

Aus der Neurologischen Klinik  
der Albert-Ludwigs-Universität  
Freiburg im Breisgau



**Der Ischämietest zur Diagnostik  
des Komplexen regionalen Schmerzsyndroms (CRPS)**

Inaugural-Dissertation  
zur  
Erlangung des Medizinischen Doktorgrades  
der Medizinischen Fakultät  
der Albert-Ludwigs-Universität  
Freiburg im Breisgau

vorgelegt 2015  
von Eva Maria Kesenheimer  
geboren in Freiburg im Breisgau

Dekanin: Prof. Dr. med. Kerstin Krieglstein

Erster Gutachter: Prof. Dr. med. Matthias Reinhard

Zweiter Gutachter: PD Dr. med. Tilman Wolter

Jahr der Promotion: 2016

in Dankbarkeit meinen Eltern gewidmet

## **INHALTSVERZEICHNIS**

<b>1. EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG .....</b>	<b>3</b>
<b>2. HINTERGRUND .....</b>	<b>5</b>
2.1. DAS KOMPLEXE REGIONALE SCHMERZSYNDROM .....	5
2.1.1. Geschichte und Begriffserklärung.....	5
2.1.2. Epidemiologie .....	11
2.1.3. Pathophysiologie .....	12
2.1.3.1. Neurogene Entzündung .....	12
2.1.3.2. Beteiligung des sympathischen Nervensystems .....	14
2.1.3.3. Zentral vermittelte Regulationsstörung .....	15
2.1.3.4. Genetische Prädisposition .....	17
2.1.3.5. Autoimmune Mechanismen.....	17
2.1.3.6. Psychosoziale Faktoren .....	18
2.1.4. Symptomatik.....	18
2.1.5. Diagnostik.....	22
2.1.6. Therapie .....	27
2.2. DER ISCHÄMIETEST.....	31
2.2.1. Hintergrund und Geschichte .....	31
2.2.2. Praktische Durchführung .....	31
2.2.3. Ergebnisse.....	33
2.2.4. Pathophysiologisches Modell .....	34
2.2.5. Aktueller Stand und Ziel der Studie .....	34
<b>3. PATIENTEN, METHODIK UND AUSWERTUNG .....</b>	<b>36</b>
3.1. PATIENTEN.....	36
3.2. EIN- UND AUSSCHLUSSKRITERIEN .....	37
3.3. METHODIK.....	38
3.4. DATENBASIS UND ART DER DATENERFASSUNG.....	38
3.5. STATISTISCHE ANALYSE .....	40

---

<b>4. ERGEBNISSE .....</b>	<b>44</b>
4.1. PATIENTENCHARAKTERISTIKA .....	44
4.2. BUDAPEST-KRITERIEN.....	46
4.3. APPARATIVE DIAGNOSTIK .....	51
4.4. DER ISCHÄMIETEST .....	54
4.4.1. Ergebnisbeschreibung .....	54
4.4.2. Sensitivität, Spezifität, PPV und NPV .....	58
4.4.3. ROC-Kurve .....	71
4.4.4. Ischämietest und Beweglichkeit.....	75
<b>5. DISKUSSION .....</b>	<b>78</b>
5.1. LIMITATIONEN BEI METHODIK UND STUDIENDESIGN.....	78
5.2. INTERPRETATION UND DISKUSSION DER ERGEBNISSE .....	81
5.2.1. Budapest-Kriterien, apparative Diagnostik .....	81
5.2.2. Ischämietest .....	82
5.3. AUSBLICK.....	86
<b>6. ZUSAMMENFASSUNG .....</b>	<b>88</b>
<b>7. LITERATURVERZEICHNIS.....</b>	<b>89</b>
<b>8. ANHANG .....</b>	<b>98</b>
8.1. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS .....	98
8.2. TABELLENVERZEICHNIS .....	99
8.3. ABBILDUNGSVERZEICHNIS .....	100
8.4. LABORPROTOKOLL.....	101
8.5. DANKSAGUNG.....	102
8.6. LEBENS LAUF .....	103

---



### 1. EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG

Unter dem Komplexen regionalen Schmerzsyndrom (CRPS; complex regional pain syndrome) versteht man eine Störung, die an den distalen Extremitäten meist nach einem Trauma auftritt und sich durch autonome, motorische und sensible Alterationen auszeichnet: Betroffene leiden unter bezüglich des auslösenden Geschehens inadäquaten Schmerzen, berichten über Hyperästhesien, Temperaturdifferenzen, Ödeme, Beweglichkeitseinschränkungen und trophische Veränderungen, die sich auch als Befunde objektivieren lassen (Harden und Bruehl 2006). Die Inzidenz der Erkrankung beträgt je nach Literatur 5,46 bis 26,2 pro 100.000 Personen-Jahren (Sandroni et al. 2003; Mos et al. 2007).

Man unterscheidet zwei Krankheitstypen: Beim CRPS Typ I findet sich keine Nervenläsion, während eine solche beim Typ II nachweisbar ist; allerdings beschränkt sich die Symptomatik nicht auf das Innervationsgebiet des verletzten Nerven und erklärt die Symptomatik nicht hinreichend. Als pathophysiologische Ursache werden u.a. eine erhöhte Empfindlichkeit gegenüber Katecholaminen peripher, aber auch zentrale Veränderungen des somatosensorischen Kortex (Sandroni et al. 2008), eine neurogene Entzündung (Nickel und Maihöfner 2010) und eine autoimmune Genese diskutiert (Blaes et al. 2007).

Neben Anamnese und klinischer Untersuchung kommen im Rahmen der Routinediagnostik konventionelle Röntgenuntersuchung, Kernspintomographie, 3-Phasen-Skelettszintigraphie, Hauttemperaturmessung und quantitativ-sensorische Testung zum Einsatz (Birklein et al. 2008). Bisher gibt es keinen einzigen (Bio-) Marker/Parameter, mit dem man ein CRPS sicher diagnostizieren kann.

1992 wurde von Blumberg und Hoffmann als ergänzendes Verfahren im Rahmen der diagnostischen Abklärung von CRPS-Patienten der sogenannte Ischämietest (IT) vorgeschlagen. Dabei wird die betroffene Extremität nach einigen Minuten Hochlagerung mit einer Bandage ausgewickelt und anschließend mittels einer Blutdruckmanschette, die bis zum sicher suprasystolischen Bereich (300mmHg) aufgepumpt wird, für circa zehn Minuten unter Ischämie gesetzt. Dieses Verfahren

fürte bei der Mehrheit der Studienpatienten zu einer völligen Schmerzfreiheit, bei den anderen ergab sich zumindest eine sehr deutliche Schmerzreduktion (Blumberg und Hoffmann 1992).

Diese ersten vielversprechenden Ergebnisse ließen hoffen, mit dem IT ein ergänzendes Mittel zur CRPS-Diagnostik gefunden zu haben, welches zudem einfach anzuwenden und preisgünstig ist. Dennoch wurden bisher keine Folgestudien mit höheren Patientenzahlen durchgeführt; auch hat dieser Test keinen Eingang in die klinische Routine oder in die Leitlinien zur Diagnostik gefunden. Der einfache und kostengünstige Test könnte aber im Hinblick auf die bisher zum Einsatz kommenden Diagnostika beim CRPS, welche nur eine geringe Sensitivität und Spezifität aufweisen, von großem zusätzlichem klinischem Nutzen sein.

In vorliegender Arbeit sollen in einer retrospektiven Studie über die Auswertung der Arztbriefe und der apparativ gewonnenen Daten der Patienten, die sich im Zeitraum vom 01.01.2000 – 31.12.2011 mit Verdacht auf ein CRPS im Neurovegetativen Labor der Klinik für Neurologie vorstellten, folgende Fragen geklärt werden:

- 1a. Wie hoch sind die Sensitivität des IT für das Vorliegen eines CRPS und wie hoch die Spezifität, sowie positiv und negativ prädiktive Wert (PPV/NPV) des Tests?
- 1b. Wo liegt ein optimaler Cut-off-Wert für ein positives/negatives Ergebnis des Ischämietests und lässt sich dadurch die diagnostische Wertigkeit gegebenenfalls verbessern?
2. Lassen sich beeinflussende Faktoren wie Geschlecht, Alter des Patienten, Erkrankungsdauer bis zur Durchführung des Ischämietests oder die Lokalisation der Erkrankung eruieren?
3. Welche Bedeutung kann einer verbesserten Beweglichkeit der betroffenen Extremität unter Ischämie beigemessen werden?



## 2. HINTERGRUND

### 2.1. Das Komplexe regionale Schmerzsyndrom

#### 2.1.1. Geschichte und Begriffserklärung

Die Schilderung der ersten Fälle in der englischsprachigen Literatur, die man heutzutage vermutlich als CRPS diagnostizieren würde, geht ins 19. Jahrhundert zurück. S. Weir Mitchell berichtete 1864 in seinem Artikel "Gunshot Wounds and Other Injuries of Nerves" über zwei Soldaten, die im amerikanischen Bürgerkrieg eine Schussverletzung des Armes mit einer Nervenläsion erlitten und bei denen es anschließend zu brennendem Schmerz, einer Hyperästhesie, autonomen Veränderungen und einer Muskelatrophie kam (Mitchell et al. 2007). Mitchell schuf für die oben beschriebenen Symptome, die über das Innervationsgebiet des geschädigten Nervens hinaus vorhanden waren, ein eigenständiges Krankheitsbild, das er als Kausalgie bezeichnete. Kausalgie stammt aus dem Griechischen und setzt sich aus „Kausos“ für Brennen und „Algos“, was Schmerz bedeutet, zusammen (Pschyrembel und Bach 2010).

Sudeck veröffentlichte um die Jahrhundertwende seine ersten klinischen und radiologischen Beobachtungen über die sogenannte „acute entzündliche Knochenatrophie“. Hier wiesen die betroffenen Patienten nach einem Trauma oder einer Entzündung eine Schwellung der Handgelenke und eine atrophiierte Muskulatur auf und röntgenologisch war eine Dichteabnahme der Handwurzelknochen zu erkennen (Sudeck 1900).



**Abb. 2.1: Die von Sudeck beschriebene Atrophie des Skeletts um 1900 (Agarwal-Kozlowski et al. 2011)**  
links: normale ossäre Strukturen; rechts fleckförmige Entkalkungen der Fingergelenke.

1931 hielt Sudeck einen Vortrag, in dem er seine Forschung zu dieser Symptomatik zusammenfasste. Diese wurde zu diesem Zeitpunkt in weiten Kreisen bereits als eigenständige Erkrankung namens Sudeck'sche Atrophie bezeichnet, wenn die typischen Symptome wie entsprechende trophische Störungen, die den auslösenden Reiz überdauerten, vorlagen (Sudeck 1931). Später wurden darauf beruhend die Begriffe des Morbus Sudeck und der Sudeck'schen Dystrophie eingeführt, was im Hinblick auf Sudecks Beschreibung korrekter ist. Es handelt sich hierbei nämlich nicht um eine atrophische Veränderung im Sinne eines quantitativen Mangels, sondern um eine Dystrophie durch qualitative Veränderungen. Dabei ist der Knochenabbau gegenüber dem Aufbau vermehrt, was wiederum durch hämatogene Veränderungen zu einer Beeinflussung der Osteoklasten und -blasten führt (Sudeck 1931).

1916 wurde vom Franzosen Leriche erstmalig der Einfluss des sympathischen Nervensystems zur Unterhaltung einer Kausalgie postuliert, was er durch die Sympathektomie im Bereich der Arteria brachialis mit anschließender Schmerzlinderung des Patienten erfolgreich bestätigte (Leriche 1916).

Unter Berücksichtigung der Erkenntnisse Sudecks und Leriche, dass bei der beschriebenen Erkrankung unter Einfluss des sympathischen Nervensystems dystrophische Veränderungen auftreten, führte Evans im Jahre 1946 den Begriff der

„sympathischen Reflexdystrophie“ (RSD) für diesen Zustand ein (Evans 1946, S. 36). Dieser Ausdruck setzte sich lange Zeit durch und fand breite Verwendung, da durch eine Blockade der sympathischen Ganglien Besserung der Beschwerden erreicht werden konnte und somit die Theorie bestätigt schien. Allerdings musste man in der Folgezeit feststellen, dass nicht alle Patienten auf die Sympathikusblockaden ansprachen, sodass die Vorstellung der obligaten Beteiligung eines „sympathischen Reflexbogens“ bei diesem Syndrom aufgegeben wurde (Harden 2000; Rho et al. 2002).

Roberts führte daraufhin in seinem Übersichtsartikel von 1986 den Begriff des sympathisch vermittelten Schmerzes (sympathetic mediated pain, SMP) ein, (Roberts 1986), während Campbell im Gegensatz dazu von sympathisch-unabhängigen Schmerzen (sympathetic independent pain, SIP) sprach (Campbell et al. 1992; Stanton-Hicks 2000).

Alle anderen Krankheitsbezeichnungen und noch einige, die hier nicht erwähnt wurden, wie Algodystrophie, Schulter-Arm-Syndrom (Veldman et al. 1993) waren jedoch im Gebrauch zur Beschreibung des geschilderten Syndroms. Diese verschwanden nicht aus der klinischen Anwendung, so dass viele Fehldiagnosen und konsekutiv falsche Behandlungen der Patienten die Folge waren (Bruehl et al. 1999). Daraufhin wurde im Rahmen einer Konsensuskonferenz der International Association for the Study of Pain (IASP) 1994 eine neue Nomenklatur eingeführt und als rein deskriptive Beschreibung das „Komplexe regionale Schmerzsyndrom“ (complex regional pain syndrome, CRPS) etabliert (Merskey und Bogduk 1994; Stanton-Hicks et al. 1995). Die Diagnosekriterien finden sich in folgender Tabelle:

1.	Das Vorhandensein eines auslösenden Ereignisses oder Gründe für eine Immobilisation*
2.	Anhaltender Schmerz, Allodynie oder Hyperalgesie, die im Verhältnis zum auslösenden Ereignis das gewöhnliche Maß übersteigen
3.	Nachweis eines Ödems, Veränderungen der Hautdurchblutung oder abnorme sudomotorische Aktivität in der schmerzhaften Region
4.	Die Diagnose wird durch andere Zustände, die den Grad der Schmerzen und Dysfunktion erklären konnten, ausgeschlossen

**Tab. 2.1: IASP- Diagnose-Kriterien für das CRPS**

\*Für die Diagnosestellung nicht obligat, 5-10% weisen dieses Symptom nicht auf

„Komplex“ steht für die unterschiedlichen klinischen Präsentationsformen mit den sensiblen, autonomen und motorischen Veränderungen. „Regional“ deutet an, dass die klinischen Symptome nicht nur lokal im Bereich eines Dermatoms oder eines spezifischen Innervationsgebietes eines peripheren Nervens oder einer Nervenwurzel auftreten, sondern es auch zu einer distalen Generalisierung über das ursprünglich betroffene Gebiet hinaus kommt. Der in der Ausprägung für das auslösende Ereignis inadäquate Schmerz („pain“) gilt weiterhin als das Leitsymptom des Syndroms (Stanton-Hicks et al. 1995; Merskey und Bogduk 1994).

Die Definition eines CRPS nach den aktuellen Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie lautet wie folgt: „Ein CRPS ist ein posttraumatisches Schmerzsyndrom einer Extremität, bei dem die Schmerzen [...] unangemessen stark sind. Die Symptome müssen [...] außerhalb der Traumastelle auftreten und dürfen sich nicht auf das Innervationsgebiet peripherer Nerven oder Nervenwurzeln beschränken“ (Birklein 2012). Typische Krankheitsauslöser können z. B. Radiusfrakturen, Nervenverletzungen aber auch iatrogene Eingriffe wie Karpaltunneloperationen oder Arthroskopien sein. Es besteht kein Zusammenhang zwischen Art und Schwere der Verletzung und dem Auftreten eines CRPS (Birklein et al. 2008). Ein CRPS kann sich in seltenen Fällen aber auch nach ZNS-Läsionen oder nach einem Herzinfarkt entwickeln (Dietel et al. 2009; Veldman et al. 1993; Meier et al. 2011).

1999 schlug Bruehl aufgrund der geringen Spezifität der IASP Kriterien von 36% erstmalig vor, diese zu erweitern mit dem Ziel eine Überdiagnostik zu vermeiden (Bruehl et al. 1999). Es erfolgten mehrere Validierungsstudien, in denen die verbesserte diagnostische Wertigkeit bestätigt werden konnte (Harden et al. 2006; Harden et al. 2007; Harden et al. 2010). Diese Kriterien wurden leicht modifiziert und in Budapest 2003 im Rahmen einer internationalen Konsenskonferenz anerkannt und sind heute der Standard in der Diagnosestellung des CRPS. Hier werden die Symptome und Befunde in vier Subgruppen eingeteilt.

<b>1</b>		Anhaltender Schmerz, der im Verhältnis zum auslösenden Ereignis das gewöhnliche Maß übersteigt	
<b>2</b>		Der Patient muss mindestens von einem Symptom aus drei* der vier folgenden Kategorien berichten (Anamnese)	
	2.1	Sensorik:	Hyperästhesie
	2.2	Vasomotorik	Temperaturunterschiede u./o. Veränderungen der Hautfarbe u./o. Asymmetrie der Hautfarbe
	2.3	Sudomotorik/Ödem	Ödem u./o. Veränderungen der Schweißproduktion u./o. Asymmetrie in der Schweißproduktion
	2.4	Motorik/Trophik	Verminderter Bewegungsumfang u./o. motorische Dysfunktion (Schwäche, Tremor, Dystonie) u./o. trophische Veränderungen (Haare, Nägel, Haut)
<b>3</b>		Klinischer Nachweis von mindestens einem Befund in zwei oder mehr der folgenden Kategorien	
	3.1	Sensorik:	Nachweis von Hyperalgesie durch Pinprick u./o. Allodynie bei leichter Berührung
	3.2	Vasomotorik	Nachweis von Temperaturunterschieden u./o. Veränderungen der Hautfarbe u./o. Asymmetrie der Hautfarbe
	3.3	Sudomotorik/Ödem	Nachweis eines Ödem u./o. Veränderungen der Schweißproduktion u./o. Asymmetrie in der Schweißproduktion
	3.4	Motorik/Trophik	Nachweis eines verminderten Bewegungsumfanges u./o. motorischer Dysfunktion (Schwäche, Tremor, Dystonie) u./o. trophischer Veränderungen (Haare, Nägel, Haut)

**Tab. 2.2: Diagnosekriterien nach Bruehl 1999 (Bruehl et al. 1999)**

\*In drei aus vier Kategorien muss zur klinischen Diagnose ein Symptom berichtet werden; zur Diagnose bei wissenschaftlichen Arbeiten empfiehlt die IASP, dass aus allen vier Symptomkategorien je ein Symptom vorliegt.

Mit Hilfe dieser modifizierten Kriterien, die als Budapest-Kriterien oder als Harden- und Bruehl- Kriterien bekannt sind, werden für die klinische Diagnose eine Sensitivität von 99% und eine Spezifität von 68% erreicht (Harden et al. 2010).

Unterschieden wird zwischen zwei verschiedenen Typen des Komplexen regionalen Schmerzsyndroms: Das CRPS Typ I entspricht dem Morbus Sudeck oder der sympathischen Reflexdystrophie, wobei keine offensichtliche Nervenläsion vorliegt, während das CRPS Typ II mit einer größeren Nervenverletzung assoziiert ist und somit den Begriff der von Mitchell beschriebenen Kausalgie ersetzt (Agarwal-

Kozlowski et al. 2011). Allerdings ist die klinische Relevanz der Unterteilung unklar und die unscharfe Definition einer größeren Nervenverletzung problematisch (Harden et al. 2013). Außerdem wurde von der IASP nach Anerkennung der Budapest-Kriterien eine dritte Kategorie geschaffen: „CRPS – nicht näher klassifiziert“ (CRPS-NOS; not otherwise specified). Hierunter fallen circa 15% der nach den alten IASP-Kriterien diagnostizierten CRPS-Patienten, die die neuen Diagnosekriterien nur noch teilweise erfüllen, deren Symptome und Befunde aber nicht durch eine andere Diagnose besser erklärt werden können (Harden et al. 2007).

Trotz der eindeutig belegten Vorteile der Beschreibung des Krankheitsbilds als CRPS lautet die offizielle ICD-10-Kodierung weiterhin Kausalgie beziehungsweise Algodystrophie, sodass diese Ausrücke aktuell zwangsläufig in Gebrauch bleiben. Zusätzlich zur Kategorisierung in verschiedene Subtypen führte Bonica 1990 nach klinischen Erfahrungswerten eine Stadieneinteilung des CRPS ein:

<b>Stadium</b>	<b>Klinik</b>
I (akut)	Schmerzen; sensorische, sudomotorische und vasomotorische Störungen; Ödem
II (Dystrophie)	Nach 3-6 Monaten: zunehmende Schmerzen; sensorische und vasomotorische Veränderungen; motorische und trophische Alterationen
III (Atrophie)	Weniger Schmerzen und sensorische Beeinträchtigungen; mehr vasomotorische Störungen und motorische und trophische Beeinträchtigungen

**Tab. 2.3: Stadieneinteilung nach Bonica (Bonica 1988)**

Diese Unterscheidung in drei Stadien konnte in neueren Studien nicht reproduziert werden, vielmehr finden sich hier drei klinische Phänotypen: ein relativ limitiertes Syndrom mit vor allem Störungen der Vasomotorik, ein limitiertes Syndrom mit vorherrschend neuropathischem Schmerz und sensorischen Störungen und drittens ein florides CRPS mit ausgeprägten motorischen und trophischen Alterationen (Bruehl et al. 2002). Andererseits kommen auch Fälle vor, bei denen innerhalb einer variablen Zeit von meist drei bis sechs Monaten die Symptome und Befunde von einem initial warmen, akuten CRPS in eine chronische Verlaufsform wechseln. Diese ist gekennzeichnet durch Hyperhidrose, Gelenksteife und zentral bedingte Symptome wie Tremor und hat eine schlechtere Prognose (Zyluk et al. 2015).

Eine weitere Einteilung erfolgt nach der Hauttemperatur zu Erkrankungsbeginn: eine initial warme Haut durch Entzündung versus ein primär livides, kaltes Erscheinungsbild der Erkrankung. Zweiteres tritt häufiger beim CRPS Typ II auf (Casale et al. 2015) geht mit ebenfalls einer schlechteren Prognose einher (Birklein 2012).

Wie schon die geschichtliche Entwicklung des Krankheitsbildes zeigt, handelt es sich hier um ein Syndrom, das viele Fragen aufwirft. Die Pathophysiologie ist noch nicht richtig verstanden und es herrscht Uneinigkeit, sowohl bei der Beschreibung verschiedener klinischer Subtypen, als auch bei der Einteilung von Stadien. Dies spiegelt sich ebenfalls in der Diagnostik und der Therapie wieder.

### **2.1.2. Epidemiologie**

In der Literatur finden sich nur wenige epidemiologische Daten zur Inzidenz des CRPS. De Mos führte in den Niederlanden eine retrospektive Kohortenstudie durch, deren Ergebnis eine Inzidenz von 26,2 pro 100.000 Personen-Jahren ergab (Mos et al. 2007). Bei der einzigen anderen Populationen-basierten Studie aus Olmsted, USA lag die Inzidenz bei 5,46 pro 100.000 Personen-Lebensjahren und somit um mehr als den Faktor vier geringer. Die Prävalenz betrug hier 20,57 pro 100.000 Personen (Sandroni et al. 2003).

Beiden Studien gemeinsam war allerdings, dass Frauen drei- bis viermal häufiger von einem CRPS als Männer und auch die oberen Extremitäten (fast) doppelt so häufig wie die unteren Gliedmaßen betroffen waren. Das durchschnittliche Erkrankungsalter lag bei 53 (Mos et al. 2007) beziehungsweise 46 Jahren (Sandroni et al. 2003). Je nach Studie ließ sich in über 90 beziehungsweise 100% der Fälle ein auslösendes Ereignis eruieren, das in der Mehrzahl der Fälle eine Fraktur gefolgt von einer Prellung oder Verstauchung war.

Nach Blumberg et al. entwickelt sich die „sympathische Reflexdystrophie“ (RSD) entweder unmittelbar akut mit einer primären Schädigung oder erst Wochen später. Zum verzögerten Auftreten kommt es seiner Meinung nach meist nach einem

weiteren Trauma wie z.B. durch einen zu eng anliegenden Gipsverband nach Frakturen oder durch schmerzhafte Physiotherapie (Blumberg et al. 1991).

Generell liegen die Inzidenzraten des CRPS bei 1-2% nach Frakturen und bei 2-5% nach peripheren Nervenläsionen (Veldman et al. 1993). Nach Unterarmfrakturen variiert die Inzidenz je nach Studie zwischen 1 - 37% (Dijkstra et al. 2003; Atkins et al. 1989; Raja und Grabow 2002; van der Laan et al. 1998). In einer großen Studie mit 829 Patienten berechnete Veldman eine Inzidenz des CRPS von 8% nach distalen Radiusfrakturen (Veldman et al. 1993). Die Remissionsrate lag zwischen 36% in sechs Jahren (Mos et al. 2009b) und 74% innerhalb eines Jahres (Sandroni et al. 2003).

Laut Sandroni ist das CRPS aber eine seltene Erkrankung, deren Diagnose zu oft gestellt wird, obwohl nicht alle diagnostischen Kriterien erfüllt sind (Sandroni et al. 2008).

### **2.1.3. Pathophysiologie**

Bis heute ist die dem CRPS zugrunde liegende Pathophysiologie nicht abschließend geklärt. Auf die verschiedenen Hypothesen, die sich gegenseitig beeinflussen, soll im Folgenden eingegangen werden.

#### **2.1.3.1. Neurogene Entzündung**

Ein CRPS entwickelt sich in der Regel als Komplikation nach einem Trauma; nur ganz selten kann es spontan auftreten. In diesen Fällen ist eher zu vermuten, dass das auslösende Ereignis nicht als solches erkannt wurde, weil es als zu trivial erschien (Peltz et al. 2012). Zwischen der Schwere des Traumas und der Ausprägung eines CRPS existiert keine Korrelation. Es ist unklar, weshalb manche Menschen ein CRPS entwickeln und andere nicht (Maihöfner und Birklein 2007). Beim CRPS kommt es posttraumatisch nicht zu einer Rückbildung der Beschwerden wie es bei einem normalen Heilungsprozess zu erwarten wäre.

Wie bereits von Sudeck beschrieben, weist ein CRPS insbesondere in der Frühphase eine Symptomatik auf, die durch typische Entzündungszeichen wie



Schwellung und Überwärmung gekennzeichnet ist. Sudeck hatte bereits vermutet, dass lokal keine Mikroorganismen nachzuweisen sind (Sudeck 1900). Auch finden sich in der Durchflusszytometrie für die Lymphozytenpopulationen und aktivierten T-Zellen keine pathologischen Werte (Ribbers et al. 1998). Man geht heute vielmehr von einer neurogenen aseptischen Entzündung aus. Dabei bewirken Aktionspotentiale aus aktivierten Nozizeptoren retrograd die Beeinflussung primärer Afferenzen („Axonreflex“) und resultierend die Freisetzung von Neuropeptiden aus deren Endästen (Birklein und Schmelz 2008; Parkitny et al. 2012). In Tiermodellen konnten erhöhte Spiegel von Substanz P und CGRP (Calcitonin gene-related peptide) nachgewiesen werden (Borchers et al. 2013). Zumindest in einer Subgruppe der CRPS-Patienten gelang in der akuten Krankheitsphase der Nachweis einer erhöhten Konzentration dieser Neuropeptide. Es wird postuliert, dass durch die erhöhte Freisetzung von Substanz P und CGRP eine Vasodilatation und Proteinextravasation resultiert, was sich klinisch als erhöhte Hauttemperatur und in einem Ödem manifestiert. Substanz P und CGRP werden auch zentral freigesetzt und führen somit dort zu einer Sensibilisierung, andererseits können sie nicht direkt Schmerzen induzieren. Dies wird über weitere Mediatoren wie TNF- $\alpha$  und verschiedene Interleukine vermittelt (Borchers et al. 2013, Birklein et al. 2015b).

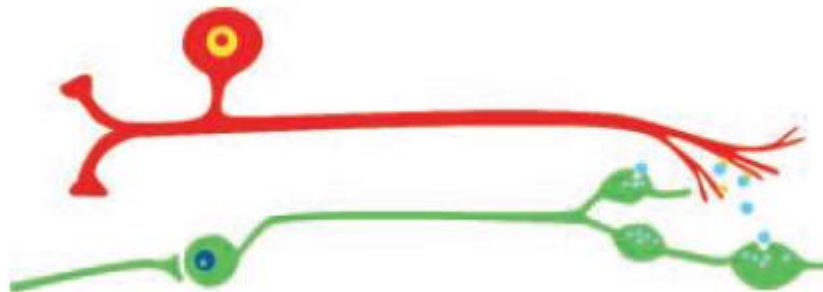
Eine tierexperimentelle Studie postuliert lokale Ischämie durch tiefe mikrovaskuläre Schäden als das auslösende Ereignis (Coderre und Bennett 2010). Dies wiederum verursacht eine Inflammation, die Nozizeptoren und ektope sensorische Afferenzen erregt. Zweiteres ist durch den Ischämie bedingten endoneurialen Schaden bedingt. Es ist bekannt, dass Asthma und Migräne analog zum CRPS einem Mechanismus der neurogenen Entzündung unterliegen (Marinus et al. 2011). Hierzu passend fanden sich Hinweise darauf, dass eine positive Asthma- oder Migräne-Anamnese mit einem erhöhten Risiko bezüglich der Entwicklung eines CRPS einhergehen (Mos et al. 2008; Mos et al. 2009a).

Die Rolle einer Axonreflex-vermittelten Peptid-Ausschüttung und daraus resultierenden Vasodilatation ließ sich auch mittels Mikrodialyseverfahren und szintigraphischen Untersuchungen belegen (Weber et al. 2001; Oyen et al. 1993).

### 2.1.3.2. Beteiligung des sympathischen Nervensystems

Es wird vermutet, dass bei der Überwärmung der betroffenen Extremität bei einem akuten CRPS neben der gerade beschriebenen neurogenen Entzündung auch eine Beteiligung des sympathischen Nervensystems ursächlich ist. Eine solche zeigt sich auch in anderen autonomen Störungen wie der häufig vorliegenden Hyperhidrose oder Nagelwuchsstörungen (Maihöfner und Birklein 2007). Die sympathische Dysregulation wird als Ursache für die Schmerzen angesehen, da sich diese in vielen Fällen durch Sympathikusblockaden verbesserten oder verschwanden, was zur Entwicklung des Begriffs „sympathetically maintained pain“ führte (Nickel und Maihöfner 2010).

Das Konzept einer sympathisch-afferenten Kopplung stellte Baron 2002 als Erklärung für die genaue Verbindung zwischen dem efferenten sympathischen und dem afferenten nozizeptiven System vor, in dem nach einer auftretenden Nervenläsion afferente, nozizeptive Neurone noradrenerge Rezeptoren exprimieren (Baron et al. 2002).



**Abb. 2.2: Konzept der sympathisch-afferenten Kopplung:**

In grün sind die sympathischen Neuronen, in rot die nozizeptiven Afferenzen dargestellt. Zwischen ihnen herrscht eine unphysiologische Interaktion: ausgeschüttete Katecholamine aktivieren über noradrenerge Rezeptoren die Nozizeptoren und hierdurch kommt es zur Schmerzleitung. (Baron et al. 2002)

Normalerweise herrscht zwischen dem sympathischen Nervensystem und den peripheren Nozizeptoren keine Interaktion. Beim CRPS jedoch können Katecholamine aus sympathischen Fasern diese nozizeptive Afferenzen aktivieren, so dass es zu einer Interaktion zwischen dem sympathischen und dem nozizeptiven System kommt. Im symptomatischen Bereich intrakutan injiziertes Noradrenalin verursachte in mehreren Studien Schmerzen und Hyperalgesie (Jaenig et al. 2003).

Die Wirkung von Sympathikusblockaden ist durch diese Theorie grundlegend erklärt, allerdings ist dies kein sicherer Beweis für diese Ursache-Wirkungs-Beziehung, da es vielmehr bei jedem Schmerzzustand zu einer physiologischen sympathischen Aktivierung kommt und es auch CRPS-Fälle mit einer Schmerzsymptomatik gibt, die nicht auf Sympathikusblockaden ansprechen (SIP) (Sandroni et al. 2008). Neuere Studien beim CRPS Typ I zeigen, dass die  $\alpha_1$ -Adrenorezeptoren dermal und epidermal sowohl in der betroffenen als auch gesunden Extremität gesteigert exprimiert sind und hiermit die Schmerzintensität positiv korreliert (Finch et al 2014). Beim CRPS Typ II liegt lediglich in der betroffenen Gliedmaße im Vergleich zu der Gegenseite und auch gesunden Probanden eine erhöhte Dichte an  $\alpha_1$ -Adrenorezeptoren vor, was für die Hochregulation des Rezeptors spricht (Drummond et al. 2014).

In einer australischen Studie waren die Spiegel der zirkulierenden Katecholamine im venösen System im Bereich der betroffenen Seite erniedrigt (Drummond et al. 1991), was der Theorie der übermäßigen sympathischen Aktivität widerspricht und die einer sympathischen Hypersensitivität bekräftigt. Diese entwickelt sich im Krankheitsverlauf sekundär und geht mit einer lokal vermehrten Dichte an  $\alpha_1$ -Adrenorezeptoren einher (Drummond et al. 1996). Hiermit könnte auch die im chronischen Stadium scheinbar relativ vermehrte Sympathikusaktivität bzw. sympathische Hypersensitivität erklärt werden, die sich z.B. in Form der Extremitätenabkühlung aufgrund der resultierenden Vasokonstriktion äußert.

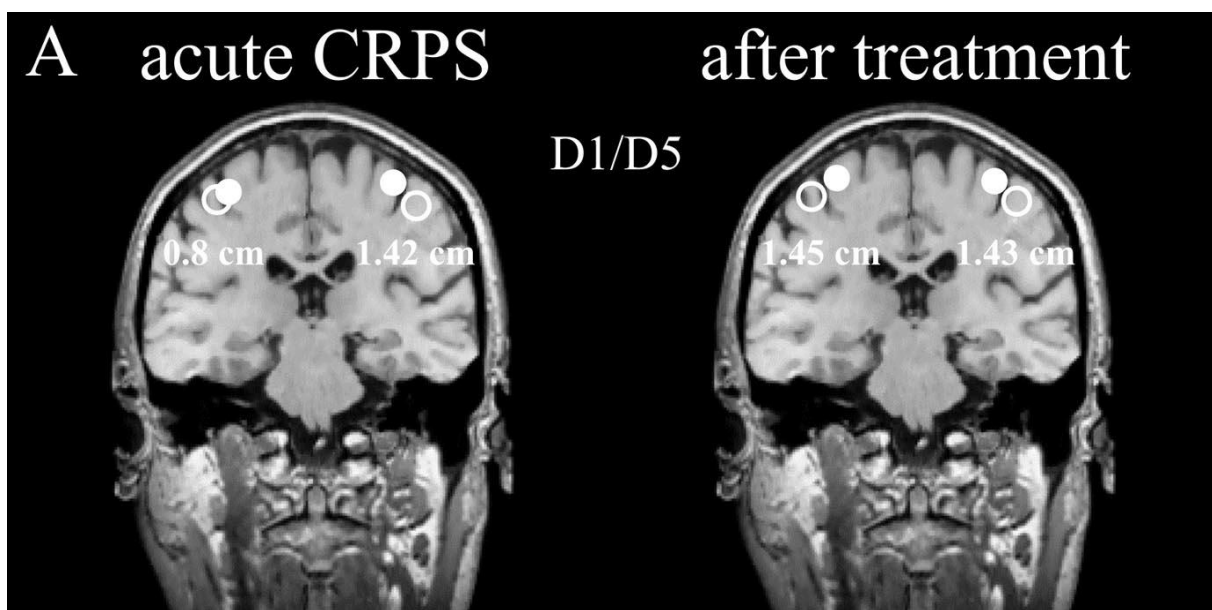
Blumberg postuliert eine gemischt sympathisch-vaskuläre Genese: Durch eine gestörte Regulation des kapillären Ein- und Ausstroms resultiert eine venöse Stauung mit konsekutivem Ödem. Dies ist wiederum für den erhöhten interstitiellen Druck verantwortlich, was Schmerzen verursacht (Blumberg et al. 1992).

### **2.1.3.3. Zentral vermittelte Regulationsstörung**

Birklein untersuchte 1996 bei 21 im akuten Stadium an CRPS erkrankten Patienten den sympathischen Vasokonstriktorreflex, der bei supraspinaler, nicht jedoch bei spinaler Stimulation gegenüber der gesunden Extremität und auch gegenüber der

Kontrollgruppe verringert war (Birklein et al. 1998b). Maihöfner spricht in diesem Zusammenhang von einer „Sympathikusunterfunktion“, während aber in Form einer oft vorliegenden Hyperhidrose gleichzeitig auch eine „Sympathikusüberfunktion“ vorliegt und schließt daraus, „dass eine zentrale Regulationsstörung im sympathischen System vorliegen sollte“ (Maihöfner und Birklein 2007; Jänig und Baron 2002).

Somit beinhaltet das dritte pathophysiologische Konzept neuroplastische Veränderungen im Gehirn, v.a. kortikal und thalamisch, welche in der PET- und MRT-Diagnostik objektivierbar waren (Fukumoto et al. 1999; Juottonen et al. 2002). Maihöfner stellte bei der Untersuchung des primären somatosensorischen Kortex mittels funktioneller Kernspintomographie fest, dass die Hand der erkrankten Seite zerebral bedeutend kleiner repräsentiert wurde (Maihöfner et al. 2003). Bei adäquater Therapie waren diese Veränderungen reversibel (Maihöfner et al. 2004).



**Abb. 2.3: MRT-Aufnahme eines CRPS-Patienten**, bei dem auf dem linken Schichtbild rechts eine deutlich verkleinerte kortikale Repräsentation der betroffenen linken Hand von 1,42cm auf 0,8cm im akuten Erkrankungsstadium vorliegt. Rechts der Zustand nach 62 Monaten Therapie mit Normalisierung der Somatotopie; nach (Maihöfner et al. 2004)

Auch Pleger konnte mittels fMRT solche Ergebnisse bestätigen (Pleger et al. 2004; Pleger et al. 2005). Dabei korrelierte das Ausmaß der Verkleinerung des somatosensorischen Kortex positiv mit der Schmerzstärke der Patienten. Die strukturellen und funktionellen Veränderungen des ZNS führen zu einer zentralen

Sensibilisierung, was potentiell zu einer Disinhibition nozizeptiver Neurone oder zur Bahnung der Schmerzleitung führt (Marinus et al. 2011). Dabei werden Glutamat-Rezeptoren hochreguliert und somit die Signaltransduktion von spinal nach kortikal gesteigert. Die zentrale Sensibilisierung führt dann zu chronischen Schmerzen, Hyperalgesie, Allodynie und Generalisierung der Symptome. Eine Metaanalyse von 2013 bestätigte die verkleinerte zerebrale Repräsentation der betroffenen Extremität. Bezüglich Aktivierung und Disinhibition ergaben sich keine signifikanten Unterschiede und es fanden sich auch keine verlängerten Leitungslatenzen zum primären somatosensorischen Kortex (Di Pietro et al. 2013).

Außerdem treten bei einem beträchtlichen Anteil der CRPS-Patienten Bewegungsstörungen auf, vor allem Dystonien und ein gesteigerter, zentral bedingter Tremor (Maihöfner und Birklein 2007). Als Ursache wird hier ebenfalls die zentrale Disinhibition postuliert (van Hilten 2010; Schwenkreis et al. 2003).

#### **2.1.3.4. Genetische Prädisposition**

Unter anderem das Vorliegen von sogenannten „CRPS-Familien“ (Birklein 2013) lieferte Hinweise auf eine genetische Prädisposition. Es fanden sich Assoziationen mit verschiedenen Leukozyten-Antigenen wie HLA-DR 15 und DQ1 (van de Beek et al. 2003, Birklein et al. 2015a). Unter anderem war HLA-DR13 bei Patienten mit Dystonie nachweisbar (Fechir und Birklein 2012).

#### **2.1.3.5. Autoimmune Mechanismen**

Nach aktuellen Studien kommt bei einem Teil der CRPS-Patienten auch eine autoimmune Genese in Betracht, die durch eine „second-hit“-Theorie die lokalisierten Beschwerden zu erklären versucht: Dabei gewinnen präexistente Antikörper durch das regionale Trauma pathologische Bedeutung (Goebel und Blaes 2013). Außerdem war in einer anderen Studienpopulation die Prävalenz positiver ANAs (Antinukleäre Antikörper) bei CRPS-Erkrankten signifikant höher, wobei die Immunfluoreszenzmuster heterogen waren (Dirckx et al. 2015). Diese Theorie wird

dadurch unterstützt, dass ein Teil der Patienten von der Therapie mit Immunglobulinen profitiert.

### **2.1.3.6. Psychosoziale Faktoren**

In zwei großen Studien von 2008 und 2011 fanden sich keine Hinweise darauf, dass eine ängstliche oder depressive Persönlichkeitsstruktur als Risikofaktor für ein CRPS anzusehen ist (Beerthuizen et al. 2011; Mos et al. 2008). Es stellt sich vielmehr die Frage, inwieweit die psychischen Komorbiditäten sich sekundär im Rahmen des CRPS entwickeln (Merskey und Bogduk 1994). Es liegen lediglich Hinweise dafür vor, dass einschneidende, meist negativ behaftete Lebensereignisse mit einem erhöhten Risiko für ein CRPS einhergehen (Birklein et al. 2015a; Beerthuizen et al. 2009).

Welche Rolle nun neurogene Entzündung, sympathisch-afferente Kopplung, zentrale neuroplastische Alterationen, genetische Prädispositionen oder Autoantikörper in der Pathophysiologie des CRPS spielen, ist weiterhin unklar. All diese verschiedenen Konzepte sind heute noch Theorien, keine hat sich als richtig oder als falsch erwiesen. Die einzelnen Ansätze müssen sich auch nicht ausschließen, vielmehr sind sie als einander ergänzend anzusehen, auch wenn die Verbindung der einzelnen Theorien miteinander bisher noch nicht bekannt ist.

### **2.1.4. Symptomatik**

Die Symptome, die man mit einem CRPS assoziiert, sind vielfältig und einige von ihnen wurden bereits oben beschrieben. Es können je nach Individuum sowohl sensible, autonome, motorische als auch trophische Störungen vorliegen, deren Ausprägung im Normalfall im Krankheitsverlauf variiert (Meier et al. 2011; Boer et al. 2011). Charakteristisch ist die distale Generalisierung der Symptome. In circa zehn Prozent der Fälle breiten sich die Symptome und Befunde auf andere Extremitäten aus (Sandroni et al. 2008).

Laut einer aktuellen Metaanalyse konnten folgende Risikofaktoren für das Auftreten eines CRPS Typ I eruiert werden: Weibliches Geschlecht, vor allem in Kombination mit postmenopausalem Status; distale Radiusfrakturen oder intraartikuläre Frakturen sowie Gelenkluxationen und das Vorhandensein von ungewöhnlich starken Schmerzen nach einem Trauma (Pons et al. 2015).

Eine große Bedeutung wird dem Schmerz beigemessen: Bei 93% der Patienten treten stärkste Schmerzen auf (Veldman et al. 1993), die in keinem Verhältnis zum auslösenden Ereignis stehen und die auch nicht wie bei einem normalen Heilungsprozess üblich regredient sind. Außerdem beschränken sie sich nicht auf das Innervationsgebiet eines Nervens. Meist wird der Schmerzcharakter als brennend und tief in der betroffenen Extremität gelegen, aber auch als dumpf oder pochend oder mit einschließenden Schmerzattacken beschrieben (Sandroni et al. 2008). Er kann durch Bewegung provozierbar oder auch durch psychischen Stress aggravierbar sein und im Tagesverlauf fluktuieren. Weiterhin ist er durch eine orthostatische Komponente charakterisiert: Hochlagern der betroffenen Extremität verbessert, Herabhängen lassen verstärkt die Symptome, da sich der interstitielle Druck durch Umverteilung von Flüssigkeit erhöht (Blumberg und Hoffmann 1992). Neben Hyperalgesie werden in 65% der Fälle Hyperästhesie (Harden und Bruehl 2006) sowie Allodynie häufig von den Erkrankten beschrieben (Harden und Bruehl 2006; Schott 2007). Typischerweise kann auch eine Hypästhesie (53% der Betroffenen) mit meist handschuh-oder sockenförmiger Verteilung auftreten (Wilson et al. 2005).

Ein weiteres wichtiges klinisches Symptom sind die Veränderungen des Blutflusses im Bereich der betroffenen Extremität. Initial weisen 58% der Patienten eine überwärmte und gerötete betroffene Extremität auf (Veldman et al. 1993). Eine bereits im frühen Krankheitsstadium kalte Hand oder ein kalter Fuß deutet auf eine schlechtere Prognose hin. Als ursächlich hierfür wird eine schwerere Gewebhypoxie angesehen (van der Laan et al. 1998). Sonst tritt bei längerem Krankheitsverlauf häufig eine kältere, livide verfärbte Gliedmaße auf (Peltz et al. 2012).

Vor allem in den ersten sechs Krankheitsmonaten tritt bei bis zu 64% der Patienten ein dorsal betontes Ödem auf (Boer et al. 2011).





**Abb. 2.4: ausgeprägtes Ödem in der akuten Phase (© [www.spinenpain.com](http://www.spinenpain.com))**

Zu erkennen ist die deutliche Schwellung der linken Hand. Als Vergleich dient die unbetroffene rechte Hand.

Veränderungen der Sudomotorik umfassen Störungen der Schweißsekretion, die sich initial häufiger in einer Hyperhidrose (57% der Betroffenen) als in einer Hypohidrose (20% der Fälle) äußern (Veldman et al. 1993; Baron et al. 2002).

Bei längerer Krankheitsdauer kommen bei rund einem Viertel der Patienten trophische Störungen der Haut und Hautanhangsgebilde wie Hyper- oder Hypotrichose, Nagelwachstumsstörungen, Hautatrophien oder -dystrophien in Form einer Hyperkeratose oder Fibrose vor (Baron et al. 2002).

Die Mehrzahl der Patienten leidet unter einer Einschränkung der willkürlichen Beweglichkeit und der Kraft der betroffenen Extremität (Boer et al. 2011). Dabei sind vor allem der Faustschluss oder die Opposition zwischen Daumen und Kleinfinger erschwert (Baron et al. 2002). Bei knapp der Hälfte der Patienten ist die Initiierung der Bewegungen gestört, sodass sie sich besonders auf die betroffene Extremität konzentrieren müssen, um gezielt eine bestimmte Handlung ausführen zu können (Birklein et al. 2000; van Hilten 2010). Ebenfalls können – meist bei längerem Krankheitsverlauf – Tremor, Dystonie oder Muskelspasmen (Rho et al. 2002) sowie eine Ausbreitung der Symptome auftreten, sodass es zu schmerzhaften Bewegungseinschränkungen von Knie-, Ellbogen- und Schultergelenken kommen kann (Veldman et al. 1993). Zudem können Störungen der Körperwahrnehmung

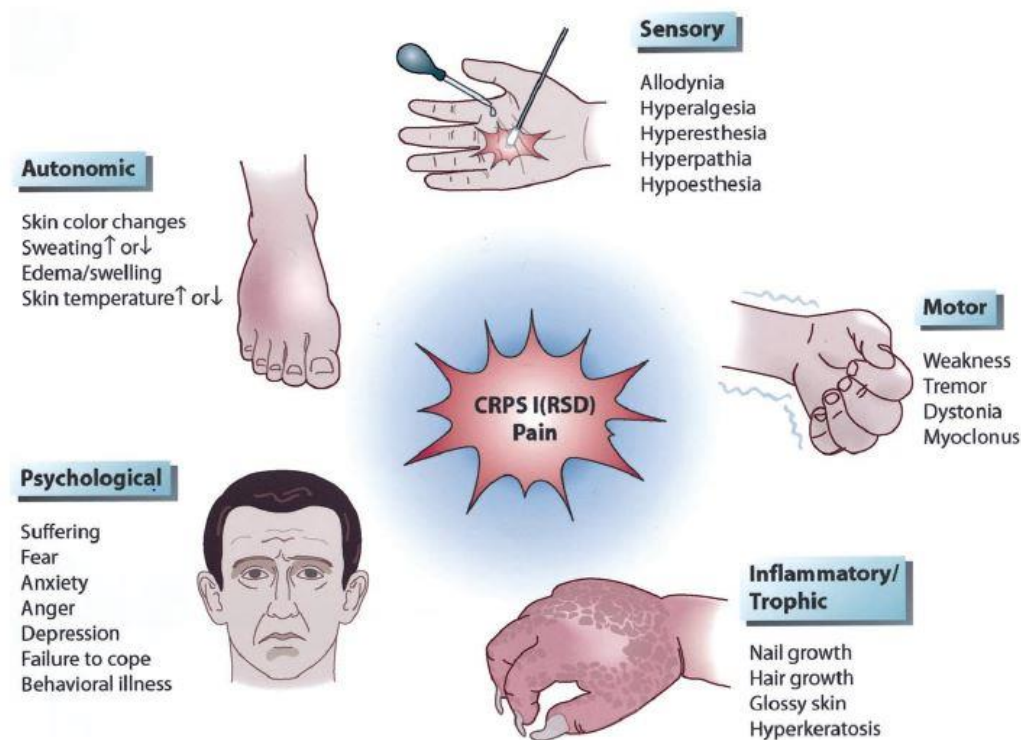


bezüglich der betroffenen Extremität vorliegen, die auch als Neglect-ähnliche Symptome in Anlehnung an das nach einem Schlaganfall auftretende Phänomen beschrieben werden (Lewis et al. 2007).

Das CRPS wird gehäuft mit Depression, Ängstlichkeit, Affektlabilität und dependenten Persönlichkeiten assoziiert (Birklein et al. 2008). Birklein fand in einer Studie mit 145 Patienten bei 42% im Zeitraum vor Krankheitsausbruch „kritische Lebensumstände“ und bei 41% eine positive Anamnese für chronische Schmerzsyndrome (Birklein et al. 2000). Im Gegensatz hierzu stehen die bereits erwähnten Studien von Beerthuizen und Mos, in denen sich keine solchen Persönlichkeitsstrukturen als Risikofaktor für das Auftreten eines CRPS fanden (Beerthuizen et al. 2011; Mos et al. 2008).

Insgesamt herrscht aber darüber Einigkeit, dass durch den Schmerz und die Behinderung mit denen das CRPS einhergehen kann, sekundär eine verminderte Lebensqualität und psychiatrische Krankheiten ausgelöst werden können (Lohnberg und Altmaier 2013).

Die folgende Grafik gibt noch einmal einen Überblick über die vielfältigen Symptome beim CRPS.



**Abb. 2.5: Klinische Symptome eines CRPS nach Raja (Raja und Grabow 2002)**  
zum zentralen Symptom Schmerz lassen sich die vielfältigen weiteren Symptome in verschiedene Bereiche unterteilen

Die Prognose ist sehr variabel: Es werden Spontanremissionen beschrieben, aber gerade in den Fällen, in denen die Diagnose zu spät für eine suffiziente Therapie gestellt wird, ist ein chronischer oder schubweiser Verlauf häufig (Birklein et al. 2000). Schätzungsweise 15% der Betroffenen leiden auch noch nach fünf Jahren unter Schmerzen und motorischer Beeinträchtigung (Bean et al. 2014), die Arbeitsunfähigkeit verursachen können. Die Mehrheit hat zwar noch Beschwerden, sie kann aber mit diesen ihrem normalen Alltag nachgehen (Turner-Stokes und Goebel 2011).

### 2.1.5. Diagnostik

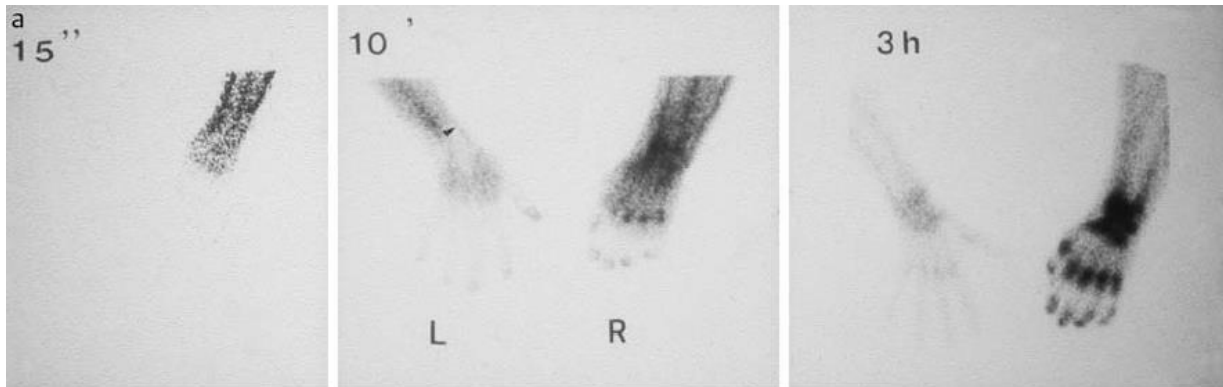
Das CRPS wird klinisch diagnostiziert. Im Mittelpunkt stehen hierbei die von Harden und Bruehl vorgeschlagenen Budapest-Kriterien (siehe Tab. 2.1.b.). Dabei ist zu beachten, dass nicht nur die Anamnese, sprich die subjektiv von den Patienten

geschilderten Symptome, für die Diagnostik hinzugezogen wird, sondern die in der neurologisch-orthopädischen Untersuchung erhobenen Befunde ebenso wichtig sind (Birklein et al. 2008) und es sich bei einem CRPS um eine Ausschlussdiagnose handelt (Sandroni et al. 2008). Mögliche Differentialdiagnosen sind z.B. neuropathische Schmerzzustände wie Neuralgien, entzündliche Erkrankungen wie Erysipele oder andere Infektionen, sowie Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises und Gefäßerkrankungen wie Thrombosen oder ein Morbus Raynaud. Myofasziale Ursachen, sprich Fehl- oder Überbelastung oder auch psychiatrische Ursachen wie somatoforme Störungen können ebenfalls einem CRPS ähneln (Meier et al. 2011; Borchers et al. 2013). Das Hauptunterscheidungskriterien zwischen einem CRPS und einer Neuralgie liegt in der distalen Generalisierung der Symptome beim CRPS (Baron et al. 2002) und dem Vorliegen eines Ödems und Störungen der Sudo- und Vasomotorik (Forouzanfar et al. 2002).

Daneben bekommen mittels apparativer Techniken gewonnene Befunde eine Bedeutung in der Diagnostik, wobei es hierbei keinen Goldstandard gibt, denn wie bereits erwähnt ist keine Abnormalität sicher pathognomonisch für diese Erkrankung und es gibt keinen Biomarker (Sandroni et al. 2008), mit dem man ein CRPS sicher diagnostizieren kann. Die eingesetzten diagnostischen Verfahren werden im Folgenden ausführlicher beschrieben.

Insbesondere im Rahmen einer traumatischen Genese liegen meist **bildgebende Befunde** in Form von Röntgen- oder MRT-Bildern vor oder werden bei Verdacht auf ein CRPS angefertigt. Das konventionelle Röntgen zeigt bei 50% der betroffenen Patienten nach ein bis zwei Monaten typische gelenknahe Entkalkungsmuster (Gradl et al. 2003; Birklein et al. 2008). In der MRT lässt sich das knochenmarksnahe Ödem nachweisen (Poll et al. 2010), allerdings liegt die Spezifität hier nur bei 24% und die Sensitivität bei 60% (Graif et al. 1998).

Die 3-Phasen-Skelett-**Szintigraphie** weist je nach Studie vor allem in der Frühphase der Erkrankung eine Sensitivität von 54-100% auf und die Spezifität schwankt zwischen 85-98% (Lee et al. 1995; Sandroni et al. 2008).



**Abb. 2.6: 3-Phasen-Skelett-Szintigraphie der oberen Extremität bei Zustand nach distaler Unterarmfraktur und CRPS I im akuten Stadium rechts (Nitzsche 2011)**

Dargestellt ist die gesteigerte Perfusion (15 sec) und der vermehrte Blut-Pool (10min) und in der späten Phase (3h) die periartikuläre Mehranreicherung

Je nach Erkrankungsphase zeigt sich in der Frühphase (15sec) eine vermehrte Perfusion und ein erhöhter Stoffwechsel, der auch noch in Phase II (nach 10min) gesteigert ist, jedoch hat sich dann die Perfusion und der Blutpool normalisiert. Im Spätstadium (3h) weist das Knochenszintigramm im Normalfall keine Auffälligkeiten mehr auf, allenfalls eine leichte Steigerung des Knochenstoffwechsels kann noch vorhanden sein (Nitzsche 2011).

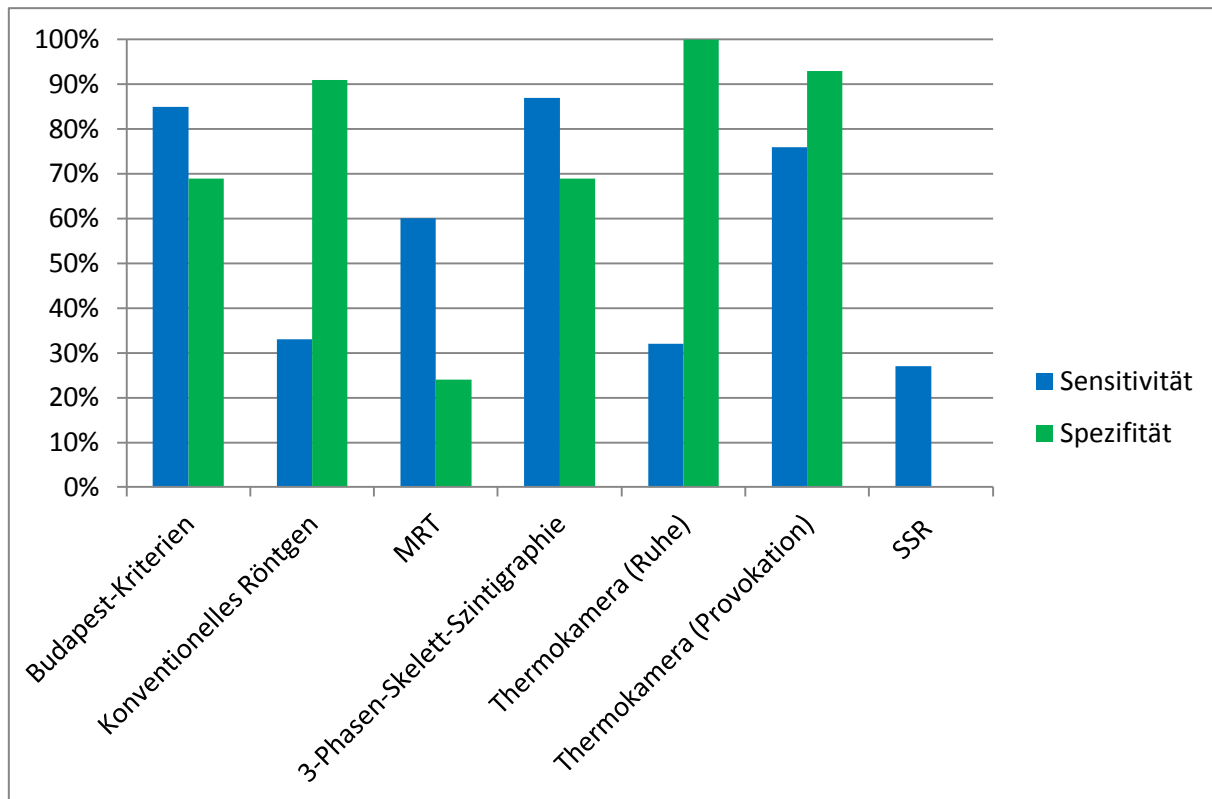
Beim **quantitativen sudomotorischen Axon Reflex Test (QSART, Axonreflexschwitzen)** wird die Funktion der postganglionären Sudomotoren untersucht, d.h. nur die Reaktion der peripheren Schweißdrüsen gemessen. Hierfür wird Acetylcholin iontophoretisch in die Haut eingebracht und die Schweißdrüsen in der Umgebung werden erregt. Im Stadium I der Erkrankung ist die Antwort auf der betroffenen Seite in der Regel erhöht, während sie in der chronischen Phase (Stadium III) auf beiden Seiten gleich ist (Birklein et al. 1999).

Beim Test des **thermoregulatorischen zentralen Schwitzens (TST)** hingegen wird das thermoregulatorische Schwitzen untersucht, indem man die Körpertemperatur erhöht und somit zentral gelegene Neurone im Hypothalamus erregt werden. Sowohl in der akuten als auch in der chronischen Phase war mit Hilfe dieser Methode eine erhöhte Schweißproduktion der betroffenen Extremität nachweisbar (Birklein et al. 1998a).

Mittels **Thermokamera** lässt sich die erhöhte Hauttemperatur im akuten Stadium der Erkrankung und die Unterkühlung der betroffenen Extremität in Stadium der Atrophie objektivieren; das Problem dabei ist allerdings, dass die Hauttemperatur kein

statischer Parameter ist, sondern einer Dynamik unterliegt und die Temperaturasymmetrie nicht obligat vorliegen muss (Baron et al. 2002). Methodisch einfacher und damit auch häufiger angewandt wird die Temperaturmessung mit einem Hautthermometer, das ebenfalls über eine Temperaturasymmetrie Auskunft geben kann. Ein Temperaturunterschied zur Gegenseite von mehr als einem Grad Celsius wird in der Literatur meist als signifikant angesehen (Rho et al. 2002, Niehof et al. 2006, Uematsu et al. 1988). In der Neurologischen Universitätsklinik Freiburg wird eine Differenz von  $\geq 1,5^{\circ}\text{C}$  als positives Testergebnis gewertet.

Bei der **sympathischen sudomotorischen Reizantwort** (sympathetic skin response, SSR) erhält man nach einem elektrischen Stimulus mittels Oberflächenelektroden ableitbare charakteristische Reizantworten, die bei einem CRPS fehlen oder verringert sein können. Bei einer um mehr als 50% kleineren Amplitude an mindestens zwei Stellen der betroffenen Seite im Vergleich zur gesunden Extremität wird die Messung als pathologisch angesehen. Die SSR hat vor allem in der späten Krankheitsphase (über sechs Monaten seit Symptombeginn) eine hohe Sensitivität von 79%, während die Sensitivität über alle Krankheitsphasen deutlich geringer bei 27% liegt (Pankaj et al. 2006). Eine Studie aus Südkorea berechnete in einer kleinen Studienpopulation von 13 Patienten eine Sensitivität von 83% und eine Spezifität von 57% (Kim et al. 2015). Hier wurde eine Latenzverzögerung von mehr als einer Standardabweichung prädefinierter Zeiten als pathologisch angesehen im Vergleich zu der oben beschriebenen Interpretation durch Pankaj, was die unterschiedlichen Ergebnisse der diagnostischen Wertigkeit des SSR erklären kann.



**Abb. 2.7: Sensitivität und Spezifität verschiedener apparativer Tests im Vergleich zu den Budapest-Kriterien**

Hier wird einerseits die geringe Sensitivität, andererseits auch die große Schwankung der Ergebnisse je nach Studie veranschaulicht. Nach: (Harden et al. 2013; Gradl et al. 2003; Graif et al. 1998; Ringer et al. 2012; Wasner et al. 2002; Pankaj et al. 2006).

Generell gilt, dass alle diese apparativen Tests mit einer großen Unsicherheit behaftet sind, da ihre Sensitivität und Spezifität begrenzt sind. Dies bedeutet, dass weder ein negatives noch ein positives Ergebnis eine CRPS-Diagnose mit Sicherheit ausschließen beziehungsweise bestätigen kann.

1992 wurde von Blumberg und Hoffmann als ergänzendes Verfahren im Rahmen der diagnostischen Abklärung von CRPS-Patienten der sogenannte Ischämietest vorgestellt (Blumberg und Hoffmann 1992). Dessen Bedeutung als Hilfsmittel zur Diagnostik soll im Rahmen dieser Arbeit untersucht werden und es wird im zweiten Teil dieses Kapitels näher auf diesen Test eingegangen.

### 2.1.6. Therapie

Eine erfolgreiche CRPS-Therapie umfasst immer ein interdisziplinäres Vorgehen, das idealerweise möglichst früh begonnen wird. Im besten Fall beinhaltet sie vier im Folgenden näher beschriebene Säulen: Patienteninformation, adäquate Schmerztherapie, Physiotherapie und psychologische Interventionen (Turner-Stokes und Goebel 2011).

Da sich ein CRPS häufig nach einem traumatischen Ereignis in Form einer Operation oder Verletzung entwickelt, ist der erste Schritt die Prävention, die in einer ausreichend starken Schmerztherapie und in der Vermeidung zu enger Verbände besteht. Daneben gibt es Studien, die die Wirksamkeit von peroralen Glucocorticoiden bei inflammatorischen Prozessen in der Frühphase kurzzeitig belegen (Sandroni et al. 2008; Perez et al. 2010; Birklein, 2012). Bezüglich der Wirksamkeit von Ascorbinsäure zur Prävention sind die Daten uneinheitlich, so dass in den aktuellen Leitlinien davon abgeraten wird (Zollinger et al. 1999; Birklein 2012; Evaniew et al. 2015).

Bestehen Ruheschmerzen und ein Ödem sind diese vorrangig kurzzeitig durch Schonung und ausreichende Analgetika zu behandeln. Eine andere wichtige Säule besteht in der Physio- und Ergotherapie, sobald nur noch Bewegungs- und keine Ruheschmerzen mehr vorliegen. Oberstes Ziel beim frühen CRPS sollte immer sein, dass die Übungen keine starken Schmerzen verursachen, da dadurch die Erkrankung aggraviert werden kann (Birklein et al. 2008).

Zu Therapiebeginn werden imaginative Verfahren wie die Spiegeltherapie zur Aktivierung des präsensomotorischen Kortex verwendet, dann folgt die stufenweise zunächst passive, später aktive Bewegung. Bei Beschwerden oder ausbleibendem Besserung unter Therapie sollte eine Intensivierung der Schmerz- und/oder gegebenenfalls eine Psychotherapie erfolgen. In der Physio- und Ergotherapie sollte dem Patienten ein „gesundes Mittelmaß“ an Bewegung (außer im akuten Stadium) vermittelt werden, da sowohl Immobilisation Schmerzen verursacht, so wie auch zu viele Bewegungsübungen und Belastungen das CRPS verschlechtern können (Harden et al. 2013). Auch kann eine schrittweise Desensibilisierung mit Bädern oder



Arbeit mit verschiedenen Materialien bei sensorischen Störungen die Funktion der betroffenen Extremität verbessern, indem die veränderte zentrale Verarbeitung wieder korrigiert wird (Harden et al. 2013). Ein neueres Therapieverfahren stellt die „pain exposure physical therapy“ (PEPT) dar, bei der verhaltenstherapeutisch gearbeitet wird und der Patient stufenweise die betroffene Extremität mobilisiert. Mittels Gesprächen sollen hierbei die Ängste vor der Bewegung bzw. vor dem Schmerz abgebaut werden. Für diese Art der Dekonditionierung ist die Patientenmitarbeit unabdingbar (Maihöfner 2014).

In der medikamentösen Behandlung gibt es zur Therapie der Schmerzen die Empfehlung nach dem WHO-Stufenschema vorzugehen, allerdings sollte auf starke Opioide verzichtet werden, da für diese kein Nachweis einer verbesserten Wirksamkeit und in der Langzeitbehandlung bessere Alternativen in Form einer interventionellen Therapie vorliegen (Baron et al. 2002; Perez et al. 2010). NSAR wirken einerseits analgetisch, andererseits auch antiinflammatorisch, wobei unklar ist, inwieweit auch eine neurogene Entzündung auf diese Substanzgruppe anspricht (Harden et al. 2013). Trizyklische Antidepressiva wie Amitriptylin, Antikonvulsiva wie Gabapentin, Pregabalin oder Carbamazepin und Neuroleptika finden v.a. in der Therapie der neuropathischen Schmerzen Anwendung (Perez et al. 2010). Auch für die Wirksamkeit von Bisphosphonaten besonders in den frühen Krankheitsphasen (<sechs Monate) und mit radiologisch nachweisbaren ossären Veränderungen fanden sich gute Belege (Cossins et al. 2013; Wertli et al. 2014). Über die Verabreichung von Calcitonin als Analgetikum liegen in zwei qualitativ hochwertigen Studien unterschiedliche Ergebnisse bezüglich des Nutzens vor, sodass die Applikation nicht klar empfohlen oder abgelehnt werden kann (Harden et al. 2013). Bei vorwiegenden Störungen der Vasomotorik und notwendiger medikamentöser Therapie sollte ein Versuch mit Kalzium-Kanal-Blockern, Sympatholytika und/oder Nervenblöcken erfolgen (Harden et al. 2013).

Unter Berücksichtigung der postulierten autoimmunen Genese des CRPS führte Goebel einen Therapieversuch mit intravenösen Immunglobulinen beim chronischen, therapierefraktärem CRPS durch. Hiermit konnte bei zwölf Patienten eine signifikante Besserung der Schmerzen nach Gabe von Immunglobulinen im Vergleich zu Placebo erzielt werden (Goebel et al. 2010). Aktuell läuft eine prospektive



randomisiert-kontrollierte Studie mit geplantem Einschluss von 108 Patienten mit der Frage, ob sich diese ersten vielversprechenden Ergebnisse bestätigen lassen (Goebel et al. 2014).

Wichtig bei der Therapie des CRPS ist die gewissenhafte Aufzeichnung der Medikamente, die der Patient in welcher Dosierung auf welche Dauer mit welchen (Neben-) Wirkungen eingenommen hat. Neben den bereits erwähnten oralen gibt es noch viele mehr und auch eine Anzahl topischer Medikamente (DMSO (Dimethylsulphoxid), Lidocain-Pflaster, anästhesierende Cremes (EMLA-Pflaster) oder Capsaicin (O'Connell et al. 2013)) in der Therapie des CRPS. Diese können in Einzelfällen Benefit bringen, aber über deren Nutzen liegen keine randomisiert-kontrollierten Studien vor (Sandroni et al. 2008).

Bei ungenügendem Ansprechen der oben genannten Maßnahmen kommen heute im Rahmen der interventionellen Therapie des CRPS wiederholte Sympathikusblockaden zur Anwendung. Diese erfolgen zunächst einmalig zur Diagnostik, ob es sich um ein sympathisch unterhaltenes Schmerzsyndrom handelt. Falls dieser Test positiv ausfällt, kann unter Umständen durch wiederholte Sympathikusblockaden eine Besserung der Erkrankung erreicht werden. In den neusten Leitlinien der DGN wird unter strenger Indikationsstellung die einmalige Dauerinfusion von Ketamin über vier Tage oder an zehn aufeinander folgenden Tagen über jeweils vier Stunden empfohlen; dies führe zu einer Schmerzreduktion ohne Besserung der Funktion (Birklein 2012). Bei weiterem Nicht-Ansprechen empfiehlt Harden das Vorgehen nach einem Stufenschema mit im zweiten Schritt Epidural- oder Plexusblöcken, Neurostimulation und intrathekaler Baclofen-Gabe bei Dystonie und bei weiterem Therapieversagen chirurgische oder experimentelle Methoden wie die Sympathektomie mittels Radiofrequenz-Ablation oder der Stimulation des motorischen Kortex (Harden et al. 2013; Stanton-Hicks et al. 2002).

Nicht zu vernachlässigen ist bei der Behandlung die Bedeutung einer frühen psychotherapeutischen Mitbetreuung um beeinflussende Faktoren wie einen möglichen sekundären Erkrankungsgewinn und Berufsunfähigkeit zu klären. Bei schweren, chronischen CRPS-Fällen kann eine Verhaltenstherapie den Umgang mit der Erkrankung schulen (Stanton-Hicks et al. 2002; Sandroni et al. 2008). Bei vielen

chronischen Schmerzsyndromen spielt vor allem die Angst vor dem Schmerz eine große Rolle. Dies kann einen Teufelskreis durch operante Konditionierung auslösen, der psychotherapeutisch anzugehen ist.

Außerdem besteht die Hypothese auf Grundlage von Studien über andere psychiatrische Erkrankungen, dass psychologischer Stress und Dysphorie mit erhöhtem pro-inflammatorischen Status und Sympathikusaktivierung zur Aufrechterhaltung oder sogar Ausbildung eines CRPS beitragen könnten. Somit würden psychotherapeutische Verfahren zur Stressreduktion gegebenenfalls CRPS-Symptome abmildern und die Wirkung anderer Therapien steigern (Harden et al. 2013). Ebenfalls werden Entspannungsübungen und Schmerzedukation empfohlen. Qigong zeigte in einer Studie einen signifikanten positiven Effekt bezüglich des Rückgangs von Schmerzen und Ängstlichkeit (Wu et al. 1999).

Generell können aber laut eines aktuellen Übersichtsartikels der Cochrane Collaboration als auch nach den von Harden publizierten Behandlungsleitlinien nur wenige evidenzbasierte Empfehlungen zur Therapie gegeben werden (Harden et al. 2013; O'Connell et al. 2013). Es sind kaum doppelt-verblindete randomisiert-kontrollierte Studien vorhanden, sodass der Schlüssel zu einer erfolgreichen Therapie des CRPS darin besteht, die Auslöser des Schmerzes zu behandeln, sei er ischämisch, neuropathisch, dyston oder ossär bedingt und dementsprechend einen adäquaten Therapieversuch zu starten.

Ein Grund der schwierigen Therapie liegt bereits in der problematischen Diagnosestellung: Oft wird ein CRPS nicht oder erst sehr spät erkannt und konsekutiv als solches inadäquat behandelt. Inwiefern der Ischämietest zur besseren Erkennung des Syndroms beitragen kann, soll hier untersucht werden, denn es könnte somit große klinische Relevanz zur optimalen Patientenversorgung haben.

## 2.2. Der Ischämietest

### 2.2.1. Hintergrund und Geschichte

Im Rahmen von Guanethidinblockaden wurde bei an einem CRPS erkrankten Patienten die betroffene Extremität ausgewickelt und mit einer Blutdruckmanschette, die auf suprasystolischen Druck aufgepumpt wurde, unter Ischämie gesetzt, bevor man die Substanz applizierte (Livingstone und Atkins 2002). Dabei fiel Blumberg auf, dass die Patienten unter Ischämie bereits vor der Verabreichung des Lokalanästhetikums schmerzfrei wurden. Außerdem war bereits bekannt, dass es eine orthostatische Komponente beim CRPS gibt, die die Schmerzen beeinflusst: So besserten sich bei vielen Patienten die Beschwerden bei Hochlagerung der betroffenen Extremität.

Blumberg ging dieser Beobachtung nach und führte empirische Untersuchungen durch. In deren Rahmen publizierte er 1992 seine Ergebnisse über einen von ihm bezeichneten „Ischämietest“.

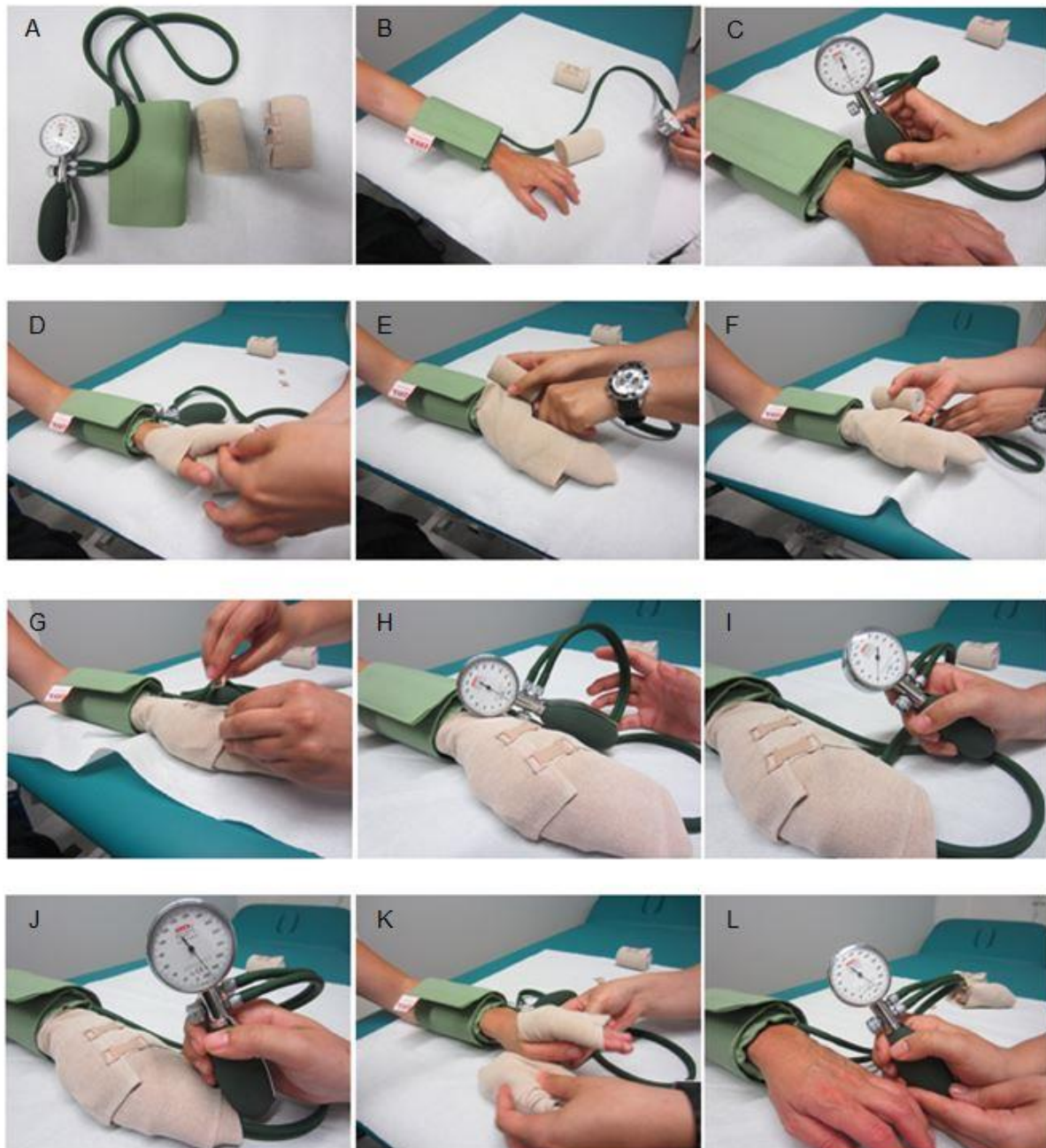
In der ersten Studie zu diesem Thema untersuchte er 30 Patienten, die an einer gesicherten sympathischen Reflexdystrophie (heute CRPS Typ I) mit kontinuierlichen Spontanschmerzen und an einem Ödem der betroffenen Extremität litten (Blumberg und Hoffmann 1992).

### 2.2.2. Praktische Durchführung

Vor der Untersuchung wird jeder Patient nach seiner Schmerzstärke auf einer numerischen Analogskala und bezüglich der Beweglichkeit der erkrankten Gliedmaße befragt, um das Ausgangsniveau zu objektivieren. Hierbei bedeutet 0 Schmerzfreiheit beziehungsweise volles Bewegungsausmaß und 10 maximal aushaltbare Schmerzen beziehungsweise ein vollständiger Verlust jeglicher Beweglichkeit im Bereich der betroffenen Extremität.

Für den Test wird zunächst eine Blutdruckmanschette direkt proximal des schmerzhaften Bereichs (unaufgepumpt) angelegt und die betroffene Extremität für einige Minuten hochgelagert. Anschließend wird die Gliedmaße mit einer Bandage

gut ausgewickelt und gleich darauf die Manschette auf ca. 300mmHg aufgepumpt. Die Bandage wird entfernt, dabei wird das Körperteil nicht bewegt und für zehn Minuten horizontal gelagert. Währenddessen wird der Patient nach Auffälligkeiten im Bereich der/des unter Ischämie gesetzten Hand/Fuß befragt und Veränderungen in Schmerzintensität und –charakter werden dokumentiert (Blumberg und Hoffmann 1992).



**Abb. 2.8: Durchführung des Ischämietests**

(A) Material; (B-C) Anlegen der Manschette und Hochlagerung der Extremität; (D-H) Auswickeln mittels Bandage; (I-J) Aufpumpen auf 300mmHg; (K) Auswickeln mit Beibehaltung der horizontalen Lagerung; (L) Befragung von Schmerz und Testung der Motorik

Im Neurovegetativen Labor der Universitätsklinik Freiburg wird ein Ischämietest dann als positiv gewertet, wenn es bei vorliegenden Ruheschmerzen unter Ischämie zu einer relativen Schmerzabnahme um  $\geq 50\%$  im Verhältnis zum Ausgangsschmerzniveau kommt.

### **2.2.3. Ergebnisse**

Die Ergebnisse des Ischämietests, die Blumberg bei seinen 30 Patienten erzielte, waren sehr vielversprechend: 90% der Untersuchten wurden innerhalb von ein bis zwei Minuten nach Aufpumpen der Blutdruckmanschette komplett schmerzfrei, bei den restlichen 10% war zwar nur eine partielle, aber sehr deutliche Schmerzreduktion (z. B. von 100% auf 10%) zu erzielen. Nach Reperfusion gaben alle Patienten eine Restitution der vor dem Test bestehenden Schmerzen mit gleichem Niveau, Charakter und Verteilung an. Bei allen Studienteilnehmern konnte durch eine Guanethidinblockade Schmerzfreiheit erzeugt werden, die nach wiederholten Blockaden häufig sogar dauerhaft war (keine genauere Angabe in der Publikation und nach mündlicher Diskussion mit dem Erstautor). In einer anderen von Blumberg durchgeführten Studie wurde bei 89% der Patienten bei einem positiven IT nach einer Guanethidinblockade akute Schmerzfreiheit erreicht und folglich postuliert, dass der IT im Rahmen der CRPS-Diagnostik einer Sympathikusblockade gleichwertig sei (Blumberg und Hoffmann 1994).

Bei vier Patienten wurde eine rein venöse Kompression durchgeführt, die bei allen zu einer langsamen Zunahme der Schmerzstärke führte, sodass der Test bei diesen entweder auf Wunsch des Patienten oder spätestens nach einem deutlichen Anstieg der Schmerzintensität (mittlerer Anstieg von 28%) abgebrochen wurde (Blumberg und Hoffmann 1992). Pathophysiologisch werden bei dieser Form der Kompression lediglich die Ödembildung begünstigt und somit die Nozizeptoren stärker erregt.

### **2.2.4. Pathophysiologisches Modell**

Der Ischämietest kann auch mit einer Hypothese der Schmerzentstehung beim CRPS vereinbart werden: Eine Theorie postuliert eine sympathisch vermittelte Dysregulation zwischen dem kapillaren Ein- und Ausstrom, sodass es durch die Beeinträchtigung des Abflusses zur Ödembildung kommt, was wiederum zu einem erhöhten interstitiellen Druck und dadurch zur Erregung von Nozizeptoren führt. Der Ischämietest verursacht eine Zirkulationsunterbrechung und somit findet eine Flüssigkeitsumverteilung ins Kapillarbett statt, wodurch der Druck im Interstitium abnimmt und somit auch der Schmerzreiz verschwindet (Blumberg und Hoffmann 1992; Blumberg und Hoffmann 1994).

### **2.2.5. Aktueller Stand und Ziel der Studie**

Blumberg empfiehlt den Test in einer Publikation 1992 als Routinediagnostikum bei einem vermuteten oder sicheren CRPS mit Spontanschmerzen, v.a. wenn die sonstigen Erkrankungssymptome nur mild ausgeprägt sind. Erste Ergebnisse bezüglich der Spezifität des IT seien auch sehr vielversprechend gewesen. Bei Patienten mit einem Karpaltunnelsyndrom, einer Polyarthritits oder einem sympathisch unterhaltenen Schmerzsyndrom fiel der Test negativ aus (allerdings bei fehlenden standardisierten Studien) (Blumberg und Hoffmann 1992).

Die Studie wurde wie bereits erwähnt an 30 sicher CRPS-Erkrankten durchgeführt und trotz der ersten vielversprechenden Ergebnisse, die darauf hindeuten mit dem IT ein ergänzendes Mittel zur CRPS-Diagnostik gefunden zu haben, wurden bisher keine Folge- und retrospektiven Studien an höheren Patientenzahlen durchgeführt um die Sensitivität des Tests zu bestätigen oder um eine bessere Aussage bezüglich der Spezifität, PPV und NPV zu erhalten. In Hinblick auf die bisher zum Einsatz kommenden diagnostischen Tests mit nur geringer Sensitivität und Spezifität könnte dies von großem klinischem Nutzen sein und soll in dieser Arbeit geprüft werden.

Des Weiteren stellt sich die Frage nach Kriterien wie dem Erkrankungsstadium oder der Vortherapie, die das Testergebnis beeinflussen könnten. Ebenso ist die Diskussion, wann ein Test als positiv oder negativ zu werten ist, noch nicht



abschließend geklärt. Da sich in den letzten 20 Jahren in der Schmerztherapie und auch im Umgang mit Schmerzen ein Wandel vollzogen hat und im klinischen Alltag im Neurozentrum Freiburg bei der Verwendung des IT als Screening-Test die Schmerzreduktion oder die verbesserte Beweglichkeit unter Ischämie ein häufiges Testergebnis darstellt, finden sich viele offene Fragen, die durch die vorliegende Arbeit beantwortet werden sollen.

Ein weiteres Ziel dieser Studie soll daher sein zu ermitteln, wo der optimale Cut-off-Wert für ein positiv zu wertendes Testergebnis liegt und wie hoch dementsprechend die Sensitivität und Spezifität des Ischämietests bei den Patienten sind, die sich mit Verdacht auf CRPS im Neurovegetativen Labor der Universitätsklinik Freiburg im Zeitraum von 2000 bis 2011 vorstellten, und das Testergebnis mit der klinischen Abschlussdiagnose verglichen werden.

### 3. PATIENTEN, METHODIK UND AUSWERTUNG

#### 3.1. Patienten

Für die vorliegende retrospektive Kohortenstudie wurden die Akten von 122 Patienten ausgewertet, bei denen zwischen Januar 2000 bis Dezember 2011 im Neurovegetativen Labor des neurologischen Universitätsklinikums Freiburg ein Ischämietest durchgeführt wurde. Das folgende Flussdiagramm gibt eine Übersicht über die Ein- und Ausschlusskriterien der Studie:

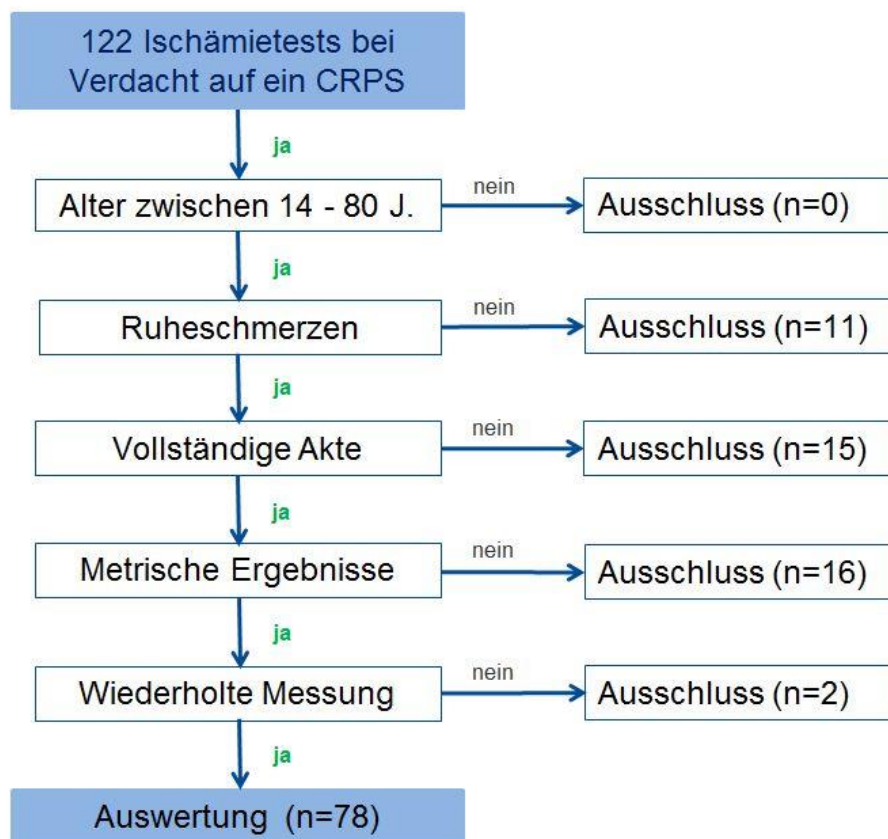


Abb. 3.1: Ein- und Ausschlusskriterien



Insgesamt wurden 78 der 122 Untersuchungen in die Auswertung eingeschlossen, davon waren 49 (62,8%) Patienten weiblichen und 29 (37,2%) männlichen Geschlechts. Gab es von einem Patienten mehrere Ischämietests zu unterschiedlichen Zeitpunkten, wurde jeweils nur erste Test ausgewertet und die zweite Messung nicht verwertet.

Die Einteilung der Studienpatienten erfolgte anhand der klinischen Abschlussdiagnose in die zwei Untersuchungsgruppen: „Patienten mit CRPS“ und „Patienten ohne CRPS“. In letzterer Gruppe wurde bei Vorliegen von Extremitätenschmerzen ein Ischämietest durchgeführt, aber im Verlauf eine andere Diagnose gestellt als ein CRPS. Die Patienten, bei denen der Verdacht auf ein CRPS als Diagnose gestellt wurde, zählten zur Gruppe der CRPS-Fälle.

Diagnosen bei den Patienten ohne CRPS lauteten: Neuropathisches Schmerzsyndrom (n=8), Karpaltunnelsyndrom (n=4), funktionelle Störung (n=5), neuralgische Schulteramyotrophie (n=1), Wurzelaffektion (n=1), periphere arterielle Verschlusskrankheit (n=1), Polyneuropathien (n=3), Arthritis/Arthrose (n=1) und in neun Fällen blieb die Diagnose offen.

Für die Studie wurden die in der Klinik für Neurologie und die im interdisziplinären Schmerzzentrum der Universitätsklinik Freiburg klinisch gestellten Diagnosen dieser Patienten überprüft. Grundlagen dieser Diagnoseüberprüfung waren die Arztbriefe mit der abschließenden Diagnose im Verlauf.

### **3.2. Ein- und Ausschlusskriterien**

In die Studie wurden die Patienten aufgenommen, die die folgenden Kriterien erfüllten:

- Im Rahmen der Diagnostik bei Verdacht auf ein CRPS durchgeführter Ischämietest
- Alter zwischen 14 und 80 Jahren

Ausgeschlossen wurden Patienten, die zum Untersuchungszeitpunkt schmerzfrei waren und die mit unvollständigen klinischen Akten oder deren Ergebnis im IT nur in Ordinalskala (besser, gleich oder schlechter) dokumentiert wurde (s. Abb. 3.1.a.).

## **3.3. Methodik**

Es erfolgte die Auswertung von Patientenakten sowie elektronischen und schriftlichen Daten von Patienten, die im Zeitraum von 2000-2011 im Neurozentrum der Universitätsklinik Freiburg (Abteilungen Neurologie und Interdisziplinäres Schmerzzentrum) im Rahmen der diagnostischen Abklärung hinsichtlich des Vorliegens eines CRPS und gegebenenfalls konsekutiv dessen Behandlung vorstellig geworden sind.

Neben dem standardisierten Fragebogen vor und nach Ischämietest (ab 2007) wurde zusätzlich die hausintern (u.a. Temperaturmessung, Quantitativer Sedomotorischer Axon Reflex Test (QSART), sympathische Hautantwort (SSR)) und extern (u.a. 3-Phasen-Knochenszintigramm, konventionelles Röntgen, MRT) durchgeführte apparative Diagnostik analysiert. Außerdem wurden die ärztliche Dokumentation der klinischen Präsentation sowie des anamnestischen und klinischen Verläufe und die entsprechenden Arztberichte im Rahmen der Abklärung und Behandlung von CRPS-Patienten verwendet.

Dabei sollten sowohl klinische Charakteristika, als auch die verschiedenen diagnostischen Verfahren, die nach der aktuellen Literatur im Rahmen der CRPS-Abklärung eingesetzt werden, erfasst und ausgewertet werden.

## **3.4. Datenbasis und Art der Datenerfassung**

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Studie. Zur Datenerfassung wurden die Krankenakten der Patienten ausgewertet. Bei den Patienten, die ab 2007 einen Ischämietest erhielten, wurde des Weiteren die im Labor erfolgte Dokumentation über die klinischen CRPS-Kriterien nach Harden und Bruhl (Budapest-Kriterien) berücksichtigt. Die Dokumentation erfolgte vor der Durchführung des IT durch die speziell geschulten medizinisch-technischen Assistenten des Neurovegetativen Labors.

Folgende prädefinierte Variablen wurden aus den Krankenakten extrahiert:

### **A. Patientencharakteristika:**

- Alter zum Untersuchungszeitpunkt
- Geschlecht
- Beschwerdedauer
- Betroffene Extremität
- Auslöser
- CRPS-Typ
- Stadieneinteilung nach Bonica (Bonica 1988)
- Schmerzlinderung durch Hochlagerung
- Begleiterkrankungen

### **B. CRPS-Kriterien nach Harden und Bruhl (Budapest-Kriterien):**

- Angabe kontinuierlicher Schmerzen, die nicht durch das auslösende Ereignis erklärbar sind
- Schmerzcharakter/subjektive Angaben: brennende Schmerzen, Schmerz durch Bewegung provozierbar, einschließende Schmerzattacken, orthostatische Verstärkung der Schmerzen
- Symptome/Untersuchungsbefund/objektive Symptome: Hyperästhesie und/oder Hyperalgesie und/oder Allodynie, Temperaturunterschied und/oder Farbveränderungen und/oder Farbasymmetrien der Haut, Ödeme und/oder Schweißveränderungen und/oder Schweißasymmetrien, Verminderte Beweglichkeit und/oder Schwäche, Tremor, Dystonie und/oder trophische Veränderungen (Haare, Haut, Nägel)

### **C: Medikation zum Zeitpunkt der Messung**

### **D. Nicht-medikamentöse Therapie:**

- Physiotherapie, Ergotherapie, Lymphdrainage
- Psychotherapie

### **E. Ergebnisse des Neurovegetativen Labors: Ischämietest**

- Schmerzniveau in Ruhe (NRS %)
- Schmerzniveau unter Ischämie (NRS %)
- Beweglichkeit in Ruhe
- Beweglichkeit unter Ischämie

### **F. Ergebnisse sonstiger apparativer Diagnostik:**

- Röntgen
- QSART
- Szintigramm
- Temperaturmessung
- SSR
- MRT
- Thermokamera
- Temperaturstimulationstest

Primärer Endpunkt dieser Studie sollte sein, die Sensitivität und Spezifität des IT zu bestimmen. Hierzu wurde das Testergebnis mit der klinischen Abschlussdiagnose verglichen. Sekundäre Endpunkte waren die Berechnung des positiven und negativen prädiktiven Werts, sowie die Überprüfung evtl. beeinflussender Faktoren, die Klärung der Bedeutung einer besseren Beweglichkeit unter Ischämie und im explorativen Teil der Arbeit die Möglichkeit der Optimierung des Tests.

### **3.5. Statistische Analyse**

Diese Studie ist eine retrospektive Kohortenstudie. Die Variablen wurden in Häufigkeit und im prozentualen Auftreten verglichen, wobei kontinuierliche Variablen im Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung (Minimum-Maximum) zusammengefasst wurden. Die Einteilung der numerischen Einflussfaktoren in die unterschiedlichen Merkmalsausprägungen erfolgte mittels Mediansplit. Der Median teilt das zu untersuchende Kollektiv in zwei gleich große Gruppen, so dass über dem Wert genauso viele Fälle liegen wie unter dem Wert.

Die Beurteilung der Wertigkeit des Ischämietests als diagnostisches Hilfsmittel erfolgte über die Berechnung der Sensitivität und Spezifität. Diese wurde mit den nachfolgend genannten Formeln bestimmt.

$$\text{Sensitivität: } \frac{RP}{RP + FN} \qquad \text{Spezifität: } \frac{RN}{FP + RN}$$

Abkürzungen: RP: richtig positiv, FN: falsch negativ, RN: richtig negativ,  
FP: falsch positiv

Die 95%-Konfidenzintervalle für die Sensitivität und Spezifität wurden ebenfalls angegeben und wie folgt berechnet:

$$\text{95\%-KI für Sensitivität: } \left[ Sens \pm 1,96 * \sqrt{\frac{Sens(1 - Sens)}{n +}} \right] = \left[ \frac{RP}{RP + FN} \pm \frac{1,96}{RP + FN} * \sqrt{\frac{RP * FN}{RP + FN}} \right]$$

$$\text{95\%-KI für die Spezifität: } \left[ Spez \pm 1,96 * \sqrt{\frac{Spez(1 - Spez)}{n -}} \right] = \left[ \frac{RN}{FP + RN} \pm \frac{1,96}{FP + RN} * \sqrt{\frac{FP * RN}{FP + RN}} \right]$$

Abkürzungen: RP: richtig positiv, FN: falsch negativ, RN: richtig negativ,  
FP: falsch positiv  
n+: RP+FN = Anzahl der an CRPS Erkrankten in der Studie  
n-: FP+RN = Anzahl der nicht an CRPS-Erkrankten in der Studie

Zur Beurteilung der Wahrscheinlichkeit des Vorhandenseins eines CRPS bei positivem IT wurde der positiv prädiktive Wert (PPV), beziehungsweise der negative prädiktive Wert (NPV) zur Berechnung der Wahrscheinlichkeit einer anderen Erkrankung bei negativem IT in dem untersuchten Kollektiv wie folgt berechnet:

$$\text{PPV: } \frac{RP}{RP + FP} \qquad \text{NPV: } \frac{RN}{FN + RN}$$

Abkürzungen: RP: richtig positiv, FP: falsch positiv; FN: falsch negativ,  
RN: richtig negativ

Die 95%-Konfidenzintervalle für den PPV und NPV wurden ebenfalls angegeben und wie folgt berechnet:

$$\text{95\%-KI für den PPV: } \left[ PPV \pm 1,96 * \sqrt{\frac{PPV(1-PPV)}{T+}} \right] = \left[ \frac{RP}{RP+FP} \pm \frac{1,96}{RP+FP} * \sqrt{\frac{RP * FP}{RP+FP}} \right]$$

$$\text{95\%-KI für den NPV: } \left[ NPV \pm 1,96 * \sqrt{\frac{NPV(1-NPV)}{T-}} \right] = \left[ \frac{RN}{FN+RN} \pm \frac{1,96}{FN+RN} * \sqrt{\frac{FN * RN}{FN+RN}} \right]$$

Abkürzungen: RP: richtig positiv, FP: falsch positiv; FN: falsch negativ,  
RN: richtig negativ,  
T+: RP+FP = Anzahl der positiven IT  
T-: FN+RN = Anzahl der negativen IT

Da der PPV und NPV Prävalenz abhängig sind und somit jeweils nur für das untersuchte Kollektiv gelten, wurde die Prävalenz je wie folgt berechnet und dokumentiert:

$$\text{Prävalenz: } \frac{RP + FN}{RP + FP + RN + FN}$$

Abkürzungen: RP: richtig positiv; FN: falsch negativ, RN: richtig negativ,  
FP: falsch positiv

Das 95%-Konfidenzintervall für die Prävalenz wurde wie folgt berechnet:

$$\text{95\%-KI für Prävalenz: } \left[ \text{PRÄVALENZ} \pm 1,96 * \sqrt{\frac{\text{PRÄVALENZ}(1-\text{PRÄVALENZ})}{T+}} \right]$$

Überlegungen bezüglich des optimalen Schwellenwerts der Schmerzreduktion und der daraus resultierenden Sensitivität und Spezifität des Ischämietests wurden mit Hilfe von Receiver Operating Characteristic (ROC)-Kurven durchgeführt. Für die Erstellung dieser Kurven wurden verschiedene Schwellenwerte festgelegt und aus einer 4-Felder-Tafel die jeweils daraus resultierende Sensitivität und Spezifität zur Beurteilung der Güte des Testes berechnet. Die Ergebnisse wurden graphisch dargestellt: Dabei wurde die Sensitivität auf der Ordinate und 1-Spezifität (die sog. false positive rate) auf der Abszisse eingetragen.

Da es sich um eine retrospektive Arbeit handelt, dienen die im Folgenden dargestellten Ergebnisse der Hypothesenbildung.

Die Daten wurden mit Hilfe von Microsoft Excel für Windows Version 2010 und IBM SPSS Statistics 21 für Windows ausgewertet.

Der Häufigkeitsvergleich der nominalskalierten Daten zwischen den Gruppen (Geschlecht, betroffene Extremität...) wurde mit dem Fisher's Exact Test durchgeführt, um auch bei kleinen Fallzahlen zuverlässige Werte zu erhalten. Für die intervallskalierten Daten wurde der unabhängige T-Test verwendet. Die den jeweiligen Tests zugeordneten Irrtumswahrscheinlichkeiten wurden auf 5% festgelegt, was bedeutet, dass p-Werte unter 0.05 als statistisch signifikant angesehen werden.

Eine statistische Beratung erfolgte durch Dipl. Stat. Manfred Olschewski vom Institut für Medizinische Biometrie und Medizinische Informatik der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg.

## 4. ERGEBNISSE

### 4.1. Patientencharakteristika

Die klinischen Charakteristika der 78 eingeschlossenen Patienten sind in Tabelle 4.1.a. aufgeführt:

Klinische Charakteristika	N (SD)
Durchschnittliches Alter in Jahren (SD)	49,1 (15,9)
Weibliches Geschlecht n (%)	49 (62,8)
Beschwerdedauer in Monaten (SD)	20,4 (42,1)

Tab. 4.1: Klinische Charakteristika (SD=Standardabweichung)

Die Altersspanne lag zwischen 14,8 und 75,7 Jahren und die Beschwerdedauer variierte zwischen akut aufgetretenen Beschwerden und einer Symptombdauer von 25 Jahren.

Die Häufigkeit der betroffenen Extremitäten war wie folgt verteilt:

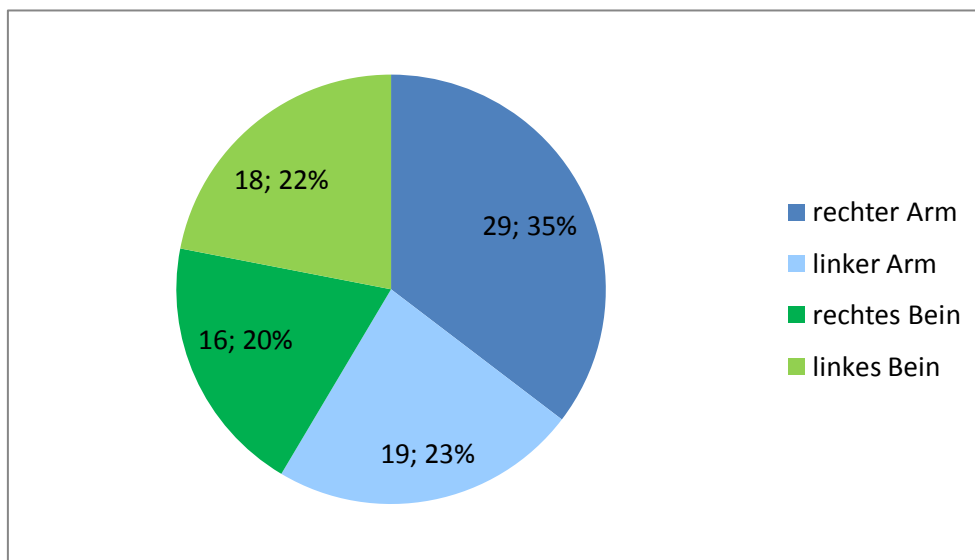


Abb. 4.1: Häufigkeitsverteilung der symptomatischen Extremitäten

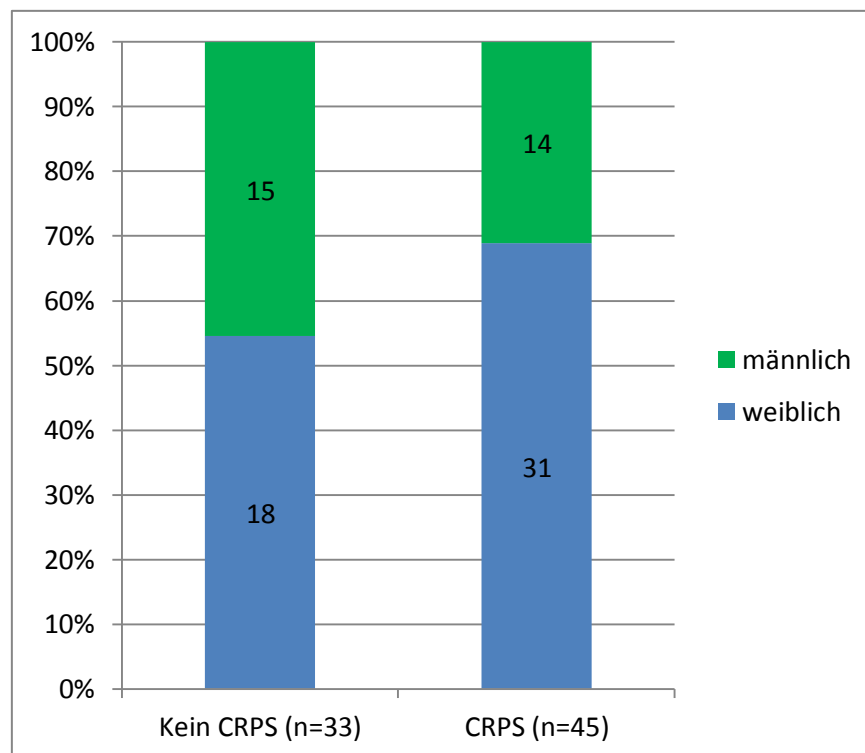
Addiert ergibt sich hier die Summe 82, was sich bei 78 Patienten dadurch erklärt, dass bei drei Patienten mehr als eine Extremität betroffen war (zweimal 2, einmal 3 Extremitäten). Der IT wurde hier an der oberen Extremität durchgeführt und war jeweils negativ und in Zusammenschau mit der Klinik wurde die Diagnose eines CRPS jeweils nicht gestellt.



Die nicht eingeschlossenen Patienten unterschieden sich bezüglich der oben genannten Grundcharakteristika (Alter, Geschlecht, Beschwerdedauer) nicht signifikant vom untersuchten Kollektiv.

Bei 50 (64,1%) der Patienten ließ sich in der Anamnese ein Trauma der betroffenen Extremität eruieren, bei 16 (20,5%) Fällen fanden sich keine Hinweise auf ein auslösendes Ereignis und in 12 (15,4%) Patientenakten fehlten die Angaben zu diesem Parameter.

Insgesamt bestätigte sich bei 45 (57,7%) Patienten der Verdacht auf ein CRPS, bei 33 (42,3%) kam man zu einer anderen klinischen Abschlussdiagnose (siehe Methodik).



**Abb. 4.2: Geschlechterverhältnis der Patienten mit und ohne CRPS**

Es zeigt sich hier, dass wie in der Literatur beschrieben, Frauen häufiger an einem CRPS erkranken; in dieser Studie zeigte sich ein nicht signifikanter Trend ( $p=0,239$ ).

Bei den 45 Patienten mit CRPS waren die Gruppen der verschiedenen Stadien nach Bonica etwa gleich häufig vertreten.

Stadium	Anzahl (n=45)	IT +	IT -
Stadium I	17 (37,8%)	8 (47,1%)	9 (52,9%)
Stadium II	13 (28,9%)	4 (30,8%)	9 (69,2%)
Stadium III	15 (33,3%)	10 (66,7%)	5 (33,3%)

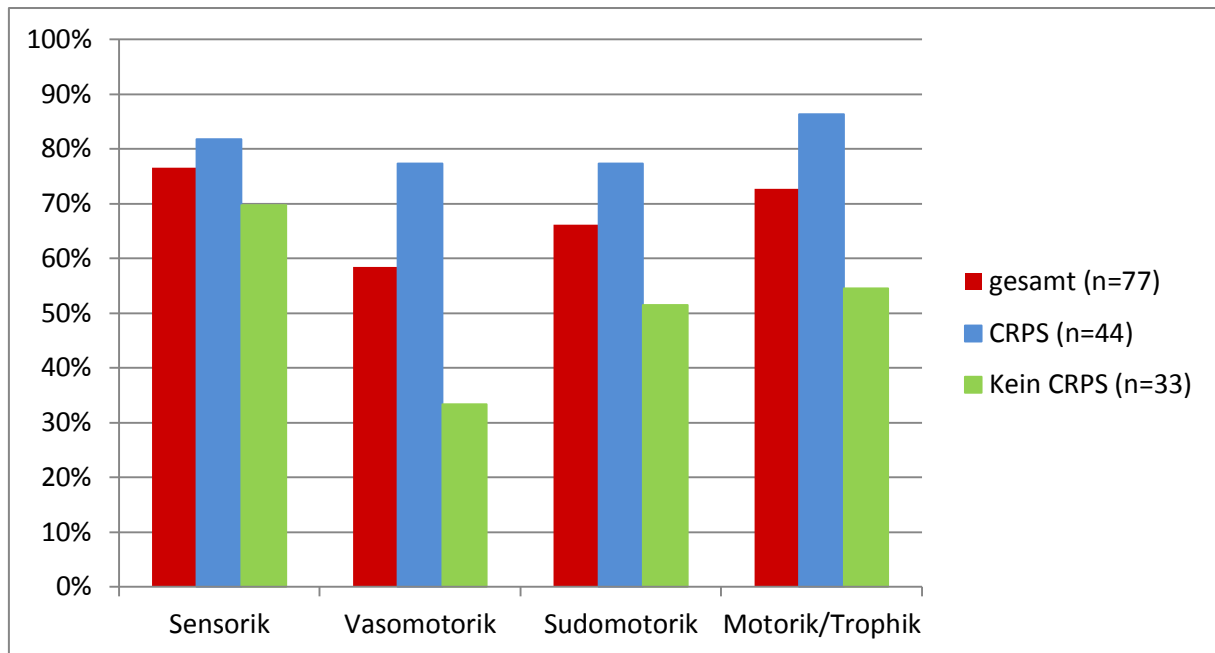
Tab. 4.2: Stadieneinteilung nach Bonica

#### 4.2. Budapest-Kriterien

Bei den Budapest-Kriterien zur Diagnostik des CRPS wird zwischen den subjektiv vom Patienten beschriebenen Symptomen und den objektiv erfassbaren Befunden differenziert.

Symptom	Gesamt (n=77)	CRPS (n=44)	Kein CRPS (n=33)	p-Wert
Hyperästhesie, Hyperalgesie u./o. Allodynie	59 (76,6%)	36 (81,8%)	23 (69,7%)	0.2789
Temperaturunterschied, Farbveränderungen u./o. Farbasymmetrien der Haut	45 (58,4%)	34 (77,3%)	11 (33,3%)	<b>&lt;0,001</b>
Ödeme, Schweißveränderungen u./o. Schweißasymmetrien	51 (66,2%)	34 (77,3%)	17 (51,5%)	<b>0.0279</b>
Verminderte Beweglichkeit, Schwäche, Tremor, Dystonie u./o. trophische Veränderungen (Haare, Haut, Nägel)	56 (72,7%)	38 (86,4%)	18 (54,5%)	<b>0.0037</b>

Tab. 4.3: Symptomhäufigkeit bei verschiedenen Patientenuntergruppen



**Abb. 4.3: Graphische Darstellung der Häufigkeitsverteilung verschiedener Symptome**

Die geringeren Fallzahlen sind durch fehlende Daten bei einzelnen Patienten bedingt, so dass diese Fälle für spezifische Unterpunkte nicht ausgewertet wurden. Bis 2007 wurden die Symptome und Befunde aus den Arztbriefen entnommen, danach lag das strukturierte Laborprotokoll vor (Anhang 8.3).

Die durchgängig höheren Häufigkeiten der Symptome beim CRPS spiegeln die Bedeutung der Budapest-Kriterien zur Diagnostik wieder: Wurde als Abschlussdiagnose ein CRPS diagnostiziert, sind die typischen Symptome auch häufiger dokumentiert. Hier wird für Veränderungen der Vasomotorik, Sudomotorik und Motorik/Trophik das Signifikanzniveau erreicht.

Nach den Budapest-Kriterien müssen für die CRPS-Diagnostik aus mindestens drei der vier Symptomkategorien Beschwerden berichtet werden. Dies stellt sich zwischen der CRPS- und Nicht-CRPS-Gruppe wie folgt dar:

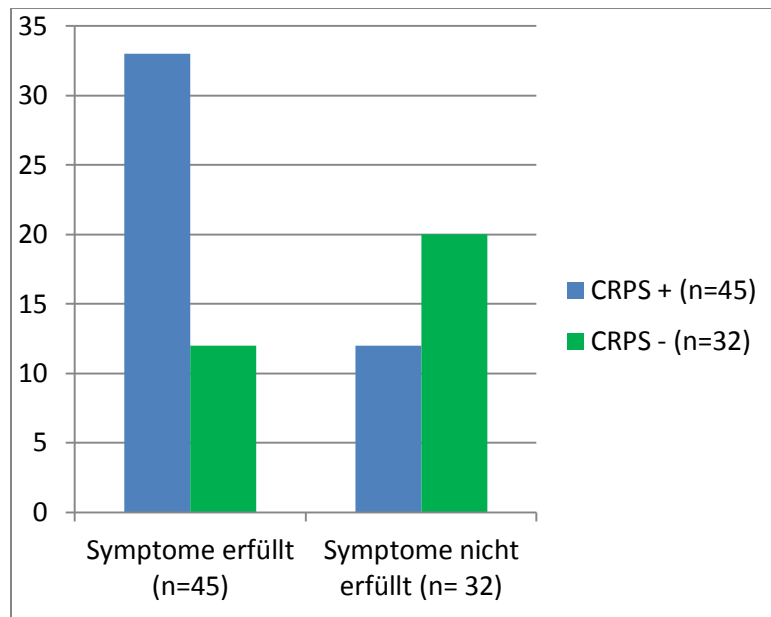


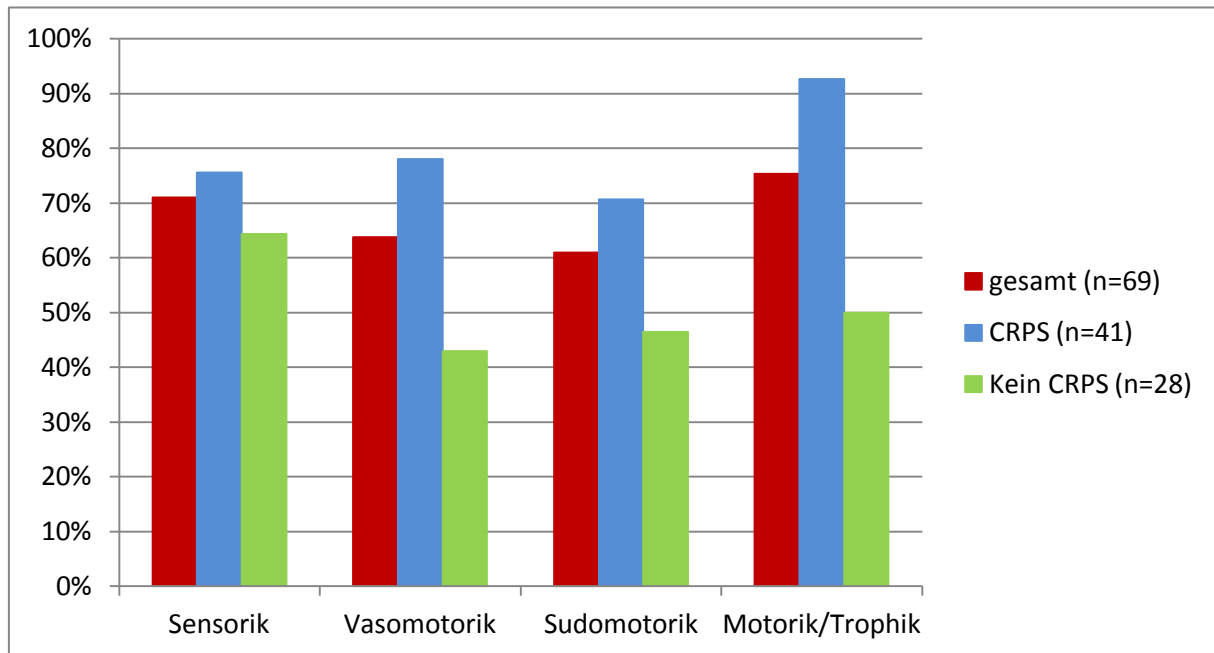
Abb. 4.4: Budapest-Kriterien: Symptomatik

Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen ist statistisch signifikant ( $p < 0,05$ ).

In die Budapest-Diagnosekriterien fließen neben den Symptomen, die ein Patient angibt, auch die objektiv erhältlichen Befunde mit ein. Hier ergibt sich in der Auswertung folgendes Ergebnis:

Befund	Gesamt (n=69)	CRPS (n=41)	Kein CRPS (n=28)	p-Wert
Hyperästhesie, Hyperalgesie u./o. Allodynie	49 (71%)	31 (75,6%)	18 (64,3%)	0.4185
Temperaturunterschied, Farbveränderungen u./o. Farbasymmetrien der Haut	44 (63,8%)	32 (78%)	12 (42,9%)	<b>0.0047</b>
Ödeme, Schweißveränderungen u./o. Schweißasymmetrien	42 (60,9%)	29 (70,7%)	13 (46,4%)	<b>0.0493</b>
Verminderte Beweglichkeit, Schwäche, Tremor, Dystonie u./o. trophische Veränderungen (Haare, Haut, Nägel)	52 (75,4%)	38(92,7%)	14 (50%)	<b>0.0001</b>

Tab. 4.4: Befundhäufigkeit bei verschiedenen Patientenuntergruppen



**Abb. 4.5: Graphische Darstellung der Häufigkeitsverteilung verschiedener Befunde**

Die Budapest-Kriterien haben große Bedeutung zur klinischen Diagnosestellung des CRPS. Somit sind auch bei den objektiv erhobenen Befunden die typischen Veränderungen häufiger. Die Unterschiede zwischen den Patientengruppen sind auch hier bis auf die Sensorik signifikant.

Bei den Befunden sollen aus mindestens zwei der vier Kategorien Befunde nach den Budapest-Kriterien objektivierbar sein, d.h. zum Untersuchungszeitpunkt vorliegend im Gegensatz zu den Symptomen, von denen ein Patient berichten kann, die jedoch zum Zeitpunkt der Konsultation nicht erhebbar sind. Dies stellt sich zwischen der CRPS- und nicht-CRPS-Gruppe wie folgt dar:

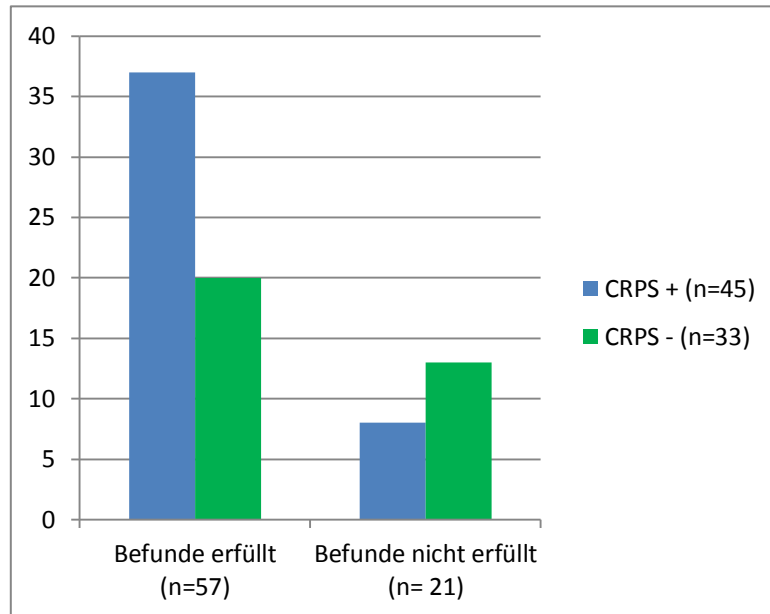


Abb. 4.6: Budapest-Kriterien: Befunde

Hier wird das Signifikanzniveau knapp noch erreicht ( $p=0,0414$ ).

Das Leitsymptom des CRPS stellt der Schmerz dar: Für die Diagnostik wird dieses Symptom besonders qualitativ bewertet:

Symptomatik	gesamt (n=78)	CRPS (n=45)	Kein CRPS (n=33)	p-Wert
Kontinuierliche Schmerzen	67 (85,9%)	40 (88,9%)	27 (81,8%)	0,5128
Symptomatik	gesamt (n=62)	CRPS (n=37)	Kein CRPS (n=25)	p-Wert
Brennende Schmerzen	34 (54,8%)	22 (59,5%)	12 (48%)	0,4405
Schmerzen durch Bewegung provozierbar	40 (64,5%)	20 (54,1%)	20 (80%)	0,0575
Einschießende Schmerzattacken	36 (58,1%)	23 (62,2%)	13 (52%)	0,4455
Orthostatische Verstärkung der Schmerzen	19 (30,6%)	13 (35,1%)	6 (24%)	0,41

Tab. 4.5: Schmerzcharakteristika

Das Vorliegen kontinuierlicher Schmerzen, die nicht durch das auslösende Ereignis erklärbar sind, ist das Hauptkriterium, um die Differentialdiagnose eines CRPS in Erwägung zu ziehen. Die anderen Charakteristika des Schmerzes sind ebenfalls in beiden Gruppen etwa gleich häufig, sodass kein Signifikanzniveau erreicht wird.

Betrachtet man das Gesamtergebnis der Budapest-Kriterien zwischen den beiden Gruppen, sieht das Ergebnis wie folgt aus:

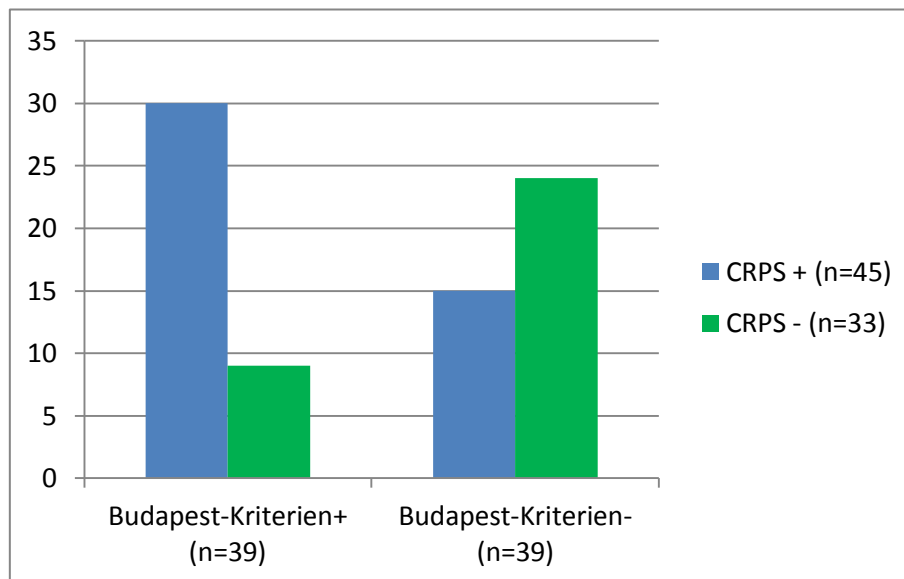
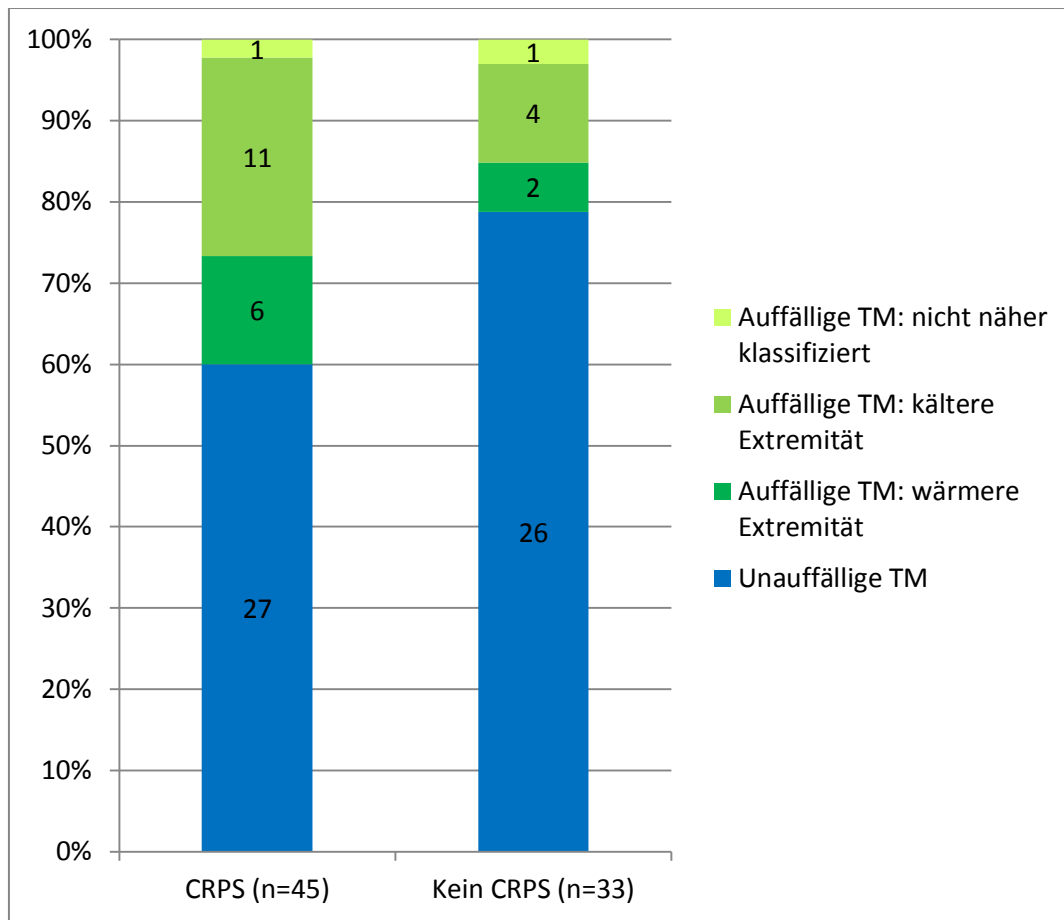


Abb. 4.7: Budapest-Kriterien gesamt

Mit einem p-Wert von 0.0012 ist der Unterschied zwischen den beiden Gruppen klar signifikant.

### 4.3. Apparative Diagnostik

Bei allen in dieser Studie eingeschlossenen Patienten wurde eine Temperaturmessung der betroffenen Extremität im Vergleich mit der Gegenseite durchgeführt. Dabei wurden Temperaturunterschiede von  $\geq 1,5^{\circ}\text{C}$  als positiv gewertet. Insgesamt war die Messung bei 53 (67,9%) unauffällig und bei 25 (32,1%) Patienten pathologisch.



**Abb. 4.8: Temperaturmessung (TM)**

Bei den CRPS Patienten wiesen 18 (40%) eine auffällige Temperaturmessung auf, wovon bei 33,3% die betroffene Extremität wärmer und in 61,1% kälter als die Gegenseite war. Bei den Nicht-CRPS-Fällen, war in 7 (21,2%) Fällen die Temperaturmessung pathologisch, in 28,6% überwärmt und in 57,1% kühler. Jeweils bei einem Patienten pro Gruppe war nur das Ergebnis einer positiven Messung dokumentiert. Der Unterschied zwischen den Gruppen ist statistisch nicht signifikant. Die Sensitivität der Temperaturmessung liegt in dieser Studie somit bei 40% (95%-KI: 25,7-54,3%), die Spezifität bei 78,9% (95%-KI: 64,8-92,7%), der PPV bei 72% (95%-KI: 54,4-89,6%) und der NPV bei 49,1% (95%-KI: 35,6-62,5%) bei einer Studienprävalenz des CRPS von 57,7% (95%-KI: 46,7-68,7%).

Weitere diagnostische Tests, die fallabhängig im Neurovegetativen Labor durchgeführt wurden, sind QSART bei 15 (19,2%), SSR bei 6 (7,7%) und Temperaturstimulationstest bei 15 (19,2%) Patienten. Somit ließ sich gesamthaft bei 23 (29,5%) Patienten mindestens ein weiterer neurovegetativer Befund auswerten.

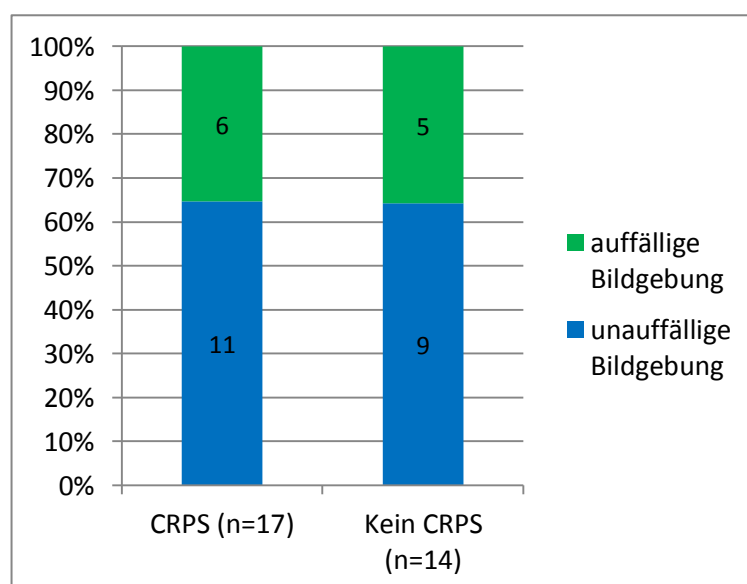


Laborbefund	CRPS (n=12)	Kein CRPS (n=11)
Auffällig	5 (41,7%)	6 (54,5%)
Unauffällig	6 (50%)	5 (45,5%)
Nicht beurteilbar	1 (8,3%)	0

**Tab. 4.6: Häufigkeit und Ergebnisse verschiedener Labortests (QSART; SSR, Temperaturstimulationstest)**

Die Fallzahl der Untersuchungen ist sehr klein. Die Sensitivität und Spezifität liegen hier jeweils genau gleich bei 45,5% (95%-KI: 16-74,9%); ebenso PPV und NPV bei 45,5% (95%-KI: 16-74,9%) bei einer Prävalenz von 50% (95%-KI: 29,1-70,9%).

In der bildgebenden Diagnostik im Rahmen der CRPS-Abklärung wurden folgende Methoden angewandt: Konventionelle Röntgenaufnahmen in 17 (21,8%), 3-Phasen-Skelett-Szintigraphie in 13 (16,6%), MRT in 12 (15,6%) und Thermokamera in 9 (11,5%) Fällen. Insgesamt erhielten 31 (39,7%) der Patienten mindestens eine Form der Bildgebung. Hiervon diagnostizierte man in 17 (54,8%) Fällen ein CRPS und bei 14 (45,2%) Patienten kam man zu einer anderen Diagnose. Die Sensitivität der Bildgebung beträgt 35,3% (95%-KI: 12,6-58%), die Spezifität 64,3% (95%-KI: 39,2-89,4%), der PPV 54,5% (95%-KI: 25,1-84%) und der NPV bei 45% (95%-KI: 23,2-66,8%) bei einer Prävalenz von 54,8% (95%-KI: 37,3-72,4%). Die p-Werte für die Gruppenunterschiede zwischen CRPS und Nicht-CRPS-Patienten sind sowohl bei der bildgebenden als auch bei der Labordiagnostik statistisch nicht signifikant.

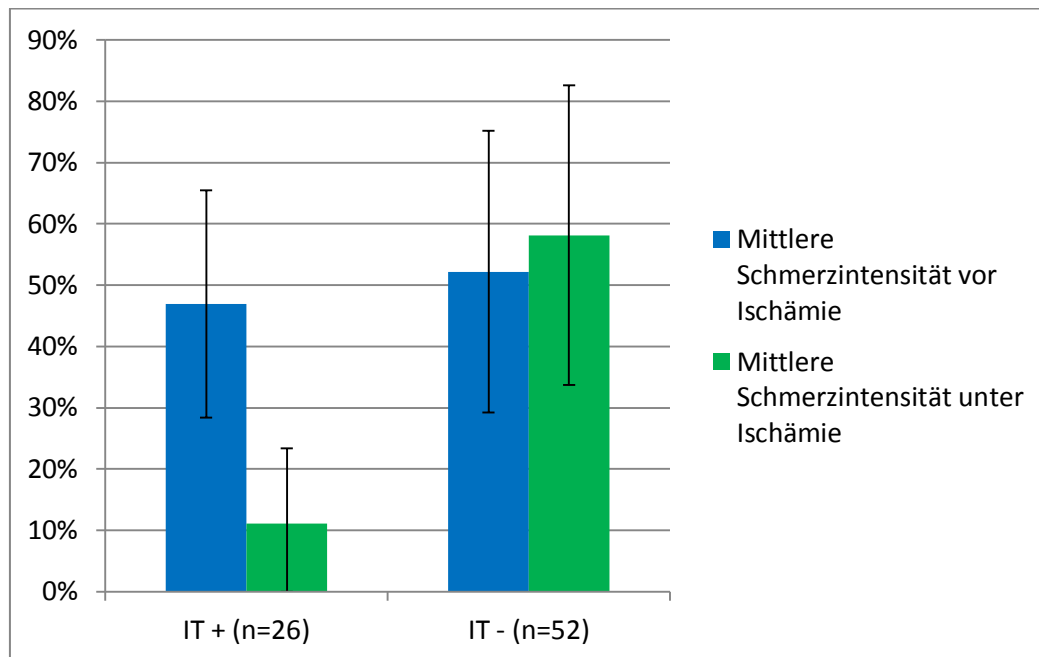


**Abb. 4.9: Wertigkeit der Bildgebung**

#### 4.4. Der Ischämietest

##### 4.4.1. Ergebnisbeschreibung

Im Rahmen dieser Studie wurden 78 IT ausgewertet, von denen 26 (33,3%) positiv und 52 (66,7%) negativ ausfielen.

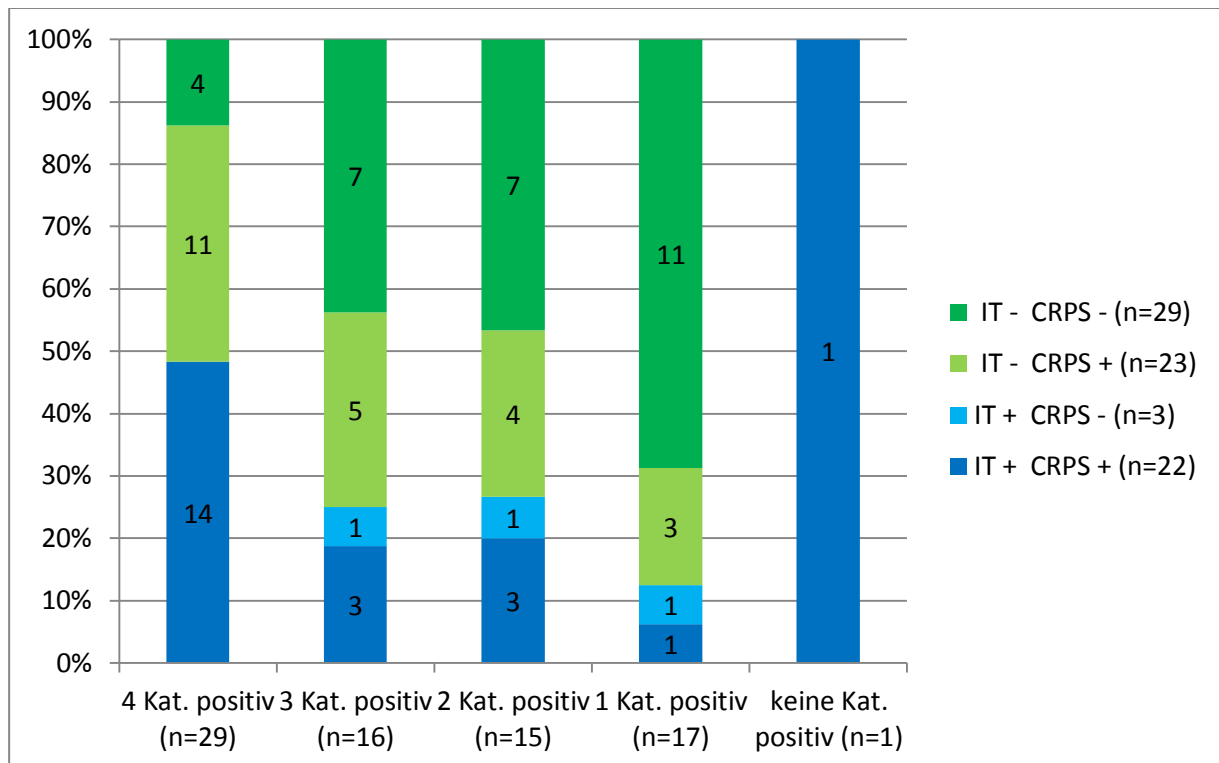


**Abb. 4.10: Mittlere Schmerzintensität mithilfe der numerischen Analogskala erhoben beim Ischämietest**

Standardabweichungen sind mit angegeben

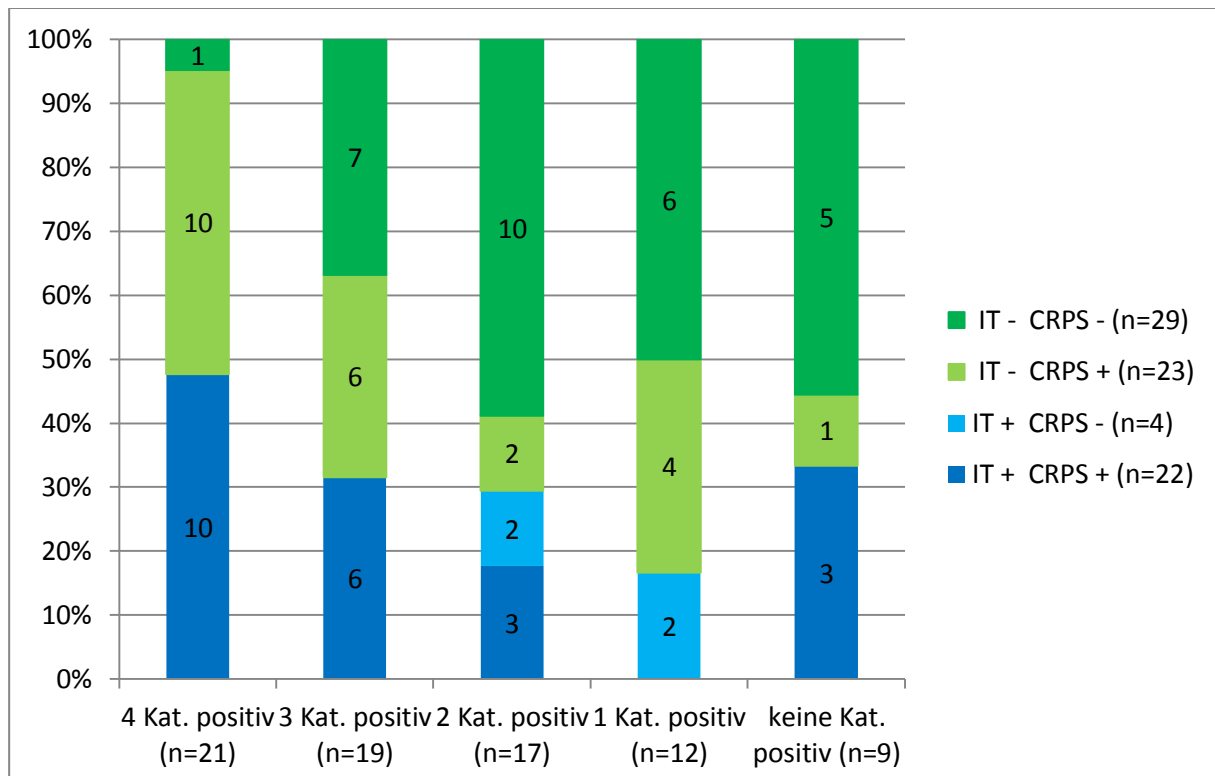
Wie bereits in der Einleitung erwähnt, wird ein IT als positiv bewertet, wenn es bei vorliegenden Ruheschmerzen unter Ischämie zu einer relativen Schmerzabnahme um  $\geq 50\%$  im Verhältnis zum Ausgangsschmerzniveau kommt. Absolut beträgt die mittlere Veränderung der Schmerzstärke bei positivem Ischämietest  $-35,8\%$  ( $\pm 19,2\%$ ) und  $+5,65\%$  ( $\pm 19,8\%$ ) bei negativem Ischämietest ( $p < 0,001$ ). Die mittlere relative Schmerzveränderung lag bei positivem IT bei  $-76,9\%$  ( $\pm 22,9\%$ ) und nahm bei negativem IT um  $24,5\%$  ( $\pm 60\%$ ) zu ( $p < 0,001$ ).

Die Budapest-Kriterien umfassen unter anderem die Ausprägung bestimmter Symptome und Befunde, deren (Nicht-) Vorhandensein die Diagnose eines CRPS stützen. Die folgenden Grafiken und Tabellen veranschaulichen, dass insgesamt erfüllte Budapest-Diagnosekriterien mit dem Testergebnis des Ischämietests korrelieren:



**Abb. 4.11: Korrelation des Ergebnisses des Ischämietests mit der Symptomausprägung nach den Budapest-Kriterien**

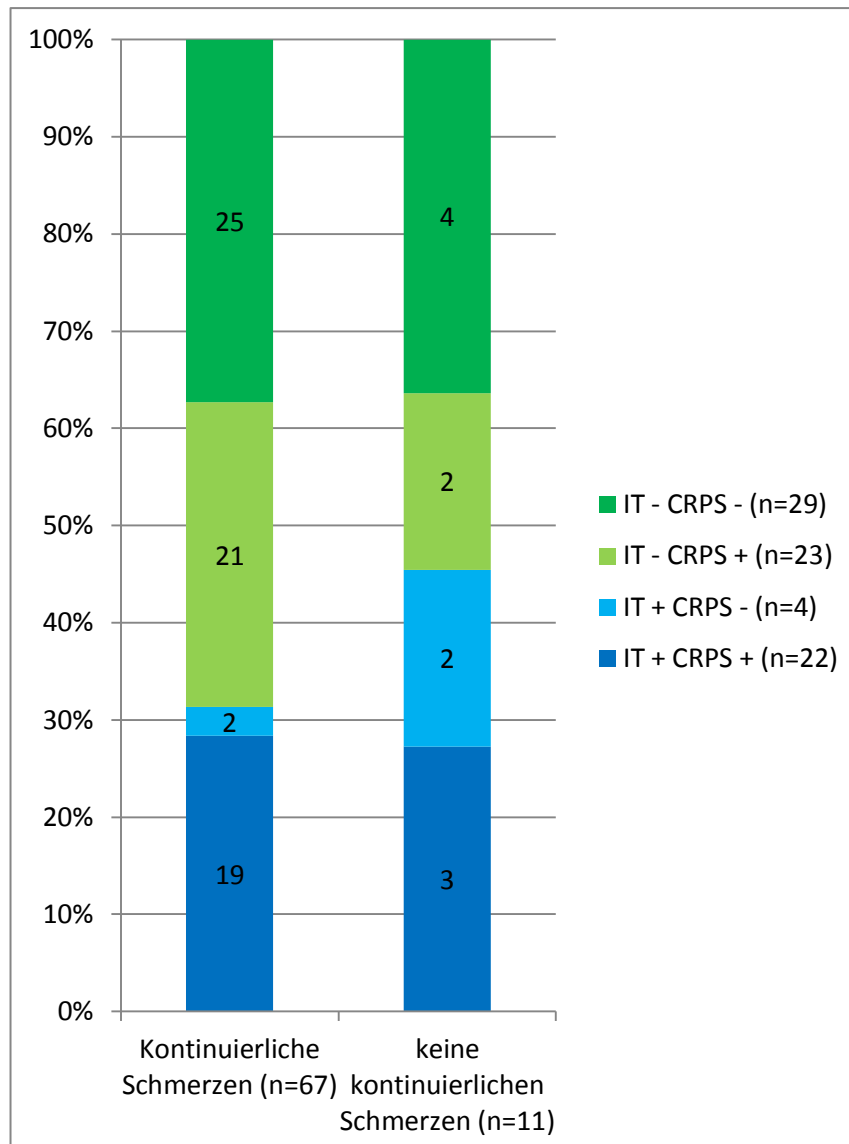
Bei den Patienten, die aus allen vier Kategorien der Budapest-Kriterien Symptome aufweisen, ist die Rate an positivem IT am größten. Hier liegt allerdings auch ein Einzelfall vor bei welchem bei atypischer Symptomatik (es liegen Symptome vor, die sich aber nicht den vier Symptomkategorien der Budapest-Kriterien zuordnen lassen,) mit jedoch positivem Ischämietest in der klinischen Abschlussdiagnose ein CRPS diagnostiziert wurde.



**Abb. 4.12: Korrelation des Ergebnisses des Ischämietests mit der Befundausprägung nach den Budapest-Kriterien**

Bei den Befunden zeigt sich noch deutlicher die Bedeutung der Budapest-Kriterien: Je mehr Kriterien erfüllt sind, desto größer die Wahrscheinlichkeit, dass ein CRPS diagnostiziert wird. Die Korrelation mit dem Ergebnis des IT hingegen ist deutlich geringer.

Wie bereits erwähnt stellen kontinuierliche Schmerzen das diagnostische Leitsymptom des CRPS dar. Allerdings finden sich hierauf bezogen keine relevanten Unterschiede in unserem Patientenkollektiv bezüglich eines Zusammenhangs mit dem Ergebnis des IT und dem Vorliegen eines CRPS.



**Abb. 4.13: Häufigkeit kontinuierlicher Schmerzen unter Berücksichtigung des Ischämietests und der Abschlussdiagnose**

Insgesamt erfüllen in diesem Studienkollektiv 39 (50%) der 78 Patienten die ersten drei Punkte der Budapest-Kriterien zur klinischen CRPS-Diagnose. Bei 30 (76,9%) von ihnen wurde ein CRPS diagnostiziert (16 IT+, 14 IT-). Neun (23,1%) Patienten erhielten eine andere Diagnose (1 IT+, 8 IT-), weil sie den vierten Punkt der Budapest-Kriterien, nämlich dass es keine andere Diagnose gibt, die die Beschwerden des Patienten besser erklären können, nicht erfüllten. Die alternativen Diagnosen lauteten: Karpaltunnelsyndrom (n=1), neuropathisches Schmerzsyndrom (n=2), neuralgische Schulteramyotrophie (n=1) und in fünf Fällen blieb die Diagnose offen, trotzdem wurde kein CRPS diagnostiziert.

#### 4.4.2. Sensitivität, Spezifität, PPV und NPV

Ziel dieser Studie ist die diagnostische Wertigkeit des Ischämietests zu evaluieren. Insgesamt flossen 78 Tests in unsere Auswertung ein. Davon waren 26 (33,3%) positiv und 52 (66,7%) negativ.

Ischämietest (n=78)	CRPS (n=45)	Kein CRPS (n=33)
positiv (n=26)	22 (28,2%)	4 (5,1%)
negativ (n=52)	23 (29,5%)	29 (37,2%)

Tab. 4.7: Vier-Felder-Tafel zur Berechnung der Sensitivität, Spezifität, PPV und NPV des Ischämietests

Mit Hilfe dieser Vier-Felder-Tafel lassen sich die Sensitivität, Spezifität, PPV und NPV des IT berechnen. Es ergibt sich eine **Sensitivität von 48,9%** (95%-KI: 34,3-63,5%) und eine **Spezifität von 87,9%** (95%-KI: 76,7-99%). Der **PPV beträgt 84,6%** (95%-KI: 70,7-98,5%) und der **NPV 55,8%** (95%-KI: 42,3-69,3%) bei einer hier vorliegenden **CRPS-Prävalenz von 57,7%** (95%-KI: 46,7-68,7%).

Nun wurden für verschiedene Untergruppen jeweils die Sensitivität, Spezifität, PPV und NPV berechnet:

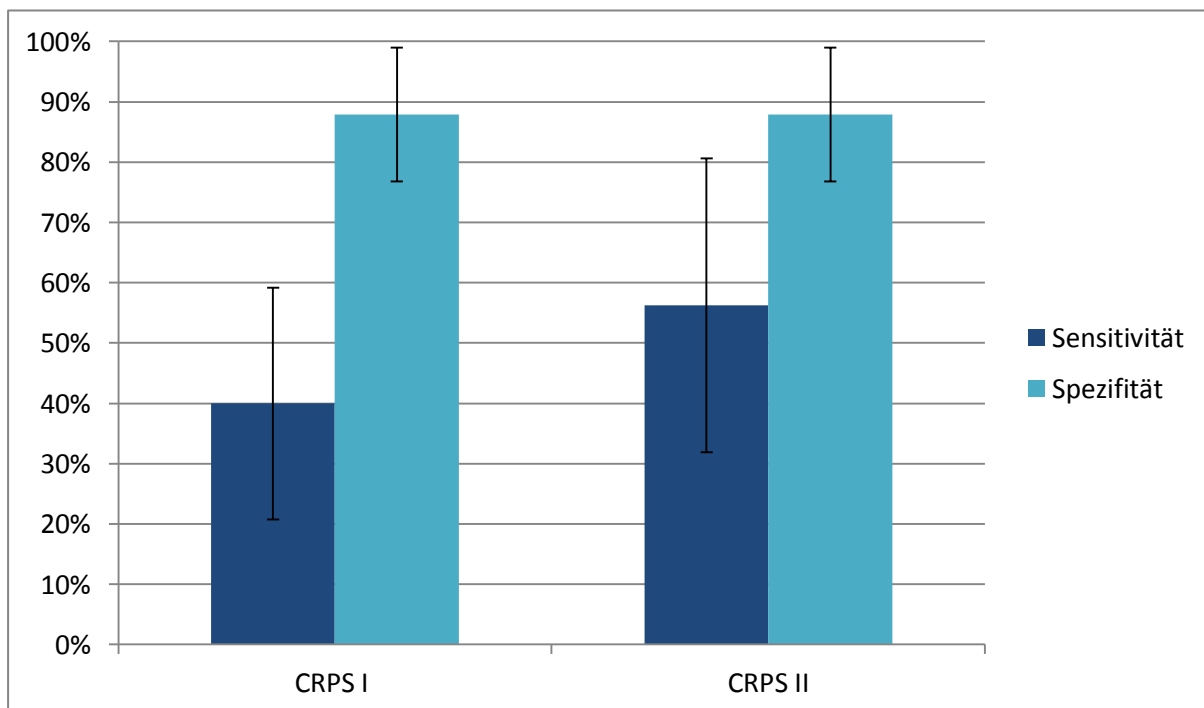
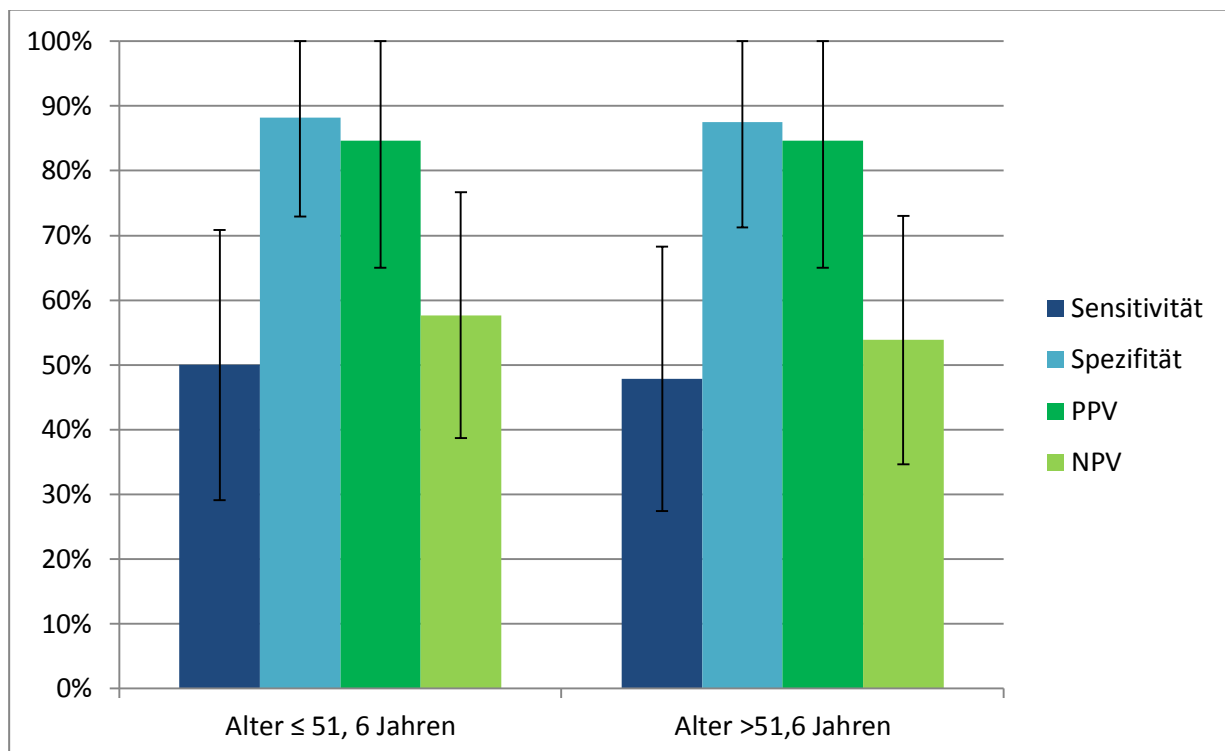


Abb. 4.14: Sensitivität und Spezifität des IT beim CRPS Typ I und II inkl. 95%-KI

Insgesamt waren 25 Studienteilnehmer an einem CRPS Typ I erkrankt und 16 an einem CRPS Typ II. Die Spezifität ist in beiden Fällen gleich, da jeweils die 33 nicht an einem CRPS erkrankten Patienten zur Berechnung herangezogen wurden. Durch die kleinen Fallzahlen sind die Konfidenzintervalle größer. Die Prävalenz des CRPS betrug beim CRPS Typ I 43,1% (95%-KI: 30,4-55,8%) und beim CRPS Typ II 32,7% (95%-KI: 19,5-45,8%). Hier ließen sich PPV und NPV nicht berechnen, da die Nicht-CRPS-Gruppen in beiden Fällen durch dieselbe Grundgesamtheit abgebildet werden.

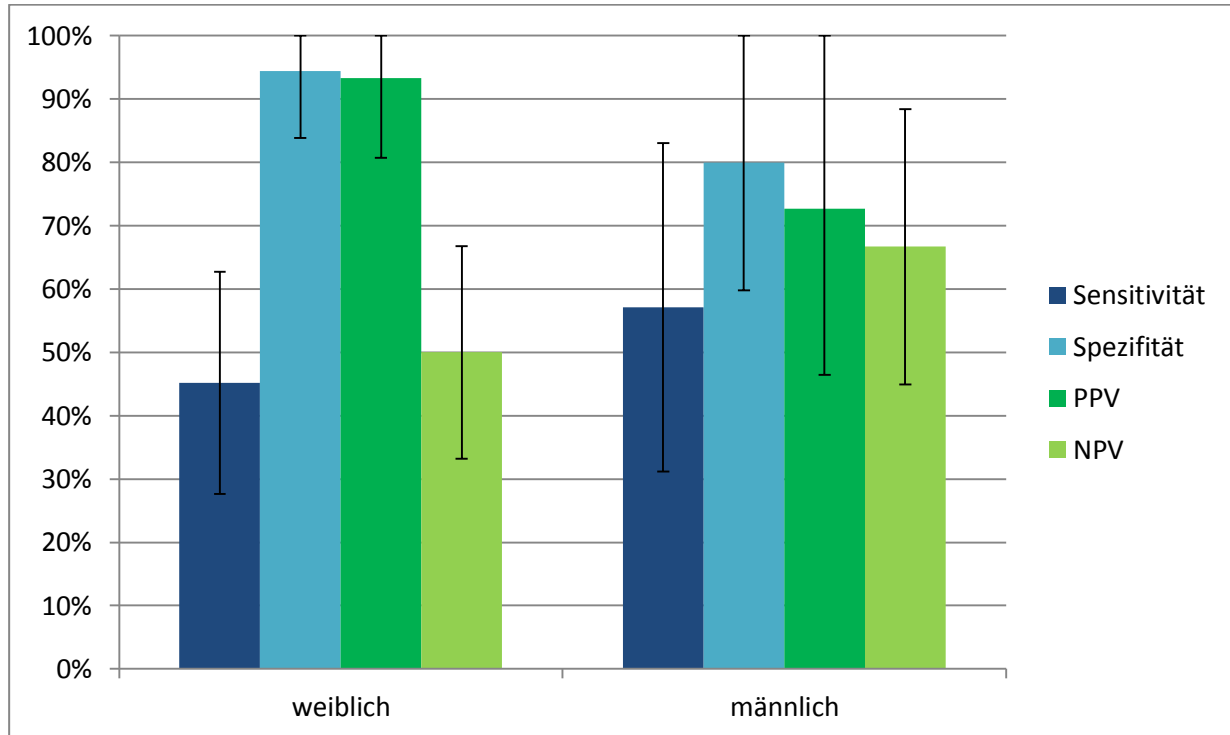


**Abb. 4.15: Sensitivität, Spezifität, PPV und NPV unter Berücksichtigung des Alters**  
Mediansplit bei 51,6 Jahren, d.h. die Gruppengröße beträgt je 39 Fälle

Bezüglich des Alters fand sich kein signifikanter Unterschied betreffend der Sensitivität und Spezifität des IT. Die Prävalenz lag in der Gruppe der jüngeren Patienten bei 56,4% (95%-KI: 40,8-72%), in der älteren Gruppe bei 59% (95%-KI: 43,5-74,4%). Der PPV ist in beiden Gruppen aufgrund exakt identischer Fallzahlen gleich groß.

Auch bei Beurteilung des Tests nach Geschlecht getrennt sind die Konfidenzintervalle sehr groß, sodass lediglich Tendenzen abgeleitet werden können: Bei den Männern ist die Sensitivität mit 57,1% gegenüber 45,2% bei den

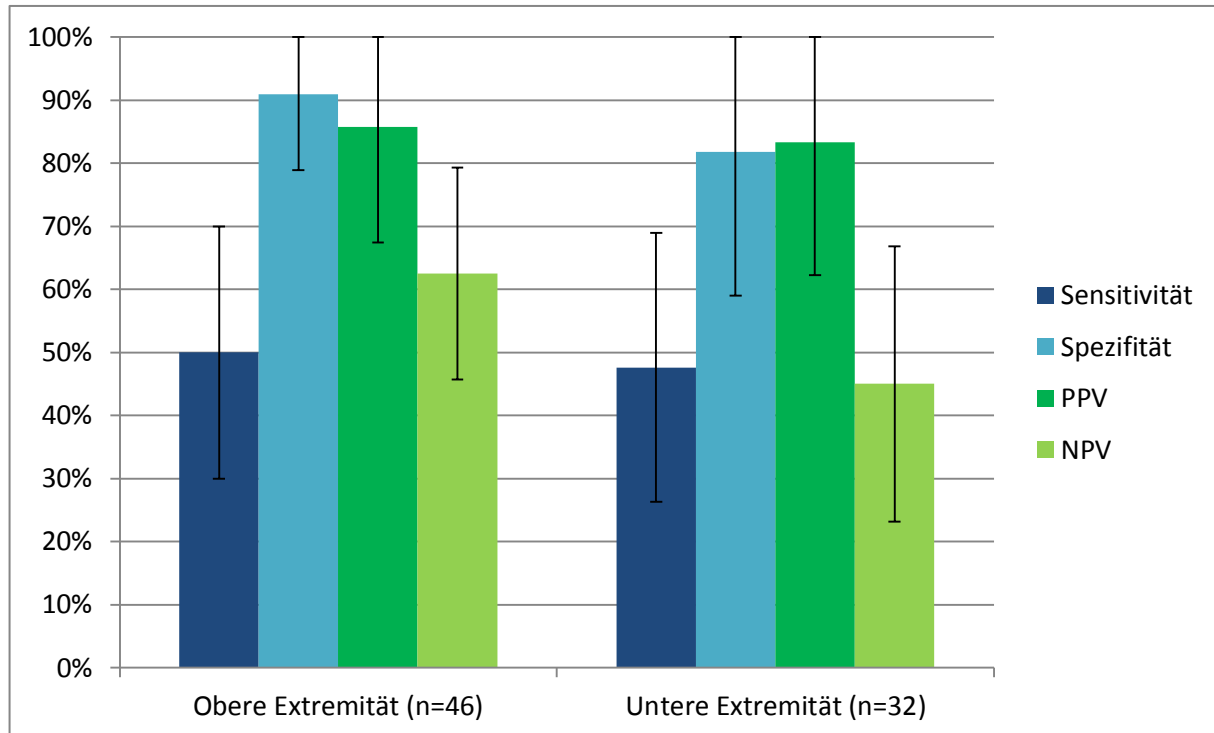
Frauen höher, die Spezifität und der PPV liegt hingegen bei den Frauen mit 94,4% bzw. 93,3% gegenüber 80% bzw. 72,7% bei den Männern höher. Die Unterschiede sind aber nicht signifikant.



**Abb. 4.16: Sensitivität, Spezifität, PPV und NPV unter Berücksichtigung des Geschlechts**  
49 weibliche und 29 männliche Patienten

Die Prävalenz war bei den Frauen mit 63,3% (95% KI: 50-76,8%) höher als bei den Männern mit einer Prävalenz von 48,3% (95% KI: 30,1-66,4%). Es handelt sich aber um einen nicht-signifikanten Unterschied.





**Abb. 4.17: Sensitivität, Spezifität, PPV und NPV unter Berücksichtigung der betroffenen Extremität**

Es ergibt sich kein signifikanter Unterschied von Sensitivität, Spezifität, PPV und NPV des IT zwischen oberer und unterer Extremität. Die Prävalenz lag an der oberen Extremität bei 52,2% (95%-KI: 37,7-66,6%) und an den unteren Gliedmaßen bei 65,6% (95%-KI: 49,2-82,1%).

Die diagnostische Wertigkeit des Ischämietests unter Berücksichtigung der Krankheitsdauer und Erkrankungsstadium:

Zeit	Sensitivität	95%-KI	Spezifität	95%-KI
≤6 Monate (n=41)	44%	24,5-63,5%	87,5%	71,3-100%
>6 Monate (n=37)	55%	33,2-76,8%	88,2%	72,9-100%
Stadium I (n=29)	47,1%	23,3-70,8%	91,7%	76-100%
Stadium II (n=18)	30,8%	5,7-55,9%	60%	17,1-100%
Stadium III (n=30)	66,7%	42,8-90,5%	93,3%	80,7-100%

**Tab. 4.8: Sensitivität und Spezifität des IT unter Berücksichtigung der Krankheitsdauer**

Zeit	PPV	95%-KI	NPV	95%-KI	Prävalenz	95%-KI
≤6 Monate (n=41)	84,6%	65-100%	50%	31,5-68,5%	61%	46-75,9%
>6 Monate (n=37)	84,6%	65-100%	62,5%	43,1-81,9%	54,1%	38-70,1%
Stadium I (n=29)	88,9%	68,4-100%	55%	33,2-76,8%	58,6%	40,7-76,5%
Stadium II (n=18)	66,7%	28,9-100%	25%	0,5-49,4%	72,2%	51,5-92,9%
Stadium III (n=30)	90,9%	73,9-100%	73,7%	53,9-93,5%	50%	32,1-67,9%

Tab. 4.9: PPV und NPV des IT unter Berücksichtigung der Krankheitsdauer

Bei der Stadieneinteilung nach Bonica erfolgte der Vergleich unter Berücksichtigung der entsprechenden Beschwerdedauer der Patienten, bei denen man zu einer anderen Abschlussdiagnose kam. Hier bestehen bei längerer Krankheitsdauer eine tendenziell bessere Sensitivität und ein verbesserter PPV bei gleichbleibender Spezifität. Die Unterschiede sind nicht signifikant.

Unter Berücksichtigung des Auslösers weist der Ischämietest bei den Patienten mit atraumatischer Genese oder unbekanntem Auslöser eine gering höhere Sensitivität und einen höheren NPV auf, allerdings ist der Unterschied nicht signifikant. Hier wurden auch die Fälle, bei denen kein CRPS diagnostiziert wurde, in zwei Gruppen getrennt, je nach dem, ob ein Trauma in der Vorgeschichte eruiert war oder nicht. Die Prävalenz lag bei 68% (95%-KI: 55,1-80,9%) bei den Patienten, bei denen ein Trauma in der Vorgeschichte eruiert war, vs. einer Prävalenz von 39,3% (95%-KI: 21,2-57,4%) bei dem Kollektiv ohne auslösendes Ereignis in der Anamnese.

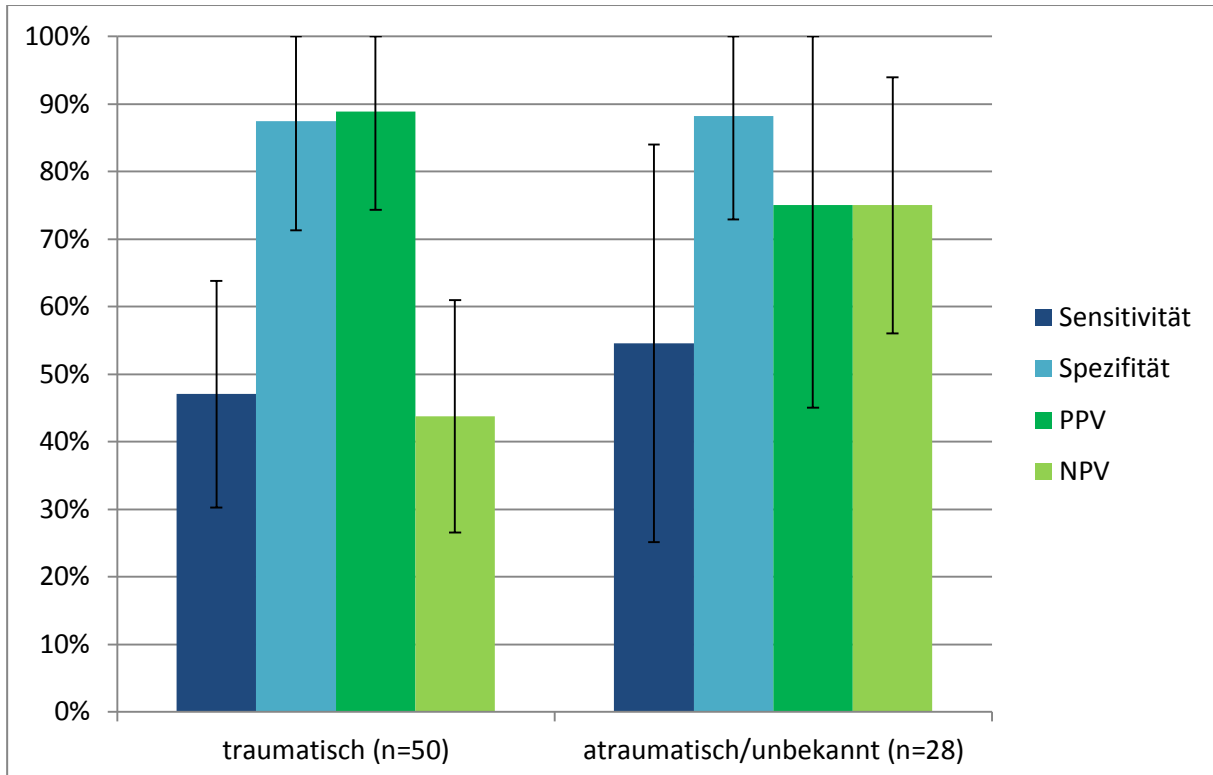


Abb. 4.18: Sensitivität, Spezifität, PPV und NPV unter Berücksichtigung der Genese

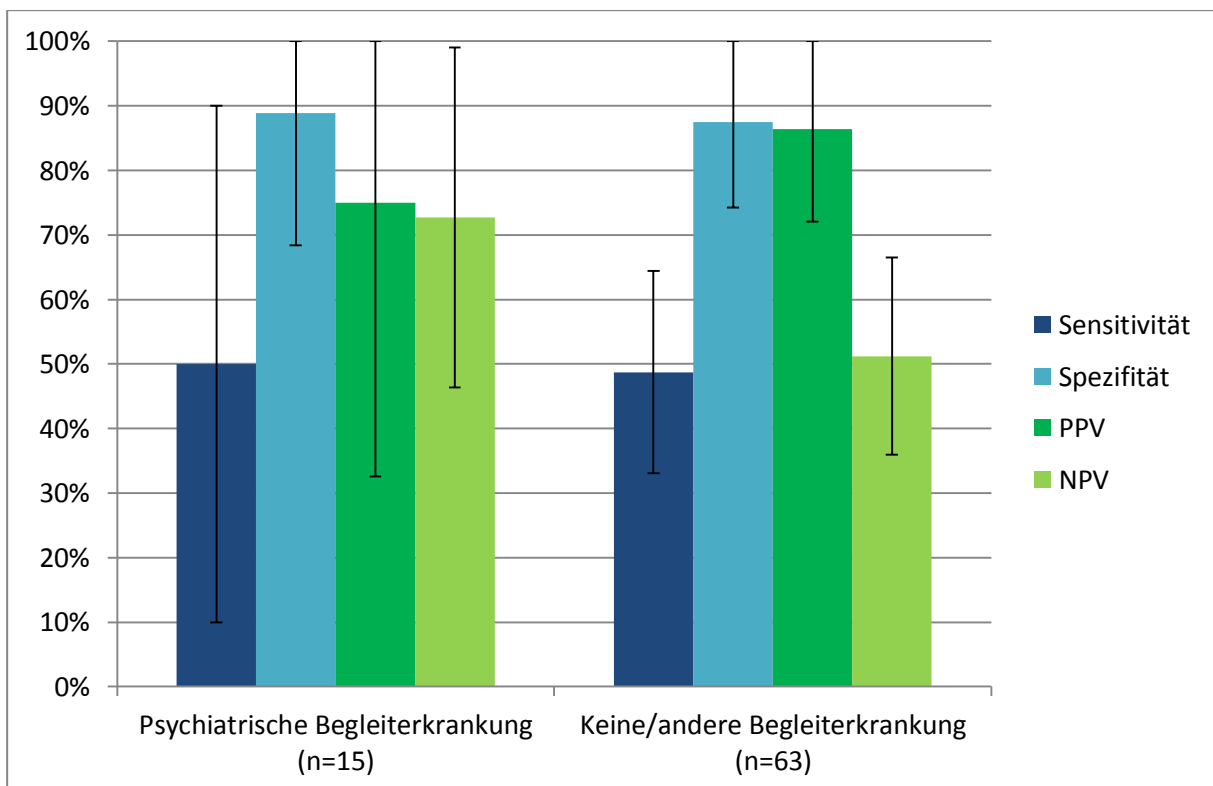
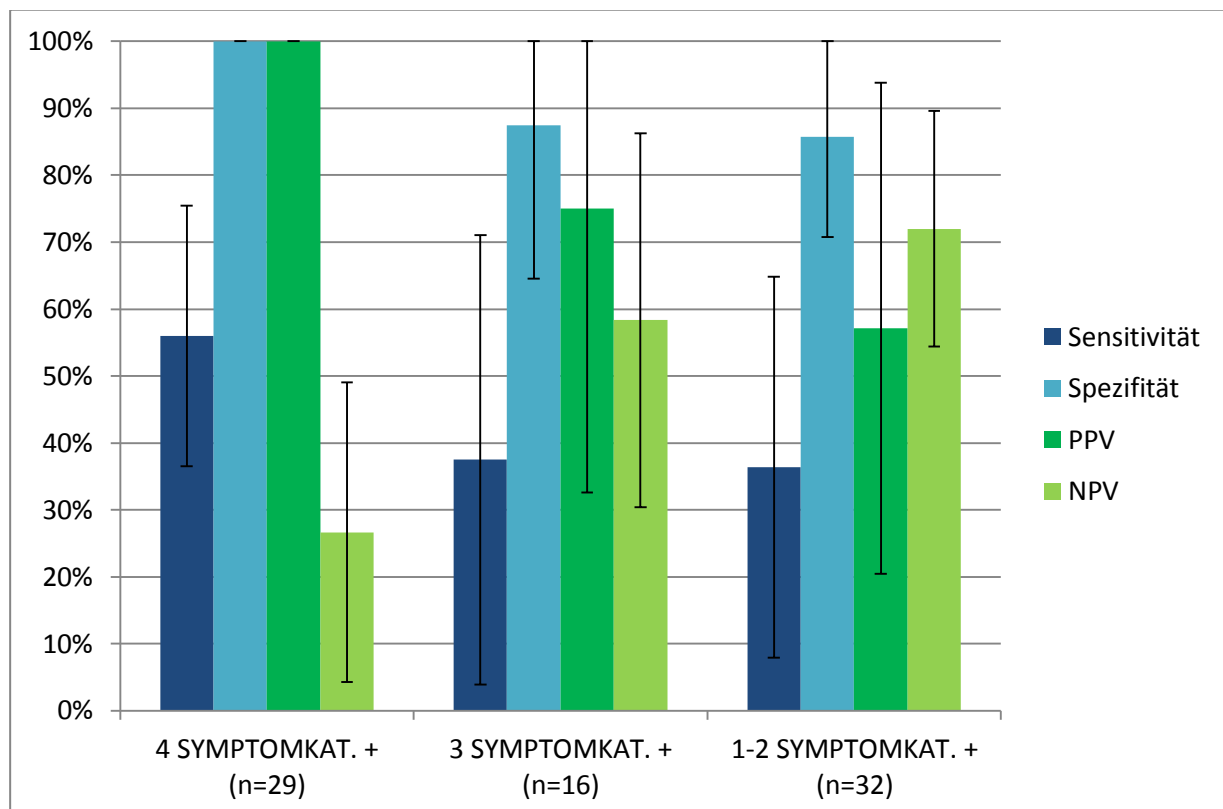
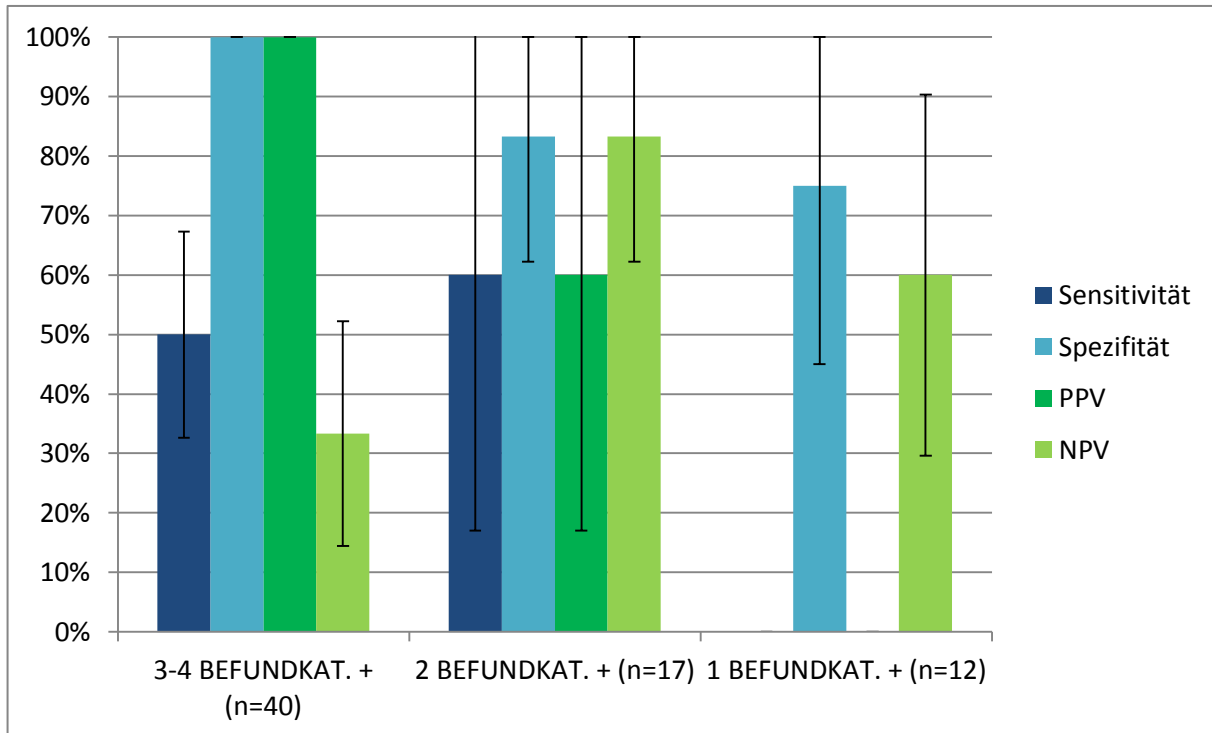


Abb. 4.19: Diagnostische Wertigkeit des IT unter Berücksichtigung des Vorliegens von Vorerkrankungen

Ebenfalls haben das Vorliegen- bzw. das Fehlen von psychiatrischen Erkrankungen keinen relevanten Einfluss auf Sensitivität, Spezifität, PPV und NPV des IT. Die Prävalenz ist bei der Gruppe der Patienten mit psychiatrischen Begleiterkrankungen geringer (40%; 95%-KI: 15,2-64,8%) als in der Gruppe ohne weitere Krankheiten oder mit rein somatischen Begleiterkrankungen (61,9%; 95%-KI: 49,9-73,9%). Für die klinische Diagnose eines CRPS sollten nach der IASP aus mindestens drei der vier Kategorien der Budapest- Kriterien Symptome vorliegen. Die diagnostische Wertigkeit des Ischämietests stellt sich dann wie folgt dar:



**Abb. 4.20: Sensitivität, Spezifität, PPV und NPV des Ischämietests unter Berücksichtigung der Budapest-Kriterien (Symptome)**

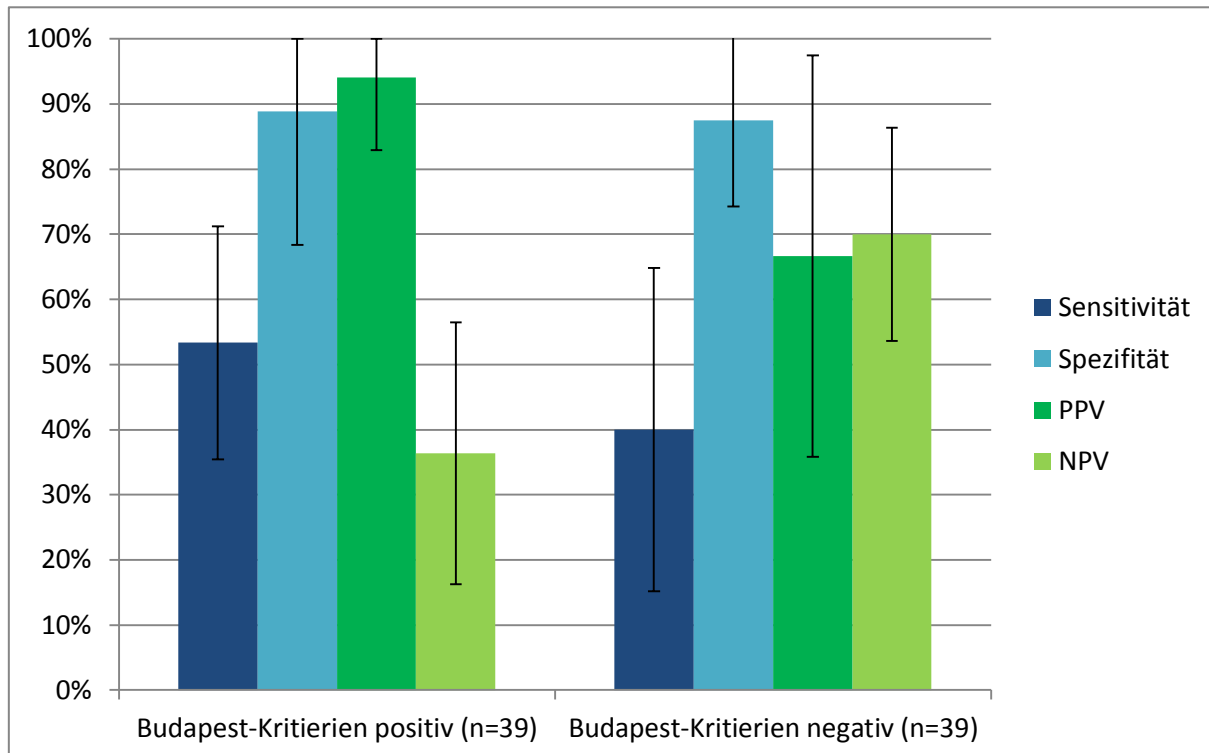


**Abb. 4.21: Sensitivität, Spezifität, PP und NPV des Ischämietests unter Berücksichtigung der Budapest-Kriterien (Befunde)**

Hier zeigt sich die Korrelation der Budapest-Kriterien als Diagnostikum. Diese fordern bei den Befunden, dass aus zwei Kategorien Beschwerden objektiv erfassbar sind. Dies geht auch mit der höchsten Sensitivität einher, allerdings bei sehr großem Konfidenzintervall. Passend hierzu spiegeln dies auch die Prävalenzen wieder:

	Prävalenz	95%-KI
4 Symptomkategorien positiv (n=29)	86,2%	73,7-98,8%
3 Symptomkategorien positiv (n=16)	50,0%	25,5-74,5%
1-2 Symptomkategorien positiv (n=32)	34,4%	17,9-50,8%
3-4 Befundkategorien positiv (n=40)	80,0%	67,6-92,4%
2 Befundkategorien positiv (n=17)	29,4%	7,8-51,1%
1 Befundkategorie positiv (n=12)	33,3%	5,4-89,6%

**Tab. 4.10: Prävalenzen des CRPS je nach Symptom-, Befundausprägung nach den Budapest-Kriterien**



**Abb. 4.22: Sensitivität, Spezifität, PPV und NPV des Ischämietests unter Berücksichtigung der Punkte 1-3 der Budapest-Kriterien**

Die Prävalenz eines CRPS betrug in der Gruppe, die die Budapest-Kriterien erfüllten 76,9% (95%KI: 63,7-90,1%), gegenüber 38,5% (95%-KI: 23,2-53,7%) in der Gruppe, die die Kriterien nicht erfüllten.

Ebenfalls wurden die Sensitivität und Spezifität des IT für das Vorhandensein eines positiven weiteren apparativen Tests berechnet:

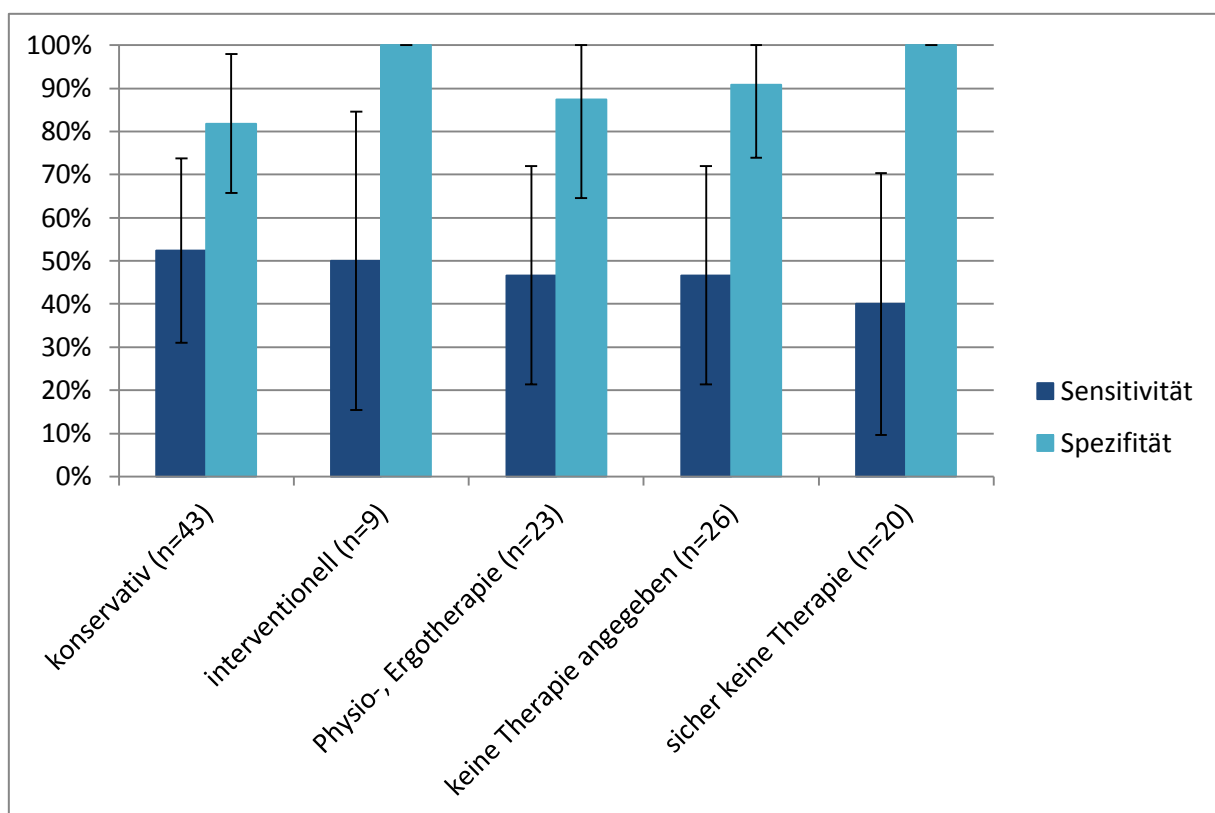
Test	Sensitivität	95%-KI	Spezifität	95%-KI
Auffällige Temperaturmessung (n=25)	44,4%	21,5-67,4%	85,7%	59,8-100%
Unauffällige Temperaturmessung (n=53)	51,9%	33-70,7%	88,5%	76,2-100%
Sonstige auffällige Labordiagnostik (n=11)	40%	0-82,9%	83,3%	53,5-100%
Sonstige unauffällige Labordiagnostik (n=11)	50%	10-90%	100%	-
Auffällige Bildgebung (n=11)	83,3%	53,5-100%	80%	44,9-100%
Unauffällige Bildgebung (n=20)	45,5%	16-74,9%	88,9%	68,4-100%

Tab. 4.11: Sensitivität und Spezifität des Ischämietests unter Berücksichtigung der Labordiagnostik

Test	PPV	95%-KI	NPV	95%-KI
Auffällige Temperaturmessung (n=25)	88,9%	68,4-100%	37,5%	13,8-61,2%
Unauffällige Temperaturmessung (n=53)	82,4%	64,2-100%	63,9%	48,2-79,6%
Sonstige auffällige Labordiagnostik (n=11)	66,7%	13,3-100%	62,5%	29-96%
Sonstige unauffällige Labordiagnostik (n=11)	100,0%	-	62,5%	29-96%
Auffällige Bildgebung (n=11)	83,3%	53,5-100%	80,0%	44,9-100%
Unauffällige Bildgebung (n=20)	83,3%	53,5-100%	57,1%	31,2-83,1%

Tab. 4.12: PPV und NPV des Ischämietests unter Berücksichtigung der Labordiagnostik

Die Prävalenzen waren in den einzelnen Gruppen homogen, sie schwankten zwischen 45,5-54,5%. Lediglich bei positiver Temperaturmessung war die Prävalenz des CRPS mit 72% (95%KI: 54,4-89,6%) höher. Auch hier ist der Unterschied nicht signifikant. Sonstige Labordiagnostik umfasst hier QSART, SSR und Temperaturstimulationstest. Bei der Bildgebung wurden konventionelles Röntgen, Skelettszintigraphie und MRT bei der Auswertung berücksichtigt. Dabei wurden nur diese als auffällig gewertet, die CRPS-typische Veränderungen wie z. B. periartikulär betonte fleckige Demineralisierungen oder bandenförmige, gelenknahe Radionukleotidanreicherungen aufwiesen.



**Abb. 4.23: Sensitivität und Spezifität des Ischämietests unter Berücksichtigung der Therapie**

43 (55,1%) Patienten nahmen zur konventionellen Schmerztherapie Medikamente ein: Es wurden nicht-Opioid (26; 33,3%) und zentral wirksame Opiod-Analgetika (13; 16,7%), Antidepressiva (16; 20,5%), Antikonvulsiva (17; 21,8%) und Glucokortikoide (3; 3,8%) verabreicht. Neun (11,5%) Patienten hatten eine interventionelle Therapie im Vorfeld erhalten: Drei (3,8%) Guanethidin-Blockaden und in sechs (7,7%) Fällen Grenzstrangblockaden. Bei ihnen war das Schmerzniveau nicht signifikant geringer als in der Gruppe mit konservativer Therapie ( $p=0,8798$ ).



Insgesamt waren drei Patienten (3,8%) in psychotherapeutischer Behandlung. Bei ihnen war in allen Fällen der IT negativ und in einem der drei Fälle wurde ein CRPS diagnostiziert.

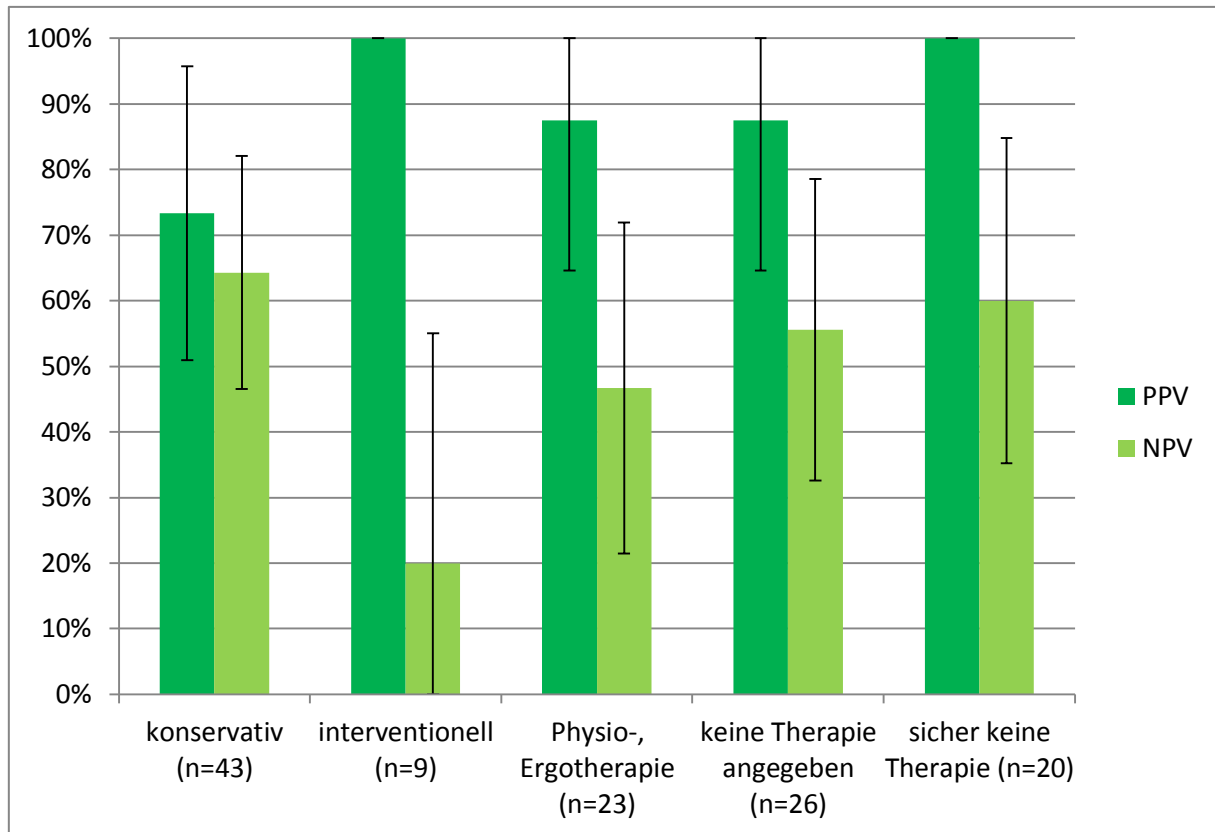
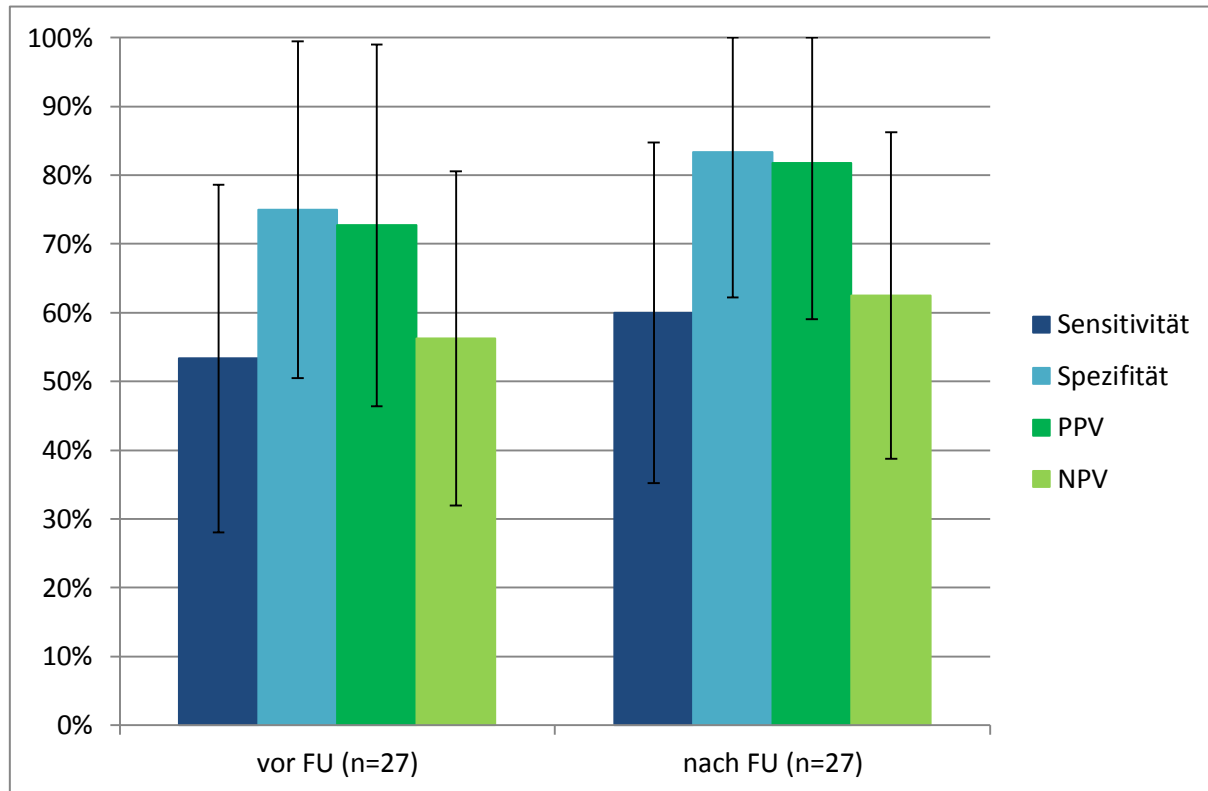


Abb. 4.24: PPV und NPV des Ischämietests unter Berücksichtigung der Therapie

Passend zu einem PPV von 100% war auch in dieser Studie die Prävalenz für ein CRPS in der Patienten-Gruppe mit einer interventionellen Therapie im Vorfeld mit 88,9% (95%-KI: 68,4-100%) am höchsten. In den anderen Gruppen schwankte die Prävalenz zwischen 48,8 und 65,2%. Wiederum liegen hier nur Trends ohne Erreichen des Signifikanzniveaus vor.



**Abb. 4.25: Graphische Darstellung der Sensitivität, Spezifität, PPV und NPV des Ischämietests unter Berücksichtigung der Patienten mit einer klinischen Verlaufskontrolle**

Für 27 (34,6%) Patienten liegt eine Follow-Up Untersuchung (FU) vor. Dabei wurde in drei Fällen der IT nach durchschnittlich 2 Jahren wiederholt. Das Ergebnis des IT änderte sich bei diesen drei Patienten nicht (2 IT negativ, 1 IT positiv; 2 an einem CRPS Erkrankte, 1 Patient mit einer anderen Abschlussdiagnose), somit waren die Prävalenzen gleich bei 55,6% (95%-KI: 36,8-74,3%). Insgesamt mussten in drei Fällen (3,8%) die Diagnose eines CRPS im Verlauf verworfen werden, 13 (16,7%) Mal bestätigte sich das CRPS und 11 (14,1%) der Follow-Up Termine erfolgten bei Patienten, bei denen die Abschlussdiagnose kein CRPS war.

Hierbei zeigt sich, dass unter Berücksichtigung des Follow-up die Sensitivität, Spezifität, PPV und NPV höher liegen; sprich der Ischämietest die CRPS- oder Alternativdiagnose stützen kann. Allerdings ist dieser Unterschied nicht signifikant.

#### 4.4.3. ROC-Kurve

Der explorative Teil dieser Arbeit beschäftigt sich mit der Frage, was der optimale Cut-off-Wert der Schmerzreduktion unter Ischämie ist, um den Test als positiv zu werten und um dementsprechend die diagnostische Güte des IT einschätzen zu können. Die relative Schmerzreduktion um  $\geq 50\%$  im Verhältnis zum Ausgangsschmerzniveau ist ein Cut-off-Wert, dessen Wertigkeit bisher nicht überprüft wurde und rein aus der Erfahrung heraus festgelegt wurde. Außerdem stellt sich die Frage, ob die absolute Schmerzreduktion als Messwert besser geeignet sein könnte.

Hierfür wurden ROC-Kurven für die relative und absolute Schmerzveränderung beim Ischämietest mit der resultierenden Sensitivität und Spezifität je nach Schwellenwert entworfen.

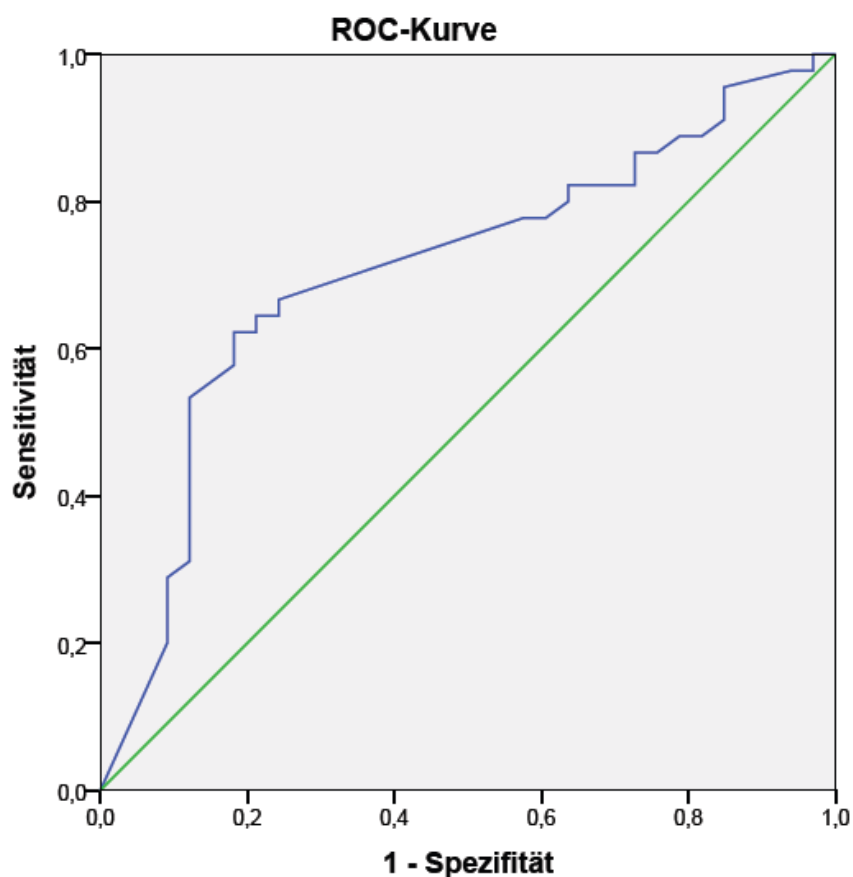


Abb. 4.26: ROC-Kurve für die relative Schmerzveränderung

Die AUC beträgt hier 0,708. Dieser Wert kann als die Wahrscheinlichkeit interpretiert werden, dass ein positives Testergebnis auch als solches klassifiziert wird. Aus den Koordinaten der Kurve lässt sich neben der bereits oben berechneten Sensitivität von 48,9% und Spezifität von 87,9% bei einem Cut-off-Wert von  $\geq 50\%$  erkennen, dass sich die Sensitivität auf bis zu 64,4% mit entsprechend geringer Spezifität von jedoch immer noch 78,8% optimieren lassen könnte. Dabei läge der Cut-off-Wert bei einer Schmerzveränderung von -17% und dies ergibt die maximal mögliche Summe aus Sensitivität und Spezifität von 1,432. Generell kann man sagen, dass jegliche Schmerzreduktion unter dem IT die Diagnose eines CRPS wahrscheinlich macht; bei einer berechneten Schmerzreduktion von 6% liegt die Sensitivität des Testes bei 66,7% und einer Spezifität von 75,8%.

Sobald es unter Ischämie zu einer Zunahme der Schmerzen kommt, ist die Spezifität des Testes mit 42,4% bei einer relativen Schmerzzunahme von nur 2% gering.

Ebenfalls wurden nur die Patientenfälle betrachtet, bei denen es unter Ischämie zu einer Schmerzreduktion kam:

Schmerzreduktion	CRPS + und IT +	Sensitivität	PPV
> 0%(n=38)	n=30	66,67%	78,9%
$\geq -33,3\%$ (n=32)	n=26	57,78%	81,3%
$\geq -66,6\%$ (n=15)	n=12	26,67%	80%

**Tab. 4.13: Sensitivität und PPV unter Berücksichtigung der relativen Schmerzreduktion, CRPS positiv jeweils n=45**

Es zeigt sich hier, dass das Ausmaß der Schmerzreduktion mit der Sensitivität des IT zum Erkennen eines CRPS umgekehrt korreliert, während der PPV unverändert bleibt, d.h. bei einem positiven Testergebnis liegt hier mit ca. 80%-iger Wahrscheinlichkeit ein CRPS vor.

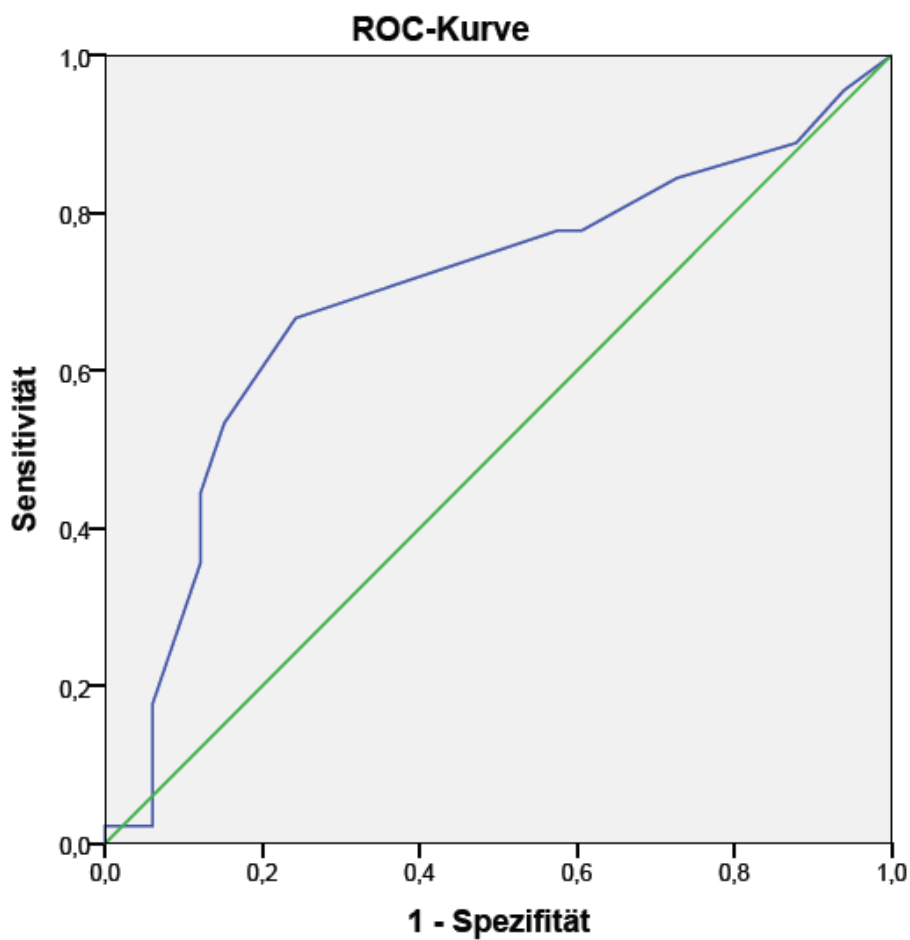


Abb. 4.27: ROC-Kurve für die absolute Schmerzveränderung

Hierbei beträgt die AUC bei 0,696.

Absolute Schmerzveränderung	Sensitivität	Spezifität	Summe aus Sensitivität und Spezifität
-81	0	1	1
-77,5	0,022	1	1,022
-72,5	0,022	0,97	0,992
-65	0,022	0,939	0,961
-57,5	0,044	0,939	0,983
-52,5	0,067	0,939	1,006
-47,5	0,089	0,939	1,028
-42,5	0,133	0,939	1,072
-35	0,178	0,939	1,117
-27,5	0,356	0,879	1,235
-22,5	0,444	0,879	1,323
-17,5	0,533	0,848	1,381
-12,5	0,578	0,818	1,396
<b>-5</b>	<b>0,667</b>	<b>0,758</b>	<b>1,425</b>
2,5	0,788	0,424	1,212
7,5	0,788	0,394	1,182
15	0,844	0,273	1,117
25	0,889	0,121	1,01
35	0,956	0,061	1,017
45	0,978	0,03	1,008
51	1	0	1

**Tab. 4.14: Koordinaten der Kurve für die absolute Schmerzveränderung, allerdings mit Angabe der Spezifität, anstatt der der Differenz zu 1**

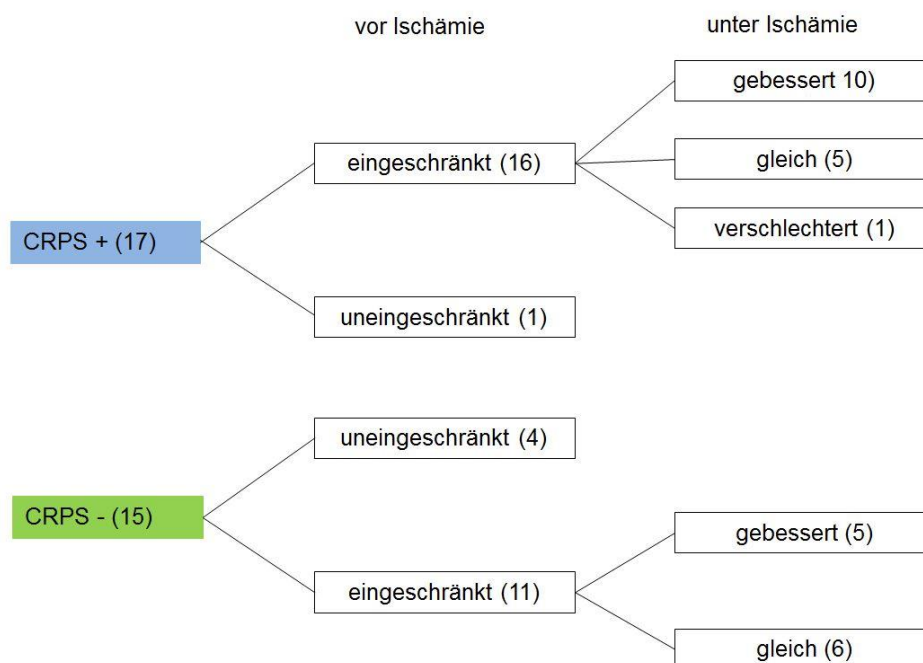
Auch die ROC-Kurve für die absolute Schmerzveränderung ergibt ein ähnliches Resultat. Sobald ein Patient überhaupt eine Schmerzreduktion unter Ischämietest angibt, ergeben sich für Sensitivität und Spezifität maximale Werte; in diesem Falle eine Sensitivität von 66,7% und mit resultierender Spezifität von 76,8% bei einer Schmerzreduktion von  $\geq 5$ .

**4.4.4. Ischämietest und Beweglichkeit**

Ab 2007 wurden bei den Patienten, bei denen bei Verdacht auf ein CRPS ein Ischämietest durchgeführt wurde, ein standardisiertes Laborprotokoll (Anhang 8.3.) mit den Budapest-Kriterien im Neurovegetativen Labor erhoben. Neben der Schmerzintensität wurde hier auch die Beweglichkeit vor und unter Ischämie evaluiert und das Ergebnis in der Auswertung des Tests berücksichtigt. Bei 42 Patienten lag im Rahmen der Studie dieser Bogen vor; zehn von Ihnen wurden aus dieser Studie ausgeschlossen, da diese zum Zeitpunkt der Untersuchung schmerzfrei waren.

Bei den 32 Patienten mit Schmerzen ergab sich folgendes Bild: Insgesamt war bei 27 (84,4%) Patienten die Beweglichkeit vor der Durchführung des Tests eingeschränkt. Unter Ischämie wurde in einem Fall (2,4%) die Beweglichkeit schlechter (IT-, CRPS+), bei elf (34,4%) blieb sie gleich (2 IT+, 9 IT-; 5 CRPS+, 6 CRPS-) und bei 15 (46,9%) Patienten nahm der Bewegungsumfang zu (8 IT+, 7 IT-; 10 CRPS+, 5 CRPS-). Bei fünf (15,6%) Patienten war die Beweglichkeit vor Ischämie unauffällig und dies blieb auch unter Ischämie bestehen (2 IT+, 3 IT-; 1 CRPS+, 4 CRPS-).

Betrachtet man die mögliche CRPS-Erkrankung als Endpunkt, ergibt sich Folgendes:

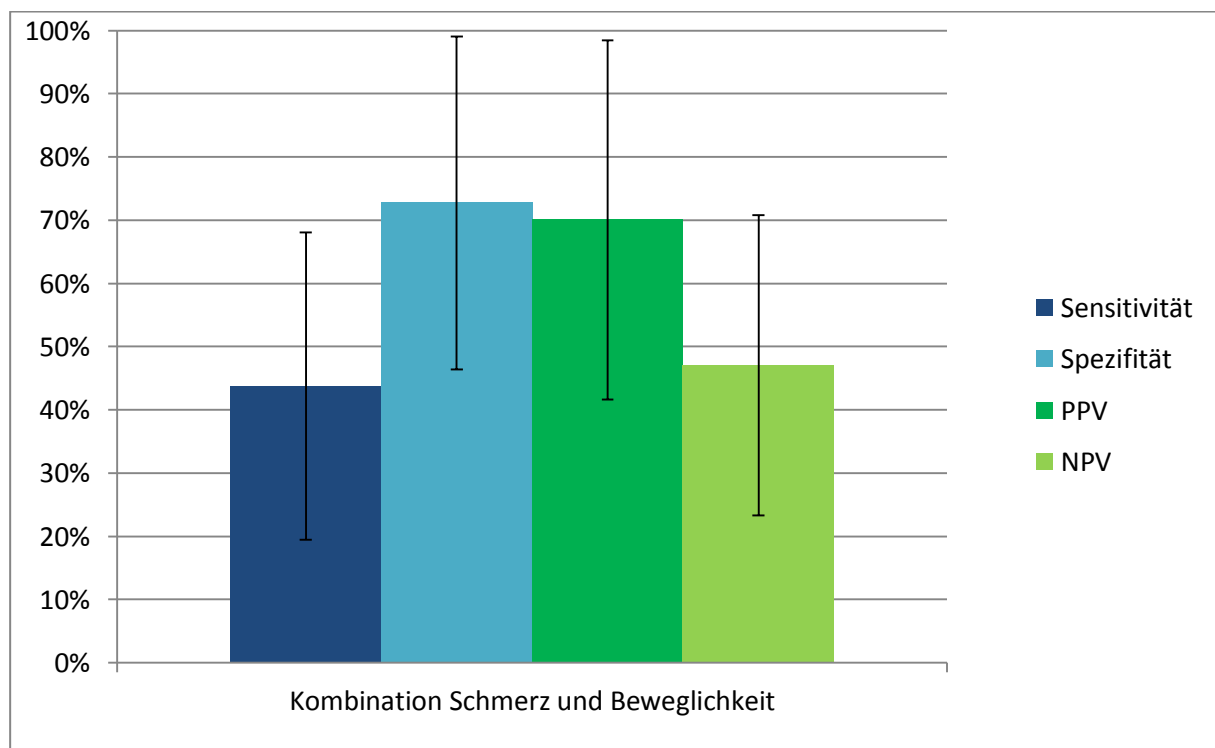


**Abb. 4.28: CRPS und Beweglichkeit beim IT**

Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen bezüglich einer Besserung der Beweglichkeit ist statistisch nicht signifikant: ( $p=0,746$ ).

Für die 27 Fälle, bei denen eine Bewegungseinschränkung vorliegt, wurden die Sensitivität und Spezifität berechnet. Hierbei wurde das Ergebnis als positiv gewertet, wenn es unter Ischämie zu einer Besserung der Beweglichkeit kam, bei Verschlechterung oder gleichbleibender Beweglichkeit interpretierten wir das Ergebnis als negativ. Die Sensitivität liegt so bei 62,5% (95%-KI: 38,8-86,2%) und die Spezifität bei 54,5% (95%-KI: 25,1-84%). Der PPV beträgt 66,7% (95%-KI: 42,8-90,5%) und die NPV 50% (95%-KI: 21,7-78,3%) bei einer Prävalenz von 59,3% (95%-KI: 40,7-77,8%). Auch hier ist aufgrund großer Konfidenzintervalle keine sichere Aussage möglich, es liegt allerdings ein Trend bezüglich einer Verbesserung der Sensitivität des Testes vor. Die Spezifität ist bei gleich bleibender/ schlechterer Motorik aber viel geringer und ist somit tendenziell schlechter.

Betrachtet man den Ischämietest nur in Kombination mit einer verbesserten Beweglichkeit unter Ischämie als positiv, ergibt sich für die Sensitivität, Spezifität, PPV und NPV folgendes Bild.



**Abb. 4.29: Sensitivität, Spezifität, PPV und NPV bei Kombination von Schmerzreduktion und verbesserter Beweglichkeit als positives Ergebnis des IT**



Die Prävalenz lag bei 59,3% (95%-KI: 40,7-77,8%). Es finden sich keine eindeutigen Hinweise, dass die Kombination von Beurteilung der Schmerzreduktion mit Veränderung der Beweglichkeit die Wertigkeit des IT erhöhen könnte.

## 5. DISKUSSION

Das primäre Ziel dieser retrospektiven Studie lautet die diagnostische Wertigkeit des Ischämietests im Rahmen der CRPS-Diagnostik zu evaluieren. Hierfür wurden die Testergebnisse und Arztbriefe der 78 Patienten, die sich im Zeitraum zwischen 2000 und 2011 mit Verdacht auf ein CRPS im Neurovegetativen Labor der Universitätsklinik Freiburg vorstellten, ausgewertet und mit der Abschlussdiagnose verglichen.

Im Folgenden sollen zunächst die verwendete Methodik und das Studiendesign kritisch analysiert und im Anschluss die gewonnenen Ergebnisse diskutiert werden.

### 5.1. Limitationen bei Methodik und Studiendesign

Durch den retrospektiven Charakter dieser Studie stellt wie bei vielen anderen Untersuchungen mit diesem Design die Vollständigkeit und Qualität der Datendokumentation einen limitierenden Faktor dar. Bei der Sichtung der Patientenakten fanden sich nicht zu allen in dieser Studie erhobenen Variablen Aussagen und diese Unvollständigkeit musste bei der Auswertung in Kauf genommen werden. Bei den demographischen Daten und der klinischen Beschreibung des CRPS gab es nur wenige fehlende Angaben, allerdings war die Dokumentation der apparativen Diagnostik und Vortherapie nicht immer vollständig. Der Vorteil dieses Studiendesigns liegt darin, dass die Daten nicht unter Studienbedingungen erhoben, sondern im Rahmen der routinemäßigen klinischen Arbeit dokumentiert wurden und somit in Quantität und Qualität den Klinikalltag widerspiegeln, in den die Ergebnisse dieser Arbeit schlussendlich einfließen sollen.

Der Ischämietest wird (soweit uns bekannt ist), außer in unserer Abteilung an keiner weiteren Klinik in der CRPS-Diagnostik angewendet. Daher liegen keine Vergleichsdaten vor und bisher gab es keine Folgestudien oder gar prospektive Studien, die den Test erneut evaluierten. Blumberg untersuchte in seinen Studien 30 beziehungsweise 40 Patienten, (Blumberg und Hoffmann 1992; Blumberg und

Hoffmann 1994), sodass die vorliegende Arbeit mit 78 Patienten trotz der hohen Ausscheidungsrate von über 35% eine größere Fallzahl aufweist.

Betreffend der jeweiligen Patientenkollektive muss aber Folgendes beachtet werden: Blumberg führte den IT an Patienten durch, die klinisch sicher an einem CRPS Typ I (damals noch sympathische Reflexdystrophie bezeichnet) mit anhaltenden Schmerzen der betroffenen distalen Extremität erkrankt waren. Dabei erzielte er mit dem IT eine Sensitivität von 89% (Blumberg und Hoffmann 1994), beziehungsweise 100% (Blumberg und Hoffmann 1992). In unserer Studie erreicht der Test aber eine Sensitivität von lediglich 48,9%. Ein möglicher Grund hierfür ist, dass an unserer Klinik der IT bei Patienten mit Verdacht auf ein CRPS durchgeführt wird. Das untersuchte Kollektiv ist somit viel inhomogener und in vielen Fällen (n=33) wurde abschließend eine andere Diagnose als ein CRPS gestellt, sodass neben Aussagen über die Sensitivität auch Ergebnisse bezüglich der Spezifität des Testes erzielt wurden. Kurzgefasst wurde in der Erstpublikation der Test als Bestätigungs-, in unserer klinischen Praxis allerdings als Screeningtest verwendet. Auf diese Tatsache wird in der Diskussion der Ergebnisse noch detaillierter eingegangen.

Prinzipiell wird zur Bestimmung der diagnostischen Wertigkeit eines Tests dessen Ergebnis mit dem Goldstandard zur Diagnostik der zu untersuchenden Erkrankung verglichen. Dieser Goldstandard zeigt objektiv das tatsächliche Vorliegen der Krankheit an oder fällt bei nicht Vorliegen negativ aus beziehungsweise seine Kriterien werden nicht erfüllt. Was aber als Goldstandard im Rahmen der CRPS-Diagnostik gilt oder besser gesagt, ob es diesen überhaupt gibt, (Wasner et al. 2003; Harden et al. 2007) ist nicht geklärt. Es gibt eine Reihe von Tests und Hilfsmittel wie die 3-Phasen-Skelettszintigraphie und QSART, deren Ergebnisse die Diagnose stützen oder sie weniger wahrscheinlich machen. Generell bleibt das CRPS aber eine Erkrankung, die klinisch nach den Budapest-Kriterien sowie dem klinischen Verlauf gestellt wird und die apparative Diagnostik hat vorwiegend unterstützende Wertigkeit bei passendem positivem Befund.

Ferner sollte auch beachtet werden, dass die verschiedenen Patientendaten über einen Zeitraum von 2000 bis 2011 gesammelt wurden. Im Jahre 1999 wurden die aktuellen Diagnosekriterien in noch leicht abgeänderter Form erstmalig

vorgeschlagen (Bruehl et al. 1999), 2003 in Budapest im Rahmen der Expertenkonferenz angenommen, 2005 von der IASP in einem Curriculum und in einem Buch beschrieben (Charlton 2005; Wilson et al. 2005), allerdings erschien erst 2007 die erste Publikation mit den bestätigten Diagnosekriterien (Harden et al. 2007). Man muss also davon ausgehen, dass zumindest bei den ersten Erhebungen um 2000-2003 im klinischen Alltag noch nicht bei allen Patienten die Budapest-Kriterien zur Diagnostik heran gezogen wurden. Deshalb könnte es sein, dass gerade in der frühen Phase der Datenerhebung, als noch die IASP-Kriterien in Gebrauch waren, es aufgrund der geringeren Spezifität dieser zur Überdiagnostik des CRPS kam (Bruehl et al. 1999).

Ein weiteres grundlegendes Problem der vorliegenden Studie ist die fehlende Verblindung und unabhängige Beurteilung des Ischämietests. Das Ergebnis des IT, wenngleich dieser Test nicht validiert ist, kann die Entscheidung der behandelnden Ärzte bezüglich der CRPS-Diagnosestellung beeinflusst haben. Es ist aufgrund Blumbergs Publikation vermutlich wahrscheinlicher, dass bei einem Patienten mit positivem IT ein CRPS diagnostiziert wurde, als wenn der IT negativ ausgefallen wäre. Andererseits wurde auch in vier der 26 Fälle (15,4%) eines positiven ITs kein CRPS diagnostiziert.

Des Weiteren können Confounder wie die Vorbehandlung der Patienten vorliegen: Ein Patient, bei dem vor dem Ischämietest eine Guanethidin- oder Grenzstrangblockade durchgeführt wurde, wird bei Therapieerfolg ein niedrigeres Schmerzniveau aufweisen und das Testergebnis unter Umständen weniger eindeutig ausfallen. Allerdings war der Unterschied in dieser Studie zwischen den beiden Gruppen nicht signifikant.

### 5.2. Interpretation und Diskussion der Ergebnisse

#### 5.2.1. Budapest-Kriterien, apparative Diagnostik

Es zeigte sich bei der Auswertung ein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit der typischen subjektiven als auch objektiv erfassbaren Befunden im Bereich der Vasomotorik, Sudomotorik und Motorik/Trophik. Bei den sensorischen Alterationen in Form von Allodynie, Hyperalgesie und –ästhesie und den typischen Schmerzcharakteristika waren die entsprechenden p-Werte zwischen CRPS-Patienten und nicht an einen CRPS-Erkrankten nicht signifikant. Dies spiegelt somit auch hier die Bedeutung des Schmerzes als Kardinalsymptom des CRPS wieder (Stanton-Hicks et al. 1995), ohne dessen Vorliegen diese Diagnose gar nicht in Erwägung gezogen wird und somit auch der IT nicht zur Anwendung kommt. Den objektiv erfassbaren Befunden wird für die Diagnostik nach den Budapest-Kriterien eine größere Geltung beigemessen als den subjektiv vom Patienten geschilderten Symptomen. Einerseits wird hierdurch nur eine Momentaufnahme einer lang andauernden Erkrankung beachtet, andererseits wird dadurch eine Überdiagnostik verhindert.

Betrachtet man die Budapest-Kriterien als möglichen Endpunkt sieht man einen deutlich signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Wie zu erwarten sind bei den CRPS-Fällen die Kriterien mit 66,6% häufiger positiv versus 27,3% in der Gruppe, in der man zu einer anderen Abschlussdiagnose kam. Da es sich beim CRPS um eine Ausschlussdiagnose handelt und somit trotz erfüllten Budapest-Kriterien eine andere Erkrankung vorliegen kann, wurde in dieser Studie als primärer Endpunkt der Vergleich mit der klinischen Abschlussdiagnose gewählt.

Beim hier vorliegenden Studienkollektiv wurde bei jedem Patient eine Temperaturmessung durchgeführt. Die Sensitivität und Spezifität dieses Testes für das Vorliegen eines CRPS lagen hierbei bei 40% und 78,9%. Das Ergebnis der Sensitivität unterscheidet sich hierbei nicht signifikant ( $p=0,124$ ) von der von Wasner publizierten Studie, bei der die Temperaturmessung allerdings auch mit der Thermokamera durchgeführt wurde und eine Sensitivität von 32% und eine Spezifität 100% unter Ruhebedingungen aufwies (Wasner et al. 2002). Außerdem muss

berücksichtigt werden, dass in unserer Studie das Ergebnis der Temperaturmessung wiederum die Diagnosestellung beeinflusst haben könnte.

Für die bildgebende als auch die Labordiagnostik wurden die einzelnen Tests entsprechend zusammen gewertet um größere Fallzahlen zu erhalten. Wie in der Literatur beschrieben, ist die diagnostische Wertigkeit dieser Verfahren gering und bei der Größe der berechneten 95%-Konfidenzintervalle bei kleiner Gruppengröße von 12 und 11 Patienten müssen die Ergebnisse mit Vorsicht interpretiert werden. Genauer beschrieben liegen in unserer Studie Sensitivität und Spezifität jeweils bei 45,5%. Pankaj publizierte für die Testung der SSR eine Sensitivität von 27% über alle CRPS Fälle, konnte diese allerdings auf 79% steigern, wenn nur Patienten mit einer Beschwerdedauer über sechs Monate berücksichtigt wurden (Pankaj et al. 2006). Dies deckt sich mit dem einzigen Fall unserer Studie, bei dem 3 Jahre nach Symptombeginn eine auffällige SSR-Testung erfolgte. Von den anderen fünf Testungen waren nach einer durchschnittlichen Beschwerdedauer von 18,7 Monaten drei allerdings unauffällig und zwei nicht beurteilbar. Aus dieser geringen Fallzahl lässt sich jedoch keine Wertung ableiten.

Für die anderen Tests finden sich in der Literatur keine Angaben von Sensitivität und Spezifität, sodass Vergleichsdaten fehlen.

### **5.2.2. Ischämietest**

In der hier vorliegenden Studie sollte die diagnostische Wertigkeit des IT beim CRPS beurteilt werden. Im Vergleich zu den von Blumberg 1992 publizierten Daten sind die Ergebnisse des Gesamtkollektivs mit einer Sensitivität von 49,8% (unsere Daten) versus 89% beziehungsweise 100% (Blumberg und Hoffmann 1992; Blumberg und Hoffmann 1994) deutlich schlechter. Hingegen ist bei unserer Auswertung die Spezifität des Tests mit 87,9% hoch; Blumberg hatte diesbezüglich keine Daten veröffentlicht. Die große Diskrepanz der jeweiligen Sensitivität ist in der bereits erwähnten unterschiedlichen praktischen Anwendung heute als Suchtest bei Verdacht auf ein CRPS im Gegensatz zur Erstpublikation als Bestätigungstest zu sehen. Der IT weist einen hohen prädiktiven Wert auf, d.h. bei positivem

Testergebnis liegt mit hoher Wahrscheinlichkeit ein CRPS vor. Der IT hat somit seine Stärke als Bestätigungstest für das Vorliegen eines CRPS, als Suchtest ist er nur wenig geeignet, da die Sensitivität nur unzureichend ist. In dieser Studie ist die Prävalenz des CRPS sehr hoch; wovon auch PPV und NPV abhängig sind. Dies stellt jedoch nur eine geringe Limitation der Studie dar, da der IT nur bei einer hohen Vortestwahrscheinlichkeit zur Anwendung kommt.

Auch bei Betrachtung einzelner Untergruppen finden sich keine Parameter, die mit einer signifikanten Verbesserung der Sensitivität bei sehr großen 95%-Konfidenzintervallen einhergehen. Die KI sind sehr groß, da die Stichprobe relativ klein ist und somit könnten die berechnete Sensitivität und Spezifität sehr stark vom tatsächlichen Wert abweichen und dadurch die Gesamtpopulation schlecht abgebildet sein. Es gibt in der vorliegenden Population Hinweise darauf, dass die Sensitivität beim CRPS Typ II (56,3%), bei Männern (57,1%), bei längerer Erkrankungsdauer (55% bzw. 66,7%) und bei ebenfalls in Richtung CRPS-auffälliger Bildgebung (83,3%) hinweisend sein kann. Bei den Frauen ist die Spezifität tendenziell höher als bei den Männern. In wie weit dies allerdings auf Bias beruht, ist offen.

Ebenfalls werden für PPV und NPV im jeweilig untersuchten Kollektiv die Signifikanzniveaus nicht erreicht. Es zeigen sich allerdings Trends, dass der PPV bei folgenden Untergruppen höher sein könnte: Bei weiblichem Geschlecht (93,3%) bei hier vorliegender nicht signifikant höherer Prävalenz eines CRPS (63,3%), bei traumatischer Genese des CRPS (88,9%) mit einer nur knapp nicht signifikant höheren Prävalenz von 68%, sowie bei fehlenden Begleiterkrankungen mit 86,4% und einer höheren Prävalenz von 61,9%.

Ganz deutlich zeigt sich in dieser Studie die Korrelation mit den Symptomen und Befunden nach den Budapest-Kriterien. Insbesondere Sensitivität und PPV waren bei erfüllten Kriterien deutlich höher (Sensitivität: 53,3% vs. 40%; PPV: 94,1% vs. 66,7%), allerdings ohne das Signifikanzlevel zu erreichen.

Diese Arbeit thematisiert ein Schmerzsyndrom und ein Hilfsmittel zur Diagnostik dessen. Beim Ischämietest wird der Patient nach seiner Schmerzstärke auf der NRS gefragt und diese Angaben als diagnostisches Kriterium genutzt. Schmerz ist jedoch

subjektiv und wird durch viele Dinge wie Kultur, vorausgehende Schmerzerfahrungen, die aktuelle Situation, Persönlichkeit, Medikation und weitere Dinge beeinflusst. Beim CRPS kommt der Begriff der „Multidimensionalität des Schmerzes“ zum Tragen, womit gemeint ist, dass neben den somatischen Beschwerden auch häufig soziale und psychische Einflüsse eine Rolle spielen und ein komplexes Konstrukt gemessen wird (Schmitter et al. 2013). Dabei entscheidet manchmal ein Prozentwert von 5, ob ein Test positiv oder negativ ausfällt (Schmerzreduktion von 90 auf 50% würde als ein negatives Testergebnis, während eine Reduktion auf 45% als positiv gewertet würde) und somit eine Diagnose wahrscheinlicher oder doch eher eine Differentialdiagnose in Erwägung gezogen wird.

Im Vergleich zu Blumbergs Erstpublikation, bei der unter Ischämie eine Schmerzfreiheit bzw. eine deutliche Schmerzreduktion von z.B. 80% absolut beschrieben wurde (Blumberg und Hoffmann 1992), betrug in unserer Studie die Schmerzreduktion bei positivem IT im Median absolut -35,8% und relativ -76,9%. Dies spiegelt auch den Wandel in den letzten Jahren im Umgang mit Schmerzen wieder. Heute sollte es keine Patienten mit einem Ausgangsschmerzniveau von 100% geben, da man in der Schmerztherapie inklusive interventioneller Verfahren viele Fortschritte gemacht hat und die Hemmung bezüglich der Verabreichung und Einnahme stärkerer Analgetika geringer ist. Außerdem stellt sich die Frage, ob mancher Patient mit stärksten Schmerzen die Durchführung eines Ischämietests zulassen würde, ohne ihn im Vorfeld dahingehend zu beeinflussen, dass es erwartungsgemäß zu einer Schmerzreduktion kommen sollte. Schließlich wird den Patienten die Manschette von Blutdruckmessungen bekannt sein und in der Regel wird diese Untersuchung durch die Kompression zumindest als unangenehm, wenn nicht sogar schmerzhaft empfunden.

Ein weiterer Punkt, der diskutiert werden muss, ist der mathematische Umgang mit den Ergebnissen der NRS zur Schmerzerfassung. Diese Skala besitzt zwar theoretisch einen Nullpunkt und gilt als Rationalskala, allerdings handelt es sich nicht um einen absoluten Nullpunkt, so dass es sich eher um eine Intervallskala handelt. Diese würde jedoch auch voraussetzen, dass die Abstände zwischen den einzelnen Werten immer gleich sind, d.h. die Schmerzabnahme von 8 auf 4 wäre gleich stark



wie von 6 auf 2. Davon kann aber nicht ausgegangen werden, sodass am ehesten Werte auf einer Ordinalskala erfasst werden (Schmitter et al. 2013; Field 2013). Dennoch beruhen die Berechnungen in dieser Studie auf der Annahme der Schmerzstärke als kontinuierliche Variable.

Der explorative Teil der Arbeit beschäftigt sich mit der Optimierung der Interpretation des IT. Dabei stellt sich zunächst einmal die Frage, in welcher Funktion der Test verwendet werden soll, ob als Screening- oder als Bestätigungstest. Bei ersterem wäre das Ziel eine hohe Sensitivität zu erreichen, um möglichst viele Kranke zu erkennen. Solch einen Test beim CRPS zur Verwendung zu haben wäre ideal, da es sich aktuell nach den gängigen Leitlinien um eine Ausschlussdiagnose handelt. Unsere Ergebnisse haben aber gezeigt, dass der Test dafür nicht geeignet ist, da es bei vielen CRPS-Patienten unter Ischämie zu einer Zunahme der Beschwerden statt zu einer Linderung der Schmerzen kommt und somit die Sensitivität zu gering ist. Hingegen ergab die Auswertung unserer retrospektiv gewonnenen Daten, dass der IT einen hohen positiv prädiktiven Wert hat. Das heißt, dass bei positivem Ergebnis mit hoher Wahrscheinlichkeit ein CRPS vorliegt. Es könnte somit sein, dass der Test besonders bei einem Subtyp des CRPS eine hohe diagnostische Sensitivität aufweist. Die vielen pathophysiologischen Konzepte, die aktuell diskutiert werden, legen ebenfalls nahe, dass das CRPS ein Sammelbegriff für mehrere pathophysiologisch heterogene Schmerzsyndrome darstellt (Birklein et al. 2015b; Bruehl et al. 2002)

Angewendet wird der Test im Neurovegetativen Labor des Universitätsklinikum Freiburg allerdings nach Blumbergs Publikation nicht nur als Bestätigungstest sondern auch als Screeningmethode bei Patienten mit starken Schmerzen im Bereich einer Extremität und Verdacht auf ein CRPS. Hierbei wurde der Cut-off-Wert einer Schmerzreduktion  $\geq 50\%$  aus der Erfahrung heraus festgelegt, da die Ergebnisse des IT im klinischen Alltag nicht so deutlich ausfielen wie in der Erstpublikation (Blumberg und Hoffmann 1992).

Die hier vorliegende Studie zeigt nun sowohl für die absolute als auch relative Schmerzveränderungen eine Kombination von maximaler Sensitivität und Spezifität bereits bei geringeren Reduktionen. Möchte man im klinischen Alltag vor allem die Diagnose und generell weniger den Ausschluss eines CRPS erreichen, könnte man

bereits bei einer geringeren oder sogar bereits bei jeglicher Schmerzreduktion das Testergebnis als positiv werten. Hiermit wären eine Sensitivität von ca. 65% und eine Spezifität von ca. 75% zu erreichen. Die Spezifität ist somit 14% geringer als bei einem Cut-off-Wert von  $\geq 50\%$  relativer Schmerzreduktion.

Andererseits sind eine hohe Spezifität und insbesondere ein hoher PPV zur CRPS-Diagnostik ideal, da somit ein negatives Ergebnis ein CRPS mit hoher Sicherheit ausschließt bzw. bei positivem Test den Verdacht auf ein CRPS erhärtet.

Die Sensitivität bleibt nach unseren Daten unabhängig vom Cut-off-Wert gering, sodass die Stärken des Testes im Erkennen von Nicht-CRPS Erkrankten mit negativem IT und insbesondere in der Detektion des Vorliegens eines CRPS bei positivem IT bei hoher Vortestwahrscheinlichkeit liegen.

In der Auswertung findet sich außerdem ein Kapitel, das sich mit der Beweglichkeit unter Ischämie als Kriterium der CRPS-Diagnostik befasst. Hier fanden sich Hinweise, dass eine Berücksichtigung einer verbesserten Beweglichkeit unter Ischämie die Sensitivität des IT verbessert (62,5%), allerdings auf Kosten einer deutlich schlechteren Spezifität (66,7%) und eines schlechteren PPV (66,7%) bei einer Prävalenz von 59,3% im Vergleich mit dem Gesamtkollektiv. Außerdem sollte beachtet werden, dass allein eine Schmerzreduktion, wie sie im Rahmen eines positiven Ischämietests auftritt, mit einer Zunahme der Beweglichkeit einhergehen könnte, wenn zuvor schmerzbedingt eine Schonhaltung mit verminderter Beweglichkeit vorlag. Somit wäre die verbesserte Beweglichkeit unter Ischämie als sekundäres Phänomen zu werten.

### **5.3. Ausblick**

Ein erreichtes Ziel der Arbeit war das Aufzeigen möglicher Tendenzen, wie der IT im klinischen Alltag besser einzusetzen ist und um Empfehlungen für Folgestudien geben zu können.

Zusammenfassend besitzt der IT in seiner aktuell angewendeten Form mit hoher Vortestwahrscheinlichkeit gute Eigenschaften als Bestätigungstest bei hohem positiv

prädiktivem Wert. Bezüglich seiner Eignung als Diagnostikum beim CRPS sind die Daten bei geringer Sensitivität nicht zufriedenstellend.

Es kann diskutiert werden, ob das Herabsetzen der Reduktion der Schmerzabnahme unter Ischämie als positives Testergebnis mit daraus resultierender verbesserter Sensitivität für die weitere Diagnostik sinnvoll sein könnte. Da dies jedoch mit einer geringeren Spezifität und niedrigerem PPV einhergehen würde, ist dies kritisch zu betrachten.

Um die Wertigkeit des Testes genauer quantifizieren zu können, wäre es interessant die Abschlussdiagnosen unabhängig vom Ergebnis des IT zu stellen, da eine große Schwäche der vorliegenden Studie in der fehlenden Verblindung des behandelnden Arztes bezüglich des Ergebnis des IT darstellt.

Weitere prospektive Studien sind wünschenswert um die diagnostischen Eigenschaften des Tests weiter zu objektivieren. Dabei wären auch die Untersuchung eines möglichen Einflusses von Therapien wie interventionelle Verfahren und die Durchführung mehrerer Tests im Krankheitsverlauf interessant.

Um größere Fallzahlen zu erreichen, wäre eine weitere Anwendung dieses einfachen und kostengünstigen Tests in anderen Abteilungen der Universitätsklinik Freiburg wie Handchirurgie, Orthopädie und evtl. auch in anderen Krankenhäusern empfehlenswert. Hierbei würde man auch ein breiteres Spektrum an CRPS-Erkrankten untersuchen können, da die Mehrzahl der Fälle posttraumatisch vermutlich in den chirurgischen Disziplinen diagnostiziert und behandelt wird. Im Gegensatz hierzu werden vermutlich vor allem schwere therapierefraktäre Patienten im Schmerzzentrum und in den neurologischen Ambulanzen vorstellig, so dass wir ein vorselektioniertes CRPS-Kollektiv in dieser Studie untersuchten.

Eine Stärke der Arbeit war die feste Kombination des IT mit der Temperaturmessung. Die weitere Kombination mit anderen diagnostischen Methoden wie radiologischen Befunden wäre ebenfalls vermutlich sehr nützlich und wünschenswert.

### 6. ZUSAMMENFASSUNG

Unter dem CRPS versteht man ein posttraumatisch auftretendes Schmerzsyndrom, das sich durch sensible, autonome und trophische Veränderungen auszeichnet. Die Diagnose wird mit Hilfe der Budapest-Kriterien klinisch gestellt. Dabei handelt es sich beim CRPS um eine Ausschlussdiagnose. Es gibt bis heute keinen Parameter oder Biomarker, der ein CRPS sicher diagnostizieren kann.

1992 wurde von Blumberg der Ischämietest als ergänzendes Verfahren vorgestellt. Hierbei erfolgt eine suprasystolische Kompression der betroffenen Extremität, worunter es zur Schmerzreduktion kommt. Bei einer sicher an einem CRPS-erkrankten Studienpopulation wurde hiermit eine hohe Sensitivität des Tests erzielt.

Im Rahmen dieser retrospektiven Studie wurde die diagnostische Wertigkeit des IT überprüft. Hierfür wurden die Daten der 72 Patienten, bei denen zwischen Januar 2000 und Dezember 2011 dieser Test bei V.a. CRPS durchgeführt wurde, ausgewertet.

Bei der Anwendung als Screening-Test ist die Sensitivität des CRPS mit 48,9% deutlich geringer als in der Erstpublikation. Erstmals in dieser Studie ausgewertete Daten ergeben für den Test eine hohe Spezifität von 87,9%, ein PPV von 84,6% und NPV von 55,8% bei einer hohen Vortestwahrscheinlichkeit mit einer Prävalenz von 57,7%. Es finden sich keine Untergruppen mit bestimmten Eigenschaften, bei denen eine signifikante Erhöhung der Sensitivität erzielt werden kann. In der bisherigen Form bestätigt ein positiver IT mit hoher Wahrscheinlichkeit eine CRPS Diagnose.

Der explorative Teil der Arbeit beschäftigt sich mit der Frage des optimalen Cut-off-Wertes der Schmerzreduktion, um die Sensitivität und Spezifität des Testes zu optimieren. Es finden sich keine sicheren Hinweise, wie dies erzielt werden kann, da eine Steigerung der Sensitivität entsprechend mit einem Verlust der Spezifität und des PPV einhergehen. Ebenfalls ergab die Berücksichtigung der Beweglichkeit unter Ischämie bezüglich einer verbesserten Diagnostik keinen signifikanten Nutzen.

Es sind prospektive Studien an größeren Kollektiven wünschenswert, um die gezeigten Ergebnisse zu überprüfen und um weitere Aussagen treffen zu können.

## 7. LITERATURVERZEICHNIS

Agarwal-Kozlowski, K.; Schumacher, T.; Goerig, M.; Beck, H. (2011): Vom Morbus Sudeck zum komplexen regionalen Schmerzsyndrom. In: Schmerz 25 (2), S. 140–147.

Atkins, R.; Duckworth, T.; Kanis, J. (1989): Algodystrophy following Colles' fracture. In: The Journal of Hand Surgery: Journal of the British Society for Surgery of the Hand 14 (2), S. 161–164.

Baron, R.; Binder, A.; Ulrich, W.; Maier, C. (2002): Komplexe regionale Schmerzsyndrome. In: Der Nervenarzt 73 (4), S. 305–320.

Bean, D. J.; Johnson, M. H.; Kydd, R. R. (2014): The Outcome of Complex Regional Pain Syndrome Type 1: A Systematic Review. In J Pain 15 (7), S. 677–690.

Beerthuisen, A.; Stronksl, D. L.; Huygenl, F. J. P. M.; Passchierl, J.; Kleinl, J.; Spijkerl, A. (2011): The association between psychological factors and the development of complex regional pain syndrome type 1 (CRPS1) - A prospective multicenter study. In: European Journal of Pain 15 (9), S. 971–975.

Beerthuisen, A.; Spijker, A.; Huygen, F. J. P. M.; Klein; de Wit, R.: Is there an association between psychological factors and the Complex Regional Pain Syndrome type 1 (CRPS 1) in adults? A systematic review. In: Pain 145 (1-2), S: 52–59.

Birklein, F.; O'Neill, D.; Schlereth, T. (2015a): Complex regional pain syndrome: An optimistic perspective. In: Neurology 6; 84 (1), S. 89–96.

Birklein, F. Schlereth, T. (2015b): Complex regional pain syndrome – significant progress in understanding. In: Pain, 156 Suppl. 1, S. 94–103.

Birklein, F. (2012): Diagnostik und Therapie komplexer regionaler Schmerzsyndrome (CRPS). In: Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie.

Birklein, F.; Baron, R.; Meier, C.; Sommer, C.; Tölle, T. R.; Gradl, G.; Löscher, W.; Humm, A. (2008): Diagnostik und Therapie komplexer regionaler Schmerzsyndrome (CRPS). In: Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie; 4. überarbeitete Auflage 2008.

Birklein, F.; Schmelz, M. (2008): Neuropeptides, neurogenic inflammation and complex regional pain syndrome (CRPS). In: Neuroscience Letters 437 (3), S. 199–202.

Birklein, F.; Riedl, B.; Sieweke, N.; Weber, M.; Neundörfer, B. (2000): Neurological findings in complex regional pain syndromes - analysis of 145 cases. In: Acta Neurol Scand 101 (4), S. 262–269.

- Birklein, F.; Riedl, B.; Griessinger, N.; Neundoerfer, B. (1999): Komplexes regionales Schmerzsyndrom. In: *Der Nervenarzt* 70 (4), S. 335–341.
- Birklein, F.; Riedl, B.; Claus, D.; Neundoerfer, B. (1998a): Pattern of autonomic dysfunction in time course of complex regional pain syndrome. In: *Clin. Auton. Res* 8 (2), S. 79–85.
- Birklein, F.; Riedl, B.; Neundörfer, B.; Handwerker, H. O. (1998b): Sympathetic vasoconstrictor reflex pattern in patients with complex regional pain syndrome. In: *Pain* 75 (1), S. 93–100.
- Blaes, F.; Tschernatsch, M.; Braeu, M. E.; Matz, O.; Schmitz, K.; Nascimento, D. et al. (2007): Autoimmunity in complex-regional pain syndrome. In: *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1107, S. 168–173.
- Blumberg, H.; Hoffmann, U. (1994): Zur Diagnostik der sympathischen Reflexdystrophie. Vergleich von Ischämietest und modifizierter Guanethidinblockade. In: *Der Nervenarzt* (65), S. 370–374.
- Blumberg, H.; Hoffmann, U. (1992): Der „Ischämietest“—ein neues Verfahren in der klinischen Diagnostik der sympathischen Reflexdystrophie (Kausalgie, Morbus Sudeck). In: *Schmerz* 6 (3), S. 196–198.
- Blumberg, H.; Griesser, H.-J; Hornyak, M. (1991): Neurologische Aspekte der Klinik, Pathophysiologie und Therapie der sympathischen Reflexdystrophie (Kausalgie, Morbus Sudeck). In: *Der Nervenarzt* (62), S. 205–211.
- Boer, R. D. H. de; Marinus, J.; van Hilten, J. J.; Huygen, F. J.; van Eijs, F.; van Kleef, M. et al. (2011): Distribution of signs and symptoms of Complex Regional Pain Syndrome type I in patients meeting the diagnostic criteria of the International Association for the Study of Pain. In: *Eur J Pain* 15 (8), S. 830.e1-8.
- Bonica, J. J. (Hg.) (1988): Management of pain in clinical practice. 2. Aufl. 1990 (revised); Philadelphia: Lea & Febiger. S. 220–243.
- Borchers, A. T.; Gershwin, M. E. (2013): Complex regional pain syndrome: A comprehensive and critical review. In: *Autoimmun Rev.* 13 (3), S. 242–265.
- Bruehl, S.; Harden, R. N.; Galer, B. S.; Saltz, S.; Backonja, M.; Stanton-Hicks, M. (2002): Complex regional pain syndrome: are there distinct subtypes and sequential stages of the syndrome? In: *Pain* 95 (1-2), S. 119–124.
- Bruehl, S.; Harden, R. N.; Galer, B. S.; Saltz, S.; Bertram, M.; Backonja, M. et al. (1999): External validation of IASP diagnostic criteria for Complex Regional Pain Syndrome and proposed research diagnostic criteria. In: *Pain* 81 (1-2), S. 147–154.
- Bussa, M.; Guttilla, D.; Lucia, M.; Mascaro, A.; Rinaldi, S. (2015): Complex regional pain syndrome type I: a comprehensive review. In: *Acta Anaesthesiol Scand.* 59 (6), S: 685–697.

- Casale, R.; Atzeni, F.; Masala, I. F.; Sarzi-Puttini, P. (2015): The words of pain in complex regional pain syndrome. In: *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 29 (1), S. 71–76.
- Campbell, J. N.; Meyer, R. A.; Raja, S. N. (1992): Is nociceptor activation by alpha-1 adrenoreceptors the culprit in sympathetically maintained pain? In: *APS Journal* 1 (1), S. 3–11.
- Charlton, J. E. (2005): Complex Regional Pain Syndromes. In: *Core Curriculum for Professional Education in Pain*, IASP Press, Chapter: 40; Seattle.
- Coderre, T. J.; Bennett, G. J. (2010): A hypothesis for the cause of complex regional pain syndrome-type I (reflex sympathetic dystrophy): pain due to deep-tissue microvascular pathology. In: *Pain Med* 11 (8), S. 1224–1238.
- Cossins, L.; Okell, R.W; Cameron, H.; Simpson, B.; Poole, H.M; Goebel, A. (2013): Treatment of complex regional pain syndrome in adults: A systematic review of randomized controlled trials published from June 2000 to February 2012. In: *EJP* 17 (2), S. 158–173.
- Di Pietro, F.; McAuley, J. H.; Parkitny, L.; Lotze, M.; Wand, B. M.; Moseley, G. L.; Stanton, T. R. (2013): Primary Somatosensory Cortex Function in Complex Regional Pain Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. In: *J Pain.* 2013 Nov; 14(11):1270-88.
- Dijkstra, P. U.; Groothoff, J. W.; Jan Duis, H.; Geertzen, J. H. B. (2003): Incidence of complex regional pain syndrome type I after fractures of the distal radius. In: *European Journal of Pain* 7 (5), S. 457–462.
- Dirckx, M.; Schreurs, M. W. J., de Mos, M.; Stronks, D. L., Huygen, F.J.P:M. (2015): The Prevalence of Autoantibodies in Complex Regional Pain Syndrome Type I. In: *Mediators Inflamm.* 2015:718201.
- Drummond, P. D.; Drummond, E. S.; Dawson, L. F.; Mitchell, V.; Finch, P. M.; Vaughan, C. W.; Phillips, J. K. (2014): Upregulation of  $\alpha_1$ -adrenoreceptors on cutaneous nerve fibres after partial sciatic nerve ligation and in complex regional pain syndrome type II. In: *Pain* 155 (3), S. 606–616.
- Drummond, P. D.; Skipworth, S.; Finch, P. M. (1996): alpha 1-adrenoceptors in normal and hyperalgesic human skin. In: *Clin. Sci* 91 (1), S. 73–77.
- Drummond, P. D.; Finch, P. M.; Smythe, G. A. (1991): Reflex sympathetic dystrophy: the significance of differing plasma catecholamine concentrations in affected and unaffected limbs. In: *Brain* 114 (5), S. 2025–2036.
- Evans, J. A. (1946): Reflex sympathetic dystrophy. In: *Surg Gynecol Obstet* 82, S. 36–43.



- Evaniew, N.; McCarthy, C.; Kleinlugtenbelt, Y. V.; Ghert, M.; Bhandari, M. (2015): Vitamin C to Prevent Complex Regional Pain Syndrome in Patients With Distal Radius Fractures: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. In: *J Orthop Trauma* 29 (8), S. 235–241.
- Fechir, M.; Birklein, F. (2012): Aktuelles zur Pathophysiologie und Therapie des komplex-regionalen Schmerzsyndroms (CRPS). In: *Klin Neurophysiol* 43 (04), S. 266–273.
- Field, A. P. (2013): *Discovering statistics using IBM SPSS statistics. And sex and drugs and rock 'n' roll.* 4. Aufl. London: SAGE.
- Finch, P. M.; Drummond, E. S.; Dawson, L. F.; Phillips, J. K.; Drummond, P. D. (2014): Up-Regulation of Cutaneous  $\alpha_1$ -Adrenoreceptors in Complex Regional Pain Syndrome Typ I. In: *Pain Med.* 15 (11), S. 1945–1956.
- Forouzanfar, T.; Köke, A. J. A.; Kleef, M.; Weber, W. E. J. (2002): Treatment of complex regional pain syndrome type I. In: *European Journal of Pain* 6 (2), S. 105–122.
- Fukumoto, M.; Ushida, T.; Zinchuk, V. S.; Yamamoto, H.; Yoshida, S. (1999): Contralateral thalamic perfusion in patients with reflex sympathetic dystrophy syndrome. In: *The Lancet* 354 (9192), S. 1790–1791.
- Goebel, A.; Shenker, N.; Padfield, N.; Shoukrey, K.; McCabe, C.; Serpell, M.; Sanders, M.; Murphy, C.; Ejibe, A.; Milligan, H.; Kelly, J.; Ambler, G. (2014): Low-dose intravenous immunoglobulin treatment for complex regional pain syndrome (LIPS): Study protocol for a randomized controlled trial. In: *Trials* 15: 404.
- Goebel, A.; Blaes, F. (2013): Complex regional pain syndrome, prototype of a novel kind of autoimmune disease. In: *Autoimmunity Reviews* 12 (6), S. 682–686.
- Goebel, A.; Baranowski, A.; Maurer, K.; Ghiai, A.; McCabe, C.; Ambler, G. (2010): Intravenous Immunoglobulin Treatment of the Complex Regional Pain Syndrome. A randomized trial. In: *Ann Intern Med.* 152 (3), S. 152–158.
- Gradl, G.; Steinborn, M.; Wizgall, I.; Mittlmeier, T.; Schurmann, M. (2003): Das akute CRPS I (Morbus Sudeck) nach distaler Radiusfraktur--Methoden der Frühdiagnostik. In: *Zentralbl Chir* 128 (12), S. 1020–1026.
- Graif, M.; Schweitzer, M. E.; Marks, B.; Matteucci, T.; Mandel, S. (1998): Synovial effusion in reflex sympathetic dystrophy: an additional sign for diagnosis and staging. In: *Skeletal Radiol* 27 (5), S. 262–265.
- Harden, R. N.; Oaklander, A.-L.; Burton, A. W.; Perez, R. S. G. M.; Richardson, K.; Swan, M. et al. (2013): *Complex Regional Pain Syndrome: Practical Diagnostic and Treatment Guidelines*, 4th Edition. In: *Pain Med* 14 (2), S. 180–229.
- Harden, R. N.; Bruehl, S.; Perez, R. S. G. M.; Birklein, F.; Marinus, J.; Maihofner, C. et al. (2010): Validation of proposed diagnostic criteria (the "Budapest Criteria") for Complex Regional Pain Syndrome. In: *Pain* 150 (2), S. 268–274.



Harden, R. N.; Bruehl, S.; Stanton-Hicks, M.; Wilson, P. R. (2007): Proposed New Diagnostic Criteria for Complex Regional Pain Syndrome. In: *Pain Medicine* 8 (4), S. 326–331.

Harden, R. N.; Bruehl, S. P. (2006): Diagnosis of complex regional pain syndrome: signs, symptoms, and new empirically derived diagnostic criteria. In: *Clin J Pain* 22 (5), S. 415–419.

Harden, R. N. (2000): A clinical approach to complex regional pain syndrome. In: *Clin J Pain* 16 (2 Suppl), S. S26-32.

Jänig, W.; Baron, R. (2003): Complex regional pain syndrome: mystery explained? In: *The Lancet Neurology* 2 (11), S. 687–697.

Jänig, W.; Baron, R. (2002): Complex regional pain syndrome is a disease of the central nervous system. In: *Clinical Autonomic Research* 12 (3), S. 150–164.

Juottonen, K.; Gockel, M.; Silén, T.; Hurri, H.; Hari, R.; Forss, N. (2002): Altered central sensorimotor processing in patients with complex regional pain syndrome. In: *Pain* 98 (3), S. 315–323.

Kim, H. J.; Yang, H. E.; Kim, D. H.; Park, Y. G. (2015): Predictive Value of Sympathetic Skin Response in Diagnosing Complex Regional Pain Syndrome: A Case-Control Study. In: *Ann Rehabil Med.* 39 (1), S. 116–121.

Lee, G. W.; Weeks, P. M. (1995): The Role of Bone Scintigraphy in Diagnosing Reflex Sympathetic Dystrophy. In: *J Hand Surg Am.* 20(3), S. 458–463.

Leriche, R. (1916): De la causalgie, envisagée comme une névrite du sympathique et de son traitement Par la dénudation et l'excision des plexus nerveux periarteriels. In: *La Presse medicale* (23), S. 178–180.

Lewis, J. S.; Kersten, P.; McCabe, C. S.; McPherson, K. M.; Blake, D. R. (2007): Body perception disturbance: A contribution to pain in complex regional pain syndrome (CRPS). In: *Pain* 133 (1-3), S. 111–119.

Livingstone, J. A.; Atkins, R. M. (2002): Intravenous regional guanethidine blockade in the treatment of post-traumatic complex regional pain syndrome type 1 (algodystrophy) of the hand. In: *J Bone Joint Surg Br* 84 (3), S. 380–386.

Lohnberg, J. A.; Altmaier, E. M. (2013): A Review of Psychosocial Factors in Complex Regional Pain Syndrome. In: *J Clin Psychol Med Settings* 20 (2), S. 247–254.

Low, P. A; Engstrom, J.W: Erkrankungen des autonomen Nervensystems. In Dietel, M.; Fauci, A. S.; Harrison, T. R. In: (2009): *Harrisons Innere Medizin*. 17. Aufl. Berlin [u.a.]: McGraw-Hill [u.a.]. S. 3190–3991.

Maihöfner, C. (2014): Komplexes regionales Schmerzsyndrom: Eine aktuelle Übersicht. In: *Schmerz*. 28 (3), S. 319–336.

- Maihöfner, C.; Birklein, F. (2007): Komplex regionale Schmerzsyndrome: Neues zu Pathophysiologie und Therapie. In: *Fortschr Neurol Psychiatr* 75 (6), S. 331–342.
- Maihöfner, C.; Handwerker, H. O.; Neundoerfer, B.; Birklein, F. (2004): Cortical reorganization during recovery from complex regional pain syndrome. In: *Neurology* 63 (4), S. 693–701.
- Maihöfner, C.; Handwerker, H. O.; Neundoerfer, B.; Birklein, F. (2003): Patterns of cortical reorganization in complex regional pain syndrome. In: *Neurology* 61 (12), S. 1707–1715.
- Marinus, J.; Moseley, G. L.; Birklein, F.; Baron, R.; Maihöfner, C.; Kingery, W. S.; van Hilten, J. J. (2011): Clinical features and pathophysiology of complex regional pain syndrome. In: *The Lancet Neurology* 10 (7), S. 637–648.
- Meier, B.; Budak, K.; Brunner, F. (2011): Komplexes regionales Schmerzsyndrom Typ 1 (CRPS 1). In: *Praxis* 100 (04), S. 191–200.
- Merskey, H.; Bogduk, N. (1994): Classification of chronic pain. Descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. 2. Aufl. Seattle: IASP Press. S. 40–43.
- Mitchell, S. W.; Morehouse, G. R.; Keen, W. W. (2007): The Classic: Gunshot Wounds and Other Injuries of Nerves. Reprinted Classic Article, JB Lippincott, 1864. In: *Clinical Orthopaedics and Related Research* 458, S. 35–39.
- Mos, M. de; Huygen, F. J. P. M.; Stricker, B. H.Ch.; Dieleman, J. P.; Sturkenboom, M. C. J. M (2009a): The association between ACE inhibitors and the complex regional pain syndrome: Suggestions for a neuro-inflammatory pathogenesis of CRPS. In: *PAIN* 142 (3), S. 218–224.
- Mos, M. de; Huygen, F. J. P. M.; van der Hoeven-Borgman, M.; Dieleman, J. P.; Stricker, B. H.Ch.; Sturkenboom, M. C. J. M. (2009b): Outcome of the Complex Regional Pain Syndrome. In: *The Clinical Journal of Pain* 25 (7), S. 590–597.
- Mos, M. de; Huygen, F. J. P. M.; Dieleman, J. P.; Koopman, J. S. H. A.; Stricker, B. H. Ch.; Sturkenboom, M. C. J. M. (2008): Medical history and the onset of complex regional pain syndrome (CRPS). In: *PAIN* 139 (2), S. 458–466.
- Mos, M. de; Bruijn, A. G. J. de; Huygen, F. J. P. M.; Dieleman, J. P.; Stricker, B. H. Ch.; Sturkenboom, M. C. J. M. (2007): The incidence of complex regional pain syndrome: A population-based study. In: *Pain* 129 (1-2), S. 12–20.
- Nickel, F. T.; Maihöfner, C. (2010): Aktuelle Erkenntnisse zur Pathophysiologie des CRPS I. In: *Handchir Mikrochir Plast Chir* 42 (1), S. 8–14.
- Niehof, S.P.; Huygen, F.J.; van der Weerd, R.W.; Westra, M.; Zijlstra, F.J. (2006): Thermography imaging during static and controlled thermoregulation in complex regional pain syndrome type 1: diagnostic value and involvement of the central sympathetic system. *Biomed Eng Online* 2006; 5:30.

- Nitzsche, E. U. (2011): Nuklearmedizinische Diagnostik beim CRPS I. In: *Handchir Mikrochir Plast Chir* 43 (1), S. 20–24.
- O'Connell, N. E.; Wand, B. M.; McAuley, J.; Marston, L.; Moseley, G. L. (2013): Interventions for treating pain and disability in adults with complex regional pain syndrome. In: *The Cochrane Library* (4). *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Apr 30;4:CD009416.
- Oyen, W. J. G; Arntz, I. E.; Claessens, R. A. M. J.; van der Meer, J. W. M.; Corstens, F. H. M.; Goris, R. J. A. (1993): Reflex sympathetic dystrophy of the hand: an excessive inflammatory response? In: *Pain* 55 (2), S. 151–157.
- Pankaj, A.; Kotwal, P. P.; Mittal, R.; Deepak, K. K.; Bal, C. S. (2006): Diagnosis of post-traumatic complex regional pain syndrome of the hand: current role of sympathetic skin response and three-phase bone scintigraphy. In: *J Orthop Surg (Hong Kong)* 14 (3), S. 284–290.
- Parkitny, L.; McAuley, J. H.; Di Pietro, F.; Stanton, T. R.; O'Connell, N. E.; Marinus, J. et al. (2012): Inflammation in complex regional pain syndrome: A systematic review and meta-analysis. In: *Neurology* 80 (1), S. 106–117.
- Peltz, E.; Seifert, F.; Maihöfner, C. (2012): Leitfaden zur Diagnostik des Komplexen regionalen Schmerzsyndroms. In: *Handchir Mikrochir plast Chir* 44 (03), S. 135–141.
- Perez, R. S.; Zollinger, P. E.; Dijkstra, P. U.; Thomassen-Hilgersom, I. L.; Zuurmond, W. W. A.; Rosenbrand, K. J. et al. (2010): Evidence based guidelines for complex regional pain syndrome type 1. In: *BMC Neurol* 10 (1), S. 20.
- Pleger, B.; Tegenthoff, M.; Ragert, P. Foerster, A.-F.; Dinse, H. R.; Schwenkreis, P. et al. (2005): Sensorimotor returning in complex regional pain syndrome parallels pain reduction. In: *Ann Neurol*. 57 (3), S. 425–429.
- Pleger, B.; Tegenthoff, M.; Schwenkreis, P.; Janssen, F.; Ragert, P.; Dinse, H. R. et al. (2004): Mean sustained pain levels are linked to hemispherical side-to-side differences of primary somatosensory cortex in the complex regional pain syndrome I. In: *Exp Brain Res* 155 (1), S. 115–119.
- Poll, L. W.; Weber, P.; Böhm, H.-J.; Ghassem-Zadeh, N.; Chantelau, E. A. (2010): Sudeck's disease stage 1, or diabetic Charcot's foot stage 0? Case report and assessment of the diagnostic value of MRI. In: *Diabetol Metab Syndr* 2 (1), S. 60.
- Pons, T.; Shipton, E. A.; Williman, J.; Mulder, R. T. (2015): Potential Risk Factors for the Onset of Complex Regional Pain Syndrome Type I: A Systematic Literature Review. In: *Anesthesiol Res Pract.*; 2015:956539.
- Pschyrembel, Willibald; Bach, Martina (2010): *Pschyrembel Klinisches Wörterbuch* 2011. 262. Aufl. Berlin [u.a.]: de Gruyter. S. 1046.
- Raja, S. N.; Grabow, T. S. (2002): Complex regional pain syndrome I (reflex sympathetic dystrophy). In: *Anesthesiology* 96 (5), S. 1254–1260.

Rho, R. H.; Brewer, R. P.; Lamer, T. J.; Wilson, P. R. (2002): Complex Regional Pain Syndrome. In: Mayo Clinic Proceedings 77 (2), S. 174–180.

Ribbers, G. M.; Oosterhuis, W. P.; van Limbeek, J.; Metz, M. de (1998): Reflex sympathetic dystrophy: is the immune system involved? In: Arch Phys Med Rehabil 79 (12), S. 1549–1552.

Ringer, R.; Wertli, M.; Bachmann, L. M.; Buck, F. M.; Brunner, F. (2012): Concordance of qualitative bone scintigraphy results with presence of clinical complex regional pain syndrome 1: meta-analysis of test accuracy studies. In: Eur J Pain 16 (10), S. 1347–1356.

Roberts, W. J. (1986): A hypothesis on the physiological basis for causalgia and related pains. In: Pain 24 (3), S. 297–311.

Sandroni, P.; Martin, D. P.; Davis, M. D. P. (2008): Complex Regional Pain Syndrome and Erythromelalgia. Chapter 43. In: Phillip A. Low und Eduardo E. Benarroch (Hg.): Clinical autonomic disorders. 3. Aufl. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, S. 625–636.

Sandroni, P.; Benrud-Larson, L. M.; McClelland, R. L.; Low, P. A. (2003): Complex regional pain syndrome type I: incidence and prevalence in Olmsted county, a population-based study. In: Pain 103 (1-2), S. 199–207.

Schmitter, M.; List, T.; Wirz, S. (2013): Erfassung der Schmerzintensität mit eindimensionalen Skalen. In: Z Evid Fortbild Qual Gesundheitswes 107 (4-5), S. 279–284.

Schott, G. D. (2007): Complex? Regional? Pain? Syndrome? In: Practical Neurology 7 (3), S. 145–157.

Schwenkreis, P.; Janssen, F.; Rommel, O.; Pleger, B.; Volker, B.; Hosbach, I. et al. (2003): Bilateral motor cortex disinhibition in complex regional pain syndrome (CRPS) type I of the hand. In: Neurology 61 (4), S. 515–519.

Stanton-Hicks, M. D.; Burton, A. W.; Bruehl, S. P.; Carr, D. B.; Harden, R. N.; Hassenbusch, S. J. et al. (2002): An Updated Interdisciplinary Clinical Pathway for CRPS: Report of an Expert Panel. In: Pain Practice 2 (1), S. 1–16.

Stanton-Hicks, M. (2000): Complex regional pain syndrome (type I, RSD; type II, causalgia): controversies. In: Clin J Pain 16 (2 Suppl), S. S33-40.

Stanton-Hicks, M.; Jänig, W.; Hassenbusch, S.; Haddock, J.D; Boas, R.; Wilson, P. (1995): Reflex sympathetic dystrophy: changing concepts and taxonomy. In: Pain 63 (1), S. 127–133.

Sudeck, P. (1931): Die trophische Extremitätenstörung durch periphere (infektiöse und traumatische) Reize. In: Deutsche Zeitschrift f. Chirurgie 234 (1), S. 596–612.

Sudeck, P. (1900): Ueber die acute entzündliche Knochenatrophie. In: Archiv für klinische Chirurgie, Berlin (62), S. 147–156.

- Turner-Stokes, L.; Goebel, A. (2011): Complex regional pain syndrome in adults: concise guidance. In: *Clinical Medicine* 11 (6), S. 596–600.
- Uematsu S, Edwin DH, Jankel WR, Kozikowski J, Trattner M. (1988): Quantification of thermal asymmetry. Part 1: normal values and reproducibility. *J Neurosurg* 1988; 69:552-5.
- van de Beek, W.-J. T.; Roep, B. O.; van der Slik, A. R.; Giphart, M. J.; van Hilten, B. J. (2003): Susceptibility loci for complex regional pain syndrome. In: *PAIN* 103 (1-2), S. 93–97.
- van der Laan, L.; Veldman, P. H.; Goris, R. J. (1998): Severe complications of reflex sympathetic dystrophy: infection, ulcers, chronic edema, dystonia, and myoclonus. In: *Arch Phys Med Rehabil* 79 (4), S. 424–429.
- van Hilten, J. J. (2010): Movement Disorders in Complex Regional Pain Syndrome. In: *Pain Medicine* 11 (8), S. 1274–1277.
- Veldman, P. H.; Reynen, H. M.; Arntz, I. E.; Goris, R. J. (1993): Signs and symptoms of reflex sympathetic dystrophy: prospective study of 829 patients. In: *Lancet* 342 (8878), S. 1012–1016.
- Wasner, G.; Schattschneider, J.; Binder, A.; Baron, R. (2003): Complex regional pain syndrome – diagnostic, mechanisms, CNS involvement and therapy. In: *Spinal Cord* 41 (2), S. 61–75.
- Wasner, G.; Schattschneider, J.; Baron, R. (2002): Skin temperature side differences--a diagnostic tool for CRPS? In: *Pain* 98 (1-2), S. 19–26.
- Weber, M.; Birklein, F.; Neundoerfer, B.; Schmelz, M. (2001): Facilitated neurogenic inflammation in complex regional pain syndrome. In: *Pain* 91 (3), S. 251–257.
- Wertli, M.M.; Kessels, A.G.H.; Perez, R.S.G.M.; Bachmann, L.M.; Brunner, F. (2014): Rational Pain Management in Complex Regional Pain Syndrome 1 (CRPS 1) - A Network Meta-Analysis. In: *Pain Med.* 15 (9), S. 1575–1589.
- Wilson, P. R.; Stanton-Hicks, M.; Harden, R. N. (2005): CRPS. Current Diagnosis And Therapy, *Progress in d Pain Research and Management: Intl Assn for the Study of Pain, Seattle.* S. 46–57; 59–75; 107–116; 119–133.
- Wu, W. H.; Bandilla, E.; Ciccone, D. S.; Yang, J.; Cheng, S. C.; Carner, N. et al. (1999): Effects of qigong on late-stage complex regional pain syndrome. In: *Altern Ther Health Med* 5 (1), S. 45–54.
- Zollinger, P. E.; Tuinebreijer, W. E.; Kreis, R. W.; Breederveld, R. S. (1999): Effect of vitamin C on frequency of reflex sympathetic dystrophy in wrist fractures: a randomised trial. In: *The Lancet* 354 (9195), S. 2025–2028.
- Zyluk, A.; Puchalski, P. (2015): Complex regional pain syndrome of the upper limb: A review. In: *Neurol Neurochir Pol.* 48(3), S. 200–205.

## 8. ANHANG

### 8.1. Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
AUC	Area under curve: Fläche unter der Kurve
CGRP	Calcitonin gene-related peptide
CRPS	Complex regional pain syndrome: Komplexes regionales Schmerzsyndrom
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
fMRT	Funktionelle Magnetresonanztomographie
ICD	International Classification of Diseases
IT	Ischämietest
MRT	Magnetresonanztomographie
NPV	Negativ prädiktiver Wert
NRS	Numerische Rating-Skala
NSAR	Nicht-steroidale Antirheumatika
PET	Positronen- Emissions-Tomographie
PPV	Positiv prädiktiver Wert
QSART	Quantitative sudomotor axon reflex test: peripheres Axon-Reflex-Schwitzen
RSD	Reflex sympathetic dystrophy, sympathische Reflexdystrophie
SD	Standardabweichung
SIP	Sympathetically independent pain: sympathisch unabhängigen Schmerzen
SMP	Sympathetically maintained pain: sympathisch unterhaltener Schmerz
SSR	Sympathetic skin response: sympathische sudomotorische Reizantwort
Tab.	Tabelle
TM	Temperaturmessung
TNF- $\alpha$	Tumornekrosefaktor $\alpha$
TST	Thermoregulatory sweat test: thermoregulatorisches zentrales Schwitzen
v.a.	Vor allem
u./o.	Und/oder
z.B.	Zum Beispiel

---

## 8.2. Tabellenverzeichnis

Tab. 2.1: IASP- Diagnose-Kriterien für das CRPS.....	7
Tab. 2.2: Diagnosekriterien nach Bruehl (Bruehl et al. 1999) .....	9
Tab. 2.3: Stadieneinteilung nach Bonica (Bonica 1988) .....	10
Tab. 4.1: Klinische Charakteristika .....	44
Tab. 4.2: Stadieneinteilung nach Bonica .....	46
Tab. 4.3: Symptommhäufigkeit bei verschiedenen Patientenuntergruppen .....	46
Tab. 4.4: Befundhäufigkeit bei verschiedenen Patientenuntergruppen .....	48
Tab. 4.5: Schmerzcharakteristika .....	50
Tab. 4.6: Häufigkeit und Ergebnisse verschiedener Labortests.....	53
Tab. 4.7: Vier-Felder-Tafel.....	58
Tab. 4.8: Wertigkeit des IT unter Berücksichtigung der Krankheitsdauer .....	61
Tab. 4.9: Wertigkeit des IT unter Berücksichtigung der Krankheitsdauer 2 .....	62
Tab. 4.10: CRPS-Prävalenz nach Budapest-Kriterien .....	65
Tab. 4.11: Wertigkeit des IT unter Berücksichtigung der Labordiagnostik .....	67
Tab. 4.12: Wertigkeit des IT unter Berücksichtigung der Labordiagnostik 2 .....	67
Tab. 4.13: Sensitivität und PPV unter Berücksichtigung der Schmerzreduktion.....	72
Tab. 4.14: Koordinaten ROC-Kurve absolute Schmerzänderung .....	74



---

### 8.3. Abbildungsverzeichnis

Abb. 2.1: Sudeck: Atrophie des Handskeletts (Agarwal-Kozlowski et al. 2011).....	6
Abb. 2.2: Konzept der sympathisch-afferenten Kopplung (Baron 2002).....	14
Abb. 2.3: MRT-Aufnahme (Maihöfner et al. 2004).....	16
Abb. 2.4: Ödem in der akuten Phase (© www.spinenpain.com).....	20
Abb. 2.5: Klinische Symptome (Raja und Grabow 2002).....	22
Abb. 2.6: 3-Phasen-Skelett-Szintigraphie (Nitzsche 2011).....	24
Abb. 2.7: Sensitivität und Spezifität verschiedener Diagnostika.....	26
Abb. 2.8: Praktische Durchführung des Ischämietests.....	32
Abb. 3.1: Ein-und Ausschlusskriterien.....	36
Abb. 4.1: Häufigkeitsverteilung der symptomatischen Extremitäten.....	44
Abb. 4.2: Geschlechterverhältnis der Patienten.....	45
Abb. 4.3: Darstellung der Häufigkeit verschiedener Symptome.....	47
Abb. 4.4: Budapest-Kriterien: Symptomatik.....	48
Abb. 4.5: Darstellung der Häufigkeit verschiedener Befunde.....	49
Abb. 4.6: Budapest-Kriterien: Befunde.....	50
Abb. 4.7: Budapest-Kriterien gesamt.....	51
Abb. 4.8: Temperaturmessung (TM).....	52
Abb. 4.9: Wertigkeit der Bildgebung.....	53
Abb. 4.10: Mittlere Schmerzintensität.....	54
Abb. 4.11: Korrelation des IT mit Symptomen.....	55
Abb. 4.12: Korrelation des IT mit Befunden.....	56
Abb. 4.13: Korrelation des IT mit Schmerzen.....	57
Abb. 4.14: Wertigkeit unter Berücksichtigung des CRPS-Typs.....	58
Abb. 4.15: Wertigkeit unter Berücksichtigung des Patientenalters.....	59
Abb. 4.16: Wertigkeit unter Berücksichtigung des Geschlechts.....	60
Abb. 4.17: Wertigkeit unter Berücksichtigung der betroffenen Extremität.....	61
Abb. 4.18: Wertigkeit unter Berücksichtigung der Genese.....	63
Abb. 4.19: Wertigkeit unter Berücksichtigung von Vorerkrankungen.....	63
Abb. 4.20: Wertigkeit unter Berücksichtigung der Symptome.....	64
Abb. 4.21: Wertigkeit unter Berücksichtigung der Befunde.....	65
Abb. 4.22: Wertigkeit unter Berücksichtigung der Budapest-Kriterien.....	66
Abb. 4.23: Wertigkeit unter Berücksichtigung der Vortherapie 1.....	68
Abb. 4.24: Wertigkeit unter Berücksichtigung der Vortherapie 2.....	69
Abb. 4.25: Wertigkeit unter Berücksichtigung des Follow-Ups.....	70
Abb. 4.26: ROC-Kurve für die relative Schmerzveränderung.....	71
Abb. 4.27: ROC-Kurve für die absolute Schmerzveränderung.....	73
Abb. 4.28: CRPS und Beweglichkeit beim IT.....	75
Abb. 4.29: Wertigkeit unter Berücksichtigung der Beweglichkeit.....	76



## 8.4. Laborprotokoll

Patientenetikett

Labornummer:

Datum:

### Diagnostische Kriterien des CRPS:

#### 1. Angabe kontinuierlicher Schmerzen, die nicht durch das auslösende Ereignis erklärbar sind:

- |   | ja                       | nein                     |
|---|--------------------------|--------------------------|
| • brennende Schmerzen:                      | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| • Schmerz durch Bewegung provozierbar:      | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| • einschießende Schmerzattacken:            | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| • orthostatische Verstärkung der Schmerzen: | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| • Sonstiges: _____                          | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

#### 2. Symptome/Untersuchungsbefund (Zutreffendes unterstreichen):

- |  | <u>Angabe Patient</u>    |                          | <u>Befund</u>            |                          |
|--|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
|  | ja                       | nein                     | ja                       | nein                     |
| a) <u>Sensibilität:</u><br>Hyperästhesie und/oder Hyperalgesie<br>und/oder Allodynie   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| b) <u>Vasomotorik:</u><br>Temperaturunterschied und/oder Farbveränderungen<br>und/oder Farbasymmetrien der Haut  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| c) <u>Sudomotorik/Ödeme:</u><br>Ödeme und/oder Schweißveränderungen<br>und/oder Schweißasymmetrien   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| d) <u>Motorik/Trophik:</u><br>Verminderte Beweglichkeit und/oder Schwäche,<br>Tremor, Dystonie und/oder trophische<br>Veränderungen (Haare, Haut, Nägel) | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

### Ischämietest:

Ausgangsschmerzniveau [%]:

Schmerzniveau unter Ischämie [%]:

Beweglichkeit vor Ischämie:

Beweglichkeit unter Ischämie:

### 8.5. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die mich in irgendeiner Form unterstützt haben diese Arbeit zu verwirklichen.

Herzlichen Dank an Prof. Dr. med. Matthias Reinhard für die Bereitstellung des Themas und die Betreuung. Nur dadurch war das Zustandekommen dieser Dissertation überhaupt möglich.

PD Dr. med. Tilman Wolter danke ich für die Übernahme des Zweitgutachtens.

Mein besonderer Dank gilt Hr. Dr. Johann Lambeck, der mir die Arbeit vermittelt hat und mir stets in Rat und Tat zur Seite stand. Vielen Dank für das immer offene Ohr bei Fragen und Problemen und die vielen Anregungen, Diskussionen, Tipps und konstruktive Kritik.

Den medizinisch technischen Angestellten des Neurovegetativen Labors, allen vorangestellt Frau Rita Schnitzer, möchte ich für die praktische Einführung und die Durchführung der Ischämietests danken.

Außerdem möchte ich mich auch bei den Mitarbeitern des Patientenarchives bedanken, die mir stets geduldig alle Akten heraussuchten und zur Verfügung stellten.

Meiner Familie und meinen Freunden, insbesondere Claudia, Daniel und Ann-Katrin, danke ich für die Motivation und unermüdliche Aufmunterungen zum Fertigstellen der Dissertation und die konstruktive Begleitung beim Verfassen der Arbeit.

## 8.6. Lebenslauf