Aus der Chirurgischen Klinik und Poliklinik Großhadern der
Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Prof. Dr. Karl-Walter Jauch
Abteilung Unfallchirurgie
Leiter: Priv. Doz. Dr. med. Stefan Piltz

CRPS I – Korrelation von sympathischem Reflex und bestehender Klinik Jahre nach der Erstdiagnose

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

vorgelegt von
Judith Junge
Aus Straubing
2009

Mit Genehmigung der

Medizinischen Fakultät der

Universität München

Berichterstatter:	Priv. Doz. Dr. Stefan Piltz
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. Ulrich H. Brunner
	Priv. Doz. Dr. Shahnaz Chr. Azad
	Prof. Dr. Marianne Dieterich
Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter:	Dr. med. J. Zaspel
Dekan:	Prof. Dr. med. Dr. h.c. M.Reiser, FACR, FRCR
Tag der mündlichen Prüfung:	19.03.2009

Inhaltsverzeichnis

I. Einleitung 5

II. Grundlagen 7

II.1. CRPS 7

II.1.1. Definition 7

II.1.2. Ätiologie 9

II.1.3. Pathophysiologie 11

II.1.4. Epidemiologie 16

II.1.5. Klinik 18

II.1.6. Diagnostik 20

II.1.7. Differentialdiagnosen 25

II.1.8. Therapie 27

II.2. Sympathische Reaktivität 31

III. Fragestellung und Zielsetzung 32

IV. Material und Methoden 34

IV.1. Patientenkollektiv 34

IV.2. Ein- und Ausschlußkriterien 34

IV.3. Laser-Doppler-Fluxometrie 37

IV.4. Laser-Doppler-Gerät 38

IV.5. Versuchsaufbau 40

IV.6. Berechnung der Parameter und Kurvenanalyse 43

IV.7. CRPS-Datenbank 47

V. Ergebnisse 48

V.1. Patientenkollektiv 48

V.1.1. Allgemeine Daten 48

V.1.2. Auslösende Faktoren 51

V.2. Klinik 53

V.2.1. Allgemein Symptome im Gesamtkollektiv 53

V.2.2. Symptomatik nach Erkrankungsdauer 56

V.2.3. Symptomatik nach Geschlecht 59

V.2.4. Zusammenfassung der Symptomatik nach Bruehl im Gesamtkollektiv 61

V.2.5. Bruehl-Kriterien nach Erkrankungsdauer 62
V.3. Messwerte des sympathischen Reflexes 62
V.3.1. Darstellung der Laserdopplerwerte allgemein 62
V.3.2. Darstellung der Laserdopplerwerte nach betroffener/nicht betroffener Hand 64
V.3.3. Geschlechterbezogene Darstellung der Laserdopplerwerte 70
V.3.4. Darstellung der Laserdopplerwerte nach Erkrankungsdauer 71
V.4. Übereinstimmung der Laserdoppleruntersuchungsergebnisse mit der klinischen Symptomatik 72
V.4.1. Korrelation Bruehl-Kriterien – Laserdopplerwerte 72
V.4.2. Bivariate Analyse 73
V.4.3. Korrelation Symptome – pathologische Laserdopplerwerte 75
VI. Diskussion 77
VI.1. Diskussion der Methodik 77
VI.2. Diskussion der Ergebnisse 81
VII. Zusammenfassung 96
VIII. Anhang 99
VIII.1. Literaturverzeichnis 99
VIII.2. Danksagung 106
VIII.3. Lebenslauf 108

I. Einleitung

Das Complexe regionale Schmerzsyndrom, welches auch als Morbus Sudeck oder sympathische Reflexdystrophie bekannt ist, stellt einen distal generalisierten Symptomenkomplex der betroffenen Extremität dar, welcher häufig als Folge von Traumen auftritt (Blumberg H., Griesser H.J.,Hornyak M.1991). Benannt wurde die Krankheit nach dem Hamburger Chirurgen Paul Sudeck (1866-1945), der sie um 1900 erstmals systematisch charakterisiert hat (Berry, Rowbotham, and Petersen 2004). Die ersten Beobachtungen gehen jedoch bis ins Jahr 1766 zurück. Hunter beschrieb eine Fernwirkung von Traumen auf distale Muskeln und Hautareale. Weitere Beschreibungen finden sich um 1864 bei Soldaten, die sich während des amerikanischen Bürgerkrieges Schusswunden zugezogen hatten (Mitchell S.W. *et al.* 1864). Sudeck interpretierte die Erkrankung als „entgleiste Heilentzündung“. Er charakterisierte das Krankheitsbild, welches heute als CRPS (Typ I oder sympathische Reflexdystrophie oder M.Sudeck = ohne nervale Läsion, Typ II oder Kausalgie = vorliegende Nervenläsion) bezeichnet wird, als reflektorisch ausgelöste, trophoneurotische Knochendystrophie. Seine Einteilung in drei Stadien wird bis heute immer wieder erwähnt. Das komplexe regionale Schmerzsyndrom Typ I kann sich z.B. infolge eines Traumas einer Extremität entwickeln und ist gekennzeichnet durch sensomotorische, trophische und autonome Symptome (Birklein 2005; Stanton-Hicks 2003). Die auslösenden Ursachen können allerdings auch chirurgische Eingriffe (z.B. Operationen aufgrund Dupuytrenscher Kontraktur, CTS) aber auch Entzündungen oder idiopathische Ursachen sein (Kock *et al.* 2003). Es stellt sich als herausforderndes neuropathisches Schmerzsyndrom dar, welches schwierig zu verstehen und zu behandeln ist (Ghai and Dureja 2004; Rho *et al.* 2002). Die Diagnosestellung basiert auf einer ausführlichen Anamnese über das auslösende Ereignis und einer sorgfältigen Untersuchung durch einen in der Diagnosestellung dieser Erkrankung erfahrenen Arzt. Bildgebende Verfahren oder Laborparameter spielen eine untergeordnete Rolle in der

Diagnosefindung und dem voraussichtlichen Krankheitsverlauf (Kock *et al.* 2003). Wichtig für eine effektive Behandlung für einen Funktionserhalt bzw. die Wiederherstellung der betroffenen Extremität sind die Früherkennung und eine sofortige Überweisung an eine Klinik mit spezialisierter Schmerzambulanz zur Einleitung einer suffizienten Schmerzkontrolle (Mazzola, Poddar, and Hill 2004). Dem CRPS I wird heute u.a. eine Störung des peripheren und zentralen Nervensystems zugrunde gelegt. Therapeutisch lassen sich viele Ansätze finden. Sowohl medikamentös, physiotherapeutisch, psychotherapeutisch, chiropraktisch (Muir and Vernon 2000), wie auch operativ durch Sympathektomien und Blockaden der sympathischen Ganglien wird versucht, für den Patienten sobald als möglich ein schmerzfreies Ergebnis und eine endgültige Heilung zu erreichen (Mazzola *et al.* 2004). Medikamentös reichen die Therapiemöglichkeiten von analgetischen, entzündungshemmenden, anxiolytisch sedierenden, vasodilatierenden Mitteln über Versuche mit Calzitonin (Schürmann *et al.* 2000), intradermalen Infusionen mit Phenylephrin (Mailis-Gagnon and Bennett 2004) über Calcium-Kanal-Blocker wie Nifedipin bis hin zu alpha-Blockern wie Phenoxybenzamin. Neben einer frühen Diagnose wird also ein multimodales und gegebenenfalls auch interventionelles Therapiekonzept notwendig sein, um die schwerwiegenden Folgeschäden wie bleibende Bewegungsunfähigkeit zu vermeiden. Eine optimale Behandlung impliziert die fächerübergreifende Zusammenarbeit zwischen Anästhesisten (Schmerztherapeuten), Neurologen (Jänig und Baron 2002), Chirurgen und Orthopäden (Kock *et al.* 2003). Da aber eine adäquate Therapie erst nach der Diagnosestellung erfolgen kann, die noch immer oft zu spät erfolgt, bleibt zunächst die Herausforderung bestehen, sowohl geeignete klinische Kriterien als auch apparativ - technisch verlässliche Methoden in der Frühdiagnostik zu finden.

II. Grundlagen

II.1. CRPS

II.1.1. Definition

Die Terminologie dieses Krankheitsbildes ist vielfältig. 1991 wurde das Konsensuspapier des 6. World Congress of Pain vorgelegt, welches Erkrankungen wie Causalgie, Morbus Sudeck, Algodystrophie, posttraumatische Vasospasmen, Schulter-Hand-Syndrom unter dem Begriff „Sympathische Reflexdystrophie“ (SRD) vereinigt. Die jüngste Formulierung, die all diese Begriffe vereint, ist das CRPS. Die diagnostischen Kriterien für das komplexe regionale Schmerzsyndrom CRPS wurden 1994 in der IASP (International Association for the Study of Pain) festgelegt (Reinders *et al.,* 2002). Als CRPS wird ein Auftreten von regionalem Schmerz und sensorischen, trophischen und autonomen Störungen als Folge eines auslösenden Ereignisses (z.B. eines Traumas) verstanden. Man versteht es als eine Störung der sympathischen Reaktivität, dessen Ausmaß an Symptomen nicht mit dem des auslösenden Ereignisses korreliert. Das Krankheitsbild wird unterteilt in CRPS I und CRPS II.

Da die Symptome des CRPS in unterschiedlicher Ausprägung und in verschiedenen Kombinationen auftreten, ist dessen klinische Diagnose und insbesondere die Abgrenzung zu häufig anzutreffenden physiologischen posttraumatischen Zuständen schwierig. Der Übergang von normalen posttraumatischen Zuständen zum CRPS ist fließend. Posttraumatische Komplikationen (z.B. Infekt, Frakturheilungsstörung) können ein CRPS imitieren.

Die Unterscheidung in CRPS I (SRD) und II (Kausalgia) richtet sich nach der nervalen Beteiligung (I = ohne nervale Beteiligung, II = mit nervaler Beteiligung) (Baron *et al.* 2003;Wasner, Backonja, and Baron 1998). Beim Typ II können die Störungen Versorgungsarealen von Nerven zugeordnet werden, beim Typ I hingegen ist das

Ausbreitungsareal unabhängig von Nervenversorgungsgebieten. Ein entscheidender Unterschied in der Symptomatik zwischen CRPS I und CRPS II besteht nicht. (Baron *et al.* 2002).

In wie weit eine Verlaufseinteilung möglich ist, ist in der Literatur strittig. So sieht Müller ähnlich der Sudeck´schen Stadieneinteilung drei Stadien vor. Das erste Stadium entspricht dem der fulminanten Entzündung und ist von schmerzhafter Funktionseinschränkung gekennzeichnet. Im zweiten Stadium ist eine Dystrophie zu beobachten, mit der die morphologisch bedingte Funktionseinschränkung beginnt. Zuletzt folgt das Stadium der Atrophie, in dem sich eine bleibende starke Funktionseinschränkung bis zur völligen Unbrauchbarkeit zeigt. Die Stadien I und II gelten als reversibel, das Stadium III als irreversibel. Auch die Dauer der einzelnen Phasen lässt sich ungefähr festlegen. Stadium I: bis 3 Monate, II: 3 Monate bis 1 Jahr, III: ab 1 Jahr. Der Verlauf kann jedoch sehr variabel in der Ausprägung und der Reihenfolge der Stadien sein (M. Müller *et al.* 2004/05).

S. Bruehl et al. stellten 2002 die Frage, ob Untertypen innerhalb der CRPS-Klassifikation existieren. Sie konnten Hinweise auf drei Untergruppen finden: 1) ein relativ begrenztes Syndrom mit vorrangig vasomotorischen Symptomen, 2) ein relativ begrenztes Syndrom mit vorrangig neuropathischem Schmerz/ sensorischen Abnormalitäten, 3) ein florides CRPS ähnlich den „klassischen SRD- Beschreibungen“. Es werden jedoch noch weitere Untergruppen vermutet. Die Aufklärung darüber könnte letztlich dazu beitragen, die Therapieansätze effektiver werden zu lassen. International anerkannt sind diese Untergruppen allerdings nicht, so dass die Ausarbeitung dieses Gebietes noch offen bleibt (Bruehl *et al.* 2002).

II.1.2. Ätiologie

Als auslösende Ursachen dieses Krankheitsbildes kommen verschiedenartige Verletzungen, Erkrankungen, Operationen in Frage (Veldmann et al. 1993). Aber auch lokale Entzündungen, eine infektiöse Genese z.B. mit Herpes Zoster, Medikamente wie Tuberkulostatika und Barbiturate sind zu nennen. Nicht selten lässt sich jedoch (bis zu 20%) keine Ursache finden (Müller et al. 2004/05).
Schwartzmann und Rothkirch führen Ursachen des CRPS auf, die sie in periphere, zentrale und andere unterteilen. Peripher erstreckt sich die Auswahl von Frakturen, Operationen, Tumorerkrankungen, Infektionen, nervalen Läsionen, Immobilisation, Verbrennungen, Myokardinfarkt bis hin zu Lungenfibrose. Als zentrale Auslöser werden Hirntumore, Schädel-Hirn-Traumen, ALS, Hirninfarkt, Blutungen, Poliomyelitis usw. genannt. Als übrige nicht einzuordnende Faktoren werden Medikamente, Überbeanspruchung, Immobilisation, familiäre Disposition und unklare Gründe erwähnt (Schwarzmann R.J., Mc Lellan 1987)(Rothkirch T. von, Blauth T. 1989).
Diese Erkenntnisse decken sich weitestgehend mit denen von Veldmann, der 1993 829 Patienten in einer Studie vereinte (Veldmann *et al.* 1993) (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1:

Ursache	Häufigkeit
Frakturen	63% (Schrag *et al.* 2004)
	65% (Veldmann P.H.J.M, et al. 1993)
	43% (Rothkirch T.von, Blauth W. 1989)
davon Radiusfrakturen	32% (Schuwaritzki F. 1988)
	75% (Rothkirch T. von, Blauth W. 1989)
Operationen	4,9% (Drucker W.R. et al. 1959)
	28% (Rothkirch T. von, Blauth W. 1989)
Davon:	
Dupuytren`sche Kontraktur	42% (Rothkirch T. von, Blauth W. 1989)
Distorsionen	12,3% (Schurawitzki F. 1988)
	16,3% (Rothkirch T. von, Blauth W. 1989)
Entzündungen	2% (Veldmann P.H.J.M., et al. 1993)
	9% (Rothkirch 1989)
Medikamente	vereinzelt (Kissling R. 1991)(M.Müller 2005)
v.a. Barbiturate, Tuberkulostatika	

Des Weiteren werden seltenere Fälle mit außergewöhnlichen Ursachen geschildert. Virale Infektionen mit VZV, CMV, HSV 1 (Muneshige *et al.* 2003), HZV (Berry *et al.* 2004), Parvovirus B19 (van de Vusse *et al.* 2001), Lyme Borreliose (Sibanc and Lesnicar 2002), Verbrennungen (Kumbhat, Meyer, and Schurr 2004), Brustverkleinerung (Papay *et al.* 1997), Thrombendarteriektomie (Baillet *et al.* 2002), sowie Myokardinfarkt (Ahmed 2003) werden diskutiert. Da das Auftreten eines CRPS jedoch nach diesen Auslösern äußerst selten beobachtet wird, beschränkt sich die Erforschung in erster Linie auf die in Tabelle 1 genannten Ursachen.

Ein hervorzuhebender Aspekt ist, dass in Untersuchungen mit größeren Fallzahlen der initiale Schweregrad der Schädigung bzw. des Auslösers nicht mit der Schwere der Erkrankung korreliert (Atkins R.M. *et al.* 1990, Dürr *et al.,* 1990). Hingegen sieht Müller besonders bei wiederholten Repositionsmanövern vor allem bei distalen Radiusfrakturen einen Zusammenhang mit der Inzidenz eines CRPS I (Müller *et al.* 2004/05).

Eine gewisse psychische Prädisposition und Genese werden immer wieder angenommen. Einen Aspekt stellen psychische Konstellationen und Streß als auslösende Lebensereignisse dar. Es sind vereinzelte Fälle bekannt, in denen ein posttraumatisches Streßsyndrom mitverantwortlich war für das Auftreten des M.Sudeck (Grande *et al.* 2004). In einer Studie des Uniklinikums Erlangen zeigten 42% der 145 Patienten ein Streß auslösendes Lebensereignis unmittelbar vor dem Auftreten des CRPS (Birklein *et al.* 2000). Mehrere Autoren sehen einen „Sudeck-spezifischen Menschentyp“, dessen Eigenschaften emotionale Instabilität, gesteigerte Ängstlichkeit, Depressivität und psychosomatische Erkrankungen einschließt (Ascherl R., Blümel G. 1981) (Rothkirch T. von, Blauth W. 1989) (Geertzen J.H.B. 1994). In den meisten Fällen verneinen Patienten und Betroffene Hinweise auf eine Psychogenese (Pearce 2005). Prädisponierende Persönlichkeitsstrukturen konnten auch in einer speziell nach dieser Problematik fahndenden Studie nicht nachgewiesen werden (Lynch M.E. 1992).

II.1.3. Pathophysiologie

Die Pathophysiologie des Morbus Sudeck bleibt ebenso wie die exakte Diagnosestellung und die Therapie bis heute ein noch nicht vollständig erforschtes Gebiet. Es gibt verschiedene Ansätze, die diese Erkrankung und ihre Entstehung zu erklären versuchen. Eine der Hypothesen hatte schon Paul Sudeck angenommen. Er sprach von einer entgleisten „Heilentzündung“, die besonders für die Veränderungen am Knochen verantwortlich sei. Hauptstörungen des CRPS sind autonome (Ödem,

gestörte Sudomotorik, gestörte Vasomotorik wie Temperatur, Farbe, trophische Störungen), motorische (Motilitätseinschränkung, Kraftminderung, Feinmotorikstörung, Aktions- oder Haltetremor, Dystonie, Muskelspasmen), sensorische Störungen (Hyperästhesie, Allodynie) sowie neuropsychologische Syndrome (Körperschemastörung, Neglect).

Es gibt im Wesentlichen zwei Hypothesen, die die Symptomatik zu erklären versuchen. Die Wahrscheinlichste ist die neurogene Entzündungshypothese. Es wird diskutiert, dass es zuerst zu einer lokalen, dann systemischen Entzündungsreaktion kommt, bei der Entzündungsmediatoren wie Substanz P oder CGrP (Calcitonin Gene – related Peptide) ausgeschüttet werden, die nicht mehr in ausreichender Menge abgebaut werden und somit eine neurogene Entzündungsreaktion verlängern. Die Ausschüttung der genannten Entzündungsmediatoren erfolgt auch im ZNS, wodurch es zu einer Sensibilisierung der zentralen schmerzverarbeitenden Neurone kommt. Es finden sich bei CRPS-Patienten im Serum erhöhte CGRP-Spiegel, die sich nach erfolgreicher Therapie wieder normalisieren.

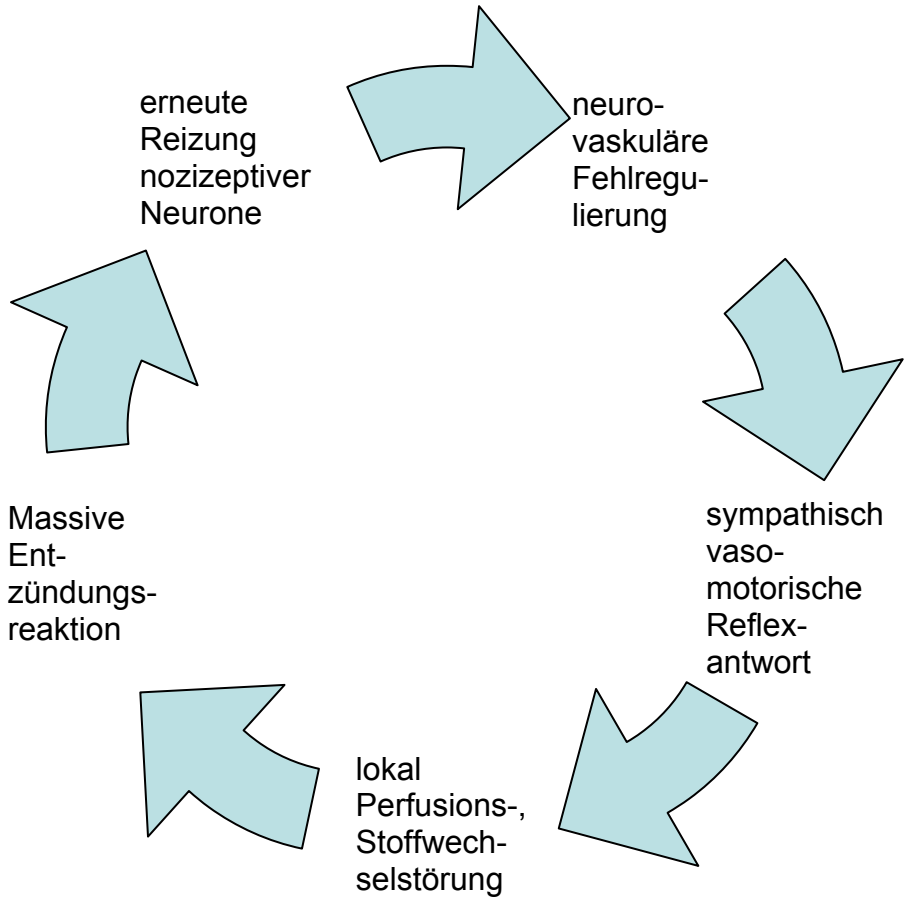
Die zweite Theorie beschäftigt sich mit den autonomen Störungen, welche auf eine Beteiligung des sympathischen Nervensystems deuten. Initial ist der Sympathikotonus vermindert, im Verlauf der Erkrankung könnte dann eine Katecholamin-Supersensitivität der Hautgefäße eine Minderperfusion erklären. Die Veränderungen der Durchblutung und Schweißneigung kommen durch eine zentral bedingte Fehlfunktion des Sympathikus zustande, wobei der genaue Mechanismus hierbei noch im Dunklen liegt. Durch die Vasokonstriktion kommt es zu einer Hypoxie des Gewebes, welche durch die entstehende Azidose zu einer Schmerzverstärkung beiträgt (Niethard *et al.* 2003). Wie beim Phantomschmerz wird beim CRPS eine kortikale Reorganisation vermutet. Dies würde eine Veränderung der einzelnen Repräsentationsbereiche z.B. für die Hand bedeuten, wodurch auch die Ausbreitung der Schmerzen über ein bestimmtes Nervenversorgungsgebiet erklärt werden könnte. Durch die pathologische Kopplung zwischen sympathischen Efferenzen und

nozizeptiven Afferenzen könnte dies für den sympathisch-unterhaltenen Schmerz verantwortlich sein (Niethard *et al.,* 2003).

Die Theorie einer lokalen Entzündungsreaktion wird durch die Ergebnisse einer Studie aus dem Jahr 2002 des Erasmus Medical Centers in Rotterdam unterstützt, welche die Konzentration der Zytokine Interleukin 6, II-1 beta, die des Tumornekrosefaktors alpha, der Neuropeptide NPY und CRGP und des Prostaglandins E2 im Plasma (Vollblut minus Erythrozyten) aus einem nicht betroffenen Körperareal und aus dem der betroffenen Extremität vergleicht. Diese Parameter stellen Marker für den Nachweis einer Entzündungsreaktion dar. Im Plasma des nicht betroffenen Körperareals der CRPS-Patienten fand sich in der Studie von Huygen keine Erhöhung der genannten Parameter. Jedoch zeigten sich sowohl TNF-alpha wie auch IL-6 in der Probe der betroffenen Extremität signifikant erhöht. Diese Beobachtung öffnet eine neue Annäherung an den erfolgreichen Gebrauch von Immunsuppressiva bei der Behandlung des Morbus Sudeck (Huygen *et al.* 2002).

M. Müller sieht das CRPS als neurovaskuläre Fehlregulation mit inadäquater sympathischer vasomotorischer Reflexantwort (siehe Abbildung 1). Seiner Theorie zufolge ergibt sich aus der Pathophysiologie ein Circulus vitiosus (Müller M. *et al.* 2004/05).

Abbildung 1: Circulus vitiosus zur Pathophysiologie CRPS



Wissenschaftliche Ergebnisse jüngeren Datums zeigen erneut, dass das CRPS I, welches vermutlich das Resultat eines hyperreaktiven autonomen Nervensystems ist, sich als sehr komplexes Syndrom darstellt, das auf nervaler Ebene vielfältig eingeordnet werden kann (Kock *et al.* 2003).
Die Neurologische Klinik der Universität Mainz bezeichnet genau wie Niethard 2003 als Hauptmechanismen eine traumainduzierte Zytokinausschüttung, eine übermäßige nervale Entzündung, einen sympathisch induzierten Schmerz und eine corticale Reorganisation als Antwort auf chronischen Schmerz (Kock *et al.* 2003).

Ein anderer Ansatz besteht in der Annahme, dass das CRPS eine Erkrankung des gesamten Nervensystems ist, sich also nicht nur auf ein einziges System wie das Sympathische bezieht. Diese Annahme

entsteht aus der Vielfalt der klinischen Symptome und den Experimenten an Mensch und Tier der Universität zu Kiel. CRPS-Patienten entwickeln Veränderungen im somatosensorischen (Schmerz, Tastsinn, Temperatur), somatomotorischen und sympathischen (Durchblutung, Schweißneigung) System. Es wird angenommen, dass die zentrale Repräsentation dieser Systeme entzündlichen Veränderungen unterliegt, die für die Entstehung des CRPS ursächlich sein könnten. Die Tatsachen, dass sich der M. Sudeck nach einem trivialen Trauma entwickeln und durch mehrfache Sympathikusblockade nur in einem Teil der Fälle gebessert werden kann, sollen diese Theorie untermauern (Jänig *et al*., 2002) (Stanton-Hicks *et al.,* 2003).

Es bleibt in diesem Zusammenhang die Frage zu klären, ob neuropathische Schmerzsyndrome wie das CRPS aus nervalen Entzündungsreaktionen oder Verletzungen des peripheren oder des zentralen Nervensystems oder beider Nervensysteme resultieren. Traumen dieser Art rufen spontane ektope Nervenentladungen und eine Reorganisation des Nervensystems hervor. Diese Patienten entwickeln einen persistierenden oder paroxysmalen Schmerz ohne augenscheinliche Ursache oder sie entwickeln eine Hypersensitivität, die sich manifestiert als Hyperalgesie oder Allodynie. Auf diese Weise könnten sich chronische neuropathische Schmerzsyndrome wie das CRPS erklären lassen (Mashimo 2001).

Des Weiteren wurden in Kiel vaskuläre Abnormitäten untersucht, um diese als pathophysiologischen Mechanismus zu definieren. Die Patienten wurden in einem beheizbaren und kühlbaren Ganzkörperanzug auf Temperaturänderungen der gesamten Haut und der des betroffenen Areals untersucht. Die unilaterale Hemmung sympathischer vasokonstriktorischer Neurone führt zu einer übermäßigen Erwärmung der erkrankten Extremität im akuten Stadium. Beim chronischen CRPS bewirken Veränderungen der neurovaskulären Transmission Vasokonstriktion und kalte Haut, wobei die sympathische Aktivität unterdrückt bleibt (Wasner *et al.* 2001).

Um das CRPS in seiner Komplexizität vollständig zu verstehen, müssen diese Hypothesen weiter belegt und erweitert erforscht werden.
Der Sympathikus spielt beim CRPS in der Pathophysiologie weiterhin eine sehr zentrale Rolle, da die Funktionsbeeinträchtigung dessen eine Vielzahl der auftretenden Symptome erklären kann (s. Kapitel II.2.).

II.1.4. Epidemiologie

Über die Epidemiologie des CRPS gibt es nur wenige Quellen mit großen Fallzahlen. Zusätzlich scheinen die Daten z.T. untereinander widersprüchlich zu sein. Das CRPS tritt laut Müller in Deutschland mit einer Inzidenz von 15000 pro Jahr auf, wobei noch einmal darauf hingewiesen wird, dass nur einzelne Artikel darüber zu finden sind (Müller M. *et al.* 2004/05). In den USA findet sich eine Inzidenz von 5,46/100000 pro Jahr und eine periodische Prävalenz von 20,57/100000 (Sandroni *et al.* 2003). Bei Erwachsenen wird in Bezug auf die Geschlechterverteilung beobachtet, dass das weibliche Geschlecht von 66 % (Birklein *et al.* 2000), über 76 % (Veldmann P.H.J.M. *et al.* 1993) und 80 % (Henneberg, Nielsen, and Pedersen 2003) bis hin zu 84 % (Schrag *et al.* 2004) öfter betroffen zu sein scheint als das männliche Geschlecht. Auch in den USA wird ein Verhältnis von 4:1 für das weibliche Geschlecht beschrieben (Sandroni *et al.* 2003).
In der Altersverteilung bestehen übereinstimmende Angaben. Die Hauptaltersverteilung liegt zwischen dem 40. und 60. Lebensjahr (M. Müller 2005) (Sandroni *et al.* 2003). Es finden sich durchschnittliche Altersangaben von 29.7 (Schrag *et al.* 2004), 48.9 (Birklein *et al.* 1998), 50,4 (Birklein *et al.* 2000), bis hin zu 57,2 Jahren (Kumar *et al.* 2001), wobei kein Alter ausgespart bleibt. Auch Berichte über CRPS bei Kindern sind publiziert (Henneberg *et al.* 2003).
Die obere Extremität ist über doppelt so oft betroffen wie die untere (Sandroni *et al.* 2003), wobei Berichte über CRPS an der unteren Extremität allgemein eher selten sind.

Beginn und Verlauf der Erkrankung sind aufgrund der enormen Wichtigkeit der Früherkennung besonders im Auge zu behalten. Patienten berichten von einsetzenden Symptomen vom ersten Tag an bis hin zu zwei Monate nach dem auslösenden Ereignis, wobei die Schwere des Traumas nicht mit dem Ausmaß der Erkrankung korreliert (Müller M. *et al.* 2004/05).

Die Studie von G. Allen zeigt, dass die Patienten durchschnittlich 4,8x physikalische Behandlungen besuchen und fünf verschiedene Therapieansätze erhalten, bevor sie an eine Schmerzambulanz überwiesen werden (Allen, Galer, and Schwartz 1999).
Die prozentuale Unterscheidung in CRPS I und II fand sich lediglich in einer Studie der neurologischen Klinik Erlangen. Von 145 Patienten entwickelten 122 ein CRPS I und 23 ein CRPS II, was einem prozentualen Anteil des CRPS I von 84,13 % entspricht.
Zur durchschnittlichen Dauer der Krankheit wird eine Einteilung anhand der drei Stadien versucht:
Stadium I: Entzündungsstadium, bis zu drei Monaten
Stadium II: Dystrophie, drei Monate bis ein Jahr
Stadium III: Atrophie, ab einem Jahr
Die Hauptsymptome werden in einem Zeitraum von 30 Monaten beschrieben (Allen *et al.* 1999).
Zweifellos ist bei unbehandelten CRPS-Verläufen oft eine gewisse Veränderung im Symptommuster zu beobachten, die mit zunehmender Chronifizierung durch irreversible Atrophie der Weichteile und Gelenkkontrakturen gekennzeichnet ist. Dagegen ist zu Beginn der Erkrankung meist das Bild einer stark entzündlich veränderten Extremität (Dolor, Calor, Rubor, Functio laesa) zu beobachten. Bei einer kleineren Zahl der Patienten kann aber auch initial eine kalte betroffene Extremität gesehen werden (Kurvers *et al.*, 1994). Allgemein wird durch die bislang vorliegenden Studien zur Symptomatologie der Erkrankung bestätigt, daß die oben angesprochenen Symptome letztlich zu einem beliebigen Zeitpunkt in ganz unterschiedlicher Zusammenstellung auftreten können, so dass, wie oben bereits

erwähnt, eine Einteilung in Stadien immer nur einen Versuch einer zeitlichen Einordnung darstellen kann Insbesondere ist bei einer langen Krankheitsdauer mit bereits abgeklungener akuter bzw. entzündlicher Symptomatik jederzeit eine erneute Exazerbation der Erkrankung mit Ausbildung eines akuten Krankheitsbildes mit starker Schwellung, heftigem Spontanschmerz, und Hyperämie der Extremität möglich (Veldman, Goris, 1996b; Veldman *et al.*, 1993; Blumberg *et al.*, 1994).

II.1.5. Klinik

Die Klinik des CRPS I bei posttraumatischen Patienten ähnelt der normalen posttraumatischen Reaktion. Typische Entzündungszeichen dominieren, so dass die Diagnose meist zu spät gestellt wird.
Das komplexe regionale Schmerzsyndrom I besteht aus einer Reihe von Störungen, die sich aus einem Trauma entwickeln können. Beschrieben wird vor allem ein Schmerz, der in keinem Verhältnis zum auslösenden Trauma steht, der distal dominiert und keinem speziellen Nerv bzw. Dermatom zugeordnet werden kann (Mazzola *et al.* 2004).
Das CRPS zeigt eine vielfältige Klinik wie spontanen Schmerz, Ödem, Hyperalgesie, Allodynie, sensitive Veränderungen, Veränderungen im Blutfluß, Farbänderung der Haut, Hyperhidrosis, und trophische Störungen (Jänig and Baron 2002; Weber, Neundorfer, and Birklein 2002). Die Erkrankung wird charakterisiert durch Symptome einer akuten Entzündung und chronisch neuropathischen Veränderungen (Diaz-Zuluaga, Plancarte-Sanchez, and Tamayo-Valenzuela 2004).
Eingeteilt werden die vorherrschenden Symptome in motorische, sensorische und trophische bzw. autonome Störungen. Rommel beobachtet in 45% der Fälle motorische, davon in 50% Tremor, in 93% sensorische und in 40% autonome Störungen. Des Weiteren zeigt sich ein deutlich längerer Krankheitsverlauf bei Patienten, die unter generalisierten sensorischen Ausfällen leiden als bei Patienten, bei denen das Geschehen lokal begrenzt bleibt (Rommel *et al.* 2004).
Somatosensorisch leiden die Patienten an Veränderung der Schmerzwahrnehmung, des Berührungssinnes und der

Temperaturregulation. Sympathisch reguliert werden Ausfälle der Innervation der Haut beschrieben, was zu Durchblutungsstörungen und dadurch bedingter Farbveränderung und vermehrter Schweißneigung führt (Jänig and Baron 2002).

Unter motorischen Einschränkungen werden Einbußen in der Muskelkraft und der Beweglichkeit sowie Tremor verstanden (Baron *et al.* 2003).

Über die Häufigkeit der einzelnen Symptome äußern sich Schürmann und Kollegen abweichend von Rommel:

Am häufigsten fallen die motorischen Störungen mit 96% auf, gefolgt von Ödemen mit 88% und spontanem Schmerz. Systematische Temperaturveränderungen (über 1°) zwischen der gesunden und der betroffenen Hand lassen sich in 42% der Fälle nachweisen. Seltener treten sensorische, sudomotorische oder trophische Störungen in dieser Studie auf (Schürmann *et al.* 2001b).

Die Temperaturveränderungen erklären sich aus der veränderten Spontanaktivität der sympathischen Vasokonstriktorneurone (Wasner, Schattschneider, and Baron 2002).

Bei M. Müller lässt sich die Einteilung in drei Stadien mit den dafür spezifischen Symptomen nachlesen (Müller M. *et al.* 2004/05). Im Stadium I dominieren Ruheschmerzen, die sich insbesondere nachts verstärken, ein nicht lokalisierbarer brennender, tiefer Bewegungs- und Belastungsschmerz, Schmerz auf Kältereiz, eine eingeschränkte Beweglichkeit, übersteigerte Berührungsempfindlichkeit, teigig geschwollene verstrichene Hautfalten, ödematöse, überwärmte und livide glänzende Haut („rotes Stadium“), Hyperhidrosis, Hypertrichosis und vermehrtes Nagelwachstum. Das „blaue“, zweite Stadium manifestiert sich mit beginnender Versteifung der Gelenke und Kontrakturen, beginnender Fibrosierung, Weichteilschrumpfung, beginnender Muskelatrophie und blasser, kühler und glänzender Haut.

Diese zwei Formen sind im Gegensatz zum letzten Stadium reversibel.

Nach einem Jahr oder später stellt sich das „weiße“, dritte Stadium ein. Die Schmerzen lassen nach oder verschwinden, die Extremität wird durch Gelenkeinsteifung, Weichteil- und Kapselschrumpfung,

reduzierter Muskelkraft, und Sehnenverkürzung gebrauchsunfähig. Die Haut zeigt sich blass, dünn, atrophisch, zyanotisch und gespannt.
Die meisten Patienten berichten über eine typische „Wetterfühligkeit“ (Müller M. *et al.* 2004/05).

Die genannten Symptome zeigen sich in sehr unterschiedlicher Vielfalt und Häufigkeit, was wiederum die Diagnosestellung und damit die frühzeitige und optimale Behandlung oft verzögert.

II.1.6. Diagnostik

Die Diagnose CRPS stellt sowohl Ärzte als auch Patienten vor ein noch nicht gelöstes Problem, das vor allem darin besteht, diese Erkrankung frühzeitig und sicher zu erkennen und zu therapieren. Gerade in der Frühphase existiert keine Standarddiagnostik, die in der Lage ist, ausreichend sicher und zuverlässig die Diagnose des CRPS zu stellen. Eine sehr sorgfältig durchgeführte Anamnese und Untersuchung stellt die Basis der Diagnosefindung dar. Bildgebende Verfahren sowie Laborbefunde spielen dabei eine nur untergeordnete Rolle (Kock et al. 2003).
Es wurden 1994 von der International Association for the Study of Pain (IASP) Diagnosekriterien für das komplexe regionale Schmerzsyndrom festgelegt, welche von Bruehl und Veldmann überarbeitet oder erweitert wurden (Veldmann P.J.H.M. et al. 1993) (Bruehl S. *et al.* 2003). Wesentliches Kriterium ist das Auftreten von autonomen, motorischen und sensiblen Störungen. Leitsymptome sind der tiefe diffuse Spontanschmerz mit orthostatischer Komponente (Verstärkung bei Tief-, Verbesserung bei Hochlagerung), das distale Ödem, die Störung der Temperaturregulation, eine veränderte Hautfarbe als Ausdruck gestörter Vasomotorik, die Reduzierung motorischer Fähigkeiten, und trophische Störungen.
Die Kriterien von IASP und Bruehl werden im Abschnitt CRPS-Datenbank fallbezogen aufgelistet und erörtert.

Es existieren vielfältige Möglichkeiten in der apparativen/ technischen Diagnostik, wobei sich kein Verfahren als allein wegweisend herauskristallisiert. Die älteste Methode stellt das klassische seitenvergleichende *Röntgenbild* dar. Seit den Arbeiten von Sudeck Anfang dieses Jahrhunderts spielte es lange Zeit eine überragende Rolle bei der Diagnostik des CRPS I. Es prägte die Stadieneinteilung und zählt heute zu den Standarddiagnostika. Es zeigt streifig fleckige Demineralisierungen, die jedoch erst in fortgeschrittenem Stadium zu sehen sind. In den ersten zwei Wochen zeigen sich keine Veränderungen. Danach ist eine diskrete kleinfleckige Demineralisation der gelenknahen Spongiosa zu erkennen.

Im Stadium II nimmt die Demineralisation zu und eine Rarefizierung der Kortikalis tritt auf. Im Endstadium erscheinen eine ausgeprägte Osteopenie (Glasknochen), eine bleistiftartige dünne Kortikalis und eine gleichmäßig diffuse „milchige“ Atrophie (Müller M. *et al.* 2004/05). Sicher scheint nur zu sein, daß die radiologischen Knochenveränderungen den klinischen Symptomen um einige Wochen nachhängen und darüber hinaus als unspezifisch anzusehen sind, da andere Erkrankungen (z.B. Hyperparathyreodismus) ähnliche Erscheinungen hervorrufen können. Insbesondere eine lange andauernde Ruhigstellung mit Entlastung der Extremität kann als Inaktivitätsosteoporose die CRPS-typischen Phänomene imitieren.

Sensitiv aber wenig spezifisch zeigt sich die *Skelettszintigraphie*. Sie wird von vielen Kliniken als Drei-Phasen-Skelettszintigraphie durchgeführt. Bei der Skelettszinigraphie gilt der periartikulär vermehrte Knochenumbau der betroffenen Hand bzw. des Fusses verbunden mit einer Hyperperfusion und Hyperämie als Zeichen für ein CRPS. Meist sind schon in der Perfusionsphase diskrete Unterschiede im Seitenvergleich darzustellen. Es kommt zu einem schnellen arteriellen Hochfluß, zu einer diffusen Verstärkung der Blood Pool Phase in der gesamten distalen Extremität und schließlich in der spätstatischen Phase zu einer strahlförmig, verstärkt periartikulären aber auch phalangealen Anreicherung des gesamten Handskeletts.

In der Studie der Universitätsklinik Mainz von 1996 wurden 137 Patienten mit dem klinischen Verdacht auf CRPS im Stadium I untersucht. Die Diagnosesicherung wurde von Schmerzexperten separat anhand des klinischen Verlaufs und Zusatzuntersuchungen vorgenommen. Die Sensitivität betrug 95,9 %. Mit den Befundtrias Hyperperfusion aller fünf Phalangen, homogene Hyperämie und periartikulär vermehrter Knochenumbau war eine sichere Diagnosestellung möglich. Klinisch schwer abgrenzbare Krankheitsbilder wie die Inaktivitätsatrophie waren in der vorliegenden Studie szintigraphisch sicher abgrenzbar. Somit hat sich die Skelettszintigraphie zur Objektivierung des CRPS im Stadium I als mögliches diagnostisches Instrument erwiesen (Müller M. *et al.* 2004/05). Bei Patienten mit unklarer Klinik können das seitenvergleichende Röntgenbild und die 3-Phasen-Skelettszintigraphie daher eine Entscheidungshilfe bieten.

Dennoch wird nach wie vor die Wertigkeit der 3-Phasen-Skelett-Szinitgraphie bei der (frühen) Diagnosestellung des CRPS kontrovers diskutiert. In ausgewählten Patientenkollektiven konnte in prospektiven Studien eine gute Spezifität und Sensitivität gefunden werden. (Todorovic-Tirnanic *et al.*, 1995; Kline, Holder, 1993; Constantinesco *et al.*, 1986; Zyluk, 1999; Steinert, Hahn, 1996; Holder, Mackinnon, 1984). Dagegen zeigen Metaanalysen und prospektive Untersuchungen in großen Risikokollektiven eine sehr geringe Sensitivität der Methode, die einen Einsatz als Routinediagnostikverfahren sehr in Frage stellt (Lee, Weeks, 1995; Werner *et al.*, 1989; Schürmann *et al.*, 2001b).

Mit Hilfe der *Magnetresonanztomographie* lassen sich morphologische Veränderungen an Knochen und Weichteilen darstellen. S. Schimmerl beschreibt 1991 das MRT als neue diagnostische Methode und stellt im Bereich der Spongiosa eine Inhomogenität der Knochenstruktur fest, die sich als Knochenmarksödem mit Hyperämie und Weitstellung der intra- und extraossären Gefäße deuten lässt. Diese zeigen unterschiedliche Ausprägungen je nach Stadienverlauf. Die Wertigkeit dieser Methode zur sicheren Diagnosestellung muss erst noch gezeigt werden (Schimmerl S.*et al.* 1991).

Zur Verlaufsbeobachtung des CRPS kann die *CT-Densitometrie* angewendet werden. Im Durchschnitt wird eine Knochendichteminderung von bis zu 25 % gemessen. Das Ausmaß der Dichteminderung korreliert in der Studie von Otake mit der Krankheitsdauer, womit das mögliche Stadium geschätzt und der Krankheitsverlauf und der Therapieerfolg beobachtet werden können (Otake *et al.* 1998).

Neben radiologischen Verfahren steht eine Reihe von Funktionstests, welche annähernd alle auf reflektorische Störungen des Sympathikus abzielen, zur Diagnosefindung zur Verfügung. Eine Möglichkeit der Diagnosefindung im Hinblick auf die vasomotorischen Störungen bietet die *Thermographie*. Sie stellt Temperaturunterschiede der Haut im Seitenvergleich mittels Infrarotkameras dar, wobei eine zu warme oder zu kalte betroffene Extremität für ein CRPS sprechen. Diagnostische Relevanz besitzt eine Diskrepanz zwischen zwei Punkten kontralateraler Hautareale von über 1° C bzw. über 2° C bei ausschließlicher Akrenbetroffenheit.

Am neurologischen Institut in Colorado wurden 185 Patienten mit CRPS mittels *Telethermographie* untersucht, eine Methode zum Nachweis von Temperaturunterschieden zweier Punkte. Sie wiesen mindestens zwei der folgenden Einschlusskriterien auf: brennender Schmerz, vasomotorische Veränderungen, Diaphorese, trophische Veränderungen, Allodynie. Als positiven Test betrachtete man einen quantitativen Temperaturunterschied von mindestens 1° C, abnormale thermale Gradienten distal und eine anormale Antwort auf den funktionalen autonomen Stresstest mit kaltem Wasser. Es ergaben sich eine Sensitivität von 93% und eine Spezifität von 89%. Aufgrund dieser Ergebnisse deklarieren die Untersucher dieser Studie die Thermographie als sensitiven und spezifischen Indikator für das CRPS.
Die Forscher der Universität Kiel hingegen untersuchten auf ähnlichem Wege die sympathische Regulation. Hierbei betrugen die Sensitivität bis zu 76% und die Spezifität 93%. Aufgrund der Tatsache, dass die Ausprägung unilateraler vaskulärer Störungen abhängig ist von der

jeweiligen sympathischen Spontanaktivität, kann die Thermographie angewendet werden zur Unterscheidung CRPS I von anderen Schmerzsyndromen (Wasner *et al.* 2002).

Ein weiterer Weg ist die Prüfung der *Sudomotorik*, welche in letzter Zeit als Kombination aus *Thermographie*, *Laser-Doppler-Messung* und *Ischämietest* angewendet wird. Die Sudomotorik wird über die Schweißproduktion der Haut in Ruhe und nach Stimulation mit Acetylcholin im Rahmen des thermoregulatorischen Schweißtests erfasst. Eine Seitendifferenz über 40 % gilt hierbei als pathologisch. Eine pathologische Hyperhidrosis kann als relativ spezifisch für das CRPS im Gegensatz zu anderen akuten posttraumatischen Krankheitsbildern angesehen werden (Birklein, Kunzel, and Sieweke 2001).

Die sympathische Reaktivität kann auch mit der *Laser-Doppler-Fluxometrie* dargestellt werden. Mit dieser Methode werden nach sympathischen Provokationsmanövern erhebliche Unterschiede im sympathisch regulierten Blutfluß gemessen (Schürmann *et al.* 1999). Es können verschiedene vasokonstriktorische Reflexe gemessen werden. Auch diese Veränderung im Hinblick auf die sympathische Regulation tritt im Gegensatz zum akuten Trauma exklusiv bei CRPS-Patienten auf (Birklein *et al.* 2001).

Der sogenannte *Ischämietest* wird als positiv gewertet, wenn eine suprasystolische Kompression der Extremität proximal der Läsion eine deutliche Schmerzreduktion bewirkt. Dieser Test schließt Patienten ohne Schmerz und bei Patienten mit initial starken Schmerzen aus (Blumberg *et al.,* 1992).

Eine große Bedeutung in der Diagnostik stellt eine eigentlich therapeutische Maßnahme dar: die *Sympathikusblockade*. Es werden drei Möglichkeiten benutzt, um das sympathische System zu beeinflussen: die lokalanästhetische Sympathikusblockade, die intravenöse regionale Sympathektomie und die lokale ganglionäre Opiatapplikation. Ein positives Ergebnis der Sympathikusblockade, das heißt Verbesserung der Symptomatik, gilt als Möglichkeit der Diagnosefindung CRPS gilt. Die Zahl der Patienten, die aber trotz eines

klinisch diagnostizierten CRPS nicht von der Sympathikusblockade profitieren, ist jedoch nicht unerheblich. Außerdem werden Patienten, die unter einem nicht sympathisch vermittelten Schmerz (SIP) leiden, mit dieser Diagnosemethode nicht erfasst (Maier and Gleim 1998). Eine Unterscheidung zwischen SMP (sympathisch vermittelter Schmerz) zu SIP ist jedoch für die Diagnosestellung nicht gefordert.
Die Vielfalt der diagnostischen Möglichkeiten, aber auch deren sehr unterschiedliche Sensitivität und Spezifität (Tab 2.) verleihen der klinischen Evaluation insbesondere bei der Früherkennung des CRPS enorme Wichtigkeit. Bildgebende Verfahren erleichtern die Diagnosestellung erst, wenn sich schon Knochenveränderungen entwickelt haben (Gradl *et al.* 2003) So hängen z.B. die als CRPS typisch bezeichneten Veränderungen im konventionellem Röntgenbild dem Verlauf des Krankheitsgeschehens oft mehrere Wochen hinten nach. Zur Unterstützung sind diese also hilfreich, jedoch zur Früherkennung eher weniger sinnvoll einsetzbar.

Tabelle 2 (158 CRPS I-Patienten 8Wochen nach Radiusfraktur):

Diagnoseverfahren	Sensitivität	Spezifität
Klinische Anamnese	78%	94%
Thermographie	58%	66%
Bilaterale Radiographie	33%	91%

II.1.7. Differentialdiagnosen

Schmerz, der durch eine Fraktur verursacht wird, kann sich durch die Art der Immobilisation, der chirurgischen, analgetischen und physiotherapeutischen Behandlung unterschiedlich entwickeln. Die Entwicklung eines chronischen Schmerzkrankheitsbildes wird als sekundäre Verschlechterung bezeichnet. Es besteht in einem Fortdauern, einer ausbleibenden Verbesserung, einer Veränderung in der Natur des Schmerzes, dessen spontanem Auftreten und

begleitenden Symptomen. Differentialdiagnostische Überlegungen im Hinblick auf das CRPS müssen unter anderem chirurgische Komplikationen einschließen. Besonders problematisch stellt sich die Differenzierung zwischen CRPS und anderen Erkrankungen und Komplikationen wie z.B. Tendosynovitiden, Neuralgien, Kollagenosen, Infekten und anderen posttraumatischen Schmerzsyndromen dar. Es sei in diesem Zusammenhang nochmals die Bedeutung einer frühen Diagnosefindung hinsichtlich der Einleitung einer optimalen Therapie erwähnt (Forderreuther, Schürmann, and Beyer 2001).

Die erste Überlegung bei der Diagnosefindung unterscheidet akute posttraumatische Schmerzen in Verbindung mit einer Inaktivitätsosteopenie vom Morbus Sudeck. Symptome wie Schmerz, Schwellung und Rötung treffen auf beide Krankheitsbilder zu. Erstere treten lokal, nicht bevorzugt distal und kurz nach dem auslösenden Ereignis auf. Das CRPS stellt sich eher distal generalisiert und mit einer gewissen Latenz ein (Birklein *et al.* 2001).

Um den Morbus Sudeck vom Themenkreis der rheumatischen Erkrankungen wie Gelenk- und Weichteilentzündungen und aktivierten Arthrosen abzugrenzen, fehlen bei selbigem erhöhte Werte der Körpertemperatur, der Leukozyten, der BSG und Rheumafaktoren (M. Müller 2004/05).

Ebenso kommen differentialdiagnostisch Ermüdungsfrakturen, aseptische Knochennekrose, M.Paget, Knochen-, Weichteiltumoren, Metastasen etc. in Frage. Diese Erkrankungen gilt es mit Hilfe der Bildgebung und krankheitsspezifischen Symptomen bzw. Parametern auszuschließen.

Das CRPS ähnelt röntgenologisch vor allem im Spätstadium einer Osteoporose. Die verschiedenen Unterformen wie senile, postmenopausale und endokrin bedingte Osteoporose können jedoch anhand weiterer Untersuchungen wie Labor und Bildgebung nur selten verwechselt werden.

Eine ähnliche Schmerzsymptomatik bieten Neuralgien, Tendosynovitiden, Radikulitiden und andere chronische Schmerzsyndrome (Pearce 2005).

II.1.8. Therapie

Die Therapie des CRPS beinhaltet interdisziplinäre Ansätze, die physikalische, pharmakologische und invasive operative Maßnahmen einschließen (Baron and Wasner 2001). Sie kann für den Patienten und den Therapeuten oft langwierig und frustrierend sein. Schwere chronische Verläufe sollen mit weniger als 2% der Fälle eher selten sein.

Die Erkrankung weist in manchen Fällen eine spontane Selbstheilungstendenz auf. Es gibt keine Standardtherapie, jegliche Therapieoptionen sind bisher letztlich rein symptomatisch (Niethard *et al., 2003).*

Die Kombination aus unterschiedlichen Therapieoptionen wird individuell variiert. Zu den nicht-medikamentösen Möglichkeiten gehören Krankengymnastik, Ergotherapie, welche in den Anfangsstadien mit Lagerungsschienen ausgeführt werden kann, um den Bewegungsschmerz zu reduzieren und Fehlstellungen besonders nachts vorzubeugen, und die Ödembehandlung vor allem in Form von Lymphdrainagen.

Weitere Optionen bieten Medikamente, die die Basis der Schmerztherapie bilden. Um die lokale Entzündung einzudämmen werden NSAR (Diclofenac) und/oder Glukokortikoide (Kingery *et al.* 2001a) verabreicht. Die Wirkung von Glukokortikoiden wird als analgetisch und antiödematös beschrieben. Es werden Fortecortin-Stoßtherapien (Start mit 80mg als KI, dann zügige Dosisredukion) mit Pausierung der NSAR vom Autor empfohlen, die Effekte um bis zu 80% im Rückgang der erhöhten Ausschüttung von Ödem auslösenden Proteinen zeigen (Kingery *et al.* 2001b)

Trizyklische Antidepressiva (besonders Amitriptylin), Calciumkanalblocker, periphere Analgetika (NSAR wie Aspirin), Opioide wie Morphin und die lokale Anwendung steroidhaltiger Salben oder DMSO (Dimethylsulfoxid = Radikalfänger) werden zum Zwecke der Analgesie und Antiphlogistik angewendet.

Ein Opioid sollte der Therapie hinzugefügt werden, falls die nicht opioiden Medikamente keine ausreichende Wirkung zeigen. Damit die Patienten an den physikalischen Therapien teilnehmen können, ist die Schmerzfreiheit eine wichtige Voraussetzung (Rho *et al.* 2002).

Gegen die variablen Störungen durch die sympathischen Fehlregulationen wie Hyperhidrosis, Farbveränderungen, Temperaturunterschiede etc. können Versuche mit Vasodilatatoren wie Calciumantagonisten oder alpha-Blockern (Verapamil, Nifedipin, Phenoxybenzamin), Osmotherapeutika (Mannitol) und/oder ß-Blockern unternommen werden (Muizelaar *et al.* 1997). ß-Blocker sollen zentral anxiolytische und sympatholytische Eigenschaften entwickeln und peripher die Nervenleitgeschwindigkeit herabsetzten, so dass sie sich günstig auf den Reflexbogen der sympathischen Reflexdystrophie auswirken (Kissling, Sager 1990).

Zusätzlich kommen die Applikation von Lokalanästhetika (Guanethidin, Prilocain, Clonidin), die intravenöse regionale Blockade sowie die medikamentöse Blockade sympathischer Ganglien zur Anwendung (Livingstone and Atkins 2002) (Reuben and Sklar 2002).

Physikalische Maßnahmen wie Kälte- oder Wärmeapplikation komplettieren individuell den Einsatz antiphlogistischer Medikamente.

Die Blockade des sympathischen Ganglion stellatum sollte nach Möglichkeit innerhalb der ersten 6 Monate der Krankheitsdauer erfolgen, da nur dann Besserungsraten von bis zu 70% erzielt werden können (Niethard *et al.*, 2003). Durchgeführt wird die Stellatumblockade durch Punktion des Ganglion stellatum im zervikalen Grenzstrang durch einen paratrachealen Zugang von ventral mit Lidocain oder Prilocain diagnostisch und Bupivacain therapeutisch. Die Methode der Sympathikusblockade wird von einigen Autoren nicht nur als Behandlungsmöglichkeit sondern vor allem als möglichen Weg zur Diagnose des CRPS angesehen, wie bereits weiter oben dargestellt wurde (Maier and Gleim 1998). Hier kann je nach Erfolg ein SIP (vom Sympathikus unabhängige Schmerzen) von einem SMP (vom Sympathikus aufrechterhaltene Schmerzen) unterschieden werden (Stanton-Hicks 2003). Als Zeichen der korrekten Durchführung der

Blockade des Ganglion stellatum wird ein Horner-Syndrom angesehen, das nach ca. fünf Minuten nach Applikation auftritt.

Es besteht die Möglichkeit einer regionalen intravenösen Blockade mit Guanethidin (Livingstone and Atkins 2002) . Die erfolgreiche Ausschaltung der Symptome durch die regionale intravenöse Guanethidinblockade wird auf die Blockierung postganglionärer adrenerger Neurone zurückgeführt (Livingstone and Atkins 2002).

Zur Verminderung der osteoporoseähnlichen Spätveränderungen, die sich in röntgenologischen Darstellungen aufzeigen, gibt es Untersuchungen mit Calcitonin (Schürmann *et al.* 2001a) sowie Bisphosphonaten, deren Langzeitergebnisse jedoch noch gesichert dargestellt werden müssen. Der Hauptmechanismus der Bisphosphonate besteht in der direkten Analgesie. Der genaue Mechanismus ist nicht geklärt (Robinson 2004). Die Hemmung der Bildung und Freisetzung antiinflammatorischer Substanzen (Substanz P, Zytokine, Prostaglandine) und die Verminderung der peripheren Sensibilisierung der afferenten Nervenfasern sind weitere Wirkmechanismen der Bisphosphonate.

Der frühzeitige Einsatz von Calcitoninum salmonis (Nasenspray) kann den Verlauf positiv beeinflussen (Niethard *et al.,* 2003). Bisphosphonate sollen antiosteoklastisch, vasoaktiv, antiödematös wirksam sein, wodurch die Knochenatrophie verzögert oder aufgehalten werden soll. Knochenumbau- und Abbauvorgänge werden durch Calcitonin gebremst, Osteoblasten werden vermehrt und die Kalifizierung des Knochens gefördert.

Bei absolutem Versagen der oben genannten Therapieoptionen wird die sehr selten angewendete aber interessante Möglichkeit diskutiert, den Patienten für bis zu fünf Tage in ein künstliches Koma zu versetzen. Es gibt Untersuchungen, in denen die Patienten alle beschwerdefrei aufwachten, jedoch die Schmerzen bei jedem zweiten nach einigen Monaten zumindest ansatzweise wiederkehrten (Niethard *et al.* 2003). Diese drastischen Methoden entsprechen aber sicherlich nicht den gängigen Therapieformen.

Bei Müller werden die unterschiedlichen Therapiemöglichkeiten je nach Krankheitsstadium betrachtet und es ergeben sich aus dem Verlauf in verschiedenen Phasen unterschiedliche Behandlungsschwerpunkte.
Im Stadium I dient eine kurzfristige Ruhigstellung in Funktionsstellung der Schmerzausschaltung und Ödembeseitigung. Zu den Schwerpunkten zählen in diesem Stadium konsequentes Hochlagern („geschiente Nachtruhe“), physikalische Therapie mit Lymphdrainage, Kälteapplikationen, aktive Übungen ohne Schmerzauslösung und eventuell Sympathikolyse durch Stellatum- oder Grenzstrangblockade. Besonders in der akuten Phase aber auch in allen anderen gilt der Grundsatz, dass physikalisch medizinische Maßnahmen unter keinen Umständen die Schmerzgrenze überschreiten dürfen, da dies bei einer sich im Heilungsprozeß befindenden SRD (sympathische Reflexdystrophie) zu einer akuten Verschlechterung führen kann. Auch Wärmeapplikationen können sich im akuten Stadium negativ auf den Verlauf auswirken.
Nach dem akut entzündlichen Stadium können durchblutungsfördernde Maßnahmen wie Wärmezufuhr durch Bäder begonnen werden. Vorsichtige aktive Bewegungsübungen der benachbarten Gelenke unter ausreichender Analgesie bestimmen die Stadien II und III. Im Atrophiestadium überwiegen intensive physiotherapeutische Maßnahmen mit Massagen auch im Herdgebiet, passive Therapie im Bereich der Schmerzgrenze mit Betonung der Kontrakturbehandlung, die teilweise operativ durch Arthrodesen in Funktionsstellung oder Kapsulotomien ergänzt werden (M. Müller *et al.* 2004/05).
Zusätzlich ist der Effekt einer schmerzpsychologischen Therapie nicht zu unterschätzen. Es werden schmerzauslösende und unterhaltende Faktoren eruiert. Bestimmte Vorgehensweisen wie kognitive Umstrukturierung, Streßbewältigungstraining, ich-Stärkung und Imaginationsübungen werden durchgeführt. Diese tragen oft sehr zum Erfolg der anderen Therapieformen bei (http://www.drsittig.de/crps.html).

II.2. Sympathische Reaktivität

Die Fehlfunktion des Sympathikus, welche unter anderem Veränderungen der Durchblutung und Schweißneigung der Haut bewirkt, wird durch eine zentrale Entzündungsreaktion, welche zu einer Sensibilisierung der zentralen schmerzverarbeitenden Neurone führt, erklärt. Durch die Verengung der Gefäße kommt es zu einer Hypoxie des Gewebes, wodurch vermehrt saure Abbauprodukte anfallen (Azidose), welche zu einer Schmerzverstärkung führen (Kingery et al. 2003). Schon 1974 konnte R.G. Hallin zeigen, dass sympathische Neurone eine Spontanaktivität von 20 Impulsen pro Minute aufweisen. Diese Aktivität wurde anhand von Mikroelektrodenaufzeichnungen nach Provokation der Vaso- und Sudomotoneurone aber auch in Ruhe untersucht. Zu den bekannten Reizen gehören Schmerz, Kühlung, ein tiefer Atemzug, Orthostasemanöver und akustische oder taktile Reize. Diese lösen aufgrund der sympathischen Reaktionsbereitschaft gewisse Entladungsmuster aus, die mit Hilfe diverser Verfahren heute sehr genau meßbar sind. Dazu gehören die Mikroelektrodenimplantation in periphere Nerven, die Plethysmographie, Blutdruckmessungen und die Laser-Doppler-Fluxometrie (Hallin R.G., Torebjörk H.E. 1974; Haghbart K.E. et al. 1972; Schürmann *et al.* 2001b).

Als „Sympathische Reaktivität“ werden in der hier vorliegenden Untersuchung im Rahmen dieser Dissertation die messbaren peripheren Durchblutungsabfälle an einer Fingerkuppe nach Provokation durch einen aus Atemruhelage ausgeführten tiefen Atemzug und durch eine 10 sec. andauernde Kühlung der kontralateralen Hand bezeichnet. Ursächlich für den deutlichen Abfall der peripheren Durchblutung ist die sympathisch vermittelte Vasokonstriktion, die durch eine erhöhte Entladungsfrequenz der Vaso- und Sudomotoneurone zustande kommt.

Schürmann und Gradl ermitteln 1996 anhand einer durchgeführten Studie an einem Kollektiv von 52 Normalpersonen mit der Laser-Doppler-Fluxometrie Referenzwerte einer physiologischen

sympathischen Reaktivität (Schürmann M., Gradl G. 1996)(s. IV.6.). Mit Hilfe der Laser-Doppler-Fluxometrie ließ sich in dieser Studie die bei CRPS-Patienten veränderte sympathische Reaktivität anhand verzögerter Latenzen bis hin zu ganz ausbleibenden Reaktionen zeigen.

III. Fragestellung und Zielsetzung

Das komplexe regionale Schmerzsyndrom gibt der modernen Medizin nach wie vor Rätsel auf. Das Krankheitsbild setzt sich aus sensomotorischen, trophischen und autonomen Symptomen zusammen wie Schmerz, Ödem, Hyperalgesie, Hyperhidrosis etc. Die Diagnosestellung stellt auch erfahrene Ärzte immer wieder vor die Schwierigkeit, das Krankheitsbild von posttraumatischen Reaktionen und anderen Erkrankungen mit dystrophen Symptomen abzugrenzen. Trotz vielfältiger laborchemischer und apparativer diagnostischer Möglichkeiten gilt die ausführliche Anamnese auch heute noch als eines der wichtigsten Kriterien zur Diagnosefindung.

Die Pathophysiologie des CRPS I ist noch nicht vollständig aufgeklärt. Ein Großteil der Symptomatik des CRPS I, welche zudem entscheidend zur Diagnosefindung beiträgt, wird durch eine Funktionsstörung des sympathischen Nervensystems verursacht. Deshalb ist die Überprüfung der sympathischen Reaktivität ein wichtiger Weg zur Diagnose und damit zur Therapie. In der Laser-Doppler-Messung besteht wie von Gradl und Schürmann gezeigt eine sehr effektive Möglichkeit, die Funktion des sympathischen Reflexes und somit die Beteiligung dessen im Rahmen eines CRPS I zu bestimmen. Es wird die Kapillarzirkulation und deren Reaktion auf bestimmte Einflüsse gemessen. Dies spiegelt sehr exakt die Funktion des Sympathikus wieder.

In der vorliegenden Arbeit wird der sympathische Reflex und die von ihm gesteuerte Kapillarzirkulation mit Hilfe des Laser-Dopplers gemessen. Eine Funktionseinschränkung des Sympathikus soll damit objektiviert werden.

Es soll untersucht werden, in welcher Hinsicht die Auswirkung des CRPS auf die sympathische Reaktivität und somit auf die Kapillardurchblutungsreaktion bei nicht akut erkrankten Patienten (im Mittel 3 Jahre nach Diagnosestellung) mittels Laserdoppler nachweisbar ist.

Die Ergebnisse der Untersuchung der sympathischen Funktion sollen mit der aktuell bestehenden Symptomatik verglichen werden. Weiterhin werden die Patienten und insbesondere die, deren sympathischer Reflex anhand der Laser–Doppler–Messung als pathologisch einzustufen ist, untereinander anhand der auftretenden Symptome nach Bruehl und IASP korreliert, um herauszuarbeiten, in wie weit bedeutsame Gemeinsamkeiten oder Unterschiede in deren Klinik bestehen. Es sollen die Ergebnisse des Laserdoppler-Meßverfahrens mit der noch bestehenden klinischen Ausprägung der Erkrankung CRPS I verglichen werden. Das Ziel ist es, eine Aussage zu treffen, ob mit Hilfe des Laserdopplerverfahrens die bestehende klinische Symptomatik aufgrund eines noch gestörten sympathischen Reflexes bei Patienten in einem späten Erkrankungsstadium abgebildet werden kann. Somit soll gezeigt werden, inwiefern die Methode des Laserdopplers in der Langzeitbeobachtung und Diagnosestellung in einem Spätstadium anwendbar ist.

Die Untersuchung fand im Rahmen eines interdiziplinären Projekts des Universitätsklinikums Großhadern, München statt, an dem anästhesiologische, chirurgische und neurologische Abteilungen beteiligt sind. Die Studie ist Teilprojekt eines vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) genehmigten und geförderten Projektes im Rahmen von „German Research Network on Neuropathic Pain (GNNP)“.

IV. Material und Methoden

IV.1. Patientenkollektiv

Das untersuchte Patientengut umfasste alle Patienten die an einem CRPS I unterschiedlich lange (im Mittel 3 Jahre) erkrankt waren und die seit Juni 1999 in Behandlung der Chirurgischen Klinik und Poliklinik der Universität München und des Klinikums Großhadern waren. Des Weiteren wurden CRPS I - Patienten, die aus der Klinik für physikalische Medizin und aus der Schmerzambulanz der Klinik für Anästhesiologie (Klinikum Großhadern und Innenstadt) zur Behandlung überwiesen wurden, in die Studie aufgenommen. Insbesondere die Abteilung für Unfallchirurgie und die Abteilung für Hand- und Mikrochirurgie (Klinikum Großhadern) trugen zur Rekrutierung der Patienten bei.

IV.2. Ein-und Ausschlußkriterien

Als Einschlußkriterium zählte die Diagnose CRPS I (ohne nervale Beteiligung). Einschlusskriterien für die Studie erfüllten Patienten, die mit der Diagnose CRPS I seit Juni 1999 im Klinikum Großhadern bzw. Innenstadt, München (s. IV.1.) in Behandlung waren und die nach ausführlicher Aufklärung schriftlich in die Teilnahme der Studie einwilligten.

Alle Patienten waren mobil und konnten ambulant untersucht werden. Allen Patienten war die Erkrankung der oberen Extremität gemein.

Die Diagnose CRPS I war auf der Grundlage der Kriterien nach Bruehl bzw. nach IASP – Kriterien gestellt worden. Zur Diagnosestellung wurden keine Ergebnisse technischer Untersuchungen berücksichtigt.

Kriterien nach Buehl und nach IASP:

Bruehl

1. Anhaltender Schmerz unproportional zum auslösenden Ereignis
2. Anamnese:
   ein Symptom in jeder der nachfolgenden Kategorien muß vorgelegen haben:
   - Sensorik
   -Vasomotorik
   - Sudomotorik
   - Motorik/ Trophik
3. Befunde:
   ein Symptom in zwei oder mehr Kategorien muß aktuell vorliegen:
   - Sensorik: Hyperästhesie
     Hyperalgesie
     Allodynie
   - Vasomotorik: Temperaturasymmetrie
     veränderte Hautfarbe
     asymmetrische Hautfarbe
   - Sudomotorik: Ödem
     veränderte Schweißneigung
     asymmetrisches Schwitzen
   - Motorik/Trophik: eingeschränkter Bewegungsumfang
     motorische Dysfunktion (Schwäche, Tremor, Dystonie)
     trophische Veränderungen (Haare, Nägel, Haut)

Die IASP – Kriterien umfassen in anderer Form letztlich dieselben Symptome:

1. Vorhandensein eines schmerzauslösenden Ereignisses bzw. Immobilisation
2. Anhaltender Schmerz, Allodynie oder Hyperästhesie, wobei der Schmerz disproportional zum auslösenden Ereignis ist
3. Nachweis eines Ödems, Veränderungen des Hautblutflusses oder einer abnormen sudomotorischen Aktivität in der schmerzhaften Körperregion zu einem beliebigen Zeitpunkt
4. Befunde, die den Grad des Schmerzes und der Dysfunktion erklären würden, liegen nicht vor

Die 1991 im Rahmen des IV. Weltschmerzkongresses festgelegten Kriterien, welche sensorische, motorische und autonome Störungen umfassen, treffen bei diesen Patienten im Sinne eines CRPS I zu. Die einzelnen Symptome umfassen sensorische Qualitäten wie besonders Schmerz, motorische Einschränkungen wie Beweglichkeitsverminderung und Kraftverlust, die autonomen Aspekte beinhalten eine veränderte Schweißsekretion und Haar- bzw. Nagelwuchs.

Ausschlusskriterien waren nicht zustimmungsfähige oder –willige Patienten, ein Diabetes mellitus, eine arterielle Verschlusskrankheit, eine Raynaud-Symptomatik, starkes Rauchen (>20 Zigaretten pro Tag). Ebenso fanden Patienten mit einer peripheren Polyneuropathie keinen Eingang in die Studie.

Die anamnestisch erhobenen Symptome sowie die aktuellen Befunde wurden mit Hilfe der CRPS – Datenbank eingearbeitet.

IV.3. Laser-Doppler-Fluxometrie

Anhand der Laser-Doppler-Fluxometrie lassen sich die mikrovaskuläre endotheliale Funktion und der Blutfluß nicht-invasiv seit über 20 Jahren messen (Gorodkin, Moore, and Herrick 2004)(Schürmann M., Gradl G. et al.1996).

Bei CRPS-Patienten ist diese Methode deshalb von Bedeutung, da diese Erkrankung durch die Abnahme des Sympatikotonus mit einer geringeren Vasokonstriktorantwort einhergeht, das heißt, dass die sympathische Regulation der Blutgefäße weniger gut bis nicht reagiert auf bestimmte Stimuli (Kemler *et al.* 2000) (Schürmann *et al.* 2000).

Prinzipiell wird bei der Laser-Doppler-Technik ein Laserstrahl mit einer definierten Wellenlänge von 0,5 bis 2 mm auf Gewebe z.B. Fingerkuppe gerichtet. Der Laserstrahl des Dopplers dringt ungefähr 0,5 bis 2mm in weiße Haut ein und misst damit hauptsächlich die Kapillaren und die arteriovenösen Shunts, welche ausgiebig sympathisch innerviert sind (Schabauer A., Rooke T. 1994).

Der Laserstrahl wird sowohl von den statischen als auch von den mobilen Strukturen (alle bewegten Blutbestandteile) reflektiert und gemessen. Die statischen Teilchen verändern die Frequenz des reflektierten Lichts nicht, wohingegen bewegte Moleküle wie Erythrozyten die Frequenz des reflektierten Lichts gemäß der Dopplerverschiebung verändern. Vor allem die Reaktion auf Erythrozyten spielt eine wichtige Rolle, wohingegen Bestandteile wie Gefäßwand, Thrombozyten, Leukozyten etc. zu vernachlässigen sind. Lichtleitfasern erfassen die ursprünglichen und die veränderten Laserfrequenzen und führen diese Photodetektoren zu. Diese Detektoren wandeln die Kombination aus den verschiedenen Frequenzen in elektrische Signale um.

Zur genaueren Berechnung dient folgender Algorhythmus:

$V_{ausg} = K \int w P(w) dw$

Es gilt: V_{ausg} = Ausgangssignal proportional zum Durchblutungswert

W = Dopplerfrequenz

P = spektrale Gesamtleistungsdichte des Differenzverstärkerausgangs

K = Proportionalitätskonstante

Das umgewandelte elektrische Signal nennt sich *Flux.*
Der Flux steht direkt mit dem Blutfluß in Verbindung, da er sich aus dem Meßlumen der Blutkörperchen und deren Geschwindigkeit zusammensetzt (Holloway G.A. 1977).
Der Fluxwert wird in der Einheit Perfusion Units PU angegeben und stellt ein reines Verhältnis dar, das mit der Durchblutung korreliert und sowohl von der Anzahl der Teilchen als auch durch deren Geschwindigkeit beeinflusst werden kann.
Nach sympathischer Provokation lassen sich anhand dieser Methode gute Angaben über die Durchblutung und deren Änderung machen (Low P.A. *et al.* 1994).
Der Fluxwert fällt auch bei Unterbrechung der Durchblutung nie auf Null ab („biological zero“), was entweder auf eine geringe Bewegung statischer Zellen oder auf eine verbleibende Restdurchblutung zurückzuführen ist (Stern M.D. 1975).

IV.4. Laser-Doppler-Gerät

Für die Messung der verschiedenen Tests wurde ein Laser-Doppler-Gerät Typ PeriFlux 4001 Master / 4002 Satellite der Firma Perimed in Schweden benutzt. Dieses Instrument bietet Möglichkeiten, weiterentwickelte Multikanalmeßsysteme aufzubauen und es stellt sich einfach in der Bedienung dar. Als Heater wurde der Peritemp PF 4005 benutzt, um die Temperatur in der Sonde zu produzieren und zwischen

26 und 44 Grad Celsius aufrecht zu erhalten. Das Gerät entspricht den FDA-Vorschriften für Lasererzeugnisse der Kategorie 2 sowie den IEC-Sicherheitsnormen für medizinische Geräte.

Das Laser-Doppler-Gerät beinhaltet Diodenlaser, welche kontinuierlich divergente Laserstrahlen mit einer Wellenlänge von 780nm und einer maximalen Ausgangsleistung von 1 mW aussenden. Der Laser wird klassifiziert als ein Klasse 2-Laser (FDA CFR 1040.10 und CFR 1040.11). In Europa wird das Instrument als Klasse 3A – Laser klassifiziert gemäß EN 60825.

Das PeriFlux System 4000 wird in drei Einheiten gegliedert.

1. Eine Prozessorstufe, die die Lasereinheit enthält, Photodetektoren und einen Computer, der die aufgenommenen Signale verarbeitet, die Digitalanzeige steuert und den Rechner mit den Ausgangsdaten versorgt.
2. Eine Steuerstufe, die die Bedienungselemente enthält, um das Gerät zu betätigen.
3. Eine Ausgangsstufe mit einer RS 232 Schnittstelle, die die Meßparameter als Digitalwerte liefert.

Über die RS 232 Schnittstelle werden die Daten eingespeist. Die Messdaten konnten mit Hilfe des Perimed Programms Perisoft Version 5.10 C 2 als Perfusionskurven dargestellt und ausgewertet werden.

Das Laser-Doppler-Gerät wird kalibriert anhand einer von Perimed gelieferten Standardlösung PF 100, welche einer Kolloidsuspension auf Latexbasis entspricht. Die Bestimmung des Nullpunktes wurde durch Aufsetzen der Sonde auf einen unbewegten Gegenstand durchgeführt (wie von Perimed empfohlen). Die festgesetzten Perfusion Units lagen zwischen 0 und 0,2.

Alle Messungen wurden mit einer Aufzeichnungsfrequenz von 4 am Gerät ausgeführt (entspricht 8 LDF-Werten pro sec.), wobei maximal 32 LDF-Werte mit der Kombination dieses Laser-Dopplers mit dieser Software möglich sind.

Die Filterung der abgeleiteten Fluxkurven erfolgte in der Funktion „smooth moving average“. Durch die Festlegung von Mittelwerten wurden die Perfusionskurven geglättet.

IV.5. Versuchsaufbau und Durchführung

Zur Vermeidung extern provozierter sympathischer Reaktionen wurde der Versuch bei allen Patienten in einem Raum durchgeführt, dessen Temperatur konstant zwischen 20 und 24 °C lag, dessen Beleuchtung neutral hell eingestuft war und in dem keine Ablenkung durch Lärm oder sonstige Störungen gegeben waren.
Die Patienten wurden in Rückenlage mit etwas erhöhtem Oberkörper auf einer Untersuchungsliege gelagert. Die Beine wurden locker ausgestreckt und die Arme entspannt auf speziellen Armkissen gelagert.
Es wurde darauf geachtet, dass die Bekleidung der Patienten diese nicht in Hitze- bzw. Kältewallungen versetzte. Die Unterarme blieben aufgrund der späteren Versuchsanordnung frei und störende Accessoires wie enge Uhren oder Ringe wurden abgenommen.
Nach der Vorbereitung konnten die Patienten zur Relaxation mindestens 20 Minuten vor Messbeginn in dieser Position entspannen, so dass eine ausreichende generalisierte Vasodilatation gewährleistet war.
Die Position der Patienten wurde während des gesamten Versuches nicht verändert.
Im Intervall der Lagerung und des Messbeginns wurde das Laser-Doppler-Gerät eingeschaltet, kalibriert und die Einstellungen überprüft. Der Heater wurde auf 38 °C aufgeheizt, nachdem die Verkabelung des Sondenkabels erfolgte.
Auch bei aufeinander folgenden Messungen bei zwei verschiedenen Patienten wurden die Einstellungen überprüft und gegebenenfalls neu justiert.
Anschließend erfolgte die genaue Erfassung der Patientendaten, eine ausführliche Anamnese und klinische Untersuchung im Seitenvergleich.
Die Patientendaten wurden vor jedem Versuch zusätzlich mit den Bezeichnungen der gemessenen Hand (li für links oder re für rechts), dem durchzuführenden Versuch (entweder ET für Einatemtest oder CC für Kühlungstest) und dem zugehörigen Datum versehen.

Danach wurde die Standardsonde von Perimed mit Hilfe einer speziellen Halterung an Perimed-Kleberingen auf die vorher desinfizierte und entfettete Kuppe des Mittelfingers geklebt und unter laufender Kontrolle des Fluxes anhand der Kurve platziert.
Die zu sehende Fluxkurve wurde zunächst ohne Aufzeichnung durch genaue Positionierung der Sonde optimiert. Dabei wurde auf die maximal zu erreichende Durchblutung und möglichst geringe Schwankungen geachtet.
Das Erreichen dieser optimalen Fluxkurve stellte sich nicht immer als einfach dar und falls sich kein ausreichendes Ergebnis durch Platzierung der Sonde ermöglichen ließ, wurde der Versuch abgebrochen oder neu angeordnet.
Die Patienten wurden während und nach dieser Einstellung darauf hingewiesen, selbstständig keine Positionsänderung durchzuführen.
Sobald die Perfusionskurve sich als schwankungsfrei also ohne Störungen zeigte, wurden die Messungen und Aufzeichnungen begonnen.
An Hand zweier Tests sollte die sympathische Reaktivität geprüft werden: mittels Einatemtest und Kühlungstest. Die Reihenfolge der Durchführung war bei allen Patienten gleich. Zuerst wurde der Einatemtest an der linken dann an der rechten Hand durchgeführt. Der Kühlungstest wurde nach einer Erhohlungsphase (s.u.) analog durchgeführt:

Einatemtest: Die Patienten wurden angehalten, einige Minuten gleichmäßig und normal zu atmen. Aus dieser Atmung sollte der Patient einmal tief ein- dann tief und kräftig ausatmen. Im Anschluß wurde wieder in die normale Atmung übergegangen. Dieses Manöver wurde mit den Patienten mindestens zwei Mal vor Aufzeichnung geübt, bis feststand, dass der Patient die Anordnungen verstanden hatte und korrekt ausführen konnte. Danach erfolgte der Start der Datenaufzeichnung und auf Anweisung des Untersuchers führte der Patient den Atemzug durch. Gleichzeitig zur Aufforderung zum Atemzug wurde der Anfang dieses Manövers durch das Einfügen einer

Markierung in den Kurvenverlauf markiert. Das Ende der Aufzeichnung wurde mit dem Punkt gleichgesetzt, an dem die Perfusion auf der Kurve wieder ihren Ausgangswert erreicht hatte.
Der Test wurde zuerst auf der linken danach auf der rechten Seite durchgeführt.
Bei Bedarf wurde die Ausführung und Aufzeichnung nach erneuter Überprüfung des Aufbaus ein zweites Mal durchgeführt.
Im dem Falle, dass die Testreihe aufgrund der Patientenmitarbeit oder technischen Gründen nicht durchführbar war, wurde der Versuch abgebrochen und die Werte nicht in die Auswertung aufgenommen..

Kühlungstest: Nach einer Erholungsphase von ungefähr 5 bis 10 Minuten nach dem Einatemversuch ließen sich erneut konstante schwankungsfreie Kurve erreichen. Sobald dies gewährleistet war begann die Aufzeichnung der Kurve. Nach einer mindestens 30 Sekunden andauernden optimalen Perfusionskurve wurden der kontralaterale Unterarm und ein Teil des Oberarms komplett mit einem Eisbeutel umhüllt und genau 10 Sekunden gekühlt. Der Anfang dieser Kühlung wurde wiederum mit einer Markierung in der Kurve versehen. Die Aufzeichnung erfolgte 30 Sekunden vor dem Auflegen des Eisbeutels (s.o) bis zum Erreichen der ursprünglichen Perfusionswerte. Die Patienten wurden auf das kühlende Ereignis vorbereitet und angewiesen, trotz eventueller unangenehmer Reize möglichst keine selbstständige Bewegung durchzuführen oder die Atemruhelage zu verändern.
Gemessen wurde als erstes die linke und danach die rechte obere Extremität.
Falls in diesem Versuchsabschnitt keine optimale Perfusionskurve erreicht werden konnte, wurde abgebrochen und eine erneute Messung initiiert. Eine zweite Messung wurde erst nach ungefähr zehn Minuten aufgrund der bestehenden Kühlung des Armes durchgeführt.

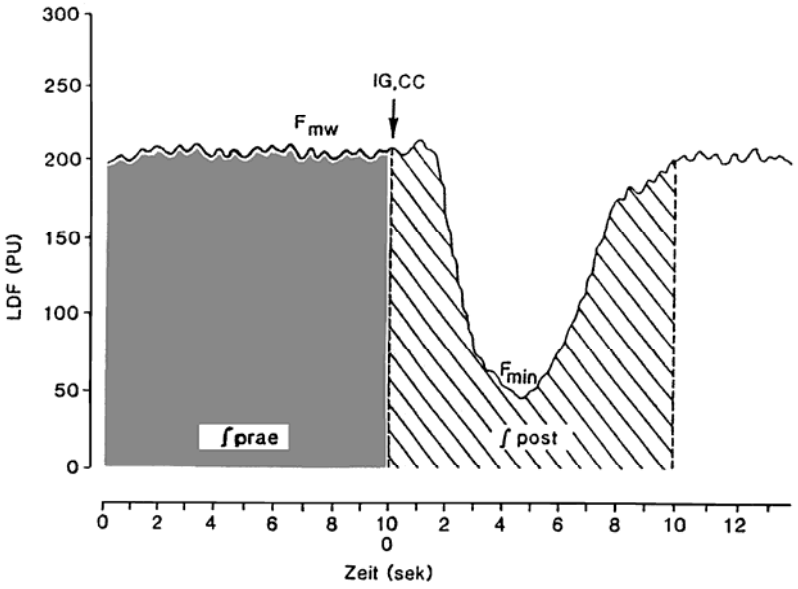
Bei allen ausgewerteten Patienten sind alle vier durchgeführten Tests vollständig verwertbar. Patienten, bei denen auch nach wiederholten

Messungen aufgrund oben genannter genereller Störmöglichkeiten der Versuchsanordnung kein vollständiger Durchlauf erzielt werden konnte, fließen in die Auswertung nicht mit ein.

IV.6. Berechnung der Parameter und Kurvenanalyse

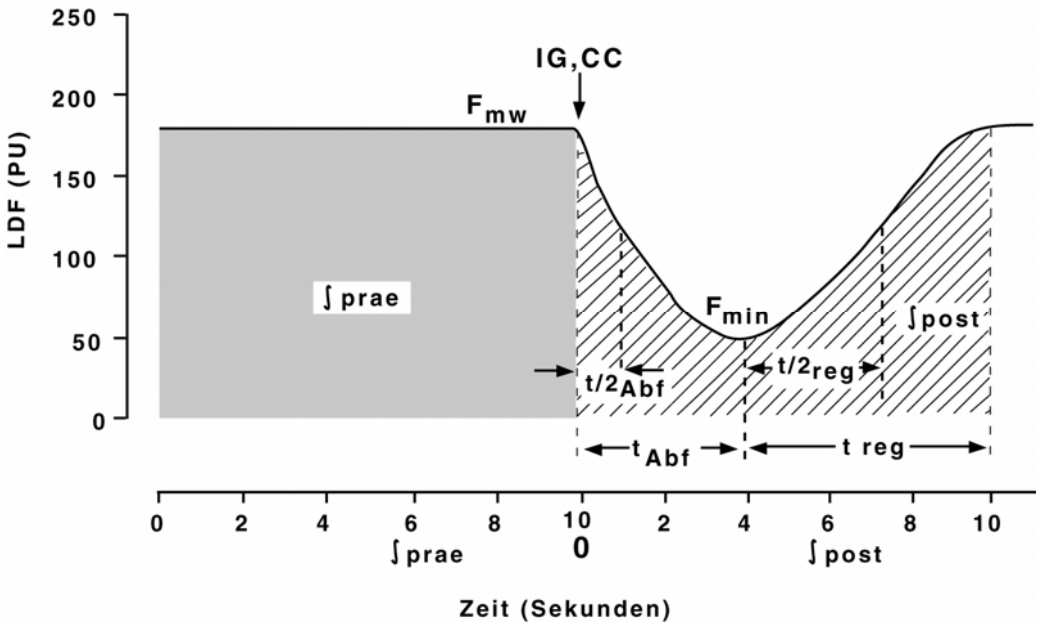
Die Berechnung der Perfusionskurven erfolgt mit Hilfe der Software Perisoft. Es ergeben sich typische Kurvenverläufe je nach Einatem- und Kühlungstest, die Schürmann 1996 zeigte (Schürmann *et al.* 1996).
In Abbildung 2 zeigt sich nach Provokation des sympathischen Systems entweder durch tiefes Einatmen oder plötzlicher Kühlung ein physiologischer Perfusionsabfall in unterschiedlichem Ausmaß, der sich in einem gewissen Zeitfenster wieder normalisiert.

Abbildung 2: Physiologischer Perfusionsverlauf nach Provokation



Um den Kurvenverlauf nicht nur optisch sichtbar machen sondern auch in Zahlen darstellen und quantitativ erfassen zu können, werden nachfolgend die einzelnen Parameter aufgelistet und erklärt, welche zur Berechnung der zwei Quotienten SRF und QI (Amplitude und Dauer des Perfusionsabfalles) nötig sind.

Abbildung 3: Kurvenverlauf zur Berechnung der Quotienten



F_{mw}	=	Mittelwert der Fluxwerte vor Provokation
$\int_{prae}$	=	Integral der Fluxwerte 10 sec. vor Provokation
F_{min}	=	Minimum der Fluxwerte nach Provokation
t_{abf}	=	Zeit bis zum Erreichen des Minimums nach P.
$t/2_{abf}$	=	halbe Zeit bis Erreichen des max. Abfalles n. P.
$Steigung_{abf}$	=	Steigung des Fluxabfalles nach P.
t_{reg}	=	Zeit zum Erreichen der anfänglichen Fluxwerte nach Minimalwert
$t/2_{reg}$	=	halbe Regenerationszeit bis zu den Anfangswerten
$Steigung_{reg}$	=	Steigung der Fluxwertregeneration nach dem Minimalwert
$\int_{post}$	=	Integral der Fluxwerte 10 sec. nach P

Um die Kurvenverläufe quantitativ zu beschreiben, werden zwei Quotienten berechnet:

SRF = Sympathischer Reflex

QI = Quotient der Integrale

Die Formel zur Berechnung der zwei Quotienten stellt sich folgendermaßen dar:

$$\textbf{SRF} = \frac{F_{mw} - F_{min}}{F_{mw}}$$

$$\textbf{QI} = \frac{\int post_{(10sec)}}{\int prae_{(10sec)}} \textbf{ x 100}$$

Der SRF errechnet sich aus dem Quotient Mittelwert der Fluxwerte vor Provokation minus Minimum der Fluxwerte nach Provokation geteilt durch Mittelwert der Fluxwerte vor Provokation.
Der SRF-Wert stellt das Maß der Amplitude des Perfusionsabfalles dar.
Der QI errechnet sich aus dem Quotient Integral der Fluxwerte 10 Sekunden nach Provokation geteilt durch Integral der Fluxwerte 10 Sekunden vor Provokation mal 100.
QI stellt die Dauer des Perfusionsabfalles dar.

In Tabelle 3 werden die Referenzwerte einer normalen sympathischen Reaktivität beim Einatemtest und getrennt nach Geschlecht beim Kühlungstest für die Parameter SRF und QI gezeigt.

Tabelle 3:

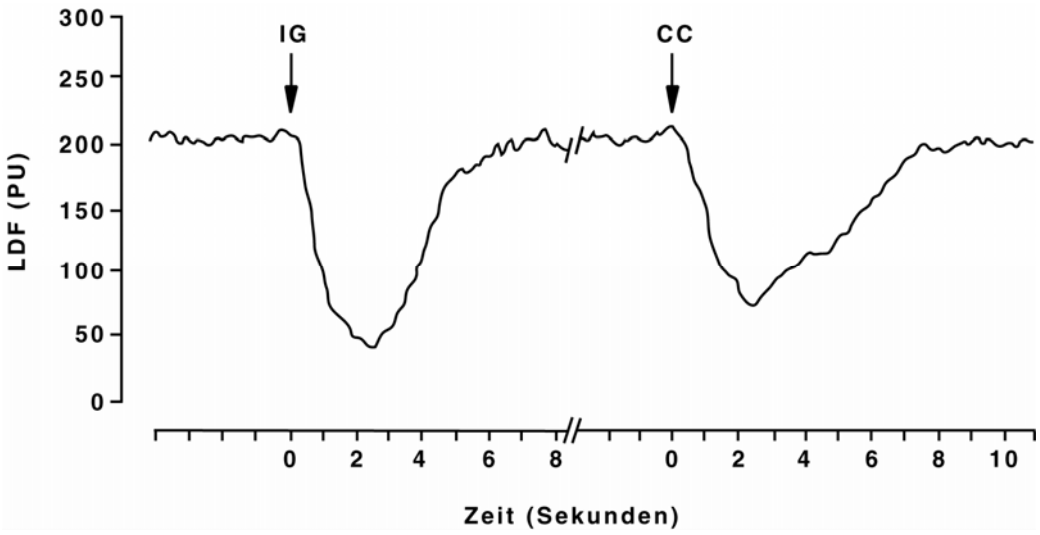
Parameter	ET	CC	
		Männlich	Weiblich
SRF	0,37 – 0,97	0,38 – 0,82	0,43 – 0,95
QI	37,0 – 91,4	54,0 – 85,6	40,5 – 86,1

Alle SRF-Werte, die unterhalb der angegebenen Grenzen und alle QI-Werte, die oberhalb der Grenzen liegen, gelten als pathologisch.

Die unterschiedlichen Grenzwerte im Kühlungstest kommen aufgrund einer differenzierten sympathischen Reaktion zwischen Mann und Frau zustande. Weibliche Patienten reagieren auf die Kühlung mit einer verstärkten vasokonstriktorischen Antwort. Daher erklären sich die gering erhöhten Grenzen.
Hohe SRF-Werte und niedrige QI-Werte bedeuten also einen sehr ausgeprägten Perfusionsabfall nach Provokation. Zu niedrige SRF-Werte sowie zu hohe QI-Werte gelten als pathologisch und können unter anderem als Zeichen einer verminderten bis fehlenden sympathischen Reaktivität im Sinne des Morbus Sudeck gedeutet werden.
Bereits bei einem Messwert, der außerhalb der Definition liegt, wird das Ergebnis als pathologisch und damit als CRPS definiert (Schürmann *et al.* 1996).

Nachfolgend wird eine Beispielkurve für die Perfusion bei Provokation bei gesunden Patienten dargestellt.
Abbildung 4 zeigt einen typischen Perfusionsabfall auf das Provokationsmanöver. Bei einem gestörten sympathischen Reflex zeigt sich keinerlei Perfusionsabfall. Die Kurve bleibt linear. Der fehlende Abfall der Perfusion weist auf die verzögerte oder geminderte bis fehlende sympathische Reaktivität hin. Die letztliche Definition der Pathologie wird anhand der Kurvenberechnung und deren Formeln bestimmt.

Abbildung 4: Perfusionsabfall nach Provokation



Aus der Parameteranzahl, die bei der Kurvenanalyse bestimmt werden, wurden die Quotienten „Sympathischer Reflex SRF“ und der „Quotient der Integrale QI“ zur Analyse verwendet.
Insgesamt gilt ein pathologischer Wert unter den acht gemessenen (jeweils ET li SRF 1, QI 1, ET re SRF 2, QI 2, CC li SRF 3, QI 3, CC re SRF 4, QI 4) als ausreichend für die Definition eines gestörten Reflexes im Sinne des CRPS I.

IV.7. CRPS-Datenbank

Im Rahmen der Studie „German Research Network on Neuropathic Pain (GNNP)“ wurde eine Datenbank für das gesamte Projekt erstellt, welche erstmals alle für die Diagnostik und Epidemiologie relevanten Gesichtspunkte vereint. Eine der Besonderheiten der Datenbank ist die interdisziplinäre, standortunabhängige Nutzbarkeit durch ihre online – Verfügbarkeit.
Unter der Kategorie Laserdoppler wurden die gemessenen Werte eingefügt und durch die oben aufgeführte Formel der SRF und der QI automatisiert errechnet.

Die statistischen Bearbeitung erfolgte mit den Programmen Excel- und SigmaPlot©.
Im screenshot der Datenbank – Frontseite und der Laser - Doppler – Seite wird der Aufbau der Eingabemasken angezeigt. Die Anamnesedaten finden sich unter den Datenbankrubriken CRPS-Anamnese bzw. Schmerzanamnese.
In der Rubrik Bruehl- bzw. IASP-Kriterien werden die von den Patienten angegebenen Symptome und deren Ausmaße aufgelistet (s.IV 2)

V. Ergebnisse

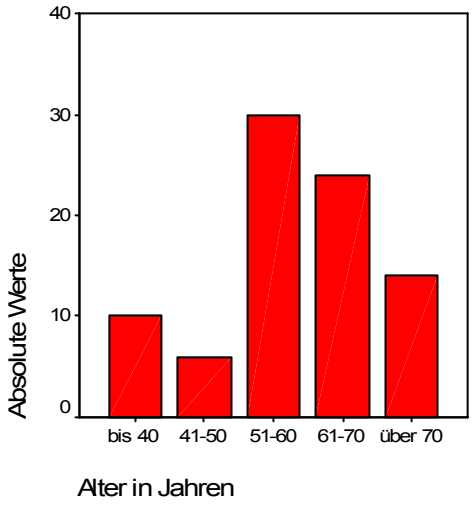
V.1. Patientenkollektiv

V.1.1. Allgemeine Daten

Es wurden insgesamt 84 Patienten in einem Zeitraum vom 30.06.2003 bis 17.11.2004 mit in der Krankengeschichte vorhanden Diagnose CRPS I untersucht. Bei allen Patienten ist ausschließlich die obere Extremität betroffen.

Die Gruppe unterteilt sich in 60 (entsprechend 71,4%) weibliche und 24 (entsprechend 28,6%) männliche Patienten. Das mittlere Alter der Patienten lag zum Zeitpunkt der Untersuchung bei 59,3 ± 12,5 Jahren, wobei der jüngste Patient 32 und der älteste 84 Jahre war. Die männlichen Patienten waren mit einem mittleren Alter von 60,0 ± 10,7 Jahren geringfügig älter als die weiblichen Patienten, deren Alter im Durchschnitt bei 59,1 ± 13,2 Jahren lag. Dieser Unterschied ist nicht signifikant ($p = 0,699$). Wie sich die Altersgruppen à 10 Jahren über die gesamte Studienpopulation verteilen, zeigt Abbildung 5.

Abbildung 5: Altersverteilung der Patienten (n=84).



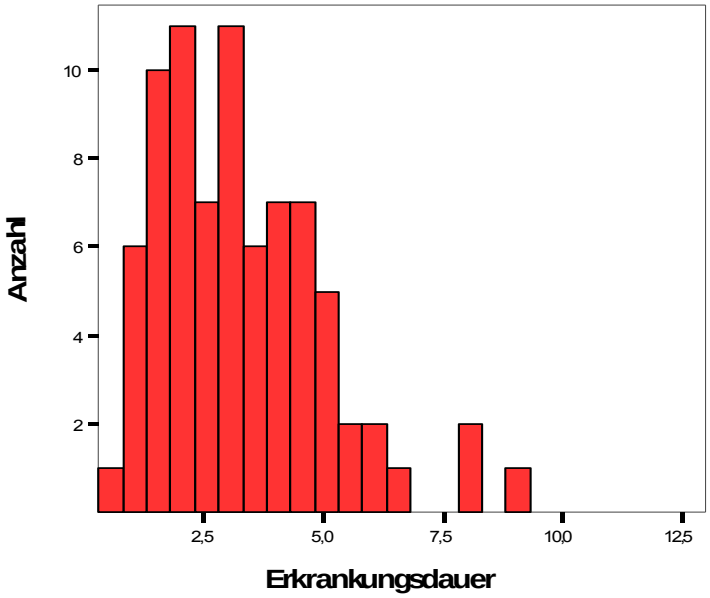
Bei 64 Patienten erbrachte das Laser-Doppler-Verfahren mindestens einen pathologischen Befund, 20 Patienten hatten normale Laser-Doppler-Werte. Das entspricht einem prozentualen von 71,43%, bei dem pathologische Werte nachzuweisen waren.
In der Patientengruppe mit dem pathologischen Laser-Doppler-Befund waren 44 Patienten weiblich, entsprechend 68,8 %, und 20 entsprechend 31,2% männlich. Diese Patientengruppe war im Durchschnitt 60,4 ± 12,7 Jahre alt In der Gruppe mit dem nicht pathologischen Laser-Doppler-Befund waren 16 Frauen (entsprechend 80,0%) und 4 Männer (entsprechend 20,0%). Das mittlere Alter lag hier bei 56,1 ± 11,6 Jahre.
Es kann hinsichtlich der ähnlichen prozentualen Anteile nicht von einem geschlechterspezifischen Unterschied gesprochen werden.

Es wurde in der Laserdopplermessung unterschieden nach der klinisch betroffenen Seite, wobei bei 49 von 84 Patienten die rechte obere Extremität geschädigt war, was einem Anteil von 58,3 % entspricht, womit keine Seite eindeutig öfter betroffen war.

Die mittlere Erkrankungsdauer zum Zeitpunkt der Laser-Doppler-Untersuchung lag bei 3,45 ± 2,30 Jahren, wobei die kürzeste

Erkrankungsdauer bei 3 Monaten und die längste bei 13 Jahren lag (n=80). Die Verteilung der Erkrankungsdauer im Gesamtkollektiv zeigt die folgende Abbildung.

Abbildung 6: Verteilung der Erkrankungsdauer



Deskriptive Statistik

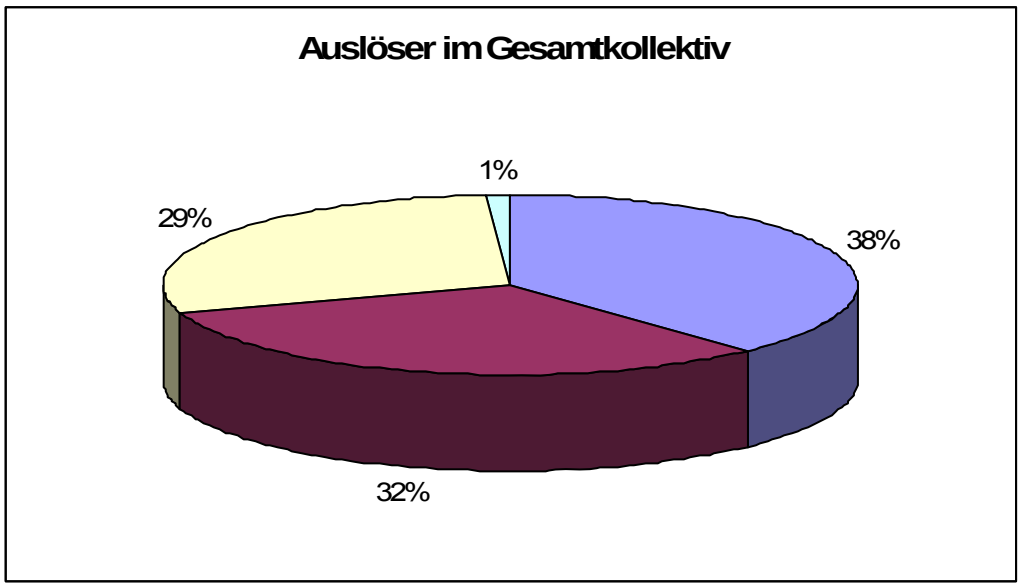
	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
Erkrankungsdauer in Jahren	81	0,3	13,0	3,454	2,2990

Die Zeit zwischen dem auslösenden Ereignis und dem erstmaligen Auftreten von Symptomen wurde im Mittel mit 25,1 Tagen aufgezeichnet. Bei 30 Patienten, entsprechend 35,7% der Patienten, traten die Symptome bereits am selben Tag wie das auslösende Ereignis auf. Die längste Latenzzeit lag bei 37 Jahren.

V.1.2. Auslösende Faktoren

Für die auslösenden Ereignisse ließen sich bei allen 84 Patienten drei Hauptursachen ausmachen: bei 32 Patienten (38,1 %) konnte eine Radiusfraktur, bei 27 (32,1 %) eine Operation (jeglicher Art, keine Radiusfraktur) und bei 24 Patienten (28,6%) ein anderes traumatisierendes Ereignis (z.B. Distorsion) als Auslöser des CRPS I eruiert werden. Bei einem Patienten konnte keine Ursache gefunden werden, so dass hier von einem idiopathischen Auftreten ausgegangen werden muß.
Die prozentuale Verteilung zeigt die Abbildung 7.

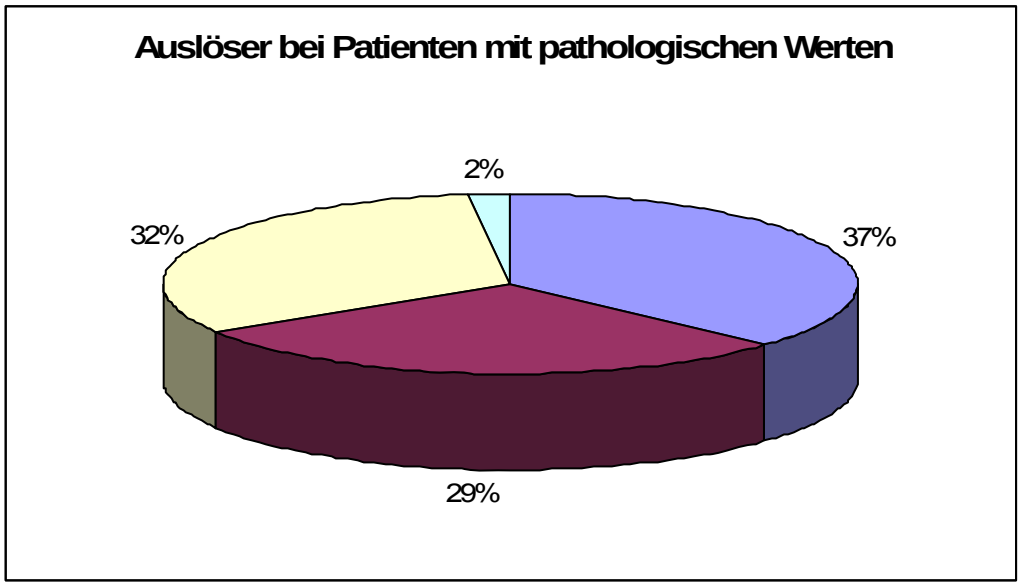
Abbildung 7: prozentuale Verteilung der Auslöser im Gesamtkollektiv:
38% Radiusfraktur - 32% Operation - 29% anderes Trauma -
1% unbekannt



Im Folgenden soll geprüft werden, ob sich die Verteilung der Ursachen der Erkrankung bei den Patienten mit pathologischen Laserdopplerwerten anders darstellt als bei Patienten, bei denen die Laserdopplerwerte nicht pathologisch waren.
Bei den „Laser-Doppler-pathologischen“ Patienten fanden sich bei 24 eine Radiusfraktur (37%), bei 20 ein anderes Trauma (32%), bei 18

eine Operation (29%) und bei einem kein Auslöser als Ursache (2%). Die prozentuale Verteilung zeigt sich in Abbildung 8.

Abbildung 8: prozentuale Verteilung der Auslöser bei pathologischen Laserdopplerwerten: 37% Radiusfraktur - 29% Operation - 32% anderes Trauma - 2% unbekannt



Die Verteilung entspricht in etwa der des Gesamtkollektivs.

Die distale Radiusfraktur war bei den Patienten, die einen pathologischen sympathischen Reflex aufwiesen, mit 37 % die häufigste Ursache. Eine statistisch signifikante Korrelation zwischen auslösendem Ereignis und einem messbaren pathologischen Laserdopplerwert ergibt sich nicht.

V.2. Klinik

V.2.1. Allgemein Symptome im Gesamtkollektiv

Die Diagnosestellung des CRPS beruht vor allem auf den in der Anamnese eruierten und den gegenwärtig vorliegenden Symptomen. Nach Bruehl bzw. der IASP lässt sich die Diagnose anhand definierter Kriterien, die motorische, sensorische und autonome Störungen einschließen, stellen (s.IV.2.).

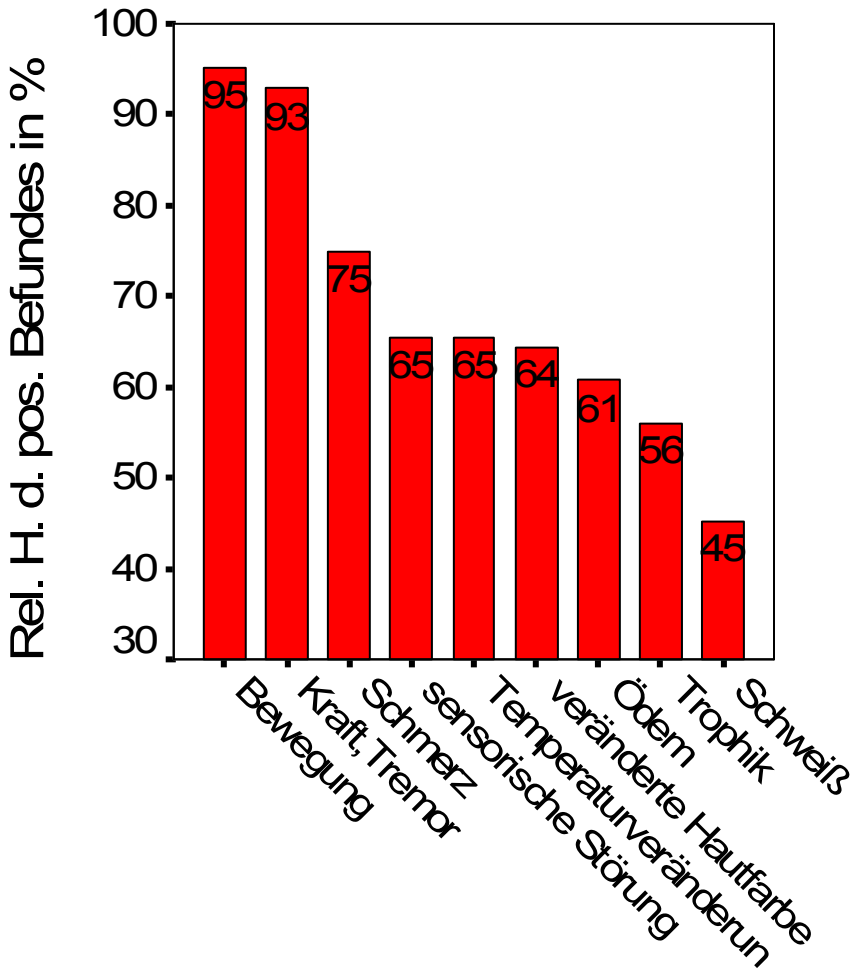
Im Rahmen der Anamnese und der durchgeführten körperlichen Untersuchung der 84 Patienten wurden im Einzelnen die Symptome an der von CRPS betroffenen Hand erfasst und in der CRPS-Datenbank gespeichert: Tiefer, diffuser Schmerz, sensorische Störung, Temperaturveränderung, Veränderung der Hautfarbe, distales Ödem, Hyperhidrosis, motorische Störung, verminderte Kraft und Tremor, gestörte Trophik (gestörtes Nagel- und Haarwachstum). Die Deskription der genannten Befunde im Gesamtkollektiv zeigt nachfolgende Tabelle.

Tabelle 4: Deskription der Symptome im Gesamtkollektiv (n=84).

	Ausprägungen des Merkmals	Absolute Häufigkeit	Relative Häufigkeit in %
Schmerz	Ja Nein	63 21	75,0 25,0
Sensorische Störung	Ja Nein	55 29	65,5 34,5
Temperatur-veränderung	Ja Nein	55 29	65,5 34,5
Veränderung der Hautfarbe	Ja Nein	54 30	64,3 35,7
Distales Ödem	Ja Nein	51 33	60,7 39,3
Hyperhidrosis	Ja Nein	38 46	45,2 54,8
Bewegungsstörung	Ja Nein	80 4	95,2 4,8
Verminderte Kraft, Tremor	Ja Nein	78 6	92,9 7,1
Veränderte Trophik	Ja Nein	47 37	56,0 44,0

Betrachtet man die bei den untersuchten Patienten zum Zeitpunkt der Messung bestehende Symptomatik absteigend nach der Häufigkeit der positiven Befunde des jeweiligen Merkmals sortiert ergibt sich das in nachfolgender Graphik dargestellte Bild.

Abbildung 9: Symptomatik zum Zeitpunkt der Messung im Gesamtkollektiv (n=84), absteigend nach der Häufigkeit



Die Diagnosestellung (mittlere Erkrankungsdauer zum Zeitpunkt der Laser-Doppler-Untersuchung) des CRPS I lag bei den Patienten im Mittel 3,45 ± 2,30 Jahre (Median: 3,0 Jahre) zurück. Es zeigte sich bei der klinischen Untersuchung bei einem Großteil der Patienten eine Störung der klinischen Parameter sowohl im motorischen und

sensorischen als auch autonomen Bereich. Im Besonderen dominieren die Symptome eingeschränkte Beweglichkeit, verminderte Kraft sowie ein anhaltender Schmerz. Der hohe prozentuale Anteil der Hauptsymptome ist deutlich, jedoch im Vergleich mit der Ausprägung der anderen Symptome nicht signifikant.

V.2.2. Symptomatik nach Erkrankungsdauer

Um zu prüfen, inwieweit sich die Häufigkeit der Symptome bei den Patienten mit der Erkrankungsdauer verändert, wird im Folgenden das Gesamtkollektiv in Patienten mit kurzer Erkrankungsdauer und Patienten mit langer Erkrankungsdauer unterteilt. Die Erkrankungsdauer wird am Median von 3,0 Jahren dichotomisiert. Bei drei Patienten war keine genaue Erkrankungsdauer eruierbar, so dass diese bei der Berechnung nicht berücksichtigt wurden.

Die Häufigkeit der Symptome in den Patientengruppen mit kurzer bzw. langer Erkrankungsdauer ist in der nachfolgenden Tabelle dargestellt.

Tabelle 5: Deskription der Symptome in Abhängigkeit der Erkrankungsdauer in der Patientengruppe mit kurzer bzw. mit langer Erkrankungsdauer.

		Patienten mit kurzer Erkrankungsdauer (≤3,0 Jahre) (n=46)		Patienten mit langer Erkrankungsdauer (>3,0 Jahre) (n=35)		P-Wert (Chi-Quadrat-Test) df=1
	Ausprägungen des Merkmals	Absolute Häufigkeit	Relative Häufigkeit in %	Absolute Häufigkeit	Relative Häufigkeit in %	

Schmerz	Ja Nein	37 9	80,4 19,6	26 9	74,3 25,7	p = 0,510
Senso-rische Störung	Ja Nein	32 14	69,6 30,4	23 12	65,7 34,3	p = 0,713
Tempe-raturver-ände-rung	Ja Nein	31 15	67,4 32,6	23 12	65,7 34,3	p = 0,874
Verän-derung der Haut-farbe	Ja Nein	31 15	67,4 32,6	23 12	65,7 34,3	p = 0,874
Distales Ödem	Ja Nein	32 14	69,6 30,4	19 16	54,3 45,7	p = 0,158
Hyper-hidrosis	Ja Nein	23 23	50,0 50,0	14 21	40,0 60,0	p = 0,371
Bewe-gungs-störung	Ja Nein	45 1	97,8 2,2	33 2	94,3 5,7	p = 0,403
Vermin-derte Kraft, Tremor	Ja Nein	43 3	93,5 6,5	34 1	97,1 2,9	p = 0,451
Verän-derte Trophik	Ja Nein	28 18	60,9 39,1	19 16	54,3 45,7	p = 0,552

Bezüglich der bestehenden Symptomatik zeigten die Patienten mit kurzer Erkrankungsdauer in keiner der untersuchten Kategorien signifikante Unterschiede zu den Patienten mit langer Erkrankungsdauer. Bei beiden nach Erkrankungsdauer aufgeteilten Patientengruppen überwiegen dieselben Symptome bzw. findet sich eine Verteilung wie auch im Gesamtkollektiv. Die Tendenz der prozentualen Verteilung der Symptome zeigt bei allen Untergruppen eine geringere Ausprägung bei den Patienten mit einer Erkrankungsdauer über 3 Jahre als bei den Patienten unter 3 Jahren. Ausschließlich bei dem Aspekt der verminderten Kraft ist eine Erhöhung des betroffenen Anteils bei den über 3 Jahre lang erkrankten im Gegensatz zu den unter 3 Jahre lang erkrankten Patienten zu sehen. Eine statistische Signifikanz besteht nicht.

V.2.3. Symptomatik nach Geschlecht

In der nachfolgenden Tabelle ist die Symptomatik nach Geschlecht der Patienten stratifiziert dargestellt.

Tabelle 6: Deskription der Befunde Schmerz, sensorische Störung, Temperaturveränderung, Veränderung der Hautfarbe, distales Ödem, Hyperhidrosis, motorische Störung, verminderte Kraft und Tremor, gestörte Trophik in Abhängigkeit vom Geschlecht.

		Frauen (n=60)		Männer (n=24)		p-Wert (Chi-Quadrat-Test) df=1
	Ausprägungen des Merkmals	Absolute Häufigkeit	Relative Häufigkeit in %	Absolute Häufigkeit	Relative Häufigkeit in %	
Schmerz	Ja Nein	43 17	71,7 28,3	20 4	83,3 16,7	p= 0,265
Sensorische Störung	Ja Nein	41 19	68,3 31,7	14 10	58,3 41,7	p = 0,384
Temperaturveränderung	Ja Nein	35 35	58,3 41,7	20 4	83,3 16,7	p = 0,029*

Veränderung der Hautfarbe	Ja Nein	36 24	60,0 40,0	18 6	75,0 25,0	p = 0,195
Distales Ödem	Ja Nein	37 23	61,7 38,3	14 10	58,3 41,7	p = 0,777
Hyperhidrosis	Ja Nein	24 36	40,0 60,0	14 10	58,3 41,7	p = 0,127
Bewegungsstörung	Ja Nein	57 3	95,0 5,0	23 1	95,8 4,2	p = 0,871
Verminderte Kraft, Tremor	Ja Nein	56 4	93,3 6,7	22 2	91,7 8,3	p = 0,789
Veränderte Trophik	Ja Nein	35 25	58,3 41,7	12 12	50,0 50,0	p = 0,487

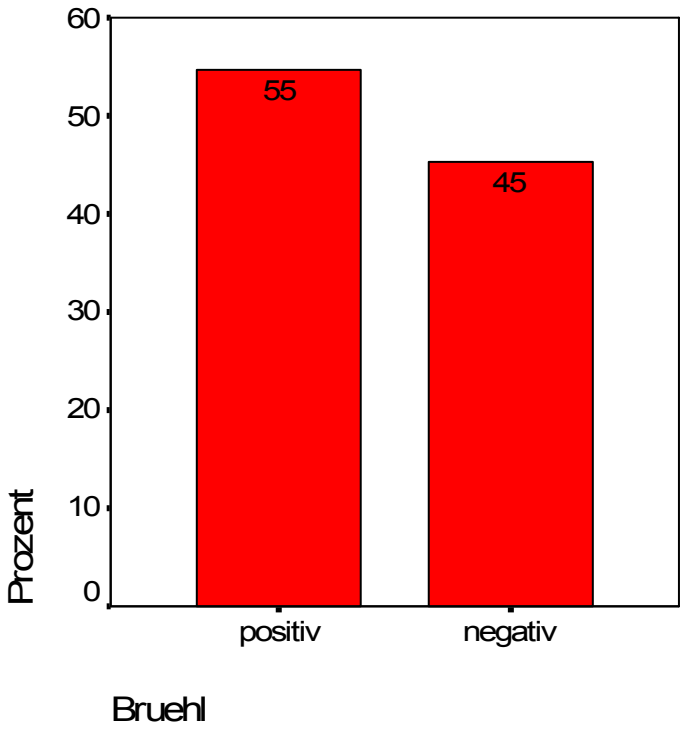
Betrachtet man die Symptomatik stratifiziert nach dem Geschlecht der Patienten, waren bei Männern die Temperaturveränderungen signifikant häufiger als bei Frauen. In den anderen Kategorien zeigten sich keine signifikanten Unterschiede. Die Tendenz einer häufigeren Ausprägung gewisser Merkmale bei Männern zeigt sich bei den Symptomen Schmerz, veränderte Hautfarbe und Hyperhidrosis. Signifikant ist die Temperaturveränderung.

V.2.4. Zusammenfassung der Syptomatik nach Bruehl im Gesamtkollektiv

Um die Vielzahl der möglichen klinischen Symptome, die im Rahmen eines CRPS auftreten, zusammen zu fassen, wurden die Kriterien nach Bruehl gewählt (s.IV.2.).

Als Diagnose für ein CRPS I wird das Vorhandensein von allen drei Unterpunkten (Spontanschmerz, positive Anamnese, aktuelle Befunde) gefordert, dem entsprechend ist der Patient „Bruehl-positv“. Im Gesamtkollektiv waren 46 Patienten (55%) zum Zeitpunkt der Laserdopplermessung „Bruehl-positiv“ und 38 Patienten (45%) „Bruehl-negativ“. Die prozentuale Verteilung „Bruehl-positiver“ bzw. „Bruehl-negativer“ Patienten ist in der nachfolgenden Abbildung dargestellt.

Abbildung 10: Prozentuale Verteilung der Patienten bzgl. des Kriteriums „Bruehl-positv“ und „Bruehl-negativ“ (n=84)



Wie im Methodenteil (siehe IV.2.) beschrieben wurde zur Beurteilung der Korrelation zwischen Symptomatik und Laserdopplerwerten den Kriterien nach Bruehl der Vorzug gegeben, da diese mit den in dieser Studie verwendeten Kriterien am genauesten übereinstimmen und die Erkrankung am genauesten abbilden.

V.2.5. Bruehl-Kriterien nach Erkrankungsdauer

Im Vergleich der zwei Patientengruppen mit kurzer bzw. längerer Erkrankungsdauer (> bzw. < als 3 Jahre) ergibt sich hinsichtlich des Kriteriums Bruehl folgendes Ergebnis:
Das Gesamtkollektiv umfasst hier 81 Patienten, da bei 3 Patienten, welche alle drei Bruehl negativ sind, keine Erkrankungsdauer bekannt ist. 29 Patienten mit kurzer Erkrankungsdauer (35,8%) erfüllen die Kriterien Bruehl positiv, 18 Patienten mit langer Erkrankungsdauer (22,2%) zeigen das Merkmal Bruehl negativ. Die beiden anderen Gruppen (kurze Dauer und Bruehl negativ, lange Dauer und Bruehl positiv) beinhalten jeweils 17 Personen (21,0%). Es zeigt sich eine Tendenz in den beiden größeren Gruppen. Die meisten Patienten, welche eine kurze Erkrankungsdauer aufweisen, erfüllen die Bruehl-Kriterien, wohingegen Patienten, welche länger als drei Jahre erkrankt sind die Bruehl-Kriterien weitestgehend nicht mehr erfüllen. Dies ist allerdings nicht als signifikant zu bewerten.

V.3. Messwerte des sympathischen Reflexes

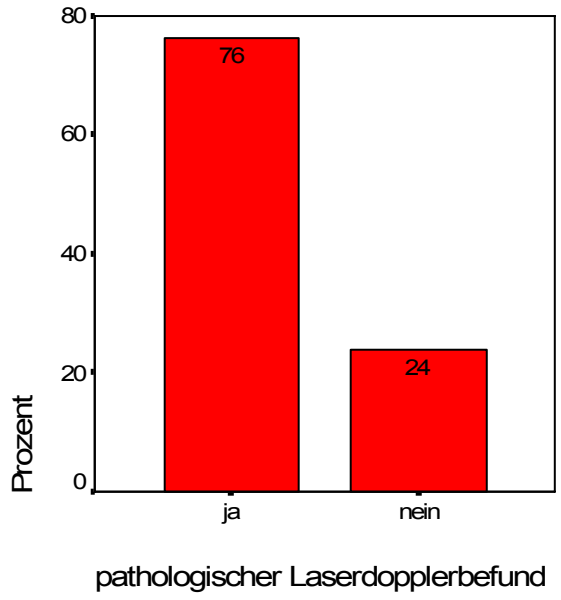
V.3.1. Darstellung der Laserdopplerwerte allgemein

In der Durchführung wurde wie beschrieben die Reaktivität des sympathischen Reflexes an beiden oberen Extremitäten anhand der beiden Testreihen, welche den Einatemtest und den Kühlungstest beinhalten, bestimmt. Die Messungen umfassten jeweils pro Hand eine Kurve für den Einatemtest und eine für den Kühlungstest.

Im Gesamtkollektiv wurden mittels Laserdoppler wie in Kapitel IV.3. dargestellt folgende Werte gemessen: pro gemessener Hand werden je ein SRF-Wert im Einatemtest (etli_srf, etre_srf) und ein QI-Wert im Einatemtest (etli_qi, etre_qi), ein SRF-Wert im Kühlungstest (ccli_srf, ccre_srf) und ein QI-Wert im Kühlungstest (ccli_qi, ccre_qi) festgehalten. Gemessen wurde sowohl die betroffene als auch die nicht betroffene Hand.

Es zeigten 64 von 84 gemessenen Patienten noch mindestens einen Laserdopplerwert pathologisch, was als pathologisch im Sinne einer gestörten sympathischen Reaktivität gewertet wird. Bei 20 Patienten war kein gestörter sympathischer Reflex nachweisbar, was einem nicht nachweislich gestörten sympathischen Reflex entspricht. Es zeigt sich also in der vorliegenden Untersuchung ein wesentlicher Anteil an noch nachweisbarer Reflexstörung nach einer mittleren Erkrankungsdauer von 3,45 Jahren.

Abbildung 11: Prozentuale Verteilung der Patienten bzgl. des Kriteriums „Laserdopplerbefund pathologisch“ (n=84).

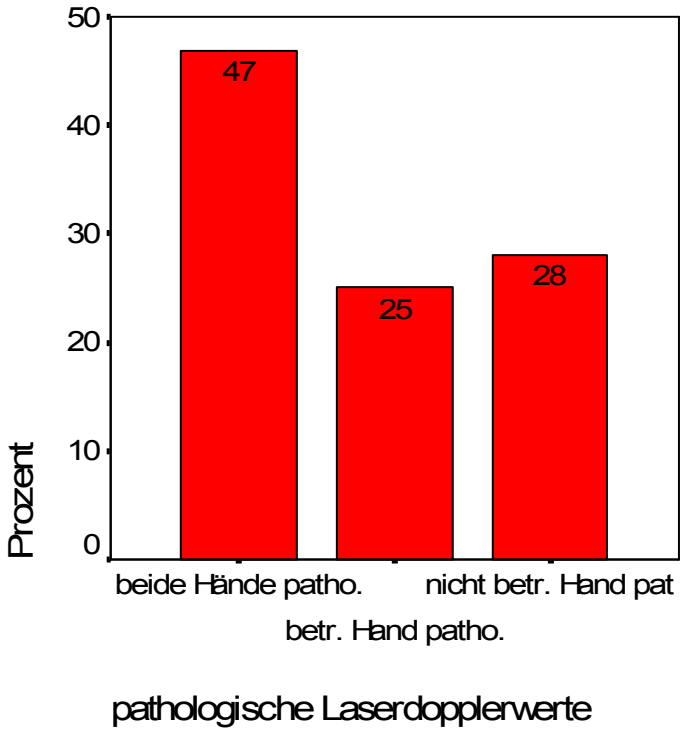


Die Unterteilung des Patientenkollektivs anhand der Laserdopplerergebnisse in „pathologisch“ und „gesund“ stellt sich prozentual wie folgt dar. 64 Patienten (76,19%) wiesen mindestens einen der Werte pathologisch auf und zählen damit zu der Gruppe, die einen gestörten sympathischen Reflex, bei 20 Patienten (23,81%) stellen sich die Werte als im Normbereich liegend dar.

V.3.2. Darstellung der Laserdopplerwerte nach betroffener/ nicht betroffener Hand

Ob sich die pathologischen Werte ausschließlich auf die traumatisierte Hand oder aber auch an der nicht traumatisierten Hand finden lassen, soll nachfolgend gezeigt werden.
Von den insgesamt 64 Patienten, die pathologische Laserdopplerwerte aufweisen, werden bei 30 (46,9%) auf beiden Seiten, bei 18 (28,1%) nur auf der gesunden Seite und bei 16 (25%) nur auf der klinisch betroffenen Seite pathologische Werte gemessen.
Bei 49 Patienten spielte sich das auslösende Ereignis an der rechten Hand ab und bei 35 an der linken.

Abbildung 12: Prozentuale Verteilung der Patienten mit einem pathologischen Laserdopplerbefund bzgl. der klinisch betroffenen / nicht betroffenen Hand (N=64).



Anhand der dargestellten Messergebnisse kann keine Seitenpräferenz bzgl. des pathologischen Reflexes ausgemacht werden. Dies und die hohe Zahl der an beiden Händen pathologisch gemessenen Werte unterstützt die These, dass es sich beim CRPS um ein systemisches Geschehen handelt.

Entsprechend den angegebenen Referenzwerte (IV.6.) werden die SRF- und QI- Werte aus dem Einatem- bzw. aus dem Kühlungstest unterteilt in Werte innerhalb und außerhalb des Referenzbereiches. Betrachtet man den Anteil der SRF- und QI-Werte im Patientenkollektiv separat, so ergibt sich – differenziert nach der betroffenen und nicht betroffenen Hand – das in der nachfolgenden Tabelle dargestellte Bild.

Es soll hier prozentual gezeigt werden, ob in den Einzelwerten (SRF- und QI) Unterschiede in der Verteilung bestehen je nach traumatisierter und nicht traumatisierter Hand.

Tabelle 7: Relativer Anteil von pathologischen und physiologischen SRF- und QI-Werten aus dem Einatem- und Kühlungstest differenziert nach der betroffenen und nicht betroffenen Hand (n=84).

	Ausprägung des Merkmals	Absolute Häufigkeit	Relative Häufigkeit in %
SRF_ET_betroffene Hand	Pathologisch	16	19,0
	Gesund	68	81,0
QI_ET_betroffene Hand	Pathologisch	23	27,4
	Gesund	61	72,6
SRF_CC_betroffene Hand	Pathologisch	30	35,7
	Gesund	54	64,3
QI_CC_betroffene Hand	Pathologisch	38	45,2
	Gesund	46	54,8
SRF_ET_nicht betroffene Hand	Pathologisch	11	13,1
	Gesund	73	86,9
QI_ET_nicht betroffene Hand	Pathologisch	23	27,4
	Gesund	61	72,6
SRF_CC_nicht betroffene Hand	Pathologisch	26	31,0
	Gesund	58	69,0
QI_CC_nicht betroffene Hand	Pathologisch	37	44,0
	Gesund	47	56,0

Es lässt sich auch unter separater Berücksichtigung der SRF- und QI-Werte kein signifikanter Unterschied in den Laserdopplerergebnissen zwischen der klinisch betroffenen und der nicht betroffenen Hand zeigen. Es weisen bis zu 44% der Patienten pathologische Werte an der nicht traumatisierten Hand auf (besonders im Wert QI_CC_nicht betroffene Hand). Der QI_CC-Wert erweist sich mit 45,2% an der klinisch betroffenen und mit 44 % an der nicht betroffenen Hand als der Parameter, der am häufigsten außerhalb der Referenzbereiche liegt.
Der SRF_ET-Wert zeigt sich mit 13% an der gesunden und 19% an der betroffenen Hand als ein Parameter, der sich bei den Patienten nach der langen Erkrankungsdauer am häufigsten im Referenzbereich befindet.

Es lässt sich kein signifikanter Unterschied in den Mittelwerten zwischen betroffener und nicht betroffener Hand nachweisen.
Die grafische Darstellung des Vergleiches der klinisch betroffenen und nicht betroffenen Hand zeigen die folgenden Abbildungen.

Abbildung 13: Vergleich Einatemtest im SRF-Wert traumatisierte Hand ET_SRF_B – nicht traumatisierte Hand ET_SRF_G

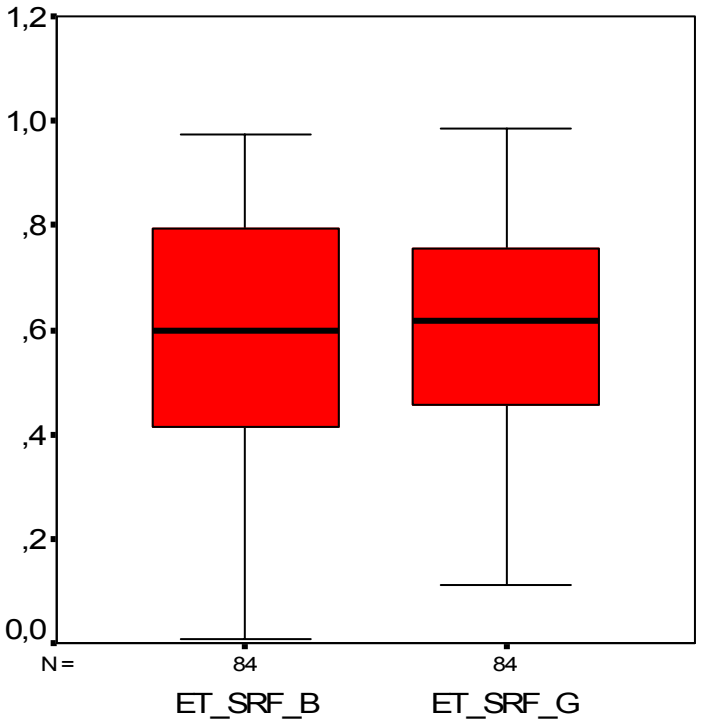
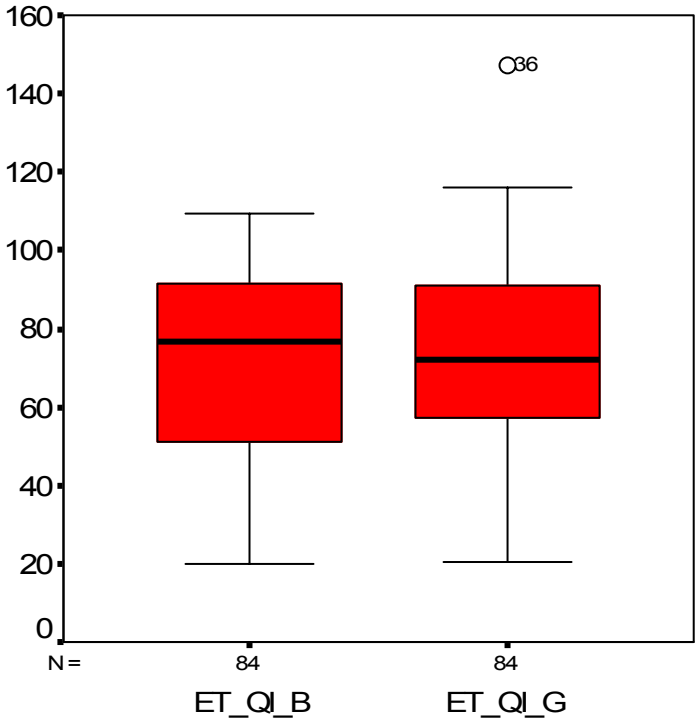


Abbildung 14: Vergleich Einatemtest im QI – Wert traumatisierte Hand ET_QI_B – nicht traumatisierte Hand ET QI G



–

Abbildung 15: Vergleich Kühlungstest im SRF – Wert traumatisierte Hand CC_SRF_B – nicht traumatisierte Hand CC_SRF_G

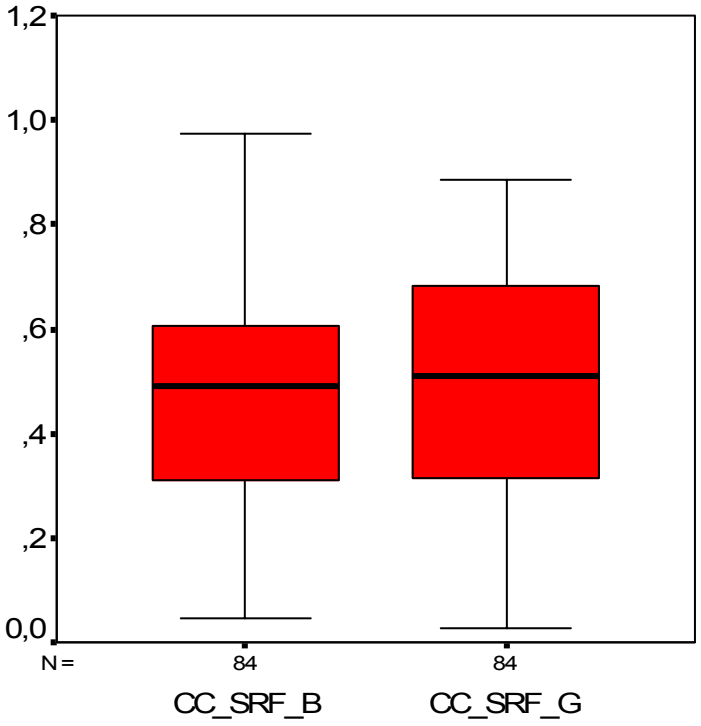
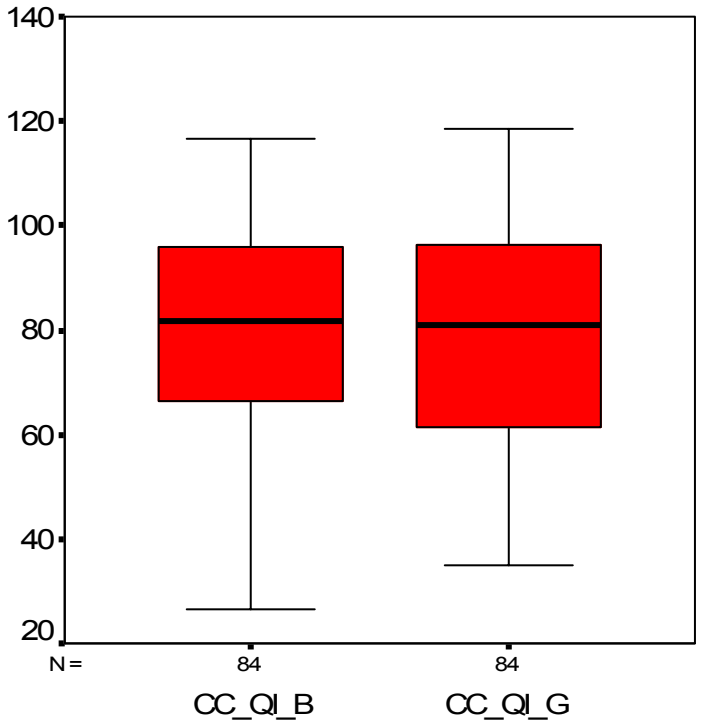


Abbildung 16: Vergleich Kühlungstest im CC – Wert traumatisierte Hand CC_QI_B – nicht traumatisierte Hand CC_QI_G



Abbildungen 13 - 16: Graphischer Vergleich mittels Boxplots der traumatisierten(_B) und nicht traumatisierten (_G) Extremität jeweils für die Parameter SRF und QI im Einatem (ET) bzw. im Kühlungstest (QI).

Im Vergleich der Mediane zwischen klinisch betroffener und nicht betroffener Extremität ergeben sich für die Variablen ET_SRF, ET_QI, CC_SRF und CC_QI die p-Werte von 0,682/ 0,489,/ 0,444/ 0,922 (Wilcoxon-Test). Signifikante Unterschiede bestehen somit nicht, was die Theorie einer systemischen Erkrankung untermauert. Dies zeigt sich bereits in der ersten Analyse von Kapitel V.3.2.

V.3.3. Geschlechterbezogene Darstellung der Laserdopplerwerte

Betrachtet man die Laserdopplerwerte für Männer und Frauen getrennt, ergibt sich das in der nachfolgenden Tabelle dargestellte Bild.

Tabelle 8: Deskription der Messwerte der Laserdoppleruntersuchung jeweils für Männer (n=24) und Frauen (n=60) jeweils der betroffenen Hand im Einatem- und im Kühlungstest. Mittelwerte, Standardabweichung, Median, Minimum und Maximum, p-Wert (Vergleich Männer - Frauen). (N=84).

	Ge-schlecht	Mittelwert ± Standard-abweichung	Median	Minimum	Maxi mum	p-Wert
Et_srf	Männer	0,63 ± 0,22	0,63	0,23	0,96	0,552
	Frauen	0,58 ± 0,24	0,57	0,01	0,98	
Et_qi	Männer	66,6 ± 25,8	70,0	20,1	103,6	0,272
	Frauen	73,6 ± 23,2	79,1	23,5	109,5	
Cc_srf	Männer	0,49 ± 0,18	0,47	0,05	0,74	0,559
	Frauen	0,47 ± 0,22	0,49	0,10	0,98	
Cc_qi	Männer	77,6 ± 17,2	80,9	46,7	101,0	0,494
	Frauen	80,0 ± 20,4	83,5	26,4	116,7	

Signifikante Unterschiede der Laserdoppler-Werte zwischen Männer und Frauen finden sich im untersuchten Studienkollektiv nicht.

V.3.4. Darstellung der Laserdopplerwerte nach Erkrankungsdauer

Untersucht man die Unterschiede in den Laserdopplerbefunden zwischen Patienten mit kurzer und langer Krankheitsdauer, findet man die in der nachfolgenden Tabelle dargestellten Werte. Die Erkrankungsdauer wird am Median von 3,0 Jahren dichotomisiert. Die Anzahl des Gesamtkollektivs umfasst hier 81 Patienten, da bei 3 Patienten keine Erkrankungsdauer ermittelt werden konnte.

Tabelle 9: Deskription der Messwerte der Laserdoppleruntersuchung jeweils für kurze (≤3,0 Jahre) (n=46) und lange (>3,0 Jahre) (n=35) Erkrankungsdauer jeweils der betroffenen Hand im Einatem- und im Kühlungstest. Mittelwerte, Standardabweichung, Median, Minimum und Maximum, p-Wert (Vergleich kurze – lange Erkrankungsdauer). (n=81).

	Erkran-kungs-dauer	Mittelwert ± Standard-abweichung	Median	Minimum	Maxi mum	p-Wert
Et_srf	Kurz	0,61 ± 0,22	0,63	0,07	0,98	0,742
	Lang	0,59 ± 0,25	0,60	0,01	0,96	
Et_qi	Kurz	71,2 ± 24,0	77,6	24,2	109,5	0,916
	Lang	70,5 ± 25,0	69,8	20,1	107,0	
Cc_srf	Kurz	0,50 ± 0,21	0,49	0,10	0,98	0,399
	Lang	0,46 ± 0,19	0,50	0,05	0,81	
Cc_qi	Kurz	77,4 ± 20,5	77,9	26,4	116,7	0,336
	Lang	81,8 ± 17,7	86,3	42,2	109,3	

Zwischen Patienten mit langer Erkrankungsdauer lassen sich bzgl. der Laserdopplerwerte keine signifikanten Unterschiede zu Patienten mit einer kurzen Erkrankungsdauer im hier untersuchten Patientenkollektiv feststellen.

V.4. Übereinstimmung Laserdoppleruntersuchungsergebnisse mit der klinischen Symptomatik

V.4.1. Korrelation Bruehl-Kriterien – Laserdopplerwerte

Um eine eventuelle Korrelation der bestehenden Symptomatik bzw. der Bruehl – Kriterien im Sinne eines CRPS nach einer langen Erkrankungsdauer mit Hilfe des Laserdopplers zu zeigen, werden die Merkmale Bruehl – positiv und –negativ mit den Merkmalen Laserdoppler – pathologisch und – nicht – pathologisch verglichen.

Tabelle 10:

Allgemein pathologisch * Bruehl - Kreuztabelle

Anzahl

		Bruehl		Gesamt
		Positiv	Negativ	
Allgemein patho-logisch	Ja	34	30	64
	Nein	12	8	20
Gesamt		46	38	84

Bei 34 (40,5%) Patienten stimmen beide Kriterien Bruehl positiv und pathologische Werte überein, 8 (9,5%) Patienten sind Bruehl negativ und haben zugleich physiologische Laserdopplerwerte. Bei 30 (35,7%) Patienten, die Bruehl – negativ sind, zeigen sich pathologische Laserdopplerwerte. Es ist kein signifikanter Unterschied in Laserdoppler-pathologisch zu sehen je nach Bruehl-positiv oder – negativ.

Es wurden die einzelnen Werte für Bruehl - positive und – negative aufgeschlüsselt.
Hierzu werden die Laserdoppler-Werte der betroffenen Hand für Patienten mit positiven und negativen Bruehl-Kriterien getrennt betrachtet.
Vergleicht man die Mittelwerte mit den Referenzwerten und den im Gesamtkollektiv erfassten Mittelwerten, ergibt sich keine wesentliche Abweichung.
Es besteht kein signifikanter Unterschied in den durchschnittlichen Werten der Patienten, wenn man diese hinsichtlich der Bruehl-Kriterien getrennt betrachtet. Vergleicht man die SRF – Werte im Einatemtest usw. der beiden Gruppen miteinander, so lässt sich keine wesentliche Abweichung von den Referenzwerten finden.

Der statistische Vergleich mittels Mann-Whitney-U-Test der beiden Patientengruppen mit positiven bzw. negativen Bruehl-Kriterien bezüglich der Paramter SRF_ET, QI_ET, SRF_CC und QI_CC ergibt p-Werte von 0,263, 0,158, 0,689 und 0,686.

Signifikante Unterschiede zwischen dem Vorhandensein der Kriterien nach Bruehl und der Laserdopplerwerte lassen sich im hier untersuchten Patientenkollektiv somit nicht feststellen.

V.4.2. Bivariate Analyse

Die bivariate Analyse dient dazu, die Assoziation zwischen zwei Variabeln, einer Einflussvariablen und der Zielgröße, zu bestimmen. Als Zielgröße wird der Befund pathologische Werte in der Laserdoppleruntersuchung definiert. Es wird als Assoziationsmaß jeweils das Relative Risiko mit einem 95%-Konfienzintervall (nur bei dichotomen Merkmalen) angegeben.

1) Alter als potentielle Einflußvariable

Das Risiko für einen allgemein pathologischen Laserbefund zeigt keine Zunahme mit dem Alter des Patienten. In der Altersgruppe der maximal 50-Jährigen haben 11 von 16 Patienten (68,8%) einen pathologischen Befund, bei den 50- bis maximal 60-Jährigen liegt der Anteil bei 22 von 30 (73,3%), bei den 60- bis maximal 70-Jährigen bei 19 von 24 (79,2%) und bei der Altersgruppe darüber bei 12 von 14 (85,7%). Der Chi-Quadrat Test auf Trend nach Mantel-Haenzel ergibt einen p-Wert von 0,696.

2) Geschlecht als potentielle Einflussvariable

Zwischen den Geschlechtern gibt es keinen signifikanten Unterschied zwischen dem Risiko für einen allgemein pathologischen Laserbefund. 20 der 24 Männer (83,3%) weisen einen pathologischen Befund auf, bei den Frauen 44 von 60 (73,3%). Das relative Risiko der Männer liegt bei 1,16 [95%-KI: 0,88 – 1,53]. Der Chi-Quadrat Test ergibt einen p-Wert von 0,331.

3) Erkrankungsdauer als potentielle Einflussvariable

Das Risiko für einen allgemein pathologischen Laserbefund zeigt keinen signifikanten Zusammenhang zur Erkrankungsdauer. 33 der 46 Patienten (71,7%) mit einer kurzen Erkrankungsdauer (kleiner gleich 3,0 Jahre) weisen einen pathologischen Befund auf, bei den Patienten mit längerem Krankheitsverlauf sind dies 28 von 35 (80%). Das Relative Risiko der Patienten mit kurzer Erkrankungszeit liegt bei 0,90 [95%-KI: 0,701 -1,146]. Der p-Wert beträgt 0,393.

4) Beschwerdesymptomatik als potentielle Einflussvariable

Ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der klinischen Symptomatik und dem allgemeine Laserdopplerbefund ist nicht nachweisbar. Von den 46 Patienten mit positiven Bruehl-Kriterien weisen 34 einen pathologischen Laserdopplerbefund auf (73,9%). Bei Patienten mit negativen Bruehl-Kriterien sind dies 30 von 38 (78,9%). Das relative Risiko von Patienten mit positiven Bruehl-Kriterien im

Vergleich zu Patienten mit negativen Bruehl-Kriterien liegt bei 0,936 [95%-KI: 0,738 – 1,187]. Der Chi-Quadrat Test berechnet einen p-Wert von 0,936.

V.4.3. Korrelation Symptome – pathologische Laserdopplerwerte

In der nachfolgenden Tabelle werden die Assoziationsmaße jeweils zwischen den möglichen Symptomen und einem pathologischen Laserdoppler-Befund zusammengefaßt.

Tabelle 11: Zusammenfassung der bivariaten Analyse bzgl. der einzelnen CRPS I-Symptome.

Variable	N	Verteilung der patholog. Laserbefunde (Path.Befunde / Gesamtzahl)	Relatives Risiko [95%-KI]	p-Wert (Chi-Qua-drat-test)
Schmerz	84	Ja (47/63) Nein (17/21)	0,92 [0,716; 1,19]	0,554
Sensorische Störung	84	Ja (41/55) Nein (23/29)	0,94 [0,74; 1,20]	0,626
Temperatur-veränderung	84	Ja (44/55) Nein (20/29)	1,16 [0,88; 1,53]	0,259
Veränderte Hautfarbe	84	Ja (40/54) Nein (24/30)	0,93 [0,73; 1,18]	0,541
Ödem	84	Ja (36/51) Nein (28/33)	0,83 [0,66; 1,05]	0,134
Störung der Schweißsekretion	84	Ja (28/38) Nein (36/46)	0,94 [0,74; 1,20]	0,624
Störung der Motorik	84	Ja (60/80) Nein (4/4)	0,75	0,568 exakter Test n. Fischer

Störung bzgl. Kraft, Tremor	84	Ja (58/78) Nein (6/6)	0,744	0,155 exakter Test n. Fischer
Störung der Trophik	84	Ja (33/47) Nein (31/37)	0,84 [0,66; 1,06]	0,147

Die sympathische Reflexdystrophie oder auch komplexes regionales Schmerzsyndrom CRPS I genannt tritt in Deutschland mit einer Inzidenz von 15000 Fällen pro Jahr besonders nach distalen Radiusfrakturen, diversen Handoperationen oder anderen Traumata auf. Signifikante Zusammenhänge zwischen den einzelnen Symptomen und einem pathologischen Laserdoppler-Befund bestehen im hier untersuchten Studienkollektiv nicht.

Tendenziell haben Patienten, welche im Laserdopplertest pathologische Werte aufweisen, ein deutlich erhöhtes Risiko gegenüber Laserdoppler-gesunden Patienten besonders an Symptomen wie Schmerz, sensorische Störungen und Temperaturveränderungen zu leiden. 74,6% aller Laserdoppler-pathologischen Patienten weisen Schmerzen bzw. sensorische Störungen und 80% Temperaturveränderungen auf.

VI. Diskussion

VI.1. Diskussion der Methodik

Die genaue Definition und Diagnosestellung des komplexen regionalen Schmerzsyndroms bereitet auch heute noch Anlass für grundlegende Diskussionen. Es sind sich jedoch fast alle Vertreter der unterschiedlichen Pathophysiologietheorien in der grundlegenden Symptomatik einig. Das CRPS I wird in der Regel nach einem schädigenden oder traumatisierenden Ereignis durch das Zusammenspiel von distal lokalisiertem Schmerz und sensorischen, motorischen, trophischen und autonomen Symptomen dominiert (Birklein 2005). Die detaillierte Anamnese stellt neben der klinischen Untersuchung die wichtigste Säule zur Diagnosestellung (Kock *et al.* 2003). In der vorliegenden Untersuchung wurden als Hauptsymptome autonome (Ödem, Temperaturunterschied, Hyperhidrosis, Hautfarbveränderung), sensible (Schmerz, Parästhesien), trophische (verändertes Haar-, Nagelwachstum) und motorische Störungen (verminderte Beweglichkeit, unzureichender Faustschluß, Kraftverlust, Tremor) berücksichtigt und anhand eines standardisierten Fragebogens in die Datenbank transferiert.

Ein großes Problem liegt vor allem in der klinischen Diagnosestellung aufgrund der Variabilität der Symptomatik. Es müssen laut Jänig und Blumberg nicht immer alle Symptome auftreten (Jänig *et al.* 1992)(Blumberg *et al.* 1992). Es können sogar wesentliche Kriterien wie Schmerz oder Ödembildung im gesamten Verlauf ausbleiben.

Besonders die Unterscheidung zwischen dem CRPS I und einem normalen posttraumatischen Zustand gilt als schwierig. Sowohl bei Atkins als auch bei Field waren im Verlauf der Erkrankung die definierten Symptome eines CRPS I nur bis zu 17% nachweisbar, was besonders nach einer gewissen Erkrankungsdauer retrospektiv die Diagnose in Frage stellen kann (Atkins *et al.* 1990)(Field *et al.* 1992).

Im Rahmen der vorliegenden Studie wurden Patienten untersucht, die zum Zeitpunkt der Untersuchung in der Schmerzambulanz des Universitätsklinikums Großhadern mit der Diagnose CRPS I bekannt waren. Es bestanden zum Zeitpunkt der initialen Aufnahme in der Schmerzambulanz mindestens zwei der drei Kriterien aus motorischen, sensorischen und autonomen Störungen im Sinne eines manifesten CRPS I. Eine manifeste Nervenläsion und damit ein CRPS II wurde ausgeschlossen. Es war anamnestisch ein auslösendes Ereignis erinnerbar. Es wurde keine apparative Diagnostik als Einschlußkriterium verwendet. Auch auf eine konventionelle Röntgenaufnahme wurde verzichtet, da bei den Patienten seit längerer Zeit die Diagnose gestellt war und aufgrund der Aufnahmesymptomatik und des Verlaufs die Diagnose verifiziert wurde. Anzumerken bleibt hier auch noch der Umstand, dass das konventionelle Röntgenbild nicht pathognomisch ist, sondern lediglich wie alle anderen möglichen technischen Untersuchungen eine ergänzende Aussagekraft besitzt. Es wurden 84 Patienten mit der Laserdoppler – Fluxometrie einmalig in der Testreihe gemessen. Das Kollektiv wurde in einigen Kapiteln nach Geschlecht oder Erkrankungsdauer eingeteilt, eine grundsätzliche Kategorisierung wie bei Gradl und Schürmann (komplette Trias – inkomplette Trias)(Gradl *et al.* 2003) oder Blumberg (ohne Schmerz = Dystrophie, mit Schmerz = Algodystrophie)(Blumberg *et al.* 1992) wurde nicht durchgeführt. Es wurden zusätzlich zu den Symptomen die Kriterien Bruehl- und IASP-positiv und –negativ aus der Datenbank verarbeitet. Die Patienten gelten als positiv, wenn sie vollständig alle Kriterien erfüllen. Jede andere Konstellation an Symptomen zählt als Bruehl- bzw. IASP-negativ. Die beiden Einteilungen haben sich allgemein zur Erfassung der Symptomatik etabliert, da sie die wesentlichen Gesichtspunkte der Erkrankung einschließen (Bruehl *et al.* 2003)(Galer, Bruehl *et al.* 1998).

Die sympathische Aktivität und damit die autonome Gefäßregulation wurde anhand der Laserdoppler – Fluxometrie erfasst. Es wurden in der Vergangenheit mehrere Methoden zur Erfassung des autonomen Nervensystems bei dieser Erkrankung untersucht. Klinische Tests wie

der Valsalva – Preßversuch (Bej M. *et al.* 1991), hyperventilationsinduzierte Blutdruckveränderungen (Wheeler T. *et al.* 1973) oder kardiovaskuläre Veränderungen auf Händedruck oder Orthostase (Ewing D. *et al.* 1978) gaben nur Aufschluss über zentrale autonome Reaktionen. Seit 1972 Haghbart und Hallin mittels Provokationsmanövern wie tiefe Atemzüge, lokale Kühlung und akustische Reize die Aktivität kutaner sympathischer Vaso- und Sudomotoneurone über Mikroelektrodenaufzeichnungen darstellten, gelten diese Verfahren als Erfassungsmöglichkeit vasomotorisch bedingter Durchblutungsveränderungen (Haghbart K.E. *et al.* 1972)(Hallin R.G., Torebjörk H.E. 1974). Es existieren zahlreiche Verfahren zur Erfassung der Gefäßreagibilität wie Xe Washout Technik (Engelhart M. *et al.* 1983), die transkutane Messung des O2 – CO2 – Druckes (Enkema L. *et al.* 1981), die Plethysmographie (Johnson J.M. *et al.* 1984), die Thermometrie (Saumet J.L. *et al.* 1986) sowie die Kapillarmikroskopie (Fagrell B. *et al.* 1977), doch diese weisen in der Invasivität, Aufwendigkeit, Durchführbarkeit und Kostenaufwendung Nachteile gegenüber der Laserdopplertechnik auf. Die Laserdoppler – Fluxmessung bietet hierfür eine nicht – invasive, kostengünstige, mobil anwendbare und mit relativ wenig Aufwand verbundene Möglichkeit, die gestörte Vaso- bzw. Sudomotorik bei CRPS I – Patienten zu objektivieren. Schürmann und Gradl (Schürmann *et al.* 2000) zeigten mit ihrer Studie die zuverlässige Anwendbarkeit des Laserdopplers bei akut aufgetretenen CRPS I – Fällen und etablierten diese Methode nach vielen anderen Testreihen als adäquates Verfahren (Bej M. *et al.* 1991)(Rosen L., Östergren J. 1988). Sie machten die Testergebnisse reproduzierbar und standardisierten diese. Deswegen wurde in der vorliegenden Studie die Laserdoppler – Fluxometrie (LDF) gewählt, um messbare Zahlenwerte und deren Bedeutung als darstellbare Größe für die sympathische Funktion zu erlangen und mit der bestehenden Klinik der Patienten nach einer gewissen Erkrankungsdauer zu korrelieren. Das Verfahren wird heute dennoch für die Diagnosestellung in der klinischen Routine eher selten eingesetzt. Es bestehen Einwände gegen bestimmte Kriterien, die diese Methode angreifbar machen. Ein

Nachteil der LDF – Bestimmung (Laserdoppler-Flux-Bestimmung) besteht in der Unterschätzung der Blutflußwerte aufgrund bestimmter Reflektionen, die bei hohen Zellpopulationen auftreten. Dieser Effekt wurde durch die Installation einer Linearisierungsschaltung in den Signalprozessor beseitigt. Der Kritikpunkt mancher Autoren (Kvernebo K. *et al.* 1988)(Schabauer A., Rooke T. 1944) an der unterschiedlichen Eindringtiefe und damit regionalen Unterschieden wurde in dieser Studie durch die immer gleiche Platzierung der Messsonde an der Fingerkuppe des Mittelfingers und die dort herrschenden hohen Ruhefluxwerte minimiert. Um einen inter- und intraindividuellen Vergleich zwischen den Patienten zuzulassen, wurden alle Patienten in demselben Raum unter denselben äußeren Bedingungen (Raumtemperatur, Lichtverhältnisse, akustische Reize, Lagerung) standardisiert untersucht.

Es kamen zwei Provokationsmanöver in dieser Studie zur Anwendung, der Einatemtest und der Kühlungstest. Die genaue Durchführung wird im Material- und Methodenteil erläutert. Beide Verfahren wurden an beiden Armen in gleicher Reihenfolge gemessen. Die Effektivität der Stimulation einer hinreichenden peripheren sympathischen Vasokonstriktorantwort haben beide Tests mehrfach bewiesen (Hallin R.G., Torebjörk H.E. 1974)(Delius W. *et al.* 1972). Mehrere Autoren beschrieben andere Methoden zur Provokation einer peripheren Gefäßregulation wie die postischämische Hyperämie, Senken der Extremität, Erwärmung, plötzliche schmerzhafte oder akustische Reize oder unerwartete Berührung, wobei diese Nachteile wie große Variabilität oder erschwerte Grenzwertfestlegung aufzeigten und damit schwer zu standardisieren waren. Auch die wiederholte Durchführbarkeit war teilweise nicht gewährleistet aufgrund Adaptation oder Schmerzempfinden (Bej M., Schwartzmann R. 1991)(Bini G. *et al.* 1980).

Bei dem ersten Test in der vorliegenden Studie, dem Einatemtest, wurde ein tiefer Atemzug aus Atemruhelage verlangt, welcher sich anfangs individuell als sehr variabel zeigte. Die Problematik konnte mit

gezielten Anweisungen und wiederholten Übungen der Atemzüge in großem zeitlichem Abstand unter Kontrolle der Perfusionskurve minimiert werden. Die Überprüfung der Vasomotorik im Kühlungstest konnte schon von zahlreichen Autoren nachgewiesen werden (Bej M., Schwartzmann R. 1991)(Rosen L., Östergren J. 1988). Die Kühlung der kontralateralen Hand wurde über zehn Sekunden mit einem Eiswasserbeutel durchgeführt. Die Möglichkeit des Wasserbades wurde ausgeschlossen, da die Patienten dafür durch die Bewegung der Hand abgelenkt und so die Werte verfälscht würden. Des Weiteren können mittels Auflegen eines Eiswasserbeutel sowohl Patienten mit Gips, Fixateur externe als auch mit Hauterscheinungen (Erytheme, Ödem, Wunden) ohne Einschränkungen gemessen werden. Jedoch musste die Anordnung dieses Tests optimal vorbereitet sein, da weitere Versuche aufgrund der Temperaturadaptierung und der als unangenehm empfundenen manchmal schmerzenden Temperaturverminderung nicht oder nur in sehr großem zeitlichen Abstand durchgeführt werden konnten. Durch die konsequente Ausschaltung externer Störfaktoren und die Auswahl der beiden gut durchführbaren Provokationsmanöver konnte eine Standardisierung erreicht und die Reproduzierbarkeit gewährleistet werden.

VI.2 Diskussion der Ergebnisse

Zu V.1. Patientenkollektiv: Das Patientengut umfasste in dieser Studie 84 CRPS I – Patienten, welche sämtlich aus dem CRPS I – Patientenbestand des Universitätsklinikums Grosshadern rekrutiert wurden. Der weibliche Anteil der Patienten beträgt 71,4%. Dies entspricht in etwa der in der Literatur angegebenen Geschlechterverteilung, wobei die geringe Fallzahl keine eindeutigen epidemiologischen Schlüsse zulässt (Veldmann P.H.J.M. *et al.* 1993)(Gradl G. *et al.* 2003). Das weibliche Geschlecht grundsätzlich als Prädispositionsfaktor zu nennen, ist jedoch kritisch zu betrachten. Das mittlere Alter lag bei 59,3 Jahren, was ziemlich genau den Durchschnittswerten bei Plewes und Gradl entspricht (Gradl G.

2003)(Plewes L.W. 1956). Es finden sich in der Literatur aber durchaus Angaben, welche ein Auftreten des CRPS in jedem Alter einschließen.
Als auslösende Ursache fanden sich bei 38,1% eine distale Radiusfraktur, bei 32,1% eine Operation an der ipsilateralen Extremität (Operation bei Radiusfraktur ausgeschlossen, s. V.1.) und bei 28,6% ein traumatisches Ereignis (keine Fraktur, keine Operation). Eine einzige Anamnese blieb in diesem Punkt leer. Es kann hier in dem vorliegenden Kollektiv keine eindeutige Mehrheit einer Ursache gefunden werden. Eine Radiusfraktur (mit oder ohne Operation), ein Trauma und eine Operation (Radiusfraktur ausgenommen) zählen aber allgemein zu den am häufigsten gefundenen Auslösern eines CRPS I (Gradl G. *et al.*)(Schürmann *et al.* 2000). Da eine Radiusfraktur und eine Operation aufgrund jeglicher anderer Ursache durchaus traumatische Ereignisse darstellen, kann ohne genauere Unterteilung der Hauptauslöser „Trauma“ genannt werden. Es wurden keinerlei sonstige Ursachen wie Myokardinfarkt oder Apoplex, die auch als seltene Auslöser beschrieben wurden (Eidecken J.*et al.* 1936)(Veldmann P.H.J.M. et al. 1993), anamnestisch eruiert, was an der geringen Fallzahl aber auch an dem seltenen Auftreten derer als Ursachen eines CRPS I liegen kann. Da die Patienten sämtlich in der Schmerzambulanz behandelt und teilweise in der chirurgischen Poliklinik aufgenommen wurden, lässt sich bei den gefundenen Ursachen ein gewisser Rekrutierungseffekt vermuten. Welche Rolle psychopathologische Faktoren wie erhöhte Ängstlichkeit, emotionale Labilität, Depressivität und psychosomatische Störungen bei der Auslösung und dem Verlauf der Erkrankung spielen, wurde hier vernachlässigt, obwohl einige Autoren diesem Punkt sehr wohl ein nicht außer Acht zu lassendes Gewicht zuweisen (Monti *et al.* 1998)(Rommel *et al.* 2004).

Die vorherrschenden Symptome des CRPS I werden heute allgemein und in der vorliegenden Studie in drei Komplexe eingeteilt. Die Sudeck`sche Stadieneinteilung in eine akute, eine dystrophe und eine atrophe Phase gilt nicht immer als anwendbar und die Patienten

wurden nach einer längeren Erkrankungsdauer und nicht im akuten Stadium gemessen (Sudeck P. 1902). Die Beschwerden untergliedern sich in motorische, sensorische und autonome Störungen.

Zu V.2.1. Allgemein Symptome im Gesamtkollektiv: Die Auswertung erfolgte als erstes allgemein im Gesamtkollektiv. 95,2% der Patienten bemerkten eine Bewegungseinschränkung, 92,9% eine verminderte Kraft und Tremor und 75% Schmerz. Im Rahmen der klinischen Untersuchung fanden sich diese drei Merkmale am häufigsten. Da sich alle Patienten mit durchschnittlich 3,45 Jahren Erkrankungsdauer in einer Spätphase der Erkrankung befanden, zeigen die hohen prozentualen Ergebnisse die auch nach langer Erkrankungsdauer noch bestehende Symptomatik deutlich. Im Vergleich zu Gradl und Schürmann fanden sich ähnliche Werte, obwohl deren Patienten im akuten Stadium bis 80 Tage und die Patienten in dieser Studie nach einer jahrelangen Erkrankungsdauer untersucht wurden (Schürmann *et al.* 2000). Somit lassen sich die drei Hauptsymptome anhand der hier vorliegenden Ergebnisse als klinisch dominierend beim CRPS I nach jahrelanger Erkrankungsdauer bezeichnen.

Sensorische Störungen wie Hypo-, Hyperästhesie, Hypo-, Hyperalgesie oder Parästhesien wurden bei 65,5% aller Patienten festgestellt. Das entspricht nicht ganz den Ergebnissen von Gradl, Veldmann und Blumberg, deren Anteile mit 75%, 79% und 80% höher lagen, deren Patientengut aber im akuten Stadium untersucht wurde. Es wurde keine Differenzierung zwischen den einzelnen sensorischen Störungen wie Hypo- oder Hyperästhesie oder –algesie etc. vorgenommen. Tendenziell ist also anzunehmen, dass sensorische Störungen im Gegensatz zu motorischen nach einer gewissen Erkrankungsdauer weniger häufig bestehen oder umgekehrt gesehen motorische Störungen länger persistieren.

Den dritten Punkt stellen die autonomen Störungen dar, welche insgesamt die geringste Ausprägung zeigten. Es wurde zwischen den Faktoren Ödem, Temperaturunterschied, Hyperhidrosis und Farbveränderung differenziert. 60,7% wiesen ein distales Ödem auf, in 65,5% konnten ein Temperaturunterschied zur nicht betroffenen Hand,

bei 45,2% eine Hyperhidrosis und in 64,3% eine Veränderung der Hautfarbe erfasst werden. Somit kann diskutiert werden, ob diese Symptome eher spezifisch für das akute Erkrankungsstadium sind. Diese Punkte wurden anamnestisch erfasst, was zu individuell variablen Aussagen führen kann. Durch die vereinfachte Ausprägung „positiv“ oder „negativ“ wurde versucht, die Unterschiede in der Ausprägung der Symptomatik auf ein Minimum zu reduzieren. Literaturangaben zufolge zeigen die Merkmale eine Ausprägung von 52 bis 89% beim Ödem, 58 bis 95% beim Temperaturunterschied, 30 bis 47% bei der Hyperhidrosis und 84 bis 92% bei Farbveränderungen (Blumberg H. *et al.* 1991)(Gradl *et al.* 2005). Das für die Patienten im akuten Stadium dominierende Symptom des diffus brennenden Schmerzes wurde in der vorliegenden Studie als eigener Punkt mit 75% positiv in dem hier vorliegenden späten Stadium der Patienten erfasst. Die vergleichbaren Angaben variieren in diesem Punkt zwischen 88% bei Gradl und 100% bei Blumberg, wobei keine genauen Angaben in einem Spätstadium des CRPS I zu finden waren (Blumberg H. *et al.* 1991)(Gradl *et al.* 2003). Eine genauere Differenzierung zwischen Spontan- und Belastungsschmerz wurde in der vorliegenden Untersuchung nicht vorgenommen. Mehrere Autoren rechnen frühen Phasen des CRPS I höhere Schmerzniveaus und –häufigkeiten zu als späten, was sich in der vorliegenden Studie mit 75% nur bedingt bestätigen lässt (Atkins R.M. *et al.* 1990)(Ascherl R., Blümel G. 1981).

Die trophischen Symptome wie vermehrtes Haar- und Nagelwachstum, Atrophie von Haut und Muskulatur wurden in einem Punkt zusammengefasst und lagen in der Häufigkeit bei 56%. Diesen wird eine erhöhte Inzidenz in späteren Krankheitsphasen nachgesagt, was sich in dem in dieser Studie untersuchten Kollektiv nur bedingt bestätigen läßt (Atkins R.M. *et al.* 1990)(Veldmann P.H.J.M. 1993).

Die hohen prozentualen Anteile hinsichtlich der Kriterien Bewegungseinschränkung, Kraftverlust und Schmerz zeigen nach einer Erkrankungsdauer von 3,45 Jahren im Mittel einen deutlichen Hinweis auf die noch bestehenden Störungen im Sinne eines CRPS.

Aussagen zur durchgemachten und kommenden Entwicklung der bestehenden Symptome können aufgrund der einmaligen Messung nicht erhoben werden. Es kann aber eine Tendenz nach der langen Erkrankungsdauer zur geringeren Häufigkeit aller Symptome im Gegensatz zu Literaturangaben angenommen werden (Atkins R.M *et al.* 1990)(Blumberg H., Griesser H.J. 1991). Meist wurde ab Stadium II (Atrophie) eine Besserung hinsichtlich der Schmerzen und des Ödems und eine Zunahme der motorischen Beeinträchtigungen der Extremität erkannt (Kissling R.O., Sager M. 1990). Es gibt jedoch auch andere Beobachtungen, die keinen bestimmten Verlauf oder ein Überspringen von Phasen zeigen (Atkins R.M. *et al.* 1989).

Zu V.2.2. Symptomatik nach Erkrankungsdauer: Das Kollektiv wurde in der vorliegenden Untersuchung in zwei Gruppen nach kürzerer und längerer Erkrankungsdauer eingeteilt (Grenze drei Jahre), um eine eventuell unterschiedlich große Häufigkeit in der Klinik zu finden. Insgesamt zeigte sich in beiden Gruppen (> oder< 3 Jahre) bei allen einzeln aufgeführten Störungen eine nur geringfügige, nicht signifikante Verminderung des Auftretens der Symptomatik. Im Punkt der verminderten Kraft und des Tremors fand sich einzig ein von 93,5% auf 97,1% erhöhter Anteil bei den länger Erkrankten (>3J.). Hinsichtlich der Bewegungseinschränkung zeigt sich eine nur mäßig reduzierte Anzahl an Patienten in der Gruppe mit langer Erkrankungsdauer im Gegensatz zu den Patienten mit kurzer Dauer (94,3% - 97,8%). Am deutlichsten ist ein Unterschied im Punkt distales Ödem zu erkennen. Der Anteil beträgt bei den kürzer Erkrankten 69,6% und den länger Erkrankten 54,3%. Dies lässt sich eventuell mit dem Ansatz erklären, dass das Ödem vermeintlich zu den Symptomen in der Phase der relativ akuten Entzündung gehört.

Die ermittelten Werte sind nicht signifikant, jedoch lässt sich eine Tendenz erkennen. Gerade die im Gesamtkollektiv allgemein vorherrschenden Symptome wie Bewegungseinschränkung, Kraftminderung und Schmerz sind bei Patienten mit längerer Erkrankungsdauer ähnlich oft ausgeprägt wie bei Patienten mit kürzerer Erkrankungsdauer.

Zu V.2.3. Symptomatik nach Geschlecht: Die geschlechterspezifische Differenzierung anhand der Symptome erbrachte in den meisten Fällen keine signifikanten Unterschiede. Auffallend gleich hohe Ausprägungen bestehen bei beiden Geschlechtern in den Symptomen Bewegungseinschränkung (M 95,8%, F 95,0%) und verminderte Kraft (M 91,7%, F93,3%), welche auch in der allgemeinen Betrachtung und nach Erkrankungsdauer gesehen die häufigsten sind. Somit sind erneut die motorischen Störungen als diejenigen Symptome zu nennen, die am wenigsten von der Erkrankungsdauer oder dem Geschlecht abhängig zu sein scheinen. Einzig der Anteil der noch bestehenden Temperaturveränderung war bei den männlichen Patienten signifikant höher als bei den weiblichen (p=0,029). Wie bereits erwähnt bestehen aufgrund einer differenzierten sympathischen Reaktion zwischen Mann und Frau, bei der weibliche Patienten auf die Kühlung mit einer verstärkten vasokonstriktorischen Antwort reagieren, unterschiedliche Grenzwerte im Kühlungstest. Umso interessanter ist, dass die männlichen Patienten einen signifikant höheren Anteil an persistierendem Temperaturunterschied aufwiesen. Obwohl Frauen allgemein normalerweise die sensiblere sympathische Reaktivität aufweisen, bleibt der Temperaturunterschied bei CRPS erkrankten Männern und damit die sympathische Schädigung länger bestehen. Somit kann überlegt werden, ob Frauen in gesundem Zustand zwar gegenüber gesunden Männern die sensiblere Temperaturregulierung haben aber nicht an CRPS erkrankte Frauen gegenüber an CRPS erkrankten Männern.

Ob das Merkmal des Hauttemperaturunterschiedes in der vorliegenden Untersuchung als geschlechterspezifisch gesehen werden kann oder aufgrund der geschlechterspezifisch unterschiedlich angesetzten Grenzwerte zustande kommt bleibt zu diskutieren.

Der immer noch sehr hohe Anteil an Symptomen nach einer langen Erkrankungsdauer wie hier gezeigt, stimmt mit einigen Autoren überein (Atkins R.M. *et al.* 1990)(Veldmann P.H.J.M. *et al.* 1993), Gradl, Schürmann und Kissling fanden einen wesentlich schnelleren Heilungsverlauf (Kissling R.O., Sager M. 1990)(Gradl *et al.* 2003).

Aufgrund der geringen Fallzahl und der einmaligen Messung lässt sich möglicherweise keine signifikante Aussage treffen.

Zu V.2.4. Zusammenfassung der Symptomatik nach Bruehl im Gesamtkollektiv: Um die einzelnen Symptome in einem allgemein gültigen Schema zusammenzufassen, wurden die Patienten anhand der Bruehl- und IASP – Kriterien in positiv und negativ unterteilt. Wie bereits erwähnt, gelten nur diejenigen als positiv, die alle Kriterien erfüllen (Bruehl S. *et al.* 2003). Es sollte eine Art „Scoresystem“ anhand der Verteilung der erfüllten Bruehl – Kriterien erstellt werden, um eine standardisierte Beurteilung des klinischen Beschwerdenbildes zu erreichen. 55% der Patienten zeigten sich als Bruehl positiv, 45% als negativ. Dies widerspricht deutlich den Häufigkeiten, wenn man die einzelnen Symptome getrennt betrachtet. Damit gibt die Aufteilung in einzelne Symptome in der vorliegenden Studie das bestehende Beschwerdebild nach einer langen Erkrankungsdauer genauer wieder. Die Unterteilung der Bruehl – negativen Patienten in einzelne Gruppen je nach der Anzahl der erfüllten Kriterien sowie die Aufteilung in positiv und negativ erbrachte keine Grundlage für die Bewertung als Punktesystem, weshalb darauf verzichtet wurde. Das grundlegende Problem an „Scoresystemen“ wie auch hier liegt in der unterschiedlichen Gewichtung der einzelnen Symptome hinsichtlich ihrer diagnostischen Relevanz (Blumberg H. 1991).

Zu V.2.5. Bruehl-Kriterien nach Erkrankungsdauer: Aufgrund der Übereinstimmung von Bruehl- bzw. IASP-Kriterien in 78,6% und der Postulierung, dass die Bruehl-Kriterien die Erkrankung am genauesten abbilden, wird zum Vergleich alleinig das Kriterium Bruehl verwendet. Der Anteil Bruehl-positiver und -negativer Patienten wird mit der Erkrankungsdauer korreliert. Da die größte Gruppe (n=29) Bruehl-positiv ist und eine kurze Erkrankungsdauer aufweist, kann man annehmen, dass die Bruehl-Kriterien alle nötigen Punkte zur Diagnosestellung CRPS I besonders in der relativ jungen Phase (hier <3Jahre) wiedergeben. Dies wird auch unterstrichen von dem Ergebnis der zweitgrößten Gruppe von 18 Patienten (Bruehl-negativ – lange Erkrankungsdauer). Da die Ergebnisse in der vorliegenden

Untersuchung jedoch nicht signifikant sind, bleibt zu überprüfen, in wie weit sie reproduzierbar sind.

Zu V.3.1. Darstellung der Laserdopplerwerte allgemein: In Anlehnung an Kahn und Low (Kahn F., Spence V.A. 1991)(Low P.A. et al. 1983) und Schürmann, Gradl, Fürst (Schürmann *et al.* 1990) wurden die beiden Provokationsmanöver Einatemtest und Kühlungstest zur Messung des Perfusionsabfalles der Hautdurchblutung angewendet und die Beteiligung des sympathischen Nervensystems nach einer mittleren Erkrankungsdauer von 3,45 Jahren bei den gemessenen Patienten ermittelt. Als allgemein pathologisch in dieser Studie gelten die Patienten, deren sympathische Vasokonstriktorantworten in mindestens einem Wert außerhalb des Referenzbereiches liegen. Es wurden zuerst die Laserdopplerergebnisse des Gesamtkollektivs betrachtet. 64 von 84 Patienten wiesen noch mindestens einen pathologischen Wert im Sinne eines CRPS I auf, was einem Anteil von 76,19% entspricht. Nach einer so langen Erkrankungsdauer sind bei einem hohen Anteil der Patienten gestörte sympathische Reflexantworten objektivierbar. Dies lässt annehmen, dass die Laserdopplermethode auch nach einer längeren Erkrankungsdauer den gestörten sympathischen Reflex ausreichend genau abbildet. Es kann die Definition pathologisch bei nur einem einzigen pathologischen Wert für dieses hohe Ergebnis verantwortlich gemacht werden.

Jedoch um nachweisbar zu machen, dass diese Ergebnisse nicht nur auf dem Zufallsprinzip eines einzigen eventuell falsch gemessenen Wertes basieren, wurden die Parameter genauer untersucht und festgestellt, dass bei 48 von 64 Fällen, das heißt in 75%, mehr als ein Wert pathologisch gemessen wurde, was die Kritik an der Definition „laserdoppler-pathologisch“ oder „-positiv“ abschwächen dürfte.

Zu V.3.2. Darstellung der Laserdopplerwerte nach betroffener/nicht betroffener Hand: Bei der Unterscheidung der einzelnen Werte zwischen betroffener und nicht betroffener Hand lassen sich keine signifikanten Unterschiede in der Häufigkeit der pathologischen Werte feststellen. In 46,9% der Fälle lassen sich pathologische Laserdopplerwerte auf beiden gemessenen Seiten nachweisen. Es sind

unter den Laserdopplerwerten deutlich verminderte Perfusionsabfälle im Sinne eines CRPS I auch an der ursprünglich nicht betroffenen Hand zu finden. In 28,1% der Fälle sind die pathologischen Werte ausschließlich an der klinisch nicht betroffenen Hand nachzuweisen. Aufgrund des standardisierten Meßablaufs und der hohen Anzahl an pathologischen Werten der nicht betroffenen Hand muß von einer Beteiligung auf systemischer Ebene ausgegangen werden. Diese systemische Ausbreitung wurde mehrmals in der Literatur beobachtet und auch eine mögliche Wanderung der Erkrankung von der oberen in die gegenüberliegende oder untere Extremität wurde erwähnt (Anderson D.J., Fallat L.M. 1999)(Jänig, Baron 2002). Die Tatsache, dass 30 Patienten auf beiden Seiten, 18 nur auf der nicht betroffenen und 16 nur auf der betroffenen Seite pathologische Werte aufweisen, untermauert die Aussage einer systemischen Erkrankung. Hinsichtlich der einzelnen Laserdopplerwerte, welche getrennt nach betroffener und nicht betroffener Hand untersucht wurden, zeigt sich das gleiche Ergebnis, nämlich kein signifikanter Unterschied. Die Theorien von Anderson, Jänig et al. entsprechen den hier gemessenen Ergebnissen, wobei in dieser Studie kein Kontrollkollektiv gemessen wurde und möglicher Weise aufgrund der nicht ausreichenden Fallzahl keine signifikante Aussage getroffen werden kann.

Es bleibt unter der Annahme, dass letztlich eine systemische Erkrankung vorliegt, zu diskutieren, anhand welcher Methode man das CRPS I am besten diagnostizieren könnte und in wie fern die Methode des Laserdopplers unter dieser Annahme ihren Beitrag leisten kann. Sieht man das CRPS I als systemische Erkrankung, lässt sich wie in dieser Studie verdeutlicht, mittels der Laserdoppler-Untersuchung ein großer Anteil der Patienten ausfindig machen. Um dies zu untermauern, wäre ein Vergleich mit einem gesunden Kontrollkollektiv interessant. Nimmt man die Ergebnisse von Gradl und Schürmann und nimmt man an, dass die Gesunden ausschließlich physiologische Werte bieten, dürften die hier gemessenen Häufigkeiten absolut gelten.

Differenziert betrachtet wurde die relative und absolute Häufigkeit der einzelnen Werte je nach betroffener und gesunder Hand, wobei sich der

Parameter QI_CC am häufigsten pathologisch und SRF_ET am häufigsten physiologisch zeigten. Dies entspricht der Beobachtung von Gradl und Schürmann, die bei dem Parameter SRF die größte Normalisierungstendenz und bei dem Parameter QI am längsten pathologische Werte beschreiben (Schürmann *et al.*1999). Anzumerken ist, dass Schürmann und Kollegen die Patienten bis zu 80. Tag im Verlauf beobachteten, in der vorliegenden Untersuchung eine Messung nach einer Erkrankungsdauer von 3,45 Jahren im Durchschnitt erhoben wurde. Dennoch bleibt zu beobachten, ob die beiden Werte so differenziert betrachtet werden können oder ob es an den beiden Testverfahren (ET, CC) liegt. Es kann vermutet werden, dass der Kühlungstest länger und genauer den gestörten sympathischen Reflex abbildet, da hier der Reiz direkt und lokal wirkt, wohingegen beim Einatemtest eine Ganzkörperreaktion stattfindet.

Zu V.3.3. Geschlechterbezogene Darstellung der Laserdopplerwerte:
Es wurde wie schon bei den Symptomen auch in der Laserdoppleruntersuchung nach geschlechtsspezifischen Unterschieden gesucht. Es können keine signifikanten Aussagen getroffen werden, da sich die Laserdopplerwerte der Männer und Frauen nicht wesentlich unterscheiden. Anzumerken ist, dass im Kollektiv der weibliche Anteil mit 60 Frauen gegenüber dem männlichen Anteil mit 24 Männern überwiegt. Dies entspricht in etwa den allgemeinen Literaturangaben, wobei das weibliche Geschlecht ebenso wie gewisse psychische Faktoren als prädisponierend angenommen werden können (Baron R., Wasner G. 2001)(Birklein F. 2005). Man könnte anhand der in dieser Studie bestehenden Symptome wie auch anhand der gemessenen Laserdoppler-Werte eine Unabhängigkeit dieser Merkmale von Faktoren wie Geschlecht und Erkrankungsdauer diskutieren. Interessant ist die Tatsache, dass in der Häufigkeit des Merkmals Temperaturunterschied bei den Männern ein signifikanter Unterschied zu den Frauen gefunden wurde. Dies lässt sich bei den gemessenen Laserdopplerwerten jedoch nicht zeigen. Man kann diskutieren, ob damit doch einige Symptome geschlechterspezifisch auftreten können, wohingegen die Laserdopplermessung keinen

geschlechterbezogenen Unterschied zeigt. Noch zu klären bleibt die Frage, in wie fern gewisse Faktoren wie Geschlecht, Alter, Persönlichkeit etc. zum Auftreten der Erkrankung prädisponieren.

Zu V.3.4. Darstellung der Laserdopplerwerte nach Erkrankungsdauer: Um einen Unterschied in der gestörten Perfusionsregulierung je nach Dauer der Erkrankung zu untersuchen, wurden die Patienten in zwei Gruppen unterteilt. Es wurden die Laserdopplerergebnisse der Patienten, die weniger als drei Jahre erkrankt waren, mit denen, die länger als drei Jahre erkrankt waren, verglichen. Die beiden Gruppen waren mit 46 und 35 Patienten annähernd gleich groß, wobei zu bemängeln ist, dass sich die Erkrankungsdauer individuell unterscheidet (zwischen min.3 Monaten und max. 13Jahren). Es kann keine Aussage über den Verlauf der Perfusionsregulierung getroffen werden, da die Patienten jeweils nur einmal gemessen wurden und kein Kontrollkollektiv besteht. Dass kein Unterschied in den Messwerten der zwei Gruppen zu sehen war, unterstreicht die Möglichkeit der Laserdopplermethode, den gestörten sympathischen Reflex ohne wesentlichen Einfluß der Erkrankungsdauer auf die Messwerte nachzuweisen. Es muß allerdings hinzugefügt werden, dass Gradl und Schürmann in deren „akutem“ Kollektiv signifikante Messergebnisse bei akut Erkrankten aufgezeigt haben. Nach einer längeren Erkrankungsdauer sinkt also die Wahrscheinlichkeit etwas, das CRPS I nachzuweisen. Ob das an einer „normalisierten“ sympathischen Reaktivität oder an der Meßmethode liegt, bleibt in einer Verlaufsbeobachtung zu überprüfen.

Zu V.4.1. Korrelation Bruehl-Kriterien – Laserdopplerwerte: Einer der Hauptaspekte der vorliegenden Arbeit bestand darin, zu untersuchen, in wie fern nach einer längeren Erkrankungsdauer des komplexen regionalen Schmerzsyndroms die noch zu einem hohen Prozentsatz bestehende Klinik mit der Methode der Laserdoppler – Fluxometrie abgebildet werden kann. Dahingehend wurden die Laserdoppler – Ergebnisse der Laserdoppler-pathologischen Hand zuerst allgemein mit dem Merkmal Bruehl – positiv bzw. –negativ korreliert. Es ergaben sich keine übereinstimmenden signifikanten Ergebnisse, welche darauf

hinweisen würden, dass diejenigen Patienten, die alle Bruehl – Kriterien erfüllen, auch pathologische Laserdopplerwerte und damit einen gestörten sympathischen Reflex aufweisen. Somit zeigt sich in dem vorliegenden Kollektiv das Merkmal Laserdoppler-pathologisch als nicht alleine geeignet für die Diagnosestellung CRPS I nach längerer Krankheitsdauer zu fungieren, wenn man diese mit den Kriterien nach Bruehl stellt. Dies liegt zum einen an der sehr speziellen Definition der Kriterien nach Bruehl, zum anderen gibt es, je nach Autor, durchaus andere klinische Aufstellungen von Symptomenkomplexen, die die Diagnose CRPS I abbilden sollen. Letztlich sind aber die für die Diagnosestellung CRPS I unabdingbaren klinischen Merkmale strittig. Als besonderes Beispiel zu der bestehenden Unsicherheit bezüglich der erforderlichen klinischen Merkmale sei das Problem mit Patienten erwähnt, die keinerlei typische Schmerzen aufweisen und dennoch sonst alle Symptome erfüllen. Einige Autoren sprechen hier vom sogenannten „painless – CRPS“, wobei ja bereits der Name selbst die Problematik aufzeigt. In der vorliegenden Untersuchung konnte gezeigt werden, dass die Patienten durchaus einen gestörten sympathischen Reflex und gleichzeitig eine Vielzahl von sogenannten typischen Symptomen aufweisen können, obwohl diese Patienten Bruehl-negativ sind. Die größte Gruppe besteht jedoch in den Laserdoppler-pathologischen und gleichzeitig Bruehl-positiven Patienten, womit eine deutliche Tendenz zur Übereinstimmung zu erkennen ist. Dass es jedoch mit Sicherheit Patienten gibt, die ein CRPS I haben und denen trotzdem mindestens ein obligatorisches Merkmal fehlt, bleibt ohne Zweifel. Dies wird mit der Einteilung in die SMP- (sympathetically maintained pain) und SIP- Form (sympathetically independant pain) untermauert (Stanton-Hicks *et al.* 2003). Demnach sind therapeutische Sympathikusblockaden nur beim SMP nicht aber beim SIP hilfreich.

Zu V.4.2. Bivariate Analyse: Die Diagnosestellung CRPS I erfolgt nach den Kriterien nach Bruehl nur, wenn sowohl bestimmte anamnestische als auch aktuell klinisch manifeste Kriterien erfüllt sind (s. IV.2.). Dennoch gibt es Patienten die durchaus eine deutliche Klinik aufweisen können, ohne jedoch alle Kriterien nach Bruehl zu erfüllen

(vgl. V4.1). Die Symptome, die bei diesen Patienten gefunden wurden, wurden jeweils einzeln mit der Ausprägung pathologischer oder nicht pathologischer Laserdopplerwerte mit Hilfe der bivariaten Analyse (V.4.2.) korreliert.

Mittels der bivariaten Analyse wurden Einflüsse wie Alter, Geschlecht, Erkrankungsdauer und Symptomatik auf die Ausprägung pathologischer Laserdopplerwerte untersucht. Es wurde kein signifikanter Zusammenhang nachweisbar, jedoch zeigt sich beim Geschlechtervergleich bei den wenigen erkrankten männlichen Patienten ein höheres relatives Risiko als bei den weiblichen Patienten, Laserdoppler-pathologische Werte und damit einen nachweislich gestörten sympathischen Reflex aufzuweisen. Man könnte diskutieren, ob diejenigen männlichen Patienten, welche am CRPS I erkranken, zwar in der Anzahl geringer aber dann häufiger länger erkrankt sind, bzw. ein gestörtes sympathisches Reflexmuster aufweisen. Hinsichtlich dieser Vermutung lässt sich keine genaue Aussage in der bisher vorhandenen Literatur finden.

Zu V.4.3. Korrelation Symptome – pathologische Laserdopplerwerte:

Da die Bruehl-Kriterien sich nicht unbedingt mit den Ergebnissen der Laserdoppleruntersuchung in Einklang bringen lassen, wurden die einzelnen Symptome mit den Laserdoppler-Ergebnissen korreliert. Insgesamt ist zu sagen, dass in 74,4% bis 80% annähernd alle Patienten mit dem angegebenen Symptom einen pathologischen Laserbefund aufwiesen. Zum Beispiel zeigten 47 von 63 laserpathologischen Patienten das Symptom Schmerz auf. Dies lässt sich für alle Symptome zeigen bis auf die beiden Merkmale Ödem und gestörte Trophik. Diese liegen mit 70,6% bzw. 70% unter den sonst einheitlichen Übereinstimungsraten von 74%. Hier kann die Ursache darin gesehen werden, dass diese Symptome insbesondere das Ödem einer akuten Phase zugeschrieben werden können. Es wurde in dieser Korrelation keine Unterscheidung zwischen klinisch betroffener Hand und nicht betroffener gemacht.

Die Fluxometrie zeigte in der vorliegenden Studie mit 76,19% insgesamt einen hohen Prozentsatz an pathologischen Fluxwerten und

damit eine fehlende Vasokonstriktorantwort im Sinne einer sympathischen Reflexdystrophie. Ein gesundes Kontrollkollektiv wurde nicht herangezogen, es wurden die evaluierten Referenzwerte aus der Literatur (Gradl *et al.)* der Laserdoppler – Fluxometrie verwendet. Problematisch sind jedoch die große Variabilität der Symptomatik und die große Anzahl der pathologischen Werte an der nicht betroffenen Hand. Die Korrelation der Laserdopplerwerte mit der Ausprägung der Symptomatik stellt sich deswegen als schwierig dar, da die vasomotorische Reflexantwort nunmehr nicht nur an der betroffenen Hand gestört zu sein scheint. Es zeigen sich bei 64 der 84 Patienten pathologische Werte, von denen diese sich aber bei 18 Patienten ausschließlich an der gesunden Hand nachweisen lassen. Die in diesem Kollektiv dominierenden Symptome Bewegungseinschränkung, Kraftverlust und Schmerz entsprechen der in einem fortgeschrittenen Stadium erwarteten Klinik. Da diese aber in der selben Häufigkeit bei den Patienten mit pathologischen Laserdopplerwerten wie bei den Patienten mit normalisierten Laserdopplerwerten auftreten, lässt sich keine positive signifikante Aussage über die Methode als Abbildungsmöglichkeit der Symptomatik alleinig an der traumatisierten Hand machen. Die Diskrepanz zwischen den subjektiv empfundenen Symptomen und den objektiven Laserdopplermeßwerten kann ein Punkt für das Ergebnis sein. Tendenziell lässt sich aber beobachten, dass Patienten mit Laserdoppler-pathologischen Werten ein deutlich erhöhtes Risiko haben gegenüber Patienten mit nicht pathologischen Werten, besonders an den Symptomen Schmerz, sensorische Störungen und Temperaturveränderungen zu leiden. Wenn man davon ausgeht, dass die Erkrankung CRPS I nicht lokal begrenzt bleibt sondern sich als systemische Erkrankung darstellt, bietet die Laserdopplermethode eine wie oben gezeigte durchaus hinreichend geeignete Möglichkeit, die klinischen Befunde objektiv zu untermauern. Wie sich anhand der weniger zahlreichen Übereinstimmungen mit den akut auftretenden Merkmalen Ödem und Trophik vermuten lässt, ist die Laserdopplermethode durchaus geeignet, die Klinik in einer späteren

Erkrankungsphase zu erfassen. Signifikante Ergebnisse zeigten sich allerdings nicht.
Anhand dieser Ergebnisse stellt sich die Frage nach der diagnostischen Relevanz der Laserdoppler – Fluxometrie in der Spätphase des Morbus Sudeck. Gradl und Schürmann legten die Relevanz dieser Methode zur Abgrenzung des CRPS I vom posttraumatischen Krankheitsbild in der Frühphase dar. Zur Verlaufsbeobachtung nach einer fortgeschrittenen Erkrankungsdauer gelten die Anamnese und das konventionelle Röntgenbild, das im Spätstadium eine ausgeprägte Osteopenie und eine dünne bleistiftartige Kortikalis aufweisen kann, als geeignet. Betrachtet man die einzelnen Symptome im Vergleich mit den Laserdopplerwerten, kann durchaus postuliert werden, dass sich in einer Vielzahl eine Übereinstimmung finden lässt und somit der Laserdoppler auch in einer späteren Phase des CRPS I die Symptomatik, welche von einem gestörten sympathischen Reflex herrührt, objektiv belegt.

Eine grundsätzliche Problematik, die auch diese Untersuchung betrifft, besteht in der Rekrutierung größerer Patientenzahlen, die tatsächlich an CRPS I erkrankt sind. In der vorliegenden Arbeit wurde eine Querschnittserhebung mit 84 Patienten durchgeführt. Die Patienten konnten nur einmalig gemessen werden, womit sich keine Aussage über den Verlauf der Ergebnisse treffen lässt. Durch die schwierige logistische Ausführung der Untersuchungen bzw. der Patientenrekrutierung war eine zweite Messung nicht praktikabel. Es befinden sich in der Datei der Schmerzambulanz Großhadern viele Patienten, die zur Therapie von weit außerhalb kamen und jetzt im späten Krankheitsverlauf nicht mehr örtlich greifbar sind. Da es sich um eine nicht sehr häufige Erkrankung handelt (15000 Fälle pro Jahr in Deutschland), stellt das Klinikum Großhadern eine zentrale Anlaufstelle zur Therapie durch die Schmerzambulanz dar. Daher erklären sich die logistischen Probleme.

Größere Fallzahlen und wiederholte, prospektive Messungen in verschiedenen Stadien sowie eine Kontrollgruppe müssen diese Fragen in Zukunft weiter klären.

VII. Zusammenfassung

Das komplexe regionale Schmerzsyndrom CRPS, früher auch sympathische Reflexdystrophie genannt, tritt in Deutschland mit einer Inzidenz von 15000 Fällen pro Jahr besonders nach distalen Radiusfrakturen, diversen Handoperationen oder Traumata anderer Genese vor allem im Bereich der oberen Extremität auf (Müller *et al.* 2004/05). Dominiert wird das Krankheitsbild vor allem durch das Auftreten motorischer, sensorischer und autonomer Störungen, besonders häufig in Kombination mit einem diffus brennenden Schmerz. Ein auslösendes Ereignis ist meist erinnerbar, wobei bei bis zu 20% keine Ursache eruiert werden kann. Es existieren verschiedene Hypothesen zur Pathogenese der Erkrankung, eine eindeutige Erklärung gibt es nicht. Die Beteiligung des sympathischen Nervensystems und dessen neurovaskuläre Regulationsmechanismen spielen dabei eine zentrale Rolle (Baron *et al.* 2002)(Kock *et al.* 2003). Die klassischen Stadien der Entzündung, Dystrophie und Atrophie können, müssen aber nicht obligatorisch durchlaufen werden. Die Diagnosestellung bereitet vor allem in der Frühphase hinsichtlich der Abgrenzung zu anderen posttraumatischen Zuständen oft Probleme. Als tragende Säulen im Zeitalter der apparativen Diagnostik gelten die gründliche Anamnese und die körperliche Untersuchung. Eine frühe Diagnosestellung ist für den weiteren Verlauf von äußerster Wichtigkeit (Kock *et al.* 2003). Diverse apparative Methoden wurden untersucht und angewendet, einen Goldstandard gibt es in der Frühphase nicht. Besonders zur Verlaufsbeobachtung und im Spätstadium gilt das konventionelle Röntgenbild als Methode der Wahl, um Veränderungen der knöchernen Struktur darzustellen. Zur Darstellung der sympathischen Reflexantwort hat sich die Laserdoppler – Fluxometrie

in der Frühphase als mobiles, billiges, einfaches bedside – Verfahren gezeigt (Schürmann M. *et al.* 1996). Die Untersuchung der neurovaskulären Regulation anhand des Laserdoppler – Verfahrens in der Spätphase (Erkrankungsdauer ca. 3 Jahre) und die Korrelation mit der bestehenden Symptomatik waren die Hauptpunkte dieser Studie.

Es wurden 84 Patienten mit einem CRPS I der oberen Extremität nach einer durchschnittlichen Erkrankungsdauer von 3,45 Jahren untersucht. Zwei Tests wurden jeweils an jeder Hand durchgeführt, der Einatemtest und der Kühlungstest. Der sympathisch gesteuerte Perfusionsabfall nach Provokation Befund wurde mittels Laserdoppler - Fluxometrie gemessen. 64 der 84 Patienten (76,19%) wiesen Laserdoppler – Ergebnisse auf, die außerhalb der Referenzbereiche und damit im pathologischen Bereich lagen. Die Werte wurden genauer betrachtet, wobei auffiel, dass bei 30 von 64 Patienten mit pathologischem Befund (47%) beide Hände, bei 16 nur die betroffene (25%) und bei 18 nur die nicht betroffene Hand pathologische Werte aufzeigten (28%). Eine systemische Ausbreitung der Erkrankung kann hierdurch untermauert werden, wie auch in der Literatur beschrieben wird.

Als Symptome des Gesamtkollektivs dominierten mit 95% die Bewegungseinschränkung, mit 93% der Kraftverlust und mit 75% der Schmerz. Als weitere Störungen wurden die sensorischen und Temperaturveränderungen mit jeweils 65%, verändertes Hautkolorit mit 64%, das Ödem mit 61%, veränderte Trophik (Haar-, und Nagelwachstum) mit 56% und eine erhöhte Schweißsekretion mit 45% festgehalten. Nach einer fortgeschrittenen Erkrankungsdauer lagen die Symptome und die pathologischen Laserdopplerergebnisse bei einer erstaunlich hohen Häufigkeit. Der QI – Wert im Kühlungstest stellte sich als der am häufigsten pathologische Parameter heraus, der SRF – Parameter als der am häufigsten nicht pathologische Wert. Ob nun auf eine hohe Sensitivität des QI_CC – Wertes in der Spätphase geschlossen werden kann, wird nicht deutlich, da die Patienten nur einmal und ohne Kontrollkollektiv gemessen wurden.

Anhand der Korrelation der bestehenden Symptome mit den Laserdopplerergebnissen wurde untersucht, ob diese Methode zur

Abbildung der Klinik in der Spätphase des CRPS I geeignet ist. Die Symptome der Patienten wurden einzeln und übergreifend nach den Bruehl – Kriterien eingeteilt und mit den Laserdopplerergebnissen verglichen. Es fand sich kein signifikantes Ergebnis, da die Patienten mit pathologischen Laserdopplerwerten ähnlich häufig an denselben Symptomen litten wie die Patienten ohne pathologische Laserdopplerwerte. Es zeigte sich, dass es weniger übereinstimmende Ergebnisse gab, wenn man die Symptome unter Bruehl zusammenfasste, als wenn man diese einzeln betrachtete. Einzeln betrachtet, ergaben die Korrelationen teilweise hohe Übereinstimmungen mit den Laserdopplerergebnissen.

Die Methode der Laserdoppler – Fluxometrie zeigt sich in diesem Studienaufbau geeignet zur Abbildung der bestehenden Klinik in der Spätphase des CRPS I, wenn man die Symptome einzeln betrachtet. Die lange Erkrankungsdauer und der individuell sehr unterschiedliche klinische Verlauf können jedoch die eindeutige Diagnosestellung des CRPS I mittels Laserdoppler schwierig machen.

Das Studienmodell einer Querschnittserhebung ist aufgrund der hier untersuchten hohen Fallzahl aussagekräftig hinsichtlich des Status quo zu einem bestimmten Zeitpunkt, jedoch nicht hinsichtlich eines Verlaufs.

Die große Häufigkeit der gefundenen pathologischen Laserdoppler-Werte spricht für die diagnostische Relevanz der gestörten sympathischen Reflexantwort im Sinne eines CRPS I nach einer längeren Erkrankungsdauer. Auch die bestehenden klinischen Symptome zeigen sich nach der längeren Erkrankungsdauer meist persistierend. Dass diese mittels Laserdoppler nicht immer übereinstimmend abzubilden waren, liegt eventuell an der nicht nur lokalen, sondern systemisch angenommenen Ausbreitung des CRPS I. In wie fern die gemessenen pathologischen Werte an der ursprünglich nicht betroffenen Hand im Sinne einer systemischen Ausbreitung des CRPS I gedeutet werden können, bleibt zu klären.

VIII. Anhang

VIII.1. Literaturverzeichnis

Reference list

1. Ahmed SU (2003) Complex regional pain syndrome type I after myocardial infarction treated with spinal cord stimulation. *Reg Anesth. Pain Med.*, **28:** 245-247.

2. Allen G, Galer BS, Schwartz L (1999) Epidemiology of complex regional pain syndrome: a retrospective chart review of 134 patients. *Pain*, **80:** 539-544.

3. Anderson D.J., Fallat L.M. (1999): Complex regional pain syndrome of the lower extremity: a retrospective study of 33 patients. *J. Foot Ankle Surg.* **38:** 381-387.

4. Ascherl R., Blümel G. (1981): Zum Krankheitsbil der Sudeckschen Dystrophie. *Fortschr. Med. 99*, **19:** 712-720.

5. Atkins R.M., Duckworth T., Kanis J.A. (1989): Algodystrophy following Colles fracture. *J. Hand Surg.***14 B:** 161-164.

6. Atkins R.M., Duckworth T., Kanis J.A.(1990): Features of algodystrophy after Colles fracture. *J.Bone Joint Surg.* **72 B**: 105-110

7. Baillet G, Planchon CA, Tamgac F, Thomassin M, Foult JM (2002) Complex regional pain syndrome after thromboendarterectomy: which type is it? *Clin. Nucl. Med.*, **27:** 619-621.

8. Baron R, Binder A, Ulrich W, Maier C (2002) [Complex regional pain syndrome. Reflex sympathetic dystrophy and causalgia]. *Nervenarzt*, **73:** 305-318.

9. Baron R, Binder A, Ulrich W, Maier C (2003) [Complex regional pain syndrome. Sympathetic reflex dystrophy and causalgia]. *Schmerz.*, **17:** 213-226.

10. Baron R, Wasner G (2001) Complex regional pain syndromes. *Curr. Pain Headache Rep.*, **5:** 114-123.

11. Bej M., Schwartzmann R.(1991): Abnormalities of Cutaneous Blood Flow Regulation in Patients with Reflex Sympathetic Dystrophy as measured by Laserdoppler Fluxometry. *Arch. Neurol.* **48:** 912-915.

12. Berry JD, Rowbotham MC, Petersen KL (2004) Complex regional pain syndrome-like symptoms during herpes zoster. *Pain*, **110:** e1-12.

13. Bini G., Haghbart K.E., Hyninnen P., Wallin G. (1980): Thermoregulatory and rhythmgenerating mechanisms governing the sudomotor and vasoconstrictor outflow in human cutaneous nerves. *J. Physiol.* **306:** 537-552.

14. Birklein F (2005) Complex regional pain syndrome. *J. Neurol.*, **252:** 131-138.

15. Birklein F, Kunzel W, Sieweke N (2001) Despite clinical similarities there are significant differences between acute limb trauma and complex regional pain syndrome I (CRPS I). *Pain*, **93:** 165-171.

16. Birklein F, Riedl B, Neundorfer B, Handwerker HO (1998) Sympathetic vasoconstrictor reflex pattern in patients with complex regional pain syndrome. *Pain*, **75:** 93-100.

17. Birklein F, Riedl B, Sieweke N, Weber M, Neundorfer B (2000) Neurological findings in complex regional pain syndromes--analysis of 145 cases. *Acta Neurol. Scand.*, **101:** 262-269.

18. Blumberg H., Griesser H.J., Hornyak M. (1991): Neurologische Aspekte der Klinik, Pathophysiologie und Therapie der sympathischen Reflexdystrophie (Kausalgie, M.Sudeck). *Nervenarzt* **62:** 205-211.

19. Blumberg H. (1991): A new clinical approach for diagnosing reflex sympathetic dystrophy. In M.R.Bond, J.E. Charlton, C.J. Woolf, (eds): Proceedings of the 6th World Congress of Pain. *Elsevier Science Publishers, Amsterdam,* 395-403.

20. Blumberg H. (1992) : Clinical and pathophysiological aspects of reflex sympathetic dystrophy and sympathically maintained pain. In Jänig W., Schmidt R.F., (Eds): Reflex Sympathetic Dystrophy: *Pathophysiolgical mechanisms and Clinical Implications*. VCH Verlagsgesellschaft, Weinheim: 29-49

20. Blumberg H., Hoffmann U.: Der Ischämietest – ein neues Verfahren in der klinischen Diagnostik der sympathischen Reflexdystrophie (Kausalgie Morbus Sudeck). *Der Schmerz 6*: 196-198, 1992

21. Bruehl S, Harden RN, Galer BS, Saltz S, Backonja M, Stanton-Hicks M (2002) Complex regional pain syndrome: are there distinct subtypes and sequential stages of the syndrome? *Pain*, **95:** 119-124.

22. Bruehl S., Chung OY, Burns JW (2003) : Differential effects of expressive anger regulations on chronic pain intensity in CRPS and non-CRPS limb pain patients. *Pain,* **104 :** 647-654.

23. Delius W. *et al.*(1972) : Manoeuvres affecting sympathetic outflow in human skin nerves. *Acta Physiol. Scand.* **84 :** 177-184.

24. Diaz-Zuluaga PA, Plancarte-Sanchez R, Tamayo-Valenzuela AC (2004) [Complex regional pain syndrome. Current status]. *Cir. Cir.*, **72:** 225-238.

25. Drucker W.R. *et al.* (1959) : Pathogenesisi of Posttraumatic Sympathetic Dystrophy. *Am.J. Surg.* **97 :** 454-465.

25. Dürr W. (1990): Morbus Sudeck nach Radiusfraktur. Langenbecks Arch. Chir. Suppl.II *(Kongreßbericht* 1990)

26. Eidecken J., Wolferth C.C. (1936) : Persistent pain in the shoulder region following myocardial infarction. *Am. J. Med.* **19 :** 201-210.

27. Eisenhart, *et al.* (2004):, *Orthopäde*

27. Engelhart M., Kristensen J.K. (1983) : Evaluation of Cutaneous Blood Flow Responses by Xenon Washout and a Laser Doppler Fluxometer. *J. Invest. Dermatol.* **80 :** 12-15.

28. Enkema L.*et al.* (1981) : Laser Doppler Velocimetry vs. Heater Power as Indications of Skin Perfusion during Transcutaneous O2 Monitoring. *Clin. Chem.* **27/3 :** 391-396.

29. Ewing D.J. *et al.* (1978) : Immediate heart-rate response to standing : simple test for autonomic neuropathy in diabetes. *Br. Med. J.* **1 :** 145-147.

30. Fagrell B., Fronek A., Intaglietta M. (1977) : A microscope-television system for studying flow velocity in human skin capillaries. *Am. J. Physiol.* **233 :** 318-322.

31. Field J., et al. (1992): Long term prognosis of displaced Colles fracture : a 10 year old prospective review. *Injury* **23** (8) : 529-532

32. Forderreuther S, Schürmann M, Beyer A (2001) [When fracture pain does not subside. Recognizing complications]. *MMW. Fortschr. Med.*, **143:** 29-32.

33. Galer BS, Bruehl S., Harden RN (1998): IASP diagnostic criteria for complex regional pain syndrome: a preliminary empirical validation study. International Assoziation for the Study of Pain. *Clin. J. Pain*, **14:** 48-54

34. Geertzen J.H.B. *et al.* (1994): Reflex sympathetic dystrophy: Early treatment and psychological aspects. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* **75:** 442-446.

35. Ghai B, Dureja GP (2004) Complex regional pain syndrome: a review. *J. Postgrad. Med.*, **50:** 300-307.

36. Gorodkin R, Moore T, Herrick A (2004) Assessment of endothelial function in complex regional pain syndrome type I using iontophoresis and laser Doppler imaging. *Rheumatology. (Oxford)*, **43:** 727-730.

37. Gradl G, Steinborn M, Wizgall I, Mittlmeier T, Schürmann M (2003) [Acute CRPS I (morbus sudeck) following distal radial fractures--methods for early diagnosis]. *Zentralbl. Chir*, **128:** 1020-1026.

38. Gradl G., Schürmann M. (2005): Sympathetic dysfunction as a temporary phenomenon in acute posttraumatic CRPS I. *Clin. Auton. Res.* **15:** 29-34.

39. Grande LA, Loeser JD, Ozuna J, Ashleigh A, Samii A (2004) Complex regional pain syndrome as a stress response. *Pain*, **110:** 495-498.

40. Haghbart K.E., *et al.* (1972): General characteristics of sympathetic activity in human skin nerves. *Acta physiol. Scand.* **84:** 164-167.

41. Hallin R.G., Torebjörk H.E. (1974): Single Unit Sympathetic activity in Human Skin Nerves during Rest and Various Manoeuvres. *Acta phsiol. Scand.* **92:** 303-317.

42. Henneberg SW, Nielsen SM, Pedersen FK (2003) [Reflex dystrophy affects children, too]. *Ugeskr. Laeger*, **165:** 2482-2485.

43. Holloway G.A.Jr., Watkins D.W. (1977): Laser Doppler measurement of cutaneous blood flow. J.Invest. Dermatol. **69(3):** 306-309.

44. Huygen FJ, De Bruijn AG, De Bruin MT, Groeneweg JG, Klein J, Zijistra FJ (2002) Evidence for local inflammation in complex regional pain syndrome type 1. *Mediators. Inflamm.*, **11:** 47-51.

45. Jänig W, Baron R (2002) Complex regional pain syndrome is a disease of the central nervous system. *Clin. Auton. Res.*, **12:** 150-164.

46. Jänig W. (1992): Is the reflex sympathetic dystrophy a neurological disease ? In Janig W., Schmidt R.F., (eds) : *Pathophsiological mechanism of Reflex sympathetic dystrophy*, Verlag Chemie, New York : 10-27

47. Johnson J.M. *et al.* (1984) : Laserdoppler measurement of skin blood flow : comparison with plethysmography. *J. Appl. Physiol.* **56(3) :** 798-803.

48. Kahn F., Spence V.A. (1991) : Quantification of sympathetic vascular responses in skin by laser doppler fluxmetry. *Int. J. Microcir.* **10 :** 145-153.

49. Kemler MA, Barendse GA, van Kleef M, Egbrink MG (2000) Pain relief in complex regional pain syndrome due to spinal cord stimulation does not depend on vasodilation. *Anesthesiology*, **92:** 1653-1660.

50. Kingery WS, Agashe GS, Sawamura S, Davies MF, Clark JD, Maze M (2001a) Glucocorticoid inhibition of neuropathic hyperalgesia and spinal Fos expression. *Anesth. Analg.*, **92:** 476-482.

51. Kingery WS, Guo T, Agashe GS, Davies MF, Clark JD, Maze M (2001b) Glucocorticoid inhibition of neuropathic limb edema and cutaneous neurogenic extravasation. *Brain Res.*, **913:** 140-148.

52. Kissling R.O., Sager M. (1990): Morbus Sudeck – Erscheinungsbild und Therapie. *Unfallchirurgie* **16:** 88-94.

53. Kissling R.O. *et al.* (1991): Prevention de la recidive d`une maladie de Sudeck par la calcitonine. *Revue de Chirurgie Orthopedique* **77:** 562-567.

54. Kock FX, Borisch N, Koester B, Grifka J (2003) [Complex regional pain syndrome type I (CRPS I). Pathophysiology, diagnostics, and therapy]. *Orthopade*, **32:** 418-431.

55. Kumar V, Kalita J, Gujral RB, Sharma VP, Misra UK (2001) A study of bone densitometry in patients with complex regional pain syndrome after stroke. *Postgrad. Med. J.*, **77:** 519-522.

56. Kumbhat S, Meyer N, Schurr MJ (2004) Complex regional pain syndrome as a complication of a chemical burn to the foot. *J. Burn Care Rehabil.*, **25:** 189-191.

56. Kurvers H.A.J.M. et al: Reflrx dystrophy: result of autonomic denervation? *Clinical science 87*: 663-669, 1994)

57. Kvernebo K. *et al.* (1988): Laser Doppler Fluxometry in evaluation of lower limb resting skin circulation. A study in healthy controls and atherosclerotic patients. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* **48:** 621-626.

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

59. Low P.A. *et al.* (1983) : Evaluation of skin vasomotor reflexes by using laser doppler velocimetry. *Mayo. Clin. Proc.* **58 :** 583-592.

60. Low P.A. *et al.* (1994) : Laboratory findings in reflex sympathetic dystrophy : A preliminary report. *Clin. J. Pain* **10 :** 235-239.

61. Lynch M.E. (1992) : Psychological aspects of reflex sympathetic dystrophy : a review of the adult and paediatric literature. *Pain* **49 :** 337-347.

62. Maier C, Gleim M (1998) [Diagnostic and treatment measures in patients with sympathetically maintained pain]. *Schmerz.*, **12:** 282-303.

63. Mailis-Gagnon A, Bennett GJ (2004) Abnormal contralateral pain responses from an intradermal injection of phenylephrine in a subset of patients with complex regional pain syndrome (CRPS). *Pain*, **111:** 378-384.

64. Mashimo T (2001) [Pathogenesis of complex regional pain syndrome (CRPS)]. *Nippon Rinsho*, **59:** 1655-1662.

65. Mazzola TJ, Poddar SK, Hill JC (2004) Complex regional pain syndrome I in the upper extremity. *Curr. Sports Med. Rep.*, **3:** 261-266.

66. Mitchell S.W., Morehouse C.R., Keen W.W. (1864): Gunshot wounds and other injuries of the nerves. *J.B. Lippincott, Philadelphia, PA.*

67. Monti D.A., Herring C.L., Schwartzmann R.J., Marchese M. (1998): Personality assessment of patients with complex regional pain syndrome type I. *Clin. J. Pain*, **14:** 295-302.

68. Müller M. *et al.* (2004/05): Chirurgie für Studium und Praxis. *Med. Verl. u. Inf., Breisach,* 322-323.

69. Muir JM, Vernon H (2000) Complex regional pain syndrome and chiropractic. *J. Manipulative Physiol Ther.,* **23:** 490-497.

70. Muizelaar JP, Kleyer M, Hertogs IA, DeLange DC (1997) Complex regional pain syndrome (reflex sympathetic dystrophy and causalgia): management with the calcium channel blocker nifedipine and/or the alpha-sympathetic blocker phenoxybenzamine in 59 patients. *Clin. Neurol. Neurosurg.*, **99:** 26-30.

71. Muneshige H, Toda K, Kimura H, Asou T (2003) Does a viral infection cause complex regional pain syndrome? *Acupunct. Electrother. Res.*, **28:** 183-192.

71. Niethard, F.U., Pfeil J.(2003): Komplexes regionales Schmerzsyndrom, *Orthopädie 4.Auflage*

72. Otake T, Ieshima H, Ishida H, Ushigome Y, Saito S (1998) Bone atrophy in complex regional pain syndrome patients measured by microdensitometry. *Can. J. Anaesth.*, **45:** 831-838.

73. Papay FA, Verghese A, Stanton-Hicks M, Zins J (1997) Complex regional pain syndrome of the breast in a patient after breast reduction. *Ann. Plast. Surg.*, **39:** 347-352.

74. Pearce JM (2005) Chronic regional pain and chronic pain syndromes. *Spinal Cord.*, **43:** 263-268.

75. Plewes L.W. (1956): Sudecks atrophy in the hand. *J. Bone Joint Surg.* **38 B:** 195-203.

76. Reinders MF, Geertzen JH, Dijkstra PU (2002) Complex regional pain syndrome type I: use of the International Association for the Study of Pain diagnostic criteria defined in 1994. *Clin. J. Pain*, **18:** 207-215.

77. Reuben SS, Sklar J (2002) Intravenous regional anesthesia with clonidine in the management of complex regional pain syndrome of the knee. *J. Clin. Anesth.*, **14:** 87-91.

78. Rho RH, Brewer RP, Lamer TJ, Wilson PR (2002) Complex regional pain syndrome. *Mayo Clin. Proc.*, **77:** 174-180.

79. Rommel O, Malin JP, Janig W, Zenz M (2004) [Clinical findings in patients with chronic complex regional pain syndrome]. *Anaesthesist*, **53:** 965-977.

80. Rosen L., Östergren J. (1988): Skin microvaskular circulation in the sympathic dystrophies evaluated by videophotometric capillarskopy and laser Doppler fluxmetry: *Eur. J. Clin. Inves.* **18:** 305-308.

81. Rothkirch T. von, Blauth W. (1989): Das Sudeck – Syndrom der Hand: *Handchir. Mikrochir. Plat. Chir.* **21:** 115-126.

82. Sandroni P, Benrud-Larson LM, McClelland RL, Low PA (2003) Complex regional pain syndrome type I: incidence and prevalence in Olmsted county, a population-based study. *Pain*, **103:** 199-207.

83. Saumet J.L., Dittmar A., Leftheriots G. (1986): Non-invasive measurement of skin blood flow: comparison between plethysmography, laser-doppler flowmetry and heat thermal clearance method. *Int. J. Microcirc.* **5:** 73-83.

84. Schabauer A., Rooke T. (1994): Cutaneous Laser Doppler Fluxometry: Applications and Findings. *Mayo. Clin. Proc.* **69:** 564-574.

85. Schimmerl S., Schurawitzki H., Imhof H. Canigiani G. Kramer J., Fialka V. (1991): M. Sudeck – MRT als neues diagnostisches Verfahren.*Fortschr. Röntgenstr.* **154:** 601-604.

86. Schinkel C., Gaertner A., Zaspel J., Zedler S., Faist E., Schuermann M. (2006): Inflammatory mediators are altered in the acute phase of posttraumatic complex regional pain syndrome. *Clin. J.Pain, Vol.* **22, Nr.3.**

87. Schrag A, Trimble M, Quinn N, Bhatia K (2004) The syndrome of fixed dystonia: an evaluation of 103 patients. *Brain*, **127:** 2360-2372.

88. Schürmann M., Gradl G., Fürst H. (1996): A standardized bedside test for assessment of peripheral sympathetic nervous function using laser doppler flowmetry. *Microvasc. Res.* **52:** 157-170.

89. Schürmann M, Gradl G, Andress HJ, Fürst H, Schildberg FW (1999) Assessment of peripheral sympathetic nervous function for diagnosing early post-traumatic complex regional pain syndrome type I. *Pain*, **80:** 149-159.

90. Schürmann M, Gradl G, Zaspel J, Kayser M, Lohr P, Andress HJ (2000) Peripheral sympathetic function as a predictor of complex regional pain syndrome type I (CRPS I) in patients with radial fracture. *Auton. Neurosci.*, **86:** 127-134.

91. Schürmann M, Vogel T, Gartner A, Andress HJ, Gradl G (2001a) [Experiences with calcitonin treatment of patients with type I complex regional pain syndrome (CRPS I--Sudeck disease)]. *Z. Orthop. Ihre Grenzgeb.*, **139:** 452-457.

92. Schürmann M, Zaspel J, Gradl G, Wipfel A, Christ F (2001b) Assessment of the peripheral microcirculation using computer-assisted venous congestion plethysmography in post-traumatic complex regional pain syndrome type I. *J. Vasc. Res.*, **38:** 453-461.

93. Schuwaritzki F., Wickenhauser J. (1988): Das Sudeck – Syndrom – eine kombinierte klinisch – röntgenologisch – nuklearmedizinische Studie. *Unfallchirurgie* **14:** 238-246.

94. Schwartzmann R.J., Mc Lellan T.L. (1987): Reflex sympathetic dystrophy: *Arch. Neurol.***44:** 555-561.

95. Sibanc B, Lesnicar G (2002) Complex regional pain syndrome and lyme borreliosis: two different diseases? *Infection*, **30:** 396-399.

96. Stanton-Hicks M (2003) Complex regional pain syndrome. *Anesthesiol. Clin. North America.*, **21:** 733-744.

97. Stern M.D. (1975): In vivo evaluation of microcirculation by coherent light scattering. *Nature London* **254:** 56-58.

98. Sudeck P. (1902): Über die akute (trophoneurotische) Knochenatrophie nach Entzündungen und Traumen der Extremitäten. *Dtsch.Med.Wochenschr.* **28:** 336-338.

99. van de Vusse AC, Goossens VJ, Kemler MA, Weber WE (2001) Screening of patients with complex regional pain syndrome for antecedent infections. *Clin. J. Pain*, **17:** 110-114.

100. Veldmann P.H.J.M. *et al.* (1993): Signs and symptoms of reflex sympathetic dystrophy: prospective study of 829 patients. *Lancet* **342:** 1012-1016.

101. Wasner G, Backonja MM, Baron R (1998) Traumatic neuralgias: complex regional pain syndromes (reflex sympathetic dystrophy and causalgia): clinical characteristics, pathophysiological mechanisms and therapy. *Neurol. Clin.*, **16:** 851-868.

102. Wasner G, Schattschneider J, Baron R (2002) Skin temperature side differences--a diagnostic tool for CRPS? *Pain*, **98:** 19-26.

103. Wasner G, Schattschneider J, Heckmann K, Maier C, Baron R (2001) Vascular abnormalities in reflex sympathetic dystrophy (CRPS I): mechanisms and diagnostic value. *Brain*, **124:** 587-599.

104. Weber M, Neundorfer B, Birklein F (2002) [Sudeck's atrophy: pathophysiology and treatment of a complex pain syndrome]. *Dtsch. Med. Wochenschr.*, **127:** 384-389.

105. Wheeler T., Watkins P.J. (1973): Cardiac denervation in diabetes. *Br. Med. J.***4:** 584-586.

VIII.2. Danksagung

Mein Dank für die Entstehung dieser Arbeit geht an

Herrn PD Dr. med. S. Piltz

Chefarzt der Abteilung Unfallchirurgie der Chirurgischen Klinik und Poliklinik des Universitätsklinikums Großhadern in München.

Durch die Nutzung der technischen Mittel seines Instituts konnte diese Arbeit entstehen.

Ganz besonders danke ich Herrn Dr. med. Johannes Zaspel und seiner Forschungsgruppe für die durchgehende und nette Betreuung während der Arbeit.

Meinen Eltern
Brigitte und Hans-Ulrich Junge
in Dankbarkeit gewidmet

VIII.3. Lebenslauf

Junge Judith Eva

20.12.1976 in Straubing

Familienstand: ledig

Nationalität: deutsch

Schulbildung

1983 – 1987 Grundschule St.Peter, Straubing

1987 – 1996 Johannes-Turmair-Gymnasium, Straubing

Akademischer Werdegang

05/1999 – 04/2006: Studium der Humanmedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität, München

04/2005 – 04/2006: Praktisches Jahr:

- 1.Tertial: Chirurgie, Klinikum Ingolstadt, Prof. Dr. med. Linder
- 2.Tertial: Innere Medizin Schwerpunkt Kardiologie/Pneumologie, Klinikum Ingolstadt, Prof. Dr. med. Pfafferott
- 3.Tertial: Anästhesie Schwerpunkt Intensivmedizin, Klinikum Dachau, Dr. med. Rist

05/2006 – 09/2007: Assistenzärztin in der I.Med. Abteilung, Klinikum Ingolstadt, Prof. Dr. med. Pfafferott

Seit 01.09.2007: Assistenzärztin in der III.Med. Abteilung, AK Harburg, Hamburg, PD Dr. med. Wiest

Studienbegleitende Tätigkeiten:

Krankenpflegepraktikum 1999: Chirurgie, Elisabethkrankenhaus Straubing, Prof. Dr. med. Mänl

Famulaturen: Anästhesie, OP-Zentrum Nordsternhaus, München
Chirurgie, Universitätsklinikum Großhadern
HNO, Universitätsklinikum Großhadern

Promotion: laufend: Unfallchirurgie Universitätsklinikum Großhadern, Prof. Dr. med. Piltz, Thema: CRPS I – Korrelation von sympathischem Reflex und bestehender Klinik Jahre nach der Erstdiagnose

Sprachkenntnisse: Deutsch (Muttersprache), Englisch, Französisch, Italienisch

Hobbys: Golf, Jogging, Reiten, Skifahren, Snowboarden, Wakeboarden