Kopfschmerz und andere Schmerzsyndrome 9

**Diagnostik und Therapie
des komplexen regionalen
Schmerzsyndroms (CRPS)**

*Myriam Herrnberger
Frank Birklein*

Unter dieser Rubrik sind bereits erschienen:

Kopfschmerzen – Update 2018 H.-C. Diener, C. Gaul,
D. Holle-Lee, T. P. Jürgens, T. Kraya, T. Kurth, S. Nägel, L. Neeb,
A. Straube Heft 1/2018

ALLES ONLINE LESEN

Mit der eRef lesen Sie Ihre Zeitschrift:
online wie offline, am PC und mobil, alle bereits
erschiedenen Artikel. Für Abonnenten kostenlos!
<https://eref.thieme.de/neurologie-u2d>

JETZT FREISCHALTEN

Sie haben Ihre Zeitschrift noch nicht
freigeschaltet? Ein Klick genügt:
www.thieme.de/eref-registrierung

Diagnostik und Therapie des komplexen regionalen Schmerzsyndroms (CRPS)

Myriam Herrnberger, Frank Birklein

Als posttraumatisch auftretende Erkrankung ist die Unfallchirurgie häufig das erste Glied in der Versorgungskette, die zumindest den Verdacht auf ein CRPS äußern muss. Die pathophysiologischen Vorgänge jedoch umfassen peripher-entzündliche und zentral-neuroplastische Mechanismen und verlangen dem Behandler somit grundlegendes schmerzphysiologisch-neurologisches Wissen ab. Aus diesem Grund ist das CRPS eine interdisziplinär anzugehende Erkrankung.

ABKÜRZUNGEN

CGRP	Calcitonene-related Peptide
CRPS	Complex regional Pain Syndrome
DMSO	Dimethylsulfoxid
DRG	Dorsal Root Ganglion
EBM	Evidence based Medicine
HLA	Human Leukocyte Antigen
IASP	International Association for the Study of Pain
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
NRF	neues Rezeptur-Formularium
NRS	Numerische Rating-Skala
NSAID	Nonsteroidal anti-inflammatory Drug (nichtsteroidales Antiphlogistikum)
QST	Quantitative sensorische Testung
RCT	Randomised controlled Trial
SCS	Spinal Cord Stimulator
TNF	Tumornekrosefaktor

Therapieentscheidungen vor allem in den Anfangsstadien des CRPS getroffen werden. Die Heterogenität der Symptomatik vor allem im Verlauf erschwert jedoch weiterhin die Diagnostik.

Sollte es zu komplizierten chronischen Verläufen kommen, hat das nach wie vor oft weitreichende Folgen für die Patienten mit chronischem Schmerz, Funktionsverlust und oft massiver Veränderung des sozialen Gefüges.

Geschichte und Definition

Das CRPS hatte seit seiner Erstbeschreibung 1864 durch Silas Weir Mitchell verschiedene Bezeichnungen. Kausalgie, Morbus Sudeck, Algodystrophie und sympathische Reflexdystrophie sind Namen für eine Erkrankung, die heute als „komplex-regionales Schmerzsyndrom“ (CRPS) zusammengefasst werden. Diese rein deskriptive Nomenklatur wird international seit 1995 verwendet, da die Pathophysiologie prädictierende Bezeichnungen (wie „sympathische“ Reflexdystrophie) bei der Begriffsbestimmung vermieden werden sollten.

Nachdem die International Association for the Study of Pain (IASP) zunächst sehr sensitive, aber wenig spezifische Diagnosekriterien publizierte, gelten inzwischen die auch von der IASP offiziell anerkannten Budapest-Kriterien (s. Infobox). Unterschieden wird bisher zwischen CRPS Typ I (ohne Nervenläsion) und CRPS Typ II (mit Nervenläsion). Die frühere „Kausalgie“ entspricht dem CRPS Typ II, die frühere „sympathische Reflexdystrophie“ oder der „Morbus Sudeck“ dem CRPS Typ I. Des Weiteren sollte zwischen einem primär warmen oder kalten CRPS-Subtyp unterschieden werden, da diese Unterschiede in der Klinik wahrscheinlich auch Unterschiede in der Pathophysiologie widerspiegeln.

Einleitung

Durch zahlreiche wissenschaftliche Arbeiten der vergangenen 20 Jahre fand ein Paradigmenwechsel im Bereich Diagnostik und Therapie statt. Während über Jahrzehnte die Rolle des Sympathikus aufgrund der vermeintlichen sympathikusinduzierten sichtbaren Symptome in der Pathophysiologie und Therapie ganz im Vordergrund stand, konnte in den letzten Jahrzehnten belegt werden, dass eine überschießende Entzündungsreaktion in der Akutphase des CRPS zentral ist. Hierdurch hat sich vor allem die therapeutische Herangehensweise in dieser Krankheitsphase grundlegend geändert.

Des Weiteren wurde das Krankheitsbild „CRPS“ unter der Ärzteschaft deutlich bekannter. Diese Aufmerksamkeit kommt den Patienten zugute, da nun rechtzeitig richtige

PRAXIS

Budapest-Kriterien

Die offiziellen Diagnosekriterien für das CRPS

Diese Kriterien sind für wissenschaftliche Untersuchungen und zur Therapieeinleitung, nicht aber für die Gutachtensituation formuliert.

- Anhaltender Schmerz, der durch das Anfangstrauma nicht mehr erklärt wird.
- Der Patient berichtet über mindestens 3 Symptome aus den folgenden 4 Kategorien:
 - Hyperalgesie (Überempfindlichkeit für Schmerzreize); „Hyperästhesie“ (Überempfindlichkeit für Berührung, Allodynie)
 - Asymmetrie der Hauttemperatur; Veränderung der Hautfarbe
 - Asymmetrie des lokalen Schwitzens; Ödem
 - reduzierte Beweglichkeit, Dystonie, Tremor, „Paresen“ (im Sinne von Schwäche); Veränderungen von Haar- oder Nagelwachstum
- Zum Zeitpunkt der Untersuchung finden sich mindestens 2 Symptome aus den folgenden 4 Kategorien:
 - Hyperalgesie (Überempfindlichkeit für Schmerzreize); „Hyperästhesie“ (Überempfindlichkeit für Berührung, Allodynie)
 - Asymmetrie der Hauttemperatur; Veränderung der Hautfarbe
 - Asymmetrie des lokalen Schwitzens; Ödem
 - reduzierte Beweglichkeit, Dystonie, Tremor, „Paresen“ (im Sinne von Schwäche); Veränderungen von Haar- oder Nagelwachstum
- Eine andere Ursache erklärt die Symptomatik nicht hinreichend. (nach [2])

Merke

Die offiziellen Budapest-Kriterien sind die Basis der CRPS-Diagnose. Der Ausschluss anderer, die Symptomatik erklärender Diagnosen gehört dazu und erfordert einen interdisziplinären Austausch.

Epidemiologie

Das CRPS tritt posttraumatisch an den distalen Extremitäten auf und kann dann diagnostiziert werden, wenn sich die Klinik von dem für das Trauma üblichen Heilungsverlauf relevant unterscheidet. Natürlich müssen die diagnostischen Kriterien zutreffen (s.o.; Infobox „Budapest-Kriterien“).

Die Inzidenz des CRPS liegt bei Patienten, die eine Fraktur erlitten haben, bei 1–2%, nach distaler Radiusfraktur bei 3–5% [1] und nach Nervenläsionen bei 2–5%. Frauen sind wahrscheinlich häufiger betroffen als Männer – wahrscheinlich deshalb, weil postmenopausale Frauen häufiger Frakturen erleiden. Das CRPS tritt in jedem Lebensalter auf, meist aber zwischen dem 40. und 70. Lebensjahr.

Die häufigsten Auslöser sind Frakturen, Distorsionen oder Operationen der Extremitäten. Seltener sind Gewebeentzündungen oder Bagatelverletzungen die Ursache. Beim vermeintlich spontanen CRPS findet sich nach genauerer Anamnese und Untersuchung häufig doch eine Ursache.

Cave

Die Krankheit kann sich durchaus wenige Wochen posttraumatisch manifestieren, was die Ursachenfindung unter Umständen erschwert.

Ein CRPS an proximalen Körperabschnitten gibt es nach aktuellem wissenschaftlichem Kenntnisstand nicht. Lediglich ein CRPS am Knie wird diskutiert. Andere bisher beschriebene Auslöser waren Schlaganfälle und Myokardinfarkte.

Diagnose und Differenzialdiagnose

Klinisches Erscheinungsbild

Schmerzen

Das CRPS ist eine sichtbare Schmerzerkrankung. Die Schmerzsymptomatik variiert; charakteristisch sind nozizeptive und neuropathische Anteile. Der Schmerz kann sich rein bewegungsabhängig, spontan oder kombiniert präsentieren. Er kann dauerhaft vorhanden sein, mit gleichbleibender oder schwankender Intensität. Die meisten Patienten leiden an einem Spontanschmerz, der häufiger tief im Gewebe als auf der Haut empfunden wird. Der Charakter ist brennend, ziehend, stechend, aber auch drückend, einschnürend oder pochend. Ein Teil der Patienten leidet unter einem neuralgiformen Schmerz.

Schmerzverstärkung ist typisch bei Bewegung und Anstrengung, Temperaturänderung oder nachts. Charakteristisch ist die Schmerzverstärkung bei Herabhängen der Extremität oder Vibration, wie sie z. B. beim Autofahren auftreten. Charakteristisch ist zudem eine periartikuläre Druckhyperalgesie, die bei fast jedem Patienten in unterschiedlicher Intensität anzutreffen ist.

Entzündungszeichen

Am Anfang der Erkrankung steht zu 70–80% eine überschießende posttraumatische Entzündung mit einer typisch entzündlichen Symptomkonstellation aus

- Rötung,
- Schwellung,
- Temperaturerhöhung,
- Bewegungsschmerz und
- eingeschränkter Beweglichkeit.

Die restlichen Patienten haben eine blasse oder livide Verfärbung und kalte Haut auf der betroffenen Seite [3]. Es wird deshalb retrospektiv ein primär warmes oder primär kaltes CRPS unterschieden. Während beim kalten

FALLBEISPIEL

Fall 1: Typischer Verlauf beim warmen CRPS

Der Fall von Frau K., 53 Jahre, zeigt den typischen Verlauf eines warmen CRPS mit rechtzeitigem Therapiebeginn. Nach distaler Radiusfraktur folgten eine operative Therapie und anschließende Ruhigstellung mit Frühmobilisation. Es bestanden keine Vorerkrankungen, psychische Komorbiditäten oder andere Risikofaktoren. Einige Tage postoperativ fielen bereits ein unangenehmer Schmerz und ein Wärmegefühl auf. 6 Wochen postoperativ waren eine Schwellung, Rötung, Überwärmung und eingeschränkte Beweglichkeit der gesamten Hand vorhanden (► Abb. 1). Auf Nachfrage bestanden zudem eine lokale Hyperhidrose und vermehrtes Nagelwachstum der betroffenen Hand.

Nach Diagnosesicherung anhand der Budapest-Kriterien erfolgten zwei Glukokortikoid-Stoßtherapien, eine Therapie mittels nichtsteroidaler antiinflammatorischer Analgetika und Lidocain-Pflaster sowie intensive rehabilitative Therapie. Nach insgesamt 18 Monaten gab die Patientin nur noch eine morgendliche Steifigkeit der Hand an.

► Abb. 1 Akutes warmes CRPS des Fußes.

a Typische rötliche Verfärbung und Schwellung und Glanzhaut.

b Entsprechendes Thermografiebild mit Nachweis einer Temperaturerhöhung.

CRPS etwa die Hälfte der Patienten eine sichtbare Schwellung aufweisen, sind es beim warmen 94%.

Trophische Störungen

Neben den klassischen Entzündungszeichen finden sich beim CRPS auch trophische Störungen mit einem veränderten Hautbild, Glanzhaut und verstärktem oder reduziertem Wachstum der Haare und Nägel. Als Folge der Entzündung und getriggert durch die Freisetzung von Neuropeptiden kann auch eine Hyperhidrose bestehen. Sie ist eher beim warmen CRPS anzutreffen und zeigt sich mit 60% insgesamt häufiger als die Hypohidrose mit 20%.

Sensibilitätsstörungen

Sensibilitätsstörungen kommen in Form von Allodynie, Hyperalgesie, aber auch Hypästhesien und Hypalgesie vor und gehen durchaus über das schmerzhaft Areal hinaus.

Motorische Störungen

Motorische Defizite sind fast immer vorhanden, charakteristisch sind hierbei die eingeschränkte aktive und passive Beweglichkeit sowie eine komplexe Kraftminderung

(► Abb. 2). Wie auch die Sensibilitätsstörungen sind diese innervationsgebietübergreifend und können nicht auf einen einzelnen Nerv zurückgeführt werden. Außer bei der Verletzung eines motorischen Nerven beim CRPS Typ I handelt es sich hierbei nicht um Paresen im neurologischen Sinne, sondern um ein schmerzbedingtes Nachlassen von Muskelkraft bzw. um eine funktionelle Schwäche.

Distale Ausbreitung

Ein wesentliches Merkmal aller Symptome ist nicht nur die Manifestation im Bereich der Traumastelle, sondern das Ausbreiten nach distal.

Merke

Die distale Generalisierung ist typisch für ein CRPS, was am offensichtlichsten bei einem CRPS der Hand ist, das sich nach Schulter- oder Ellenbogentrauma ohne begleitende Nervenschädigung entwickelt.

Zu beachten ist aber auch der Zeitpunkt der Diagnosestellung, da sich die Symptomatik im Verlauf ändert. Ein primär warmes CRPS wird im Verlauf kälter, die Hautfarbe wechselt von hyperämisch nach livide, und das Gewebe

► **Abb. 2** Im akuten Stadium ist die Beweglichkeit durch Schmerz, Ödem und Kontraktur eingeschränkt.
 a Sichtbare trophische Störung mit trockener Haut und ausgeprägtem Faustschlussdefizit.
 b Verlauf nach 6 Monaten: deutliche Besserung der Beweglichkeit und entzündlichen Zeichen.

wird atroph. Eine strikte Stadieneinteilung wird nicht vorgenommen, vor allem, weil die pathophysiologischen Vorgänge fließend und überlappend sind. In der Praxis ist es sinnvoll, ein akutes (bis 3 Monate), subakutes (bis 1 Jahr) und chronisches CRPS zu unterscheiden, da dies die Therapie beeinflusst.

Merke

Je länger ein CRPS besteht, desto schwieriger wird auch die Abgrenzung der Symptomatik zu einem Nicht- oder Mindergebrauch der Extremität.

Bei dem Fallbeispiel eines kalten CRPS zeigte sich bereits nach der ersten Operation eine typische Symptomkonstellation. Dies wurde aufgrund des selteneren kalten Phänotyps nicht rechtzeitig erkannt, und es folgten zwei weitere Operationen, die jeweils das Beschwerdebild verstärkten. Nicht selten findet man diese Verläufe bei Patienten mit einem chronischen Beschwerdebild.

Häufig gibt es aber auch Grenzfälle, bei denen die diagnostischen Kriterien nicht vollständig zutreffen. Hier fehlen in der Anamnese oder Untersuchung Symptome, oder sie waren nicht stark genug ausgeprägt. Patienten mit einer fraglichen Manifestation am Knie gehören im Zweifelsfall auch hierzu. Bei diesen Patienten würde man die Diagnose CRPS zwar nicht stellen, aber auch sie profitieren von denselben therapeutischen Maßnahmen.

FAZIT

Das CRPS ist eine Erkrankung mit mehreren Facetten. Das klinische Erscheinungsbild eines CRPS zeigt typische Charakteristika, ist aber nicht bei jedem Patienten gleich. Bei unklaren posttraumatischen Beschwerden sollte frühzeitig an ein CRPS gedacht werden.

FALLBEISPIEL

Fall 2: Primär kaltes CRPS mit kompliziertem Verlauf

Die Patientin ist 33 J., verheiratet und hat 2 Kinder. Während der Arbeitszeit beim Spiel mit förderbedürftigen Kindern zog sie sich eine Fraktur des distalen Interphalangealgelenks des Daumens zu. Aufgrund der Gelenkbeteiligung folgte eine Operation. Früh zeigte sich eine ausgeprägte Schmerzsymptomatik. Nach Entfernung des Gipses bestanden eine lokale Schwellung, bläuliche Verfärbung der linken Hand, ein Kältegefühl bis zum Unterarm, deutlicher Druckschmerz und eine Glanzhaut. Weiter bestanden eine Bewegungseinschränkung im Handgelenk sowie eine beginnende Kontraktur des Daumens. Schmerzen seien nur bei Belastung und Anstrengung aufgetreten. Zwischenzeitlich habe sie bis Oktober 2017 wieder gearbeitet.

Wegen einer ausgebildeten Kontraktur in Extension erfolgte eine erneute Operation, um die Versteifung zu lösen. Im Anschluss zeigte sich eine Schmerzexazerbation mit einem Dauerschmerz. Im Januar 2018 erfolgte bei weiterer ausbleibender Besserung der Schmerzsymptomatik eine operative Arthrodesen – mit nochmaliger Schmerzexazerbation. Bisher ist keine Besserung der Symptomatik eingetreten. Eine gezielte Therapie erfolgte erst sehr verzögert.

Apparative Diagnostik

Merke

Das CRPS wird klinisch diagnostiziert.

Apparative Untersuchungen dienen dem Ausschluss von Differenzialdiagnosen. Es finden sich zum Teil aber auch CRPS-typische Befunde in der apparativen Diagnostik, die unter Umständen hilfreich sein können. Bei diagnostischer Unsicherheit sind folgende Untersuchungen sinnvoll:

Skelettszintigrafie

Die 3-Phasen-Skelettszintigrafie mit Technetium-99m-Diphosphonat ist die wichtigste Zusatzdiagnostik. Der typische Befund ist ein erhöhter Knochenstoffwechsel in der späten Mineralisationsphase in den distalen Gelenken. Im 1. Jahr der Erkrankung weist die 3-Phasen-Knochenszintigrafie eine 87%ige Spezifität und 69%ige Sensitivität im Vergleich zu den klinischen Diagnosekriterien auf. Ein positiver Befund wäre somit unterstützend für die klinische Diagnose.

MRT

Die Magnetresonanztomografie hilft nur, Differenzialdiagnosen auszuschließen. Für eine Diagnosestellung ist eine MRT zu wenig spezifisch. Konventionelle Röntgenaufnahmen im direkten Seitenvergleich sind wenig sensitiv, auch wenn die typische fleckförmige distale Osteoporose sehr charakteristisch ist. So dient auch sie im Wesentlichen dem Ausschluss anderer Pathologien wie beispielsweise von Pseudarthrosen.

Neurophysiologische Untersuchung

Eine neurophysiologische Untersuchung macht zur Unterscheidung zwischen CRPS Typ I und II Sinn. Gerade bei ausgeprägter Kraftminderung und Sensibilitätsstörungen kann eine Nervenläsion übersehen werden. Beim CRPS Typ I sind elektrophysiologisch keine Auffälligkeiten der peripheren Nerven messbar, im Elektromyogramm findet sich trotz Schwäche keine Denervierung.

Quantitative sensorische Testung (QST)

Die quantitative sensorische Testung (QST) allein hat in der Diagnostik des CRPS keinen Stellenwert. Allerdings stützen typische QST-Muster aus Thermhypästhesie, Pinprick-Hyperalgesie/Allodynie und Druckhyperalgesie tiefer Gewebe und distaler Gelenke die CRPS-Diagnose.

TIPP

Eine Druckhyperalgesie ist charakteristisch an Gelenken. Gemessen wird im Rahmen eines QST mit einem Druckmanometer.

Merke

Apparative Untersuchungen können bei grenzwertigen klinischen Befunden weitere Hinweise liefern. Sie können die Diagnose jedoch weder sichern noch ausschließen.

Differenzialdiagnosen

Ein protrahierter Heilungsverlauf, vor allem mit therapieresistenten entzündlichen Symptomen, kann schnell für ein CRPS gehalten werden. So können therapierbare Ursachen zu spät erkannt werden.

FALLBEISPIEL

Fall 3: Fehldiagnose CRPS

Frau D., 43 Jahre, erlitt einen Trümmerbruch des rechten Fußes. Es folgte eine Operation mittels Schraubenosteosynthese und einmaliger Revision. Im Verlauf zeigten sich eine ausgeprägte Schmerzsymptomatik mit initial vor allem belastungsabhängigen Schmerzen sowie eine entzündliche Symptomkonstellation aus Rötung und Schwellung. Eine Hypertrichose war in den ersten Wochen postoperativ sichtbar.

Bei therapieresistenten Schmerzen erfolgte 8 Monate postoperativ die Diagnosestellung CRPS. In einer späteren Computertomografie-Verlaufskontrolle fiel eine Pseudarthrose auf, und eine Operation wurde aufgrund des CRPS-Verdachts nicht durchgeführt, um das Risiko einer Symptomexazerbation nicht einzugehen. Die Patientin erhielt stattdessen diverse medikamentöse Behandlungen, Sympathikusblockaden und intensive Physio- und Ergotherapie, welche allesamt nicht zum Erfolg führten. Die einzig richtige Therapie, die Stabilisierung der Pseudarthrose, wurde lange nicht durchgeführt.

Im Fallbeispiel 3 hätte die Diagnose eines CRPS formal nicht gestellt werden dürfen, da eine andere Ursache die Symptomatik hinreichend erklärt. Auch der Verdacht führte bereits dazu, dass notwendige therapeutische Maßnahmen von ärztlicher Seite abgelehnt wurden. Dies ist kein Einzelfall und hat häufig weitreichende Folgen für die Patienten. Therapierbare Ursachen sind in jedem Fall im Vorfeld auszuschließen und Verlegenheitsdiagnosen zu vermeiden. Die Übersicht fasst die wichtigsten Differenzialdiagnosen zusammen.

ÜBERSICHT

Zusammenfassung der wichtigsten Differenzialdiagnosen getrennt nach warmem und kaltem CRPS

warmes CRPS

- Weichteil- und ossäre Infektionen
- rheumatische Erkrankungen
- Lymphabflussstörungen
- Thrombosen
- Pseudarthrose
- aktivierte Arthrose
- akuter Gichtanfall

kaltes CRPS

- periphere Zyanosen
- arterielle Thrombosen
- Raynaud-Syndrom

Merke

Die Diagnose eines CRPS erfolgt am sichersten in einem zeitlichen Zusammenhang zum Trauma, wenn die Diagnosekriterien nach 2–3 Monaten zutreffen. Diagnosen Jahre nach Trauma, z. B. aufgrund einer Schmerzpersistenz, sollten vermieden werden.

Auch funktionelle oder artifizielle Störungen, z. B. durch Selbststau, können fälschlicherweise für ein CRPS gehalten werden. Ebenso konnte ein livides Einfärben der Haut beobachtet werden. Insgesamt wollen wir an dieser Stelle aber ausdrücklich betonen, dass solche Störungen selten vorkommen.

TIPP

Trophische Störungen und eine Schweißsekretionsstörung sind bei einem CRPS zwar nicht obligat, können aber einen entscheidenden Hinweis zur Diagnosefindung geben, da diese Symptome selten bei anderen entzündlichen oder funktionellen Erkrankungen auftreten.

Risiko- und Einflussfaktoren zur Ausbildung eines CRPS

Die Art des Traumas kann Einfluss auf die Entstehungswahrscheinlichkeit haben. Die Prävalenz bei Frakturen allgemein liegt bei 1–2%, bei komplizierten Frakturen höher und bei der distalen Radiusfraktur bei ca. 3%. Eine prädisponierende „CRPS-Persönlichkeit“ oder sichere genetische Prädispositionen wurden nicht gefunden, wobei letzteres aber wahrscheinlich ist. Eine vermehrte allgemeine Ängstlichkeit und Schmerzangst sind mit einem schlechteren Outcome verbunden. Eine „Red Flag“ kann

eine sehr hohe Schmerzstärke ($\geq 5/10$ NRS) eine Woche nach Trauma sein. Ein CRPS in der Vorgeschichte des Patienten erhöht ebenfalls das Risiko. Wie bei allen Schmerzerkrankungen ist das biopsychosoziale Modell zum Teil übertragbar und nimmt Einfluss auf den Verlauf.

Pathophysiologie

Die pathophysiologischen Mechanismen lassen sich in eine Kombination peripherer und zentraler Veränderungen gliedern. Durch das Trauma werden entzündliche Prozesse ausgelöst, wodurch eine Kaskade vielfältiger molekularer Veränderungen im Gewebe, im peripheren und im zentralen Nervensystem angestoßen wird. Diese Veränderungen sind letztlich verantwortlich für Funktionsverlust, Chronifizierung der Schmerzen und die verschiedenen sichtbaren Symptome [4].

Merke

Das CRPS ist nicht nur eine Schmerz-, sondern vor allem eine entzündliche Erkrankung. Die Komplexität besteht in einem Zusammenspiel peripherer, zentral-nervöser und neuropsychologischer Faktoren.

ÜBERSICHT

Symptome gegliedert nach peripherem oder zentralem pathophysiologischem Ursprung

entzündliche Symptome

- Ödem
- Temperatur: warm/kalt
- Hautkolorit: rötlich/livide/hypäm
- Hitzehyperalgesie
- trophische Störungen: Haut/Haare/Nägel
- Hyperhidrose
- Fibrosen
- Bewegungsschmerz

zentrale Symptome

- evozierter Schmerz: Allodynie, Hyperalgesie
- Tremor
- Dystonie
- Myoklonien
- handschuh-/strumpfförmige Hypästhesie

Posttraumatische Entzündung im peripheren Gewebe

Vegetative Symptome

Das warme CRPS zeigt in der Akutphase eine entzündliche Symptomatik mit Schwellung, Rötung und Überwärmung der betroffenen Extremität. Untersuchungen an Hautbiopsien und Suction-Blister-Flüssigkeit belegen die lokale Entzündung. Inflammatorische Zytokine (z. B. TNF- α und weitere, inklusive Chemokine), Neuropeptide

und Mastzellen sind hochreguliert [5]. Die Entzündungshypothese wird durch die sowohl in akuten als auch chronischen Phasen erhöht gemessenen proinflammatorischen Zytokine und Chemokine im Blut und Liquor weiter gestützt.

Trophik

Während initial das Ödem die Beweglichkeit beeinträchtigt, führt die entzündungsbedingte Proliferation von Fibroblasten zu Kontrakturen [6] und die entzündungsbedingte Aktivierung von Osteoblasten und Osteoklasten zur lokalen Osteoporose.

Schmerzen

Im Rahmen der posttraumatischen Entzündungsreaktion werden periphere Nozizeptoren sensibilisiert, was sicher zumindest zum Teil die bewegungsabhängigen Schmerzen erklärt. Diese sensibilisierten peptidergen Nozizeptoren setzen bei Erregung vermehrt Neuropeptide wie Substanz P und Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP) frei [7]. Substanz P erhöht die Permeabilität der Kapillärwände und führt zu einer ödematösen Schwellung; CGRP bewirkt eine Dilatation der glatten Gefäßmuskulatur mit Überwärmung und Rötung und Hyperhidrose. Zusammen mit den oben bereits erwähnten Zytokinen tragen Neuropeptide auch zur Ausbildung trophischer Störungen (z. B. vermehrtes Haar- und Nagelwachstum) bei.

Immunsystem

Ein weiterer Baustein der entzündlichen Pathophysiologie des CRPS ist die Beteiligung des adaptiven Immunsystems. Im Tierversuch und bei CRPS-Patienten wurden agonistische Autoantikörper gegen Oberflächenmoleküle von adrenergen $\alpha 1$ -, $\beta 2$ - und cholinergen m2-Acetylcholin-Rezeptoren nachgewiesen, die teilweise mit den Schmerzen korrelierten. Im Tiermodell löst die Aktivierung von $\beta 2$ -Rezeptoren auf verschiedenen Zellen die Freisetzung von proinflammatorischen Zytokinen aus [8].

Bei Patienten mit primär kaltem CRPS, bei denen eine Entzündungsreaktion nicht offensichtlich ist, wurden eine Erhöhung des vasokonstriktorisches und hyperalgetisch wirkenden Peptids Endothelin-1 und verminderte Stickstoffmonoxidwerte in der Haut gemessen. Dies könnte die Mikrozirkulation in der schmerzhaften Extremität beeinflussen und zu einer kalten Extremität führen.

Zentrale neuroplastische Mechanismen

Funktionsverlust

Durch das Trauma entstehen Schmerz und Entzündung. Intuitiv vermeiden die Patienten Schmerzen, indem sie die betroffene Extremität nicht mehr benutzen und ruhig halten. Die Vermeidung bewegungsabhängiger Schmerzen führt zur Bewegungshemmung als Folge der Erwartung einer Schmerzverstärkung. Dadurch kommt es unterschiedlich schnell zu einer Reorganisation der Extremitätenrepräsentation im Gehirn [9] und zum weiteren

Funktionsverlust. Am bildlichsten ist dieser Funktionsverlust als „learned Non-Use“ umschrieben. Dieses Phänomen wird umso wichtiger, je länger der Krankheitsverlauf andauert. Auf diese Art und Weise trägt die maladaptive Neuroplastizität zur Chronifizierung des CRPS bei.

Sensorische Symptome

Ein weiteres wichtiges zentrales Symptom bei CRPS sind evozierbare Schmerzen. Hierzu zählen vor allem die Allodynie und die Hyperalgesie auf spitze Reize, beides wahrscheinlich durch spinale Mechanismen verursacht. Im Hinterhorn des Rückenmarks wird dies durch eine Freisetzung von Glutamat aus primären Afferenzen und dessen Bindung an glutamaterge Rezeptoren wie den NMDA-Rezeptor auf Projektionsneuronen bedingt. Auch ein zentraler Sensibilitätsverlust wird diskutiert.

Die Diagnosekriterien führen zwar die Allodynie und Hyperalgesie als diagnostische Kategorie auf, aber der überwiegende Anteil an Patienten weist eine verminderte Sensibilität (Hypästhesie und Hypalgesie) der betroffenen Extremität auf. Diese sind handschuh- oder strumpfförmig verteilt und unabhängig von einer bestehenden Schmerzsymptomatik. Die Ursache ist unklar. Möglich sind eine spinale Hemmung nicht schmerzhafter afferenter Impulse zum Gehirn oder die Veränderung der Somatotopik im primären und sekundären somatosensorischen Kortex [10].

Dass diese Sensibilitätsstörungen dynamisch sind und sich bei Schmerzfremheit zurückbilden, legt einen zentralen funktionellen, mit der Schmerzempfindung zusammenhängenden Mechanismus nahe. Die Reorganisation der Körperrepräsentation im primären somatosensorischen Kortex ist besonders auffällig beim CRPS. Im primär somatosensorischen Kortex kontralateral zur betroffenen Extremität findet man eine Verkleinerung des Handrepräsentationsareals und eine teilweise Verschmelzung der Gesichts- und Handrepräsentation. Auch dies ist bei Schmerzreduktion reversibel [11]. Ob diese Veränderung mit der Störung der Eigenwahrnehmung der Körperrepräsentation, bei der die Körpermitte zur gesunden Seite verlagert und die betroffene Extremität vergrößert wahrgenommen wird, verantwortlich ist, muss noch geklärt werden.

Merke

Bei ausgeprägtem Schmerzvermeidungsverhalten sollte frühzeitig eine kognitive Verhaltenstherapie eingeleitet werden.

Motorische Symptome

Beim chronischen CRPS sind motorische Symptome wie Dystonien, Myoklonien und Tremor anzutreffen. Sie haben ebenfalls eine zentrale Genese, möglicherweise in den Basalganglien. Unter diesen motorischen Symptomen ist die fixierte Dystonie am häufigsten. Die fixierte

CRPS-Dystonie entspricht einer Sollwertverstellung des Gleichgewichts der Motoneurone der Flexoren und Extensoren im Rückenmark. Aus diesem Grund findet sich bei fast allen Patienten das gleiche Muster [12].

Viele CRPS-Patienten geben an, sich auch auf die betroffene Extremität konzentrieren zu müssen, um sie zu bewegen. Dieses Phänomen wird in der CRPS-Literatur als „Neglect-like“ beschrieben. Es sollte nicht mit einem neurologischen Neglect verwechselt werden [13]. Eigene Untersuchungen belegen vielmehr, dass es sich in der akuten Phase um einen Schutz vor Schmerzen durch vorsichtige Bewegung handeln könnte, in chronischen Stadien sind die Angaben der Patienten Ausdruck der schmerzbezogenen Angst.

Vegetative Symptome

Die Bedeutung des sympathischen Nervensystems für die CRPS-Entwicklung wurde in den letzten Jahren relativiert. Viele der ursprünglich als vegetativ eingeordneten Symptome sind durch die o.g. Entzündung erklärbar. Wenn diese autonomen Symptome aber persistieren, können sie eine Folge der zentralen Reorganisation sein. Für letzteres spricht, dass wenn Patienten mit chronischem CRPS nur an eine schmerzhafte Bewegung denken, sie das sympathische Nervensystem aktivieren [14], oder dass sich die Hauttemperatur allein dann ändert, wenn CRPS-Patienten die Hände überkreuzen, wie ► **Abb. 3** zeigt [15].

Genetik

Familiäre Fälle eines CRPS sind vorbeschrieben, jedoch selten. Sie scheinen mit einem jüngeren Erkrankungsalter und schwererem Verlauf assoziiert zu sein [16]. Bisher konnten keine eindeutigen prädisponierenden Gene gefunden werden. Die ursprüngliche Vermutung des Zu-

sammenhangs zwischen der Entwicklung eines CRPS und bestimmten HLA-Typen konnte in größeren Studien nicht bestätigt werden [17].

Psychosoziale Risikofaktoren

Soziale und psychologische Faktoren sind für CRPS genauso von Bedeutung wie für alle chronischen Schmerzerkrankungen. Insbesondere sind sie bedeutsame Chronifizierungsfaktoren. Generell wirksame psychologische Faktoren wie Depression und Angst scheinen keinen bedeutsamen Einfluss auf die Entwicklung eines CRPS zu haben [18]. 38% der CRPS-Patienten (10% der Patienten mit anderen Extremitätenschmerzen, 4% der Gesunden) berichten von psychologischen Traumata in der Vorgeschichte und haben klinisch relevante posttraumatische Stresssymptome. Angst und vor allem schmerzspezifische Ängste sind die einzigen negativen Prädiktoren für den Krankheitsverlauf, die bis dato prospektiv untersucht wurden.

Die möglicherweise bedeutsamste psychologische Größe für die Aufrechterhaltung der CRPS-Symptomatik ist aber das schmerzassoziierte Vermeidungsverhalten. Die Bewegung der betroffenen Extremität werden zur Minimierung von Schmerzverstärkung vermieden, was den Funktionsverlust (s. o.) beschleunigt.

Therapie des CRPS

Die Therapie des CRPS basiert weiterhin überwiegend auf Erfahrungswerten. Bisher gibt es nur wenige evidenzbasierte Therapiestrategien, was an einem Mangel an qualitativ hochwertigen, randomisiert-kontrollierten Studien liegt. Gerade Studien zu pharmakologischen Therapien haben oft eine geringe Fallzahl und/oder unterscheiden nicht zwischen akuter und chronischer Krankheitsaktivi-

► **Abb. 3** Chronisches initial warmes CRPS 18 Monate nach Trauma.

a Clenched Fist bei Dystonie, der Daumen ist frei beweglich.

b Das entsprechende Thermografiebild mit typischer Temperaturminderung im chronischen Stadium bei initialer Temperaturerhöhung.

tät, was aus pathophysiologischer Sicht von Bedeutung ist. Ein weiteres Problem sind die unterschiedlichen Phänotypen, die einen für alle Patienten gleichen Goldstandard in der Therapie erschweren.

Merke

Einigkeit besteht darin, dass ein früher Therapiebeginn angestrebt werden sollte.

Die Herausforderung besteht darin, entsprechend der vorherrschenden Symptomatik und dem Krankheitsstadium eine geeignete Therapie auszuwählen. Es müssen aber auch verkomplizierende Faktoren erkannt werden, um frühzeitig intervenieren zu können.

Cave

Verkomplizierende Faktoren sind

- psychische Komorbiditäten,
- falsche Therapiemaßnahmen und Interventionen sowie
- Entschädigungsansprüche und Rentenbegehren.

Die Behandlungsziele umfassen Schmerzreduktion, die Wiederherstellung der Funktionen des betroffenen Körperteils und die Stabilisierung der sozialen Situation (Zusammenfassung s. u.; ► **Abb. 4**).

Merke

Bisher existiert für keine medikamentöse Maßnahme eine offizielle Zulassung, und die Anwendung stellt einen Off-Label Use dar. Die hier empfohlenen Behandlungen sind angelehnt an die S1-Leitlinie von 2018 und entsprechen dem aktuellen Stand der Wissenschaft.

Antientzündliche Maßnahmen

Glukokortikoide

Medikamentös scheinen Glukokortikoide aufgrund ihrer antiinflammatorischen und antiödematösen Wirkung im akuten Stadium in die Pathophysiologie einzugreifen [19]. Sie reduzieren die Freisetzung von entzündlichen Mediatoren wie Prostaglandine, Histamin, Kinine sowie Leukotriene, binden am Zellkern und haben eine direkte Wirkung auf die Zellmembran. Der Nutzen wurde in zwei offen-kontrollierten Studien und zwei randomisiert-kontrollierten Studien (RCT) gezeigt, die optimale Dosis ist noch unbestimmt.

In der Regel erfolgt eine orale Gabe über 2 Wochen. Bei gutem Ansprechen, aber weiter bestehender entzündlicher Symptomatik kann eine weitere Glukokortikoid-Stoßtherapie sinnvoll sein. Bei sehr ausgeprägter entzündlicher Symptomatik kann eine hochdosierte intravenöse Gabe in Erwägung gezogen werden. Ob dies der oralen Gabe überlegen ist, ist offen.

Merke

Die Anwendung von Glukokortikoiden ergibt pathophysiologisch im akuten Stadium bis zu 6 Monate nach dem Trauma Sinn.

Bisphosphonate

Bisphosphonate inhibieren die Osteoklastenaktivität, wirken längerfristig entzündungshemmend und modulieren spinale Mikroglia. Ein positiver Effekt konnte in 5 kontrollierten Studien gezeigt werden. Pathophysiologisch würde der Einsatz beim akuten CRPS Sinn ergeben. Es gibt verschiedene Analoga, die in Studien getestet wurden (s. ► **Tab. 1**).

► **Tab. 1** Antientzündliche Therapie des CRPS.

Substanz	Dosierung	Besonderheiten
Bisphosphonate		
Alendronat	40 mg/d p. o. über 8 Wochen	zahnärztliche Vorstellung im Vorfeld dringend empfohlen; Kiefernekrosen
Pamidronat	60 mg i. v. einmalig	zahnärztliche Vorstellung im Vorfeld dringend empfohlen; Kiefernekrosen
Clodronat	300 mg/d i. v. an 10 Tagen	zahnärztliche Vorstellung im Vorfeld dringend empfohlen; Kiefernekrosen
Neridronat	100 mg/d i. v. an 4 Tagen	(noch nicht zugelassen) zahnärztliche Vorstellung im Vorfeld dringend empfohlen; Kiefernekrosen
Glukokortikoide		
Prednisolon	100 mg/d p. o.	Dosisreduktion um 25 mg alle 4 Tage
Radikalfänger		
Dimethylsulfoxid (DMSO) topisch	5 ×/d	50% Creme nach NRF 2.6

TIPP

Eine zahnärztliche Kontrolle vor Therapiebeginn wird wegen einer seltenen, aber ernsten Kieferosteonekrose dringend empfohlen.

Dimethylsulfoxid

Dimethylsulfoxid (DMSO)-Salbe hat einen positiven Effekt auf Schmerz und entzündliche Symptome beim warmen CRPS. DMSO kann tief ins Gewebe einziehen und fängt freie Radikale, wie sie bei Entzündungen und Ischämien entstehen, ab. Die Studienlage ist jedoch nicht ganz eindeutig. Die Rezepturverordnung erfolgt nach dem neuen Rezeptur-Formularium 2.6 (NRF 2.6) (► **Tab. 1**).

Schmerztherapie

Medikamentöse Schmerztherapien umfassen den Einsatz antidepressiver und antikonvulsiver Substanzen wie bei anderen chronischen und/oder neuropathischen Schmerzen üblich. Ein eindeutiger Effekt wurde für viele Substanzen bisher formal nicht gezeigt. Nur Gabapentin und Ketamin wurden gegen Schmerzen bei CRPS-Patienten in RCT getestet. Alle anderen Therapieformen chronischer Schmerzen sind ganz besonders als individuelle Heilversuche anzusehen.

Gabapentin/Pregabalin

Gabapentin/Pregabalin wird zur Therapie von Schmerzen beim CRPS analog anderer neuropathischer Schmerzen eingesetzt (s. ► **Tab. 2**).

Ketamin

Ketamin ist bei CRPS-bedingten Schmerzen in 2 RCTs wirksam gewesen. Ketamin wird intravenös als Dauerinfusion über mindestens 4 Tage verabreicht. Aufgrund seines potenziell gefährlichen Nebenwirkungsprofils sollten Ketamin-Infusionen nur in spezialisierten Zentren durchgeführt werden.

Cave

Bei 10–30% der Patienten ruft der Wirkstoff Ketamin psychotrope Nebenwirkungen wie Halluzinationen und Albträume hervor, sodass im Vorfeld psychische Komorbiditäten evaluiert werden und eine strenge Indikationsstellung erfolgen sollten.

Opiode

Der Einsatz von Opioiden beim CRPS wird kontrovers diskutiert. Es existiert nur ein einziges RCT, das sogar zu einem negativen Ergebnis kommt. Die Wirkung dieser Substanzklasse beim neuropathischen Schmerz ist aber mittlerweile recht gut belegt, sodass im Einzelfall eine zeitlich beschränkte Therapie gerechtfertigt sein kann. Sprechen die CRPS-Schmerzen aber nicht signifikant an (deutliche Schmerzreduktion von z.B. 50–70%), sollten Opiode wieder abgesetzt werden, da es sich dann wahrscheinlich um einen opioidinsensitiven Schmerz handelt.

Interventionelle Therapien**Merke**

Da im Einzelfall bedrohliche Komplikationen auftreten können, sollten invasive Maßnahmen nur in spezialisierten Zentren mit ausreichender Erfahrung durchgeführt werden.

Sympathikusblockade

Die Datenlage zu interventionellen Therapien bei CRPS ist erschreckend dünn. Die Sympathikusblockade ist deshalb nicht mehr Mittel der 1. Wahl, auch da die Grundannahme des sympathisch unterhaltenen Schmerzes beim CRPS nicht mehr uneingeschränkt gilt [20]. Empirisch und in Fallserien finden sich aber immer wieder Patienten, bei denen eine Sympathikusblockade Schmerz und Allodynie eindrücklich beseitigt. Deshalb halten wir Testblockaden für gerechtfertigt. Bei positivem Ansprechen kann zunächst eine Serie bis maximal 10 Blockaden in spezialisierten Zentren durchgeführt werden.

► **Tab. 2** Pragmatische systemische medikamentöse Schmerztherapie des CRPS (nicht evidenzbasiert).

Substanz	Dosierung	Besonderheiten
Antidepressiva		
Amitriptylin	10–25 mg zur Nacht; maximal 150 mg/d	Sedierung QTc-Zeit-Verlängerung
Duloxetin	30 mg; maximal 120 mg/d	antriebssteigernd Blutdruckanstieg
Antikonvulsiva (Kalziumkanal)		
Gabapentin	3 × 100 mg; maximal 3600 mg/d auf 3–4 Einzeldosen verteilt	Schwindel Erschöpfung
Pregabalin	2 × 75–150 mg; maximal 600 mg/d auf 2 Einzeldosen verteilt	Schwindel Erschöpfung

Spinal Cord Stimulation (SCS)

Die Implantation eines SCS-Stimulators ist eine gut dokumentierte Therapieoption zur Schmerzreduktion bei CRPS der unteren Extremität. Bei Patienten ohne mechanische Allodynie und ohne gravierende psychische Erkrankungen kann diese Therapieoption nicht nur als letztes Instrument in Betracht gezogen werden. Eine vorangegangene Probestimulation muss effektiv gewesen sein.

Dorsal Root Ganglion Stimulation (DRG-Stimulation)

Die Spinalganglienstimulation ist eine ähnlich effektive Alternative zur SCS. Die Elektroden werden nahe der Spinalganglien platziert und inhibieren sensible Neurone. Auch hier sollte im Vorfeld eine Probestimulation erfolgen. In einer offenen, aber gut kontrollierten Studie war der analgetische Effekt der DRG-Stimulation gegenüber dem SCS sogar größer und die Komplikationsrate tendenziell niedriger.

Medikamenteninstillation

Zur Therapie von dystonen Störungen können neben der obligaten Physio- und Ergotherapie intramuskuläre *Botulinumtoxin*-Injektionen und bei Versagen auch eine intrathekale *Baclofen*-Therapie (nur in Zentren) zur Anwendung kommen.

► **Tab. 3** fasst die invasiven Therapiemaßnahmen zusammen.

Rehabilitative Therapie

Die Durchführung von rehabilitativen Therapien hat einen großen Stellenwert beim CRPS. Leider wird immer noch vereinzelt Patienten zur Schonung geraten bzw. die Notwendigkeit der Bewegung zu wenig erklärt und nicht positiv verstärkt. Gerade bei Angst vor (bewegungsabhängigen) Schmerzen ist die Aufklärung des Patienten umso wichtiger. Es gilt aber eine wichtige Regel: Der Patient

FALLBEISPIEL

Fall 4: Chronisches CRPS mit Dystonie

Nach einem Arbeitsunfall mit Quetschverletzung und Fraktur der rechten Hand zeigte sich bei Herrn H., 32 Jahre, direkt nach der Operation eine ausgeprägte Bewegungseinschränkung und eine protrahierte entzündliche Symptomatik. Die Schmerzsymptomatik war dauerhaft vorhanden, und bisherige Therapieversuche blieben ohne Besserung. Hierzu zählten neben NSAID und Opioiden auch Regionalanästhesien ohne Besserung. Eine multimodale Schmerztherapie zeigte ebenfalls keinen signifikanten Einfluss. Der Patient trug mehrere Stunden pro Tag eine Orthese, um die Finger in Streckstellung zu halten.

Erst 18 Monate nach dem Trauma wurde die Diagnose CRPS gestellt. Die Veränderungen hatten bereits chronischen Charakter. Bei der Bewegungseinschränkung handelte es sich unter anderem um eine fixierte Dystonie.

Es folgten Ketamin-Infusionen, welche die Schmerzstärke erfolgreich reduzieren konnten, jedoch aufgrund von ausgeprägten Halluzinationen und Albträumen abgebrochen werden mussten. Intramuskuläre Botulinumtoxin-Injektionen zeigen aktuell eine gute Wirksamkeit.

muss der Therapie und damit eventuell entstehenden Schmerzen zustimmen. Sollte dies nicht der Fall sein, muss die Behandlung nach individuellen Erfordernissen angepasst werden. Es ist wichtig, einen Mittelweg zwischen „Fortschritt bei Funktion“ und „Vermeidung/Aushalten von Schmerzen“ zu finden.

► **Tab. 3** Invasive Therapiemaßnahmen des CRPS.

Maßnahme	Dosierung	Besonderheiten
Ketamin	ca. 22 mg/h bei 70 kgKG über 4 Tage oder 0,35 mg/kg/h (maximal 100 mg) über 4 Stunden für 10 Tage hintereinander	stationärer Aufenthalt erforderlich psychotrope Nebenwirkungen
lokalanästhetische Sympathikusblockaden	2–3/Woche, maximal 10	–
Spinal Cord Stimulation (SCS)	niederfrequent: 40–60 Hz, 300–600 µs; hochfrequent: 10 000 Hz, 30 µs	Anwendung bei CRPS des Fußes
DRG-Stimulation (Dorsal Root Ganglion)	4–80 Hz, 40–1000 µs	Anwendung bei CRPS des Fußes
Baclofen intrathekal	zunächst Testinjektion vor Implantation einer Pumpe	experimentelle Therapie
Botulinumtoxin i. m.	abhängig von Präparat und Schweregrad der Symptomatik	nur bei Dystonie sinnvoll

► **Tab. 4** Nichtmedikamentöse Therapiemaßnahmen des CRPS.

Maßnahme	Frequenz	Besonderheiten
Physiotherapie	jeweils 2–3 ×/Woche	Eigentherapie zwingend
Ergotherapie		nach Möglichkeit: Perfetti
Lymphdrainage	1–3 ×/Woche	bei ödematöser Schwellung
Spiegeltherapie	3 ×/d 5–10 min	bewegt werden ipsi- und kontralaterale Extremität
Graded Motor Imagery	mehrfach täglich	–
Graded Exposure	mehrfach täglich	Kombination von Psycho- und Physiotherapie

Merke

Die Schmerztherapie bei CRPS soll dem Patienten die Benutzung und das Training der betroffenen Extremität ermöglichen.

Physiotherapie

Die Physiotherapie wird pathologischen Bewegungsmustern entgegenwirken, eine adäquate Funktion wiederherstellen und Kontrakturen vorbeugen. Der Einsatz sollte mit Zustimmung des Patienten so früh wie möglich erfolgen und der Patient ermutigt werden, auch im häuslichen Umfeld erlernte Übungen durchzuführen. Zur Ödembehandlung wird Lymphdrainage verordnet. Absteigende Bäder dienen der lokalen Kühlung im Akutstadium, aufsteigende Bäder zur lokalen Wärmeapplikation im chronischen Stadium, sofern die Patienten davon profitieren.

Ergotherapie

Die Ergotherapie soll automatisierte Bewegungsmuster vermitteln und Sensibilitätsstörungen reduzieren. Ganz besonders gilt dies für die Therapie des CRPS der Hand. Dazu gehört auch die schrittweise Desensibilisierung der durch Allodynie gekennzeichneten Hautareale.

Physiotherapie mit Integration verhaltenstherapeutischer Elemente**Merke**

Die erfolgreichste Therapieform ist die Physiotherapie, die verhaltenstherapeutische Elemente integriert.

Beim „Graded Exposure“ werden in psychotherapeutischen Gesprächen angstauslösende Situationen/Bewegungen identifiziert und diese dann physiotherapeutisch in einem abgestuften Übungsplan Schritt für Schritt erreicht. Der zentralen Reorganisation soll die Spiegeltherapie und das „Graded Motor Imagery“ entgegenwirken. Das „Graded Motor Imagery“ besteht aus Rechts-links-Erkennen von abgebildeten Händen und Füßen in unterschiedlichen Stellungen, dem Vorstellen von Bewegungen sowie der eigentlichen Spiegeltherapie. Die Studienlage zur Wirksamkeit der Spiegeltherapie allein ist am schlechtesten von allen 3 Therapieformen.

TIPPS

Die Patienten müssen regelmäßig üben. Zwei Therapieeinheiten pro Woche beim Therapeuten sind keinesfalls ausreichend. Hier ist die aktive Mitarbeit des Patienten zu fordern. Ohne aktive Mitarbeit sind alle Therapieanstrengungen wahrscheinlich unwirksam. Individuelle Zielvorgaben erhöhen die Motivations-/Trainingsbereitschaft und erleichtern die Therapieüberwachung. Sie müssen gemeinsam mit dem Patienten getroffen werden. Beispiele sind Schreiben von Sätzen, Schritt für Schritt ohne Gehhilfe gehen.

Patientenedukation

Wie bereits oben beschrieben ist ein wesentlicher Baustein einer erfolgreichen CRPS-Therapie die Bereitschaft des Patienten, die Therapiemaßnahmen anzunehmen und auch aktiv umzusetzen. Hier bestehen oft Hindernisse wie die generelle Abneigung gegenüber Pharmaka insbesondere aus der Klasse der Antidepressiva, ungenügende Mitarbeit u. a. auch aus Angst vor Schmerzen bzw. einer Schmerzverstärkung, passive Krankheitsverarbeitung und soziale Unsicherheit. Diese Hindernisse müssen identifiziert, thematisiert und adressiert werden. Gelingt das nicht, ist eine erfolgreiche Therapie wenig wahrscheinlich.

Merke

Die Therapie stellt immer eine Kombination aus medikamentösen und nichtmedikamentösen Maßnahmen dar (► Abb. 4). Die Mitarbeit der Patienten ist dabei unerlässlich und kann durch gute Aufklärung erhöht werden.

KERNAUSSAGEN

- Das klinische Bild des CRPS ist variabel, und verschiedene Phänotypen können die Diagnose erschweren.
- Anamnese und klinische Präsentation sind zur Diagnosestellung ausreichend, eine apparative Diagnostik hilft, Differenzialdiagnosen auszuschließen und bei unklaren Fällen.
- Die im Internet häufig beschriebenen schwerwiegenden Verläufe verunsichern Patienten, eine gute Aufklärung kann dem entgegenwirken.
- Die Therapie orientiert sich an der vorhandenen Symptomatik und dem Stadium.
- Im Akutstadium, das bis zu 6 Monate posttraumatisch persistieren kann, dominieren antientzündliche Therapien (Glukokortikoide und Bisphosphonate).
- Eine Schmerzmedikation sollte zur Vermeidung einer Chronifizierung von Beginn an ausreichend dosiert werden. Oft ist eine zusätzliche Aufklärung des Patienten nötig, falls Analgetika prinzipiell durch den Patienten abgelehnt werden.
- Rehabilitative Maßnahmen, auch mit Anteilen der kognitiven Verhaltenstherapie, sollten frühzeitig initiiert werden. Sie sind bei schweren Verläufen (überwiegender Anteil der Patienten) auch außerhalb des Regelfalls medizinisch indiziert, und die diesbezügliche Versorgung des Patienten sollte sichergestellt sein.
- Bei therapierefraktären Verläufen sollten frühzeitig psychische Komorbiditäten exploriert und in die Behandlung integriert werden.
- Die zentrale Reorganisation auf kortikaler Ebene ist reversibel. Zentral wirksame Medikamente können unterstützend sein. In erster Linie ist aber der Gebrauch der betroffenen Extremität erforderlich, und verhaltenstherapeutische Elemente sollten zur Prävention der Chronifizierung frühzeitig integriert werden.
- Die Prognose ist bei rechtzeitiger Diagnosestellung und Therapiebeginn nicht zwangsläufig schlecht, eine vollständige Restitution ist aber auch abhängig von psychosozialen Einflüssen.

Interessenkonflikt

Die Abteilung der Autoren erhielt in den letzten 3 Jahren Forschungsmittel im Rahmen klinischer Studien von den Unternehmen Grünenthal, Alnylam und Pfizer.

Autorinnen/Autoren

Myriam Herrnberger

Dr. med., 2008–2014 Studium der Humanmedizin an der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz. Seit 2015 in der Facharztausbildung für Neurologie und Mitglied der Forschungsgruppe von Prof. Birklein für Schmerz und periphere Neurologie. Erfahrung in der Therapie komplex-regionaler Schmerzsyndrome von mehr als 200 Patienten.

Frank Birklein

Prof. Dr. med., Facharzt für Neurologie. Habilitation im Jahr 2000 mit dem Thema „Das Komplexe Regionale Schmerzsyndrom – Ein Beitrag zur Klärung der Pathophysiologie“. Seit 2001 Oberarzt für Neurologie der Universitätsmedizin Mainz und Leiter der klinischen Sektion „Periphere Neurologie und Schmerz“. Federführender Verfasser der Leitlinie „Diagnostik und Therapie komplexer regionaler Schmerzsyndrome“.

Korrespondenzadresse

Dr. med. Myriam Herrnberger

Universitätsmedizin Mainz
Klinik und Poliklinik für Neurologie
Langenbeckstraße 1
55131 Mainz
myriam.herrnberger@unimedizin-mainz.de

Wissenschaftlich verantwortlich gemäß Zertifizierungsbestimmungen

Wissenschaftlich verantwortlich gemäß Zertifizierungsbestimmungen für diesen Beitrag ist Prof. Dr. med. Frank Birklein, Mainz.

Literatur

- [1] Moseley GL, Herbert RD, Parsons T et al. Intense pain soon after wrist fracture strongly predicts who will develop complex regional pain syndrome: prospective cohort study. *J Pain* 2014; 15: 16–23. doi:10.1016/j.jpain.2013.08.009
- [2] Harden RN, Bruhl S, Perez RS et al. Validation of proposed diagnostic criteria (the “Budapest Criteria”) for Complex Regional Pain Syndrome. *Pain* 2010; 150: 268–274. doi:10.1016/j.pain.2010.04.030
- [3] Veldman PH, Reynen HM, Arntz IE et al. Signs and symptoms of reflex sympathetic dystrophy: prospective study of 829 patients. *Lancet* 1993; 342: 1012–1016
- [4] Birklein F, Schlereth T. Complex regional pain syndrome-significant progress in understanding. *Pain* 2015; 156 Suppl 1: S94–S103. doi:10.1097/01.j.pain.0000460344.54470.20

- [5] Jancalek R. Signaling mechanisms in mirror image pain pathogenesis. *Ann Neurosci* 2011; 18: 123–127. doi:10.5214/ans.0972-7531.11183010
- [6] Postlethwaite AE, Lachman LB, Kang AH. Induction of fibroblast proliferation by interleukin-1 derived from human monocytic leukemia cells. *Arthritis Rheum* 1984; 27: 995–1001
- [7] Birklein F, Schmelz M, Schifter S et al. The important role of neuropeptides in complex regional pain syndrome. *Neurology* 2001; 57: 2179–2184
- [8] Hartung JE, Cizek BP, Nackley AG. beta2- and beta3-adrenergic receptors drive COMT-dependent pain by increasing production of nitric oxide and cytokines. *Pain* 2014; 155: 1346–1355. doi:10.1016/j.pain.2014.04.011
- [9] Maihofner C, Handwerker HO, Neundorfer B et al. Patterns of cortical reorganization in complex regional pain syndrome. *Neurology* 2003; 61: 1707–1715
- [10] Egloff N, Sabbioni ME, Salathe C et al. Nondermatomal somatosensory deficits in patients with chronic pain disorder: clinical findings and hypometabolic pattern in FDG-PET. *Pain* 2009; 145: 252–258. doi:10.1016/j.pain.2009.04.016
- [11] Maihofner C, Handwerker HO, Neundorfer B et al. Cortical reorganization during recovery from complex regional pain syndrome. *Neurology* 2004; 63: 693–701
- [12] Birklein F, Dimova V. Complex regional pain syndrome-up-to-date. *Pain Rep* 2017; 2: e624. doi:10.1097/PR9.0000000000000624
- [13] Frettlöh J, Huppe M, Maier C. Severity and specificity of neglect-like symptoms in patients with complex regional pain syndrome (CRPS) compared to chronic limb pain of other origins. *Pain* 2006; 124: 184–189. doi:10.1016/j.pain.2006.04.010
- [14] Moseley GL, Zalucki N, Birklein F et al. Thinking about movement hurts: the effect of motor imagery on pain and swelling in people with chronic arm pain. *Arthritis Rheum* 2008; 59: 623–631. doi:10.1002/art.23580
- [15] Moseley GL, Gallace A, Iannetti GD. Spatially defined modulation of skin temperature and hand ownership of both hands in patients with unilateral complex regional pain syndrome. *Brain* 2012; 135: 3676–3686. doi:10.1093/brain/aws297
- [16] de Rooij AM, de Mos M, Sturkenboom MC et al. Familial occurrence of complex regional pain syndrome. *Eur J Pain* 2009; 13: 171–177. doi:10.1016/j.ejpain.2008.04.004
- [17] Janicki PK, Alexander GM, Eckert J et al. Analysis of common single nucleotide polymorphisms in complex regional pain syndrome: Genome wide association study approach and pooled dna strategy. *Pain Med* 2016; 17: 2344–2352. doi:10.1093/pm/pnw133
- [18] Beerthuis A, Stronks DL, Huygen FJ et al. The association between psychological factors and the development of complex regional pain syndrome type 1 (CRPS1) – a prospective multicenter study. *Eur J Pain* 2011; 15: 971–975. doi:10.1016/j.ejpain.2011.02.008
- [19] Uceyler N, Eberle T, Rolke R et al. Differential expression patterns of cytokines in complex regional pain syndrome. *Pain* 2007; 132: 195–205. doi:10.1016/j.pain.2007.07.031
- [20] Stanton TR, Wand BM, Carr DB et al. Local anaesthetic sympathetic blockade for complex regional pain syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2013. doi:10.1002/14651858.CD004598.pub3

Bibliografie

DOI <https://doi.org/10.1055/a-0836-0271>
Neurologie up2date 2019; 2: 303–318
© Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York
ISSN 2511-3453

Punkte sammeln auf CME.thieme.de

Diese Fortbildungseinheit ist in der Regel 12 Monate online für die Teilnahme verfügbar. Den genauen Einsendeschluss finden Sie unter <https://eref.thieme.de/CXCIR4F>. Sollten Sie Fragen zur Online-Teilnahme haben, finden Sie unter <https://cme.thieme.de/hilfe> eine ausführliche Anleitung. Wir wünschen viel Erfolg beim Beantworten der Fragen!

Unter <https://eref.thieme.de/CXCIR4F> oder über den QR-Code kommen Sie direkt zur Startseite des Wissenstests.

VNR 2760512019156645242

Frage 1

Welche Aussage zur Definition des Complex Regional Pain Syndrome (CRPS) ist falsch?

- A Ein CRPS Typ I tritt ohne nachweisbare Nervenläsion auf.
- B Das früher als Kausalgie bezeichnete klinische Bild entspricht dem CRPS Typ II.
- C Ein CRPS Typ II tritt mit begleitender Nervenläsion auf.
- D Die sympathische Reflexdystrophie ist ein eigenständiges Krankheitsbild.
- E Das früher als Morbus Sudeck bezeichnete klinische Bild entspricht dem CRPS Typ I.

Frage 2

Das CRPS ...

- A tritt vor allem im Kindes- und hohen Alter auf.
- B tritt häufiger bei Männern auf.
- C hat seinen Altersgipfel zwischen dem 40. und 70. Lebensjahr.
- D kommt bei über 30% aller distalen Radiusfrakturen vor.
- E tritt bei Frauen nur postmenopausal auf.

Frage 3

Welche Aussage zur Diagnostik eines CRPS ist falsch?

- A Anamnese und klinische Untersuchung können zur Diagnosestellung ausreichen.
- B Die 3-Phasen-Skelettszintigrafie kann ein CRPS sicher diagnostizieren.
- C Zur Diagnosestellung gelten die offiziellen Budapest-Kriterien.
- D Schmerz ist ein obligates Kriterium.
- E Eine andere Ursache kann die Symptomatik nicht erklären.

Frage 4

Wodurch sind die klinischen Zeichen beim CRPS gekennzeichnet?

- A Das initial warme CRPS geht immer mit einer sichtbaren Schwellung einher.
- B Eine kalte CRPS-Extremität entwickelt sich initial oder im Verlauf der Erkrankung.
- C Das kalte CRPS geht mit ausgeprägter Schwellung und rötlichem Hautkolorit einher.
- D Das kalte CRPS tritt häufiger als das warme CRPS auf.
- E Die Einteilung in kalt und warm ergibt pathophysiologisch keinen Sinn.

Frage 5

Eine der folgenden Aussagen zu Schmerzen beim CRPS ist falsch. Welche?

- A Beim CRPS besteht der Schmerz aus nozizeptiven und neuropathischen Anteilen.
- B Evozierte Schmerzen sind ein typisches Symptom.
- C Es kann auch ein einschließender Schmerz vorhanden sein.
- D Zur Diagnosestellung muss der Schmerz > 5/10 auf der Numerischen Rating-Skala sein.
- E CRPS-Schmerz kann eine sympathisch unterhaltene Komponente haben.

Frage 6

Wodurch sind die Risikofaktoren des Complex Regional Pain Syndrome (CRPS) gekennzeichnet?

- A Bagatelverletzungen haben das höchste Risiko, ein CRPS zu verursachen.
- B Psychische Komorbiditäten haben keinen Einfluss auf den Krankheitsverlauf.
- C Eine familiäre Häufung ist häufig anzutreffen.
- D Bestimmte HLA-Klassen prädisponieren signifikant für ein CRPS.
- E Die Art der Verletzung hat keinen Einfluss auf das Risiko.

► Weitere Fragen auf der folgenden Seite ...

Punkte sammeln auf CME.thieme.de

Fortsetzung...

Frage 7

Welche Aussage zur Pathophysiologie trifft *nicht* zu?

- A Sie setzt sich aus peripheren und zentralen Anteilen zusammen.
- B Zu den entzündlichen Symptomen gehören u.a. Hyperhidrose, Fibrosen und Bewegungsschmerz.
- C Auf Kortexebene kann es zu einer Verschiebung der sensorischen Repräsentationsareale kommen.
- D Die fixierte Dystonie ist ein zentrales Symptom.
- E Die Ausprägung eines warmen/kalten CRPS erfolgt aufgrund einer zentralen Thermoregulationsstörung.

Frage 8

Welche Aussage zur Therapie ist richtig?

- A Die Wirksamkeit von Opioiden ist durch zahlreiche positive Studien belegt.
- B Im Akutstadium sollten keine rehabilitativen Maßnahmen durchgeführt werden.
- C Pregabalin reduziert nach Daten aus kontrollierten Studien am effektivsten den Schmerz.
- D Ketamin-Infusionen können bei 2–5% der Patienten Halluzinationen und Alpträume hervorrufen.
- E Im Akutstadium ergibt der Einsatz von Glukokortikoiden und Bisphosphonaten Sinn.

Frage 9

Eine der folgenden Aussagen zur Therapie trifft *nicht* zu. Welche?

- A Sympathikusblockaden können bei einem Teil der Patienten zu einer Symptomverbesserung führen.
- B Die DRG-Stimulation (DRG = Dorsal Root Ganglion) ist ähnlich effektiv wie die Spinal Cord Stimulation (SCS).
- C Chemische oder chirurgische Sympathektomien werden empfohlen.
- D Botulinumtoxin-Injektionen können bei dystonen Störungen helfen.
- E Der Einsatz von Ketamin-Infusionen über mehrere Tage kann zu einer Schmerzreduktion führen.

Frage 10

Zur Therapie einer zentralen Reorganisation ergibt der Einsatz welcher Methode *keinen* Sinn?

- A Spiegeltherapie
- B Graded Motor Imagery
- C Graded-Exposure-Physiotherapie
- D kognitive Verhaltenstherapie
- E repetitive transkranielle Magnetstimulation