gelenkmatrix zurück (36). Insbesondere die Problematik der motorischen Dysfunktion mit Koordinationsstörungen kann zu bleibenden Einbußen im Alltag führen und den Patienten häufig stärker beeinträchtigen als der Schmerz. Die

Bewältigung des beruflichen wie auch privaten Alltags wird dadurch erheblich erschwert (21, 38, 68).

Der Schmerz, eine der dominierenden sensiblen Störungen, werden in den Diagnosekriterien der IASP, der Brühlklassifizierung und dem „numeric grading scale“ nach Blumberg zu einem Hauptkriterium hervorgehoben. Die Schmerzen werden als bohrend, stechend oder einschneidend beschrieben, häufig auch mit einer orthostatischen Komponente (21). Blumberg beschreibt zudem eine zusätzliche Verstärkung der Schmerzen nachts. In diesem Zusammenhang sollten Studien berücksichtigt werden, in denen der Patient eine charakteristische CRPS I-Problematik bietet, ohne ausgeprägte oder gar keinen Schmerzen (20, 110, 130). Weitere sensible Störungen sind die Hyp-/Hyperästhesie, Hyp-/Hyperalgesie und die Allodynie. Charakteristisch wird ein „Schmerzwechsel“ als häufiges Frühsymptom beschrieben (21, 60). Hierbei kommt es zu einer Änderung der Anfangs lokalisierten Schmerzen im Bereich der Verletzungsstelle zu einem diffus im distalen Extremitätenbereich befindlichen Schmerzempfinden.

Nach klinischen Kriterien der Durchblutungsstörung unterschied Blumberg 1990 in eine arterielle und venöse Form des CRPS I (21). Bei der arteriellen Form dominieren die Kraftminderung und eine kältere Extremität im Vergleich zur gesunden Seite als Folge einer vasospastischen Komponente. Die venöse Form wird über das vorherrschende Ödem definiert. Im Seitenvergleich liegt entweder eine wärmere oder kühlere Extremität vor.

Anhand der klinischen Symptomatik ist die Unterscheidung eines akuten CRPS I vs. posttraumatisch / postoperativem Zustand nur schwer möglich. In beiden Gruppen finden sich hohe Inzidenzen an vasomotorischen und sensiblen Symptomen. In den ersten Tagen machen lediglich motorische Auffälligkeiten wie Schwäche und Tremor oder trophische Änderungen wie verändertes Haar- und Nagelwachstum eine Differenzierung möglich. So konnten Birklein et al. zeigen, dass es in der Frühphase bei keinem seiner Patienten mit distaler Radiusfraktur (n=22) zu trophischen oder motorischen Auffälligkeiten kam. Im Vergleich dazu zeigten 75 % seiner CRPS I-Patienten (n=24) in der Frühphase sowohl motorische als auch trophische Abnormalitäten (16). Gradl et al. konnte in seiner Studie zeigen, dass erst 16 Wochen nach dem Trauma aufgrund signifikant auffälligerer Werte der klinischen Parameter Schmerz, Ödem und Handgelenkfunktion eine Differenzierung zwischen CRPS I und einem normalen Heilungsverlauf anhand der modifizierten IASP-Kriterien nach Bruehl unproblematisch möglich ist (29, 60).

## **I.5. Pathophysiologie des CRPS I**

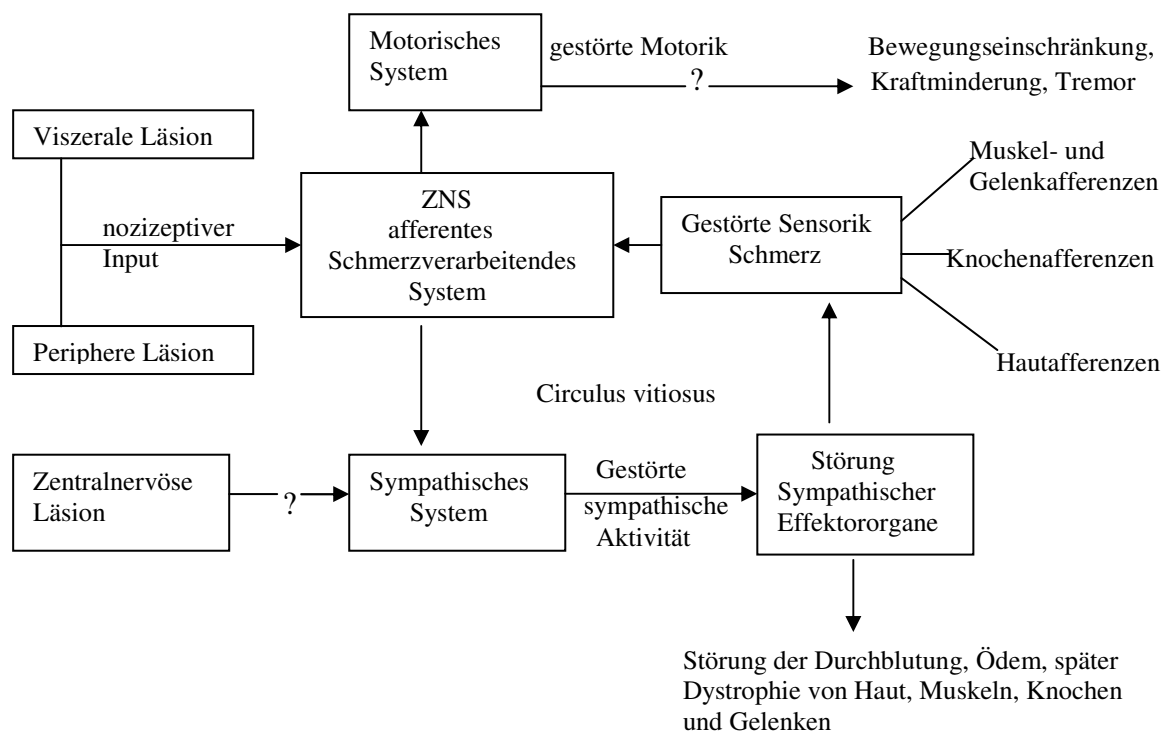
Das klinische Bild des CRPS I wurde schon von Mitchell 1864 detailliert beschrieben. Trotz der in der Literatur relativ eindeutig beschriebenen klinischen Symptomatik bleibt bei der Klärung der Pathophysiologie noch immer ein Fragezeichen. Aktuelle Untersuchungen der sensorischen, motorischen und autonomen Symptome weisen sowohl auf pathophysiologische Mechanismen des zentralen Nervensystems als auch auf periphere neurogene Entzündungsvorgänge hin (42).

P. Sudeck führte das sich in der Akutphase manifestierende Krankheitsbild auf eine entgleiste Heilentzündung mit den klassischen Entzündungszeichen zurück (120). Diese Theorie wurde von Veldman et al. unterstützt, der in einem groß angelegten Patientenkollektiv die klassischen Entzündungszeichen Tumor, Rubor, Color, Dolor und Functio laesa bei 95 % seines Kollektives zeigen konnte. Dementsprechend konnten mit Kortikoiden in dieser Phase gute Erfolge erzielt werden (42). Ein weiterer Hinweis einer entzündlich-metabolischen Genese ist der Behandlungserfolg mit Radikalfängern wie z.B. Vitamin C, Mannitol oder Dimethylsulfoxid zur Linderung der Entzündungsreaktion (59). Blumberg et al. stellte die Wichtigkeit des generalisierten Ödems in der Frühphase im Vergleich zum lokalisierten Ödem nach einfachem Trauma als diagnostischer Marker heraus (20). Mittels markierten Immunglobulinen konnte eine pathologisch gesteigerte Kapillarpermeabilität in den betroffenen Arealen nuklearmedizinisch belegt werden (98). Schürmann et al. zeigte durch plethysmographische Untersuchungen der Mikrozirkulation von betroffenen Extremitäten eine signifikant erhöhte kapillare Filtrationskapazität, ebenfalls ein Hinweis auf eine pathologisch gesteigerte Permeabilität der betroffenen Areale (112). Diese lokalen hämodynamischen Veränderungen glichen denen von Patienten mit einem SIRS (Systemic Inflammatory Response Syndrome) (34). Ein Hinweis auf eine Beteiligung des neurogenen Entzündungspeptides Substanz P ist eine vermehrte Plasmaextravasation durch Stimulation nozizeptiver C-Fasern in der erkrankten Extremität (136). Weitere Anhalte für eine entzündliche Reaktion sind der Anstieg von Zytokinen (IL-6, TNF $\alpha$ ) im Serum betroffener Patienten (66). Es existieren also einige Hinweise für eine periphere Entzündung, ohne dass die genaue Pathophysiologie bekannt wäre. Eine signifikante Verminderung von HbO<sub>2</sub>, reduzierte ATP-Anreicherung und gesteigerte Laktatwerte in den Weichteilen der betroffenen Extremitäten bei gleichzeitig gesteigertem arteriellen Flow ergaben Hinweise auf eine Störung in der Perfusion und periphere Gewebhypoxie (82, 112). Koban sah in einer chronischen Hypoxie des Gewebes einen Grund für die trophischen Veränderungen (82).



Neurologische Aspekte in der Entstehung und Unterhaltung des CRPS I werden ebenfalls von einigen Wissenschaftlern gewürdigt. Leriche sah schon 1916 die Ursache der Erkrankung in einer Störung des sympathischen Nervensystems. Der Neurochirurg Livingstone unterstützte diese These. Er ging davon aus, dass ein Trauma mit folgendem nozizeptivem Einstrom ins ZNS eine abnorme sympathische Aktivität entstehen ließe mit folgender ständiger Erregung der Nozizeptoren im Sinne eines Circulus vitiosus (89). Unterstützt wurde die Theorie von einigen Autoren, die mittels Sympathikusblockaden und -ektomien Erfolge in der Behandlung des CRPS I erzielten (49, 89, 122). Nach Blumberg stellt die Arbeit Livingstones die bisher überzeugendste Vorstellung.

Auslösender Mechanismus    Betroffenes System (ZNS)



**Abb. 2.:** Schematische Darstellung der Hypothese zur Pathophysiologie des CRPS I nach Blumberg, 1990 (21)

Die veränderte Hautdurchblutung und Temperatur der betroffenen Extremitäten wird als Folge einer sympathischen Dysfunktion mit Vasodilatation der Weichteilgefäße gesehen (135). Folglich sind die postkapillaren Katecholaminspiegel erniedrigt (65, 135). Bei zunehmender Krankheitsdauer führt möglicherweise eine Dezentralisierungssupersensitivität der peripheren sympathischen Nervenfasern zu einer gesteigerten Vasokonstriktion und abnehmender Hauttemperatur mit Ausbildung einer dystrophen Extremität (134). In Hautbiopsien war eine erhöhte Dichte an  $\alpha$ -Adrenorezeptoren nachweisbar, ein Anhalt für eine gesteigerte Reaktivität bei gleich bleibenden Katecholaminspiegeln und neuronaler

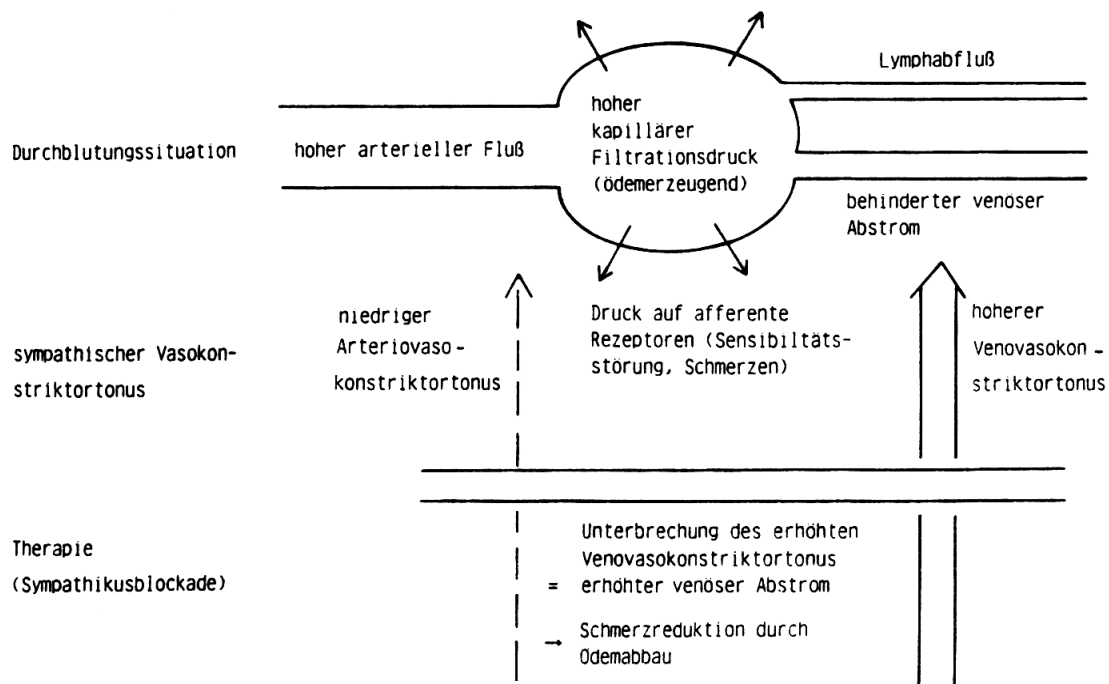
Aktivität (42). Die vermehrte Schweißsekretion der betroffenen Extremität ist ebenfalls ein Anhalt für eine gesteigerte Aktivität der sympathisch unterhaltenen Sudomotoraktivität. Wasner et al. sieht die Kombination aus vermindertem Vasokonstriktionstonus und gesteigerter Sudomotoraktivität als Anzeichen einer gestörten zentralen Thermoregulation (134).

Elam et al. konnten zeigen, dass unter normalen Bedingungen bei einer Stimulation des sympathischen Nervensystems eine Aktivierung von Nozizeptoren ausbleibt (47). Unter pathologischen Bedingungen ist eine Kopplung zwischen dem efferentem sympathischen und afferentem nozizeptivem System nicht auszuschließen (12, 22, 74). Jänig stellte drei verschiedene Theorien auf, nach denen der sympathisch unterhaltene Schmerz möglich sei (74, 75). Bei geschädigten Nerven kommt es zur Ausbildung von Ephapsen, über die Kurzschlüsse mit der Weitergabe von Impulsen möglich sind. Eine andere Theorie, die interaxonale Übertragung zu begründen, beruht auf einer erhöhten Sensitivität mit einer direkten Kopplung des Neurotransmitters Noradrenalin am peripheren Nerv (43, 74). Folglich reagieren afferente Nozizeptoren verstärkt auf sympathisch ausgeschüttetes Noradrenalin (39, 43). Die dritte denkbare Idee ist eine gesteigerte Ausschüttung von E-Prostaglandinen aus  $\alpha$ -Adrenorezeptoren, die zu einer Sensibilisierung von Nozizeptoren führt (94, 95). Bei Patienten mit SMP (sympatically maintained pain) konnte mit einer intradermalen Injektion von Noradrenalin in physiologischer Dosierung eine Zunahme des Schmerzes in der erkrankten Extremität provoziert werden (1).

Neben den autonomen Störungen weisen noch weitere Dysfunktionen auf ein pathologisches Geschehen im ZNS hin. Ca. 50 % der Patienten klagen über einen verstärkten Tremor der betroffenen Extremität (38, 130). Dieser Tremor ist zentraler Genese. Dazu kommt eine Muskelparese der erkrankten Bereiche, die weder durch den Schmerz, noch durch das Ödem erklärt werden kann. Sie ist am ehesten Ausdruck einer verminderten Aktivität der zentralen Motoneurone (134). Des Weiteren leiden die Patienten häufig unter einem Neglect der betroffenen Extremität mit Vernachlässigung, wie es nach einem Apoplex zu beobachten ist (53).

Die Schwellung der distalen Extremität findet sich sowohl nach einem Trauma als auch in über 90 % der Fälle an der betroffenen Extremität bei CRPS I Patienten. Blumberg et al. hat sich ausführlich mit der Ödemgenese beschäftigt (20). Das lokalisierte Ödem erklärt sich über lokale Mechanismen als direkte Traumafolge. Wesentlich hierbei sind die Eröffnung kleiner Gefäße und die Aktivierung neurogener Entzündungsmechanismen ohne Ausbreitung über das Nervenversorgungsgebiet hinaus. Im Vergleich dazu ist das Erscheinen eines distalen generalisierten Ödems verdächtig auf das Vorliegen eines CRPS I. Initial nach Trauma kann

es bei schweren ausgedehnten Verletzungen auftreten. Bei sekundärem Auftreten ist nach Ausschluss anderer Ursachen (z.B. Phlegmone, Thrombose) ein CRPS I in Betracht zu ziehen. Blumberg konnte einen Benefit der Blockade des sympathischen Nervensystems auf das generalisierte Ödem als auch auf den begleitenden Schmerz zeigen. Somit führt er die Entstehung auf einen sympathischen Ursprung, ähnlich dem sympathisch unterhaltenen Schmerz, zurück (20). Blumberg geht in seiner Hypothese davon aus, dass ein nozizeptiver Input reflektorisch eine Störung des sympathischen Vasokonstriktorsystems auslöst. Entscheidend ist hierbei ein Missverhältnis des präkapillaren Einstromes und postkapillaren Ausstromes. Kommt es zu einer Verminderung der venösen Abflussrate bei gleich bleibendem oder gesteigertem arteriellen Einstrom, so folgt ein erhöhter Filtrationsdruck. Es resultiert eine vermehrte interstitielle Flüssigkeitsanreicherung, die sich klinisch in einem Ödem manifestiert.



**Abb. 3.:** Pathophysiologie des Ödems und Wirkung der Sympathikolyse beim CRPS I nach Blumberg (21)

Diese Art der Ödementstehung führt zu einer distalen Generalisierung, da sich die sympathische Innervation nicht an einzelne Dermatome oder Nervenversorgungsgebiete hält. Zudem findet sich in den distalen Gefäßabschnitten eine vermehrt sympathische innervierte Regulation. Die „Hydrostatische Komponente“ (Schmerzlinderung bei Hochlagern der Extremität) unterstreicht die Theorie (20). Kommt es nun als Folge des erhöhten Gewebedruckes zur Erregung von Nozizeptoren ohne die Notwendigkeit äußerer Reize, so ist vorstellbar, dass es reflektorisch zu einer anhaltenden Dysfunktion des Vasokonstriktorsystems führt. Auf diese Weise ist ein Circulus vitiosus entstanden, der

prinzipiell unabhängig von Art, Ort und Ausheilung der primären Schädigung ist. Ebenso können auch weitere nozizeptive Impulse zu einem Aufrechterhalten des Circulus vitiosus führen (20). Die Hypothese, dass ein sympathisch vermitteltes Ungleichgewicht in der Mikrozirkulation mit einem Anstieg des hydrostatischen Druckes letztlich in der Ausbildung generalisierter Ödeme endet, konnte wissenschaftlich noch nicht belegt werden. Eine Untersuchung von Ficat und Arlet zeigte eine intraossäre Venostase (21). Der erschwerte venöse Abfluss aus dem Knochen wurde sowohl für das Ödem als auch für die Schmerzen verantwortlich gemacht.

Andere Autoren führen die mikrozirkulatorische Dysfunktion auf eine lokale Entzündungsreaktion zurück (58). Sie folgerten insbesondere in der Frühphase eine vom Bluteinstrom unabhängige entzündliche Komponente beim CRPS I. Folgernd ist aus deren Sicht die sympathische Aktivität nicht die allein stehende Ursache für die Genese des CRPS I (98).

Szczesny et. al konnte nach einem standardisierten mechanischen Trauma ähnliche Störungen und klinische Erscheinungsbilder im Bereich der Blut- und Lymphzirkulation als Folge eines Traumas zeigen (121). Dies verdeutlicht die Schwierigkeit der Unterscheidung zwischen physiologischem posttraumatischen Zustand und der Akutphase eines CRPS I. Gradl et al. stellte das Postulat auf, alle verletzten Patienten würden posttraumatisch einen CRPS I-Zustand durchlaufen, eine Chronifizierung fände aber nur selten statt (60). Goris et al. spricht von einer Entwicklung des CRPS I als Ausdehnung der posttraumatischen Entzündung (58).

Unklar ist auch der genetische Aspekt des CRPS I. Es konnten bei Vergleichskollektiven Auffälligkeiten bei der Kodierung des MHC auf Chromosom 6 festgestellt werden (76). Die Wertigkeit dieser Ergebnisse ist aktuell noch unklar.

Die Genese des CRPS I als Folge einer Autoimmunerkrankung wurde von Blaes et al. diskutiert. Ihm gelang der Nachweis von Antikörpern gegen nervale Strukturen. Zudem konnte eine Assoziation mit dem HLA-II Loci DQ1 und -DR15 mit Hinweisen auf eine familiäre Häufung gezeigt werden (17).

## **I.6. Diagnostik**

In der klinischen Routine existieren noch keine laborchemischen oder apparativen Untersuchungsmethoden, die das Vorliegen eines CRPS I eindeutig beweisen können. Somit ist bei der klinischen Untersuchung eine sorgfältige Anamnese, klinische Untersuchung und Erfahrung des Klinikers von größter Wichtigkeit (83). Die Vielzahl an klinischen Manifestationen des CRPS I und die Schwierigkeit der Erkennung in der posttraumatischen Phase durch posttraumatische Überlagerungen bereiten häufig Unsicherheiten in der Diagnosestellung (16, 60).

1991 wurde durch ein Konsensuspapier die zur Diagnosefindung entscheidenden Kriterien festgelegt. Wesentlich hierbei ist das Auftreten von motorischen, sensiblen und autonomen Störungen (24). Die 1993 aufgestellten IASP-Kriterien wurden von Brühl aufgrund mangelnder Spezifität kritisiert (29). Nach Optimierung der IASP-Kriterien haben diese als Brühlkriterien zusammen mit dem von Blumberg geforderten Symptomentrias im klinischen Alltag Bestand (24, 29, 64).

Grundsätzlich sollte an ein CRPS I gedacht werden, wenn sich nach einer lokalen Schädigung eine generalisierte Symptomatik an einer distalen Extremität entwickelt. Leitsymptome sind der diffuse Spontanschmerz mit orthostatischer Komponente und das sekundär auftretende distale generalisierte Weichteilödem. Komplementiert sich das Bild durch eine neu aufgetretene Durchblutungsstörung in Begleitung von vorher nicht gesehenen Bewegungseinschränkungen und Störungen der Hautsensibilität, so ist die klinische Trias gegeben (21). Die Schmerzintensität ist mit der Ausprägung des auslösenden Ereignisses nicht vereinbar (117). Zusätzlich zu den als brennend beschriebenen Schmerzen gesellt sich in einigen Fällen eine Allodynie, wodurch man eine Schmerzauslösung durch Reize versteht, die im Normalfall keinen Schmerz auslösen (21). Veränderung der Sudomotorik und trophische Störungen der betroffenen Extremität im späteren Verlauf der Erkrankung stützen ebenfalls die Diagnose (21, 25, 38, 134).

Insbesondere die frühe Diagnosestellung bereitet erhebliche Schwierigkeiten. Birklein et al. konnten zeigen, dass Ödeme, erhöhte Hauttemperatur, Hyperalgesie und eine gewisse orthostatische Schmerzkomponente sowohl bei CRPS I-Patienten als auch bei posttraumatischen Zuständen nachweisbar ist. Er postulierte, dass eine Unterscheidung nur anhand motorischer und trophischer Änderungen möglich ist (16). Gradl et al. kam zu dem Erkenntnis, dass klinisch erst nach 16 Wochen eine Differenzierung zwischen normalen posttraumatischen Heilungsverläufen und Ausbildung eines CRPS I möglich ist (60). Bei Patienten mit Gips oder Fixateur externe verbieten sich sowohl ausgiebige Untersuchungen

der Motorik als auch Kraftmessungen aufgrund einer möglichen Gefährdung des Operationsergebnisses.

Zusätzlich zu der klinischen Untersuchung gibt es technische Untersuchungsmöglichkeiten, die ergänzende Informationen liefern können. Ein Goldstandard existiert bis dato noch nicht (134).

In der radiologischen Diagnostik werden das native Röntgen, die 3-Phasen-Skelettszintigraphie und das MRT als Untersuchungsmethoden beschrieben.

Das klassische Nativröntgenbild im Seitenvergleich mit dem Nachweis von Demineralisierungen und Rarefizierung von Spongiosa wurde schon von Paul Sudeck beschrieben (120). Diese Veränderungen sind erst nach Wochen bis Monaten als das „typische Bild“ mit anfänglich periartikulär betonter Entkalkung sowie subperiostaler Rarefizierung der Knochenstruktur mit diffus fleckigem Erscheinungsbild zu sehen (120, 122). In der initialen Phase sind diese trophischen Änderungen nicht nachweisbar, eine frühe Diagnose ist mit dem nativen Röntgen also nicht möglich (41, 83, 134). Zudem können andere Erkrankungen oder eine Immobilisation der Extremität ähnliche radiologische Bilder erzeugen (80). Nach langem Verlauf der Erkrankung kann es zu einem Schwund der Compacta mit dem Bild einer diffusen Osteoporose der gesamten distalen Extremität kommen. Gradl et al. konnten bei seitenvergleichenden Röntgenbildern eine Sensitivität von 33 % und eine Spezifität von 94 % zeigen.

Mittels der 3-Phasen-Skelett-Szintigraphie können Stoffwechselveränderungen des Knochens sichtbar gemacht werden. Diese Methode wird in der Literatur als unterstützendes Diagnostikum zur klinischen Untersuchung gewürdigt (87). Mit hoher Sensitivität und Spezifität kann über  $^{99m}\text{TC}$ -Diphosphonatanreicherung ein verstärkter Knochenumbau mit Hyperämie und Hyperperfusion dargestellt werden. Insbesondere der gesteigerte Nuklideinstrom mit Hyperperfusion aller 5 Phalangen in der Frühphase und der periartikulär verstärkte Knochenumbau der Extremität bei distaler Betonung in der späten Phase gilt als typisches Zeichen des akuten bis subakuten CRPS I (83, 134).

Kozin et al. zeigte, dass signifikante Veränderungen lediglich im ersten Erkrankungsjahr zu erwarten sind (84).

Schimmerl beschrieb 1991 bei der Untersuchung von CRPS I-Extremitäten mit Hilfe der Magnetresonanztomographie Anhalte für Knochenmarködem mit Weitstellung der intra- und extraossären Gefäße (108). An klinisch auffälligen Weichteilen wurden im MRT Ergüsse, Kapselverdichtungen und subkutane Ödeme dargestellt. Die Ausprägung der Weichteilbefunde und die Veränderungen am Knochen zeigen im Stadienverlauf

unterschiedliche Intensitäten (108, 124). Probleme bereiten wiederum die Abgrenzung zum akut posttraumatischen Krankheitsbild oder eines entzündlichen Zustandes (124). Das MRT konnte sich wegen mangelnder Sensitivität in einer prospektiven Studie bei Patienten mit distaler Radiusfraktur als Screeningmethode nicht etablieren.

Bei den Untersuchungsmöglichkeiten der autonomen Störungen zählt zu den wichtigsten diagnostischen Verfahren die seitenvergleichende Thermographie (28). Eine Temperaturdifferenz zwischen gesunder und erkrankter Extremität wird als Zeichen für einen unterschiedlichen Blutfluß angesehen (19, 21, 90). Gibbson et al. legte eine Temperaturdifferenz von  $\geq 1$  °C als diagnostische Relevanz fest (57). Eine exakte flächenbezogene Messung der Hauttemperatur wurde nach Akklimatisierung an kontrollierte Raumlufbedingungen mit einer Infrarotkamera durchgeführt (83). Sherman et al. kritisierte die schlechte intra- und interindividuelle Reproduzierbarkeit der Temperaturunterschiede bei CRPS I-Patienten zu unterschiedlichen Messzeitpunkten (115). Wasner konnte eine signifikant höhere Sensitivität der Methode durch Ganzkörperabkühlung und Ganzkörpererwärmung erzielen. Hierbei provozierte er eine Induktion bzw. Inhibierung der Vasokonstriktorneurone, was zu deutlichen Temperaturunterschieden im Seitenvergleich führte (133). Er forderte die Untersuchung als bedside test zur Unterstützung der klinischen Diagnosestellung. In der Frühdiagnostik stellt sich auch hier das Problem der Differenzierung zum posttraumatischen Krankheitsbild, da auch hier die betroffene Extremität für einige Zeit überwärmt ist (111). Weitere Untersuchungstechniken der autonomen Störungen sind die Sympathikusblockaden und Sympathikusfunktionstests. Die Sympathikusblockade nimmt eine entscheidende Bedeutung in der Rolle ein, den Anteil des sympathisch unterhaltenen Schmerzes (SMP) bei dem vorliegenden Schmerzsyndrom herauszufinden (44, 62, 132). Zu den gängigen Verfahren zählen die Grenzstrangblockade, die intravenöse regionale Sympathikolyse und der Phentolamintest. All diese Verfahren setzen an unterschiedlichen Stellen des sympathischen Nervensystems an. Die Grenzstrangblockade setzt sowohl prä- als auch postganglionär an sympathischen Efferenzen an, die IVRS mittels Guanethidin ausschließlich postganglionär (44, 132). Phentolamin wirkt als  $\alpha$ -adrenerger Antagonist (4, 123). Die Grenzstrangblockade gilt dabei als therapeutisches Goldstandardverfahren.

Sympathikusfunktionstests werden schon seit Jahren bei CRPS I Patienten eingesetzt. Hierbei werden meistens die Vasokonstriktorfunktion und die Sudomotorfunktion untersucht. Schürmann et al. konnte signifikante Unterschiede der sympathisch gesteuerten Vasokonstriktorantwort mittels Laser-Doppler-Flowmetrie in der Frühphase zeigen (112). Die Theorie einer gestörten Sympathikusfunktion in der Frühphase findet in der Literatur

Unterstützung, hat sich aber noch nicht in der klinischen Frühdiagnostik durchsetzen können (40, 48).

Die meisten dieser Untersuchungsverfahren sind an Patienten mit einem schon länger bestehenden CRPS I etabliert worden. Eine andere Situation stellt das akute Auftreten eines CRPS I dar. Bislang gibt es noch keine ausreichend sensitive Untersuchungsmethode, die eine sichere Abgrenzung zu einem normalen oder protraumatisiert verlaufendem posttraumatischen Heilungsverlauf darstellt.

### **I.7. Differentialdiagnosen des CRPS I**

Die Frühphase eines CRPS I ist in den meisten Fällen durch eine Symptomatik gekennzeichnet, die derer einem entzündlich-reaktiven Zustand gleicht (60). Der behandelnde Arzt wird in den häufigsten Fällen eines CRPS I zunächst mit einer posttraumatischen oder – operativen Dysfunktion konfrontiert, da bei jedem Trauma oder postoperativem Zustand die typischen Symptome Schmerz, Ödembildung, Hyperämie und Einschränkung des Funktionszustandes in unterschiedlichen Ausprägungen vorhanden sind. Diese Tatsache erschwert eine sichere Diagnosestellung (60). Birklein konnte zeigen, dass die Hyperalgesie und die für das CRPS I häufig typisch beschriebene durch Orthostase provozierbare Schmerzverstärkung bei Traumapatienten ebenso zu finden sind (16, 83). Die differentialdiagnostische Unterscheidung der Ödemgenese spielt nach Blumberg eine entscheidende Rolle in der Früherkennung des CRPS I. Als besonders schwierig gilt die Differenzierung eines posttraumatischen Ödems von dem eines CRPS I. Das sich posttraumatisch entwickelnde Ödem, ausgelöst in direkter Folge durch lokale Mechanismen, bleibt auf den Schädigungsbereich begrenzt. Schwieriger gestaltet sich die Abgrenzung bei ausgedehnten Verletzungen, bei welchen die großflächige Zerstörung von Lymph-/Blutgefäßen und eine ebenfalls breite Aktivierung verletzungsbedingter Nozizeptoren zu einem ausgedehnten distalen Ödem führen kann (20). Die Unterscheidung zu einem Lymphödem bereitet weniger Probleme (41). Eine generalisierte Schwellung, die sich erst nach Tagen bis Wochen sekundär ausbildet, lässt die Wahrscheinlichkeit eines CRPS I ansteigen (20). Zur Abgrenzung einer infektiösen Ursache des Krankheitsbildes sollten Körpertemperatur, Blutsenkungsgeschwindigkeit, Leukozytenanzahl und das C-reaktive Protein bestimmt werden. Normalwerte dieser Parameter führen zu einer Erhärtung des CRPS I-Verdacht (130). Bei Verdacht einer rheumatischen Genese führt der fehlende Nachweis von Rheumafaktoren, spezifischen Antigenen, Autoimmunantikörpern im Blut und Gewebe in Verbindung mit einer normalen Blutsenkungsgeschwindigkeit zum Ausschluss dieser (57,





beschrieben wird (97, 120, 122). Parallel zur Schmerztherapie muss auf den Erhalt der Funktionsfähigkeit der Extremität geachtet werden (116). Die Therapie darf keine zusätzlichen Schmerzen verursachen.

Physikalisch-medizinische Methoden stellen einen wichtigen Baustein zur Rehabilitation und Wiederherstellung der Funktionalität der betroffenen Extremität dar. In der Akutphase steht eine kurzfristige Immobilisation und Hochlagern der Extremität im Vordergrund (5, 134). Nach Abklingen der Akutsymptomatik sollte rasch mit zunehmenden aktiven und passiven Bewegungstraining begonnen werden (80, 83, 106). Dieses kann durch durchblutungsstimulierende und ödembeseitigende Maßnahmen unterstützt werden (5, 134). Im chronifizierten Zustand können Erfolge durch Betonung der Behandlung von Kontrakturen erreicht werden (80, 106, 120).

In der Pharmakotherapie wird zunächst das WHO-Stufenschema zur Analgesierung herangezogen (131). Bei insuffizienter Analgesie konnten mit der Zugabe von trizyklischen Antidepressiva Erfolge erzielt werden (134). Zusätzlich werden die Ängste, der Schlaf und die Stimmung positiv beeinflusst. Die Wirksamkeit von Antikonvulsiva, insbesondere von Gabapentin zur Linderung des neuropathischen Schmerzes ist in der Literatur beschrieben (116, 134). Glukokortikoide führen zu einer positiven Beeinflussung der entzündlichen Symptomatik im Akutstadium. Tierexperimentell konnte eine Eindämmung der neurogen begründeten Entzündungsreaktion gezeigt werden (77). Da eine exogen bedingte Infektion eine ähnliche Klinik bietet, ist diese vor Einsatz von Glucocorticoiden sicher auszuschließen. Die Vielfalt der medikamentösen Therapieoptionen in der Literatur ist immens. Zu den schon angeführten Medikamenten kommen noch Natriumkanalblocker, GABA-Agonisten, Blockierungen des NMDA-Rezeptors (134) und Kalzitonin (79, 80) hinzu. Ein Benefit wird sich auch von Medikamenten versprochen, die als Radikalfänger fungieren oder zu einer Verbesserung der peripheren Sauerstoffausschöpfung und der Mikrozirkulation führen (58, 59, 80).

Als weitere Therapieoption werden interventionelle Maßnahmen am sympathischen Nervensystem gesehen. Eine Hemmung des Sympathikus an der betroffenen Extremität stellt ein etabliertes Verfahren dar (134). Medikamentöse Möglichkeiten bestehen mittels Ganglion-Stellatum-Blockade durch Lokalanästhetika (67), der intravenösen regionalen Sympathikolyse mit Guanethidin (63), systemische Sympathikolyse mit Phentolamin und der ganglionären lokalen Opiatanalgesie (78, 102). Die invasive Sympathektomie beispielsweise durch Thermoablation hat im Zuge der besser werdenden Sympathikolyseverfahren an Bedeutung verloren (10, 134), trotzdem darf sie bei Versagen der nicht invasiven Blockaden

nicht außer Acht gelassen werden (91). Ziel der sympatholytischen Therapie stellt eine Durchbrechung des Circulus vitiosus der sympathischen Schmerzverstärkung dar (68).

Weitere Möglichkeiten der unterstützenden Therapie bei der Behandlung des CRPS I sind spinale Stimulationstechniken wie TENS (transkutane elektrische Nervenstimulation), ESCS (epidural spinal cord stimulation), periphere Nerven- und Tiefenhirnstimulationen (134). Durch eine begleitende Psychotherapie soll die Vermittlung richtiger Verhaltensstrategien erreicht werden, da sowohl eine übertriebene Schonung als auch eine Bagatellisierung der Erkrankung mit Überlastung eine Dysfunktionalität der erkrankten Extremität fördern (134).

Unbedeutend ist die chirurgische Therapie geblieben, die eine Amputation der betroffenen Extremität als Möglichkeit sieht, den Schmerzfokus zu beseitigen. Ein CRPS I - Rezidiv am Stumpf der amputierten Extremität ist in diesem Fall nicht ausgeschlossen.

## ***II Fragestellung***

Im chirurgischen Krankengut stellt das CRPS I eine relativ häufige Komplikation im Heilungsverlauf dar. In der Literatur finden sich Inzidenzen von mehr als 20 % (6, 7, 51). Die Folgen der Erkrankung sind von erheblicher volkswirtschaftlicher Bedeutung, da lange Zeiten von Arbeitsunfähigkeit und bei Chronifizierung eine Minderung der Erwerbsfähigkeit drohen. Basierend auf den bisherigen wissenschaftlichen Erkenntnissen spielt die Mikrozirkulation eine entscheidende Rolle in der Genese und der Persistenz des CRPS I. Aussagen über die pathophysiologischen Hintergründe werden kontrovers diskutiert. Während anfangs Theorien favorisiert wurden, die nervale Dysfunktionen zwischen nozizeptiven Afferenzen und autonomen (sympathischen) Efferenzen postulierten (73), werden zunehmend neuere Untersuchungen unterstützt, die auf ein lokales „inflammatory response syndrome“ abzielen (58, 126). Bis dato konnte aber noch kein Ansatz gefunden werden, der das klinische Erscheinungsbild vollständig erklärt.

Eine Schwierigkeit in der Klärung der pathophysiologischen Vorgänge ist die immense Vielfalt an klinischen Symptomen, die meist in unterschiedlichen Kombinationen und zeitlicher Reihenfolge auftreten. Zusammenfassend imponiert die Erkrankung aus einer Trias an motorischen, sensorischen und autonomen Störungen. Von entscheidender Bedeutung ist die sichere Abgrenzung zum posttraumatischen Zustandsbild. Dies bereitet vor allem in der Frühphase der Erkrankung Probleme bei der Erkennung (16, 60). Baron et al. konnten anhand eines Tierversuchsmodell mittels Erzeugung eines chronisch postischämischen

Schmerzsyndroms eine Symptomatik provozieren, die der Frühphase eines akuten CRPS I ähnelte (11). Da aber diese Versuche unzureichend sind, die Pathophysiologie zu entschlüsseln, sind weitere Untersuchungen an einem Risikokollektiv und an Erkrankten notwendig, um die zugrunde liegenden Pathomechanismen zu entschlüsseln. Zudem sollten Möglichkeiten gefunden werden, eine klinische Verdachtsdiagnose in der Frühphase durch apparative Diagnosemöglichkeiten zu unterstützen.

Das generalisierte distale Ödem scheint geradezu pathognomonisch zu Beginn der Erkrankung zu sein. Zur Pathogenese desselben gibt es unterschiedliche Theorien (20, 21). Im Gegensatz zum posttraumatischen Ödem, welches durch Gewebeerletzungen entsteht, müssen Unterschiede in der Genese vorliegen. So entsteht das CRPS I begleitende Ödem distal generalisiert, also auch in nicht verletzten Bereichen und zeitlich unabhängig vom Zeitpunkt des Traumas. Die dystrophen Erscheinungen spiegeln ebenfalls die Folge einer Störung der Makro- bzw. Mikrozirkulation wieder. So zeigen die dystrophen peripheren Gewebe eine verminderte ATP-Anreicherung und deutlich erhöhte Laktatwerte (82). Verschiedene Theorien, wie Differenzen im prä- und postkapillaren Widerstand mit Zunahme des hydrostatischen Druckes, einer verstärkten Extravasation im Kapillargebiet durch erhöhte Permeabilität und Vergrößerung der kapillaren Oberfläche sind in der Literatur zu finden (111, 112).

Zur Klärung dieser grundlegenden Fragen eignet sich die Technik der Venenverschlußplethysmographie. Mit dieser Methode ist eine nicht invasive Beurteilung makro- und mikrozirkulatorischer Parameter im zeitlichen Verlauf möglich (31, 32, 33, 35). An makrozirkulatorischen Parametern sind Bestimmungen des arteriellen Flusses ( $Q_a$ ) und lokal venösen Druckes ( $P_v$ ), Gefäßcompliance ( $C$ ), an mikrozirkulatorischen Parametern Messungen des isovolumetrischen Druckes ( $P_{vi}$ ), der kapillaren Filtrationskapazität (CFC) und der Gefäßcompliance ( $C$ ) möglich. Schürmann et al. konnte in einer Studie mit dieser Methode an Patienten, die nach distaler Radiusfraktur bereits ein CRPS I entwickelt haben, signifikante Veränderungen der Parameter im Vergleich zu gesunden Probanden zeigen. So lagen bei CRPS I-Patienten erhöhte Werte bei  $Q_a$ , CFC,  $P_v$  und  $P_{vi}$  vor (112).

Anhand einer prospektiven Untersuchung eines CRPS I – Risikokollektivs sollen neben einer klinischen, CRPS I - typischen Untersuchung Veränderungen der Makro- und Mikrozirkulation bereits in der Frühphase beurteilt werden. Anhand dieser programmierten Untersuchung an Patienten mit distaler Radiusfraktur soll gezeigt werden, ob ein pathologischer von einem physiologischen Heilungsverlauf durch Korrelation der klinischen

Parameter mit denen der Makro- und Mikrozirkulation abgegrenzt werden kann. Wie im obigen Abschnitt aufgeführt sind signifikante Veränderungen der Makro- und Mikrozirkulation bei Patienten mit manifesten CRPS I wissenschaftlich belegt. Ausgangshypothese ist, dass sich ein normaler Heilungsverlauf von einem pathologischen durch unterschiedliche Verläufe der Zirkulationsparameter erfassen lässt. Ziel wäre es, die CRPS I - Frühdiagnostik entscheidend verbessern zu können.

### ***III Material und Methoden***

#### **III.1 Patientengut**

Die vorliegende Studie ist unter der Projekt Nr. 091/01, sowie dem Titel „Untersuchung zur Pathophysiologie des posttraumatischen Complex Regional Pain Syndrom Typ I (CRPS I) – ist das CRPS I ein „Local inflammatory response syndrom“ geführt. Das Votum der lokalen Ethikkommission wurde eingeholt, da es sich um eine prospektive Untersuchung mit größerem zeitlichem Aufwand, sowie verbunden mit einer möglicherweise leicht schmerzhaften oder subjektiv als unangenehm empfundenen Messmethode, der Venenverschlußplethysmographie, handelt.

Die untersuchten Personen waren Patienten des Klinikum der Universität München, Chirurgische Klinik und Poliklinik, Campus Großhadern, die aufgrund einer distalen Radiusfraktur stationär in Behandlung waren.

Die Diagnose der distalen Radiusfraktur wurde mittels klinischer und radiologischer Untersuchung gestellt. Die Art der osteosynthetischen Versorgung und zusätzlichen möglichen Ruhigstellung der Fraktur spielte bei Aufnahme in die Studie keine Rolle. Es kamen die üblichen Osteosyntheseverfahren wie dorsale und volare Platte, Fixateur externe und Kirschnerdrähte zur Anwendung. Die Ruhigstellung der frakturierten Extremität erfolgte je nach Ausprägung der Fraktur und der Operationsmethode durch Gipsschienen, zirkuläre Gipse oder einfache Verbände.

Zur Erstuntersuchung wurden die Patienten direkt von Station akkreditiert. Entsprechend des Ethikvotums erfolgte eine übliche Aufklärung der Patienten, einschließlich Einholung deren schriftlichen Einverständnisses. Bei den weiteren Nachuntersuchungen haben die chirurgischen Polikliniken zur Überweisung der Patienten an unsere Arbeitsgruppe maßgeblich beigetragen.

In die Studie aufgenommen wurden alle Patienten ausgenommen derer, die den Ausschlusskriterien entsprachen. Zu den Ausschlusskriterien der Studie zählten Vorerkrankungen, die mit pathologischen Veränderungen des Gefäßsystems einhergehen. Dazu zählen Diabetes mellitus, chronischer Nikotinabusus, arterielle Verschlusskrankheit der Extremitäten und Kollagenosen wie die Sklerodermie oder der Morbus Raynaud. Des Weiteren wurden polytraumatisierte Patienten, Patienten mit manifesten Polyneuropathien und Patienten mit bereits initialen Infekten durch z.B. Weichteilschäden ausgeschlossen.

In der Literatur zeigen Studien mit gesunden Patienten, dass sich hinsichtlich der Makro- und Mikro-zirkulation keine relevanten signifikanten Unterschiede zur gesunden Extremität eines CRPS I Patienten darstellen lassen (112). Auch ist hinreichend bewiesen, dass die gemessenen Parameter in einem gesunden Kollektiv reproduzierbar und zwischen den Individuen statistisch ohne relevante Schwankungen sind, also als identisch zu bezeichnen sind. Aufgrund dieser Tatsache haben wir auf die Messung eines gesunden Kollektives verzichtet.

### **III.2 Klinische Untersuchung**

Jeder Patient wurde anhand eines standardisierten Untersuchungsablaufs 2 Tage, 14 Tage und 8 Wochen postoperativ klinisch einer klinischen Untersuchung unterzogen. 6 Monate postoperativ wurde nochmals eine telefonische Anamnese bezüglich der festgelegten klinischen Kriterien erhoben.

Eingangs erfolgte immer die Aufnahme der klinischen Anamnese. So weit erforderlich wurde die betroffene Extremität vor der eigentlichen Untersuchung fachgerecht von Gips oder Verband befreit, um die Wund- und Weichteilverhältnisse genau beurteilen zu können. Die Gefahr einer sekundären Dislokation der Fraktur war hierdurch nicht gegeben, da die Gips- und sonstigen Verbände nach stattgehabter Osteosynthese lediglich zur zusätzlichen Repositionssicherung angebracht worden waren. Folgend wurden Veränderungen der Motorik, Sensorik und des autonomen Nervensystems durch gezielte Befragung und klinische Untersuchungen beurteilt. Bei der zunächst rein klinischen Beurteilung legten wir von uns modifizierte Brühl-Kriterien (s. weiter unten) zur Erhebung eines Verdachts auf den Beginn eines CRPS I zu Grunde. Aufgeführte Modifikation war erforderlich, da die klassischen Brühlkriterien postoperativ nur bedingt einsetzbar sind. Anhand dieses klinischen Verdachtmomentes wurden die Patienten in eine Risiko- und Nichtrisikogruppe eingeteilt. In die Risikogruppe wurden diejenigen Patienten aufgenommen, die zu jedem Untersuchungszeitpunkt die modifizierten Kriterien erfüllten, die anderen fielen in die Nichtrisikogruppe.

**Modifizierte Brühl-Kriterien:**

- ✓ *Anhaltende Schmerzsymptomatik mit einer Intensität VAS  $\geq 3$*
- ✓ *Mindestens eines der folgenden Symptome aus zwei oder mehr Kategorien muss zu jeder Untersuchung vorliegen*
  - o *Vasomotorik: Temperaturasymmetrie und/oder Hautfarbveränderungen*
  - o *Sudomotorik / Ödem: Ödembildung der Stufe  $\geq 2$  und/oder Veränderung der Sudomotorik und/oder Sudomotorikasymmetrie*
  - o *Motorik / Trophik: Einschränkung der Beweglichkeit mit einer AROM  $\geq 2$*

Zur Beurteilung der Beweglichkeit wurde ein AROM-Schema (active range of motion) herangezogen. Es wurde sich an die erlaubten Bewegungs- und Belastungsausmaße des behandelnden Chirurgen gehalten, um keine sekundäre Bruchdislokation zu provozieren. Beschrieben wurde die Mobilität des Hand- und der Fingergelenke. Bei operationstechnisch bedingter Ruhigstellung des Handgelenkes durch beispielsweise einen Fixateur externe ist gerade die Fingerfunktion meist hinreichend uneingeschränkt beurteilbar. Die AROM wurde in vier Schweregrade eingeteilt, wobei 0 = normal, 1 = leichte Einschränkung, 2 = schwere Einschränkung und 3 = Aufhebung der Beweglichkeit entsprach.

Die Intensität des Schmerzes wurde mittels einer visuellen Analogskala (VAS) bestimmt. Diese reicht von 0 - 10, wobei 0 dem niedrigsten und 10 dem ausgeprägtesten, also dem subjektiv am schlimmsten vorstellbaren Schmerz entsprach. Zusätzlich wurde nach Dysästhesien / Parästhesien gefahndet.

Zur Beurteilung der Ödemausprägung wurden vier Ausprägungsgrade bestimmt. Beginnend bei fehlendem Ödem (0) über ein mäßiges (1) und starkes (2) lokalisiertes Ödem bis hin zur generalisierten Ausprägung (3). Die Bestimmung erfolgte rein subjektiv.

Zur Beurteilung der Vasomotorik wurden ein rein subjektiv durch den Untersucher gefühlter Hauttemperaturunterschied und eine Veränderung der Hautfarbe im Seitenvergleich verwendet. Dies war bei gleich bleibend temperierten Raum und gleich bleibenden, erfahrenem Untersucher hinreichend möglich. Für die Sudomotorik, die ebenfalls im Seitenvergleich begutachtet wurde, war die Ausprägung der Transpiranz der Haut maßgebend. Die Einteilung erfolgte für die Hauttemperatur in drei Stufen, unterschieden in keinen seitendifferenten Unterschied, in eine wärmere und kältere betroffene Extremität. Für das Hautkolorit wurde eine vierstufige Einteilung erstellt. Die Unterteilung erfolgte in physiologische, blasse, livide und gerötete Hautfarbe. Zuletzt wurden die trophischen

Veränderungen der Extremität beurteilt und dokumentiert. Hierunter fielen Veränderungen des Nagelwachstums, der Haut, der Muskulatur und der Ausprägung des Haarwachstums. Alle Befunde wurden protokolliert und fanden bei den folgenden Untersuchungen gesonderte Beachtung.

### **III.3. Venenverschlußplethysmographie**

Ebenso wie zur klinischen Untersuchung wurde 2 Tage, 2 Wochen und 8 Wochen postoperativ im Anschluss an die klinische Untersuchung nach einem standardisiertem Ablauf die frakturierte und unbetroffene Extremität parallel mittels der Venenverschlußplethysmographie gemessen.

Die Venenverschlußplethysmographie wurde schon häufig in der Literatur als eine hervorragende Möglichkeit zitiert, auf nicht invasivem Wege makro- und mikrozirkulatorische Parameter in den Extremitäten des Menschen zu bestimmen (31, 32, 33, 35). Diese Untersuchungsmethode wurde erstmals 1953 von Whitney beschrieben. Er zeigte mit Hilfe der „mercury-in-rubber strain gauge plethysmography (MSG)“ die Möglichkeit der Bestimmung von Gewebeveränderungen als Antwort auf eine venöse Stauung (137). Die Methode wurde durch die Arbeitsgruppe um Gamble weiterentwickelt.

Bei dieser Studie wurde ein computer-unterstützter Venenverschlußplethysmograph der Firma DOMED GmbH benutzt. Mit diesem Gerät ist eine äußerst genaue Aufzeichnung des Extremitätenumfanges und dessen Änderung gegeben, nach der Messung wird off-line die Berechnung der Makro- und Mikrozirkulationsparameter durchgeführt (31). Bei diesem etablierten Verfahren ist es auf nicht-invasivem Wege möglich, Aussagen über makro- und mikrozirkulatorische Parameter zu treffen, die einen Aufschluss über das Gleichgewicht der Starling'schen Kräfte geben. Diese beschreiben den Flüssigkeitsaustausch und die Druckverhältnisse in kapillaren Stromgebieten:

$$\mathbf{J_v = K_f [(P_c - P_i) - \sigma(\Pi_c - \Pi_i)]}$$

$J_v$  = Flüssigkeitsfiltration [ $\text{ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{ml}^{-1}$ ]

$K_f$  = kapillärer Filtrationskoeffizient [ $\text{ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 100 \text{ml} \cdot \text{mmHg}^{-1}$ ],

$P_c / P_i$  = hydrostatischen Drucke in den Kapillaren / Interstitium

$\Pi_c / \Pi_i$  = onkotischen Drucke in den Kapillaren / Interstitium

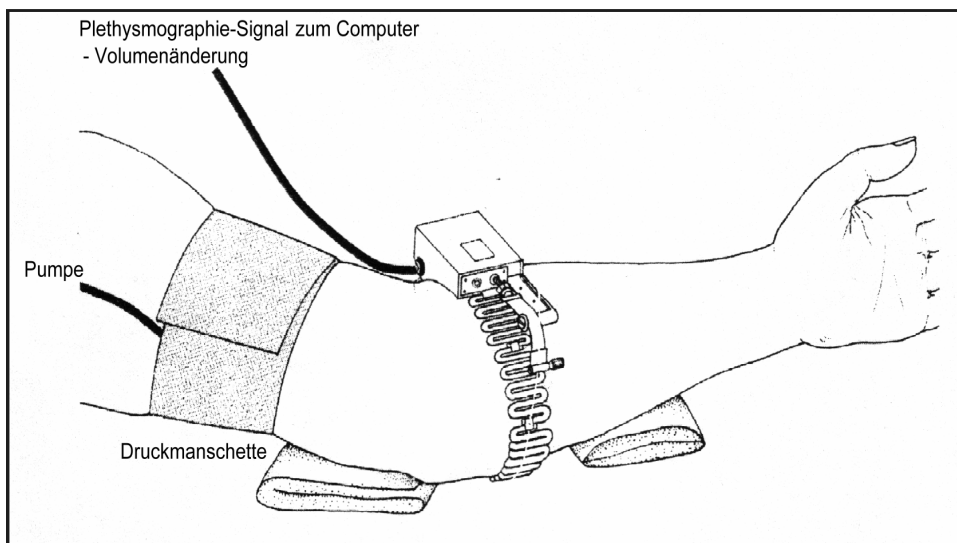
$\sigma$  = Reflektionskoeffizient, ein Indikator der Permeabilität der Kapillaren für onkotisch wirksame Substanzen, der den effektiven onkotischen Druck, den die Proteine generieren, bestimmt.



Erfasst wurde als mikrozirkulatorischer Parameter zum Einen die kapillare Filtrationskapazität CFC [ $\text{ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 100 \text{ml}^{-1} \cdot \text{mmHg}^{-1}$ ], welche indirekt ein Maß für die Kapillarpermeabilität darstellt. Sie wird definiert als die auf eine Erhöhung des venösen Druckes folgende Flüssigkeitsfiltration ins Gewebe nach Überschreiten der Starling'schen Kräfte. Zum Anderen wurde der isovolumentrische Druck  $P_{vi}$  [mmHg] bestimmt. Dieser stellt einen empfindlichen Indikator in der Beziehung zwischen den hydrostatischen und onkotischen Kräften im kapillaren Gleichgewicht dar. Er kann dem kapillaren Druck in etwa gleich gesetzt werden (33). Sowohl der isovolumentrische Druck als auch die kapillare Filtrationskapazität wurden in absoluten Werten gemessen (54). Neben den eben erwähnten mikrozirkulatorischen Parametern wurden als makrozirkulatorische Werte der im Messbezirk lokale arterielle Bluteinstrom  $Q_a$  [ $\text{ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 100 \text{ml Gewebe}^{-1}$ ], der lokal venöse Druck  $P_v$  [mmHg] und die vaskuläre Compliance  $C$  [ $\text{ml} \cdot \text{mmHg}^{-1} \cdot 10^{-2}$ ] bestimmt (33).

Zur Ermittlung der in der prä- und postkapillaren Strombahn des Gefäßbettes stattfindenden Veränderungen ist diese Methode am Menschen ideal geeignet, da sie nicht invasiv ist und damit den Patienten allenfalls geringfügig belastet (31). Negative Folgen wurden bisher in keiner Studie beschrieben. Bis dato findet diese Methode in der Klinik bei verschiedenen Erkrankungen mit Störungen im Bereich der Mikrozirkulation seine Anwendung. Zu erwähnen sind die pAVK, hämorrhagische und septische Schockformen, CVI und der fortgeschrittene Diabetes mellitus (34, 55, 72, 114).

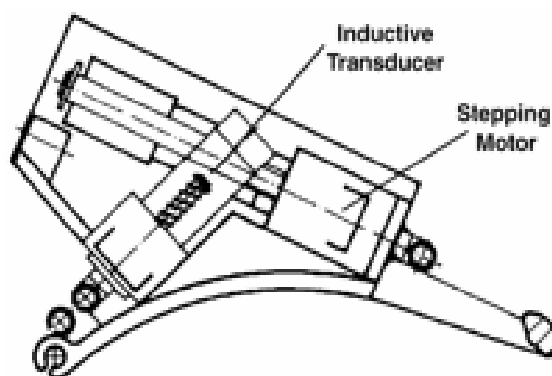
Im Folgenden wird detailliert das Prinzip der eingesetzten Venenverschußplethysmographie erläutert. Eine an den Extremitäten angebrachte Blutdruckmanschette erzeugt nach Luftinflation eine Erhöhung des venösen Druckes, was an der Extremität distal der Manschette eine exponentielle Volumenveränderung hervorruft. Diese Änderung wird mittel einem hochempfindlichem Sensor ( $< 0,02 \text{ ml}/100 \text{ml Gewebe}$ ) registriert und fortlaufend auf einem Rechner aufgezeichnet.



**Abb.4.:** Das positionierte Spannungsmessgerät des computer-gestützten Venenverschlußplethysmographen (112)



**Abb.5.:** Filtrass-Sensor mit Nylonfaden und Zig-Zag-Band (31)



**Abb.6.:** Sensordesign mit „Inductive Transducer“ und „Stepping Motor“ (31)

Der Sensor wird mittels Klebefolie auf der Extremität so befestigt, dass er mit seiner konkaven Unterseite vollständig auf der Extremität aufliegt. Ein auf dem elastischen Zig-Zag-Band laufender unelastischer Nylonfaden mit einem Durchmesser von 0,5 mm verbindet den Transducer auf der einen Seite des Sensors mit einem Positionsmotor auf der anderen Seite. Differenzen des Extremitätenumfanges werden so über das Nylonband auf den Transducer mit einer Genauigkeit von  $\pm 5 \mu\text{m}$  übertragen und registriert. Der Transducer kann bis über eine Länge von 4 mm über das Nylonband herausgezogen werden, bei Überschreiten dieser Grenze wird über den Positionsmotor ausgeglichen. Das Maximum an messbarer Umfangsänderung liegt bei 22 mm.

Vor jeder Messung findet eine automatische Kalibrierung statt. Diese ist die Grundvoraussetzung für eine reproduzierbare Messung und stellt durch die neu entwickelten „touch free“ Methode keine Probleme dar (32). Ziel der Kalibrierung ist es, eine lineare Beziehung zwischen dem Zug des Positionsmotors und der Antwort des inductive transducers zu finden. Nach einem Vorspannungszug des Positionsmotors von 1 mm und einem folgenden Kalibrierungszug von 4 mm wird die Antwort des Transducers in 10 Hz umgerechnet und in arbiträren Einheiten gemessen. Drei Messungen werden bei jedem Vorgang automatisch durchgeführt, dabei wird die Zeitverzögerung der Transducerantwort miteinander verglichen. Der maximale tolerable Wert liegt bei 500 ms. Bei Fehlschlägen ist ein erneuter vollständiger Kalibrierungsvorgang notwendig (31).

Die Messung kann im Seitenvergleich zwischen gesunder und erkrankter Extremität stattfinden. Die gemessenen bzw. berechneten Parameter sind absolute Werte. Es ist somit ein direkter Vergleich zwischen verschiedenen Personen und Messpunkten möglich.

### **III.3.1. Untersuchungsablauf**

Die Patienten wurden am 2. Tag, 2 Wochen und 8 Wochen postoperativ klinisch anhand modifizierter Brühlkriterien untersucht, anschließend wurde die Venenverschlußplethysmographie parallel am gesunden und frakturierten Arm durchgeführt. Die Untersuchungen und Messungen wurden in denselben Räumlichkeiten bei einer Temperatur zwischen 20°-22° durchgeführt. Die Vorgehensweise bei allen Patienten war standardisiert, Störungen durch Lärm wurden vermieden.

Nach Betreten des Untersuchungsraumes erfolgte nach einer Ruhephase von 10 Minuten zunächst die genaue Befragung der Patientin hinsichtlich Anamnese und der aktuelle Symptomatik. Danach erfolgte die Inspektion und klinische Untersuchung anhand der oben beschriebenen modifizierten Brühl-Kriterien sowohl der betroffenen als auch der gesunden Extremität. Anschließend legten sich die Patienten in bequemer Rückenlage bei leicht erhöhtem Oberkörper auf eine Untersuchungsliege und wurden mit einer leichten Decke bedeckt. Zur Auswahl der richtigen Länge des Zig-Zag-Bandes wurde nun der Umfang des Unterarmes an dessen größter Stelle gemessen. Zum Anlegen der Druckmanschetten an den Oberarmen und Sensoren an beiden Unterarmen wurden diese auf Halterungen so gelagert, dass sie auf Höhe des rechten Atrium cordis zu liegen kamen. Der Sensor wurde mittels Klebefolie und Plastikmeanderband an der Stelle des größten Umfanges des Unterarmes angebracht, die Konkavität des Sensors kam auf dem Muskelus brachialis zu liegen. Nach Benetzen des Nylonfadens mit Gleitflüssigkeit wurde dieser zwischen Positionsmotor und

Transducer eingespannt. Jetzt erfolgten die Voreinstellungen am Computer mittels Eingabe in vorgegebenen Masken:

1. Patientendaten
2. Laden des Druckschritt-, sprich Messprotokolls (s. weiter unten)
3. Zuordnung der Manschettenanschlüsse
4. Eingabe der zuvor gemessenen Unterarmumfänge zur Optimierung des Sensormessbereichs
5. Manuelle Grobjustierung des Sensors

Nach vollständiger Eingabe konnte mit der Kalibrierung gestartet werden. Nach erfolgreichem Abschluss derselben erfolgte der Beginn mit der eigentlichen Messung. Hierfür erscheint eine Maske, bestehend aus einem Koordinatensystem, auf dem die Volumenänderung an der Abszisse und die Zeit an der Ordinate abzulesen war. Für jeden Arm wurde eine eigene Kurve, farblich getrennt, gefahren.

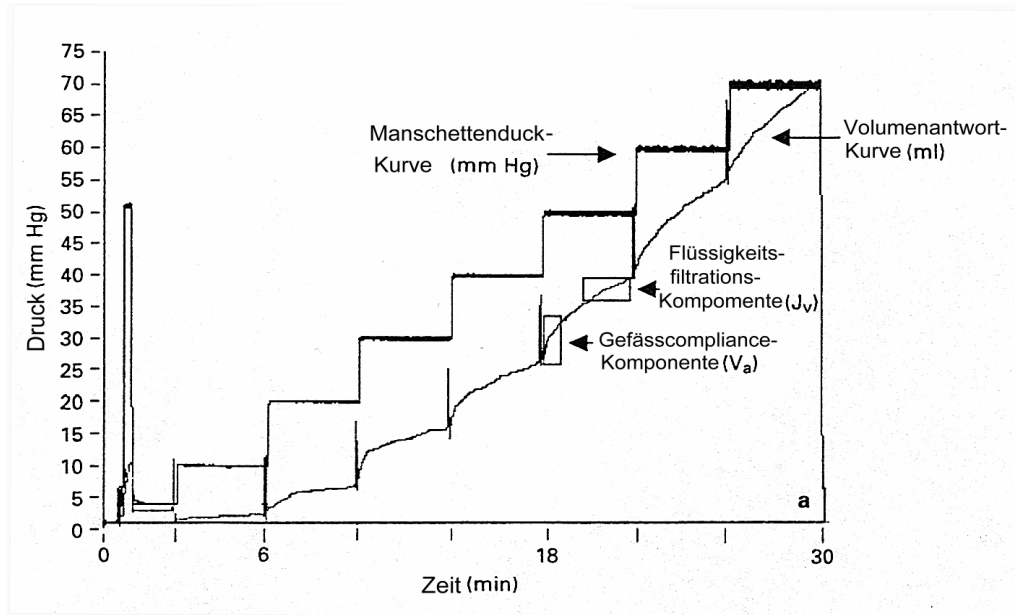
Zunächst erfolgt das Aufzeichnen einer baseline über 180 sec. zur Bestimmung von initialen Volumenänderungen (31). Ein Druckschritt auf 50 mmHg von einigen Sekunden Dauer diente der späteren Berechnung des arteriellen Flows  $Q_a$ . Nach folgender Deflation bis zum Erreichen einer stabilen baseline erfolgten nun computergesteuerte Druckerhöhungen in sechs 10 mmHg Schritten, beginnend bei 10 mmHg und endend bei 70 mmHg. Jeder dieser Druckschritte wurde für 240 sec. gehalten. Die statt findenden Umfangsänderungen wurden von den Sensoren kontinuierlich registriert und online aufgezeichnet. Das von Schürmann et al erarbeitete Messprotokoll erlaubt in einer 40 minütigen Messphase die Bestimmung der oben erwähnten makro- und mikrozirkulatorischen Parameter (112). Die Auswertung der Daten erfolgte im Anschluss durch ein, dem Plethysmographen integrierten, Analyseprogramm.

### **III.3.2. Kurvenanalyse**

Durch die schrittweise zunehmende venöse Stauung am Oberarm kommt es zu einem konsekutiven Anstieg des Extremitätenvolumens distal der Blutdruckmanschette. Die Volumenänderung kann für jeden Druckschritt in zwei Teilkomponenten aufgegliedert werden:

1. Die vaskuläre Dehnung  $V_a$ , bedingt durch die initial schnelle Volumenzunahme durch die Compliance der postkapillaren Gefäße und des umgebenden Gewebes.  $V_a$  folgt einer exponentiellen Zunahme mit einer Zeitkonstante von ca. 15 sec. (54).
2. Flüssigkeitsfiltration  $J_v$ , entsprechend der Nettofiltrationsrate nach Übersteigen des venösen Druckes auf ein Niveau, welches über dem der Starling'schen Kräfte und

dem Lymphabfluss liegt.  $J_v$  folgt bei einer im Vergleich zur hohen extravaskulären Kapazität relativ geringen Filtration einer exponentiellen Zunahme mit einer Zeitkonstante  $> 800$  sec., ist aber durch eine lineare Funktion über 240 sec. beschreibbar (54).



**Abb.7.:** Original einer nach Protokoll durchgeführten Venenverschußplethysmographie (112)

Jeder einzelne Druckschritt wurde im Anschluss an die Messung nach Speicherung der Daten „offline“ durchgeführt.

Nach Aufrufen der Messung wurde zunächst untersucht, ob bereits in Ruhe ein Ungleichgewicht innerhalb der Starling'schen Kräften vorlag. Hierfür wurde im ersten Druckschritt von 4 mmHg mittels zwei Markierungen ein Filtrationsbereich eingegrenzt. Es erfolgte die Berechnung von  $J_v$ . Hiermit konnte gezeigt werden, ob bereits initial Stadien von Flüssigkeitsfiltration bzw. – resorption vorlagen. Nun folgte die Auswertung der eigentlichen Druckschritte. Jeder Druckschritt wurde für sich einzeln angewählt und analysiert. Durch selbstständig manuelles Einbringen von Markierungen in die einzelnen Schritte musste dem Berechnungsprogramm übermittelt werden, in welchem Bereich die Flüssigkeitsfiltration ablief. Zudem musste ein Startpunkt der Filtrationskurve festgelegt werden, der zugleich den Beginn der vaskulären Dehnungskomponente  $V_a$  widerspiegelte. Dieser Abschnitt ist ein von Anfang der Messung an steil und schnell ansteigender Bereich, der im weiteren Verlauf in eine Parallele zur Ordinate übergeht.  $V_a$  entspricht dem Abstand Parallele zur Ordinate. In der Messkurve ist dieser durch Überlagerung der Filtrationskomponente nicht direkt zu erkennen. Nun folgte die Setzung der Markierungen für den Abschnitt der Flüssigkeitsfiltration. Dieser Abschnitt wird in der Aufzeichnung durch eine stetige langsame zunehmende Steigung

beschrieben. Die Setzung der ersten Markierung sollte idealerweise mindestens 30 sec. nach dem Start gesetzt werden, die zweite nahe dem Ende des jeweiligen Druckschrittes. Nach Setzen der Markierungen wurde  $J_v$  und  $V_a$  anhand der unterschiedlichen Zeitkonstanten durch den Computer berechnet (31, 32). Die Berechnung basiert auf Grundzügen einer Formel, die Whitney et al 1953 entwickelt hat. Er beschrieb die prozentuale Änderung des Extremitätenvolumens wie folgt:

$$\delta V = 2\delta c/C \times 100$$

$\delta V$  = Änderung des Extremitätenvolumens [ $\text{ml}(100\text{g Gewebe})^{-1}$ ]

$\delta c$  = Änderung des Extremitätenumfanges [cm]

$C$  = Ausgangsumfang der Extremität

Die Flüssigkeitsfiltrationskomponente  $J_v$  [ $\text{ml min}^{-1} 100\text{g}^{-1}$ ] wurde in Anlehnung an die oben dargestellte Formel berechnet:

$$J_v = \delta y/\delta x \times TS \times Gc \times 2\delta c/C \times 100$$

$\delta y/\delta x$  = Kurvensteigung

$TS$  = Steigungsdauer

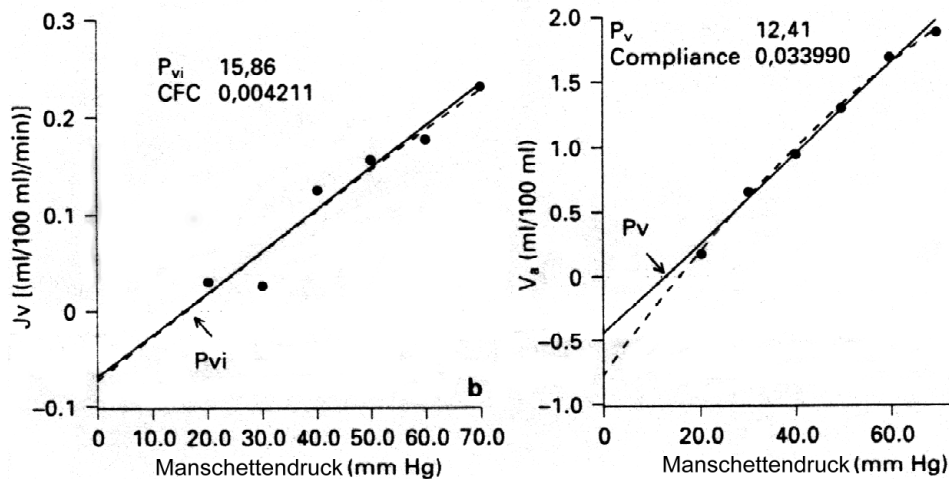
$Gc$  = Messgerätkalibrierung

$\delta c$  = gemessene Änderung des Extremitätenumfanges

$C$  = initialen Umfang der Extremität (mm) am Sensor

Für jeden einzelnen Druckschritt wird  $J_v$  berechnet und von dem Gesamtwert subtrahiert. Das Ergebnis beschreibt die reine Umfangsänderung der Extremität, also die vaskuläre Dehnungskomponente  $V_a$ . Zur Berechnung der makro- und mikrozirkulatorischen Parameter wird  $J_v$  gegen den korrespondierenden Manschettendruck in einem Koordinatensystem aufgetragen. Die Steigung der hierbei entstehenden linearen Regressionskurve beschreibt die kapillare Filtrationskapazität CFC. Der Schnittpunkt mit der Ordinate ( $P_{\text{Manschette}}$ ) gibt den Druck an, bei dem gerade kein Flüssigkeitsaustausch mit dem Gewebe stattfindet, also der isovolumetrische Druck.

Die Komponenten der vaskulären Dehnung  $V_a$  wurden idem zu  $J_v$  gegen den Manschettendruck in ein Koordinatensystem eingetragen. Hierbei entsteht eine nichtlineare Funktion, die durch Anlegen einer Asymptote und Berechnung der Steigung derselben die Compliance der Gefäße in der zu untersuchenden Extremität berechenbar machte. In diesem Fall entspricht der Schnittpunkt mit der Ordinate dem aktuell vorherrschenden venösen Druck  $P_v$  im Bereich des Sensors (33, 112).



**Abb.8.:** Regressionsanalyse  $J_v$  / Manschettendruck. Der Slope der Regressionskurve entspricht CFC, der Schnittpunkt mit der Ordinate dem isovolumentrischen venösen Druck ( $P_{vi}$ ) (112).

**Abb.9.:** Die Regressionsanalyse  $V_a$  / Manschettendruck. Der Slope der Kurve entspricht der vaskulären Compliance C, der Schnittpunkt mit der Ordinate dem venösen Druck ( $P_v$ ) (112).

Die Berechnung des arteriellen Bluteinstromes wurde durch ein separates Programm vorgenommen. Dafür wurden im oben beschriebenen ersten Druckanstieg auf 50 mmHg innerhalb der ersten 10 sec. zwei Markierungen im steilsten Anteil der Kurve gesetzt. Nach 10 sec. ist aufgrund der Aktivierung des veno-arteriellen Reflexes mit einer Verfälschung der Werte zu rechnen (54). Die Markierungen sollten in einem Zeitfenster von 3 sec. liegen. Der arterielle Bluteinstrom entspricht direkt der Volumenänderung in dem markierten Zeitintervall.

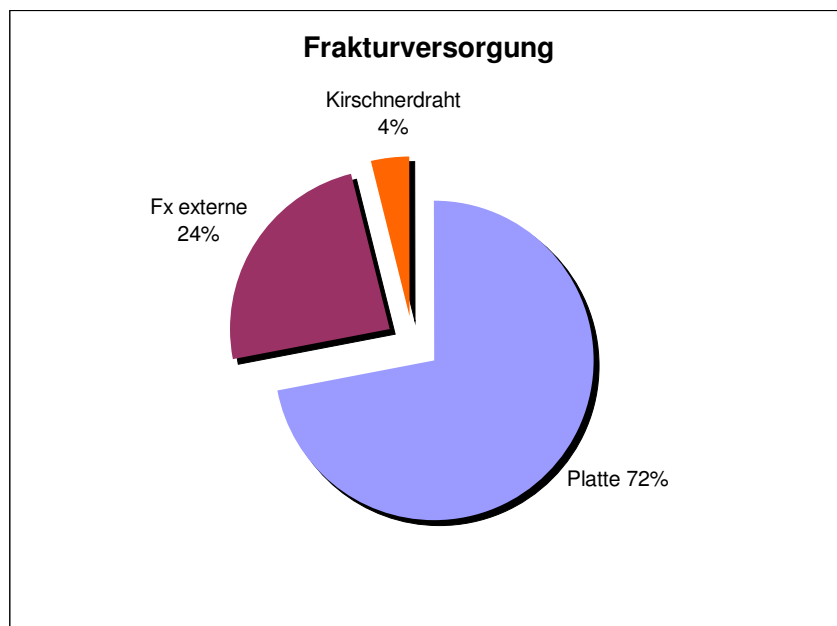
### **III.4. Statistische Auswertung**

Die auswertbaren Daten zu den untersuchten Personen (Geschlecht, Geburtsdatum, Frakturversorgung, betroffene Extremität) und die Ergebnisse der einzelnen Untersuchungstermine wurden in einer Excel-Datenbank festgehalten. Die Auswertung der Statistik wurde mit einem versierten Kollegen aus der Klinik durchgeführt, hierbei wurde mit dem Programm SigmaStat gearbeitet. Die Messparameter und klinischen Merkmale wurden deskriptiv beurteilt. Signifikanzniveaus wurden mittels Student-t-Test, Mann-Whitney Rank Sum Test, dem One-Way-ANOVA und Bonferroni-t-Test für abhängige und unabhängige Stichproben errechnet.

## ***IV. Ergebnisse***

### **IV.1. Patienten**

Insgesamt wurden 44 Patienten mit distaler Radiusfraktur in die Studie eingeschlossen. 15 Personen (34%) waren männlichen, 29 (66%) davon weiblichen Geschlechts. Das Durchschnittsalter betrug 60 Jahre bei einer Standardabweichung von  $\pm 16.66$ . Der jüngste Patient war 29 Jahre, der älteste 90 Jahre. Bei 22 Patienten war die linke Extremität, bei 20 Patienten der rechte distale Radius betroffen. Bei zwei Patienten waren beide Handgelenke beteiligt. Die primäre Versorgung der distalen Radiusfrakturen erfolgte in 24% der Fälle mittels Fixateur externe, 72% wurden mittels Plattenosteosynthese (dorsal / volar) und 4% mittels ausschließlicher Kirschnerdrahtosteosynthese versorgt.



**Abb.10.:** Verteilung der Frakturversorgung der betroffenen Extremitäten in Prozentangabe (n=44)

Anhand der klinischen Untersuchung (modifizierte Kriterien nach Bruhl) zu den drei Terminen konnten nach Abschluss der Datenerhebung 13 Patienten (30%) ermittelt werden, deren Symptome und deren Ausprägung im Untersuchungsverlauf auffällig im Bezug auf die mögliche Entwicklung eines CRPS I waren. Entscheidend hierbei war die Übereinstimmung mit den modifizierten Brühlkriterien zu jedem Untersuchungszeitpunkt, wie unter III.2. beschrieben. Diese Patienten wurden bei dem Verdacht auf die mögliche Entwicklung eines CRPS I als Risikogruppe bezeichnet. Aus dieser Gruppe entwickelten 5 Patienten (11%) ein gesichertes CRPS I, die Diagnose wurde im Mittel 18 Wochen nach Trauma ausgesprochen



(10 Wochen – 23 Wochen). Aufgrund der kleinen Gruppengröße (n=5) wurde aufgrund unzureichender Aussagekraft auf eine weitere statistische Berücksichtigung verzichtet.

Die anderen 31 Patienten (70%) wurden der Nichtrisikogruppe zugeordnet, hier konnte die Untersuchungsergebnisse überblickend bei keinem Patienten der Verdacht auf ein CRPS I geäußert werden. Auch zum Zeitpunkt der telefonischen Nachbefragung nach 6 Monaten waren diese Patienten weitestgehend beschwerdefrei ohne Anhalt für ein CRPS I. In der Risikogruppe war das durchschnittliche Alter 61 Jahre bei einer Standardabweichung StAbw.  $\pm 13,1$ . 3 Patienten (23%) waren männlichen, 10 Patienten (77%) weiblichen Geschlechts. In 5 Fällen (38%) war die rechte, in 8 Fällen (62%) die linke Extremität betroffen. Die Epidemiologie zeigt in der Risikogruppe ein signifikantes Überwiegen des weiblichen Geschlechts. Hinsichtlich Frakturseite und Frakturversorgung betrachten konnten keine Unterschiede zwischen Risiko- und Nichtrisikogruppe ermittelt werden. Bei zwei Patienten wurde nach dem Untersuchungszeitraum ein Karpaltunnelsyndrom diagnostiziert und operativ versorgt. Ein Patient hatte 3 Wochen postoperativ ein entzündliches Geschehen an der operierten Extremität, dieses war unter antibiotischer Behandlung schnell rückläufig. Diese 3 Patienten gehörten der Nichtrisikogruppe an, somit ergab sich keine Ergebnisverfälschung innerhalb der Risikogruppe.

	Alter (Jahre)	Geschlecht (m/w)	Frakturseite (re/li in %)
Risikogruppe n=13	61 $\pm$ 13,1	m: 3 (23%) w: 10 (77%)	re: 5 (38%) li: 8 (62%)
Nichtrisikogruppe n=31	59 $\pm$ 18,1	m: 16 (52%) w: 15 (48%)	re: 17 (52%) li: 16 (48%)

**Tab.5.:** Verteilung von Alter, Geschlecht und Frakturseite bei Risiko- und Nichtrisikogruppe. Die Angaben sind in absoluten Zahlen, in Prozentwerten und als Mittelwert ( $\Delta$ ) mit Standardabweichung (StAbw) geführt.

## **IV.2. Klinische Untersuchung**

Die klinische Untersuchung wurde am 2. postoperativem Tag, nach 2 und 8 Wochen durchgeführt. Hierbei wurde auf die unter III.2 aufgeführten modifizierten Brühl-Kriterien hin festgelegten Kriterien untersucht.

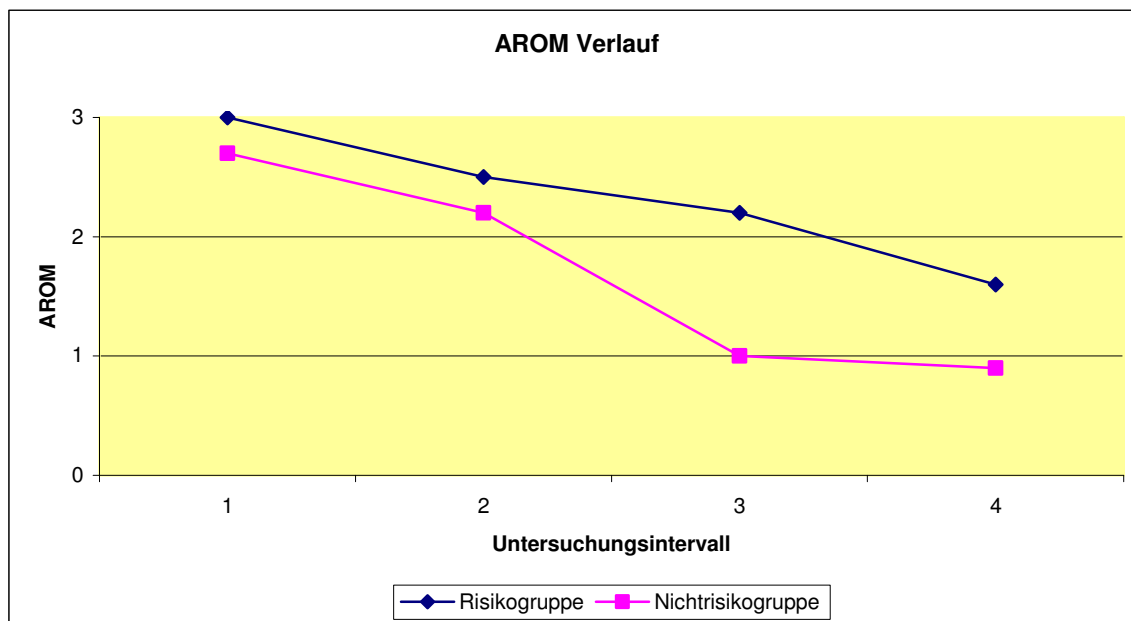
### **IV.2.1. Motorische Störungen**

Hierbei wurde die Beweglichkeit des Handgelenkes und der Fingergelenke im Sinne des AROM (active range of motion) beurteilt. Die AROM wurde in vier Schweregrade eingeteilt, wobei 0 = normal, 1 = leichte Einschränkung, 2 = schwere Einschränkung und 3 = Aufhebung der Beweglichkeit.

In der Nichtrisikogruppe lag bei der ersten Untersuchung bei 21 Patienten (68%) eine AROM3, bei 10 Patienten (32%) eine AROM2 vor. Im zweiten Untersuchungsintervall zeigten 6 Patienten (19%) eine AROM3, 24 Patienten (77%) eine AROM2 und 1 Patient (3%) lediglich leichte Einschränkung der Beweglichkeit (AROM1). Eine AROM0 konnte bei keinem der Patienten nachgewiesen werden. Im dritten Untersuchungsintervall waren noch 4 Patienten (13%) mit einem AROM2 eingeschränkt, 24 Patienten (77%) wiesen eine AROM1 auf. Freie Beweglichkeit im Sinne eines AROM0 lag bei 3 Patienten (10%) vor. Im Rahmen der telefonischen Nachbefragung nach einem halben Jahr beschrieben noch 6 Patienten (19%) eine AROM2, weitere 16 Patienten (52%) eine AROM1. 9 Patienten (30%) berichteten über eine beschwerdefreie Beweglichkeit.

In der Risikogruppe hatten zum ersten Untersuchungszeitpunkt alle 13 Patienten (100%) eine Aufhebung der Beweglichkeit (AROM3), zum zweiten Termin hatten noch 7 Patienten (54%) eine AROM3, die restlichen 6 Patienten (46%) eine AROM2. Zur dritten Vorstellung wiesen noch 2 Patienten (15%) eine AROM3 auf, 11 Patienten (85%) eine AROM2. In der Befragung nach 6 Monaten blieb die Anzahl der Patienten mit AROM3 gleich zum dritten Untersuchungstermin, die Anzahl der Patienten mit AROM2 reduzierte sich auf 5 Patienten (38%), ebenso viel Patienten gaben eine AROM1 an. Ein Patient berichtet nach ½ Jahr wieder über eine Bewegungsfreiheit der frakturierten Extremität.

Zum ersten Untersuchungszeitpunkt zeigte sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen, nach 2 Wochen unterschieden sich die Werte bereits signifikant ( $p = 0,045$ , Rank Sum Test), so auch im weiteren Verlauf nach 8 Wochen ( $p < 0,001$ ) und einem halben Jahr ( $p = 0,021$ , Rank Sum Test).



**Abb.11.:** AROM im Verlauf der Risiko- und Nichtrisikogruppe

Untersuchungsintervall	1	2	3	4	
Risikogruppe n = 13	0 (0%) 0 (0%) 0 (0%) 13 (100%)	0 (0%) 0 (0%) 6 (46%) 7 (54%)	0 (0%) 0 (0%) 11 (85%) 2 (15%)	1 (8%) 5 (38%) 5 (38%) 2 (15%)	AROM0 AROM1 AROM2 AROM3
<b>Δ AROM</b>	<b>3,0 ± 0</b>	<b>2,5 ± 0,5*</b>	<b>2,2 ± 0,4*</b>	<b>1,6 ± 0,9*</b>	
Nichtrisikogruppe n = 31	0 (%) 0 (%) 10 (32%) 21 (68%)	0 (0%) 1 (3%) 24 (77%) 6 (19%)	3 (10%) 24 (77%) 4 (13%) 0 (0%)	9 (30%) 16 (52%) 6 (19%) 0 (0%)	AROM0 AROM1 AROM2 AROM3
<b>Δ AROM</b>	<b>2,7 ± 0,5</b>	<b>2,2 ± 0,5</b>	<b>1,0 ± 0,5</b>	<b>0,9 ± 0,7</b>	

**Tab.5.:** Verteilung der AROM nach Risiko- und Nichtrisikogruppe zu den Untersuchungszeitpunkten. Angaben in absoluten Zahlen, Prozent und als Mittelwert (Δ) mit Standardabweichung (StAbw) geführt. \* Signifikante Unterschiede zur Nichtrisikogruppe.

## IV.2.2. Sensible Störungen

Bei den sensiblen Störungen wurde die Schmerzausprägung anhand einer visuellen Analogskala (0 = kein Schmerz bis 10 = stärkster vorstellbarer Schmerz) durch direkte Befragung der Patienten dokumentiert. Als weiterer Parameter sensibler Störungen wurden Dysästhesien festgehalten.

In der Nichtrisikogruppe gaben bei der ersten Untersuchung 12 Patienten (39%) ein Schmerzniveau zwischen 1 und 2 an. Bei weiteren 15 Patienten (48%) lag ein Schmerzniveau zwischen 3 und 4. Zwischen VAS 5-6 lagen 3 Patienten (10%), VAS 7 wurde von einem

Patienten (3%) angegeben. Über Dysästhesien klagten am ersten Untersuchungstag 23 Patienten (74%). Zum zweiten Untersuchungszeitpunkt lag bei 24 Patienten (77%) das Schmerzniveau zwischen 0 und 2 der VAS, 6 Patienten (18%) gaben zu diesem Zeitpunkt überhaupt keine Schmerzen an. 5 Patienten (16%) befanden sich zwischen 3 und 4, 2 Patienten (6%) sahen sich an der VAS zwischen 5-6. Dysästhesien waren zu diesem Zeitpunkt noch bei 8 Patienten (26%) vorhanden. 8 Wochen nach Trauma befanden sich 28 Patienten (90%) an der VAS zwischen 0 und 2, 16 (52%) davon waren komplett schmerzfrei. Zwischen VAS 3-4 lagen 3 Patienten (10%). Symptome der Dysästhesie wurden noch von 3 Patienten (10%) angegeben. In der telefonisch durchgeführten Nachbefragung lagen 31 Patienten (100%) zwischen 0 und 2 an, 17 (55%) davon mittlerweile vollständig schmerzfrei. Über Dysästhesien wurde noch von einem Patienten (3%) berichtet.

In der Risikogruppe lag zum ersten Untersuchungszeitpunkt bei 4 Patienten (31%) die VAS zwischen 3 und 4, bei weiteren 5 Patienten (38%) zwischen 5 und 6. 4 Patienten (31%) berichteten zu diesem Zeitpunkt über ein Schmerzmaximum von 7 der VAS. Dysästhesien wurde postoperativ von 12 Patienten (92%) angegeben. Zwei Wochen später gaben 9 Patienten (69%) einen Schmerzgrad von 3 - 4 an, 3 Patienten (23%) eine VAS von 5 - 6 und ein Patient (8%) ein Maximum von 7. Zu diesem Untersuchungstermin klagten noch 10 Patienten über anhaltenden Dysästhesien. Am letzten klinischen Untersuchungstermin lag das Schmerzminimum bei 10 Patienten (77%) Patienten zwischen 3 und 4 an, 3 Patienten (23%) lagen an der visuellen Analogskala zwischen 5 und 6. Sensible Störungen wurden von 6 Patienten (46%) berichtet. Telefonisch waren nach ca. 6 Monaten 5 Patienten schmerzfrei (38%), bei weiteren 5 Patienten (38%) lag die VAS zwischen 3 und 4. Ein Patient (8%) gab ein Schmerzmaximum von 6 an. Die Anzahl der Patienten mit Dysästhesien fiel auf 7 Patienten (54%) im Vergleich zur letzten klinischen Untersuchung ab.

Zu allen Untersuchungsterminen zeigte sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Schmerzintensität zwischen den beiden Gruppen ( $p < 0,001$ , Rank Sum Test)

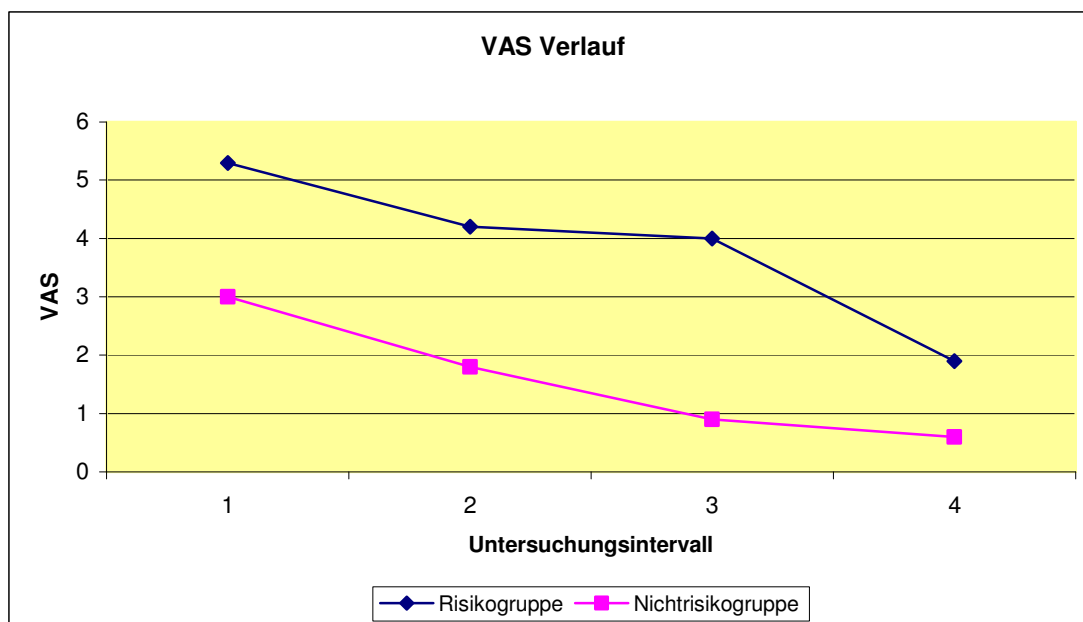


Abb.12.: VAS im Verlauf der Risiko- und Nichtrisikogruppe

Untersuchungsintervall	1	2	3	4	
Risikogruppe n = 13	0 (0%) 4 (31%) 5 (38%) 4 (31%)	0 (0%) 9 (69%) 3 (23%) 1 (8%)	0 (0%) 10 (77%) 3 (23%) 0 (0%)	7 (54%) 5 (38%) 1 (8%) 0 (0%)	VAS 0-2 VAS 3-4 VAS 5-6 VAS 7-8
<b>Δ VAS</b>	<b>5,3 ± 1,5*</b>	<b>4,2 ± 1,4*</b>	<b>4,0 ± 0,9*</b>	<b>1,9 ± 1,9*</b>	
Nichtrisikogruppe n = 31	12 (39%) 15 (48%) 3 (10%) 1 (3%)	24 (77%) 5 (16%) 2 (6%) 0 (0%)	28 (90%) 3 (10%) 0 (0%) 0 (0%)	31 (100%) 0 (0%) 0 (0%) 0 (0%)	VAS 0-2 VAS 3-4 VAS 5-6 VAS 7-8
<b>Δ VAS</b>	<b>3,0 ± 1,5</b>	<b>1,8 ± 1,4</b>	<b>0,9 ± 1,2</b>	<b>0,6 ± 0,8</b>	

Tab.6.: Verteilung der Schmerzintensität anhand der VAS in der Risiko- und Nichtrisikogruppe zu den Untersuchungszeitpunkten. Die Angaben sind in absoluten Zahlen, Prozent und als Mittelwert Δ mit Standardabweichung (StAbw) geführt. \* Signifikante Unterschiede zur Nichtrisikogruppe.

### IV.2.3. Autonome Störungen

Als Parameter für Störungen innerhalb des autonomen Nervensystems wurde die Ausprägung des Ödems, die Sudomotorik und die Durchblutung der Extremität verwendet.

Die Ödemausprägung wurde durch Betrachtung der Extremität getroffen und klassifiziert in Stufe 0 – 3. 0 entspricht keinem Ödem, 1 einem mäßig lokalisiertem Ödem, 2 einem lokalisiertem starkem Ödem und 3 einem generalisiertem Ödem.

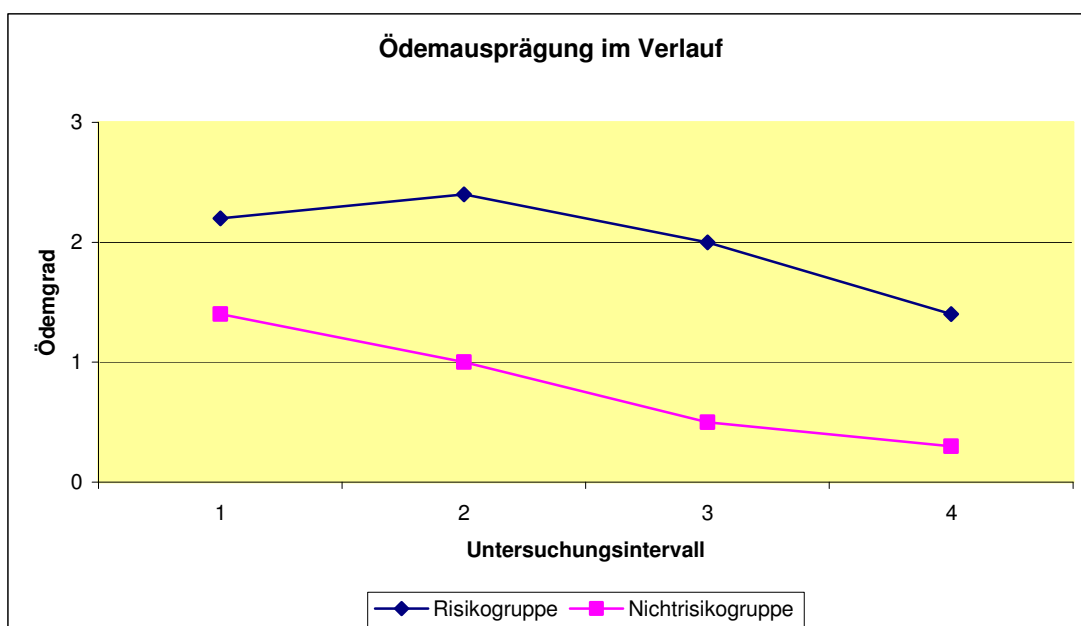
Zum ersten Untersuchungszeitpunkt zeigten in der Nichtrisikogruppe 20 Patienten (65%) ein mäßig lokalisiertes Ödem und 11 Patienten (35%) ein ausgeprägtes Ödem der betroffenen

Extremität. Nach 2 Wochen zeigten sich vier Extremitäten (13%) ödemfrei, 23 Patienten (74%) ein mäßiges lokales Ödem und 4 Patienten (13%) eine ausgeprägte lokale Schwellung. Im dritten Untersuchungsintervall war bei 17 Patienten (55%) die frakturierte Extremität ödemfrei, 11 Patienten (24%) zeigten noch ein leichtes lokales Ödem und bei weiteren 3 (10%) war dieses noch lokalisiert stark ausgeprägt. In der Nachschau gaben 23 Patienten (74%) einen kompletten ödemfreien Arm an, 8 Patienten (26%) eine noch leichte lokalisierte Schwellung.

In der Risikogruppe hatten zum ersten Untersuchungszeitpunkt 10 Patienten (77%) ein lokalisiertes starkes Ödem, 3 Patienten (23%) zeigten bereits ein generalisiertes Ödem der betroffenen Extremität. Zum zweiten Termin zeigten 8 Patienten (62%) ein ausgeprägtes lokales Ödem und 4 Patienten (38%) eine Generalisierung der Schwellung auf die betroffene Extremität. Nach ca. 8 Wochen zur letzten klinischen Vorstellung war ein Patient (8%) ödemfrei, ein Patient (8%) zeigte ein mäßiges lokales und 8 Patienten (62%) ein starkes lokales Geschehen. Weitere 3 Patienten (23%) wiesen ein generalisiertes Ödem auf.

In der Nachbefragung berichteten 3 Patienten (23%) über einen kompletten Rückgang des Ödems, 4 Patienten (31%) über ein geringes und 4 Patienten (31%) über ein starkes lokales Ödem. Über eine generalisierte Schwellung berichteten 2 Patienten (16%). Zu allen Untersuchungszeitpunkten zeigte sich eine signifikant gesteigerte Ödemausprägung in der Risikogruppe vergleichend zur Nichtrisikogruppe ( $p < 0,001$ , Rank Sum Test).

Eine Generalisierung des Ödems konnte nur in der Risikogruppe beobachtet werden.



**Abb.13.:** Verlauf der Ödemausprägung in der Risiko- und Nichtrisikogruppe

Untersuchungsintervall	1	2	3	4	
Risikogruppe n = 13	0 (0%) 0 (0%) 10 (77%) 3 (23%)	0 (0%) 0 (0%) 8 (62%) 5 (38%)	1 (8%) 1 (8%) 8 (62%) 3 (62%)	3 (23%) 4 (31%) 4 (31%) 2 (15%)	Ödem = 0 Ödem = 1 Ödem = 2 Ödem = 3
<b>Δ Ödemausprägung</b>	<b>2,2 ± 0,4*</b>	<b>2,4 ± 0,5*</b>	<b>2,0 ± 0,8*</b>	<b>1,4 ± 1,0*</b>	
Nichtrisikogruppe n = 31	0 (0%) 20 (65%) 11 (35%) 0 (0%)	4 (13%) 23 (74%) 4 (13%) 0 (0%)	17 (55%) 11 (24%) 3 (10%) 0 (0%)	23 (74%) 8 (26%) 0 (0%) 0 (0%)	Ödem = 0 Ödem = 1 Ödem = 2 Ödem = 3
<b>Δ Ödemausprägung</b>	<b>1,4 ± 0,5</b>	<b>1,0 ± 0,5</b>	<b>0,5 ± 0,6</b>	<b>0,3 ± 0,4</b>	

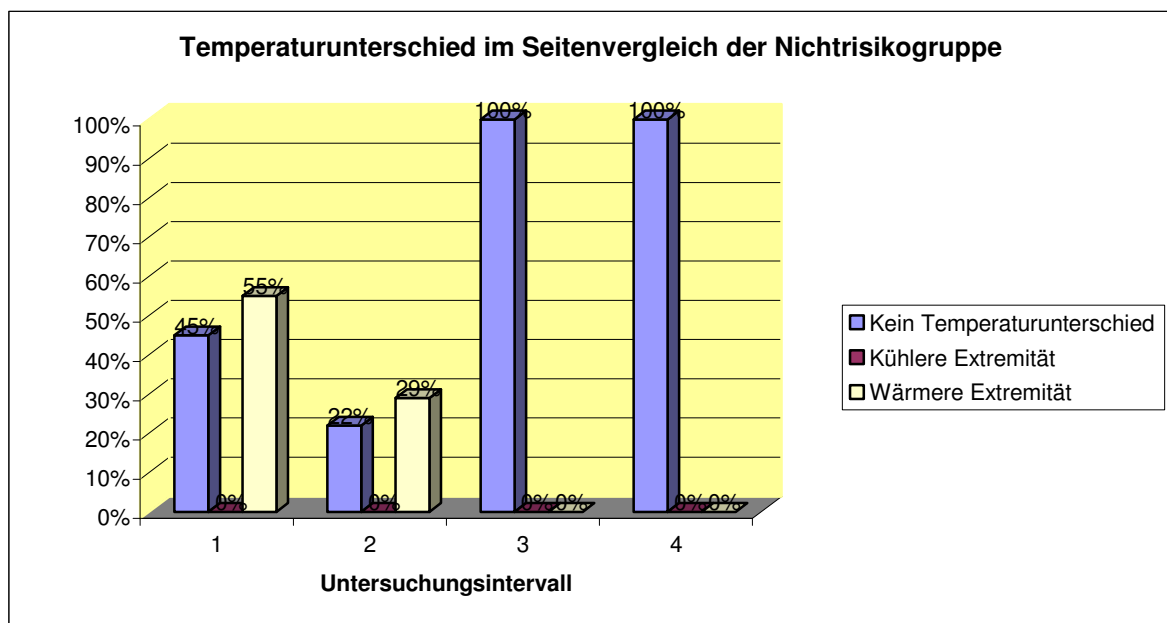
**Tab.7.:** Verteilung der Ödemausprägung in der Risiko- und Nichtrisikogruppe zu den Untersuchungszeitpunkten. Die Angaben sind in absoluten Zahlen, Prozent und als Mittelwert Δ mit Standardabweichung (StAbw) geführt. \* Signifikante Unterschiede zur Nichtrisikogruppe.

Die Durchblutung der Extremität wurde klinisch anhand des Hautkolorits und der Temperatur des Integuments bestimmt. Für die Farbe des Integuments wurden 4 Stufen gewählt, 0 = seitenneutral, 1 = blass, 2 = livide und 3 = gerötet. Der Temperaturunterschied wurde in 3 Schritte unterteilt, wobei 0 = seitenneutral, 1 = kälter und 2 = wärmer auszeichnet. Die Beurteilung wurde rein deskriptiv ohne eine Art Messgerät im Vergleich zur gesunden Seite vorgenommen.

In der Nichtrisikogruppe war zum ersten Untersuchungszeitpunkt bei 17 Patienten (55%) die frakturierte Seite überwärmt, die restlichen 14 Patienten (45%) zeigten keinen fühlbaren Temperaturunterschied. 6 Patienten (19%) wiesen eine Rötung der Extremität auf, die restlichen 25 Patienten (81%) zeigten keine Farbdifferenz im Vergleich. Nach zwei Wochen hatten noch 9 Patienten (29%) eine wärmere Extremität, 22 Patienten ließen keine Temperaturdifferenz durch Betasten erkennen. Bei einem Patienten (3%) war die Haut im Seitenvergleich blasser, bei allen anderen (97%) zeigte sich physiologisches Hautkolorit. Zur dritten Vorstellung und in der Nachbefragung war bei keinem Patienten weder eine Temperaturunterschied noch eine differente Hautfarbe eruierbar.

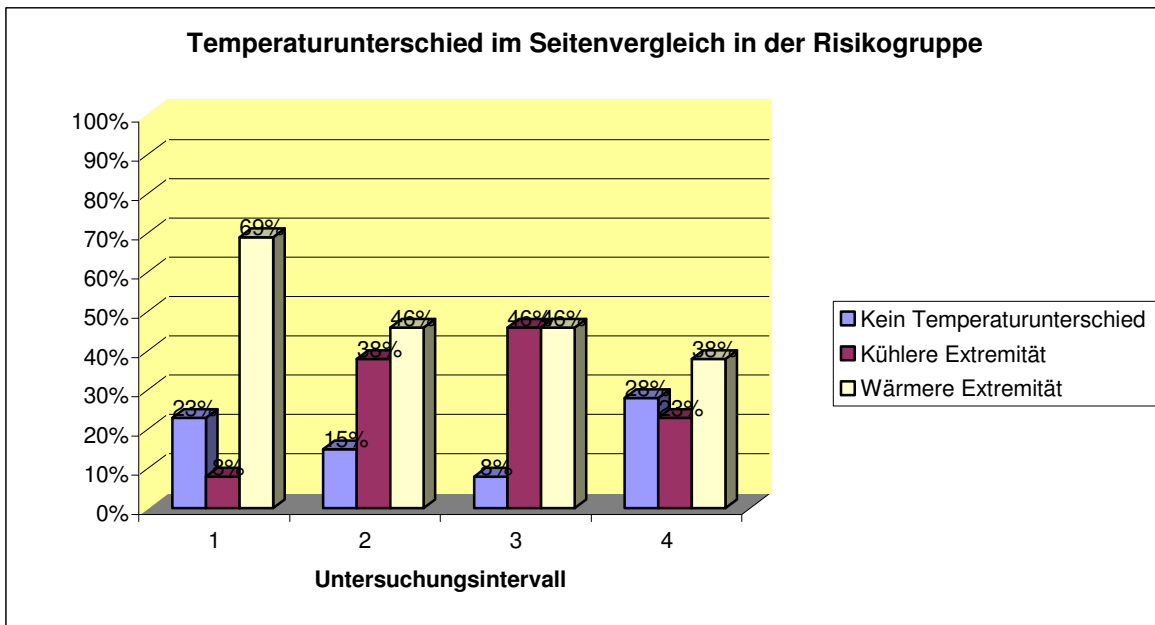
In der Risikogruppe zeigten zum ersten Untersuchungstermin 3 Patienten (23%) keinen durch reines Befühlen erkennbaren Temperaturunterschied, einer (8%) einen kühlere und 9 Patienten (69%) eine wärmere Extremität. Hinsichtlich des Hautkolorits war dieses bei 7 Patienten (54%) unauffällig, einer (8%) zeigte eine livide und 5 Patienten (38%) rötliche Verfärbung. Nach 2 Wochen war bei 2 Patienten (15%) die Hauttemperatur nicht seitendifferent, 5 Patienten (38%) zeigten eine kühlere und 6 Patienten (46%) eine überwärmte Extremität. Ein Patient (8%) zeigte zu diesem Zeitpunkt ein physiologisches

Hautkolorit, bei 2 Patienten (15%) war die Hautfarbe abgeblaßt. 3 Patienten (23%) zeigten eine livide Hautfarbe, die restlichen 7 Patienten (54%) eine Rötung. Zum letzten klinischen Untersuchungstermin nach 8 Wochen war bei einem Patienten (8%) kein Temperaturunterschied fühlbar, aus den restlichen 12 Patienten zeigten 6 Patienten (46%) eine kühlere und 6 Patienten (46%) eine wärmere betroffene Extremität. Die Hautfarbe war bei 2 Patienten (15%) unauffällig, 3 Patienten (23%) zeigten ein blasses, 6 Patienten (46%) ein livides und 2 Patienten (15%) ein gerötetes Hautkolorit. In der Nachbefragung berichteten 5 Patienten (38%) über eine seitengleiche Extremitätentemperatur, 3 Patienten (23%) gaben eine kühlere und 5 Patienten (38%) eine wärmere Extremität an. Bezüglich der Hautfarbe war telefonisch bei 7 Patienten (54%) ein physiologisches Hautkolorit zu erfragen, jeweils 2 Patienten (45%) berichteten über ein blasses, livides oder gerötetes Integument. Im Temperaturunterschied zeigten sich ab dem zweiten Untersuchungszeitpunkt signifikante Abweichungen der Risikogruppe zur Nichtrisikogruppe ( $p < 0,001$ , Rank Sum Test). Bzgl. des Hautcolorits war vom ersten Untersuchungszeitpunkt an eine deutlich signifikante Diskrepanz zwischen Risikogruppe und Nichtrisikogruppe ( $p < 0,001$ , Rank Sum Test).

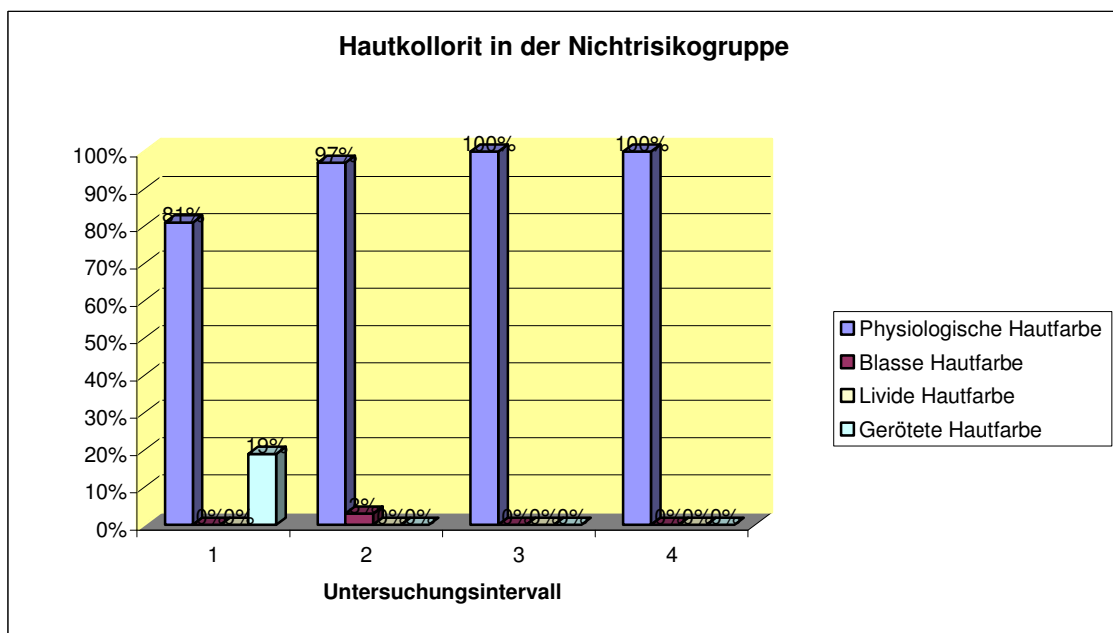


**Abb.14.:** Prozentuale Verteilung der Temperaturdifferenz zwischen nicht betroffener und frakturierter Hand in der Nichtrisikogruppe im Verlauf

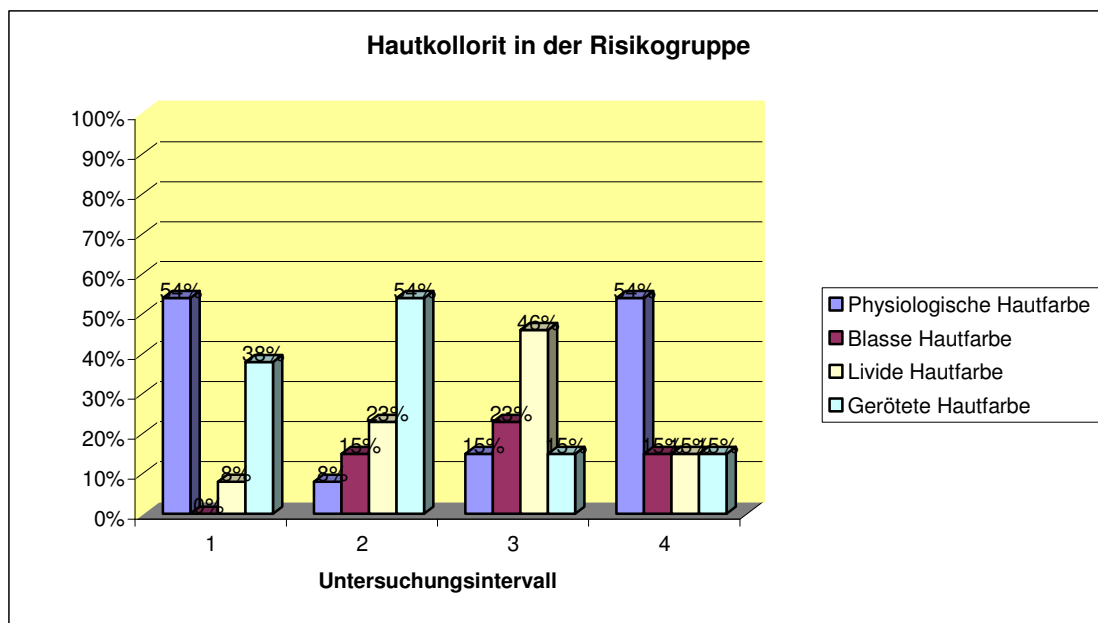




**Abb.15.:** Prozentuale Verteilung der Temperaturdifferenz zwischen gesunder und frakturierter Hand in der Risikogruppe im Verlauf



**Abb.16.:** Prozentuale Verteilung des Hautkolorits der frakturierten Extremität in der Nichtrisikogruppe im Verlauf



**Abb.17.:** Prozentuale Verteilung des Hautkolorits der frakturierten Extremität in der Nichtrisikogruppe im Verlauf

Untersuchungsintervall	1	2	3	4	
Risikogruppe n = 13	3 (23%) 1 (8%) 9 (69%)	2 (15%) 5 (38%) 6 (46%)	1 (8%) 6 (46%) 6 (46%)	5 (38%) 3 (23%) 5 (38%)	kein Temperaturunterschied kühle Extremität warme Extremität
Nichtrisikogruppe n = 31	14 (45%) 0 (0%) 17 (55%)	22 (71%) 0 (0%) 9 (29%)	31 (100%) 0 (0%) 0 (0%)	31 (100%) 0 (0%) 0 (0%)	kein Temperaturunterschied kühle Extremität warme Extremität

**Tab.8.:** Verteilung der Temperaturunterschiede zwischen gesunder und betroffener Extremität nach Risiko- und Nichtrisikogruppe zu den Untersuchungszeitpunkten. Die Angaben sind in absoluten Zahlen und als Prozent geführt

Untersuchungsintervall	1	2	3	4	
Risikogruppe n = 13	7 (54%) 0 (0%) 1 (8%) 5 (38%)	1 (8%) 2 (15%) 3 (23%) 7 (54%)	2 (15%) 3 (23%) 6 (46%) 2 (15%)	7 (54%) 2 (15%) 2 (15%) 2 (15%)	physiologische Hautfarbe blasse Hautfarbe livide Hautfarbe gerötete Hautfarbe
Nichtrisikogruppe n = 31	25 (81%) 0 (0%) 0 (0%) 6 (19%)	30 (97%) 1 (3%) 0 (0%) 0 (0%)	31 (100%) 0 (0%) 0 (0%) 0 (0%)	31 (100%) 0 (0%) 0 (0%) 0 (0%)	physiologische Hautfarbe blasse Hautfarbe livide Hautfarbe gerötete Hautfarbe

**Tab.9.:** Verteilung des Hautkolorits nach Risiko- und Nichtrisikogruppe zu den Untersuchungszeitpunkten. Die Angaben sind in absoluten Zahlen und als Prozent geführt.

Hinsichtlich der Schweißdrüsenaktivität und trophischen Störungen der Haut an den betroffenen Händen konnte in der Nichtrisikogruppe zu keinem Zeitpunkt Auffälligkeiten festgestellt werden. In der Risikogruppe war nach 2 Wochen bei 4 Patienten eine gesteigerte, bei 2 Patienten eine verminderte Sudomotoraktivität vorhanden. Trophische Störungen lagen zu diesem Zeitpunkt noch nicht vor. Nach 8 Wochen klagten 5 Patienten über vermehrt feuchte Hände, weiterhin 2 Patienten über trockene Haut. Dystrophe Störungen wie schnelles brüchiges Nagelwachstum, Pergamenthaut oder vermehrte Behaarung der betroffenen Seite waren bei einem Patienten erkennbar. Nach einem halben Jahr klagten noch 2 Patienten über schwitzige Hände. Störungen der Trophik konnten zu diesem Zeitpunkt bei 3 Patienten eruiert werden.

### **IV.3. Makro- und mikrozirkulatorische Parameter**

Mit Hilfe der Venenverschlußplethysmographie wurden makro- und mikrozirkulatorische Parameter an der betroffenen und nicht betroffenen Extremität der Patienten bestimmt, die Einteilung anhand des differenten klinischen Heilungsverlaufes in Risiko- und Nichtrisikogruppe wurde beibehalten. Als makrozirkulatorische Parameter wurde der venöse Druck ( $P_v$ ) und der arterielle Bluteinstrom ( $Q_a$ ), als mikrozirkulatorische der isovolumetrische Druck ( $P_{vi}$ ), die kapillare Filtrationskapazität (CFC) und die Gefäßcompliance (C) berechnet. Die Berechnung erfolgte anhand eines im Messgerät integrierten Kurvenanalyseprogramms (s. Material- und Methodenteil).

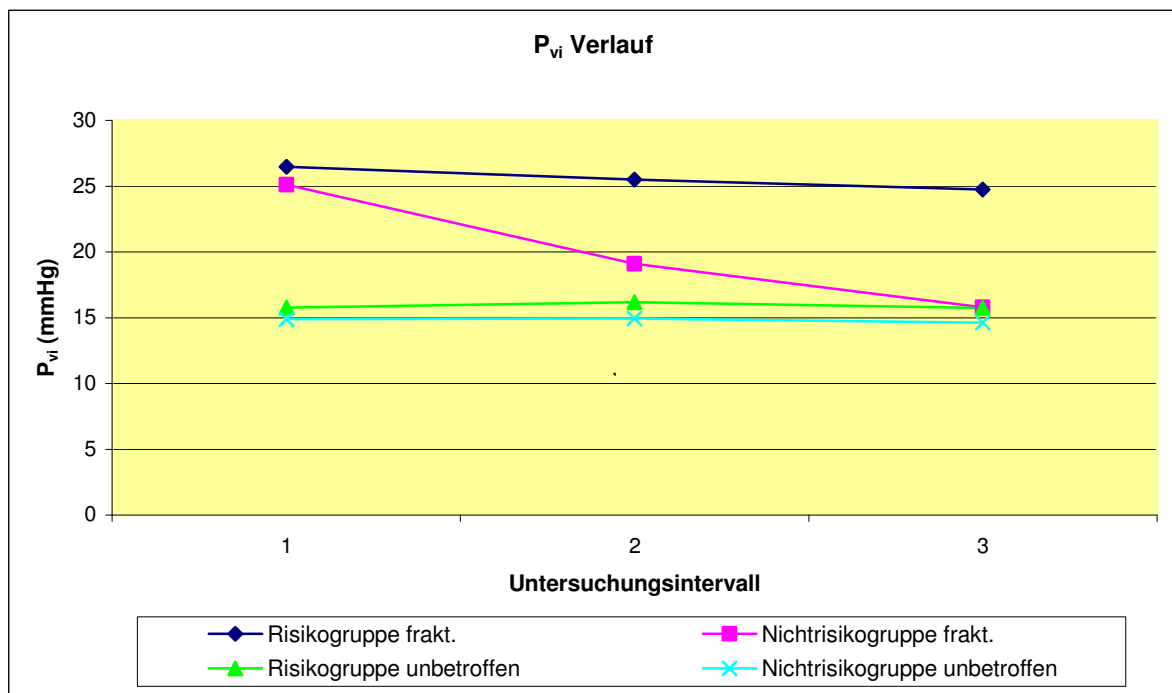
In der Literatur zeigen Studien mit gesunden Patienten, dass sich hinsichtlich der Makro- und Mikrozirkulation keine relevanten signifikanten Unterschiede zur gesunden Extremität eines CRPS I Patienten darstellen lassen (112). Auch ist hinreichend bewiesen, dass die gemessenen Parameter in einem gesunden Kollektiv reproduzierbar und zwischen den Individuen statistisch ohne relevante Schwankungen sind, also als identisch zu bezeichnen sind.

#### **IV.3.1. Isovolumetrischer Druck ( $P_{vi}$ )**

Der isovolumetrische Druck  $P_{vi}$  wurde an der frakturierten und gesunden Extremität im Untersuchungsverlauf parallel bestimmt, die Aufteilung erfolgte in die klinisch definierte Risiko- und Nichtrisikogruppe und hier wiederum in betroffene und nicht betroffene Extremität. Aufgeführt wurden Mittelwert MW und Standardabweichung StAbw. In Abb. 16 ist der Verlauf der 4 Gruppen im Untersuchungsintervall anhand eines Kurvendaagramms dargestellt.

<u>P<sub>vi</sub></u> <u>mmHg</u>		1	2	3	
Risikogruppe	Fraktur	26,47 ± 3,5	25,51 ± 3,1	24,74 ± 2,9	n.s.
	Unbetroffen	15,76 ± 1,6	16,17 ± 1,9	15,74 ± 1,3	n.s.
Nichtrisikogruppe	Fraktur	25,10 ± 3,9	19,11 ± 3,9	15,8 ± 1,9	p < 0,001
	Unbetroffen	14,88 ± 2,1	14,93 ± 2,4	14,62 ± 2,0	n.s.
Δ Risikogr. frak. / Nichtrisikogr. frak.		n.s.	p < 0,001	p < 0,001	
Δ Risikogr. frak. / unbetroffen		p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001	
Δ Nichtrisikogr. frak. / unbetroffen		p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001	

**Tab.10:** P<sub>vi</sub> der Risiko- und Nichtrisikogruppe beider Extremitäten im Verlauf. Die Angaben sind in absoluten Zahlen, Mittelwert (Δ) und Standardabweichung (StAbw) geführt. Vergleiche wurden in jeder Gruppe im Verlauf und zwischen den Gruppen zu den jeweiligen Untersuchungszeitpunkten gewählt. Statistische Unterschiede wurden mittels Student-t-Test, One-way-ANOVA und Bonferroni-t-Test errechnet.



**Abb.16.:** Verlauf des P<sub>vi</sub> (mmHg) in Risiko- und Nichtrisikogruppe an frakturierter und nicht frakturierter Extremität im Untersuchungszeitraum

Die Risikogruppe zeigte bei der Verlaufsbetrachtung keine signifikante Änderung des isovolumentrischen Druckes, die Nichtrisikogruppe dagegen eine signifikante Abnahme desselben im Verlauf (p < 0,001, One-way-ANOVA, Bonferroni). Im direkten Vergleich der frakturierten Seite zwischen Risiko- und Nichtrisikogruppe konnte zum ersten

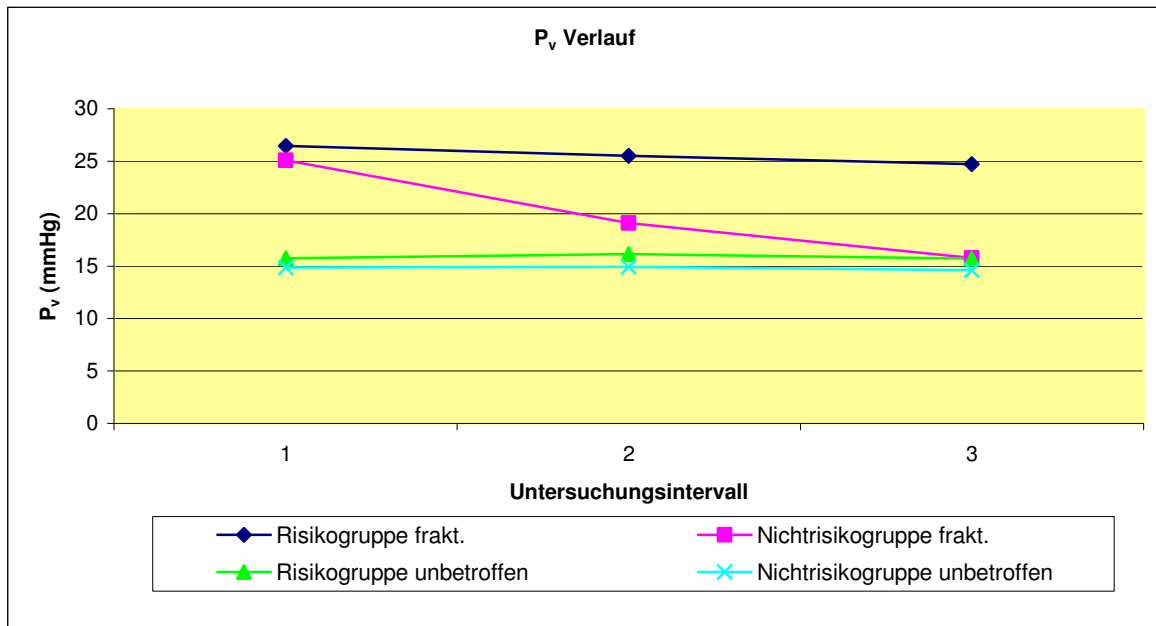
Untersuchungszeitpunkt keine Signifikanz gezeigt werden, zu den beiden weiteren allerdings einen hoch signifikant kleineren  $P_{vi}$  ( $p < 0,001$ , paariger Student-t-Test). Am letzten Messzeitpunkt betrug in der Risikogruppe der Mittelwert noch  $24,74 \pm 2,9$  mmHg ( $28,83 - 19,75$  mmHg), in der Nichtrisikogruppe nur noch  $15,8 \pm 1,9$  mmHg ( $19,86 - 12,76$  mmHg). Sowohl in der Risiko- als auch in der Nichtrisikogruppe war zu jedem Untersuchungszeitpunkt der  $P_{vi}$  zwischen frakturierter und unbetreffener Hand signifikant verändert ( $p < 0,001$ , paariger Student-t-Test). Zwischen den unbetreffenen Extremitäten konnte sowohl im Untersuchungsverlauf, als auch zu jedem Untersuchungszeitpunkt in der Gegenüberstellung zwischen Risiko- und Nichtrisikogruppe keine signifikanten Abweichungen ermittelt werden (One-way-ANOVA, Bonferroni, paariger Student-t-Test).

### IV.3.2. Venöser Druck ( $P_v$ )

In der folgenden Tabelle (Tab. 11) ist der makrozirkulatorische Parameter  $P_v$  (mmHg) aufgeführt, die Messung wurde zu jedem Untersuchungszeitpunkt an der betroffenen und nicht betroffenen Extremität durchgeführt. In Abb. 17 ist der Verlauf des  $P_v$  (mmHg) der Risiko- und Nichtrisikogruppe dargestellt.

<u><math>P_v</math></u> <u>mmHg</u>		1	2	3	
Risikogruppe	Fraktur	26,24 ± 4,3	24,43 ± 4,4	23,79 ± 4,7	n.s.
	Unbetroffen	11,00 ± 3,0	11,52 ± 2,0	12,00 ± 2,1	n.s.
Nichtrisikogruppe	Fraktur	23,43 ± 3,5	19,38 ± 3,0	11,52 ± 1,8	$p < 0,001$
	Unbetroffen	9,98 ± 3,1	10,81 ± 2,8	9,59 ± 3,6	n.s.
$\Delta$ Risikogr. frak. / Nichtrisikogr. frak.		n.s.	$P < 0,001$	$p < 0,001$	
$\Delta$ Risikogr. frak. / unbetroffen		$p < 0,001$	$P < 0,001$	$p < 0,001$	
$\Delta$ Nichtrisikogr. frak. / unbetroffen		$p < 0,001$	$P < 0,001$	n.s.	

**Tab.11.:**  $P_v$  der Risiko- und Nichtrisikogruppe beider Extremitäten im Verlauf. Die Angaben sind in absoluten Zahlen, Mittelwert ( $\Delta$ ) und Standardabweichung (StAbw) geführt. Vergleiche wurden in jeder Gruppe im Verlauf und zwischen den Gruppen zu den jeweiligen Untersuchungszeitpunkten gewählt. Statistische Unterschiede wurden mittels Student-t-Test, One-way-ANOVA und Bonferroni-t-Test) errechnet.



**Abb.17.:** Verlauf des P<sub>v</sub> (mmHg) in Risiko- und Nichtrisikogruppe an frakturierter und nicht frakturierter Extremität im Untersuchungszeitraum

Die betroffene Seite der Risikogruppe zeigte im Verlauf keine signifikante Änderung des P<sub>v</sub> (One-way-ANOVA, Bonferroni). Bei der Nichtrisikogruppe ließ sich an der frakturierten Hand eine signifikante Abnahme des venösen Druckes im Verlauf darstellen ( $p < 0,001$ ; One-way-ANOVA, Bonferroni). Zieht man den direkten Vergleich zwischen den betroffenen Seiten der Nichtrisiko- und Risikogruppe heran, so zeigte sich zum ersten Untersuchungszeitpunkt keine signifikante Änderung, zu den beiden weiteren Untersuchungsintervallen eine signifikante Abnahme des venösen Druckes in der Nichtrisikogruppe. Der Vergleich zwischen der nicht frakturierten und frakturierten Seite der Risikogruppe zu den jeweiligen Untersuchungsterminen stellte zu allen Zeitpunkten eine signifikante Abweichung dar (paariger Student-t-Test). Hierbei war der Mittelwert MW zu jedem Zeitpunkt gut doppelt so hoch wie bei der unbetroffenen Hand. Die Nichtrisikogruppe zeigte zum ersten und zweiten Zeitpunkt signifikante Änderungen, am letzten Messtermin eine Annäherung, die keine Signifikanz mehr zuließ (paariger Student-t-Test). Im Vergleich zwischen den unbetroffenen Extremitäten der Risiko- und Nichtrisikogruppe war weder im Verlauf noch im direkten Vergleich zu den Untersuchungsterminen eine signifikante Wertabweichung erkennbar (paariger Student-t-Test).

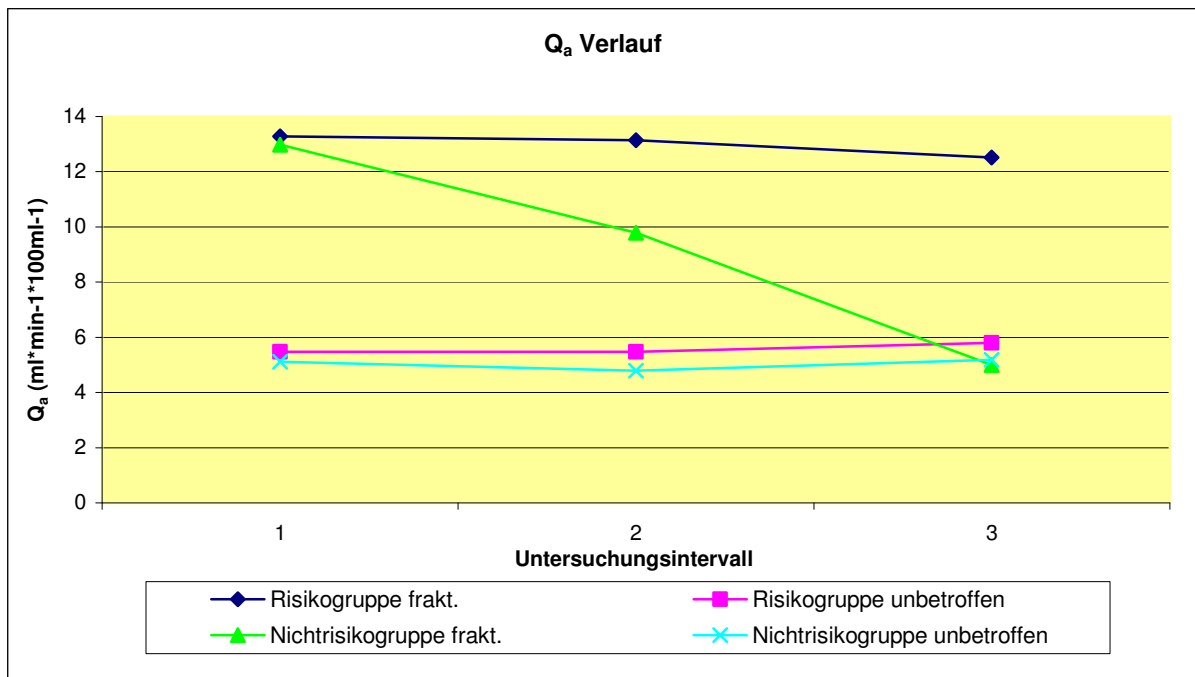
#### IV.3.3. Arterieller Bluteinstrom (Q<sub>a</sub>)

In der folgenden Tabelle (Tab. 12) ist der makrozirkulatorische Parameter Q<sub>a</sub> ( $\text{ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 100 \text{ ml}^{-1}$ ) aufgeführt, die Messung wurde zu jedem Untersuchungszeitpunkt an der betroffenen

und nicht betroffenen Extremität beider Gruppen durchgeführt. In Abb. 18 ist der Verlauf des  $Q_a$  ( $\text{ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 100 \text{ ml}^{-1}$ ) der Risiko- und Nichtrisikogruppe dargestellt.

$Q_a$ ( $\text{ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 100 \text{ ml}^{-1}$ )		1	2	3	
Risikogruppe	Fraktur	13,28 ± 1,4	13,14 ± 1,7	12,52 ± 1,5	n.s.
	Unbetroffen	5,47 ± 1,6	5,47 ± 1,7	5,8 ± 0,9	n.s.
Nichtrisikogruppe	Fraktur	12,98 ± 3,0	9,79 ± 3,2	5,0 ± 0,8	p < 0,001
	Unbetroffen	5,11 ± 1,3	4,97 ± 1,3	5,18 ± 1,4	n.s.
Δ Risikogr. frak. / Nichtrisikogr. frak.		n.s.	p < 0,001	P < 0,001	
Δ Risikogr. frak. / unbetroffen		p < 0,001	p < 0,001	P < 0,001	
Δ Nichtrisikogr. frak. / unbetroffen		p < 0,001	p < 0,001	n.s.	

**Tab.12.:**  $Q_a$  der Risiko- und Nichtrisikogruppe beider Extremitäten im Verlauf. Die Angaben sind in absoluten Zahlen, Mittelwert ( $\Delta$ ) und Standardabweichung (StAbw) geführt. Vergleiche wurden in jeder Gruppe im Verlauf und zwischen den Gruppen zu den jeweiligen Untersuchungszeitpunkten gewählt. Statistische Unterschiede wurden mittels Student-t-Test, One-way-ANOVA und Bonferroni-t-Test errechnet.



**Abb.18.:** Verlauf des  $Q_a$  ( $\text{ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 100 \text{ ml}^{-1}$ ) in Risiko- und Nichtrisikogruppe an frakturierter und nicht frakturierter Extremität im Untersuchungszeitraum

Die frakturierte Seite der Risikogruppe zeigte bei der Verlaufsbeobachtung einen annähernd gleichbleibenden erhöhten arteriellen Bluteinstrom  $Q_a$  ohne signifikante Veränderung innerhalb von 8 Wochen. Im Vergleich fiel der Bluteinstrom bei der frakturierten Seite der Nichtrisikogruppe signifikant ( $p < 0,001$ , One-way-ANOVA, Bonferroni-t-Test) über den Messzeitraum ab, sodass nach ca. 8 Wochen  $Q_a$  der unbetroffenen Extremität wieder angeglichen war. Im direkten Vergleich von  $Q_a$  der frakturierten Seite zwischen Risiko- und Nichtrisikogruppe konnte zum ersten Untersuchungszeitpunkt keine Signifikanz gezeigt werden, zu den beiden weiteren allerdings einen deutlich signifikanten Unterschied ( $p < 0,001$ , paariger Student-t-Test). Nach ca. 8 Wochen betrug in der Risikogruppe der Mittelwert MW an der betroffenen Hand noch  $24,74 \pm 2,9 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 100 \text{ ml}^{-1}$  ( $15,92 - 10,23 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 100 \text{ ml}^{-1}$ ), in der Nichtrisikogruppe nur noch  $15,8 \pm 1,9 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 100 \text{ ml}^{-1}$  ( $6,48 - 2,90 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 100 \text{ ml}^{-1}$ ). Innerhalb der Risikogruppe war zu jedem Untersuchungszeitpunkt der arterielle Flow zwischen frakturierter und nicht frakturierter Hand signifikant verändert ( $p < 0,001$ , paariger Student-t-Test), bei der Nichtrisikogruppe zeigte sich lediglich an den ersten beiden Messterminen eine Signifikanz hinsichtlich eines erhöhten  $Q_a$  ( $p < 0,001$ , paariger Student-t-Test). An den unbetroffenen Extremitäten konnte im Untersuchungsverlauf, als auch zu jedem Unterzeitpunkt in der Gegenüberstellung zwischen Risiko- und Nichtrisikogruppe keine signifikanten Abweichungen ermittelt werden (One-way-ANOVA, Bonferroni-t-Test, paariger Student-t-Test).

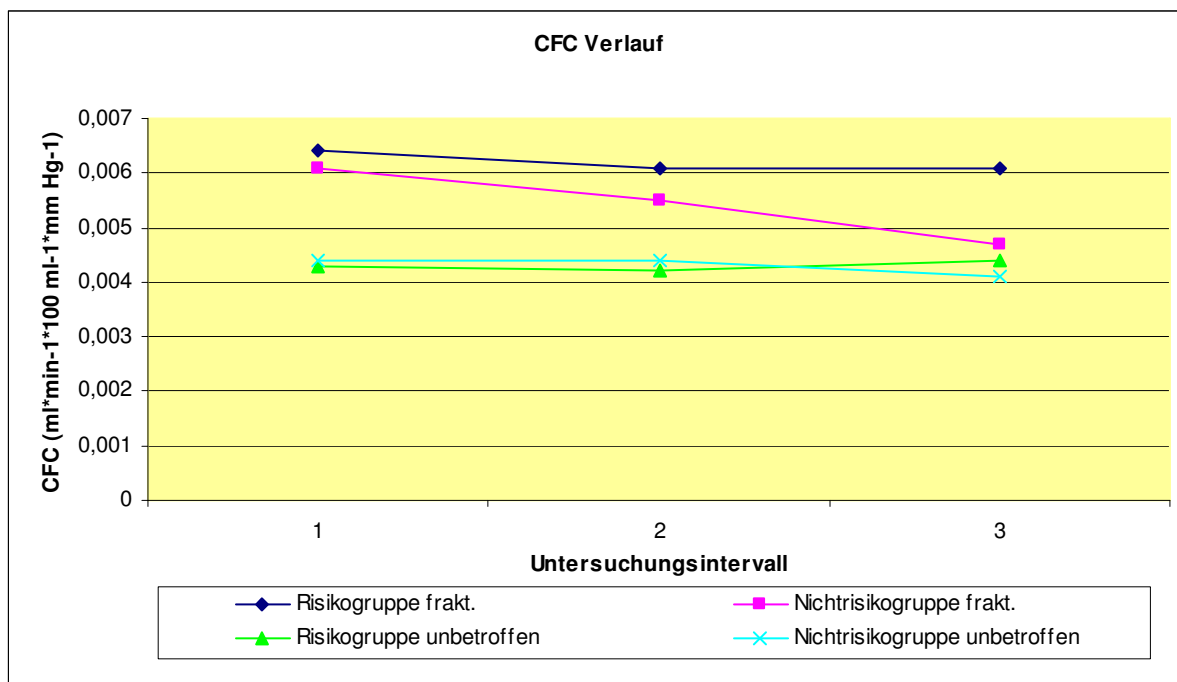
#### **IV.3.4. Kapilläre Filtrationskapazität (CFC)**

In Tabelle 13 ist der mikrozirkulatorische Parameter CFC ( $\text{ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 100 \text{ ml}^{-1} \cdot \text{mm Hg}^{-1}$ ) aufgeführt, die Messung an allen Untersuchungszeitpunkten an der betroffenen und nicht betroffenen Extremität beider Gruppen durchgeführt. Im folgenden Diagramm (Abb.19) ist der Verlauf der CFC ( $\text{ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 100 \text{ ml}^{-1} \cdot \text{mm Hg}^{-1}$ ) der Risiko- und Nichtrisikogruppe dargestellt.



<b>CFC</b> ( $\text{ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 100 \text{ ml}^{-1} \cdot \text{mm Hg}^{-1}$ )		1	2	3	
Risikogruppe	Fraktur	0,0064 ± 0,0004	0,0061 ± 0,0005	0,0061 ± 0,0004	n.s.
	Unbetroffen	0,0043 ± 0,0009	0,0042 ± 0,0007	0,0044 ± 0,0006	n.s.
Nichtrisikogruppe	Fraktur	0,0061 ± 0,0006	0,0055 ± 0,0007	0,0047 ± 0,0005	p < 0,001
	Unbetroffen	0,0044 ± 0,0006	0,0044 ± 0,0006	0,0041 ± 0,0007	n.s.
Δ Risikogr. frakt. / Nichtrisikogr. frakt.		n.s.	p = 0,004	p < 0,001	
Δ Risikogr. frakt. / unbetroffen		p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001	
Δ Normalgr. frakt. / unbetroffen		p < 0,001	p < 0,001	n.s.	

**Tab.13:** CFC der Risiko- und Nichtrisikogruppe beider Extremitäten im Verlauf. Die Angaben sind in absoluten Zahlen, Mittelwert ( $\Delta$ ) und Standardabweichung (StAbw) geführt. Vergleiche wurden in jeder Gruppe im Verlauf und zwischen den Gruppen zu den jeweiligen Untersuchungszeitpunkten gewählt. Statistische Unterschiede wurden mittels Student-t-Test, One-way-ANOVA und Bonferroni-t-Test errechnet.



**Abb.19.:** Verlauf des CFC ( $\text{ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 100 \text{ ml}^{-1} \cdot \text{mm Hg}^{-1}$ ) in der Risiko- und Nichtrisikogruppe an frakturierter und nicht frakturierter Extremität im Untersuchungszeitraum

In der Risikogruppe zeigte die Verlaufsbetrachtung eine sich nicht signifikant ändernde erhöhte kapillare Filtrationskapazität an der frakturierten Extremität. Im Vergleich fiel CFC auf der betroffenen Seite des Normalkollektivs signifikant ( $p < 0,001$ , One-way-ANOVA, Bonferroni-t-Test) über den Messzeitraum ab, sodass am Ende des Messzeitraumes CFC der

unbetroffenen Extremität wieder ohne signifikante Änderung angeglichen war. Im direkten Vergleich der CFC der frakturierten Seite zwischen Risiko- und Nichtrisikogruppe konnte zum ersten Untersuchungszeitpunkt keine Signifikanz gezeigt werden, nach 14 Tagen ein signifikanter Unterschied ( $p = 0,004$ , One-way-ANOVA, Bonferroni-t-Test) hinsichtlich einer abnehmenden CFC an der betroffenen Hand der Nichtrisikogruppe. Nach 8 Wochen war die CFC in der Nichtrisikogruppe deutlich signifikant vermindert. Nach dieser Zeit betrug in der Risikogruppe der Mittelwert an der betroffenen Hand noch  $0,0061 \pm 0,0004 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 100 \text{ ml}^{-1} \cdot \text{mm Hg}^{-1}$  ( $0,0068 - 0,0054 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 100 \text{ ml}^{-1} \cdot \text{mm Hg}^{-1}$ ), in der Normalgruppe nur noch  $0,0047 \pm 0,0005 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 100 \text{ ml}^{-1} \cdot \text{mm Hg}^{-1}$  ( $0,0056 - 0,0035 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 100 \text{ ml}^{-1} \cdot \text{mm Hg}^{-1}$ ). In der Risikogruppe war zu jedem Untersuchungszeitpunkt die kapillare Filtrationskapazität zwischen frakturierter und nicht frakturierter Hand signifikant verändert ( $p < 0,001$ , paariger Student-t-Test), bei der Nichtrisikogruppe war an den ersten beiden Messterminen eine Signifikanz hinsichtlich einer erhöhten CFC ( $p < 0,001$ , paariger Student-t-Test) zu messen, nach 8 Wochen war ein Angleich der CFC zur nicht betroffenen Seite festzustellen. An den unbetroffenen Extremitäten konnte im Untersuchungsverlauf, als auch zu jedem Unterzeitpunkt in der Gegenüberstellung zwischen Risiko- und Nichtrisikogruppe keine signifikanten Abweichungen ermittelt werden (One-way-ANOVA, Bonferroni-t-Test, paariger Student-t-Test).

#### **IV.3.5. Vaskuläre Complaine (C)**

In Tabelle 14 ist der nun letzte, mittels der Venenverschlußplethysmographie bestimmte mikrozirkulatorische Parameter C ( $\text{ml} \cdot \text{mmHg}^{-1} \cdot 10^{-2}$ ), aufgeführt. An den drei Untersuchungszeitpunkten wurde die Messung an beiden Extremitäten beider Gruppen durchgeführt. Im folgenden Diagramm (Abb.20) ist der Verlauf der C ( $\text{ml} \cdot \text{mmHg}^{-1} \cdot 10^{-2}$ ) der Risiko- und Nichtrisikogruppe anhand eines Kurvendiagramms dargestellt.

$\bar{C}$ ( $\text{ml} \cdot \text{mmHg}^{-1} \cdot 10^{-2}$ )		1	2	3	
Risikogruppe	Fraktur	$0,029 \pm 0,014$	$0,028 \pm 0,01$	$0,028 \pm 0,01$	n.s.
	Unbetroffen	$0,029 \pm 0,008$	$0,027 \pm 0,007$	$0,024 \pm 0,007$	n.s.
Nicht Risikogruppe	Fraktur	$0,03 \pm 0,01$	$0,03 \pm 0,01$	$0,029 \pm 0,01$	n.s.
	Unbetroffen	$0,029 \pm 0,01$	$0,03 \pm 0,01$	$0,029 \pm 0,01$	n.s.
$\Delta$ Risikok. frak. / Normalk. Frak.		n.s.	n.s.	n.s.	
$\Delta$ Risikok. frak. / gesund		n.s.	n.s.	n.s.	
$\Delta$ Normalk. frak. / gesund		n.s.	n.s.	n.s.	

Tab.13: C der Risiko- und Nicht Risikogruppe an beiden Extremitäten im Verlauf. Die Angaben sind in absoluten Zahlen, Mittelwert ( $\Delta$ ) und Standardabweichung (StAbw) geführt. Vergleiche wurden in jeder Gruppe im Verlauf und zwischen den Gruppen zu den jeweiligen Untersuchungszeitpunkten gewählt. Statistische Unterschiede wurden mittels Student-t-Test, One-way-ANOVA und Bonferroni-t-Test errechnet.

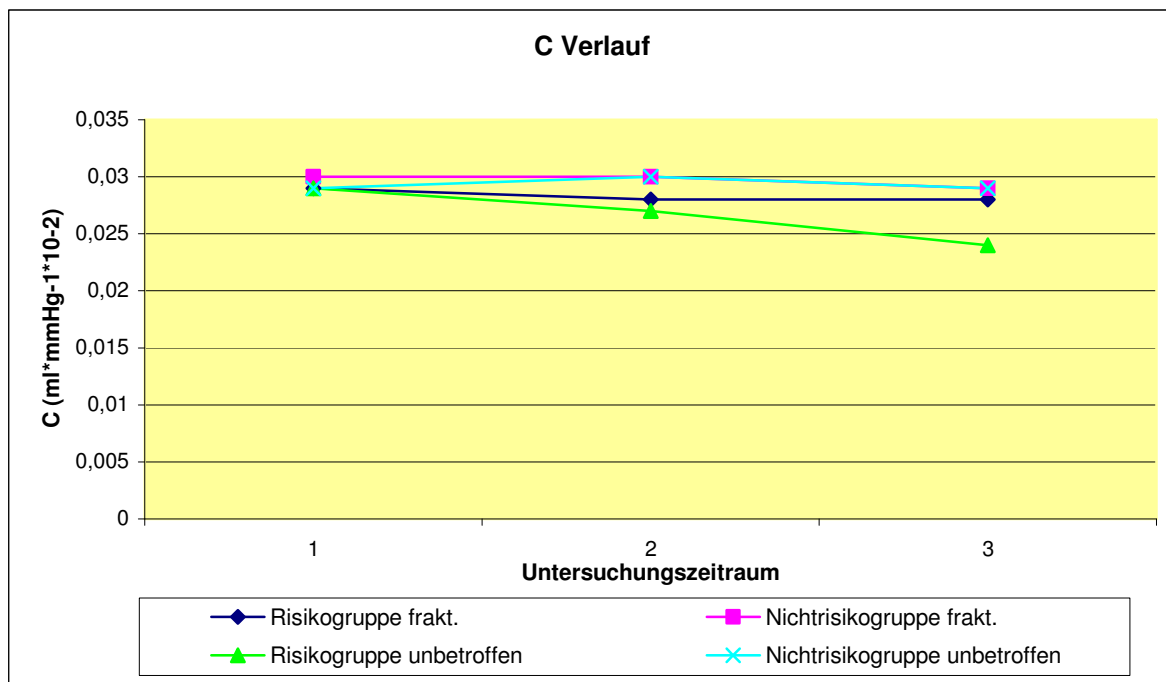


Abb.20.: Verlauf der vaskulären Compliance C ( $\text{ml} \cdot \text{mmHg}^{-1} \cdot 10^{-2}$ ) in Risiko- und Nicht Risikogruppe an frakturierter und nicht frakturierter Extremität im Untersuchungszeitraum

Bei der Messung des Parameters der vaskulären Compliance C ( $\text{ml} \cdot \text{mmHg}^{-1} \cdot 10^{-2}$ ) konnte weder im Verlauf noch im Vergleich zu den einzelnen Untersuchungszeitpunkten eine signifikante Abweichung zwischen frakturierten und gesunden Extremitäten gezeigt werden.

Die Gefäßstruktur scheint wohl von einer Fraktur, einem Eingriff oder einem möglichen CRPS I unbeeinträchtigt zu bleiben.

## ***V. Diskussion***

### **V.1. Definition und Diagnosestellung des CRPS I**

Das Krankheitsbild des CRPS I wurde schon vor über 100 Jahren beschrieben (96). Schon damals wurde erkannt, dass dieses Krankheitsbild eine folgenschwere Komplikation nach einer Verletzung oder einer Operation an den Extremitäten ist (130). Dem Symptomenkomplex wurde eine Vielzahl an Namen zugeordnet. Im Englischsprachigen Raum fand sich hauptsächlich der Begriff der „reflex sympathetic dystrophie“, im deutschsprachigen der Begriff der Sudeck'schen Atrophie und in französischsprachigen Ländern die Algodystrophie. Auch innerhalb der medizinischen Fachrichtungen wurden unterschiedliche Nomenklaturen verwendet. So wurde der Symptomenkomplex des CRPS I bei den Kardiologen als Postinfarktsklerodaktylie bezeichnet, die Anästhesisten wählten den Begriff des Pourfour du Petit syndrome und die Neurologen bezeichneten denselben als Babinsky-Froment sympathetic paralysis (130). Folge der Vielfalt der Namensgebung und der damit verbundenen Verwirrungen war immer wieder Streitpunkt von Diskussionen (5, 24, 49, 130). In einer 13 Jahre zurückliegenden Konferenz wurde der Begriff der RSD (reflex sympathetic dystrophie) und Kausalgie diskutiert und durch die dort geschaffene Bezeichnung des CRPS I und CRPS II revidiert. Nach den auf der Konferenz erarbeiteten neuesten Erkenntnissen ist das CRPS I (Complex regional pain syndrome Typ I) als ein Krankheitsbild zu sehen, welches sich nach einem initial schädigenden Ereignis entwickelt. Autonome Störungen wie ein generalisiertes Ödem, Hyperhydrosis und lokale Änderung der Sudomotoraktivität, motorische Störungen wie Kraftverlust, eingeschränkte Beweglichkeit der betroffenen Extremität und Tremor sowie sensible Auffälligkeiten wie Allodynie und Spontanschmerz sind dabei zu beobachten. Diese Symptome sind nicht auf eine Dermatome, bzw. Nervenversorgungsgebiet beschränkt. Das CRPS II sieht bei Diagnosestellung die gleiche Klinik vor, hierbei ist aber eine definitive Nervenläsion zu diagnostizieren (117). Definitionsgemäß sind alle anderen Ursachen, die zu einer ähnlichen klinischen Ausprägung führen können auszuschließen. Die Neudefinition der Begriffe CRPS I und II beinhaltet als wesentliches Kriterium die Schmerzkomponente. Diskutiert wird aber das Vorhandensein

einer schmerzfreien Heilentgleisung, die vorgeschlagene Nomenklatur eines CRDS „complex regional dysfunction system“ oder „complex regional painless syndrome“ hat bis dato keine Anerkennung gefunden (46, 83).

Ausgesprochene Probleme bereitet die Diagnosestellung in der Frühphase und in Abgrenzung zu einem physiologischen posttraumatischen Krankheitsbild. Die ausschließlich klinische Diagnosestellung ist aber aufgrund der Variabilität der Symptome schwierig. So kann das Hauptsymptom Schmerz bei ansonsten kompletten Symptomenkomplex fehlen (20, 24, 46, 130). Veldman beschrieb die Schmerzabstinenz bei 7% seiner CRPS I Patienten (130). Van den Beek zeigte, dass Temperaturdifferenzen und Dysästhesien von geringer diagnostischer Relevanz sind, da diese Symptome nicht regelhaft auftreten (58).

Eine weitere Problematik stellt die Differenzierung zum frühen posttraumatischen Krankheitsbild dar. Blumberg und Safran beschrieben Entzündungszeichen mit Ödembildung bei Frakturen oder deren operativen Versorgung (20, 107). Zudem sind manchmal auch trophische Änderungen wie ein vermehrtes Haarwachstum an der lädierten Extremität zu finden (103). Birklein et al. konnte zeigen, dass in Abgrenzung zum posttraumatischen Krankheitsbild motorische Dysfunktionen, trophische Veränderungen und ein vermehrtes Schwitzen die Differenzierung ermöglichen. Schwellung, Hauttemperatur-erhöhung und Schmerzen seien dagegen nicht zur Differenzierung zwischen CRPS I und posttraumatischem Zustand einsetzbar (16). Diese Aussage wurde von Field et al. bestätigt (50).

In unserer Studie wurde auf apparative Vorausdiagnostik wegen mangelnder Sensitivität und Spezifität vor allem im Frühstadium verzichtet (41, 60, 109, 122). Röntgenologische Veränderungen sind erst nach einer Latenzzeit von einigen Wochen zu erkennen (45). Das Vorhandensein einer Osteoporose an der betroffenen Extremität als Diagnosekriterium führte bereits bei 70% der Patienten zu einem Ausschluss aus der Studie (130). Die 3-Phasen-Skelettszintigraphie und Kernspintomographie bereiten in der Unterscheidung bei einem früh posttraumatischen oder infektiösen Krankheitsbildes erhebliche Probleme (84, 117). Die herausragende Bedeutung der klinischen Untersuchung als Diagnosekriterium wurde in vielen Literaturstellen gewürdigt (16, 19, 20, 23, 60, 130).

Die Verdachtsdiagnose auf die Entwicklung eines CRPS I wurde von uns anhand modifizierter Brühlkriterien festgelegt (29, 117). Da die Brühl- und IASP-Kriterien nicht zur Frühdiagnostik geeignet sind, mussten diese für unsere 3 Untersuchungstermine modifiziert werden (60). Die Einteilung in Risiko- und Nichtrisikogruppe konnte aufgrund der Kriterien zurückblickend klar erfolgen. Da sich in der Literatur in der frühposttraumatischen Phase häufig zu hohe CRPS I-Inzidenzen finden, die sich im weiteren Verlauf deutlich relativieren,

wurde in der vorliegenden Untersuchung bewusst die Bezeichnung Risikogruppe gewählt (60). Es wurde auf das Vorhandensein von sensiblen, motorischen und autonomen Störungen zu jedem Untersuchungszeitpunkt und im Verlauf Wert gelegt und damit die Einteilung in die zutreffende Gruppe formuliert. Trophischen Veränderungen wurde eine geringere Relevanz beigemessen, da diese meist erst im chronischen Krankheitsverlauf markant werden (7, 57, 75). Auf die in der Literatur auffindbaren vielfältigen Möglichkeiten der Subgruppierung und Stadieneinteilung wurde ebenso bewusst verzichtet (118, 120, 130).

## **V.2. Untersuchungsbogen**

Der Untersuchungsbogen enthält die Initialen des Patienten, das Alter, Geschlecht und die Seite der betroffenen Extremität. Zusätzlich wurden das Untersuchungsdatum und die Technik der operativen Versorgung festgehalten. Die Dokumentation der klinischen Symptomatik beschränkte sich ausschließlich auf nichtapparative Untersuchungsverfahren, diese Art der Methode findet auch in der Literatur Zustimmung (130).

Störungen der Motorik wurden anhand der aktiven und passiven Beweglichkeit des Handgelenkes und der Fingergelenke festgehalten. Dieses Verfahren ist auch in der Literatur ein gängiges Verfahren (20, 24, 25).

Bei den sensiblen Störungen wurde die Schmerzintensität verwertet, dieses anhand einer visuellen Analogskala (0 – 10). Die Nutzung dieser Methode ist einfach durchführbar und für die Verlaufsbeobachtung gut einsetzbar. Dieses Verfahren findet sich in der Literatur als etablierte Schmerzeinstufung wieder (20, 56). Die Option der prinzipiell aussagekräftigeren Dolorimetrie (Untersuchung der Druckschmerzhaftigkeit von Körperpunkten) ist aufwendiger und bei Patienten mit Gips oder Verbänden nur schwer durchführbar (7, 85).

Die Beurteilung des Ödems wurde rein subjektiv durchgeführt. Es wurde eine 4-Stufeneinteilung vorgenommen, angefangen von Ödemabstinenz bis zum generalisierten Ödem. Die Beurteilung im Verlauf und zwischen den einzelnen Patienten ist aufgrund desselben Untersuchers während der gesamten Studie nur bedingt eingeschränkt. Eine Messung des Handvolumens im Wasserbad war aufgrund der postoperativen Situation, z.B. wegen einer möglichen Infektgefahr nicht möglich (6). Weitere Verfahren wie die Bestimmung der Hautdicke mittels Tasterzirkel oder die Messung des Fingerumfanges mittels Arthrocircometer könnten prinzipiell bei der Bestimmung der seitendifferenten Schwellung von Vorteil sein (6, 85).

Zur Aussage einer Temperaturänderung im Seitenvergleich wurde ebenfalls rein subjektiv durch Befühlen beider Hände gearbeitet. Dies war aufgrund der Einteilung in wärmere bzw.

kältere Extremität ausreichend. Bei der Notwendigkeit quantitativer Aussagen ist die Benützung eines Hautthermometers oder bei einer präziseren Aussagenotwendigkeit eine Infrarot-Thermokamera einsetzbar (6, 7, 133).

Ein Problem der Diagnosestellung anhand der klinischen Untersuchung stellt eine divergente Gewichtung einzelner klinische Symptome dar. Blumberg wichtet ein vorliegendes Ödem mit einem dreifachen Punktwert im Vergleich zu einer seitendifferenten Hyperhidrosis. Dies ist laut Birklein et al. im Vergleich zum posttraumatischen Krankheitsbild unbrauchbar (16, 24). Gibbons stellte 10 Kriterien auf, wobei jedem Kriterium 1 Punkt zugewiesen wurde. Bei  $\geq 5$  Punkten sei die Diagnose eine CRPS I wahrscheinlich (57). Da aber unter anderem radiologische Kriterien mit einfließen, die bekanntermaßen erst im späten Verlauf in Erscheinung treten (45) und Blockaden des sympathischen Nervensystems, die zum einen in dieser Studie nicht durchgeführt wurde und zum anderen auch nur eine bedingte Aussagekraft besitzt (21, 130) wurde auf die Verwendung eines solchen Score-Systems verzichtet.

### **V.3. Krankengut**

Von den 44 prospektiv untersuchten Patienten mit distaler Radiusfraktur konnten retrospektiv 13 Patienten herausgefiltert werden, bei welchen der Heilungsverlauf im frühen postoperativen Stadium auffällig war. Da es häufig problematisch ist, den postoperativen Heilungsverlauf von der Entwicklung eines CRPS I zu unterscheiden (16, 29, 103, 107), haben wir uns dazu entschieden, diese Gruppe entsprechen von uns modifizierter CRPS I - Diagnosekriterien als Risikogruppe abzugrenzen. Nur aus dieser Risikogruppe konnte bei 5 Patienten die Diagnose eines CRPS I ein halbes Jahr nach Fraktur anhand der unveränderten Kriterien nach Bruhl gestellt werden. Deshalb stellte sich die Namensgebung für uns als gerechtfertigt dar. Eine weitere Unterteilung der Risikogruppe in - bei denen Patienten 6 Monate nach Fraktur ein CRPS I nach unveränderten Kriterien und solche bei denen bis dahin nach selbigen Kriterien kein CRPS I diagnostiziert werden konnte, wurde aufgrund zu geringer Gruppengröße und damit fehlender statistischer Aussagekraft unterlassen.

Das deutliche Überwiegen des weiblichen Geschlechts in der Risikogruppe von 77% deckt sich zum Teil mit anderen Studien (13, 100, 130). Atkins konnte die Dominanz des weiblichen Geschlechts bei 60 Patienten mit der Diagnose einer distalen Radiusfraktur dagegen nicht bestätigen (7). Das Durchschnittsalter von 61 Jahren lag etwas über dem Alter von CRPS I Patienten in anderen Studien. So lag bei Veldman et al. unter 827 Patienten das durchschnittliche Alter bei 42 Jahren, Rothkirch gab 48 Jahre an und Plewes konnte ein Durchschnittsalter von 58 Jahren ermitteln (100, 105, 130). In der Literatur liegt der Anteil an

Patienten, die in der Frühphase Hinweise auf ein CRPS I bieten zwischen 10% - 17%, in unserer Studie konnten wir einen mehr als doppelt so hohen Anteil von 30% zeigen (21, 60). Die Anzahl an Patienten mit einem anhand der Brühl-Kriterien diagnostiziertem CRPS I lag bei uns bei 11%, dies steht mit den CRPS I-Inzidenzen anderer Studien in Einklang (16,60). Es zeigten sich also keine gravierenden Abweichungen von den Literaturangaben, aufgrund der Risikogruppengröße von 13 Patienten können letztlich aber keine statistisch haltbaren epidemiologischen Aussagen zugelassen werden.

Als Krankengut wurden Patienten mit einer operativ versorgten frischen distalen Radiusfraktur gewählt, da diese ein typisches Risikokollektiv für die Entwicklung eines CRPS I darstellen (5, 6, 7, 50, 100). Zu den Messterminen wurde die übliche postoperative Nachsorge wie z.B. Röntgenkontrollen, Wundkontrollen einschließlich Verbandswechsel und bei Bedarf Entfernen des Hautnahtmaterial mitdurchgeführt, so dass die Messungen keinen zusätzlichen terminlichen Aufwand für die Patienten bedeuteten. Die Einteilung in Nichtrisiko- und Risikogruppe wurde anhand der zur Frühdiagnostik erforderlicher Weise modifizierten Brühl-Kriterien vorgenommen (29, 117). Die Korrelation der Entwicklung eines CRPS I zwischen Grad des Traumas wird in der Literatur kontrovers beschrieben. Beschrieben wurde ein umgekehrtes Verhältnis zwischen Schwere der Verletzung und Entstehung eines CRPS I (5). Im Gegensatz dazu spielt die Dislokation, Trümmerzone und Begleitfrakturen der distalen Radiusfraktur laut Zollinger und Lidström eine entscheidende Rolle (88, 138). Die Auswirkung einer Reposition wird ebenso kontrovers diskutiert (14). In der Literatur gibt es noch keine Studie, die sowohl Reposition, als auch die Frakturdislokation in Bezug auf die Genese eines CRPS I unabhängig voneinander auswertet. In Anlehnung an die einzige prospektive Studie von Atkins et al., in der keinerlei Zusammenhang zwischen Traumaschwere, Repositionsversuchen oder weitere auslösende Mechanismen zu finden war (7), haben wir uns entschieden, diese Aspekte nicht in unsere Studie einfließen zu lassen.

#### **V.4. Klinische Untersuchung**

Die klinische Untersuchung wurde anhand des motorischen, sensiblen und autonomen Beschwerdebild vorgenommen. Eine Einteilung in akutes, dystrophes und atrophes Stadium ist zum einen mittlerweile überholt, zum anderen zur ausschließlichen Beurteilung der Frühphase nicht sinnvoll einsetzbar (118, 120, 122).

Zur Darstellung des Schmerzniveaus wurde die visuelle Analogskala verwendet. Der Schmerzgrad als Diagnostikum für die Genese eines CRPS I war bereits in der ersten postoperativen Untersuchung im Vergleich Risikogruppe vs. Nichtrisikogruppe im Median



erhöht ( $5,3 \pm 1,5$  vs.  $3,0 \pm 1,5$ ). Während der Untersuchungsintervalle blieb der Schmerzmedian in Gegenüberstellung zur Nichtrisikogruppe stets signifikant erhöht. In der Literatur beschriebene CRPS I Patienten ohne Schmerz konnten wir in unserer Untersuchung nicht zeigen (7, 130). Boas et al. widerlegte die Theorie eines schmerzfreien CRPS I und bezeichnete den Schmerz als eine *conditio sine qua non* für das Vorliegen eines CRPS I (46). Unterscheidet sich die durchschnittliche Schmerzstärke im ersten Untersuchungsintervall noch um 2,3 Punkte, so war nach 8 Wochen die Differenz unter Rückläufigkeit der Schmerzen in beiden Gruppen bereits auf 3,1 Punkte angestiegen. Die auch in der Risikogruppe tendenziell abnehmende Schmerzintensität kann natürlich auch mit der Frakturheilung und Regeneration der Weichteile zu tun haben. Die signifikant höhere Schmerzintensität bleibt jedoch, wie oben beschrieben, stets bestehen. Ihre Differenz zueinander nimmt gegen Ende der Messtermine sogar zu. In der Literatur werden der Frühphase des CRPS I höhere Schmerzniveaus zugeschrieben (5, 7, 45). Birklein et al jedoch beschrieb den Schmerz als Diagnostikum in der Frühphase zur Abgrenzung eines CRPS I als unspezifisch und damit letztlich nicht verwertbar (16). Ebenso kritisiert auch Atkins et al. den Schmerz als sicheren Anhalt für eine CRPS I zu werten, da dieser bei noch nicht vollzogener Frakturkonsolidierung meist immer noch vorhanden ist (6, 7). Fields et al konnte wiederum in einer Studie zeigen, dass 12 Wochen nach Trauma 44% der Patienten über Schmerzen klagten, die nicht durch die Fraktur erklärt werden konnten. Eine tatsächliche CRPS I-Inzidenz fand sich aber im Verlauf nur bei 27% (51). Ähnliche Problematiken finden sich häufiger in den Literaturstellen (60). In unserer Studie zeigt sich im Gegensatz dazu bei noch nicht konsolidierter Fraktur nach zwei Wochen ein 2,3-fach erhöhtes Schmerzniveau in der Risikogruppe im Vergleich zur Nichtrisikogruppe. Das typische Schmerzcharakteristikum eines CRPS I Patienten ist der in der Literatur häufig beschriebene tiefe diffuse Schmerz, der mit dem ursprünglich auslösenden Ereignisses nicht korrelierbar ist (21, 74). Diese Abgrenzung war in unserer Studie nicht zu sehen, lediglich die Intensität des Schmerzes war bei der Risikogruppe ausgeprägter. Über die orthostatische Schmerzkomponente (15) konnte keine Aussage gemacht werden, da die Patienten nach Frakturversorgung zur Elevation des Armes angehalten waren. Bei Absenkung der Extremität kam es in beiden Gruppen zu einer Zunahme der Schmerzen.

Über Parästhesien berichteten in der ersten postoperativen Phase zunächst 92%, im weiteren Verlauf war ein Rückgang auf 54% in der Risikogruppe zu verzeichnen. Hier berichteten 23 Patienten (74%) zur ersten Untersuchung und ein Patient (3%) nach einem halben Jahr über Parästhesien. Zu kritisieren ist, dass die Parästhesien nicht weiter aufgeschlüsselt wurden.

Veldman beschreibt ein häufiges Vorkommen von Allodynie und Hyperpathie (130), nach Blumberg sind diese Dysästhesieformen eher selten zu finden (24). In anderen Studien findet das Auftreten von Parästhesien überhaupt keine Beachtung (56, 57).

Als weiterer klinischer Parameter galt die Temperaturdifferenz im Seitenvergleich. Holzer et al. sieht in der posttraumatisch bedingten Hauttemperatur ein Resultat aus freigesetzten Entzündungsmediatoren mit folgender Vasodilatation (16). Bei CRPS I-Patienten hingegen könnte die für die Hauttemperaturerhöhung verantwortliche Inhibierung der sympathisch regulierten Vasokonstriktion Grundlage sein (2). Blumberg und Bruehl unterstrichen die Wertigkeit der Temperaturdifferenzmessung als wichtiges diagnostisches Tool (20, 28). Harden fügte unterstützend eine Mehrbeachtung der vasomotorischen Anzeichen zur Verbesserung der IASP-Kriterien hinzu (64). Sherman hingegen kritisierte die schlechte Reproduzierbarkeit zu unterschiedlichen Messzeitpunkten (115). Low und Gibbons beschrieben eine Temperaturdifferenz von  $> 1^\circ$  als verwertbar, an den Extremitäten sogar erst eine Verwertbarkeit ab einer Differenz von  $> 2^\circ$  (90). Aus diesem Grund haben wir uns für die einfache Methode des Fühlens eines Temperaturunterschiedes ohne technischen Aufwand entschieden. Zu den ersten beiden Untersuchungszeitpunkten waren in beiden Gruppen Temperaturdifferenzen zur gesunden Extremität nachzuweisen, dieses deckt sich mit der Studie von Birklein et al. (16). In den ersten zwei Wochen ist eine Verwertbarkeit des Temperaturunterschiedes als unsicher anzusehen. Nach 8 Wochen zeigte die Nichtrisikogruppe keine Temperaturdifferenzen mehr, in der Risikogruppe war weiterhin bei 46% der Patienten die betroffene Extremität kühler, ebenso bei 46% überwärmt. Eine klare Mehrzahl an überwärmten Extremitäten in einer Studie von Veldman et al. konnte nicht bestätigt werden (130). Aufgrund der geringen Gruppengröße sind aber auch hier keine epidemiologischen Aussagen möglich. Die Bestimmung der Temperaturdifferenz zur Frühdiagnostik wird in der Literatur abgelehnt, unserer Meinung nach kann nach 8 Wochen durchaus der palpatorisch ermittelte Temperaturunterschied ohne technischen Aufwand als Diagnostikum in Verbindung mit den weiteren Brühlkriterien verwertet werden.

Als weiterer Ausdruck einer autonomen Störung wurde nach einer Ödembildung gefahndet. Die Ödembildung wurde rein subjektiv bewertet. Auf die Häufigkeit der Bildung eines generalisierten Ödems wird in der Literatur zur Diagnosefindung großen Wert beigelegt (20, 112, 130). In unserer Studie war von Beginn an die Ausprägung des Ödems in der Risikogruppe erhöht, nach einem halben Jahr der Unterschied immer noch deutlich. In der Nichtrisikogruppe war zu keiner Zeit ein generalisiertes Ödem nachweisbar. Die Möglichkeit der Fehlinterpretation eines distal auftretenden generalisiertem Ödems wird in der Gipsanlage

mit folgender Immobilisation und damit dem Ausfall der Muskel-Venenpumpe gesehen, dieser Mechanismus aber von Blumberg kritisiert (20). Birklein konnte sowohl an CRPS I-Patienten als auch an Patienten mit distaler Radiusfraktur sieben Tage posttraumatisch eine hohe Inzidenz an Ödembildung zeigen, wobei auf die Ödemausprägung nicht eingegangen wurde (16). Nach Gradl ist erst 16 Wochen nach Trauma das Diagnosekriterium Ödemausprägung ein sicherer klinischer Parameter zur CRPS I-Diagnostik (60). Bei einer niedrigen Sensitivität und hohen Spezifität wurde im frühen posttraumatischen Zustandsbild das Ödem als unsicherer Diagnoseparameter dargestellt. Mit 62 % der Patienten mit einem ausgeprägtem Ödem nach 8 Wochen deckt sich die Zahl mit der Studie von Veldman an 826 CRPS I-Patienten (130). Ein Rückgang des Ödemausmaßes in der Risikogruppe im Verlauf kann mit der Dauer des Krankheitsverlauf zu tun haben (7, 100, 130). Unterschiede in den Prozentangaben der Ödemausprägung und des Ödembestehens können im Zeitpunkt des Untersuchens und der subjektiven Bewertung des Untersuchers liegen.

Eine Differenzierung des Hautkolorits in der Risikogruppe war bereits zum zweiten Untersuchungstermin nach 14 Tagen deutlich von der Nichtrisikogruppe abweichend. Hingegen Angaben in der Literatur fanden wir in der Nichtrisikogruppe keine Inzidenz an zyanotischer Haut an der betroffenen Extremität (16). Die Änderung der Hautfarbe, nach 2 Wochen bei 92%, nach 8 Wochen bei 85% und nach ca. 6 Monaten immer noch bei 45% deckt sich mit Angaben in der Literatur (130). Ebenso ähnelte auch die Veränderung der Sudomotoraktivität den Literaturangaben (130). Trophische Störungen als Spät diagnostikum waren nach 8 Wochen in der Risikogruppe erstmals bei einem der Patienten (8%) zu beobachten, ein Anstieg nach einem halben Jahr auf 23 % zu verzeichnen. Das vermehrte Auftreten trophischer Störungen im Verlauf spiegelt dieses Symptom als Spät diagnostikum in der Literatur wieder (19, 83, 130). Zur Frühdiagnostik in Abgrenzung zum normalen posttraumatischen Krankheitsbild erscheinen uns die Veränderungen des Hautkolorits als durchaus anwendbar, trophische Störungen als nicht verwendbar.

Motorische Störungen fanden sich sowohl in der Risiko- als auch in der Nichtrisikogruppe während des gesamten Untersuchungszeitraumes häufig. Da wir auf die Beweglichkeit des Handgelenkes und der Fingerbeweglichkeit Wert gelegt haben, ist die Aussagekraft bei frisch operierten Patienten sicherlich eingeschränkt und hauptsächlich von der Art der operativen Versorgung abhängig. Trotzdem zeigt die Risikogruppe im Verlauf eine im Vergleich zur Nichtrisikogruppe verminderte AROM. Die Werte der Risikogruppe nach 2 und 8 Wochen (2,4 und 2,0) decken sich mit Angaben in der Literatur (112). Eine funktionelle Beeinträchtigung findet sich in der Literatur von weiteren Autoren bestätigt (100, 101, 120).

Die motorische Beeinträchtigung als Diagnosekriterium zur Differenzierung des posttraumatischen Krankheitsbildes wurde von Gradl et al. erst nach 16 Wochen als sinnvoll erachtet, Birklein beschrieb die Möglichkeit einer früheren Unterscheidung (16, 60). Unserer Meinung nach ist die motorische Funktionalität frühestens nach 8 Wochen ein sinnvolles Unterscheidungskriterium zur Differenzierung eines CRPS I vs. posttraumatischen Zustandsbildes, da zu diesem Zeitpunkt das Handgelenk hinsichtlich der erlaubten bzw. operationstechnisch möglichen Bewegungsausmaße im Normalfall freigegeben ist.

### **V.5. Methodik der Venenverschlußplethysmographie**

Die Verwendung der Venenverschlußplethysmographie als sichere Untersuchungsmöglichkeit zur Darstellung von Veränderungen im Bereich der Makro- und Mikrozirkulation findet sich in vielen Studien als etabliertes Verfahren wieder (31, 32, 33, 35, 112). Die Ergebnisse sind insbesondere an Lokalisationen mit einem ausgedehnten Netz an arteriovenösen Gefäßgeflechten als zuverlässig zu werten. Die Zuverlässigkeit dieser Untersuchung wurde durch unsere Studie noch mal gezeigt. Hierbei waren die gemessenen bzw. berechneten Parameter an den unbetroffenen Armen beider Gruppen gleich bei geringer Standardabweichung. Unterschiede zu vorhergehenden Studien nicht frakturierter Extremitäten konnten nicht verzeichnet werden (112).

Die Methode der Venenverschlußplethysmographie zeichnet sich als nicht-invasive sensitive Untersuchungsmöglichkeit mikro- und makrozirkulatorischer Parameter aus. Hierbei können der makrozirkulatorische arterielle Bluteinstrom ( $Q_a$ ) und der Druck im venösen Gefäßsystem ( $P_v$ ) und im Bereich der Mikrozirkulation der isovolumetrische Druck ( $P_{vi}$ ), die kapillare Filtrationskapazität (CFC) und die Complaine der Gefäße (C) als absolute Werte dargestellt werden. Der Einsatzbereich sind ausschließlich die Extremitäten, die Werte sind zum Großteil auf das Gefäßnetz der Haut und der Muskulatur zu beziehen. 1993 gelang es Gamble, die von Whitney entwickelte Technik der MSG-Plethysmographie zu verbessern und die gemessenen Parameter in Absolutwerten wiederzugeben.

Der in dieser Studie verwendete Apparat der Firma Domed (Filtrass2001) wurde schon in anderen Studien verwendet (31, 32, 33, 112). Ein Problem dieser Untersuchungsmethode stellt der Zeitaufwand dar. Während einer Zeitspanne von 40 Minuten muss der Patient die Extremität in völliger Ruhe halten um verwertbare Ergebnisse zu erzielen. Um dem Patienten ausreichend Ruhe zu verschaffen, konnte sich dieser vor Beginn der Untersuchung auf einer Liege entspannen. Aufgrund der Untersuchungslänge und Anforderungen an den Patienten setzt die Technik einen Patienten mit Complaine voraus, in anderen Fällen wäre eventuell

eine Sedierung notwendig. Da eine ausreichende Filtration nur bei hohen Cuff-Drücken gegeben ist und diese nahe dem diastolischen Blutdruck liegen müssen, kann der Filtrationskoeffizient  $K_f$  bei hohem isovolumetrischen Druck und niedrigem diastolischem Druck nicht exakt bestimmt werden (32). Die Gefahr des einsetzenden veno-arteriellen Reflexes mit folgendem vermindertem Bluteinstrom als Resultat einer venösen Stauung wurde mit langsam ansteigenden Drücken umgangen, somit wurde diese Fehlermöglichkeit ausgeschlossen (54). Eine weitere Fehlerquelle betrifft die Reibung des Nylonbandes und des „inductive transducers“. Durch Ölen des Fadens vor jeder Messung und einer „no touch“ Kalibrierung, bei der das Meßsystem neben der Vorspannung auch eine eventuell vorhandene Reibung überprüft tritt diese Fehlerquelle in den Hintergrund.

Bei unserem Patientenkollektiv waren alle Messungen durch die Patienten auch bei vorhandenen Ruheschmerzen tolerabel. Gips und Verbände wurden vor der Messung abgenommen, danach wieder angelegt. Es gibt bis dato keine Studien, die belegen, dass ein liegender Fixateur externe die Messung beeinflusst. Bei unseren mit Fixateur versorgten Patienten waren die Werte im Rahmen der Gruppen von den anderen Osteosynthesen nicht abweichend. Diese einfach durchzuführende nicht-invasive Methode stellte sich für uns als eine gute Möglichkeit heraus, an postoperativen und schmerzgeplagten Patienten Aussagen über die Makro- und Mikrozirkulation zu machen. Komplikationen konnten keine beobachtet werden, die auf die Methode zurückzuführen waren. Die Qualität der registrierten Kurven war ganz entscheidend von der Compliance der Patienten abhängig, da schon diskrete Zuckungen der Muskulatur zu erheblichen Artefakten und damit zu Schwierigkeiten bei der Auswertung führten.

## **V.6. Arterieller Blutfluss ( $Q_a$ )**

Im Rahmen der frisch operierten Phase war ein erhöhter Blutfluss in beiden Gruppen zu erwarten, da es direkt posttraumatisch bzw. postoperativ durch Mediatoren zu einer Vasodilatation und Eröffnung arterio-venöser Shunts kommt (16, 10). Bereits nach 2 Wochen zeigte sich im Vergleich zur Nichtrisikogruppe eine signifikant erhöhte arterielle Durchblutung, die nach 8 Wochen immer noch idem war. Hinsichtlich des Heilungsverlaufes in der Nichtrisikogruppe haben sich die Werte nach 8 Wochen der unbetroffenen Extremität wieder angeglichen, was der Dauer einer komplikationslosen Frakturkonsolidierung entspricht. Die Korrelation zwischen erhöhter Hauttemperatur und Durchblutung wurde nicht bestimmt, da mittels Venenverschlußplethysmographie hauptsächlich die muskuläre Durchblutung bestimmt wird. Mittels radiologischer Technik konnte an Extremitäten von

CRPS I Erkrankten vermehrt arterio-venöses Shunting gezeigt werden (93). Aus diesem Grund ist zu vermuten, dass der anhaltend erhöhte arterielle Bluteinstrom auf persistierend eröffnete Gefäßkurzschlüsse an der betroffenen Extremität zurückzuführen ist. Insbesondere in der Frühphase der Erkrankung wird von einer erhöhten Durchblutung ausgegangen (86). Die Werte der Risikogruppe mit Anhalt für die Genese eines CRPS I decken sich mit Angaben in der Literatur (112).

### **V.7. Venöser Druck ( $P_v$ )**

Die erhöhten venösen Drucke am ersten Untersuchungstermin überraschen nicht, da posttraumatische Lymphgefäßdestruktionen und Entzündungsmediatoren zu einer Überforderung des venösen Abflusses führen (121). Ein Rückgang des venösen Druckes in der betroffenen Extremität der Nichtrisikogruppe ist zum einen wohl auf eine Regeneration der Strukturen im Frakturgebiet zum anderen der Aktivierung der Muskelpumpe nach Entfernung eines eventuell angelegten Gipses zurückzuführen. Der signifikant anhaltende erhöhte venöse Druck in der Risikogruppe findet sich in der Literatur an CRPS I Patienten wieder (112). Die Drucke am unbetroffenen Arm beider Gruppen finden sich in der Literatur durch invasive Messungen bestätigt (33, 112). Unklar bleibt weiterhin, ob der erhöhte venöse Druck für die Ödemgenese verantwortlich ist. Auckland beschreibt eine Ödembildung bei bestehendem chronisch erhöhtem venösem Druck (8). Da aber in der Frühphase nicht von einem chronisch erhöhten  $P_v$  zu sprechen ist, bleibt diese Theorie im Rahmen des CRPS I zu diskutieren. Weiterhin bleibt unklar, ob der erhöhte venöse Druck eine Folge der erhöhten arteriellen Durchblutung ist, der Vergleich mit der Nichtrisikogruppe legt aber diese Vermutung nahe.

### **V.8. Isovolumetrischer Druck ( $P_{vi}$ )**

Der isovolumetrische Druck  $P_{vi}$  beschreibt das Zusammenspiel von onkotischen und hydrostatischen Drücken auf Ebene der Mikrozirkulation.  $P_{vi}$  beschreibt den notwendigen Druck, der aufgebracht werden muss, um eine Netto-Flüssigkeitsfiltration in das Gewebe hervorzurufen. Möglich erscheint uns in der Risikogruppe eine Erhöhung des onkotischen Druckes, diese Vermutung findet sich auch in anderen Studien (112). Der ebenfalls in der Akutphase erhöhte isovolumetrische Druck in der Nichtrisikogruppe lässt an eine traumatisch bedingte gesteigerte Leukozyten-Endothel-Interaktion denken, die zu einer verminderten Perfusion des Kapillarbettes führt. Diese Beobachtung wurde von Szczesny et al. mittels Intravitalmikroskopie visualisiert (121). Folge des erhöhten onkotischen Druckes ist ein

erhöhter  $P_{vi}$ , um eine Filtration ins Gewebe zu erzeugen. Untersuchungen an Sepsispatienten zeigten einen massiv erhöhten  $P_{vi}$  als Ausdruck einer inhomogenen Perfusion und folgend Ausbildung funktioneller Shunts (34, 35). Der lineare Rückgang des isovolumetrischen Druckes in der Nichtrisikogruppe lässt bei der Risikogruppe an ein ähnliches Geschehen denken, basierend auf persistierenden Shunts. Die gesteigerte arterielle Durchblutung kann Folge einer ungleichen Durchblutung der betroffenen Areale ähnlich den Beobachtungen bei einem septischen Geschehen sein. Jan et al. beschrieb klinische und pathophysiologische Gemeinsamkeiten im Vergleich SIRS vs. CRPS I (58).

### **V.9. Kapillare Filtrationskapazität (CFC)**

Die von der kapillaren Filtrationskapazität beschriebene Flüssigkeitsfiltration in die Peripherie war wie schon in Studien bei CRPS I-Patienten im Vergleich zur unbetroffenen Extremität signifikant erhöht (112). Die Nichtrisikogruppe zeigte ebenfalls zum ersten Untersuchungstermin eine erhöhte CFC, im Verlauf diese aber sukzessive abnehmend. Nach 8 Wochen hat sich auch dieser Parameter der nicht frakturierten Extremität wieder angeglichen. Eine gesteigerte kapillare Filtrationskapazität kann anhand der Starling'schen Gleichung ihre Ursache in einer vergrößerten Filtrationsoberfläche, einer gesteigerten Permeabilität für Wasser oder einer dysregulierten Pufferkapazität zum Erhalt des Extrazellulärvolumens haben (99).

Eine Zunahme der Filtrationsoberfläche ist unserer Meinung nach eher abwegig. Zum einen liegen keine derzeit keine Beweise für eine Vergrößerung der Filtrationsoberfläche vor, zum anderen konnte sowohl posttraumatisch als auch im Rahmen einer CRPS I-Erkrankung eine Verkleinerung des Kapillarbettes über Ausbildung von arteriovenösen Shunts nachgewiesen werden (93, 121). Weitere Untersuchungen hierzu sollten angestellt werden.

Für eine gesteigerte Mikropermeabilität für Wasser in den Extrazellularraum gibt es vielfältige Ursachen. Posttraumatisch konnte eine signifikante Reduktion der funktionelle Kapillarwanddichte mit folgender gesteigerter Extravasation gezeigt werden, dieses auf adhären Leukozyten mit der Freisetzung von Mediatoren zurückgeführt (121). Weitere Entzündungsmediatoren wie freigesetzte Sauerstoffradikale, Interleukine, erhöhtes Laktat oder  $TNF\alpha$  können zu einer Steigerung der Kapillarpermeabilität führen (30). Baron et al. konnte ein chronisches Schmerzsyndrom direkt mittels Ischämie erzeugen, die Auswirkungen ähnelten den Symptomen des CRPS I (11). Koben et al. beschrieb allerdings nur die Spätsymptome als Folge einer Gewebeschämie (82). Möglicherweise könnten die Störungen in der Mikrozirkulation eine Gewebeschämie hervorrufen und für die damit verbundene

Symptomatik ursächlich sein. Des Weiteren werden neurogene Regulationsmechanismen wie die Ausschüttung der sensorischen Neuropeptiden Substanz P und Calcitonin Gene Regulated Protein als Folge aktivierter C-Fasern die Eigenschaft der Kapillarleckinduktion zugeschrieben (61). Erhöhte Spiegel an CGRP im Blut von Patienten mit einem manifesten CRPS I wurde nachgewiesen (18). Die anhaltend erhöhte CFC in der Risikogruppe könnte also Resultat einer sich entwickelten neurogenen Entzündung sein. Diese Theorie findet sich überwiegend in der Literatur.

Ein insuffizientes Puffersystem des Interstitiums könnte auch zu einer Erhöhung der CFC führen und als Resultat in einer Ödembildung enden. Eine anhaltende Erhöhung des kapillaren Druckes beispielsweise durch einen chronisch erhöhten venösen Druck kann zur Insuffizienz des interstitiellen Puffersystems führen (8). Die in unserer Studie und in der Literatur beschriebene frühe Ausbildung eines generalisiertem Ödems lässt an dieser Vermutung zweifeln, zudem ist die Filtration in den Kapillargebieten gegenüber dem kolloidosmotischen Druck unempfindlich (70).

Die Folge eines gestörten Lymphabflusses kann ebenso grundlegend zur Steigerung der CFC beitragen. Es ist anzunehmen, dass im Rahmen eines Traumas es zur Disruption von lymphatischen Geweben und damit zu einer verminderten Funktionalität derselben kommt. Bei einer Chronifizierung eines CRPS I wurde ein veränderter Lymphabfluss als Folge eines veränderten sympathischen Tonus beobachtet (8). Da der Lymphabfluss von uns nicht bestimmt wurde und wir ausschließlich Beobachtungen in der Frühphase vorgenommen haben, steht hier ein chronisch veränderter Lymphabfluss nicht zur Diskussion.

Die Literatur überblickend ist die Genese des Ödems posttraumatisch am ehesten durch lokale Entzündungsmediatoren und Lymphabflußstörungen bedingt (121). Im Verlauf der Frakturkonsolidierung der Nichtrisikogruppe kam es zu einer Restitutio ad integrum der mikro- und makrozirkulatorischen Parameter. In der durch die klinische Untersuchung bestimmten Risikogruppe blieben die Parameter an der frakturierten Extremität über den gesamten Untersuchungsverlauf signifikant erhöht. Goris bezeichnete die Entwicklung eines CRPS I als Ausdehnung einer posttraumatischen Reaktion (58). Wir konnten durch einen gesteigerten arteriellen Flow und einem erhöhten venösen Druck Anhalte für persistierende Shunts im Kapillargebiet zeigen. Durch eine bleibende Erhöhung des isovolumetrischen Druckes und der kapillaren Filtrationskapazität konnten wir eine Beeinträchtigung der auf Ebene der Mikrozirkulation wirkenden Starling'schen Kräfte belegen. Alle Parameter ( $Q_a$ ,  $P_{vi}$ , CFC,  $P_v$ ) blieben in der Risikogruppe bereits nach 14 Tagen und 8 Wochen signifikant erhöht,



während sich die Nichtrisikogruppe vergleichend zum unbetroffenen Arm normalisierte. Die Gefäßcompliance C zeigte zu keinem Zeitpunkt in den Gruppen signifikante Unterschiede, bleibt also als im Hinblick auf ein entgleistes Heilgeschehen außen vor. Dies findet sich auch so in der Literatur wieder (112). Hinsichtlich der mikro- und makrozirkulatorischen Veränderungen und deren Verlauf in der Nichtrisiko- und Risikogruppe wird das Postulat von Atkins und Schürmann unterstrichen, jeder Patient nach distaler Radiusfraktur durchlebe eine kurze Phase eines CRPS-Zustandes, nur bei wenigen resultiert dieser in einer Chronifizierung desselben (6, 112). Unter Chronifizierung wird eine Persistenz und Progredienz der klassischen Symptome über die Dauer der Frakturkonsolidierung hinaus verstanden. Diese mögliche Phase eines direkt posttraumatischen CRPS-Zustandes würde sich in unserer Studie nicht über eine Phase von 2 Wochen hinausstrecken.

## ***VI. Zusammenfassung***

Das CRPS I stellt eine häufige Komplikation nach einem traumatischen Ereignis oder operativer Versorgung dar. In der Literatur finden sich nach distaler Radiusfraktur in prospektiven Studien Inzidenzen von 20% und mehr (6, 7, 30). Wir konnten durch modifizierte Untersuchungskriterien eine Risikogruppe von 13 Patienten (30%) ermitteln. Diese zeigten auch in der plethysmographischen Untersuchung im Verlauf diskrepante Werte vergleichend mit der Nichtrisikogruppe von 31 Patienten (70%). Bei 5 Patienten (11%) wurde die Diagnose eines CRPS I erhärtet, diese stammten ausschließlich aus der Risikogruppe. Unserer Studie nach kann somit das CRPS I als ein von Beginn des Traumas an pathologischer Heilungsverlauf betrachtet werden. Dieses steht kontrovers zu Literaturangaben, in denen das CRPS I aus einem unauffälligen Heilungsverlauf heraus auftreten kann (60). Die Erkrankung stellt sich klinisch durch Schmerzen, vasomotorischen Veränderungen, reduzierter Motorik und Ödembildung dar (117, 130).

Zur Diagnostik des CRPS I findet sich momentan noch kein Goldstandard. Insbesondere in der Frühphase der Erkrankung gibt es bis dato keine apparative Möglichkeit, das CRPS I sicher zu erfassen (16, 60, 108). Das klinische Bild wird deshalb von vielen Autoren, insbesondere nach Publizierung der Brühl-Kriterien, als klassisches Diagnostikum favorisiert. (16, 60, 130). Trotzdem bleiben bei erheblicher Variabilität des klinischen Bildes des CRPS I in Abgrenzung zum posttraumatischen Krankheitsbild insbesondere in der Frühphase

erhebliche Unsicherheiten bei der Diagnosestellung, was zur Notwendigkeit der Findung apparativer Alternativen zur Diagnoseverifizierung führt. Leitha und Schweizer befürworten in der Frühphase zusätzlich zur klinischen Untersuchung die Szintigraphie und MRI, dieses ist aber ein invasives und kostenaufwendiges Verfahren (87). Erstrebenswert wäre ein nicht-invasives billiges Diagnoseverfahren, bei dem mit entsprechender Sensitivität und Sensibilität eine sichere Unterscheidung zwischen posttraumatischem und CRPS I-Zustandsbildes in der Frühphase zu erzielen ist.

Die Venenverschlußplethysmographie stellt ein etabliertes Verfahren zur Untersuchung der Makro- und Mikrozirkulation dar (34, 35, 55, 72, 114). Schürmann et al. untersuchte CRPS I-Patienten gegen ein gesundes Kontrollkollektiv, hier waren alle Parameter bis auf die Gefäßcomplaine C signifikant höher als bei den gesunden Patienten (112). Aufgrund der unkomplizierten Methode als bed-side Diagnostik versuchten wir die Wertigkeit in Verbindung mit der klinischen Untersuchung zur Identifizierung einer CRPS I-Risikogruppe in der Frühphase darzustellen.

Die Untersuchungen zeigten an den gesunden Händen beider Gruppen keine signifikanten Änderungen im Verlauf, die makro- und mikrozirkulatorischen Parameter gleichen denen aus anderen Studien (112).

44 Personen wurden in die Studie aufgenommen, 2 Tage posttraumatisch, 2 Wochen und 8 Wochen danach klinisch anhand modifizierter Brühlkriterien und mittels Venenverschlußplethysmographie untersucht. Nach 6 Monaten wurden nochmals telefonisch die Diagnosekriterien abgefragt. Dabei stellte sich eine Risikogruppe von 13 Patienten (30%) heraus, aus dieser entwickelten 5 Patienten (11%) ein nach den klassischen Brühl-Kriterien diagnostiziertes CRPS I. Die restlichen 31 Patienten (70%) der Nichtrisikogruppe zeigten einen unauffälligen postoperativen Heilungsverlauf.

Klinisch waren Ödembildung, Schmerzen, Temperaturunterschied und Veränderungen des Hautkolorits regelmäßig in der Risikogruppe anzutreffen. Nach 2 Wochen kam es zu einer deutlichen Diskrepanz der Werte im Vergleich zur Nichtrisikogruppe. Die Beeinträchtigung der Motorik ist bei postoperativen Bildern vorsichtig zu bewerten. Im Untersuchungsverlauf war eine Persistenz der Beschwerden im Vergleich zu einem Rückgang derselben in der Nichtrisikogruppe deutlich.

Die mittels Venenverschlußplethysmographie bestimmten Parameter der Makro- und Mikrozirkulation waren zum ersten Untersuchungszeitpunkt zwei Tage postoperativ zwischen Risiko- und Nichtrisikogruppe nicht signifikant different. Im Verlauf kam es zu einer Regression von  $Q_a$ ,  $P_{vi}$ ,  $P_v$ , CFC in der Nichtrisikogruppe auf das Niveau der unbetroffenen

Extremität. Im Gegensatz dazu waren bereits nach zwei Wochen die Parameter der Risikogruppe signifikant erhöht, dieses wurde nach 8 Wochen nochmals deutlicher. Im Verlauf zeigten sich in der Risikogruppe persistierend hohe Werte der makro- und mikrozirkulatorischen Parameter als Anhalt für eine persistierende Störung auf beiden Ebenen. Die gemessenen Werte stehen in Einklang mit Messwerten an CRPS I-Patienten (112). Die Technik der Venenverschußplethysmographie konnte von uns als zuverlässiges Mittel zur Bestimmung makro- und mikrozirkulatorischer Parameter bewertet werden. Die Untersuchungen wurden von allen Patienten ausgesprochen gut toleriert. Die Resultate der Venenverschußplethysmographie geben Hinweise für pathologische Vorgänge im Bereich der Makro- und Mikrozirkulation der betroffenen Extremität. So ließ sich eine vermehrte arterielle Durchblutung, eine gesteigerte Kapillarpermeabilität und ein Missverhältnis zwischen den hydrostatischen und onkotischen Kräften des kapillaren Gleichgewichtes zeigen. Da direkt postoperativ zwischen Nichtrisiko- und Risikogruppe keine signifikanten Abweichungen der Parameter zu messen waren und sich die Signifikanz erst nach 2 Wochen manifestierte, kann die Theorie, dass der normale frühe posttraumatische Zustand dem eines CRPS I ähnlich ist, bestärkt werden. Nach unseren Messungen kann der posttraumatische Zustand der frakturierten Extremität der Risikogruppe nach 2 bzw. 8 Wochen als entgleist gewertet werden. Nur aus dieser Gruppe entwickelte sich bei 5 Patienten ein CRPS I, somit möglicherweise eine Fortsetzung oder Chronifizierung der Heilentgleisung.

Die meistens zu findende Ödembildung basiert wohl auf der erhöhten CFC, der erhöhte Pvi ist möglicherweise auf ein lokales inflammatorisches Geschehen zurückzuführen.

Die Kombination aus unseren modifizierten Brühlkriterien und der Venenverschußplethysmographie lassen eine Differenzierung zum normalen posttraumatischen Krankheitsbild in der Frühphase bereits nach 14 Tagen zu. So ist es möglich, schon nach 14 Tagen eine Risikogruppe auszumachen und dieser eine adäquate Schmerztherapie in Verbindung mit einer gezielten physikalisch-medizinischen Behandlung zukommen zu lassen. Die letztlich falsch-positive Gruppe von Patienten mit einem limitierten CRPS-Zustand würde von der spezifischen Therapie ebenfalls profitieren.

## ***VII. Abkürzungen / Begriffserklärungen***

<b>Allodynie</b>	Schmerzauslösung durch Reize, die im Normalfall keine Schmerzen verursachen
<b>Analgesie</b>	Fehlen einer Schmerzempfindung bei physiologischen Schmerzreizen
<b>AROM</b>	active range of motion
<b>ATP</b>	Adenosin-Tri-Phosphat
<b>C</b>	vaskuläre Compliance
<b>CFC</b>	kapilläre Filtrationskapazität
<b>CRDS</b>	complex regional dysfunction syndrome
<b>CRPS I / II</b>	complex regional pain syndrome I / II
<b>CVI</b>	chronisch venöse Insuffizienz
<b>Dysästhesie</b>	abnorme unangenehme Empfindungen spontan oder durch Reiz auslösbar
<b>ESCS</b>	epidural spinal cord stimulation
<b>GABA</b>	Gamma-Aminobuttersäure
<b>HLA</b>	human leucozyte antigen
<b>Hyperalgesie</b>	erhöhtes Schmerzempfinden bei einem physiologischen Schmerzreiz
<b>Hyperästhesie</b>	verstärkte Empfindung durch Schmerzreize im Sinne einer Schwellen-
<b>Hyperpathie</b>	verstärkte Schmerzreaktion bei erhöhter Reizschwelle
<b>IASP</b>	international association for the study of pain
<b>IL-6</b>	Interleukin 6
<b>J<sub>v</sub></b>	Flüssigkeitsfiltration [ $\text{ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{ml}^{-1}$ ]
<b>MHC</b>	major histocompatibility complex
<b>MSG</b>	mercury-in-rubber strain gauge plethysmography

<b>NMDA</b>	N-methyl-D-aspartat
<b>pAVK</b>	periphere arterielle Verschlusskrankheit
<b>P<sub>v</sub></b>	venöser Druck
<b>P<sub>vi</sub></b>	isovolumetrischer venöser Druck
<b>Q<sub>a</sub></b>	arterieller Blutfluss
<b>RSD</b>	reflex sympathetic dystrophy
<b>SIRS</b>	systemic inflammatory response syndrome
<b>SMP</b>	sympathetically maintained pain
<b>TNF<math>\alpha</math></b>	tumor necrosis factor $\alpha$
<b>V<sub>a</sub></b>	vaskuläre Dehnung
<b>VAS</b>	visuelle Analogskala

## ***VIII. Literaturangaben***

- (1) Ali Z, Raja SN, Wesselmann U, Fuchs PN, Meyer RA, Campbell JN: Intraepidermal injection of norepinephrine evokes pain in patients with SMP. *Pain* 2000;88:161-168.
- (2) Allen G, Galer BS, Schwartz L: Epidemiology of complex regional pain syndrome: a retrospective chart review of 134 patients. *Pain* 1999;80:539-544.
- (3) Alvarez -Lario B, Aretxabala-Alcibar I, Alegre-Lopez J, JL Alonso-Valdivielso L: Acceptance of the different denominations for reflex sympathetic dystrophy. *Ann Rheum Dis* 2001;60/1:77-79.
- (4) Arner S: Intravenous phentolamine test: diagnostic and prognostic use in reflex sympathetic dystrophy. *Pain* 1991;46:17-22.
- (5) Ascherl R, Blümel G: Zum Krankheitsbild der Sudeck'schen Dystrophie. *Fortschr Med* 99 1981;19:712-720.
- (6) Atkins RM, Duckworth T, Kanis JA: Algodystrophy following Colles' fracture. *J Hand Surg* 1989; 14-B:161-164.
- (7) Atkins RM, Duckworth T, Kanis JA: Features of algodystrophy after Colles' fracture. *J Bone Joint Surg* 1990;72-B:105-110.
- (8) Aukland K, Reed RK: Interstitial-lymphatic mechanisms in the control of extracellular fluid volume. *Physiological Rev* 1993;73:1-78.
- (9) Bacorn R.W., Kurtzke J.F.: Colles fracture. A study of 2000 Cases from the New York State Workmen's Compensation Board. *J of Bone and Joint Surgery* 1953; 35A:643-658.
- (10) Barnes R: The role of sympathectomy in the treatment of causalgia. *J Bone Joint Surg Br* 1953;35-B:172-180.
- (11) Baron R et al: Can we model CRPS I? *Pain* 2004;112:8-9.
- (12) Baron R, Levine JD, Fields HL: Causalgia and reflex sympathetic dystrophy: does the sympathetic nervous system contribute to the generation of pain? *Muscle Nerve* 1999;22:678-695.
- (13) Bernstein HB et al: Reflex neurovascular dystrophy in childhood. *J Pediatrics* 1978;93,N2:211-215.
- (14) Bickerstaff DR, Kanis JA: Algodystrophy: an under-recognized complication of minor trauma. *British Journal of Rheumatology* 1994;33:240-248.
- (15) Biedermann H, Janetschek G, Flora G: (Video-controlled, retroperitoneoscopic, lumbar sympathectomy and sympathicotomy) Videokontrollierte,

- retroperitoneoskopische, lumbalen Sympathektomie und Sympathicotomie (VRLS). Chirur 1994;65:717-720.
- (16) Birklein F, Kuenzel W, Sieweke N: Despite clinical similarities there are significant differences between acute limb trauma and complex regional pain syndrome I. Pain 2003;93:165-171.
- (17) Blaes F, Schmitz K, Tschernatsch M, Kaps M, Krasenbrink I, Hempelmann G, Braeu ME: Autoimmune etiology of complex regional pain syndrome. Neurology 2004;63:1743-1736.
- (18) Blair SJ, Chinthagada M, Hoppenstedt D, Kijowski R, Fareed J: Role of neuropeptides in the pathogenesis of reflex sympathetic dystrophy. Acta Orthop Belg 1998; 64:448-451.
- (19) Blumberg et al: Clinical phenomenology and mechanisms of reflex sympathetic dystrophy : emphasis on edema. In GF Gebhart, DL Hammond and TS Jensen (Eds): Proceedings of the 7<sup>th</sup> World Congress on Pain, Progress in Pain Research and Management Vol 2 IASP Press, Seattle 1994:455-481.
- (20) Blumberg H, Griesser H-J, Hornyak M: Das distale posttraumatische Ödem – Symptom einer sympathischen Reflexdystrophie (Morbus Sudeck). Z Orthop 1992; 130:9-15.
- (21) Blumberg H, Griesser H-J, Hornyak M: Neue Gesichtspunkte zur Klinik, Diagnostik und Pathophysiologie der sympathischen Reflexdystrophie (Morbus Sudeck). Unfallchirurgie 1990;16:95-106.
- (22) Blumberg H, Hoffmann U, Mohadjer M, Scheremet R: Sympathetic nervous system and pain: a clinical reappraisal. Behav Brain Sci 1997;20:426-434.
- (23) Blumberg H, Hoffmann U: Der „Ischämietest – ein neues Verfahren in der klinischen Diagnostik der sympathischen Reflexdystrophie (Kausalgie, M. Sudeck). Der Schmerz 1992;6:196-198.
- (24) Blumberg H: A new clinical approach for diagnosing reflex sympathetic dystrophy. In «Proceedings of the 6. World Congress on Pain» Bond MR, Charlton JE, Woolf CJ (Eds), Elsevier Science Publishers, Amsterdam. 1991 pp 395-403.
- (25) Blumberg H: Clinical and pathophysiological aspects of reflex sympathetic dystrophy an sympathetically maintained pain. In Jänig W, Schmidt RF, (Eds): Reflex Sympathetic Dystrophy: Pathophysiological mechanisms and Clinical Implications. VCH Verlagsgesellschaft, Weinheim 1992:29-49.

- (26) Bruehl S, Carlson CR: Predisposing psychological factors in the development of reflex sympathetic dystrophy. *Clinical Journal of Pain* 1992;8:287-299.
- (27) Bruehl S, Harden RN, Galer BS, Saltz S, Backonja M, Stanton-Hicks M: Complex regional pain syndrome: are there distinct subtypes and sequential stages of the syndrome? *Pain* 2002;95:119-124.
- (28) Bruehl S, Lubenow TR, Nath H, Ivankovich O: Validation of thermography in the diagnosis of reflex sympathetic dystrophy. *Clin J Pain* 1996;12:316-325.
- (29) Brühl S, Harden RN, Galer BS, Saltz S, Bertram B, Backonja M, Gayles R, Rudin N, Bhugra MK, Stanton-Hicks M: External validation of IASP diagnostic criteria for complex regional pain syndrome and proposed research diagnostic criteria. *Pain* 1999;81:147-154.
- (30) Chouker A, Thiel M, Baranow V, Meshkov D, Kotov A, Peter K, Messmer K, Christ F: Simulated microgravity, psychic stress and immune cells in men: Observations during 120-day 6 degrees HDT. *J Appl Physiol* 2001;90:1736-1743.
- (31) Christ F, Bauer A, Brügger D, Niklas M, Gartside IB, Gamble J: Description and validation of a novel liquid metal-free measuring device for venous congestion plethysmography. *J Appl Physiol* 2000;89:1577-1583.
- (32) Christ F, Bauer A, Brügger D, Oser D, Niklas M, Gartside IB: A novel, automatically calibrated, liquid metal free measuring device for venous congestion plethysmography. *J Vasc Res* 1998a;35:216.
- (33) Christ F, Gamble J, Baschnegger H, Gartside B: Relationship between venous pressure and tissue volume during venous congestion plethysmography in man. *J Physiology* 1997;503:463-467.
- (34) Christ F, Gamble J, Gartside IB, Kox WJ: Increased microvascular water permeability in patients with septic shock, assessed with venous congestion plethysmography (VCP). *Intensive Care Med.* 1998b,24:18-26.
- (35) Christ F, Gartside IB, Kox WJ, Gamble J: The assessment of the microcirculatory effects of dobutamine using mercury in silastic strain gauge plethysmography in man. *Postgrad Med J Suppl 1* 1991;67:42-50.
- (36) Cortet B, Flipo RM, Coquerelle P, Duquesnoy B, Delcambre B: Treatment of severe, recalcitrant reflex sympathetic dystrophy: assessment of efficacy and safety of the second generation bisphosphonate pamidronate. *Clin Rheumatol* 1997;16:51-56.



- (37) De Good DE, Cundiff GW, Adams LE, Shetty MS: A psychological and behavioural comparison of reflex sympathetic dystrophy, low back pain and headache patients. *Pain* 1993;54:317-322.
- (38) Deuschl G, Blumberg H, Luecking CH: Tremor in reflex sympathetic dystrophy. *Arch Neurol* 1991;48:1247-1252.
- (39) Devor M: Nerve pathophysiology and mechanisms of pain in causalgia. *J Auton Nerve Syst* 1983;7:371-384.
- (40) Doupe J, Cullen CH, Chance GQ : Posttraumatic pain and the causalgia syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1944;7:33-48.
- (41) Drucker WR et al: Pathogenesis of Post-traumatic Sympathetic Dystrophy. *Am J Surg* 1959;97:454-465.
- (42) Drummond PD, Finch PM, Smythe GA: Reflex sympathetic dystrophy: the significance of differing plasma catecholamines concentrations in affected and unaffected limbs. *Brain* 1991;114:2025-2036.
- (43) Drummond PD, Skipworth S, Finch PM:  $\alpha_1$ -Adrenoceptors in normal and hyperalgesic human skin. *Clin Sci* 1996;91:73-77.
- (44) Dunningham TH: The treatment of Sudeck's atrophy in the upper limb by sympathetic blockade. *Injury* 1982;12:139-144.
- (45) Dürr W: Morbus Sudeck nach Radiusfraktur. *Langenbecks Arch Chir Suppl II Kongressbericht* 1990:693-699.
- (46) Eisenberg E, Melamed E: Can complex regional pain syndrome be painless? *Pain* 2003;106:263-267.
- (47) Elam M et al.: Does sympathetic nerve discharge affect the firing of polymodal C-fibre afferents in human. *Brain* 1999;122:2237-2244.
- (48) Enkema L et al: Laser Doppler Velocimetry vs Heater Power as Indicators of Skin Perfusion during Transcutaneous O<sub>2</sub> Monitoring. *Clin Chem* 1981;27/3:391-396.
- (49) Evans JA: Reflex sympathetic dystrophy; report on 57 cases. *Ann Intern Med* 1947;26:417-426.
- (50) Field J et al: Long-term prognosis of displaced Colles` fracture: a 10-year prospective review. *Injury* 1992;23(8):529-532.
- (51) Field J, Atkins RM: Algodystrophy is an early complication of Colles` fracture – What are the implications? *J Hand Surg* 1997;22B:178-182.

- (52) Field J, Protheroe DL, Atkins RM: Algodystrophy after Colles fractures is associated with secondary tightness of casts. *Journal of Bone and Joint Surgery* 1994;76B:901-905
- (53) Galer BS, Jensen M: Neglect-like symptoms in complex regional pain syndrome: results of a self-administered survey. *J Pain Symptom Manage* 1999;18:213-217.
- (54) Gamble J, Gartside IB, Christ F: A reassessment of mercury in silastic strain gauge plethysmography for microvascular permeability assessment in man. *J Physiology* 1993;464:407-422.
- (55) Gamble J, Schmölder A, Christ F, Günzel M, Blome G, Gartside IB, Peter K, Schweiberer L, Steckmeier B, Messmer K: Reconstructive arterial surgery produces changes in microvascular parameters in calves of patients with peripheral vascular disease. *Int J Microcirc Clin Exp* 1994;14:180 (Abstract).
- (56) Geertzen JHB et al: Reflex Sympathetic Dystrophy: Early Treatment and Psychological Aspects. *Arch Phys Med Rehabil* 1994;75:442-446.
- (57) Gibbons JJ, Wilson PR: RSD Score: Criteria for the Diagnosis of Reflex Sympathetic Dystrophy and Causalgia. *Clin J Pain* 1992;8:260-263.
- (58) Goris RJA: Reflex sympathetic dystrophy: model of a severe regional inflammatory response syndrome. *World J Surg* 1998;22:197-202.
- (59) Goris RJA: Treatment of reflex sympathetic dystrophy with hydroxyl radical scavengers. *Unfallchirurg* 1985;88:330-332.
- (60) Gradl G, Steinborn M, Wizgall I, Mittlmeier T, Schürmann M: Acute CRPS I following distal radius fractures – methods forearly diagnosis. *Zentralblatt Chir* 2003;128:1020-1026.
- (61) Haegerstrand A: Inflammatory and trophic effects of sensory neuropeptides. In: Jänig W, Schmidt T (Eds.), *Reflex sympathetic dystrophy*. VCH Weinheim, Berlin, 1992 pp. 263-279.
- (62) Hannington-Kiff JG: Pharmacological Target Blocks in Hand Surgery and Rehabilitation: *J Hand Surg* 1984;9-B:29-36.
- (63) Hannington-Kiff JG: Relief of Sudeck's Atrophy by regional intravenous Guanethidine. *The Lancet* 1977;28:1132-1133.
- (64) Harden RN, Bruehl S, Galer BS, Saltz S, Bertram M, Backonja M et al: Complex regional pain syndrome: are the IASP diagnostic criteria valid and sufficiently comprehensive? 1999;83:211-219.

- (65) Harden RN, Duc TA, Williams TR, Coley D, Cate JC: Norepinephrine and epinephrine levels in affected vs unaffected limbs in SMP. *Clin J Pain* 2001;10:324-330.
- (66) Hartrick CT: Increased production of nitric oxide stimulated by interferon gamma from peripher blood monocytes in patients with complex regional pain syndrome. *Neurosci Lett* 2002;323:75-77.
- (67) Hempel V: Die Stellatumblockade. *Anaesthesist* 1993;42:119-128.
- (68) Hoerster W, Reining R: Sympathische Reflaxdystrophie (Morbus Sudeck). Flöter T(Hrsg) *Grundlagen der Schmerztherapie*. Urban & Vogel, München;351-355.
- (69) Hoffman B.P.: Fractures of the distale end of the radius in the adult and in the child. *Bulletin of the Hospital for Joint diseases* 1953;14:114-124.
- (70) Hu X, Adamson RH, Liu B, Curry FE, Weinbaum S: Starling forces that oppose filtration after tissue oncotic pressure is increased. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000;279:H1724-H1736.
- (71) Hunter J: *Oeuvres complètes*. 1766 Paris, Masson.
- (72) Jaap AJ, Shore AC, Gamble J, Gartside IB, Tooke JE: Capillary filtration coefficient in type II (non-insulin-dependent) diabetes. *J Diabetes Complications* 1994;8:111-116.
- (73) Jänig W, Koltzenburg M: Possible ways of sympathetic-afferent interactions. In: Jänig W, Schmidt T (Eds.), *Reflex sympathetic dystrophy* VCH Weinheim, Berlin, New York 1992 pp. 213-243.
- (74) Jänig W: Causalgia and reflex sympathetic dystrophy: in which way is the sympathetic nervous system involved: *Trends Neurosci* 1985;8:471-477.
- (75) Jänig W: Is the reflex sympathetic dystrophy a neurological disease? In Jänig W, Schmidt RF, (Eds): *Pathophysiological mechanisms of Reflex sympathetic Dystrophy*. Verlag Chemie, New York 1992:10-27.
- (76) Kemler MA, Van den Berg-Loonen EM, Barendse GA, Van Kleef M, Weber WE: HLA-DQ1 associated with reflex sympathetic dystrophy. *Neurology* 1999;53:1350-1351.
- (77) Kingery WS, Castellote JM, Maze M: Methylprednisolone prevents the development of autonomy and neuropathic edema in rats, but has no effect on nociceptive thresholds. *Pain* 1999;80:555-566.
- (78) Kingery WS: A critical review of controlled clinical trials for peripheral neuropathic pain and complex regional pain syndromes. *Pain* 1997;73:123-139.

- (79) Kissling RO et al: Prévention de la récurrence d'une maladie de Sudeck par la calcitonine. *Revue de Chirurgie Orthopédique* 1991;77:562-567.
- (80) Kissling RO, Sager M: Morbus Sudeck – Erscheinungsbild und Therapie. *Unfallchirurgie* 1990;16:88-94.
- (81) Kleinert HE, Cole NM, Wayne L, Harvey R, Kutz JE, Atasoy E: Posttraumatic sympathetic dystrophy. *Orthopedic Clinics of North America* 1973;4:917-927.
- (82) Koban M, Leis S, Schultze-Mosgau S, Birklein F: Tissue hypoxia in complex regional pain syndrome. *Pain* 2003;104:149-157.
- (83) Koeck FX, Borisch N, Koester B, Grifka J: Das komplexe regionale Schmerzsyndrom Typ I (CRPS I). *Orthopäde* 2003;32:418-431.
- (84) Kozin F et al: The reflex sympathetic dystrophy syndrome: III. Scintigraphic studies, further evidence for the therapeutic efficacy of systemic corticosteroids, and proposed diagnostic criteria. *Am J Med* 1981;70:23-30.
- (85) Kozin F, Mc Carty D: The Reflex Sympathetic Dystrophy Syndrome. *Am J Med* 1976;60:321-331.
- (86) Kurvers HAJM, Jacobs MJ, Beuk RJ, Van den Wildenberg FA, Kitslaar PJ, Slaaf DW et al: The spinal component to skin blood flow abnormalities in reflex sympathetic dystrophy. *Arch Neurol* 1996;53:58-65.
- (87) Leitha T, Staudenherz A, Kopran M, Fialka V: Pattern recognition in fivephase bone scintigraphy: diagnostic patterns of reflex sympathetic dystrophy in adults. *Eur J Nucl Med* 1996;23:256-262.
- (88) Lidström A: Fractures of the distal radius: a clinical and statistical study of end results. *Acta Orthopaedica Scandinavica, Supplement*;41:79-81, 123-127.
- (89) Livingston WK: Pain mechanisms. A physiological interpretation of causalgia and its related states. Macmillan, New York, 1943, unabridged version published by Plenum Press, New York, 1976.
- (90) Low PA et al: Laboratory Findings in Reflex Sympathetic Dystrophy: A Preliminary Report. *Clin J Pain* 1994;10:235-239.
- (91) Maier C, Gleim M: Diagnostik und Therapie des sympathisch unterhaltenen Schmerzes. *Der Schmerz* 1998;12:282-300.
- (92) Mailis A, Wade J: Profile of Caucasian women with possible genetic predisposition to reflex sympathetic dystrophy: a pilot study. *Clin J Pain* 1994;10:210-217.
- (93) Matsumura H, Jimbo Y, Watanabe K: Haemodynamic changes in early phase reflex sympathetic dystrophy. *Scan J Plast Reconstr Hand Surg* 1996;30:133-138.

- (94) Michaelis M, Jänig W: Pathophysiologische Mechanismen und Erklärungsansätze aus der tierexperimentellen Forschung. *Schmerz* 1998;12:261-271.
- (95) Michaelis M, Vogel C, Blenk KH, Arnarson A, Jänig W: Inflammatory mediators sensitise acutely axotomized nerve fibers to mechanical stimulation in the rat. *J Neurosci* 1998;18:7581-7587.
- (96) Mitchell SW, Morehouse CR, Keen WW: Gunshot wounds and other injuries of the nerves. J.B. Lippincott, Philadelphia, PA 1864.
- (97) Oehlecker F: Zu der Bezeichnung "Sudecksches Syndrom" oder kurz "Sudeck". *Chirurg* 1948;19:398-4403.
- (98) Oyen WJ, Arntz IE, Claessens RM: Reflex sympathetic dystrophy of the hand: an excessive inflammatory response? *Pain* 1993;55:151-157.
- (99) Pappenheimer JR, Soto-Rivera A: Effective osmotic pressure of the plasma proteins and other quantities associated with the capillary circulation in the hindlimbs of cats and dogs. *Am J Physiol* 1948;152:471-491.
- (100) Plewes LW: Sudeck's atrophy in the hand. *J Bone Joint Surg* 1956;38B:195-203.
- (101) Raja SN, Choi Y, Asano Y, Holmes C, Goldstein DS: Arteriovenous differences in plasma concentrations of catechols in rats with neuropathic pain. *Anaesthesiology* 1995;83:1000-1008.
- (102) Raja SN, Treede RD, Davis KD, Campbell JN: Systemic alpha-adrenergic blockade with phentolamine: a diagnostic test for sympathetically maintained pain. *Anaesthesiology* 1991;74:691-698.
- (103) Ravin N: New hair growth over fracture sites. *N Engl J Med* 1990;323:350.
- (104) Rommel O, Gehling M, Dertwinkel R, Witscher K, Zenz M, Malin JP et al: Hemisensory impairment in patients with complex regional pain syndrome. 1999;80:95-101.
- (105) Rosen L, Östergren J, Fagrell B, Strandén E: Skin microvascular circulation in the sympathetic dystrophies evaluated by videophotometric capillaroscopy and laser Doppler Fluxmetry. *Eur J Clin. Invest*:1988;18:305-308.
- (106) Rotkirch T von, Blauth W: Das Sudeck-Syndrom der Hand: *Handchir Mikrochir Plast Chir* 1989;21:115-126.
- (107) Safran MR, Kody MH, Kabo JM, Dorey FJ, Meals RA: The effects of diuretics on posttraumatic joint stiffness and limb swelling in a rabbit periarticular fracture model. *Clin Orthop* 1994;302:284-289.

- (108) Schimmerl S, Schurawitzky H, Imhof H, Canigiani G, Kramer J, Fialka V: M. Sudeck – MRT als neues diagnostisches Verfahren. *Fortschr Röntgenstr* 1991;154,6:601-604.
- (109) Schurawitzky F, Wickenhauser J: Das Sudeck-Syndrom – eine kombinierte klinisch-röntgenologisch-nuklearmedizinische Studie. *Unfallchirurgie* 1988;14: 238-246.
- (110) Schürmann M, Gradl G, Andress HJ, Fürst H, Schildberg FW: Assessment of peripheral sympathetic nervous function for diagnosing early post-traumatic complex regional pain syndrome type I. *Pain* 1999;80:149-159.
- (111) Schürmann M, Gradl G, Zaspel J, Kayser M, Löhr P, Andress HJ: Peripheral sympathetic function as a predictor of complex regional pain syndrome type I (CRPS I) in patients with radial fracture. *Autonom Neurosci* 2000;86:127-134.
- (112) 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. *J Vasc Res* 2001;38:453-461.
- (113) Schwartzmann RJ, McLellan TL: Reflex Sympathetic Dystrophy: *Arch Neurol* 1987;44:555-561.
- (114) Seem E, Strandén E: Transcapillary filtration in lower limbs with deep venous thrombosis; the role of the capillary filtration coefficient. *Scand J Clin Lab Invest* 1990;50:331-336.
- (115) Sherman RA, Karstetter KW, Damiano M, Evans CB: Stability of temperature asymmetries in reflex sympathetic dystrophy over time and changes in pain.
- (116) Stanton-Hicks M, Baron R, Boas R, Gordh T, Harden N, Hendler N et al: Complex Regional Pain Syndromes: guidelines for therapy. *Clin J Pain* 1998;14:155-166.
- (117) Stanton-Hicks M, Jänig W, Hassenbusch S, Haddock JD, Boas R, Wilson P: Reflex sympathetic dystrophy: changing concept and taxonomy. *Pain* 1995;63:127-133.
- (118) Steinbrocker O et al: The shoulder-hand syndrome in reflex dystrophy of the upper extremity. *Ann Intern Med* 1948;345:22-52.
- (119) Stern MD et al: Continuous measurement of tissue blood flow by laser-Doppler spectroscopy. *Am J Physiol* 1977;232(4):441-448.
- (120) Sudeck P: Über die akute (trophoneurotische) Knochenatrophie nach Entzündungen und Traumen der Extremitäten. *Dtsch Med Wochenschr* 1902;28:336-338.
- (121) Szczesny G, Veihelmann A, Nolte D, Messmer K: Changes in the local blood and lymph microcirculation in response to direct mechanical trauma applied to leg: In vivo studie in an animal model. *J Trauma* 2001;51:508-517.

- (122) Takats G de, Miller D: Post-traumatic dystrophy of the extremities. Arch Surg 1943;46:469-479.
- (123) Treede RD: Pathophysiologie und Diagnostik von sensiblen Störungen bei sympathikusabhängigen Schmerzen. Der Schmerz 1998;12:250-260.
- (124) Valensiek M, Reiser M: Knochenmarködem in der MRT. Radiologe 1992;32:509-515.
- (125) Van den Beek WJT, Schwartzman RJ, Van Nes SI, Delhaas EM, Hilten JJ: Diagnostic criteria used in studies of reflex sympathetic dystrophy. Neurology 2002;58:522-526.
- (126) Van der Laan L, ter Laak HJ, Gabreels-Festen A, Gabreels F, Goris RJA: Complex regional pain syndrome type I (RSD) pathology of skeletal muscle and peripheral nerve. Neurology 1998;51:20-25.
- (127) Van der Laan L, Veldman PHJM, Goris RJA: Letter to the editor. Pain 1997;69:1.
- (128) Veldman PH, Goris RJ: Multiple reflex sympathetic dystrophy. Which patients are at risk for developing a recurrence of RSD in the same or another limb. Pain 1996;64:463-466.
- (129) Veldman PH, Goris RJ: Surgery on extremities with reflex sympathetic dystrophy. Unfallchirurg 1998;98:45-48.
- (130) Veldmann PHJM, Reynen HM, Arntz IE, Goris RJA: Signs and symptoms of reflex sympathetic dystrophy: prospective study of 829 patients. Lancet 1993;342:1012-1016.
- (131) Wall PD, Melzack R: Textbook of Pain. Edinburgh London Madrid Melbourne New York Tokyo: Churchill Livingstone.
- (132) Wang JK, Kenneth AJ, Ilstrup DM: Sympathetic Blocks for Reflex Sympathetic Dystrophy. Pain 1985;23:13-17.
- (133) Wasner G, Schattschneider J, Baron R: Skin temperature side differences – a diagnostic tool for CRPS ? Pain 2002;98:19-26.
- (134) Wasner G, Schattschneider J, Binder A, Siebrecht D, Maier C, Baron R: Das komplexe regionale Schmerzsyndrom. Anaesthesist 2003;52:883-895.
- (135) Wasner G, Schattschneider J, Heckmann K, Maier C, Baron R: Vascular abnormalities in reflex sympathetic dystrophy. Brain 2001;124:587-599.
- (136) Weber M, Birklein F, Neundörfer B, Schmelz M: Facilitated neurogenic inflammation in CRPS. Pain 2001;91:251-257.
- (137) Whitney RJ: The measurement of volume changes in human limbs. J Physiology 1953;121:1-27.

- (138) Zollinger PE, Tuinebreijer WE, Kreis RW, Breederveld RS: Effect of vitamin C on frequency of reflex sympathetic dystrophy in wrist fractures: a randomised trial. *Lancet* 1999;342:2025-2028.
- (139) Zyluk Andrzej: Complex regional pain syndrome type I. Risk factors, prevention and risk of recurrence. *Journal of Hand Surgery* 2004;29B4:334-337.



## ***IX. Danksagung***

Mein aufrichtiger Dank geht an Herrn Dr. med. Johannes Zaspel, Funktionsoberarzt der unfallchirurgischen Abteilung des Klinikum Großhadern. Ich möchte ihm dafür danken, dass er mir die vorliegende Studie als Dissertationsarbeit angeboten hat. Er stand mir stets unterstützend zur Seite und half mir bei jeglichen Problemen, sodass ein über die Arbeit hinaus freundschaftliches Verhältnis entstanden ist, vielen Dank Johannes.

Vielen Dank auch an Herrn PD Dr. med. Stefan Pilz, dem Leiter der Unfallchirurgie des Klinikum Großhadern zur Möglichkeit der Dissertation in seiner Abteilung.

Mein weiterer Dank geht an Herrn Prof. Dr. med. Dr. h.c. K.-W. Jauch, dem Direktor der chirurgischen Klinik des Klinikums Großhadern. Er ermöglichte es mir, meine Dissertationsarbeit in den Räumen seiner Klinik durchführen zu dürfen.

Ich danke Herrn. Dr. med. M. Kleber für seine Unterstützung im Bereich der statistischen Auswertung.

Ein weiterer ganz besonderer Dank geht an meinen Chef PD Dr. med. H.-J. Andreß, ärztlicher Direktor der Klinik München Perlach. Während meiner Tätigkeit als Assistenzarzt in seiner Abteilung ermutigte er mich immer wieder zur Forcierung meiner Dissertation und bot mir dafür trotz Dienstbelastungen auch genügend Freiräume. Zudem hat er mich darin bestärkt, meine berufliche Zukunft der Unfallchirurgie zu widmen. Hierfür meinen herzlichen Dank.

Ein weiterer Dank geht an das Pflegepersonal der Station G2, Poliklinik A und B, die mich bei Eintreffen der Patienten sofort verständigt haben und mir damit den Studienablauf erleichtert haben.

An dieser Stelle möchte ich mich ganz besonders bei meinen Eltern Erika und Heinz Pächer bedanken. Sie haben so viel zu meinem Werdegang beigetragen. Zeit meines Lebens haben sie mich unterstützt und sind bei allen Problemen hinter mir gestanden. Ohne ihre Hilfe wäre das Medizinstudium nicht möglich gewesen. Hiermit möchte ich meinen Dank und meine Liebe ihnen gegenüber zum Ausdruck bringen.

Meiner lieben Frau Stefanie und meinem Engelchen Felicitas gebührt ebenfalls mein ganz besonderer Dank. Meine Frau unterstützt mich seit 14 Jahren in allen meinen Vorhaben und hat maßgeblich dazu beigetragen, dass ich mein Medizinstudium in Halle/Saale begonnen habe. Sie hatte zu jeder Zeit Verständnis für mich und hatte damit großen Anteil an dem erfolgreichen Abschluss meines Studiums. Auch zur Niederschreibung meiner Dissertation

schaffte sie mir immer wieder Freiräume. Am 08.06.2005 schenkte mir Steffi unsere Tochter Felicitas, die seitdem jeden Tag die Sonne für mich scheinen lässt.

Durch meine Eltern, meine Frau Steffi und meinen Sonnenschein Felicitas wurde ich immer wieder zur zügigen Vollendung meiner Dissertation ermutigt. Vielen Dank, ich liebe euch.

## ***X. Lebenslauf***

---

### **ZUR PERSON**

Christian Pächer

Geboren am 08. März 1975  
in München

Wohnsitz: Haarer Str. 12B  
85640 Putzbrunn

verheiratet seit 14. Mai 2004 mit Stefanie Pächer, geb. Untner

Kinder: Felicitas Amelie Pächer, geb. 08.06.2005

Deutsche Staatsangehörigkeit

---

### **STUDIUM**

1997 – 1998	Diplomstudiengang Chemie an der TU München
1998 – 2000	Vorklinisches Studium an der Martin-Luther Universität Halle an der Saale
2000 – 2004	Klinisches Studium an der Ludwig-Maximilians-Universität München
August 2001	1. Staatsexamen mit der Note „gut“
September 2003	2. Staatsexamen mit der Note „gut“
November 2004	3. Staatsexamen mit der Note „gut“

---

### **SCHULBILDUNG**

1981 – 1987	Grund- und Teilhauptschule Putzbrunn
1987 – 1990	Realschule am Isartor
1990 – 1992	Realschule Neubiberg Schulabschluß „Mittlere Reife“
1995 – 1997	Städtische Marian-Batko-Berufsoberschule Technik, München Schulabschluß „Allgemeine Hochschulreife“

## **BERUFSAUSBILDUNG**

---

1992 – 1995           Chemieschule Dr. Erwin Elhardt  
Staatlich anerkannte Berufsfachschule für chemisch-technische  
und umwelttechnische Assistenten  
Abschluss „Staatlich geprüfter chemisch-technischer Assistent“

## **BERUFLICHE TÄTIGKEIT**

---

1995                    Tätigkeit als chemisch-technischer Assistent im analytischen  
Entwicklungslabor der HEXAL Pharmaforschung

seit 01.01.2005        Assistenzarzt in der chirurgischen Abteilung der Klinik  
München Perlach unter Leitung von PD Dr. med. H.-J. Andreß

01.04.2006 – 30.09.2006   Rotationsassistent in der handchirurgischen Abteilung der  
Klinik München Perlach unter der Leitung von Prof. U. Lanz

seit 01.08.2006        nebenberuflich Notarzt an der Rettungswache München SüdOst

## **KURSE / QUALIFIKATIONEN**

---

September 2005        Strahlengrundkurs für Ärzte (Mios)

September 2005        AO Kurs Trauma I

Februar 2006           Kompaktkurs Notfallmedizin Stufe A-D

November 2006        6. Hildesheimer Nahtkurs

März 2007             SFA-Arthroskopie-Basiskurs Kniegelenk

Mai 2007                Jörg Böhler Handchirurgie Kurs Wien

## **FAMULATUREN & PRAKTIKA**

---

2001 - 2003   Famulaturen

Krankenhausfamulatur Chirurgie, LMU Universitätsklinik München-Großhadern  
Krankenhausfamulatur Anästhesie, LMU Universitätsklinik München-Innenstadt  
Praxisfamulatur Allgemeinmedizin / Sportmedizin, Dr. med. G. Thalhammer  
Praxisfamulatur Allgemeinmedizin, Dr. med. F. Kühnel

2003 – 2004   Praktisches Jahr

Universitätsklinik der LMU München-Großhadern Visceralchirurgie, Unfallschirurgie,  
Plastische-/Handchirurgie  
Lehrkrankenhaus der LMU München-Neuperlach, Onkologie  
Lehrkrankenhaus der LMU München-Neuperlach, Gynäkologie/Geburtshilfe

## **NEBENTÄTIGKEITEN**

1995 – 1998 Betreuer im Fitnessraum des Putzbrunner Sportvereins

2000 – 2004 Tätigkeit als Sitzwache im Klinikum Großhadern der LMU München. Einsatz auf Stationen aller Fachrichtungen.