

Aus der Klinik und Poliklinik für Neurologie  
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Klassifikation des komplexen regionalen Schmerzsyndroms  
mittels quantitativer volumetrischer Messung der betroffenen Extremität

Inauguraldissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades der  
Medizin  
der Universitätsmedizin  
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von

Anne Helen Toder  
aus Ulm-Söflingen

Mainz, 2020

Dekan:

1. Gutachter:

2. Gutachter:

Tag der Promotion: 06. Juli 2021

*Für meine Eltern*

# Inhaltsverzeichnis

<b>Inhaltsverzeichnis</b>	I
<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	III
<b>Abbildungsverzeichnis</b>	IV
<b>Tabellenverzeichnis</b>	V
<b>1. Einleitung</b>	1
<b>2. Literaturrecherche</b>	3
2.1 Geschichtliche Einbettung	3
2.2 Epidemiologie und Prognose	3
2.3 Diagnostische Kriterien und Symptome des CRPS	4
2.3.1 Budapest-Kriterien	4
2.3.2 Sensorik	6
2.3.3 Motorik	6
2.3.4 Neglect-ähnliche Symptomatik	6
2.3.5 Autonomes Nervensystem	7
2.3.6 Trophische Veränderungen	7
2.4 CRPS-Klassifikationen	7
2.5 Quantitative Erfassung der klinischen Symptome	9
2.6 CRPS und Ödem	10
2.7 Pathophysiologie	11
2.7.1 Verstärkte posttraumatische Entzündungsreaktion	11
2.7.2 Zentrale Reorganisation	12
2.7.3 Sympathisches Nervensystem	13
2.7.4 Genetische Prädisposition	13
2.7.5 Psychosoziale Faktoren	14
2.8 Ziele und Fragestellung der Dissertation	14
<b>3. Material und Methoden</b>	16
3.1 Stichproben	16
3.1.1 Patientenpopulation	16
3.1.2 Gesunde Probanden	16
3.2 Studiendesign	17
3.3 Studienvariablen	18
3.3.1 Erfassung klinischer Zeichen eines CRPS durch klinisch-neurologische Untersuchung	19
3.3.2 Quantitative Erfassung ausgewählter klinischer CRPS-Symptome	19
3.3.3 Quantitative sensorische Testung	20
3.3.4 Schmerzrating	22
3.3.5 Erfassung psychologischer Faktoren	24
3.4 Statistische Auswertung	26
3.4.1 Beschreibung des Patienten- und Probanden-Kollektivs	26
3.4.2 Ermittlung eines Cut-off Wertes für abnormale Schwellung im Vergleich zur kontralateralen Kontrollextremität	27
3.4.3 Klassifikation der Patientenstichprobe in 3 Gruppen mittels des Cut-off Wertes für abnormale Schwellung	28
3.4.4 Unterschiede zwischen Gruppe 1 und 3 hinsichtlich der Parameter aus der klinischen CRPS-Untersuchung, quantitativer CRPS bezogener Messungen, des Schmerzratings und der psychologischen Faktoren	29
<b>4. Ergebnisse</b>	30
4.1 Deskriptive Analyse des Patienten- und Probanden-Kollektivs	30
4.2 Cut-off Werte für abnormale Schwellung im Vergleich zur kontralateralen Kontrollextremität	36
4.3 Klassifikation der Patienten in Gruppen anhand der volumetrisch ermittelten Cut-off Wertebereiche	37
4.4 Deskriptive Analyse der klinischen Charakteristika der Gruppen 1-3	37
4.5 Explorative Analyse differenzierender Variablen zwischen Gruppe 1 und 3	45

4.5.1 Gruppenunterschiede zwischen Gruppe 1 und 3 hinsichtlich demographischer Eigenschaften und CRPS-Einteilungen	46
4.5.2 Gruppenunterschiede zwischen Gruppe 1 und 3 hinsichtlich klinischer Charakteristika des CRPS	47
4.5.3 Gruppenunterschiede zwischen Gruppe 1 und 3 hinsichtlich Hauttemperatur	49
4.5.4 Gruppenunterschiede zwischen Gruppe 1 und 3 hinsichtlich des somatosensorischen Profils	50
4.5.5 Gruppenunterschiede zwischen Gruppe 1 und 3 hinsichtlich der Schmerzmaße und psychologischen Faktoren	51
<b>5. Diskussion</b>	<b>52</b>
5.1 Zusammenfassung und Interpretation der Ergebnisse	52
5.1.1 Etablierung eines volumetrischen Cut-off Wertes für die Bestimmung eines Ödems	52
5.1.2 Klassifikation von CRPS-Patienten anhand des Volumens der Extremität und Unterschiede in weiteren Charakteristika	53
5.1.3 Weitere Charakteristika ohne Signifikanz	56
5.2 CRPS und Phänotypisierung	59
5.3 Einschränkungen der Studie und Ausblick	59
<b>6. Zusammenfassung</b>	<b>61</b>
<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>62</b>
<b>Anhang</b>	<b>69</b>
Anhang 1 - Temperaturmessungen mithilfe der ThermoCAM in Bezug auf die Patientenstichprobe	70
Anhang 2 - Kraftmessung mithilfe der Dynamometrie in Bezug auf die Gruppen 1-3	71
Anhang 3 - Gruppenunterschiede zwischen Gruppe 1 und 3 hinsichtlich Dynamometrie	71
Anhang 4 - Temperaturmessungen mithilfe der ThermoCAM in Bezug auf die Gruppen 1-3	72
Anhang 5 - Cut-off Werte für abnormale Schwellung im Vergleich zur kontralateralen Kontroll Extremität	73
<b>Lebenslauf</b>	<b>Fehler! Textmarke nicht definiert.</b>

## Abkürzungsverzeichnis

AL	Arm/Leg
BDI	Beck's Depression Inventory
BP	Beeinträchtigungspunkte
CDT	Cold Detection Threshold
CGRP	Calcitonin-Gen Related Peptide
CPT	Cold Pain Threshold
CRPS	Complex Regional Pain Syndrome
CSS	CRPS Severity Score
D1-5	Digitus 1-5
DA	Dorsal Area
DASH	Disability of the Arm, Shoulder and Hand
DFNS	Deutscher Forschungsverbund Neuropathischer Schmerz
DMA	Dynamic Mechanical Allodynia
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
EMG	Elektromyographie
ET-1	Endothelin-1
GCPS	Graded Chronic Pain Scale
HLA	Human Leukocyte Antigen
HPT	Heat Pain Threshold
IASP	International Association for the Study of Pain
IL-6	Interleukin-6
MDT	Mechanical Detection Threshold
MPQ	McGill Pain Questionnaire
MPS	Mechanical Pain Sensitivity
MPT	Mechanical Pain Threshold
MW	Mittelwert
NA	Noradrenalin
ncRNA	non-coding RNA
NEP	Neutrale Endopeptidase
NGF	Nerve Growth Factor
NLS	Neglect-like symptoms
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
NO	Stickstoffmonoxid
NPSI	Neuropathic Pain Symptom Inventory
NRS	Numerische Rating-Skala
PCS	Pain Catastrophizing Scale
PHS	Paradoxical Heat Sensation
PPT	Pressure Pain Threshold
QNS	Questionnaire of Neglect-like Symptoms
QST	Quantitative Sensory Testing
SD	Standard Deviation
SMP	Sympathetically Maintained Pain
SNS	Sympathisches Nervensystem
SP	Substanz P
STAI-T	State-Trait-Anxiety Inventory- Subskala "Trait"
TNF- $\alpha$	Tumornekrosefaktor alpha
TSA	Thermal Sensory Analyzer
TSL	Thermal Sensory Limen
VDT	Vibration Detection Threshold
WDT	Warm Detection Threshold
WUR	Wind-Up Ratio
ZNS	Zentrales Nervensystem

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Exemplarische Darstellung der Ermittlung des individuellen Cut-off Wertes .....	28
Abbildung 2: Absolute Differenz der Temperatur zwischen gesunder und betroffener Seite in Bezug auf die Patientenstichprobe .....	33
Abbildung 3: Somatosensorisches Profil der Patientenstichprobe.....	34
Abbildung 4: Temperaturdifferenz zwischen gesunder und betroffener Seite der Gruppen 1-3.....	40
Abbildung 5: QST-Profile der gesunden und der betroffenen Seite der Gruppen 1-3.....	42
Abbildung 6: Dynamisch Mechanische Allodynie (DMA) und Paradoxe Hitzeempfindungen (PHS) der Gruppen 1-3 .....	44

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Diagnostische Kriterien (Budapest-Kriterien).....	5
Tabelle 2: CRPS-Schweregrad Score (CSS).....	10
Tabelle 3: Übersicht der erhobenen Studienvariablen bei Erstvorstellung der Patienten.....	18
Tabelle 4: Parameter der Quantitativen Sensorischen Testung.....	21
Tabelle 5: Schweregrad des chronischen Schmerzes (GCPS).....	23
Tabelle 6: Klinische Charakteristika der Patientenstichprobe.....	31
Tabelle 7: Ergebnisse der Dynamometrie der Patientenstichprobe.....	32
Tabelle 8: Allodynie und paradoxe Hitzeempfindung der Patientenstichprobe.....	34
Tabelle 9: Gesamtscores der verwendeten Fragebögen in Bezug auf die Patientenstichprobe.....	35
Tabelle 10: Volumetrie der Referenzstichprobe und der Patientenstichprobe.....	36
Tabelle 11: Zuordnung der Patientenstichprobe in die Gruppen 1-3.....	37
Tabelle 12: Wesentliche demographische und klinische Charakteristika der Gruppen 1-3.....	38
Tabelle 13: Analyse der schmerzbezogenen Maße und psychologischen Parameter der Gruppen 1-3.....	45
Tabelle 14: Ergebnisse des Mann-Whitney-U Tests zur Überprüfung von Gruppenunterschieden hinsichtlich der demographischen Daten.....	46
Tabelle 15: Ergebnisse des Chi <sup>2</sup> -Tests zur Überprüfung von Gruppenunterschieden hinsichtlich der demographischen Daten.....	46
Tabelle 16: Ergebnisse des Chi <sup>2</sup> -Tests zur Überprüfung von Gruppenunterschieden hinsichtlich der klinischen Charakteristika.....	48
Tabelle 17: Ergebnisse des Mann-Whitney-U Tests zur Überprüfung von Gruppenunterschieden hinsichtlich der absoluten Temperaturdifferenzen zwischen betroffener und gesunder Seite.....	49
Tabelle 18: Ergebnisse des Mann-Whitney-U Tests zur Überprüfung von Gruppenunterschieden hinsichtlich der QST.....	50
Tabelle 19: Ergebnisse des Mann-Whitney-U Tests zur Überprüfung von Gruppenunterschieden hinsichtlich der psychologischen Faktoren.....	51



## 1. Einleitung

Das komplexe regionale Schmerzsyndrom (engl.: Complex Regional Pain Syndrome, CRPS, frühere Bezeichnungen: sympathische Reflexdystrophie, Morbus Sudeck) ist ein posttraumatisches Schmerzsyndrom einer Extremität, bei dem die Schmerzen im Verhältnis zum Ereignis unangemessen stark sind und lange persistieren. Es entwickelt sich nach Extremitätenverletzungen wie z.B. peripheren, gelenknahen Frakturen (typisch: Radiusfraktur), Nervenverletzungen oder Operationen bei 2-5% der Patienten. Neben den chronischen Schmerzen, die zu einem hohen Leidensdruck bei den Betroffenen führen, treten weitere Symptome wie Hyperalgesie und Allodynie, die Bildung eines Ödems und die Veränderung der Hauttemperatur und -farbe an der betroffenen Extremität sowie verändertes Schwitzen, verändertes Haar- und Nagelwachstum und motorische Symptome, wie beispielsweise eine eingeschränkte Beweglichkeit, auf [1]. Die Pathophysiologie ist noch nicht vollständig geklärt. Es handelt sich um eine komplexe Immunantwort des innatens und adaptiven Immunsystems, die zu einer zentralen Reorganisation führt. Auch das sympathische Nervensystem (SNS) ist involviert. Psychosoziale Risikofaktoren haben Einfluss auf die Chronifizierung und werden wiederum durch die Erkrankung verstärkt [2].

Die Ausprägung der oben genannten Symptome ist von Patient zu Patient unterschiedlich, was die Frage nach CRPS-Subtypen mit unterschiedlichen zugrundeliegenden Pathomechanismen aufwirft. Eine Einheitstherapie aller Patienten ist unter dieser Annahme wenig sinnvoll.

Bisher gibt es wenige Studien zu Subtypen mit klinischer Relevanz. Unterschiede zwischen warmem und kaltem CRPS konnten nachgewiesen werden [3], allerdings gehen diese über alleinige Unterschiede in der Hauttemperatur hinaus. Eine in unserer Arbeitsgruppe 2019 durchgeführte Untersuchung der Charakteristika zweier großer Stichproben zeigte die Gruppierung der Patienten in (a) einen Phänotyp mit vorrangig peripherer Inflammation und (b) einen Phänotyp mit vorrangig zentraler Maladaptation [4].

Das Ödem ist eines der Leitsymptome des CRPS in der Akutphase, die Ausprägung variiert interindividuell stark. Ziel dieser Arbeit ist es zu untersuchen, ob sich anhand des Ödems Subgruppen differenzieren lassen, die weitere unterschiedliche Charakteristika aufweisen. Zu diesem Zweck werden sowohl klinische Parameter als auch psychologische Variablen, schmerzbezogene Maße und somatosensorische Funktionsbeeinträchtigungen betrachtet.

Die Diagnose CRPS wird aktuell durch Patientenanamnese und objektivierbare diagnostische Zeichen gestellt. Es fehlen standardisierte, quantitative Messverfahren mit Cut-off Werten für eine pathologische Ausprägung des jeweiligen Symptomes, um Verzerrungen durch unterschiedliche klinische Erfahrung oder uneinheitliche Patientenanamnese zu vermeiden. Die Symptome werden im Seitenvergleich beurteilt. Kriterien aus Studienuntersuchungen für eine klinisch bedeutsame Seitenasymmetrie bestehen nur für die Temperaturveränderungen der betroffenen Extremität. Ein Unterschied von  $>1^{\circ}\text{C}$  wird als Cut-off Wert angenommen [5]. Eine im klinischen Alltag leicht durchführbare, quantitative Erfassung des Ödems ist mittels Volumenbestimmung (Volumetrie) möglich. Es bestehen jedoch keine Cut-off Werte für ein klinisch signifikantes Ödem. Eine weitere Aufgabe der vorliegenden Arbeit ist daher die Ermittlung von Cut-off Werten für eine pathologische Volumenasymmetrie bei CRPS-Patienten mit betroffener oberer oder unterer Extremität und unterschiedlicher Krankheitsdauer.

Die Vorstellung eines Cut-off Wertes für das Ödem sowie eine danach gerichtete Subtypen-Klassifizierung sollte als Erweiterung im diagnostischen Prozess dienen und eine frühzeitige zielgerichtete Therapie unterstützen.

## 2. Literaturrecherche

### 2.1 Geschichtliche Einbettung

Im Jahr 1864 beschrieb Silas Weir Mitchell zum ersten Mal Schussverletzungen mit Nervenläsionen, die während und nach der Abheilung von brennenden Schmerzen begleitet waren, und nannte dieses klinische Bild „Kausalgie“ (heutiges CRPS Typ II) [6]. Im Jahr 1901 beschrieb dann Paul Sudeck eine „akute reflektorische Knochenatrophie nach Entzündung und Verletzung der Extremitäten“. Er wurde Namensgeber des Morbus Sudeck, was einem CRPS ohne Nervenläsion entspricht (heutiges CRPS Typ I) [7].

1936 wurde der Morbus Sudeck von James A. Evans in „reflex sympathetic dystrophy“ umgetauft [8]. Die Annahme einer sympathischen Dysfunktion als Ursache wurde durch den therapeutischen Effekt von Sympathikusblockaden bei einem Teil der Patienten gestützt. John J. Bonica, Gründer der Internationalen Gesellschaft zum Studium des Schmerzes (IASP, International Association for the Study of Pain), prägte dieses Verfahren [9], das zeitweise in die Standardtherapie integriert war. Die Rolle des sympathischen Nervensystems wurde jedoch zunehmend infrage gestellt, es herrschte Verwirrung bezüglich der uneinheitlichen Terminologie. 1995 erhielt die Erkrankung nach einer Konferenz der IASP ihren heutigen international verwendeten Namen „Complex Regional Pain Syndrome“, der der Komplexität und Heterogenität des klinischen Bildes gerecht wird [10].

### 2.2 Epidemiologie und Prognose

Bis heute gibt es wenige Studien zu den epidemiologischen Daten des CRPS. Zwei große Studien aus den USA und den Niederlanden zeigten eine Inzidenz zwischen 5,5 [11] und 26,2 [12] Fällen pro 100.000 Personen pro Jahr. Aufgrund der größeren Studienpopulation und der Durchführung der Studie nach Veröffentlichung der IASP-Kriterien 1994 ist möglicherweise die Inzidenzzahl von de Mos et al. exakter [13]. Meist entsteht das CRPS nach einem Trauma. De Mos et al. fanden in ihrer Studie als häufigste Ursache Frakturen mit 44%, gefolgt von Distorsionen und elektiven Eingriffen. In knapp 11% der Fälle konnte kein kausales Ereignis gefunden werden [12].

Am häufigsten betroffen sind Frauen (ca. 3.5 Mal häufiger als Männer) zwischen 50 und 70 Jahren [11, 12], insbesondere nach distaler Radiusfraktur. Allerdings gilt zu beachten, dass Frauen auch drei Mal häufiger von Radiusfrakturen betroffen sind als Männer [14]. Patienten mit spontan entstandenem CRPS sind im Durchschnitt jünger, was die Frage nach dem Pathomechanismus und möglichen genetischen Faktoren verstärkt [15]. Ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines CRPS stellen starke initiale Schmerzen (>5 auf einer 11-Punkte Numerischen Rating Skala (NRS) eine Woche nach Trauma) dar [16, 17]. Weitere Risikofaktoren sind komplizierte Frakturen und rheumatologische Erkrankungen [2] ebenso wie chirurgische Behandlungen des Traumas und Traumata der oberen Extremität [18].

Die Einschätzung der Prognose gestaltet sich durch die Verwendung unterschiedlicher Kriterien in bisherigen Studien schwierig [19]. So wurden unter anderem Symptome und Schweregrad des CRPS, Schmerzen, funktionelle Beeinträchtigungen, der berufliche Status der Erkrankten sowie verschiedene psychologische Faktoren betrachtet. In den meisten Fällen besserten sich die Symptome innerhalb des ersten Jahres, jedoch erfüllten 25% der Patienten weiterhin die diagnostischen Kriterien (Budapest-Kriterien, s. Kapitel 2.3) und nur 5% waren gänzlich symptomfrei [20]. Bei CRPS-Patienten mit initial kalter betroffener Extremität besteht eine schlechtere Prognose [21] im Vergleich zu einer initial überwärmten Extremität.

## 2.3 Diagnostische Kriterien und Symptome des CRPS

### 2.3.1 Budapest-Kriterien

Die Diagnosestellung des CRPS erfolgt nach klinischen, von der IASP anerkannten Kriterien (s. Tabelle 1) [1]. In diesen sind vier Symptomkategorien definiert: Hyperalgesie, Hyperästhesie oder Allodynie, Asymmetrie der Hauttemperatur oder -farbe, Asymmetrie im Schwitzen oder ein Ödem sowie motorische oder trophische Veränderungen. Für die Diagnosevergabe müssen die Punkte 1-4 erfüllt sein. Unverhältnismäßiger Schmerz und der Ausschluss von Differentialdiagnosen sind essentiell. Die Differentialdiagnosen sind zahlreich und reichen von physiologisch verlängerten Heilungsprozessen über lokale Entzündung anderer Genese (z.B. Osteoarthritis, Vasculitis, Myofaszitis), Infektionen (z.B. Borreliose) und Vasospasmen bis hin zu zentralen Läsionen durch Tumoren oder artifizielle Störungen [22].

Der Patient muss von mindestens einem Symptom aus 3 der 4 Symptomkategorien berichten und es muss durch den Untersucher mindestens ein Symptom aus 2 der 4 Symptomkategorien beobachtet werden.

#### **Budapest-Kriterien**

---

**1. Anhaltender Schmerz, der durch das Anfangstrauma nicht mehr erklärt wird**

---

**2. In der Anamnese muss jeweils mindestens 1 Symptom aus 3 der 4 folgenden Kategorien *berichtet* werden:**

---

a. Hyperalgesie (Überempfindlichkeit für Schmerzreize), „Hyperästhesie“ (Überempfindlichkeit für Berührung, Allodynie)

b. Asymmetrie der Hauttemperatur, Veränderung der Hautfarbe

c. Asymmetrie im Schwitzen, Ödem

d. Reduzierte Beweglichkeit, Dystonie, Tremor, „Paresen“ (im Sinne von Schwäche), Veränderungen von Haar- oder Nagelwachstum

---

**3. Bei der Untersuchung muss jeweils mindestens 1 Symptom aus 2 der 4 folgenden Kategorien *vorliegen*:**

---

a. Hyperalgesie auf spitze Reize (z.B. Zahnstocher), Allodynie, Schmerz bei Druck auf Gelenke/Knochen/Muskeln

b. Asymmetrie der Hauttemperatur (Thermometer), Veränderung der Hautfarbe

c. Asymmetrie im Schwitzen, Ödem

d. Reduzierte Beweglichkeit, Dystonie, Tremor, „Paresen“ (im Sinne von Schwäche), Veränderungen von Haar- oder Nagelwachstum

---

**4. Keine andere Erkrankung erklärt die Symptomatik**

---

*Table 1: Diagnostische Kriterien (Budapest-Kriterien). Differenzierung von anderen neuropathischen Schmerzsyndromen mit einer Sensitivität von 99% und einer Spezifität von 68%. Modifiziert nach Harden et al. [1]*

Die Krankheit betrifft fast ausschließlich die distalen Abschnitte der Extremitäten.

Eine mögliche Ausnahme bildet das Knie [23]. Die Symptomatik geht über das Innervationsgebiet peripherer Nerven oder Nervenwurzeln hinaus [24].

### 2.3.2 Sensorik

Das wichtigste Symptom ist der Schmerz. Er wird als tief im Gewebe sitzend beschrieben und durch Bewegung, Kontakt, Temperaturänderung oder Stress verstärkt. In der klinischen Untersuchung zeigt sich oft eine Hyperalgesie bei Druck auf Muskeln oder Knochen. Oftmals bestehen Allodynie und thermische Hyperalgesie. Paradoxerweise existieren gleichzeitig oft Hypästhesie und Thermhypästhesie in handschuh- oder sockenförmigen Mustern [25]. Es liegt also gleichzeitig eine Hyperpathie (Plus-Symptomatik) und eine Hypästhesie (Negativ-Symptomatik) vor.

### 2.3.3 Motorik

Schmerzen und Ödem führen im akuten Stadium zu einer eingeschränkten Bewegungsfähigkeit der betroffenen Gliedmaße und dadurch zu verminderter Muskelkraft. Dies führt in chronischen Stadien zu fibrotischen Kontrakturen von Kapseln und Sehnen, seltener auch zu zentralen motorischen Symptomen wie Tremor, Myoklonien und Dystonien [25, 26].

### 2.3.4 Neglect-ähnliche Symptomatik

Durch zentrale Reorganisation kann es zu Störungen in der Körperwahrnehmung kommen. Patienten berichten einerseits, dass sich der betroffene Körperteil fremd oder vergrößert anfühlt (kognitiver Neglect), andererseits, dass sie sich auf die Seite konzentrieren müssen, um sie bewegen zu können (motorischer Neglect) [27, 28]. Dies wird als Neglect-ähnliche Symptomatik (NLS) bezeichnet, da zwar Ähnlichkeiten zum klassischen Neglect nach Schlaganfall oder intrazerebraler Blutung bestehen, jedoch auch entscheidende Unterschiede. Schlaganfall-Patienten mit motorischem Neglect vernachlässigen meist eine gesamte Körperhälfte, teilweise leugnen sie das Defizit bis hin zur Anosognosie. Bei einem CRPS-Patienten ist die Symptomatik auf den schmerzhaften Körperteil beschränkt, der höchst bewusst wahrgenommen und vor Bewegung und Kontakt geschützt wird [29].

### 2.3.5 Autonomes Nervensystem

In der akuten Phase kommt es durch vaskuläre Dysfunktion zu einer Veränderung des Volumens, der Hautfarbe und der Hauttemperatur der Gliedmaße. Sie ist im Vergleich zur kontralateralen Seite oft stark geschwollen, rötlich verfärbt und überwärmt (warmer Typ). Im selteneren Falle eines kalten CRPS geht dies schnell in einen bläulich verfärbten, kühleren Zustand der Haut über [30]. Zudem liegt in 50% der Fälle eine übermäßige Schweißproduktion vor, welche im Krankheitsverlauf nachlässt [31, 32].

### 2.3.6 Trophische Veränderungen

Betroffen sind die Haut, Hautanhangsgebilde, Bindegewebe, Muskeln und Knochen [32]. Die Haut atrophiert in fortschreitenden Stadien, in manchen Fällen bis hin zur Entstehung von Ulzera. Haar- und Nagelwachstum sind im akuten Stadium erhöht, im chronischen Stadium vermindert. Das Bindegewebe proliferiert, sodass es zu Kontrakturen von Gelenkkapseln und Palmaraponeurosen kommen kann [25]. Eine erhöhte Knochenresorption führt zu lokaler Osteoporose [33].

## 2.4 CRPS-Klassifikationen

Es existieren bisher zwei in den Leitlinien verankerte Klassifizierungen des CRPS: Zum einen wird in Typ 1 ohne Nervenläsion und Typ 2 mit Nervenläsion unterschieden [34]. Die - bis auf die neuropathische Komponente - ähnliche Symptomatik, vor allem im chronischen Stadium, spricht für einen ähnlichen Pathomechanismus [35]. Zum anderen wird eine Unterscheidung in warmes und kaltes CRPS in Abhängigkeit von den Hauttemperaturunterschieden zwischen betroffener und gesunder Seite zu Beginn der Symptomatik unternommen [3, 36]. Diese geht über Temperaturunterschiede hinaus. Einen empirischen Beleg zu der lange aufgrund klinischer Erfahrung unternommenen Unterscheidung liefert eine große prospektive Studie aus dem Jahr 2016 [3]. Die Unterschiede könnten für eine vorrangig periphere Pathophysiologie beim warmen CRPS und eine stärkere zentrale Komponente beim kalten CRPS stehen. Der warme Typ besteht vor allem während der akuten Phase (<1 Jahr). Er ist besonders durch die Symptome Hautrötung, Ödem, Erhöhung der Hauttemperatur

und vermehrtes Schwitzen geprägt, welche mit der Ausschüttung proinflammatorischer Botenstoffe vereinbar sind. Durch periphere Sensitivierung an den Nozizeptoren kommt es zu Hyperalgesie, die bei CRPS-Patienten vor allem bei Druckausübung auftritt. Es folgen eine Sensitivierung auf spinaler Ebene und maladaptive neuroplastische Veränderungen, welche sich klinisch unter anderem in Form von Allodynie äußern. In der Akutphase führen Schmerzen und das ausgeprägte Ödem zu Bewegungseinschränkung und motorischer Schwäche [36]. Das kalte CRPS weist in der Regel eine kühle Hauttemperatur, eine bläuliche Hautfarbe und eine weniger starke Schwellung auf. Allerdings kann bei einem Teil der Patienten ebenfalls ein ausgeprägtes Ödem und eine gerötete Hautfarbe bestehen, sodass wahrscheinlich zu einem gewissen Grad auch beim kalten CRPS entzündliche Prozesse involviert sind. Die Symptome sind zwar weniger stark ausgeprägt, dafür aber länger andauernd. Die Schmerzdauer liegt bei durchschnittlich 20 Monaten im Vergleich zu 5 Monaten beim warmen CRPS [3] bei gleich starker Schmerzintensität. Gestörte sensorische Funktionen wie paradoxe Hitzeempfindungen, erniedrigte Kälteschmerzschwellen und Hypästhesie bei schmerzlosen Reizen sowie das Auftreten dieser Symptomatik auch auf der klinisch gesunden Seite weisen auf eine stärkere Beteiligung des zentralen Nervensystems (ZNS) bei kaltem CRPS hin. Es liegt auch eine höhere Prävalenz an traumatischen Erlebnissen und Schmerzstörungen als beim warmen CRPS vor, was durch schlechteres Coping zusätzlich zu einer Chronifizierung beitragen kann [36].

Die chronologische Einteilung in akutes und chronisches CRPS wird nicht einheitlich verwendet. Die Dauer des CRPS korreliert negativ mit der Entzündungssymptomatik und ist beim warmen Typus signifikant kürzer als beim kalten Typus [3], weshalb akutes CRPS mit dem warmen Typus und chronisches CRPS mit dem kalten Typus assoziiert wird. Dies deutet darauf hin, dass periphere inflammatorische und immunologische Veränderungen, die beim warmen Typus vorherrschend sind, schneller abklingen als die zentralen Prozesse und die Aktivierung des sympathischen Nervensystems (SNS) beim kalten CRPS [37]. 70% der Patienten zeigen ein primär warmes CRPS, nur 30% weisen von Beginn an eine kältere Hauttemperatur auf. Das warme CRPS verbessert sich meist innerhalb des ersten Jahres, kann aber in ein kaltes CRPS übergehen. Studien, die statistische Mustererkennung nutzten, um klinische Phänotypen abzubilden, konnten zeigen, dass diese sich nicht in der Schmerzdauer unterscheiden [38, 39]. Somit scheint die Annahme von Subtypen angemessener als ein Durchlaufen streng chronologischer Stadien. In einer aktuellen Studie unserer



Arbeitsgruppe unterstützt die Clusteranalyse zweier unabhängiger, großer Kohorten die Hypothese, dass zwei Subphänotypen existieren mit (a) peripherer Entzündung und (b) zentraler maladaptiver Reorganisation [4].

## 2.5 Quantitative Erfassung der klinischen Symptome

Bislang beinhalten die offiziellen Kriterien zur Diagnosestellung keine instrumentelle Erfassung der Symptome. Es werden jedoch in der CRPS-Forschung unterschiedliche Messmethoden angewandt, um quantifizierbare Ergebnisse zu erzielen [40].

Um die Schmerzintensität festzustellen, werden unter anderem NRS genutzt, für die Beschreibung der Schmerzqualität findet häufig der McGill Schmerzfragebogen (MPQ, McGill Pain Questionnaire) Anwendung [32, 41]. Die sensorischen Veränderungen können mithilfe der quantitativen sensorischen Testung (QST, Quantitative Sensory Testing [42]) nachgewiesen werden. Die QST ist für kein Schmerzsyndrom spezifisch, ein wie zuvor beschriebenes CRPS-typisches Profil kann die Diagnose jedoch stützen [43]. Temperaturunterschiede zwischen gesunder und betroffener Seite können mithilfe eines Infrarot-Thermometers oder der Infrarot-Thermographie festgestellt und mit Referenzwerten aus der gesunden Population verglichen werden [44, 45]. Für die Messung sudomotorischer Dysfunktion werden die Schweißdrüsen zunächst thermoregulatorisch oder peripher durch Rezeptoragonisten oder elektrische Nervenstimulation stimuliert („Axonreflexschwitzen“, [46, 47]). Anschließend kann Schweiß qualitativ mit einem Indikatorpuder oder quantitativ mit der evaporimetrischen Methode nach Low et al. [48] erfasst werden. Das Ödem wurde in bisherigen Studien durch Volumetrie gemessen [40]. Diese gilt als akkurateste Methode zur Volumenerfassung von Extremitäten [49, 50] und wurde daher auch in dieser Studie verwendet. Der CRPS-Schweregrad kann mithilfe des CSS (CRPS Severity Score, s. Tabelle 2) ermittelt werden, welcher die Anzahl berichteter und vorhandener Symptome zusammenfasst und für die Dokumentation des Krankheitsverlaufs geeignet ist [52, 53].

## **CRPS Severity Score**

### **Berichtete Symptome**

- Kontinuierlicher, unverhältnismäßiger Schmerz
- Allodynie, Hyperpathie
- Asymmetrie der Temperatur
- Asymmetrie der Hautfarbe
- Asymmetrie des Schwitzens
- Asymmetrie des Ödems
- Trophische Veränderungen
- Motorische Beeinträchtigungen (unter anderem eingeschränkter Bewegungsgrad (ROM, Range of Motion))

### **Beobachtete Symptome**

- Hyperalgesie auf Pinprick-Stimulation
- Allodynie
- Asymmetrie der Temperatur durch Palpation
- Asymmetrie der Hautfarbe
- Asymmetrie des Schwitzens
- Asymmetrie des Ödems
- Trophische Veränderungen
- Motorische Beeinträchtigungen (unter anderem eingeschränkter Bewegungsgrad (ROM, Range of Motion))

### **Summenscore (max. 16 Punkte)**

*Tabelle 2: CRPS-Schweregrad Score (CSS), modifiziert nach Harden et al., 2017 [53]*

## 2.6 CRPS und Ödem

Der Fokus der vorliegenden Arbeit liegt auf dem Ödem, einem der charakteristischsten Symptome des CRPS. Es führt zu einer verminderten Funktionsfähigkeit der Extremität. Ein so deutlich sichtbares Symptom hat zudem psychische Auswirkungen auf den Betroffenen. Beim CRPS handelt es sich um ein interstitielles (im Gegensatz zum zellulären) Ödem, welches durch eine erhöhte Permeabilität des Gefäßendothels entsteht. Der wichtigste Mechanismus ist die posttraumatische Entzündung im akuten Stadium (s.u.). Sie beinhaltet die erhöhte Aktivität des angeborenen Immunsystems mit Ausschüttung von Zytokinen und Komplementfaktoren ohne ein fremdes Pathogen [54]. Insbesondere die Histaminausschüttung durch Mastzellen bewirkt eine Endotheldysfunktion und einen gesteigerten Austritt von Flüssigkeit in das Gewebe [55].

Ein zweiter Mechanismus ist die neurogene Entzündung. Die ausgeschütteten Zytokine (vor allem IL1 $\beta$ , IL6 und TNF $\alpha$ ) sensibilisieren periphere Nozizeptoren. Dies führt zum einen zu Schmerz und Hyperalgesie, zum anderen zu einer verstärkten Produktion von Neuropeptiden. Zu diesen Neuropeptiden gehören CGRP, welches eine Vasodilatation hervorruft, und Substanz P, welche eine erhöhte Plasmaextravasation bewirkt. Dies trägt weiterhin zum Ödem bei CRPS bei. Eine im Verlauf auftretende Dysfunktion des SNS erhält Entzündung, Ödem und Schmerz auch nach dem akuten Stadium aufrecht. Durch die Hochregulierung von  $\alpha_1$ -Adrenozeptoren an Keratinozyten und Nozizeptoren werden diese durch Noradrenalin (NA) zur Ausschüttung weiterer Zytokine angeregt [56]. Auslöser für die sympathische Aktivität (und somit erhöhte NA-Spiegel) kann eine schmerzhafte Bewegung sein oder bereits die bloße Vorstellung einer solchen [57].

## 2.7 Pathophysiologie

Die klinische Heterogenität lässt auf interindividuell unterschiedlich stark ausgeprägte und intraindividuell dynamische Prozesse schließen.

### 2.7.1 Verstärkte posttraumatische Entzündungsreaktion

Eine posttraumatische Entzündungsreaktion ist physiologisch. Ein unverhältnismäßig langes und starkes Persistieren der klassischen Entzündungszeichen Rubor, Calor, Tumor, Dolor und Functio laesa der Extremität jedoch kennzeichnen das akute CRPS [30]. Im chronischen Stadium gehen diese Symptome wieder zurück. Dies lässt auf unterschiedliche Profile inflammatorischer Mediatoren in akutem und chronischem CRPS schließen [58].

Das Tibia-Fraktur-Modell an Ratten [59] konnte zeigen, dass nach Verletzung die Neuropeptide Substanz P (SP) und Calcitonin-Gen related Peptide (CGRP) aus Nozizeptoren (sensorischen C-Fasern) und Norepinephrin aus sympathischen Nervenendigungen sezerniert werden. Dies führt zur Proliferation von Keratinozyten. Sie produzieren gemeinsam mit Endothel- und Immunzellen als Teil des angeborenen Immunsystems proinflammatorische Zytokine (TNF- $\alpha$ , IL-6) [60]. Die Zytokine bewirken eine Proliferation von Bindegewebszellen, wodurch es zu Kontrakturen kommt, und von Osteoblasten und Osteoklasten, was die Osteoporose verursacht. Sie sensitivieren die Nozizeptoren, was Schmerz und Hyperalgesie sowohl in der Haut als auch

in Faszien, Muskeln und Gelenken bewirkt. Sie erhöhen auch die Ausschüttung von Neuropeptiden aus den Nozizeptoren, was zu einem Kreislauf führt („neurogene Entzündung“): die Neuropeptide CGRP und SP bewirken eine Vasodilatation und Extravasation, was zum einen zu Rötung und Überwärmung und zum anderen zum Ödem führt. Auch das Haarwachstum und vermehrtes Schwitzen werden durch sie angeregt [24]. Agonistische Auto-Antikörper gegen adrenerge und cholinerge Rezeptoren bei CRPS-Patienten weisen außerdem darauf hin, dass auch das adaptive Immunsystem involviert ist [61]. Beim primär kalten CRPS weisen die Patienten eine kalte, bläuliche Haut auf. Ob diese durch die Auto-Antikörper oder durch erhöhte Endothelin-1 (ET-1)- und verminderte Stickstoffmonoxid (NO)-Konzentrationen verursacht werden, ist noch unklar. In chronischen Stadien kommt es ebenfalls zu einer Vasokonstriktion und Temperaturabnahme an der betroffenen Extremität. Durch eine verminderte Ausschüttung der Zytokine kommt es zu einer Abnahme der Entzündungssymptomatik [60]. ET-1 sensitiviert Nozizeptoren, was zur Schmerzaufrechterhaltung im chronischen Stadium beiträgt. Ein Mangel an neutraler Endopeptidase Nephilysin (NEP) könnte Ursache für die ET-1 Zunahme sein [62].

### 2.7.2 Zentrale Reorganisation

Parallel zur Entzündung oder als Folge davon durchläuft das ZNS bei CRPS funktionale und strukturelle Veränderungen (neuronalen Plastizität). Es kommt im Verlauf zunehmend zu Allodynie, Bewegungsstörungen, Körperrepräsentationsstörungen sowie kognitiv-emotional geprägtem Vermeidungsverhalten [2].

Die Symptome Allodynie und Hyperalgesie entstehen durch sekundäre zentrale Sensitivierung, vermittelt von Zytokinen wie TNF- $\alpha$  [36]. Bewegungsstörungen hängen zunächst mit operanter Konditionierung zusammen: das Ausbleiben von Schmerz (negative Verstärkung) führt zur Nichtbenutzung der Extremität und zu kompensatorischen Bewegungen. Dieser Vorgang nennt sich maladaptives Lernen („learned non-use“). Eine andere Erklärung ist eine reflektorische Bewegungshemmung durch den Schmerz [63]. Nach einer variablen Zeitspanne kommt es zu einer verminderten kortikalen Repräsentation des betroffenen Körperteils [29]. Die Verlagerung der Körpermitte zur gesunden Seite bewirkt eine Abnahme der motorischen [64] und sensorischen [65] Funktion. Die Reizverarbeitung ist verzögert (afferente Störung) und die Ausführung der Bewegungen in der betroffenen Körperhälfte ist beeinträchtigt (effe-

rente Störung). Beim Überkreuzen der Arme ist auch die gesunde Extremität von diesen Einschränkungen betroffen [66].

### 2.7.3 Sympathisches Nervensystem

Die akuten Symptome werden durch Entzündungsmediatoren hervorgerufen, die in fortgeschrittenen Stadien nicht mehr nachweisbar sind. Das SNS scheint eher eine Rolle in der Persistenz einiger autonomer Symptome (z.B. Ödem, kalte, blaue Haut und Hyperhidrosis) zu spielen. Einerseits könnte dies auf zentrale Reorganisation zurückzuführen sein. Patienten mit chronischem CRPS aktivieren das SNS, wenn sie nur an eine schmerzhafte Bewegung denken [57]. Die Hauttemperatur ändert sich durch Überkreuzen der Hände, was einer Störung der Körperrepräsentation zuzuordnen ist [65]. Andererseits laufen auch periphere Prozesse ab. Hautbiopsien von chronischen CRPS-Patienten zeigen eine erhöhte Dichte und Sensitivität von  $\alpha$ -1-Adrenozeptoren [67, 68]. Inflammatorische Mediatoren und der Nervenwachstumsfaktor (NGF, Nerve Growth Factor) induzieren eine Hochregulation der Rezeptoren an Nozizeptoren, wodurch der sogenannte „sympathisch unterhaltene Schmerz“ (SMP, sympathetically maintained pain) entsteht [69, 70]. Dennoch bleiben Zweifel an dieser Hypothese, da es beispielsweise nicht genügend Evidenz für therapeutisch angewendete Blockaden des SNS gibt [71]. An Gefäßen führt die Überreagibilität zu den asymmetrischen Symptomen in Hauttemperatur und -farbe.

In chronischen CRPS-Stadien konnte ein erhöhter Laktatgehalt der Haut und eine Gewebshypoxie nachgewiesen werden [72], wodurch die atrophischen Veränderungen entstehen. Ursache für die Hypoxie scheinen die überreagiblen Gefäße und nicht das Ödem zu sein [73].

### 2.7.4 Genetische Prädisposition

Die autoimmune Komponente des CRPS mit Autoantikörpern gegen  $\beta$ <sub>2</sub>-Adrenozeptoren und M<sub>2</sub>-Acetylcholinrezeptoren auf Keratinozyten stellt eine Verknüpfung zwischen Entzündung, SNS und genetischer Prädisposition dar. Es wurden Assoziationen zwischen bestimmten Charakteristika des CRPS und dem humanen Leukozyten-Antigen (HLA, Human Leukocyte Antigen) gefunden [74, 75]. Es existieren „CRPS-Familien“ und Assoziationen mit Migräne [24].

### 2.7.5 Psychosoziale Faktoren

Chronischer Schmerz wird als biopsychosoziale Erkrankung verstanden. Zu unterscheiden sind psychosoziale Einflussfaktoren auf die Entstehung und psychosoziale Folgen der Krankheit. Einige Studien statuieren, dass Depression und Angst keinen Einfluss auf die Entstehung der Erkrankung haben [76, 77]. Kleinere Studien zeigten hingegen, dass die Eigenschaft generelle Ängstlichkeit ein negativer Prädiktor ist [78, 79]. Traumatische Lebensereignisse erhöhen die Wahrscheinlichkeit der Krankheitsentstehung und tragen zu ihrer Chronifizierung bei [80]. Es besteht eine erhöhte Prävalenz an posttraumatischen Belastungsstörungen [81].

Zur Aufrechterhaltung des CRPS tragen Faktoren wie Stress oder Dysphorie bei. Sie führen zu Katecholaminausschüttung und durch die erhöhte Adrenozeptordichte könnten dadurch sympathisch bedingte Symptome wie Schmerz und Vasokonstriktion verstärkt werden. Schmerz führt zu Bewegungsvermeidung und zu noch mehr emotionalem Stress. Beide Komponenten unterhalten somit die Erkrankung [82, 83]. Diese Hypothese wird durch weitere Studien gestützt [84, 85]. Negative Voraussetzungen für den Therapieerfolg nach einem Jahr sind Ängstlichkeit, schmerzbezogene Angst und vom Patienten selbst wahrgenommene Beeinträchtigungen [86], ein gestörtes Selbstbild und geminderter Selbstwert [87].

Als Folge einer chronischen Schmerzerkrankung wie dem CRPS sind Ängstlichkeit und Depression beschrieben worden [88]. Patienten mit CRPS scheinen außerdem öfter an Symptomen der Depersonalisation zu leiden [89].

### 2.8 Ziele und Fragestellung der Dissertation

Das CRPS ist ein Schmerzsyndrom mit sehr heterogenem Erscheinungsbild und individuell unterschiedlichen, teilweise sogar gegensätzlichen Symptomausprägungen (warme, gerötete versus kalte, bläuliche Haut, Schwellung versus Atrophie). Dies lässt auf unterschiedliche Pathophysiologien innerhalb desselben Krankheitsbildes schließen. Bisher gibt es wenige Studien zu unterschiedlichen CRPS-Subtypen, die für die jeweils dominante Pathophysiologie stehen würden. Die bekannte Einteilung in CRPS Typ I und II beschränkt sich auf die nachweisbare Verletzung größerer peripherer Nerven [10]. Die in der Klinik schon länger angenommenen Unterschiede zwi-

schen warmem und kaltem CRPS, abhängig von der erinnerlichen Hauttemperatur zu Beginn der Erkrankung, ließen sich kürzlich nachweisen [3].

In der Akutphase des CRPS ist das Ödem das signifikanteste Symptom. In dieser Arbeit soll daher untersucht werden, ob sich Patienten mit und Patienten ohne Ödem bzw. Patienten mit Atrophie auch in anderen Charakteristika unterscheiden. Hierfür werden klinische Charakteristika des CRPS (nach den Budapest-Kriterien), schmerzbezogene Maße und per Fragebogen erhobene Parameter (Funktionseinschränkungen, psychologische Faktoren wie Depression, Neglect-ähnliche Symptomatik, Schmerzkatastrophisierung und dispositionelle Ängstlichkeit) betrachtet.

Eine quantitative Erfassung der Symptome ist laut aktueller Leitlinie bisher nicht gefordert. Diese würde eine standardisierte und akkurate Diagnosestellung ermöglichen. Deshalb soll in der vorliegenden Arbeit außerdem durch quantitative Erfassung des Volumens der oberen und unteren Extremität in einer gesunden Referenzgruppe ein Cut-off Wert für pathologische Seitenasymmetrie, also für das Vorliegen eines Ödems, ermittelt werden. Ein Vorschlag zu Cut-off Werten liegt bei CRPS-Symptomen bislang nur für Temperaturasymmetrien vor [5].

Anschließend sollen die CRPS-Patienten dieser Studie anhand des ermittelten Cut-off Wertes in Subgruppen eingeteilt werden und in den weiteren, oben genannten Charakteristika verglichen werden.

Mit dieser Fragestellung soll die Arbeit einen Beitrag zur Erforschung von CRPS-Subtypen leisten, um so Patienten zukünftig eine individuellere Therapie anbieten zu können.

Die Ziele dieser Dissertation lauten demnach:

1. Ermittlung eines Cut-off Wertes für pathologische Volumenasymertrie der oberen und unteren Extremität anhand gesunder Probanden
2. Untersuchung der Fragestellung, ob sich Patienten mit Ödem und mit normalem bzw. verringertem Volumen der Extremität (=Atrophie) in weiteren, klinischen Charakteristika unterscheiden

### 3. Material und Methoden

#### 3.1 Stichproben

##### 3.1.1 Patientenpopulation

Aus einer Gesamtstichprobe von  $n = 202$  Patienten mit CRPS wurden für die Fragestellungen der vorliegenden Dissertation  $n = 65$  Patienten ausgewählt. Die Gesamtstichprobe wurde in einem Zeitraum von 2014 bis 2017 im Rahmen des durch die Europäische Union geförderten multizentrischen Projekts „ncRNAPain“ im Labor von Professor F. Birklein in der Klinik und Poliklinik für Neurologie der Universitätsmedizin Mainz rekrutiert. Ziel dieses Projektes war es, die Rolle nicht-kodierender RNA-Abschnitte (ncRNA) bei neurogenen und neuropathischen Schmerzen zu erforschen. Einschlusskriterien in die vorliegende Studie waren ein Mindestalter von 18 Jahren und die Erfüllung der von der IASP vorgegebenen CRPS Diagnosekriterien (Budapest-Kriterien, [1]) (s. Tabelle 1). Die Kriterien wurden mittels standardisierter klinischer Untersuchung überprüft. Ausschlusskriterien waren entzündliche Erkrankungen, Polyneuropathien, Tumorleiden, kürzlich erfolgte Operationen ohne Bezug zu der CRPS-Erkrankung und systemische Erkrankungen, die einen Einfluss auf die Diagnose nehmen könnten (z.B. Infektionen). Die Selektion der 65 Patienten für die vorliegende Studie beruht auf der Vollständigkeit ihrer Daten bezüglich der quantitativen Volumenmessung der betroffenen und gesunden Extremität.

##### 3.1.2 Gesunde Probanden

Insgesamt 40 gesunde Probanden (jeweils 20 Probanden für die obere und untere Extremität) dienten als Referenzstichprobe zur Ermittlung eines Cut-off Wertes einer relevanten pathologischen Schwellung im Vergleich zur kontralateralen Extremität, die nicht durch Händigkeit (bzw. „Füßigkeit“) erklärbar ist. Voraussetzungen für die Aufnahme waren ein Mindestalter von 18 Jahren und der Ausschluss von entzündlichen Erkrankungen, Polyneuropathien, kürzlich erfolgten Operationen oder Traumata und chronischen Erkrankungen, die zu einem veränderten Volumen der Hände bzw. Füße führen könnten.



### 3.2 Studiendesign

Die vorliegende Studie ist eine exploratorische Studie im Querschnittsdesign. Die Patienten durchliefen eine Untersuchungssitzung bei Erstvorstellung, in der sie zunächst klinisch-neurologisch im Rahmen der CRPS-Sprechstunde von Professor F. Birklein in der Neurologischen Klinik der Universitätsmedizin Mainz untersucht wurden. Anschließend wurde eine Quantifizierung sensorischer Veränderungen anhand QST durchgeführt, eine Erfassung des Ödems (des Hand-/ Fußvolumens) mittels Volumetrie sowie der komplexen Kraftminderung anhand von Dynamometrie. Weiterhin wurde die Temperatur mittels Infrarotkamera auf der betroffenen und der gesunden Seite gemessen. Die Patienten füllten eigenständig ein Set an Fragebögen aus, die schmerzbezogene Maße, den Grad der Beeinträchtigung und psychologische Faktoren erfassten. Im Folgenden werden die Messverfahren und Fragebögen einzeln beschrieben.

### 3.3 Studienvariablen

Eine Übersicht über die Studienvariablen bietet Tabelle 3.

Domäne	Variable	Erhebungsinstrument
Klinische Charakteristika		
	Ödem Kraft Hauttemperatur/Hautfarbe Schwitzen Trophische Veränderung (Haar- und Nagelwachstum) Motorische Funktionsstörungen Hyper- / Hypästhesie, Hyper- / Hypalgesie, Allodynie CRPS-Schweregrad	Klinische Observation      Manuelle taktile und thermische Reizdarbietung CRPS-Severity Score (CSS)
Quantitativ erfasste klinische Charakteristika		
	Ödem Kraft Hauttemperatur Somatosensorik	Volumetrie Dynamometrie ThermaCAM Quantitative Sensorische Testung (QST)
Schmerzbezogene Maße und Beeinträchtigung		
	Schmerzintensität  Schmerzdauer (y) Schmerzqualität und -intensität innerhalb der letzten 24h Chronische Schmerzen: Schweregrad und Beeinträchtigung der Aktivität Funktionseinschränkungen der oberen Extremität	Mittlerer/ Minimaler/ Maximaler Schmerz zum aktuellen Zeitpunkt und in der letzten Woche mittels NRS Anamnese Neuropathic Pain Symptom Inventory (NPSI)  Graded Chronic Pain Scale (GCPS)  Disability of the Arm, Shoulder and Hand (DASH)
Psychologische Faktoren		
	Depression Neglect-ähnliche Symptomatik  Schmerzkatastrophisierung Dispositionelle Ängstlichkeit	Beck's Depression Inventory (BDI) Questionnaire of Neglect-like Symptoms (QNS)  Pain catastrophizing scale (PCS) State-Trait Anxiety Inventory (STAI-T), Subskala "Trait"

Tabelle 3: Übersicht der erhobenen Studienvariablen bei Erstvorstellung der Patienten. (y) = years.

Bei den Kontrollprobanden wurden in einer Sitzung eine Volumetrie entweder der oberen oder der unteren Extremität durchgeführt und die demographischen Daten aufgenommen.

### 3.3.1 Erfassung klinischer Zeichen eines CRPS durch klinisch-neurologische Untersuchung

Die klinische Untersuchung folgte einem standardisierten Protokoll und diente zur Diagnosestellung. Das jeweilige Symptom wurde im Vergleich zur gesunden Extremität des Patienten bewertet. Die klinischen Charakteristika (s. Tabelle 3) wurden per Observation und Palpation untersucht. Allodynie wurde durch das Applizieren eines taktilen Stimulus mit einem Wattestäbchen getestet, Thermodyästhesie durch Berühren der Haut mit einer kalten Oberfläche. Komplexe Kraftminderung wurde durch Händedruck oder Zehenstand bewertet und es wurde auf motorische Einschränkungen wie Ruhe- oder Haltetremor, Dystonie, Myoklonien oder Initiationsschwierigkeiten hin untersucht.

Zur Ermittlung des Schweregrades der Erkrankung wurde der CSS [52, 53] verwendet. Der CSS beinhaltet die geforderten diagnostischen Kriterien [1, 5]. Die Symptome werden dichotom erfasst („0“=nicht vorhanden, „1“=vorhanden, s. Tabelle 2) und dann summiert. Die 8 Symptome werden jeweils als berichtet und als beobachtet erfasst. Beide Kategorien ergeben zusammen einen Gesamtscore zwischen 0 und 16 Punkten, je höher die Punktzahl, desto höher der Schweregrad. Der CSS weist eine gute interne Konsistenz (Cronbach's  $\alpha=0,88$ ) auf. Er ist sensitiv für Veränderungen wichtiger Einflussfaktoren auf den Schweregrad wie Schmerz und Funktion der Extremität und somit ein valides Messinstrument [53].

### 3.3.2 Quantitative Erfassung ausgewählter klinischer CRPS-Symptome

Das Symptom Ödem wurde sowohl qualitativ durch klinische Untersuchung als auch quantitativ durch Volumetrie gemessen. Bei Erkrankung der oberen Extremität wurde eine Markierung unterhalb des Processus styloideus ulnae gesetzt, bis zu welcher die Hand anschließend in einen standardisierten, mit Wasser gefüllten Messbehälter eingetaucht wurde (BASELINE Evaluation Instruments, Upper Extremity Volumeter Hand). Für die Messung der unteren Extremität wurde der Patient gebeten, sich mit dem jeweiligen Fuß aufrecht in den Messbehälter zu stellen (BASELINE Evaluation Instruments, Lower Extremity Volumeter Fuß). Das Wasserbad war auf Zimmertemperatur temperiert. Das verdrängte Wasservolumen wurde aufgefangen und gewogen (CASO Küchenwaage F10, Braukmann GmbH, Art.-Nr. 3260). Es wurden jeweils die betroffene und die gesunde Seite gemessen, um die Differenz des Volumens

feststellen zu können. Die Volumetrie wurde auch bei der Referenzstichprobe angewandt, um Cut-off Werte für pathologische Seitendifferenzen zu generieren.

Für die Temperaturmessung wurden mit einer Infrarotkamera Bilder der Extremitäten beidseits angefertigt (ThermaCAM E300, FLIR Systems). Hierzu wurde der Patient gebeten, die Hand flach auf den Tisch zu legen bzw. den Fuß flach auf den Boden zu stellen. Mithilfe der Aufnahmen wurden die Fläche des Hand- bzw. Fußrückens (DA, dorsal area), der Finger D1-D5 und der Dorsalseite des Unterarmes bzw. -schenkels vermessen (AL, arm/leg). Es wurde jeweils die Durchschnittstemperatur, die minimale und die maximale Temperatur der Fläche dokumentiert.

Die Kraftmessung wurde mithilfe eines elektronischen Hand-Dynamometers („Dynamometrie“) gemessen (Trailite Dynamometer, LiteExpress GmbH, Art.-Nr. TL-LSC100). Hierzu wurde der Patient gebeten, mit maximal möglicher Kraft an einem Handgriff zu ziehen. Da sich das Gerät nicht für die untere Extremität eignet, wurde die Kraft der 8 Patienten mit CRPS des Fußes rein klinisch beurteilt.

### 3.3.3 Quantitative sensorische Testung

Bei allen Patienten wurden somatosensorische Veränderungen mithilfe der QST gemäß dem Protokoll des Deutschen Forschungsverbundes Neuropathischer Schmerz (DFNS) [42, 90] erfasst. Das Protokoll gewährleistet ein standardisiertes Verfahren mit vorgegebenen Instruktionen an den Patienten durch geschulte Untersucher und bietet multizentrisch erhobene Referenzwerte. Es wird die Funktion von C-, A $\delta$  oder A $\beta$ -Fasern bewertet sowie deren Funktionsdefizite („loss of function“) oder Funktionszunahmen („gain of function“) erfasst. Die Testung beinhaltet die Applikation von thermischen und mechanischen Stimuli in sieben Tests, die 13 Parameter ergeben. Sie wurde beidseits zuerst auf der dorsalen Haut der gesunden Seite („Kontrollseite“) und dann der betroffenen Seite („Testseite“) durchgeführt. Zur Vorbereitung der Patienten wurden die Abläufe an einem unabhängigen Hautareal demonstriert.

Die thermische Unterschiedsschwelle (TSL=thermal sensory limen) überprüft zusätzlich das Vorliegen von paradoxen Hitzeempfindungen (PHS=paradoxical heat sensations), also Wärme-, Hitze- oder schmerzhaftige Hitzeempfindungen, die bei einer Abkühlung der Thermode auftreten.

In Tabelle 4 sind alle Tests in der Reihenfolge ihrer Applikation zusammengefasst.

Parameter	Durchführung	Datenverarbeitung
CDT	Applikation von Kältereizen auf ein 3x3 cm <sup>2</sup> großes Hautareal, baseline t° = 32°C, in absteigenden Schritten von 1°C/s <i>TSA 2001/II (MEDOC, Ramat Yishai, Israel)</i>	Arithmetisches Mittel der Differenzen von der baseline t° der 3 Messwiederholungen; <i>log-Transformation</i>
WDT	Applikation von Wärmereizen auf ein 3x3 cm <sup>2</sup> großes Hautareal, baseline t° = 32°C, in aufsteigenden Schritten von 1°C/s <i>TSA 2001/II (MEDOC, Ramat Yishai, Israel)</i>	Arithmetisches Mittel der Differenzen von der baseline t° der 3 Messwiederholungen; <i>log-Transformation</i>
TSL / PHS	Abwechselnde Applikation von Kälte- und Wärmereizen auf ein 3x3 cm <sup>2</sup> großes Hautareal, baseline t° = 32°C, in Schritten von 1°C/s <i>TSA 2001/II (MEDOC, Ramat Yishai, Israel)</i>	Differenz der arithmetischen Mittelwerte der 3 Wärme- und 3 Kälteerkennungsschwellen; <i>log-Transformation</i>
CPT	Applikation von Kältereizen auf ein 3x3 cm <sup>2</sup> großes Hautareal, baseline t° = 32°C, in absteigenden Schritten von 1°C/s <i>TSA 2001/II (MEDOC, Ramat Yishai, Israel)</i>	Arithmetisches Mittel der gemessenen Schwellentemperatur der 3 Messwiederholungen
HPT	Applikation von Wärmereizen auf ein 3x3 cm <sup>2</sup> großes Hautareal, baseline t° = 32°C, in aufsteigenden Schritten von 1°C/s, <i>TSA 2001/II (MEDOC, Ramat Yishai, Israel)</i>	Arithmetisches Mittel der gemessenen Schwellentemperatur der 3 Messwiederholungen
MDT	Applikation von „von Frey“- Haaren (Kraft: 0.25 - 512 mN, Durchmesser 0.5 mm), beginnend mit 16 mN <i>Optihair2-Set, MARSTOCK nervtest, Schriesheim, Germany</i>	Geometrisches Mittel der 5 über- und 5 unter-schweligen Reizstärken; <i>log-Transformation</i>
MPT	Applikation eines Pinprick-Reizes (Kraft: 8-512mN) auf ein 0.2mm <sup>2</sup> großes Hautareal, aufsteigend beginnend mit 8mN <i>The PinPrick, MRC Systems GmbH, Heidelberg, Germany</i>	Geometrisches Mittel der 5 über- und 5 unter-schweligen Reizstärken; <i>log-Transformation</i>
MPS	Applikation von Pinprick-Reizen in 7 verschiedenen Reizintensitäten in randomisierter Reihenfolge, jede Reizintensität 5 Mal pro Areal, Angabe der Schmerzintensität auf einer 0-100 NRS („0“ = kein Schmerz, „100“ = schlimmstmöglicher Schmerz) <i>The PinPrick, MRC Systems GmbH, Heidelberg, Germany</i>	Geometrisches Mittel der Schmerzangaben zu 35 Pinprick-Reizen; <i>log-Transformation</i>
DMA	Gleiches Testschema wie bei MPS, zwischen den Pinprick-Reizen Applikation eines bewegten Berührungsreizes (Wattebausch, Q-Tip, Pinsel), jede Qualität 3 Mal pro Areal	Geometrisches Mittel der Schmerzangaben zu 15 Berührungsreizen
WUR	Applikation eines einzelnen Pinprick-Reizes (256 mN) gefolgt von einer Abfolge von 10 Pinprick-Reizen (256 mN, 1/s) auf ein 1x1cm <sup>2</sup> großes Hautareal, Angabe der Schmerzintensität auf einer 0-100 NRS („0“=kein Schmerz, „100“=schlimmstmöglicher Schmerz)	Verhältnis von arithmetischem Mittel der 5 Reizabfolgen und arithmetischem Mittel der 5 einzelnen Reizdarbietungen; <i>log-Transformation</i>
VDT	Applikation von absteigenden Vibrationsreizen mithilfe einer standardisierten Stimmgabel (64 Hz, Skala 8/8) auf den Processus styloideus radii (Hand) oder den Malleolus medialis (Fuß) <i>Rydel-Seiffer Stimmgabel</i>	Arithmetisches Mittel der 3 Messwiederholungen
PPT	Applikation eines stumpfen Druckreizes auf ein 1cm <sup>2</sup> großes Hautareal über dem Thenarmuskel (Hand) oder dem Musculus abductor hallucis (Fuß), in 3 Serien aufsteigender Stimulusintensitäten (50kPa/s) <i>Commander Algometer, JTECH Medical, Midvale, Utah</i>	Arithmetisches Mittel der 3 Messwiederholungen; <i>log-Transformation</i>

*Tabelle 4: Parameter der Quantitativen Sensorischen Testung nach dem standardisierten Protokoll des DFNS. CDT=cold detection threshold, WDT=warm detection threshold, TSL=thermal sensory limen, PHS=paradoxical heat sensation, CPT=cold pain threshold, HPT=heat pain threshold, MDT=mechanical detection threshold, MPT=mechanical pain threshold, MPS=mechanical pain sensitivity, DMA=dynamic mechanical allodynia, WUR=Wind-up ratio, VDT=vibration detection threshold, PPT=pressure pain threshold, TSA=Thermal Sensory Analyzer. Modifiziert nach J. Lötsch et al., 2015 [91]*

### 3.3.4 Schmerzrating

Die Dauer des CRPS-bedingten Schmerzes wurde anamnestisch erfasst. Die Patienten wurden außerdem gebeten, den durchschnittlichen, den minimalen und den maximalen Schmerz zum aktuellen Zeitpunkt und in der letzten Woche auf einer 11-stufigen NRS zu bewerten („0“ = kein Schmerz und „10“ = schlimmstmöglicher Schmerz). Des Weiteren wurde die neuropathische Schmerzkomponente (NPSI), der Schweregrad des chronischen Schmerzes (GCPS) sowie die Funktionseinschränkungen der oberen Extremität (DASH) erhoben.

**Neuropathische Schmerzkomponente (Neuropathic Pain Symptom Inventory (NPSI), Bouhassira et al. [92], deutsche Version [93]).** Der Fragebogen beinhaltet 10 Items, die die Intensität verschiedener Schmerzqualitäten (zum Beispiel brennend oder drückend) und die Intensität durch verschiedene Stimuli (zum Beispiel durch Druck oder Berührung) auf einer 0-10 Punkte NRS beschreiben. Angaben werden in Bezug auf die letzten 24 Stunden gemacht. Der maximale Gesamtscore liegt bei 100 Punkten. Außerdem lassen sich fünf Subscores quantifizieren:

- Subscore 1: brennender (oberflächlicher) spontaner Schmerz
- Subscore 2: drückender (tiefer) spontaner Schmerz
- Subscore 3: paroxysmaler Schmerz
- Subscore 4: provoziertes Schmerz
- Subscore 5: Parästhesie/Dysästhesie

Die Test-Retest-Reliabilität des deutschen Fragebogens liegt bei einer Intra-Klassen-Korrelation von  $r=0.89$ , wenn auch nur 4 der einzelnen Items über 0.80 lagen. Die Konstruktvalidität in Bezug auf die englische Version ist hoch ( $r=0.87$ ), aus dem GCPS-Fragebogen korreliert aktueller Schmerz hoch, während mittlerer und maximaler Schmerz der letzten 4 Wochen nur eine Korrelation auf mittlerem Niveau vorweisen.

**Schweregrad des chronischen Schmerzes (Grading Chronic Pain Severity (GCPS), von Korff et al. [94], deutsche Version [95]).** Der Fragebogen besteht aus 7 Items und misst zwei Dimensionen des chronischen Schmerzes: Die *charakteristische Schmerzintensität* (Item 2-4) wird auf einer 0-10 NRS bewertet und ergibt einen Score von 0-100. Die durch Schmerz entstehenden *subjektiven Beeinträchtigungen*

(Item 5-7) werden ebenso auf einer 0-10 Skala bewertet, wobei 0 für "keine Beeinträchtigung" und 10 für "ich war außerstande, irgendetwas zu tun" steht, und ergeben einen Score von 0-100. Item 1 fragt die Dauer der Beeinträchtigung (0-180 Tage) ab. Der Gesamtscore setzt sich aus den Beeinträchtigungspunkten (0-6 BP), die für die jeweilige Anzahl an Tagen (0-3 BP) bzw. die Stärke der subjektiven Beeinträchtigung (Angabe von 0-100 und Translation in BP: 0-29=0 BP, 30-49=1 BP, 50-69=2 BP, > 69=3 BP) stehen, sowie aus dem Score für Schmerzintensität (0-100) zusammen. Er erlaubt eine Klassifizierung in 5 Schweregrade, die „von Korff“-Schweregrade (s. Tabelle 5).

Chronischer Schmerzgrad	Klinik
Kein Schmerzproblem (0)	Keine Schmerzen in den letzten 6 Monaten
1. Geringe Beeinträchtigung	
Geringe Schmerzintensität (I)	Charakteristische Schmerzintensität von <50 <3 Beeinträchtigungspunkte
Hohe Schmerzintensität (II)	Charakteristische Schmerzintensität >50 <3 Beeinträchtigungspunkte
2. Hohe Beeinträchtigung	
Moderate Einschränkung (III)	3-4 Beeinträchtigungspunkte (unabhängig von der Schmerzintensität)
Starke Einschränkung (IV)	5-6 Beeinträchtigungspunkte (unabhängig von der Schmerzintensität)

Tabelle 5: Schweregrad des chronischen Schmerzes (GCPS).

Die Schweregrade I und II beziehen sich vorrangig auf die Schmerzintensität, die Schweregrade III und IV auf die durch die Schmerzintensität entstehende Einschränkung. Die interne Konsistenz des Fragebogens liegt bei  $\alpha=0.82$  für die Gesamtskala, während die Subskalen bei  $\alpha=0.88$  (Gesamtbeeinträchtigung) und  $\alpha=0.68$  (charakteristische Schmerzintensität) liegen. Die Test-Retest Reliabilität ist moderat bis hoch ( $r=0.36$  bei Item 1 und  $r=0.76$  bei Item 4).

**Funktionseinschränkungen der oberen Extremität (Disability of the Arm, Shoulder and Hand (DASH), Hudak et al. [96], deutsche Version [97]).** Der Fragebogen enthält 30 Items, die auf einer 5-Punkte Likert-Skala beantwortet werden. Die Fragen beziehen sich auf die vergangene Woche. Die Items 1-21 bilden die Fähigkeit des Patienten ab, bestimmte Alltagsaktivitäten mit der betroffenen Extremität auszuführen (z.B. ein Glas öffnen, 1="keine Schwierigkeiten", 5="nicht möglich"). Item 22 und 23 erfragen die Einschränkung des sozialen Lebens, des Arbeitslebens und des

Alltags durch die Schulter-, Arm- oder Handprobleme (1="überhaupt nicht", 5="sehr"). Item 24-28 beschreiben die physischen Symptome, während Item 29 Schlafstörungen und Item 30 psychische Auswirkungen erfragt. Es existieren 2 zusätzliche Module zu Sport/Musik und zu Arbeit/Beruf. Diese fanden in der vorliegenden Studie keine Anwendung. Der Fragebogen weist eine Test-Retest Reliabilität von 0.9 und eine interne Konsistenz von  $\alpha \geq 0.95$  auf [98, 99]. Für die Auswertung wird zunächst die Summe der Items 1-30 gebildet, um den Rohwert zu erhalten. Dieser liegt bei mindestens 30 und maximal 150 Punkten und wird wie folgt in den DASH-Funktionsfähigkeit-Wert konvertiert:  $\frac{(\text{Rohwert}-30)}{1.2} = \text{DASH-Wert (0-100)}$  [97].

### 3.3.5 Erfassung psychologischer Faktoren

Es wurden depressive Symptome mittels Beck-Depressions-Inventar (BDI-II), Neglect-ähnliche Symptomatik mittels Questionnaire of Neglect like Symptoms (QNS), schmerzbezogenes Katastrophisieren mittels Pain Catastrophizing Scale (PCS) und dispositionelle Ängstlichkeit mittels State-Trait-Anxiety Inventory (STAI-T) erfragt.

**Depressive Symptome (Beck-Depressions-Inventar (BDI-II)** [100], deutsche Version [101]) ist die revidierte Version des Originals von 1961 [102] und erfragt die Depressionskriterien nach DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, vierte Ausgabe). Er zählt zu den meist genutzten Messinstrumenten für depressive Symptome bei Patienten mit chronischen Schmerzen. Die 21 Items des Fragebogens beschreiben sowohl kognitiv-emotionale (z.B. Verlust von Freude, Schuldgefühle) als auch somatische (z.B. Müdigkeit, Veränderung des Appetits) Symptome einer Depression. Beurteilungszeitraum sind die letzten zwei Wochen. Der Fragebogen lässt sich in 3 Subskalen zu den Konstrukten negative Einstellung, Leistungsschwierigkeiten und somatische Elemente unterteilen [100]. Der Gesamtscore rangiert zwischen einer Punktzahl von 0-63 - je höher die Punktzahl, desto schwerer der Grad der Depression. Die 3 Cut-off Werte ermöglichen eine Einteilung in keine oder minimale (0-13 Punkte), leichte (14-19 Punkte), moderate (20-28 Punkte) und schwere Depression (29-63 Punkte). Die interne Konsistenz des BDI liegt bei  $\alpha \geq 0.84$ , die Test-Retest-Reliabilität weist eine Korrelation von  $\geq 0.75$  auf.



**Neglect-ähnliche Symptomatik (Questionnaire of Neglect-like Symptoms (QNS)),** deutsche Version [103]). Dieser Fragebogen stellt eine modifizierte Version des Originals von Galer und Jensen 1999 [104] dar. Der QNS enthält 5 Items, die den Schweregrad der Neglect-ähnlichen Symptome auf einer 6-Punkte Likert-Skala (1 = „niemals“ bis 6 = „immer“) dokumentieren. Die Fragen beziehen sich auf die letzten vier Wochen und erfassen kognitive (z.B. „Der erkrankte Körperteil fühlt sich an, als würde er nicht mehr zu meinem restlichen Körper gehören.“) und motorische (z.B. „Ich muss meine ganze Aufmerksamkeit auf den erkrankten Körperteil richten, damit er sich so bewegt wie ich es will.“) Aspekte des Neglects. Der Gesamtscore errechnet sich durch das arithmetische Mittel der 5 Items. Ein Wert von  $\geq 5$  weist auf eine signifikante Einschränkung der Körperrepräsentation hin. Er hat zwar eine geringe Sensitivität, jedoch hohe Spezifität für die Diagnose CRPS. Frettloh et al. zeigten an einer Stichprobe von CRPS-Patienten ein Cronbach's  $\alpha$  des Gesamtscores von 0.86.

**Schmerzbezogenes Katastrophisieren (Pain Catastrophizing Scale (PCS))** [105], deutsche Version [106]). Der Fragebogen misst die Tendenz eines Individuums, dem Schmerz Bedeutung zuzuschreiben [107]. Er beinhaltet 13 Items. Sie beziehen sich auf bisher erlebte Schmerzen, die auf einer 5-Punkte Likert-Skala bewertet werden („0“=trifft überhaupt nicht zu, „4“=trifft immer zu). Der Gesamtscore entsteht aus den drei Subskalen-Scores zu Grübeln („Ich kann nicht aufhören, an die Schmerzen zu denken“), Katastrophisierung („Ich mache mir Sorgen, dass die Schmerzen auf etwas Schlimmes hindeuten“) und Hilflosigkeit („Es gibt nichts, was ich tun kann, um die Schmerzen zu lindern“). Es kann eine Gesamtpunktzahl zwischen 0 und 52 erreicht werden. Ab  $\geq 30$  Punkten besteht ein klinisch relevantes Level von Schmerzkatastrophisierung [105]. Der PCS zeigt eine hohe interne Konsistenz sowohl für die Subskalen als auch insgesamt ( $\alpha=0.87$ ) [105].

**Dispositionelle Ängstlichkeit (State-Trait Anxiety Inventory (STAI)),** deutsche Version [108]). Die deutsche Version nach Laux et al. basiert auf dem amerikanischen Original von Spielberger et al.. Er erfasst in zwei separaten Teilen die Emotion Ängstlichkeit als momentanen Zustand (State-Angst, STAI-S) und als generelle Eigenschaft (Trait-Angst, STAI-T). In dieser Studie wurde der STAI-T verwendet. Er beschreibt die relativ stabilen interpersonellen Unterschiede in der Anfälligkeit für Angst. Die Skalen enthalten jeweils 20 Items auf einer 4-stufigen Likert-Skala (STAI-T: 1= „fast nie“ und 4= „fast immer“). Die Gewichtung für die 7 positiven Aussagen

(z.B. „Ich bin vergnügt“) werden für die Auswertung umgekehrt, da sie Angst in negativer Ausprägung erfassen. Durch Aufsummieren ergibt sich je Skala ein Gesamtscore zwischen 20 und 80 Punkten, wobei 20 gleichbedeutend mit Nichtvorhandensein und 80 gleichbedeutend mit der maximalen Ausprägung genereller Ängstlichkeit ist. Die interne Konsistenz liegt für beide Skalen bei 0.90, die Test-Retest-Reliabilität der Trait-Angst bei  $r=0.77$  bis  $r=0.90$ . Die Korrelationen des STAI-T mit der Skala zur Messung manifester Angst (MAS) liegen zwischen  $r=0.73$  und  $r=0.90$ , was einer hohen Validität entspricht.

### 3.4 Statistische Auswertung

Die statistischen Analysen wurden mit der SPSS-Software (Version 23 für Windows; IBM SPSS Inc., Chicago, USA) durchgeführt. Das Signifikanzniveau wurde auf  $p=0,05$  gesetzt.

#### 3.4.1 Beschreibung des Patienten- und Probanden-Kollektivs

Zunächst wurde das Patienten- und Probanden-Kollektiv mithilfe einer deskriptiven Analyse beschrieben. Alle kontinuierlich skalierten Parameter wurden mittels Kolmogorov-Smirnov Test auf Normalverteilung getestet<sup>1</sup> (MW (Min/Max) / SD: Gruppe 1 0.145 (0.000/0.200) / 0.079, Gruppe 3 0.098 (0.000/0.200) / 0.084). Die Ergebnisse der deskriptiven Analyse werden bei kontinuierlichen Daten als Mittelwerte mit Spannweite  $\pm$  Standardabweichung (MW (range) / SD), bei kategorialen Daten als Häufigkeiten in Zahlen und Prozent (N (%)) dargestellt.

Aus der klinisch neurologischen CRPS-Untersuchung wird die Ausprägung der Symptome auf der betroffenen Seite im Vergleich zur gesunden beschrieben. Durch die quantitativen Messverfahren Volumetrie, Dynamometrie, Temperaturmessung und QST hingegen wurden Daten sowohl für die gesunde als auch für die betroffene Seite akquiriert und entsprechend beschrieben. Ergebnisse der Volumetrie wurden nach oberer/unterer Extremität und nach Geschlecht getrennt dargestellt. Aus der Erfassung der Hauttemperatur der linken und rechten oberen/unteren Extremität wurde die Differenz zwischen der nicht betroffenen und betroffenen Seite als Maß für

---

<sup>1</sup> Der Test wurde stratifiziert in den Gruppen 1 und 3 durchgeführt. P-Werte  $\geq 0.2$  werden von SPSS als 0.2 definiert.

Temperaturveränderung infolge von CRPS der betroffenen Extremität berechnet. Es wurden die Durchschnittstemperatur, die niedrigste und die höchste Temperatur der jeweils gemessenen Fläche dargestellt. Die Daten wurden als Mittelwert mit Spannweite  $\pm$  Standardabweichung sowie als absolute Differenz dieser Maße zwischen gesunder und betroffener Seite beschrieben. Die QST-Parameter wurden gemäß der Empfehlung der DFNS auf der Basis 10 logarithmiert, um eine proximale Normalverteilung zu erhalten, und anschließend z-transformiert. Die Z-Transformation basiert auf den von der DFNS publizierten, nach Alter, Geschlecht und Körperareal stratifizierten Referenzwerten [42, 90, 109]. Eine detaillierte Beschreibung der Datenverarbeitung der einzelnen Parameter findet sich in Tabelle 4 (s. Kapitel 3.3.3). Die paradoxe Hitzeempfindung (PHS) wird in Häufigkeiten (N (%)) dargestellt. Ein Z-Wert von 0 entspricht dem Mittelwert der Referenzgruppe und somit der Norm. Die Standardabweichung von  $0 \pm 1.96$  entspricht dem 95%-KI der Referenzgruppe. Ein Z-Wert  $>0$  spricht für eine sensitive Funktionszunahme („gain of function“, z.B. Hyperästhesie oder Hyperalgesie), ein Z-Wert  $<0$  für ein Funktionsdefizit („loss of function“, z.B. Hypästhesie oder Hypalgesie).

#### 3.4.2 Ermittlung eines Cut-off Wertes für abnormale Schwellung im Vergleich zur kontralateralen Kontrollextremität

Die Volumetriedaten der Referenzstichprobe wurden zur Ermittlung der interindividuellen Variabilität zwischen linker und rechter Seite einer Extremität und zur Quantifizierung eines Cut-off-Wertes für abnormale Schwellung verwendet. Im ersten Schritt wurde die Volumenverdrängung (Einheit (ml)) der dominanten Seite im Verhältnis zur nicht dominanten Seite in Prozent errechnet (Abbildung 1; Verhältnis dom/non-dom), da die Händigkeit bzw. „Füßigkeit“ als zugrundeliegender Faktor für mögliche Volumendifferenzen angenommen wurde. Im zweiten Schritt wurde die Abweichung von 100% Volumenverdrängung als individuelle absolute prozentuelle Volumenabweichung ermittelt (Abbildung 1; Abweichung von 100% Volumenverdrängung der dominanten Seite). Das arithmetische Mittel aller individuellen prozentualen Abweichungen der Referenzstichprobe definiert den Cut-off-Wertbereich (von  $-[\text{MW Absolute Abweichung von 100\%}]$  bis  $+\text{[MW Absolute Abweichung von 100\%]}$ ) zur Einstufung einer abnormalen Schwellung im Vergleich zur kontralateralen Kontrollextremität in der Patientenstichprobe, die nicht durch Händigkeit bzw. „Füßigkeit“ erklärt werden

kann. Es wurden geschlechtsspezifische Cut-off-Werte für die obere und untere Extremität berechnet (insgesamt 4 Cut-off-Werte).

	Volumetrie dominante Seite  (ml)	Volumetrie nicht-dominante Seite  (ml)	Verhältnis <sub> dom/non-dom</sub>  $\left(\frac{\text{Volumen (dom.)}}{\text{Volumen (nicht dom.)}} \times 100\right)$  (%)	Absolute Abweichung von 100% Volumen- verdrängung der dominanten Seite  (%)
Proband	201	191	105.26	5.26

Abbildung 1: Exemplarische Darstellung der Ermittlung des individuellen Cut-off Wertes

### 3.4.3 Klassifikation der Patientenstichprobe in 3 Gruppen mittels des Cut-off Wertes für abnormale Schwellung

Die Patientenstichprobe wurde in 3 Gruppen anhand der geschlechts- und extremitätsspezifischen Cut-off Werte aus der Referenzstichprobe klassifiziert – mit abnormaler/pathologischer Schwellung (Gruppe 1), mit abnormaler Volumenabnahme (Gruppe 2) und mit nicht abweichendem Volumen (Gruppe 3). Die individuelle volumetrische prozentuale Abweichung der betroffenen von der gesunden Extremität wurde für jeden Patienten wie unter 3.4.2. beschrieben quantifiziert. Die betroffene Extremität wurde mit der gesunden Extremität ins Verhältnis gesetzt, da hier die CRPS-Erkrankung als einflussreicherer Faktor als die Händigkeit bzw. „Füßigkeit“ für mögliche Volumendifferenzen angenommen wurde. Der durch den Cut-off Wert der Referenzstichprobe in Abhängigkeit von Geschlecht und betroffener Extremität definierte Normbereich ließ eine Einteilung der Patienten in die 3 Gruppen zu: oberhalb, unterhalb und innerhalb des Normbereiches bzw. mit pathologischer Schwellung (Gruppe 1), mit Atrophie (Gruppe 2) und mit normalem Volumen (Gruppe 3). Die prozentuale Abweichung der betroffenen von der gesunden Seite der Patienten wurde unter Beibehaltung des Vorzeichens mit dem jeweiligen Cut-off Wert verglichen. In Gruppe 2 wurden n=9 Patienten klassifiziert. Aufgrund der zu kleinen Fallzahl dieser Gruppe wurden Gruppenunterschiede in den erfassten Charakteristika schwerpunktmäßig zwischen den Gruppen 1 und 3 analysiert.

#### 3.4.4 Unterschiede zwischen Gruppe 1 und 3 hinsichtlich der Parameter aus der klinischen CRPS-Untersuchung, quantitativer CRPS bezogener Messungen, des Schmerzratings und der psychologischen Faktoren

Eine deskriptive Analyse bezüglich der soziodemographischen und klinischen Charakteristika wurde durchgeführt. Da für die meisten Messvariablen keine Normalverteilung der Daten bestätigt werden konnte, wurden kontinuierliche Variablen mittels des zweiseitigen Mann-Whitney-U Tests für unabhängige Stichproben auf Gruppenunterschiede hin untersucht. Für kategoriale Variablen wurde eine Kreuzstatistik angewandt.

## 4. Ergebnisse

### 4.1 Deskriptive Analyse des Patienten- und Probanden-Kollektivs

In der Referenzstichprobe lag das durchschnittliche Alter bei 45.2 Jahren. Es wurde bei 20 Personen die obere und bei 20 Personen die untere Extremität gemessen. 22 der Probanden waren Frauen (55%) und 18 Männer (45%). Es fanden sich 38 Rechtshänder und 2 Linkshänder.

In der Patientenstichprobe lag das mittlere Alter bei 51.4 Jahren. In 89.2% der Fälle (n=58) war die obere Extremität betroffen. Sie bestand aus 50 Frauen (76.9%) und 15 Männern (23.1%). Bis auf 2 Linkshänder (3.1%) waren alle Patienten Rechtshänder (96.9%). Eine Übersicht über die deskriptive Analyse der klinischen Charakteristika der CRPS-Stichprobe bietet Tabelle 6. Die Patienten waren in nahezu ausgewogenem Verhältnis an der rechten und linken Extremität betroffen (53.8% rechts, 46.2% links). Meist lag ein Trauma ursächlich vor (89.2%). Es bestand häufiger ein CRPS Typ I (92.3%), nur 5 Patienten litten unter einem CRPS Typ II (7.7%). Die aktuelle Schmerzintensität ergab einen Mittelwert von 4.2 auf einer 11-Punkte NRS. Es lag in den meisten Fällen eine Hypästhesie bei gleichzeitiger Hyperalgesie vor und die Symptome generalisierten entlang des Nerveninnervationsgebiets. Etwa die Hälfte der Patienten litt unter vegetativen Symptomen. Dabei waren am häufigsten Hautfarbe (56.9%) und Volumen (50.8%) verändert, von veränderter Hydrosis und trophischen Veränderungen waren weniger Patienten betroffen. Atrophische Veränderungen der Haut zeigten sich als selten. Fast alle Patienten waren in der motorischen Funktion der betroffenen Extremität eingeschränkt.

Variable		MW (min/max) / SD oder N (%)
Betroffene Seite		
	rechts	35 (53.8)
	links	30 (46.2)
Betroffene/gemessene Extremität		
	oben	58 (89.2)
	unten	7 (10.8)
Art der Verletzung		
	Trauma	58 (89.2)
	Bagatellverletzung	7 (10.8)
CRPS-Typ		
	Typ I	60 (92.3)
	Typ II	5 (7.7)
	Typ Warm	53 (89.8)
	Typ Kalt	6 (10.2)
Zeit seit Diagnosestellung (Monate)		3.8 (0/19) / 4.6
Dauer des Schmerzes (Jahre)		0.8 (0/7) / 9.6
Schmerzintensität (NRS)		
	MW (aktuell)	4.2 (0-10) / 2.7
	MW (letzte Woche)	4.8 (0-10) / 2.5
	Min (letzte Woche)	3.1 (0-10) / 2.6
	Max (letzte Woche)	6.6 (0-10) / 2.7
CSS		9.7 (3/15) / 3.1
Ästhesie		
	Hypo	31 (47.7)
	Hyper	8 (12.3)
Algesie (Spatel)		
	Hypo	9 (14.3)
	Hyper	23 (36.5)
Algesie (Druckstift)		
	Hyper	30 (48.4)
Kälte-Ästhesie		
	Hypo	26 (41.3)
	Hyper	9 (14.3)
Wärme-Ästhesie		
	Hypo	18 (28.6)
	Hyper	13 (20.6)
Allodynie		21 (33.3)
Handschuhförmige Parästhesie		43 (66.2)
Strumpfförmige Parästhesie <sup>1</sup>		6 (9.2)
Empfindungsstörungen außerhalb des Nerveninnervationsgebiets		64 (98.5)
Generalisierung der Symptomatik nach distal		64 (98.5)
Volumen		33 (50.8)
Hauttemperatur		29 (44.6)
Hautfarbe		37 (56.9)
Schwitzen		24 (36.9)
Hautdicke		
	Nicht verändert	50 (76.9)
	Vermehrt	5 (7.7)
	Vermindert	7 (10.8)
Haarwachstum		
	Nicht verändert	41 (63.1)
	Vermehrt	24 (36.9)
	Vermindert	0 (0)
Nagelwachstum		
	Nicht verändert	44 (67.7)
	Vermehrt	19 (29.2)
	Vermindert	0 (0)
Veränderung der motorischen Fähigkeiten		58 (89.2)
Bewegungseinschränkung		63 (96.9)

*Tabelle 6: Klinische Charakteristika der Patientenstichprobe (n=65). Angaben als MW (min/max) / SD oder als Häufigkeiten N (%). Fehlende Werte: CRPS-Typ warm/kalt: 6; Dauer des Schmerzes: 2; Algesie (Spatel): 2; Algesie (Druckstift): 3; Kälte- und Wärme-Ästhesie: 2; Allodynie: 2. Hautdicke: 3; Nagelwachstum: 2. Nicht aufgeführte Patienten zeigten keine Ausprägung des Symptoms.*

Die Daten der Dynamometrie (Tabelle 7) beziehen sich auf die obere Extremität. Es lag ein durchschnittlicher Kraftverlust der betroffenen im Vergleich zur gesunden Seite von 73.6% vor.

	MW (min/max) / SD
<b>Gesunde Seite</b>	27.1 (6.7/57.4) / 12.1
<b>Betroffene Seite</b>	8.2 (0/38.6) / 8.3
<b>Differenz gesunde- betroffene Seite (abs.)</b>	19.4 (0.8/50.9) / 11.4
<b>Abweichung betroffener von gesunder Seite (%)<sup>1</sup></b>	73.6 (4.9/100) / 34.1

*Tabelle 7: Ergebnisse der Dynamometrie der Patientenstichprobe (n=65) (kg). <sup>1</sup>mittlere prozentuale Abweichung der betroffenen von der gesunden Seite. Angaben als MW (min/max) / SD. Fehlende Werte: 8*

Die Ergebnisse der Temperaturmessung mithilfe der ThermoCAM an den Hautarealen Hand- oder Fußrücken (DA), Finger oder Zehen (D1-D5) und Unterarm oder -schenkel (AL) sind als Mittelwerte für mittlere, minimale und maximale Temperatur des jeweiligen Areals dargestellt (s. Anhang 1). Deskriptiv sind kaum relevante Differenzen zwischen betroffener und gesunder Seite erkennbar. Der Mittelwert ist bei Ausprägungen in beide Richtungen jedoch keine aussagekräftige statistische Größe: an der Spannweite (min/max) lässt sich erkennen, dass auf der betroffenen Seite extremere Temperaturen sowohl im wärmeren als auch im kälteren Bereich vorlagen. Dies wird bei der Betrachtung der absoluten Differenz zwischen gesunder und betroffener Seite (Abbildung 2) deutlich, welche außerdem einen Vergleich mit Normwerten aus der Literatur ermöglicht. Als pathologisch gelten Unterschiede von  $\geq 0.5$  °C [110]. In der untersuchten Stichprobe wiesen alle erfassten Hautareale eine mittlere Differenz oberhalb dieser Grenze auf (0.8-0.9). Bei den meisten Patienten lag die Temperaturdifferenz zwischen 0-1°C. Bei einzelnen Patienten wurden Unterschiede von über 4°C gemessen.



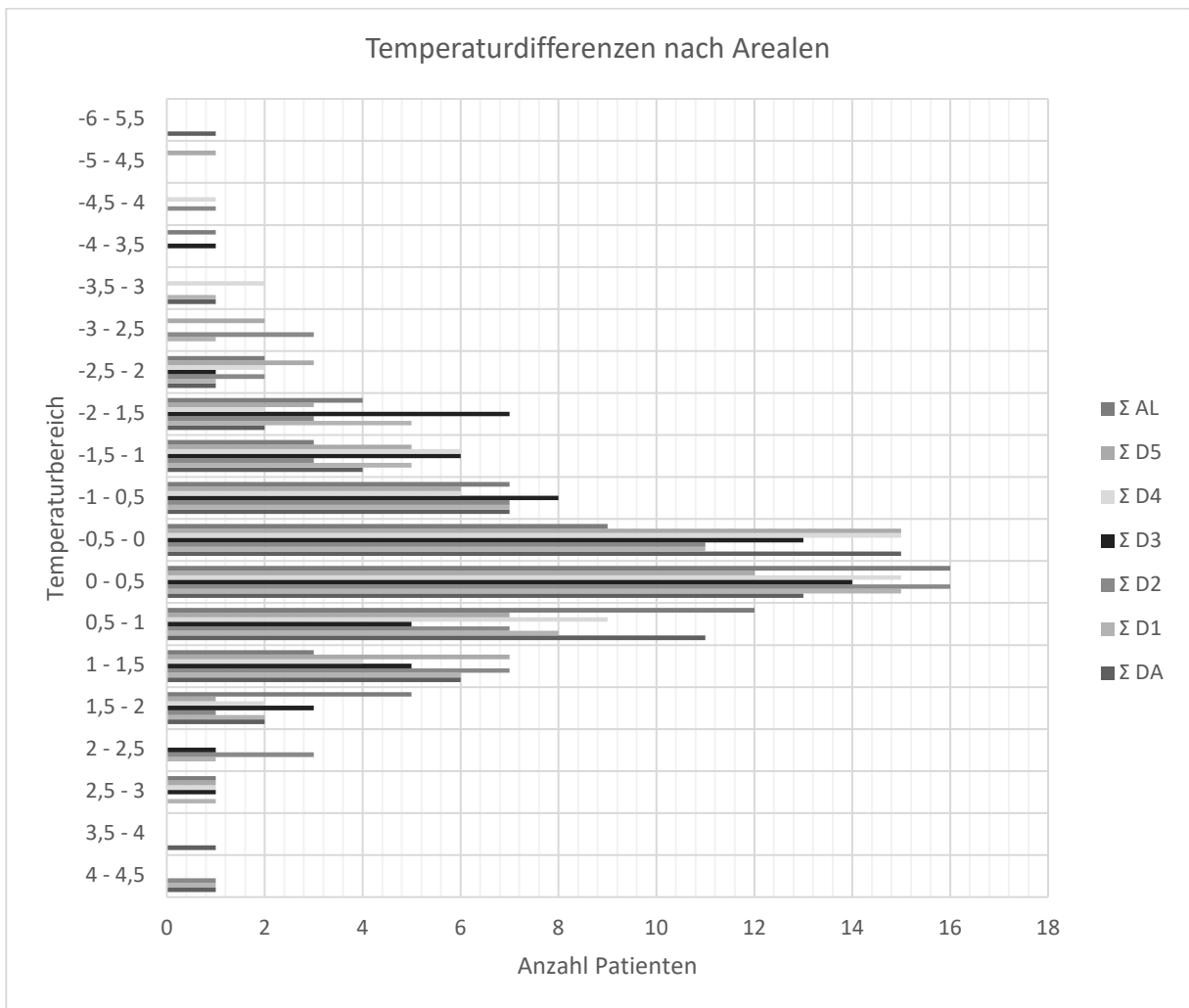


Abbildung 2: Absolute Differenz der Temperatur zwischen gesunder und betroffener Seite in Bezug auf die Patientenstichprobe (n=65) (°C). Darstellung der mittleren Temperatur des jeweiligen Areals. Gemessene Flächen: Dorsalfläche (DA); Finger oder Zehen1-5 (D1-D5); Unterarm oder Unterschenkel (AL). Fehlende Werte: Betroffene Seite: AL mean, min, max (1); Gesunde Seite: D5 mean, in, max (2), AL mean, min, max (2).

Das durch QST gewonnene somatosensorische Profil der Patientenstichprobe ist in Abbildung 3 dargestellt.

Außer bei einem Parameter (PPT, gesunde Seite) zeigten sich keine Überschreitungen des KI. Bei allen anderen Parametern zeigten sich lediglich Tendenzen innerhalb des Normbereichs. Der Spannweite ist zu entnehmen, dass einzelne Patienten Veränderungen im pathologischen Bereich aufwiesen.

Tendenziell zeigte sich auf der betroffenen Seite ein Funktionsverlust bezüglich der Temperaturwahrnehmung (CDT, WDT, TSL), i.e. eine thermische Hypästhesie. Beidseits in ähnlicher Ausprägung zeigte sich eine mechanische Hyperalgesie für Pinprickreize (MPT). Auf der gesunden Seite bestand eine Druckhypästhesie.

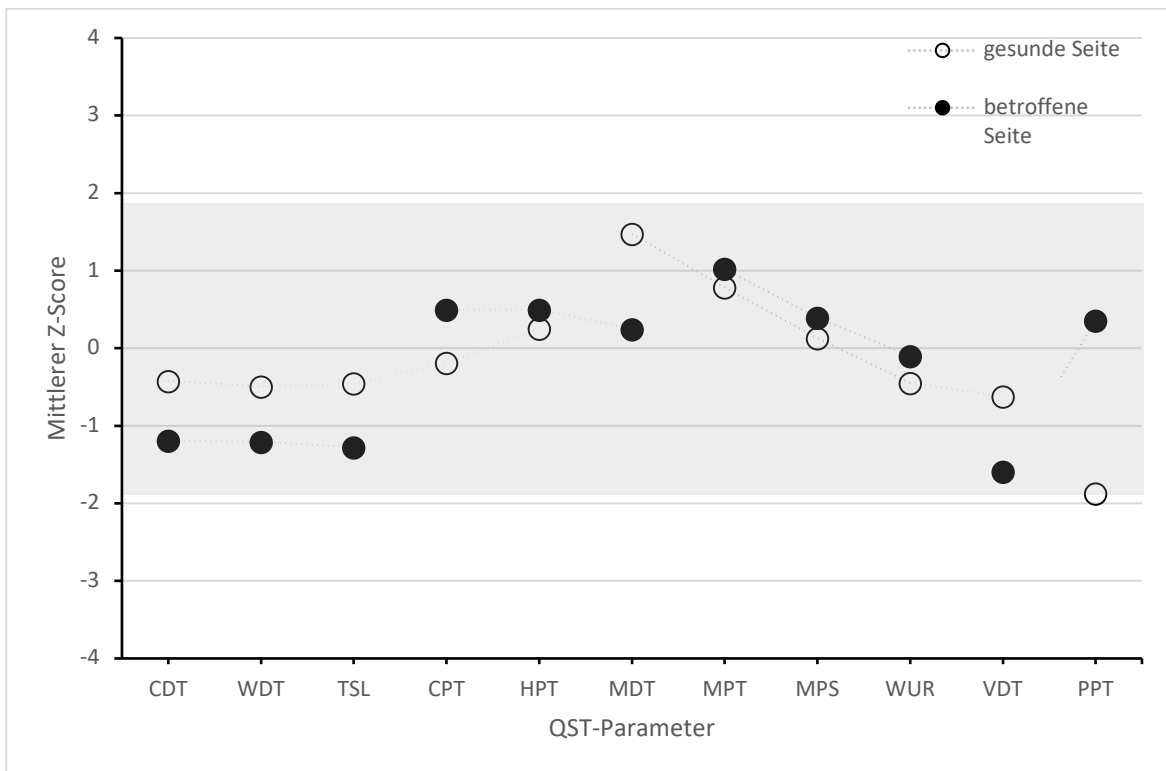


Abbildung 3: Somatosensorisches Profil der Patientenstichprobe (n=65) basierend auf den z-Werten. Grauer Bereich = 95%-KI. Z-Wert >+1 = 84,1% der Population haben einen geringeren Wert. Z-Wert >+2 = 97,7% der Population haben einen geringeren Wert. Z-Wert <-1 = 84,1% der Population haben einen höheren Wert. Z-Wert <-2 = 97,7% der Population haben einen höheren Wert. Fehlende Werte: TSL: betroffene Seite (2); HPT: betroffene Seite (1); WUR: betroffene Seite (7), gesunde Seite (6); VDT: betroffene Seite (1), gesunde Seite (1); PPT: betroffene Seite (3), gesunde Seite (2)

Eine dynamisch-mechanische Allodynie (DMA) lag bei 8 Patienten vor. Das mittlere Schmerzrating lag bei NRS 0.2/1. Auf der betroffenen Seite gaben 5 Patienten paradoxe Hitzeempfindungen an, auf der gesunden 4 (s. Tabelle 8). Insgesamt lagen die somatosensorischen Profile der betroffenen und gesunden Seite im Normbereich.

	Betroffene Seite	Gesunde Seite
<b>Dynamisch mechanische Allodynie</b>		
<b>NRS 0-1</b>	0.2 (0/8.4) / 1.1	0
<b>Paradoxe Hitzeempfindungen</b>		
<b>0</b>	60 (92.3)	61 (93.8)
<b>1</b>	4 (6.2)	1 (1.5)
<b>2</b>	0 (0)	1 (1.5)
<b>3</b>	1 (1.5)	2 (3.1)

Tabelle 8: Allodynie und paradoxe Hitzeempfindung der Patientenstichprobe (n=65) basierend auf den z-Werten. Darstellung von DMA als MW (min/max) / SD der NRS und von PHS als Häufigkeiten N (%).

Die fragebogenbezogenen Ergebnisse sind in Tabelle 9 dargestellt. Zur Orientierung werden Cut-off- oder Normwerte angegeben.

Erhebungsinstrument	MW (min/ max) / SD oder N (%)
NPSI	0.4 (0/1) / 0.2
brennender Spontanschmerz (Subskala 1)	0.35 (0/1) / 0.3
drückender Spontanschmerz (Subskala 2)	0.35 (0/1) / 0.3
paroxysmaler Schmerz (Subskala 3)	0.4 (0/1) / 0.3
provozierter Schmerz (Subskala 4)	0.39 (0/1) / 0.3
Parästhesien (Subskala 5)	0.33 (0/1) / 0.4
GCPS	
Beeinträchtigung gesamt (BP)	3.9 (0/6) / 2.2
Anzahl der Tage (BP)	2.1 (0/3) / 1.3
Subjektive Beeinträchtigung	59.2 (0/100) / 25.2
Charakteristische Schmerzintensität	59.5 (0/100) / 22.3
Stadium	3.1 (0/4) / 1.2
0	1 (1.5)
1	8 (12.3)
2	11 (16.3)
3	11 (16.9)
4	34 (52.3)
DASH	52.1 (0/90.8) / 23.2
BDI	12.7 (0/48) / 11.2
QNS	2.3 (0.8/4.8) / 1.3
PCS	17.7 (0/52) / 12
STAI-T	41.8 (23/75) / 12.3

*Tabelle 9: Gesamtscores der verwendeten Fragebögen in Bezug auf die Patientenstichprobe (n=65). Max. Punktzahl NPSI: 1; GCPS Stadium: 4, DASH: 100 = hohe Einschränkung, BDI-II: 3 Cut-off Werte, 0-13 Punkte = keine/minimale, 14-19 Punkte = leichte, 20-28 Punkte = moderate, 29-63 Punkte = schwere Depression, QNS: 6, PCS: 52, ab >30 Punkten = klinisch relevant, STAI-T: 20-80 Punkte, 80 = maximale Ausprägung. Fehlende Werte: BDI: 1; GCPS: Anzahl Tage, Subjektive Beeinträchtigung: 1.*

Die neuropathische Schmerzkomponente im NPSI lag bei 0.4/1 Punkten. Die 5 Subskalen wiesen ähnliche Werte auf (zwischen 0.33 und 0.4), wobei paroxysmaler und provozierter Schmerz mit 0.4 und 0.39 am höchsten bewertet wurden.

Es lag durchschnittlich ein chronischer Schmerzgrad Stadium 3 von 4 im GCPS vor. Dies steht für „hohe Beeinträchtigung / moderate Einschränkungen“.

Die Ergebnisse des DASH-Fragebogens ergaben einen mittleren Wert von 52.1 (0/100), wobei ein Wert von 0 für keine und ein Wert von 100 für eine hohe Einschränkung steht.

Depressive Symptome lagen gemäß BDI-II Fragebogen mit 12.4 Punkten kaum vor (keine bis minimale Depression = 0-13 Punkte).

Der QNS ergab für die untersuchte Stichprobe einen Mittelwert von 2.3 Punkten.

Eine signifikante Einschränkung der Körperwahrnehmung besteht ab  $\geq 5$  Punkten. Der Mittelwert des PCS-Fragebogens lag in der untersuchten Stichprobe bei 17.5 Punkten (von 0-52 Punkten). Referenzwerte liegen im Mittel bei 20.9 (0/50) Punkten mit einer Standardabweichung von 12.5 [105]. Ab 30 Punkten liegt eine klinisch relevante Schmerzkatastrophisierung vor, die hier nicht zu verzeichnen ist.

Die Auswertung des STAI-T-Fragebogens zu dispositioneller Ängstlichkeit ergab durchschnittlich 41.8 Punkte bei einem möglichen Gesamtscore von 20-80 Punkten [111].

#### 4.2 Cut-off Werte für abnormale Schwellung im Vergleich zur kontralateralen Kontrollextremität

Tabelle 10 gibt einen Überblick über die Rohwerte der Volumetrie sowie über die mittlere prozentuale Abweichung der Seite mit kleinerem Volumen von der Seite mit größerem Volumen in der Probanden- und Patientenstichprobe. Der anhand der Referenzstichprobe ermittelte Cut-off Wert für pathologische Volumendifferenz lag für die obere Extremität zwischen [-6.6% bis 6.6%] für Frauen und zwischen [-6.5% bis 6.5%] für Männer und für die untere Extremität zwischen [-2.9% bis 2.9%] für Frauen und zwischen [-2.4% bis 2.4%] für Männer.

	Referenzstichprobe		Patientenstichprobe	
	Frauen (N=20)	Männer (N=20)	Frauen (N=50)	Männer (N=15)
<b>Obere Extremität (N=57)</b>				
<b>Dominante/betroffene Seite</b>	274.7 (201/361) / 50.1	372.8 (275/435) / 55	279.4 (105/535) / 77.1	388.2 (178/611) / 113.8
<b>Nicht dominante/gesunde Seite</b>	265.8 (191/350) / 45.5	360.9 (261/474) / 58.2	269 (123/421) / 65.1	375.2 (187/618) / 115.3
<b>Abweichung (%)<sup>2</sup></b>	6.6 (2.6/16.9) / 4.9	6.5 (3.1/12.1) / 2.7	8 (0.7/35.4) / 7.3	9.6 (1.1/36.3) / 9.2
<b>Untere Extremität (N=8)</b>				
<b>Dominante/betroffene Seite</b>	913.3 (717/1144) / 165	1111.3 (839/1257) / 137	822 (192/1190) / 321	<sup>1</sup>
<b>Nicht dominante/gesunde Seite</b>	924.4 (719/1180) / 176.5	1132.5 (839/1338) / 156.6	777 (190/1013) / 281.8	<sup>1</sup>
<b>Abweichung (%)<sup>2</sup></b>	2.9 (0.5/5.4) / 1.8	2.4 (0/6.8) / 2.6	6.6 (0.6/17.5) / 5.8	<sup>1</sup>

Tabelle 10: Volumetrie der Referenzstichprobe (n=40) und der Patientenstichprobe (n=65) (ml). Die prozentuale Abweichung der dominanten von der nicht dominanten Seite der Referenzgruppe stellt den Cut-off Wert dar. <sup>1</sup>Keine Beobachtungen. <sup>2</sup>mittlere prozentuale Abweichung der Seite mit kleinerem Volumen von der Seite mit größerem Volumen. Angaben als MW (min/max) / SD.

### 4.3 Klassifikation der Patienten in Gruppen anhand der volumetrisch ermittelten Cut-off Wertebereiche

Tabelle 11 zeigt die Klassifikation der Patienten mit CRPS der oberen (n=58) und der unteren (n=7) Extremität durch Volumetrie in die 3 folgenden Gruppen:

		<b>N (%)</b>
<b>Gruppe 1 (G1):</b>		
abnormale Schwellung	gesamt	<b>25 (38.5)</b>
	Obere Extremität	21 (36.2)
	Untere Extremität	4 (57.1)
<b>Gruppe 2 (G2):</b>		
abnormale Volumenabnahme	gesamt	<b>9 (13.8)</b>
	Obere Extremität	8 (13.8)
	Untere Extremität	1 (14.3)
<b>Gruppe 3 (G3):</b>		
nicht abweichendes Volumen	gesamt	<b>31 (47.7)</b>
	Obere Extremität	29 (50)
	Untere Extremität	2 (28.6)

*Tabelle 11: Zuordnung der Patientenstichprobe (n=65) in die Gruppen 1-3.*

### 4.4 Deskriptive Analyse der klinischen Charakteristika der Gruppen 1-3

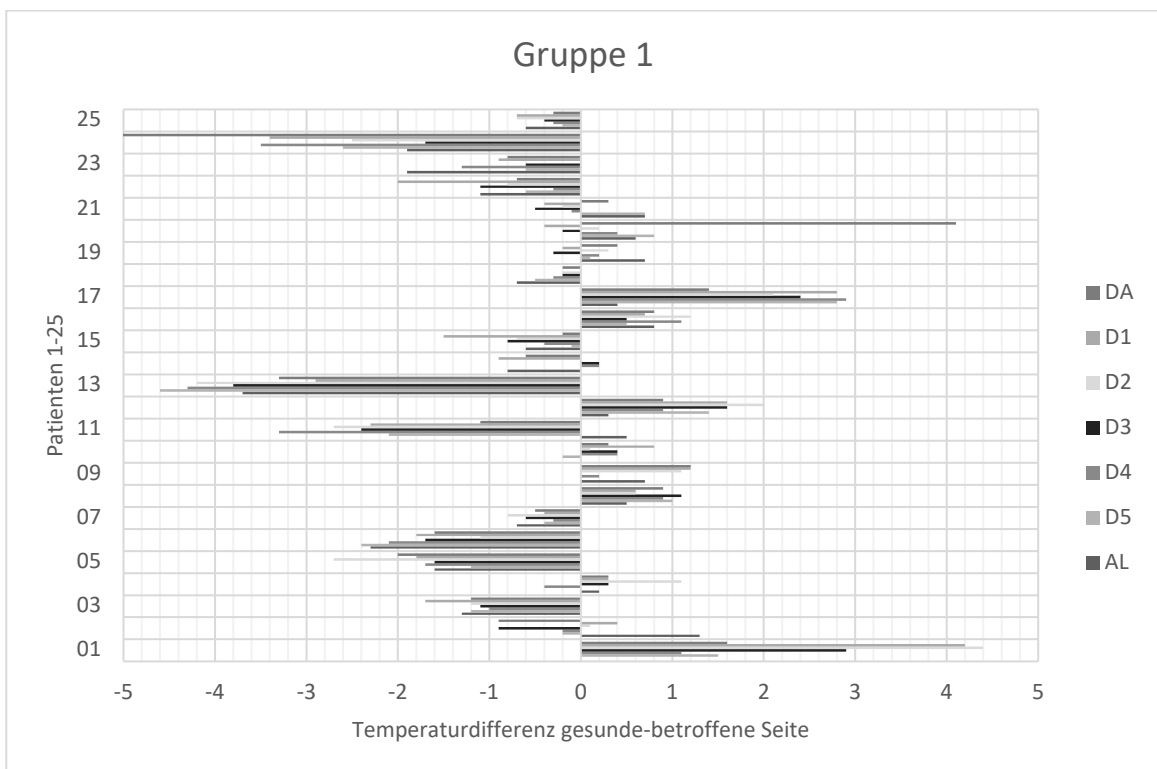
Tabelle 12 fasst die wesentlichen Charakteristika der Gruppen 1-3 im Vergleich zusammen. Das mittlere Alter lag in Gruppe 1 bei 55, bei Gruppe 2 und 3 bei 49 Jahren. Patienten der Gruppe 1 und 3 waren häufiger rechts als links betroffen (Gruppe 1 in 64% und Gruppe 3 in 51.6% der Fälle). In Gruppe 2 zeigte sich ein gegenläufiges Verhalten (33.3% häufiger rechts betroffen). Die Diagnosestellung lag in Gruppe 1 und 2 etwa 4 Monate, in Gruppe 3 etwa 3 Monate zurück. Der CSS wies den höchsten Score bei Patienten der Gruppe 1 (10.6) auf, gefolgt von Patienten der Gruppe 3 (9.2) und schließlich Patienten der Gruppe 2 (8.8). Gruppe 1 und 3 waren häufiger von CRPS Typ I betroffen als Gruppe 2 (etwa 96% im Vergleich zu 66.7%). Unter den sensorischen Veränderungen im Rahmen einer CRPS-Erkrankung war eine Allodynie bei Patienten in Gruppe 1 mit 50% am häufigsten vorhanden (s. Tabelle 12).

	<b>Gruppe 1 (abnormale Schwellung) (n=25)</b>	<b>Gruppe 2 (abnormale Volumenabnahme) (n=9)</b>	<b>Gruppe 3 (nicht abweichendes Volumen) (n=31)</b>
Geschlecht (weiblich)	19 (76)	7 (77.8)	24 (77.4)
Alter (Jahre)	54.75 (31/91) / 14.1	49.2 (30/65) / 14.1	49.1 (18/68) / 14.9
Betroffene Extremität (obere)	21 (84)	8 (88.9)	29 (93.5)
Händigkeit / Füßigkeit (rechts)	22 (91.7)	9 (100)	26 (100)
Betroffene Seite (rechts)	16 (64)	3 (33.3)	16 (51.6)
Zeit seit Diagnosestellung (Monate)	4.3 (0/19) / 5.4	4.3 (0/14) / 5.3	3.1 (0/12) / 3.6
Dauer des Schmerzes (Jahre)	0.6 (0.1/1.8) / 0.5	1.5 (0.3/7) / 2.1	0.7 (0/3) / 0.6
CSS	10.6 (4/15) / 3.2	8.8 (4/14) / 3.5	9.2 (3/15) / 2.7
CRPS-Typ			
Typ I	24 (96)	6 (66.7)	30 (96.8)
Typ II	1 (4)	3 (33.3)	1 (3.2)
Typ Warm	22 (91.7)	6 (75)	25 (92.6)
Typ Kalt	2 (8.3)	2 (25)	2 (7.4)
Art der Verletzung			
Trauma	22 (88)	8 (88.9)	28 (90.3)
Bagatellverletzung	3 (12)	1 (11)	3 (9.7)
Allodynie	12 (50)	2 (22.2)	7 (23.3)
Ödem	18 (72)	1 (11.1)	14 (45.2)
GCPS			
Beeinträchtigung gesamt (BP)	4.6 (0/6) / 1.9	4.1 (0/6) / 2.2	3.2 (0/6) / 2.3
Anzahl der Tage (BP)	2.5 (0/3) / 1	1.8 (0/3) / 1.5	1.7 (0/3) / 1.4
Subjektive Beeinträchtigung	65.5 (13.3/100) / 24.9	60.4 (0/86.7) / 25.7	53.6 (0/93.3) / 24.8
Charakteristische Schmerzintensität	64.3 (20/100) / 19.7	51.9 (10/90) / 25.7	57.9 (0/90) / 23.1
Stadium			
0	0 (0)	0 (0)	1 (1.5)
1	3 (12)	1 (11.1)	4 (12.9)
2	2 (8)	1 (11.1)	8 (25.8)
3	4 (16)	2 (22.2)	5 (16.1)
4	16 (64)	5 (55.6)	13 (41.9)

*Tabelle 12: Wesentliche demographische und klinische Charakteristika der Gruppen 1-3. Angabe als MW (min/max) / SD oder als Häufigkeiten N (%). \*Der Score für die Gesamtbeeinträchtigung durch chronischen Schmerz setzt sich aus den Beeinträchtigungspunkten (BP) für 1. Anzahl der Tage mit Schmerz und 2. Subjektive Beeinträchtigung durch Schmerz zusammen. Die Gesamtbeeinträchtigung ergibt mit der Schmerzintensität das jeweilige Stadium 0-4. Fehlende Werte: Alter: 4; Händigkeit/Füßigkeit: 6; Dauer des Schmerzes: 2; Typ warm/kalt: 6, Allodynie: 2*

Die Analyse der Dynamometriedaten (s. Anhang 2) ergab, dass Patienten der Gruppe 1 mit 78% den stärksten Kraftverlust der betroffenen im Vergleich zur gesunden Seite aufwiesen. Gruppe 2 und 3 hatten ähnlich starke Einschränkungen mit ca. 70% und 71%. Ein Überblick über das Temperaturprofil der Gruppen 1-3 findet sich ebenfalls im Anhang (Anhang 3). In Gruppe 1 wiesen sowohl die betroffene als auch die gesunde Seite niedrigere Hauttemperaturen auf als in Gruppe 3. Die Temperaturunterschiede zwischen Gruppe 1 und 3 lagen auf der betroffenen Seite zwischen

0.2-0.7°C und auf der gesunden Seite zwischen 0.2-1.4°C. Sowohl in Gruppe 1 als auch in Gruppe 3 war die Temperatur der betroffenen Extremität im Mittel wärmer als auf der gesunden Seite. Am niedrigsten waren die Hauttemperaturen bei Patienten der Gruppe 2 mit 28-31.3°C auf der gesunden Seite und 28.2-31.5°C auf der betroffenen Seite. Abbildung 4 stellt die Temperaturdifferenzen zwischen gesunder und betroffener Seite nach Gruppen stratifiziert dar. Es wurde die mittlere Temperatur des jeweiligen Areals betrachtet.



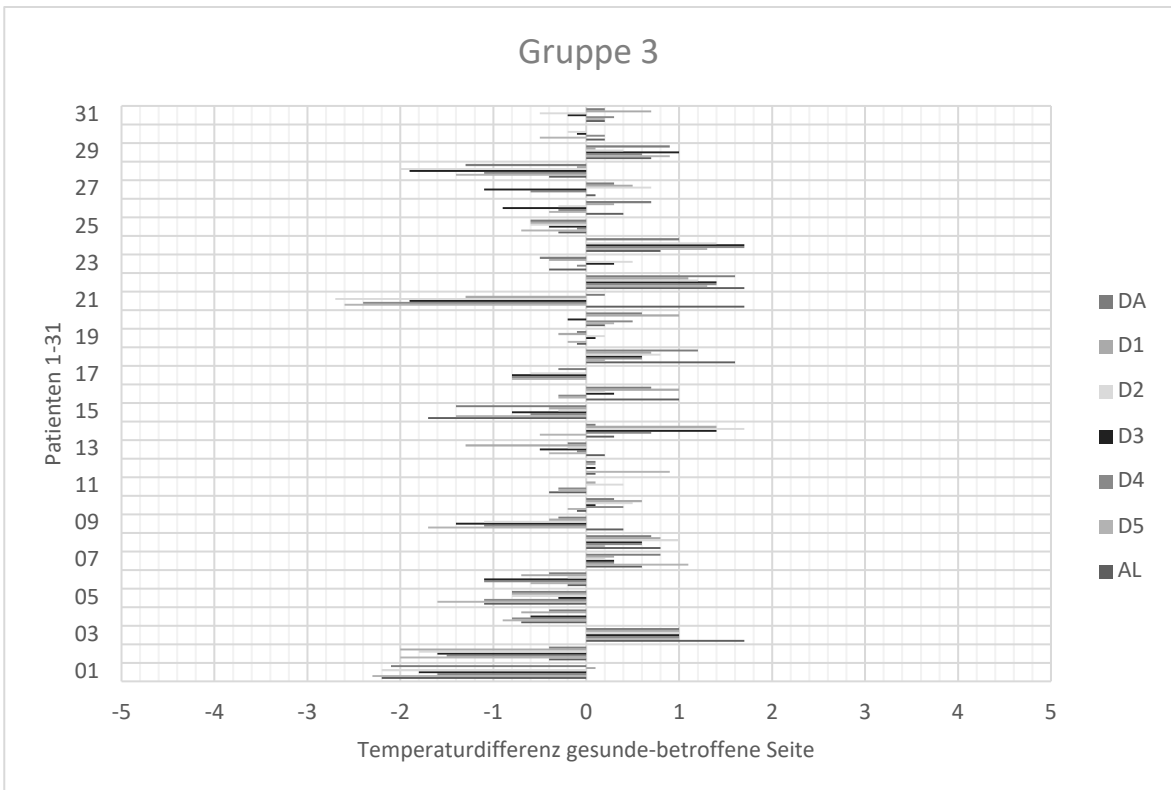
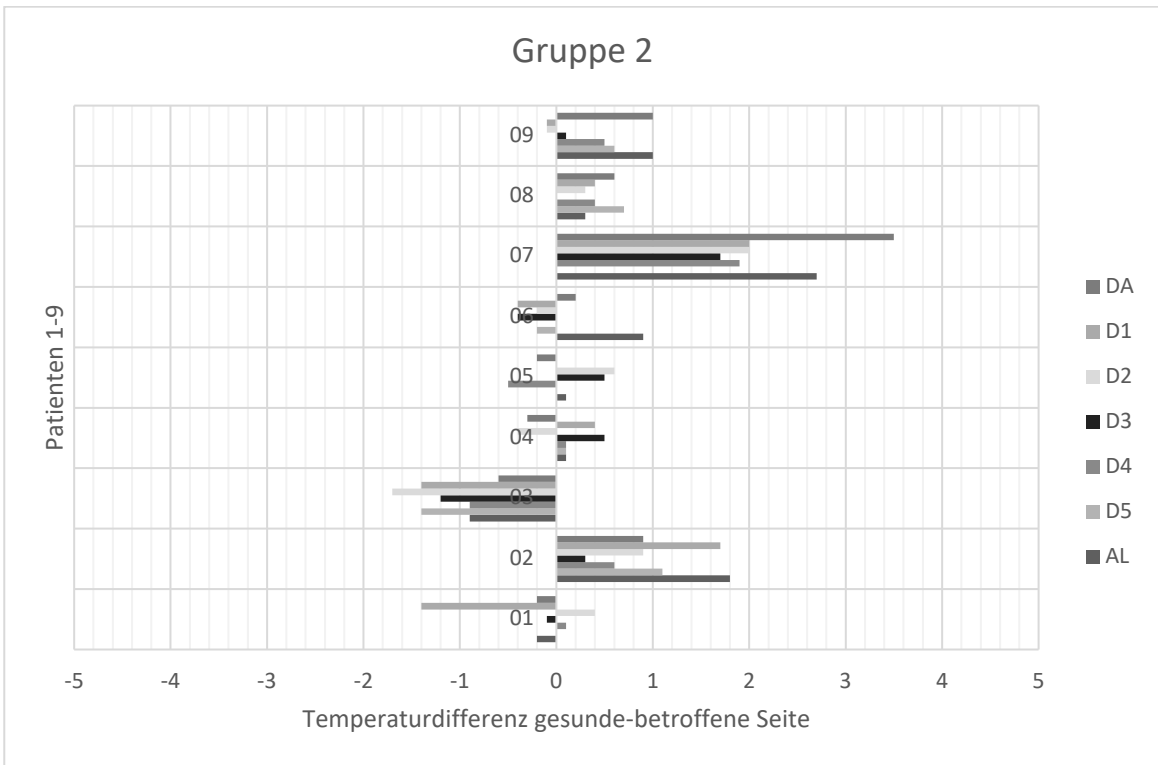


Abbildung 4: Temperaturdifferenz zwischen gesunder und betroffener Seite der Gruppen 1-3 in °C. Darstellung der mittleren Temperaturdifferenz des jeweiligen Hautareals. DA = Dorsalfläche, D1-5 = Finger 1-5, AL = Unterarm/-schenkel. Fehlende Werte: Betroffene Seite: AL MW, Min, Max: 1, Gesunde Seite: D5 und AL MW, Min, Max: 2.



Die somatosensorischen Profile der Gruppen 1-3 sind in Abbildung 5 dargestellt. Die Mittelwerte überschritten, abgesehen von dem Parameter PPT (Gruppe 2, gesunde Seite), nicht das 95%-KI, einzelne Patienten wichen jedoch in den pathologischen Bereich ab. Insgesamt wird ersichtlich, dass auf der betroffenen Seite ein inhomogeneres Bild zwischen den Gruppen herrscht.

Auf der gesunden Seite zeigte Gruppe 1 bezüglich der Temperaturdetektionsschwellen kaum von der Norm abweichende Werte, während in Gruppe 3 eine thermische Hypästhesie bezüglich Wärme und verminderte Diskriminationsfähigkeit (TSL) zu beobachten war. In Gruppe 1 lag eine Hyperalgesie hinsichtlich Kälte- und vor allem Hitzeschmerz vor, während in Gruppe 3 eine Hypalgesie bestand. Eine mechanische Schmerzsensitivierung (MPS, WUR) lag in keiner der beiden Gruppen (1 und 3) vor. Druckbedingter Schmerz wurde in beiden Gruppen weniger stark wahrgenommen. Gruppe 2 wies auf der gesunden Seite eine thermische Hypästhesie und eine leichte thermische Hyperalgesie auf. Mechanische Reize und Schmerz wurden verstärkt wahrgenommen und es lag eine mechanische Schmerzsensitivierung vor. Hinsichtlich des druckbedingten Schmerzes erreichte der Funktionsverlust in Gruppe 2 pathologisches Ausmaß (-2.3). Eine dynamisch-mechanische Allodynie lag auf der gesunden Seite in keiner der Gruppen vor, ebenso berichteten nur wenige Patienten von paradoxen Hitzeempfindungen.

Auf der betroffenen Seite zeigten sowohl Gruppe 1 als auch Gruppe 3 eine thermische Hypästhesie. Gruppe 1 wies eine Hyperalgesie hinsichtlich Kälte- und Hitzeschmerzschwelle auf, während die Parameter in Gruppe 3 der Norm entsprachen. Vibration wurde in beiden Gruppen schlechter wahrgenommen bis fast in den pathologischen Bereich. Gruppe 1 wich hinsichtlich druckbedingten Schmerzes wenig von der Norm ab, Gruppe 3 hingegen zeigte eine Hypalgesie. Gruppe 2 zeigte auf der betroffenen Seite ebenso eine thermische Hypästhesie, bezüglich WDT war diese jedoch kaum ausgeprägt. Die Kälteschmerzschwelle wich wenig, die Hitzeschmerzschwelle deutlich von den Normwerten ab. MDT, MPT und MPS wurden empfindlicher wahrgenommen, eine Sensitivierung auf repetitive Reize lag nicht vor. Die Wahrnehmung druckbedingten Schmerzes entsprach auf der betroffenen Seite im Gegensatz zur gesunden weitgehend der Norm.

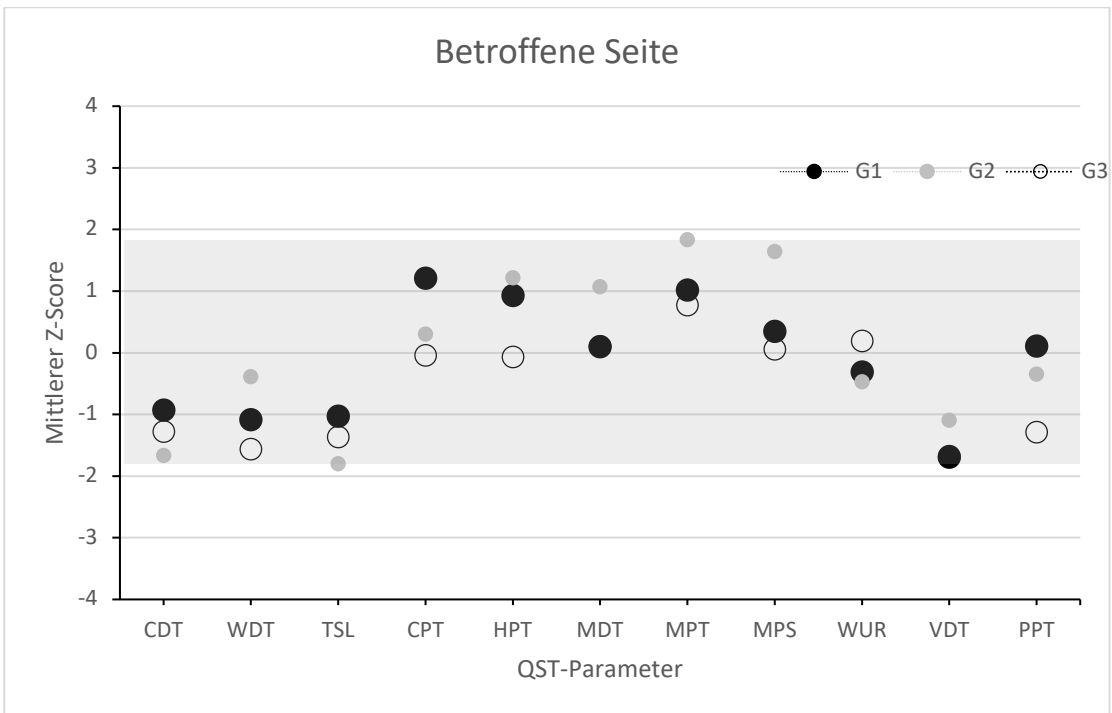
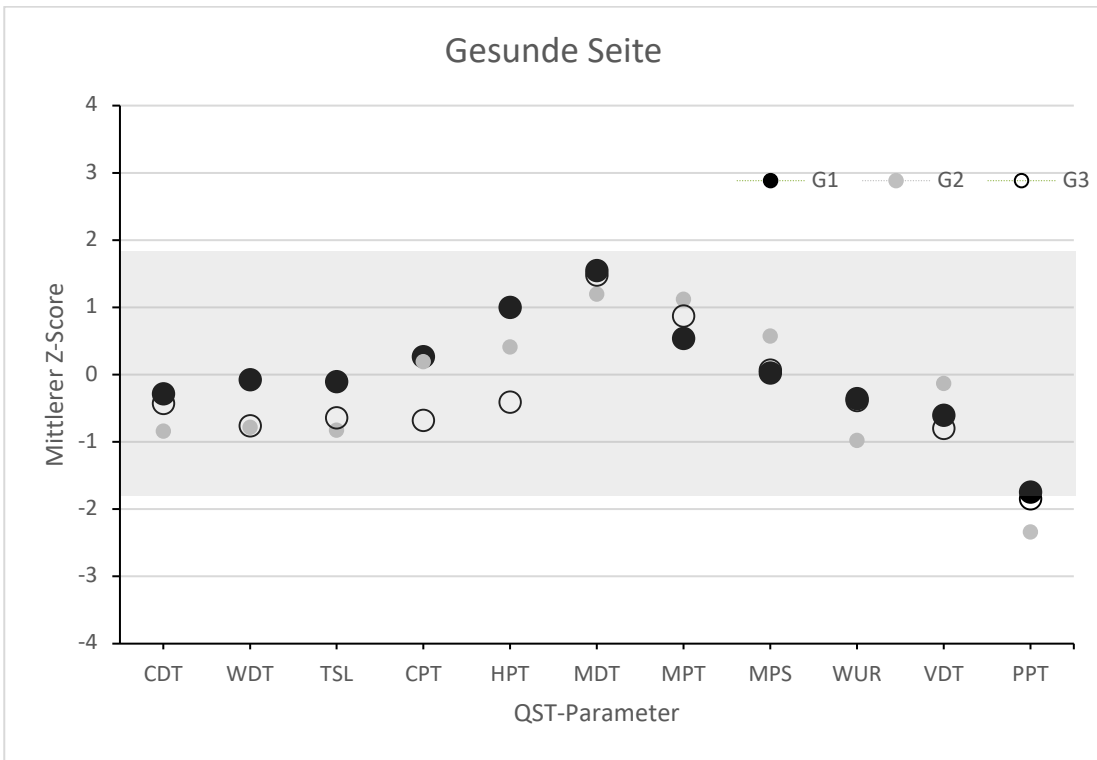


Abbildung 5: QST-Profile der betroffenen und der gesunden Seite der Gruppen 1-3. Z-Wert: Verhältnis der Differenz QST Patient - QST Referenzgruppe zu der Standardabweichung der Referenzgruppe. Fehlende Werte: Betroffene Seite: TSL: 2, HPT: 1, WUP: 7, VDT: 1, PPT: 3, Gesunde Seite: WUP: 6, VDT: 1, PPT: 2.

Eine dynamisch-mechanische Allodynie lag bei insgesamt 8 Patienten vor: in Gruppe 1 gaben 3 Patienten (12%) Schmerzen von durchschnittlich 0.2/1 an, in Gruppe 2 berichteten 2 Patienten (22,2%) von Schmerzen, einer davon gab 0.8/1 an, in Gruppe 3 waren 3 Patienten (9,7%) betroffen, gaben jedoch nur geringe Schmerzen an. Auch hier wurde in allen 3 Gruppen nur von wenigen Patienten von paradoxen Hitzeempfindungen berichtet.

		Gruppe 1 (n=25)		Gruppe 2 (n=9)		Gruppe 3 (n=31)	
		Gesunde Seite	Betroffene Seite	Gesunde Seite	Betroffene Seite	Gesunde Seite	Betroffene Seite
<b>DMA</b>							
	<b>NRS 0-1</b>	1	0.2 (0/0.3) / 0.7	1	0.9 (0/0.8) / 0.3	1	0.1 (0/0.2) / 0.4
<b>PHS</b>							
	<b>0</b>	23 (92)	22 (88)	8 (88.9)	8 (88.9)	30 (96.8)	30 (96.8)
	<b>1</b>	1 (4)	2 (8)	0 (0)	1 (11.1)	0 (0)	1 (3.2)
	<b>2</b>	0 (0)	0 (0)	1 (11.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	<b>3</b>	1 (4)	1 (4)	0 (0)	0 (0)	1 (3.2)	0 (0)

Abbildung 6: Dynamisch Mechanische Allodynie (DMA) und Paradoxe Hitzeempfindungen (PHS) der Gruppen 1-3. DMA: Angabe als MW (min/max) / SD. PHS: Angabe als Häufigkeiten N (%). <sup>1</sup>Variable hat keine Ausprägung.

Die Analyse der Schmerzmaße zeigte folgendes (s. Tabelle 13): der von Korff-Schweregrad für chronische Schmerzen (GCPs-Fragebogen) lag in allen 3 Gruppen bei III („hohe Beeinträchtigung mit moderater Einschränkung“). Bei Patienten der Gruppe 1 und 2 lag jedoch die Gesamtbeeinträchtigung um etwa einen Beeinträchtigungspunkt höher als bei Patienten der Gruppe 3 (4.6 und 4.1 Punkte zu 3.2 Punkten). Auch die GCPs-Schmerzintensität war mit einem Score von 64.3 von 100 bei Patienten der Gruppe 1 am höchsten, gefolgt von 57.9 bei Patienten der Gruppe 3 und 51.9 bei Patienten der Gruppe 2. Neuropathische Schmerzen waren ebenfalls in Gruppe 1 am stärksten ausgeprägt. Einschränkungen der oberen Extremität waren in Gruppe 2 etwa 10 Punkte weniger stark ausgeprägt als in Gruppe 1 und 3. Gruppe 1 überschritt den Grenzwert zur leichten Depression mit 14.6 Punkten, in Gruppe 2 war die Punktzahl am niedrigsten. Die restlichen psychologischen Parameter Schmerzkatastrophisierung, dispositionelle Ängstlichkeit und Neglect-ähnliche Symptome zeigten in der deskriptiven Analyse keine wesentlichen Unterschiede.

	MW (min/max) / SD		
	Gruppe 1 (n=25)	Gruppe 2 (n=9)	Gruppe 3 (n=31)
NPSI	0.4 (0/1) / 0.3	0.3 (0/0.8) / 0.3	0.3 (0/0.8) / 0.2
GCPS			
Beeinträchtigung gesamt (BP)	4.6 (0/6) / 1.9	4.1 (0/6) / 2.2	3.2 (0/6) / 2.3
Anzahl Tage (BP)	2.5 (0/3) / 1	1.8 (0/3) / 1.5	1.7 (0/3) / 1.4
Subjektive Beeinträchtigung	65.5 (13.3/100) / 24.9	60.4 (0/86.7) / 25.7	53.6 (0/93.3) / 24.8
Charakteristische Schmerzintensität	64.3 (20/100) / 19.7	51.9 (0/89.7) / 26.5	57.8 (0/90) / 23.1
Stadium			
0	0 (0)	0 (0)	1 (3.2)
1	3 (12)	1 (11.1)	4 (12.9)
2	2 (8)	1 (11.1)	8 (25.8)
3	4 (16)	2 (22.2)	5 (16.1)
4	16 (64)	5 (55.6)	13 (41.9)
DASH	56.1 (5/90.8) / 24.2	43.8 (0/67.5) / 24.2	51.3 (3.3/82.5) / 2.1
BDI	14.6 (0/48) / 12.3	7.7 (0/22) / 6.8	12.7 (0/48) / 11.1
PCS	17.4 (2/52) / 13.7	15.8 (0/31) / 9.6	18.5 (3/48) / 11.4
STAI-T	43 (23/75) / 14.2	37.7 (25/53) / 9.1	42 (27/69) / 11.5
QNS	2.3 (0.8/4.8) / 1.4	2.2 (0.8/3.3) / 1.1	2.4 (0.8/4.8) / 1.2

*Tabelle 13: Analyse der schmerzbezogenen Maße und psychologischen Parameter der Gruppen 1-3. Max. Punktzahl NPSI: 1; GCPS Stadium: 4, DASH: 100 = hohe Einschränkung, BDI-II: 3 Cut-off Werte, 0-13 Punkte = keine/minimale, 14-19 Punkte = leichte, 20-28 Punkte = moderate, 29-63 Punkte = schwere Depression, QNS: 6, PCS: 52, ab >30 Punkten = klinisch relevant, STAI-T: 20-80 Punkte, 80 = maximale Ausprägung. Fehlende Werte: BDI: 1; GCPS: Anzahl Tage, Subjektive Beeinträchtigung: 1.*

#### 4.5 Explorative Analyse differenzierender Variablen zwischen Gruppe 1 und 3

Aufgrund der zu kleinen Fallzahl von Gruppe 2 wurden Gruppenunterschiede schwerpunktmäßig zwischen den Gruppen 1 und 3 in den erfassten Charakteristika analysiert mit dem Ziel, differenzierende Faktoren zu identifizieren. Demographische und klinische Charakteristika, QST-Parameter, schmerzbezogene Maße und Beeinträchtigung sowie psychologische Faktoren wurden auf Gruppenunterschiede zwischen Gruppe 1 und Gruppe 3 hin untersucht. Kategoriale Variablen wurden mittels Chi-Quadrat Tests nach Pearson geprüft. Bei einer erwarteten Zellhäufigkeit von <5 wurde der exakte Test nach Fischer verwendet. Für kontinuierliche Variablen wurde jeweils ein zweiseitiger Mann-Whitney-U Test verwendet.

#### 4.5.1 Gruppenunterschiede zwischen Gruppe 1 und 3 hinsichtlich demographischer Eigenschaften und CRPS-Einteilungen

Innerhalb der demographischen Charakteristika und CRPS-Einteilungen ließen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Gruppe 1 und Gruppe 3 feststellen (Tabelle 14 und Tabelle 15).

	MW (min/max) / SD		MWU	p
	Gruppe 1 (n=25)	Gruppe 3 (n=31)		
Alter (Jahre)	54.8 (31/91) / 14.1	49.1 (18/68) / 14.9	280.5	.308
Zeit seit Diagnosestellung (Monate)	4.3 (0/19) / 5.4	3.1 (0/12) / 3.6	349.5	.524
Dauer des Schmerzes (Jahre)	0.6 (0.1/1.8) / 0.5	0.7 (0/3) / 0.6	343.0	.734
CSS	10.6 (4/15) / 3.2	9.2 (3/15) / 2.7	285.5	.090

Tabelle 14: Ergebnisse des Mann-Whitney-U Tests zur Überprüfung von Gruppenunterschieden hinsichtlich der demographischen Daten. \*Signifikanz ( $p < .05$ ). Fehlende Werte: Alter: 4; Zeit seit Diagnosestellung: 2.

	N (%)		Chi <sup>2</sup> - Wert nach Pearson	p
	Gruppe 1 (n=25)	Gruppe 3 (n=31)		
Geschlecht (weiblich)	19 (76)	24 (77.4)	0.016	.900
Betroffene Extremität (obere)	21 (84)	29 (93.5)		.391 <sup>1</sup>
Händigkeit/ Füßigkeit (rechts)	22 (91.7)	26 (100)		.225 <sup>1</sup>
Betroffene Seite (rechts)	16 (64)	16 (51.6)	0.867	.352
CRPS-Typ				
Typ I	24 (96)	30 (96.8)		1.000 <sup>1</sup>
Typ II	1(4)	1 (3.2)		
Typ Warm	22 (91.7)	25 (92.6)		1.000 <sup>1</sup>
Typ Kalt	2 (8.3)	2(7.4)		
Art der Verletzung				
Trauma	22 (88)	28 (90.3)	0.078	1.000 <sup>1</sup>
Bagatelverletzung	3 (12)	3 (9.7)		

Tabelle 15: Ergebnisse des Chi<sup>2</sup>-Tests zur Überprüfung von Gruppenunterschieden hinsichtlich der demographischen Daten.<sup>1</sup>Berechnung von Fisher's exaktem Test bei einer erwarteten Zelhäufigkeit von <5. \* Signifikanz ( $p < .05$ ). Fehlende Werte: Händigkeit/Füßigkeit :6, Typ warm/kalt: 6.

#### 4.5.2 Gruppenunterschiede zwischen Gruppe 1 und 3 hinsichtlich klinischer Charakteristika des CRPS

Gruppenunterschiede hinsichtlich klinischer Charakteristika sind Tabelle 16 zu entnehmen. Das anhand ärztlicher Untersuchung erfasste Symptom Ödem erwies sich, wie anzunehmen, als signifikant unterschiedlich ( $p=0.044$ ), was darauf hinweist, dass die Volumetrie ein geeignetes quantitatives Maß für die Erfassung von Ödemen darstellt und sich für die hier vorgenommene Gruppeneinteilung eignet. In der Patientenanamnese wurde jedoch nicht signifikant häufiger über das Symptom Ödem berichtet.

Es bestand ein signifikanter Unterschied hinsichtlich Allodynie, die in der ärztlichen Untersuchung durch das Applizieren eines nicht schmerzhaften Stimulus (Berührung mit einem Wattestäbchen) getestet wurde. In Gruppe 1 gab dabei etwa die Hälfte der Patienten Schmerzen an, in Gruppe 3 hingegen nur 23.3% ( $p=0.041$ ). Die anderen klinischen Charakteristika der Domänen Sensorik, vegetative und trophische Veränderungen und Motorik unterschieden sich nicht signifikant. Die mittels Dynamometrie erfasste Kraftdifferenz zwischen gesunder und betroffener Seite zeigte ebenfalls keinen signifikanten Gruppenunterschied (s. Anhang 3).

		N (%)		Chi <sup>2</sup> -Wert nach Pearson	p
		Gruppe 1 (n=25)	Gruppe 3 (n=31)		
<b>Ästhesie</b>					
	Hypo	11 (44)	16 (51.6)	0.444	.929 <sup>1</sup>
	Hyper	8 (32)	12 (49)		
<b>Algesie (Spatel)</b>					
	Hypo	8 (32)	7 (22.6)	1.865	.373 <sup>1</sup>
	Hyper	11 (44)	12 (38.7)		
<b>Algesie (Druckstift)</b>					
	Hyper	13 (54.2)	14 (46.7)	0.300	.584
<b>Kälte-Ästhesie</b>					
	Hypo	11 (45.8)	12 (40)	1.093	.604 <sup>1</sup>
	Hyper	4 (16.7)	3 (10)		
<b>Wärme-Ästhesie</b>					
	Hypo	7 (29.2)	9 (30)	0.248	.936 <sup>1</sup>
	Hyper	5 (20.8)	5 (16.7)		
<b>Allodynie</b>					
		12 (50)	7 (23.3)	4.158	.041*
	Handschuhförmige Parästhesie	16 (64)	23 (74.2)	0.680	.410
	Strumpfförmige Parästhesie	4 (16)	1 (3.2)		.161 <sup>1</sup>
	Empfindungsstörungen außerhalb des Nerveninnervationsgebiets	25 (100)	31 (100)		<sup>2</sup>
	Generalisierung der Symptomatik nach distal	25 (100)	31 (100)		<sup>2</sup>
<b>Veränderung in</b>					
	Volumen	18 (72)	14 (45.2)	4.071	.044*
	Hauttemperatur	14 (56)	12 (38.7)	1.663	.197
	Hautfarbe	14 (56)	18 (58.1)	0.024	.877
	Schwitzen	12 (48)	9 (29)	2.124	.145
<b>Hautdicke</b>					
	Nicht verändert	17 (68)	24 (77.4)	3.858	.278 <sup>1</sup>
	Vermehrt	4 (16)	1 (3.2)		
	Vermindert	2 (8)	5 (16.1)		
<b>Haarwachstum</b>					
	Nicht verändert	14 (56)	20 (64.5)	0.421	.517
	Vermehrt	11 (44)	11 (35.5)		
	Vermindert	0 (0)	0 (0)		
<b>Nagelwachstum</b>					
	Nicht verändert	15 (60)	23 (74.2)	1.555	.547 <sup>1</sup>
	Vermehrt	9 (36)	7 (22.6)		
	Vermindert	0 (0)	0 (0)		
<b>Veränderung der motorischen Fähigkeiten</b>					
		24 (96)	26 (83.9)	2,128	.210 <sup>1</sup>
<b>Bewegungseinschränkung</b>					
		24 (96)	30 (96.8)	0.024	1.000 <sup>1</sup>

*Tabelle 16: Ergebnisse des Chi<sup>2</sup>-Tests zur Überprüfung von Gruppenunterschieden hinsichtlich der klinischen Charakteristika.<sup>1</sup> Berechnung von Fisher's exaktem Test bei einer erwarteten Zellhäufigkeit von <5. \*Signifikanz (p<.05). <sup>2</sup> Test nicht möglich, da alle Patienten dieselbe Ausprägung zeigten. Fehlende Werte: Algesie (Druckstift):2; Kälte-/Wärme-Ästhesie: 2; Allodynie: 2; Hautdicke: 3; Nagelwachstum: 2*



#### 4.5.3 Gruppenunterschiede zwischen Gruppe 1 und 3 hinsichtlich Hauttemperatur

Ein Vergleich der absoluten Temperaturdifferenzen zwischen gesunder und betroffener Seite (Tabelle 17) zeigte, dass Gruppe 1 an der dorsalen Fläche (DA), dem Daumen (D1) und an Unterarm/ -schenkel (AL) signifikant größere Abweichungen aufwies.

	<b>Gruppe 1 (n=25)</b>	<b>Gruppe 3 (n=31)</b>	<b>MWU</b>	<b>p</b>
<b>DA</b>	1.25 (0.2/5.7) / 1.3	0.62 (0/2.1) / 0.5	252.5	.026*
<b>D1</b>	1.36 (0/4.2) / 1.1	0.6 (0/2) / 0.5	221.5	.006*
<b>D2</b>	1.2 (0/4.4) / 1.2	0.77 (0/2.7) / 0.7	314.0	.224
<b>D3</b>	1.1 (0/3.8) / 1	0.8 (0/1.9) / 0.6	328.0	.326
<b>D4</b>	1.1 (0.1/4.3) / 1.2	0.7 (0/2.4) / 0.6	348.5	.519
<b>D5</b>	1.1 (0/4.6) / 1.1	0.9 (0/2.6) / 0.7	359.5	.832
<b>AL</b>	1 (0.2/3.7) / 0.8	0.7 (0/2.2) / 0.6	222.0	.018*

*Tabelle 17: Ergebnisse des Mann-Whitney-U Tests zur Überprüfung von Gruppenunterschieden hinsichtlich der absoluten Temperaturdifferenzen zwischen betroffener und gesunder Seite (°C). \*Signifikanz (p<.05). Angaben als MW (min/max) / SD. Fehlende Werte: Betroffene Seite: AL mean, min, max: 1, Gesunde Seite: D5:1, AL mean, min, max: 2.*

#### 4.5.4 Gruppenunterschiede zwischen Gruppe 1 und 3 hinsichtlich des somatosensorischen Profils

Zur Überprüfung von Unterschieden hinsichtlich der mittels QST erfassten sensorischen Detektions- und Schmerzschwellen wurden die z-Werte zur Analyse verwendet (Tabelle 18). Es bestand ein signifikanter Gruppenunterschied bezüglich der Kälte- und Hitzeschmerzschwelle, sowohl auf betroffener als auch auf gesunder Seite. In der deskriptiven Analyse war auf der betroffenen Seite in Gruppe 1 eine thermische Hyperalgesie hinsichtlich CPT und HPT zu verzeichnen. Gruppe 3 wich bei beiden Parametern kaum von den Normwerten ab. Auf der gesunden Seite zeigte Gruppe 1 hinsichtlich HPT eine Hyperalgesie, während der Wert für CPT nahe den Normwerten lag. In Gruppe 3 hingegen bestand eine Hypalgesie bezüglich CPT und HPT. Bezüglich der anderen Parameter konnten keine signifikanten Gruppenunterschiede festgestellt werden.

	Betroffene Seite				Gesunde Seite			
	Gruppe 1 (n=25)	Gruppe 3 (n=31)	MWU	p	Gruppe 1 (n=25)	Gruppe 3 (n=31)	MWU	p
<b>CDT</b>	-0.9 (-5.7/2.7) / 1.5	-1.3 (-6.6/1.4) / 1.6	297.5	.138	-0.3 (-2.1/1.6) / 1.1	-0.4 (-3.4/2) / 1.1	360.0	.650
<b>WDT</b>	-1.1 (-4.2/2.3) / 1.7	-1.6 (-5.1/0.4) / 1.3	327.0	.319	-0.1 (-1.8/2.4) / 0.9	-0.8 (-4.5/1.3) / 1.3	286.5	.096
<b>TSL</b>	-1 (-5/1.2) / 1.7	-1.4 (-4/1.2) / 1	296.5	.184	-0.1 (-1.9/2) / 1	-0.6 (-3.5/1.6) / 1.3	302.5	.161
<b>CPT</b>	1.2 (-1.4/2.8) / 1.3*	0 (-1.4/3.2) / 1.5*	208.5	.003*	0.3 (-1.4/2.7) / 1.3*	-0.7 (-2.2/2) / 1.1*	223.5	.007*
<b>HPT</b>	0.9 (-1.4/4.2) / 1.9*	-0.1 (-2.1/2.9) / 1.5*	249.0	.037*	1 (-0.9/4.9) / 1.7*	-0.4 (-2/2.4) / 1.4*	187.5	.001*
<b>MDT</b>	0.1 (-4.9/2.5) / 2.3	0.1 (-8.6/2.6) / 2.6	374.5	.830	1.5 (-1.2/2.3) / 0.8	1.5 (-4.1/2.6) / 1.3	344.0	.472
<b>MPT</b>	1 (-2.8/4.1) / 1.9	0.8 (-2.7/3.4) / 1.9	372.0	.798	0.5 (-1.9/2.9) / 1.5	0.9 (-2.2/3.4) / 1.6	331.0	.352
<b>MPS</b>	0.4 (-2.2/3.7) / 1.5	0.1 (-2.2/2.8) / 1.4	347.5	.510	0 (-1.9/2.4) / 1.2	0.1 (-2.1/2.4) / 1.3	380.5	.908
<b>WUR</b>	-0.3 (-2/3.3) / 1.3	0.2 (-1.1/4.2) / 1.2	201.5	.051	-0.4 (-1.6/2.6) / 1.1	-0.4 (-1.6/3.1) / 1.1	313.0	.836
<b>VDT</b>	-1.7 (-21.5/1.3) / 4.5	-1.7 (-1.8/0.9) / 3.6	365.5	.872	-0.6 (-7.8/1.2) / 2	-0.8 (-5.1/0.9) / 1.6	339.0	.541
<b>PPT</b>	0.1 (-4.5/9.4) / 2.8	0.7 (-3.6/21.7) / 4.7	344.0	.986	-1.7 (-4.8/1.4) / 1.2	-1.8 (-5.1/0.6) / 1.5	349.0	.848

Tabelle 18: Ergebnisse des Mann-Whitney-U Tests zur Überprüfung von Gruppenunterschieden hinsichtlich der QST. \*Signifikanz ( $p < .05$ ). Fehlende Werte: Betroffene Seite: TSL: 2, HPT: 1, WUP: 7, VDT: 1, PPT: 3, Gesunde Seite: WUP: 6, VDT: 1, PPT: 2

#### 4.5.5 Gruppenunterschiede zwischen Gruppe 1 und 3 hinsichtlich der Schmerzmaße und psychologischen Faktoren

Einen signifikanten Unterschied zwischen Gruppe 1 und Gruppe 3 zeigte die Subskala „Gesamtbeeinträchtigung“ des GCPS ( $p=.009$ ) (Tabelle 19). Dies ist auf den Unterschied der „Anzahl an Tagen“ mit chronischen Schmerzen zurückzuführen. Die Stadien der Beeinträchtigung unterschieden sich nicht signifikant. Die psychologischen Variablen Stimmung/Depression, Schmerzkatastrophisierung, dispositionelle Ängstlichkeit, Neglect-ähnliche Symptomatik, neuropathischer Schmerz und Funktionseinschränkung von Hand, Arm und Schulter zeigten keine signifikanten Gruppenunterschiede zwischen den Gruppen 1 und 3.

	MW (min/max) / SD		MWU	p
	Gruppe 1 (n=25)	Gruppe 3 (n=31)		
BDI	14.6 (0/48) / 12.3	12.7 (0/48) / 11.1	347.0	.635
PCS	17.4 (2/52) / 13.7	18.5 (3/48) / 11.4	341.0	.443
STAI-T	43 (23/75) / 14.2	42 (27/69) / 11.5	383.0	.941
QNS	2.3 (0.8/4.8) / 1.4	2.4 (0.8/4.8) / 1.2	362.0	.673
NPSI	0.4 (0/1) / 0.3	0.3 (0/0.8) / 0.2	334.5	.382
GCPS				
Beeinträchtigung gesamt (BP)	4.6 (0/6) / 1.9	3.2 (0/6) / 2.3	234.5	.009*
Anzahl Tage (BP)	2.5 (0/3)	1.7 (0/3)	265.5	.032*
Subjektive Beeinträchtigung	65.5 (13.3/100) / 24.9	53.6 (0/93.3) / 24.8	269.0	.073
Charakteristische Schmerzintensität	64.3 (20/100) / 19.7	57.8 (0/90) / 23.1	334.0	.376
DASH	56.1 (5/90.8) / 24.2	51.3 (3.3/82.5) / 2.1	332.0	.360

Tabelle 19: Ergebnisse des Mann-Whitney-U Tests zur Überprüfung von Gruppenunterschieden hinsichtlich der psychologischen Faktoren. \*Signifikanz ( $p<.05$ ). Fehlende Werte: BDI:1.

## 5. Diskussion

### 5.1 Zusammenfassung und Interpretation der Ergebnisse

#### 5.1.1 Etablierung eines volumetrischen Cut-off Wertes für die Bestimmung eines Ödems

Das CRPS zählt zu den chronischen Schmerzsyndromen, welche bei den Betroffenen zu einem hohen Leidensdruck führen. Wird es zu spät erkannt oder inadäquat behandelt, kann eine schwere funktionelle Behinderung resultieren. Die variable Ausprägung der Erkrankung stellt sowohl ein diagnostisches als auch ein therapeutisches Problem dar, dabei ist ein früher Therapiebeginn entscheidend für die Prognose. Bei Erkrankungen mit variabler Ausprägung erscheint eine Klassifikation in Subtypen sinnvoll. Das Ödem ist eines der charakteristischsten Symptome in der akuten Phase der Erkrankung. Die vorliegende Arbeit untersucht daher anhand explorativer Datenanalyse, ob es bei CRPS-Patienten mit und ohne Ödem Unterschiede in weiteren Charakteristika gibt.

In einem ersten Schritt wurde ein Cut-off Wert für die Bestimmung eines Ödems anhand der Messmethode Volumetrie etabliert. Die visuelle Evaluation des Volumens ist von Faktoren wie Hautfarbe und -temperatur beeinflusst. Die Volumetrie ist die akkurateste Methode für die Erfassung eines Ödems oder einer Atrophie [49]. Sie verzeichnet trotz möglicher Störfaktoren nur 1% Abweichungen, was in etwa  $\pm 5\text{ml}$  entspricht [112]. Sie ist schnell und einfach durchzuführen, kostengünstig und nicht invasiv und somit ohne größeren Aufwand in den Algorithmus der CRPS Diagnostik zu integrieren.

Zur Berechnung des Cut-off Wertes wurde das Verhältnis des Volumens der dominanten zur nicht dominanten Extremität in Prozent berechnet, da die Händigkeit bzw. Füßigkeit bei Gesunden neben dem Geschlecht den größten Einfluss auf das Volumen hat [113]. Ein von 100% abweichendes Seitenverhältnis (Verhältnis von 100% definiert als identische Volumina der untersuchten Extremitäten) stellt eine Seitenasymmetrie dar. Das arithmetische Mittel der so erfassten Seitenasymmetrien von 40 gesunden Probanden in dieser Studie definierte den Cut-off-Wertbereich bzw. den Normbereich (von  $- [\text{MW Absolute Abweichung von } 100\%]$  bis  $+ [\text{MW Absolute Abweichung von } 100\%]$ ). Die Messungen wurden getrennt nach oberer und unterer Extremität und nach Geschlecht durchgeführt. Der Vorteil eines solchen Cut-off Wertes

ist die standardisierte Erfassung des Symptoms mit geringerer Abhängigkeit von Interrater-Reliabilität als die rein beschreibende klinische Untersuchung. Die Cut-off Werte stehen im Anhang zur Verfügung (Anhang 5). Störfaktoren, die eine Anwendung des Cut-off Wertes nicht möglich machen, sind Erkrankungen abgesehen vom CRPS, die zu einer Volumenzu- oder abnahme führen (wie z.B. ein Lymphödem oder die Amputation eines Fingers).

### 5.1.2 Klassifikation von CRPS-Patienten anhand des Volumens der Extremität und Unterschiede in weiteren Charakteristika

Anhand der in dieser Studie ermittelten Cut-off Werte wurden in einem zweiten Schritt 65 CRPS-Patienten in 3 Gruppen klassifiziert: mit Ödem (Seitenasymmetrie überschritt den oberen Cut-off Wert), mit Atrophie (Seitenasymmetrie unterschritt den unteren Cut-off Wert) und mit normalem Volumen (Seitenasymmetrie lag innerhalb des Cut-off Wertebereichs). Es wurde die betroffene ins Verhältnis zur gesunden Seite gesetzt. Die Richtung der Abweichung definierte, ob die ins Verhältnis gesetzte Seite größer oder kleiner war als die andere. Durch die aufwendige Erstuntersuchung, der die Patienten im CRPS-Zentrum der Neurologischen Klinik Mainz unterzogen werden, lagen Daten für ein umfassendes Bild der Erkrankung vor (s. Kapitel 3.3, Tabelle 3). Mittels explorativer Datenanalyse (Chi<sup>2</sup>-Test nach Pearson für kategoriale Variablen, Mann-Whitney-U Test für kontinuierliche Variablen) wurde nach Unterschieden in Abhängigkeit von der Gruppenzugehörigkeit gesucht. Aufgrund der kleinen Gruppengröße von nur 9 Patienten mit Atrophie und somit eingeschränkter Aussagekraft wurden diese aus der Analyse ausgeschlossen.

Die Ergebnisse zeigen, dass sich Patienten mit Ödem (Gruppe 1) und Patienten mit normalem Volumen (Gruppe 3) in weiteren Charakteristika unterscheiden. Neben dem Ödem bestehen Unterschiede bezüglich der Ausprägung der Temperaturasymmetrie zwischen betroffener und gesunder Seite, der Ausprägung der Allodynie und des Schmerzausmaßes durch Kälte- und Hitzereize und der Dauer an Beeinträchtigung durch den chronischen Schmerz. Alle Symptome waren in der deskriptiven Analyse bei Patienten mit Ödem stärker ausgeprägt.

*Temperatur.* Durch den Vergleich der Temperaturdifferenz statt der absoluten Hauttemperatur können Umweltfaktoren wie Stress, Schmerz oder eine andere Tages-

oder Jahreszeit sowie unterschiedliche Laborbedingungen kontrolliert werden, da sie für beide Seiten gelten. Die höchste in der gesunden Bevölkerung gemessene Seitendifferenz liegt laut aktueller Studienlage bei  $0.5^{\circ}\text{C}$  am Unterarm ([110]). In beiden Gruppen lag auf allen erfassten Hautarealen eine pathologische Asymmetrie von  $>0.5^{\circ}\text{C}$  vor. Der Unterschied war auf 3 von 7 gemessenen Arealen signifikant und bei Patienten mit Ödem deskriptiv stärker ausgeprägt (DA:  $1.25^{\circ}\text{C}$ , D1:  $1.36^{\circ}\text{C}$  und AL:  $1^{\circ}\text{C}$ ). Mechanismen, die zu Temperaturasymmetrien führen, sind wie beim Ödem zum einen eine lokale Reaktion (Vasodilatation durch das Neuropeptid CGRP im Rahmen der neurogenen Entzündung) und zum anderen die Fehlsteuerung des SNS, welches die Mikrozirkulation kontrolliert [56]. Bei CRPS-Patienten ist die venöse Konzentration an NA und Neuropeptid Y auf der betroffenen Seite niedriger als auf der gesunden [114]. Dies führt im akuten Stadium zu geringerer Vasokonstriktion und erhöhter Hauttemperatur. Im fortgeschrittenen Stadium kommt es zu einer sekundär gesteigerten Reaktivität der Adrenozeptoren, weshalb bei chronischem CRPS die Vasokonstriktion erhöht ist und eine kalte, blaue Haut zu finden ist [56]. Die Temperaturdifferenz ist bei CRPS-Patienten dann am größten, wenn die sympathische Aktivität durch kalte Umgebungstemperatur gesteigert wird, was dafür spricht, dass das SNS ipsilateral beeinträchtigt ist [115]. Sowohl in der Gruppe mit als auch in der Gruppe ohne Ödem war die Temperatur der betroffenen Seite bei manchen Patienten erhöht und bei anderen erniedrigt. Wäre die neurogene Entzündung die alleinige Ursache, müsste dies im akuten Stadium zu einer durchgehenden Erhöhung der Temperatur auf der betroffenen Seite führen. Da sich die beiden Gruppen in der Dauer der Erkrankung (diese betrug zwischen  $<1$  bis 19 Monate, also sowohl akute als auch fortgeschrittene Stadien) nicht signifikant unterscheiden, macht dies den Beitrag einer unterschiedlich stark ausgeprägten Sympathikusdysfunktion wahrscheinlich.

*Schmerz.* Neben den vegetativen Unterschieden gab es Unterschiede bezüglich der Ausprägung von Schmerz. Patienten mit Ödem erwiesen sich in zwei verschiedenen Modalitäten empfindlicher. Zum einen litten sie häufiger unter einer dynamisch-mechanischen Allodynie. Eine Allodynie ist bei CRPS-Patienten ein Risikofaktor für eine schlechtere Prognose [3] und steht für einen schweren Verlauf. Sie wurde in der ärztlichen Untersuchung durch Berührung mit einem Wattestäbchen getestet. Allodynie entsteht durch periphere und zentrale Sensitivierung. Die dauerhafte Ausschüttung von Entzündungsmediatoren (Wachstumsfaktoren, Zytokine und Neuropeptide) bewirkt eine Veränderung der Expression von Natrium-, Kalium- und NMDA-

Rezeptorkanälen an peripheren und zentralen Nozizeptoren. Der Schmerz wird anfangs von afferenten C- und A $\delta$ -Fasern vermittelt. Durch sekundäre Sensitivierung auf Rückenmarksebene können auch nicht-schmerzleitende A $\beta$ -Fasern die Neurone des Tractus spinothalamicus aktivieren, mit der Folge einer Allodynie [116]. Die Blockade von NMDA-Rezeptoren durch Ketamin an zentralen Neuronen führt zu einer Reduktion von Allodynie und Hyperalgesie [117], weshalb die systemische Gabe von Ketamin Bestandteil der Therapieempfehlungen in der Behandlung des CRPS ist. Bei einer Subgruppe von CRPS-Patienten besteht zudem eine adrenerge Schmerzkomponente. Die Aktivierung des SNS verstärkt Allodynie und Hyperalgesie [118], die Blockade des SNS durch den  $\alpha_1$ -Rezeptor-Antagonisten Prazosin wiederum vermindert die beiden Symptome [56]. Sympathikusblockaden mit Lokalanästhetika können zu diagnostischen und therapeutischen Zwecken bei therapierefraktären Schmerzen dieser Art eingesetzt werden, bisher gibt es jedoch nicht genügend Evidenz für eine klare Empfehlung. Die frühzeitige Detektion eines Ödems sollte den Untersucher für das mögliche Vorliegen einer Allodynie sensibilisieren und an die o.g. Therapiemöglichkeiten denken lassen.

Ein weiteres, unterschiedlich stark ausgeprägtes Schmerzempfinden bestand bezüglich thermischer Hyperalgesie (erfasst durch die QST). Zu beachten ist, dass die Patienten beider Gruppen im Mittel den Referenzbereich der QST-Parameter nicht überschritten [-1.96 bis 1.96, Angabe als z-Werte]. Die Ergebnisse zeigen eine Tendenz von Patienten mit Ödem, empfindlicher auf thermische Schmerzreize zu reagieren. Auf der betroffenen Seite bestand bei Patienten mit Ödem sowohl eine Kälte- als auch eine Hitzehyperalgesie (CPT: 1.2; HPT: 0.9). Patienten ohne Ödem wichen kaum von der Norm ab (CPT: 0; HPT: -0.1). Auch auf der gesunden Seite zeigte sich ein signifikanter Unterschied. Patienten mit Ödem reagierten auf Kälteschmerz nahezu den Normwerten entsprechend, Hitzeschmerz wurde jedoch stärker wahrgenommen (CPT 0.3, HPT: 1). Patienten ohne Ödem reagierten auf beides weniger empfindlich (CPT: -0.7; HPT: -0.4).

Eine Beteiligung der nicht betroffenen Seite ist auf eine systemische Erhöhung der am CRPS beteiligten Entzündungsmediatoren zurückzuführen [119]. N. Üçeyler et al. wiesen in ihrer Studie systemisch erhöhte proinflammatorische (TNF und IL-2) und erniedrigte antiinflammatorische (IL-4 und IL-10) Spiegel bei CRPS-Patienten nach. Insbesondere die Herabsetzung der Hitzeschmerzschwelle beruht auf der Sensitivierung von afferenten C-Fasern durch proinflammatorische Mediatoren und ist ein Zeichen der peripheren Entzündung [118]. Bei Patienten mit Ödem war dies beidseitig

der Fall. Bei Hyperalgesie auf Kälteschmerz wird vermutet, dass durch den Untergang peripherer A-Fasern zusätzlich die zentrale Inhibition nozizeptiver Afferenzen wegfällt [116, 120]. Aufgrund der Ergebnisse lässt sich ein Zusammenhang zwischen Ödem und stärker ausgeprägtem Schmerz durch stärker ausgeprägte Entzündung, lokal und systemisch, vermuten.

*Beeinträchtigung.* Zur Evaluierung von Alltags- sowie psychischer Beeinträchtigung wurden verschiedene Fragebögen angewendet. Die beiden Patientengruppen unterschieden sich bezüglich der Dauer der Beeinträchtigung durch den chronischen Schmerz (Subskala des GCPS). Patienten mit Ödem litten laut GCPS durch den chronischen Schmerz an einer höheren Gesamtbeeinträchtigung. Dies war auf eine höhere Anzahl an Tagen mit Beeinträchtigung der Ausübung von Alltagsaktivitäten (Beruf, Schule/Studium, Hausarbeit) zurückzuführen. Die letztendliche Einteilung des Schweregrads chronischer Schmerzen war in beiden Gruppen sehr hoch (Grad IV=unabhängig von Schmerzintensität starke Einschränkung durch Schmerzen). Es ist davon auszugehen, dass diese längere Dauer der Beeinträchtigung mit einer erhöhten psychischen Belastung einhergeht. Der DASH-Fragebogen, welcher ebenfalls Alltagsaktivitäten abfragt (z.B. Schreiben, einen Schlüssel umdrehen), zeigte keine höhere funktionelle Beeinträchtigung bei Patienten mit Ödem.

### 5.1.3 Weitere Charakteristika ohne Signifikanz

Die Verteilung zwischen beiden Gruppen war homogen hinsichtlich demographischer Daten wie Alter, Geschlecht, betroffene Seite und Händigkeit (s. Kapitel 4.4, Tabelle 12). Dies ist insofern wichtig, als dass die Händigkeit einen Einfluss auf das Volumen hat. Bei Linkshändern ist die Volumenasymmetrie weniger stark ausgeprägt als bei Rechtshändern [121]. Die beiden einzigen Linkshänder der Studie waren als Patienten mit Ödem klassifiziert. Bei beiden war die rechte Hand von CRPS betroffen. Es ist möglich, dass der Cut-off Wert in diesen beiden Fällen eher überschritten wurde. Bei den CRPS-Patienten wurde das Verhältnis der betroffenen zur gesunden Seite mit dem Cut-off Wert verglichen, die Händigkeit wurde nicht zusätzlich berücksichtigt. Bei Patienten, die an der nicht-dominanten Extremität an CRPS erkrankt waren, wurde eine Schwellung nur dann entdeckt, wenn sie größer als die Volumendifferenz durch die Händigkeit war. Eine kleinere Schwellung wurde in dem Fall nicht identifiziert. Die klinische Relevanz dieses Einflusses ist fraglich. In vergleichbaren Studien



zu Volumetrie und Bestimmung eines Ödems der Hand zeigt sich Heterogenität bezüglich der angewandten Rechnungen. Post et al. bezogen einen Händigkeitfaktor in die Berechnung ihres Cut-off Wertes zur Bestimmung eines Ödems bei Schlaganfallpatienten ein [112]. Eine Studie von Vasiliauskas et al. zur Schätzung des ursprünglichen Volumens einer Hand mit Ödem nach Schlaganfall befand, dass die absolute und relative Volumendifferenz nur wenig durch Händigkeit beeinflusst wurde [51]. Da sich in dieser Studie kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit und Patienten ohne Ödem bezüglich der betroffenen Seite (links/rechts) und der Händigkeit (hauptsächlich Rechtshänder) fand, verteilt sich dieser mögliche Einfluss auf beide Gruppen.

Patienten mit Ödem und Patienten ohne Ödem unterschieden sich außerdem weder in der Verteilung von warmem und kaltem CRPS-Typ noch in der Dauer ihrer Erkrankung (Zeit seit Diagnosestellung, Dauer des Schmerzes). Es muss allerdings berücksichtigt werden, dass in der Patientenstichprobe nur 6 Patienten ein kaltes CRPS aufwiesen.

Bruehl et al. zeigten in einer großen Studie im Jahr 2016, dass das Ödem häufiger beim warmen/akuten Typ auftritt [3]. Hier wird es durch proinflammatorische Zytokine hervorgerufen. Allerdings wiesen in seiner Studie auch fast die Hälfte der Patienten mit kaltem CRPS ein Ödem auf. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie unterstützen die Annahme, dass a) das Ödem auch im chronischen Stadium auftreten kann (durch andere Mechanismen wie z.B. eine SNS Dysfunktion) und b) auch beim kalten CRPS proinflammatorische Zytokine vorhanden sind, welche ein Ödem hervorrufen können. Auch die Ergebnisse einer von Dirckx et al. durchgeführten Studie lassen darauf schließen. Proinflammatorische Zytokine (TNF- $\alpha$  und IL-6) konnten durch die künstliche Erzeugung von Blasen aus der Gewebeflüssigkeit gewonnen werden. Es wurde die Seitendifferenz zwischen betroffener und gesunder Seite als Parameter betrachtet. Zwischen kaltem, gemischtem und warmem Typ CRPS (Cut-off Werte waren  $\pm 0.6^{\circ}\text{C}$ ) gab es keinen signifikanten Unterschied, d.h. das warme CRPS ging nicht mit einer höheren Konzentration an proinflammatorischen Zytokinen einher als das kalte CRPS [3, 122]. Die weitere gängige Einteilung in CRPS Typ I und II unterschied sich ebenfalls nicht in Abhängigkeit vom Ödem. Ein Zusammenhang lässt sich hier nicht erkennen. Zu beachten ist auch hier die insgesamt geringe Anzahl an Patienten mit Nervenläsion (je 1 Patient in Gruppe 1 und 3).

Trophische Störungen (Hautdicke, Haarwachstum, Nagelwachstum) sowie Bewegungseinschränkung und Kraftminderung (erfasst durch Dynamometrie) unterschied-

den sich nicht. Motorische Einschränkungen entstehen durch „learned non-use“ (Vermeidung bewegungsbedingter Schmerzen) [2]. Die Annahme, durch das Ödem seien Patienten anders (stärker) in der Funktion oder Bewegung ihrer Extremität eingeschränkt, wird durch die Ergebnisse nicht erhärtet.

Eine weitere Erkenntnis dieser Studie ergibt sich daraus, dass ein Teil der Symptome sowohl durch klinische Untersuchung als auch durch quantitative Messung erfasst wurde. Die Unterschiede zwischen den Patienten wurden nicht immer durch beide Methoden erfasst.

Perez et al. zeigten explizit in Bezug auf das CRPS, dass die klinische Bewertung von Symptomen im Vergleich zu quantifizierbaren Messungen bezüglich Volumen- und Temperaturasymmetrie nicht adäquat war [123]. Es wurden die gleichen Methoden wie in dieser Studie angewendet (Volumetrie und Infrarot-Thermographie). Patienten, bei denen in der vorliegenden Studie durch die klinische Untersuchung ein Ödem diagnostiziert wurde, unterschieden sich auch in der Volumetrie. Der Unterschied bezüglich der Temperaturasymmetrie hingegen zeigte sich nur in der Thermographie, in der 7 Areale einzeln vermessen wurden (während der Untersucher die gesamte Extremität durch Berührung beurteilte). Allodynie wurde in der klinischen Untersuchung durch Applikation eines taktilen Stimulus mit dem Wattestäbchen erfasst. Im Rahmen der QST wurde Allodynie (DMA) als taktiler Reiz im Wechsel mit Pinprick-Reizen mit verschiedener Intensität getestet. Ein signifikanter Gruppenunterschied bestand nur in der klinischen Untersuchung. Die Ergebnisse unterstreichen die Wichtigkeit einer Verankerung von standardisierten Methoden und quantitativer Symptomerfassung in der Diagnostik des CRPS.

Die sensorische Wahrnehmung unterschied sich sowohl in der klinischen Untersuchung als auch in der QST bis auf die thermische Hyperalgesie (s. Kapitel 5.1.2) nicht zwischen beiden Patientengruppen.

Die Unterschiede zwischen Patienten mit und Patienten ohne Ödem, die durch die deskriptive Analyse auf eine insgesamt ausgeprägtere Symptomlast bei Vorliegen eines Ödems hinweisen, spiegelten sich nicht in psychischen Symptomen wie Depression (BDI-II), Neglect (QNS), Schmerzkatastrophisierung (PCS) oder dispositioneller Ängstlichkeit (STAI-T) wider. Auch der CSS unterschied sich nicht, obwohl er unter anderem Asymmetrie in Hauttemperatur und Ödem sowie Allodynie erfasst. Das kann daran liegen, dass der CSS durch seine dichotomen Antwortmöglichkeiten keine Graduierung der Symptome wiedergeben kann. Das Ödem könnte dem Unter-

sucher Hinweis darauf sein, dass bestimmte Symptome nicht nur wahrscheinlicher auftreten, sondern auch stärker ausgeprägt sind.

## 5.2 CRPS und Phänotypisierung

Das variable Erscheinungsbild des CRPS ist auf die unterschiedliche Ausprägung zugrundeliegender Pathophysiologien zurückzuführen. Hierin ist die Bedeutung einer Phänotypisierung begründet.

In einer aktuellen Studie ergaben sich durch hierarchische Clusteranalyse 2 Symptomgruppen [4]. Diese Methode hat den Vorteil, dass keine strenge Einteilung anhand eines Symptoms vorgenommen wurde wie in bisherigen Einteilungen, sondern Gruppierungen von Symptomen einen Phänotyp ergaben. Der zentrale Phänotyp vereint Veränderung der motorischen Fähigkeiten, geringfügiges initiales Trauma, Allodynie und hand-/strumpfförmige Parästhesie. Der periphere Phänotyp umfasst die Symptome Veränderung der Temperatur, Veränderung der Hautfarbe, Ödem, trophische Veränderungen und Schwitzen. Die Einteilung in warmen/kalten Typ lässt sich mit den beiden Clustern in Verbindung bringen, der warme Typ weist eher eine periphere, der kalte Typ eher eine zentralnervöse Komponente auf [36].

Die hier unternommene Klassifikation nach Ödem lässt sich mit keinem bisher beschriebenen Phänotyp uneingeschränkt vereinen (s. Kapitel 5.1.3). Patienten mit Ödem unterscheiden sich von Patienten ohne Ödem insofern, als dass sie (unter Berücksichtigung der deskriptiven Analyse) in Charakteristika mit unterschiedlichen ursächlichen Pathomechanismen stärker betroffen sind. Sie vereinen sowohl Symptome des warmen/peripheren Typs als auch Symptome des kalten/zentralen Typs bzw. sind sie möglicherweise stärker von einer SNS Dysfunktion betroffen.

## 5.3 Einschränkungen der Studie und Ausblick

Aufgrund der insgesamt geringen Anzahl an Patienten pro Gruppe (Gruppe 1 n=25, Gruppe 2 n=9, Gruppe 3 n=31) ist die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf andere Patienten eingeschränkt. Patienten mit Atrophie wurden aufgrund der kleinen Stichprobengröße gänzlich aus der explorativen Analyse ausgeschlossen. Mithilfe des

hier vorgestellten Cut-off Wertes kann eine Analyse von Atrophie im Vergleich zu normalem Volumen durchgeführt werden und zu weiteren Erkenntnissen führen.

Aus der deskriptiven Analyse der 9 Patienten mit Atrophie geht hervor, dass die Patienten schon länger unter Schmerzen litten als in den anderen beiden Gruppen. Außerdem lag häufiger eine Nervenverletzung vor (CRPS Typ II bei 3 Patienten, während in Gruppe 1 und 3 jeweils nur ein Patient davon betroffen war). Auf beiden Seiten bestand eine gesteigerte Empfindlichkeit gegenüber mechanischen Reizen (MDT, MPT, MPS). Auf der gesunden Seite lag eine ausgeprägte Hypalgesie von druckbedingtem Schmerz (PPT) vor. Psychisch und funktionell zeichnete sich eine weniger starke Beeinträchtigung als in den anderen beiden Gruppen ab.

Es sind Studien mit größeren Stichproben nötig, um die Ergebnisse zu replizieren und um Zusammenhänge zwischen Atrophie und anderen CRPS-Parametern zu untersuchen.

Es ist zu beachten, dass zahlreiche statistische Tests durchgeführt wurden, wodurch sich das globale Signifikanzniveau erhöht. Dadurch ist davon auszugehen, dass einige Tests falsch positiv ausgefallen sind. Es handelt sich bei dieser Arbeit ausdrücklich um eine explorative Datenanalyse zur Hypothesengenerierung. Weitere, konfirmatorische Analysen sind notwendig, um die Evidenz zu stärken.

Bei der Erfassung der Symptome Ödem und Hauttemperatur ist die Kontrolle aller Umgebungsfaktoren schwierig. Die Umgebungstemperatur und das Verhalten des Patienten vor der Untersuchung sowie Manipulation während der Untersuchung tragen zur Ausprägung des Ödems bei. Es konnte nicht gewährleistet werden, dass die Erfassung der Symptome immer in der gleichen Reihenfolge stattfand. Für beide Symptome wurde zur Minimierung dieses Einflusses die Seitenasymmetrie als Variable für nachfolgende Tests verwendet. Wasner et al. zeigten allerdings in einer Studie, dass die Temperaturasymmetrie bei Aktivierung des SNS durch Veränderung der Umgebungstemperatur zunimmt [115]. Auch durch kurzzeitige Immobilität oder Herabhängen der Extremität kann eine Asymmetrie verstärkt oder gar hervorgerufen werden [124]. Für künftige Studien wären daher eine standardisierte Reihenfolge sowie eine Langzeiterfassung oder wiederholte Messungen exakter.

## 6. Zusammenfassung

In der vorliegenden Studie wurde anhand von 40 gesunden Probanden mit der Messmethode Volumetrie ein Cut-off Wert für pathologisches Volumen ermittelt. Dieser ermöglicht die standardisierte Erfassung des Symptoms Ödem bzw. Atrophie bei CRPS Patienten oder auch anderen Erkrankungen, die sich auf das Volumen einer Extremität auswirken. Die Verwendung des Cut-off Wertes in der Forschung und im klinischen Alltag stellt eine einfache, schnelle und kostengünstige Methode dar, mit der reproduzierbare Erkenntnisse über die Erkrankung sowie Verlauf und Therapie des CRPS gewonnen werden können.

Trotz zunehmender Evidenz für unterschiedliche CRPS-Phänotypen (warmes/kaltes CRPS und peripherer/zentraler Phänotyp) gibt es wenige Studien diesbezüglich und bis dato keine offiziellen Therapieempfehlungen. Dies sollte Ziel einer Phänotypisierung sein. Die vorliegende Arbeit dient der Hypothesengenerierung zu Phänotypen mit und ohne Ödem. Die Nutzung eines großen Datenpools an unterschiedlichen CRPS-Charakteristika ermöglichte es, mittels explorativer Datenanalyse Unterschiede zwischen diesen beiden Subgruppen zu finden. Das Ödem ging mit dem häufigeren Vorliegen einer Allodynie, mit stärker ausgeprägter thermischer Hyperalgesie (auf Hitzereize beidseits, auf Kältereize auf der betroffenen Seite), mit extremerer Temperaturasymmetrie und mit einer insgesamt längeren Beeinträchtigung durch den chronischen Schmerz einher.

Die gefundenen Unterschiede sprechen dafür, dass das Ödem Zeichen einer stark ausgeprägten peripheren Entzündung ist und dass dadurch zunehmend das vegetative und zentrale Nervensystem betroffen sind. Die volumetrische Erfassung des Ödems in der Erstuntersuchung stellt somit eine Möglichkeit dar, mit der besonders stark betroffene Patienten identifiziert werden können. Sollten sich diese Zusammenhänge in weiteren Studien replizieren lassen, kann eine frühzeitige und gezielte Therapie der jeweiligen Symptome zu einer höheren Lebensqualität der Patienten mit schwerem Verlauf beitragen.

## Literaturverzeichnis

1. Harden, R.N., et al., *Validation of proposed diagnostic criteria (the "Budapest Criteria") for Complex Regional Pain Syndrome*. Pain, 2010. **150**(2): p. 268-74.
2. Dimova, V. and F. Birklein, *[Complex regional pain syndrome (CRPS) : An update]*. Schmerz, 2018. **32**(3): p. 217-230.
3. Bruehl, S., et al., *Complex regional pain syndrome: evidence for warm and cold subtypes in a large prospective clinical sample*. Pain, 2016. **157**(8): p. 1674-81.
4. Dimova, V., et al., *Clinical phenotypes and classification algorithm for complex regional pain syndrome*. Neurology, 2020. **94**(4): p. e357-e367.
5. Harden, R.N., et al., *Proposed new diagnostic criteria for complex regional pain syndrome*. Pain Med, 2007. **8**(4): p. 326-31.
6. Mitchell, S.W., G.R. Morehouse, and W.W. Keen, *Gunshot wounds and other injuries of nerves. 1864*. Clin Orthop Relat Res, 2007. **458**: p. 35-9.
7. Sudeck, P., *Über die akute (reflektorische) Knochenatrophie nach Entzündungen und Verletzungen in den Extremitäten und ihre klinischen Erscheinungen*. Fortschr.Röntgenstr., 1901. **5**: p. 227-293.
8. Evans, J.A., *Reflex sympathetic dystrophy*. Surg Gynecol Obstet, 1946. **82**: p. 36-43.
9. Bonica, J.J., *Management of pain with regional analgesia*. Postgrad Med J, 1984. **60**(710): p. 897-904.
10. Stanton-Hicks, M., et al., *Reflex sympathetic dystrophy: changing concepts and taxonomy*. Pain, 1995. **63**(1): p. 127-33.
11. Sandroni, P., et al., *Complex regional pain syndrome I (CRPS I): prospective study and laboratory evaluation*. Clin J Pain, 1998. **14**(4): p. 282-9.
12. de Mos, M., et al., *The incidence of complex regional pain syndrome: a population-based study*. Pain, 2007. **129**(1-2): p. 12-20.
13. Bruehl, S. and O.Y. Chung, *How common is complex regional pain syndrome-Type I?* Pain, 2007. **129**(1-2): p. 1-2.
14. Jerrhag, D., et al., *Epidemiology and time trends of distal forearm fractures in adults - a study of 11.2 million person-years in Sweden*. BMC Musculoskelet Disord, 2017. **18**(1): p. 240.
15. de Rooij, A.M., et al., *Spontaneous onset of complex regional pain syndrome*. Eur J Pain, 2010. **14**(5): p. 510-3.
16. Moseley, G.L., et al., *Intense pain soon after wrist fracture strongly predicts who will develop complex regional pain syndrome: prospective cohort study*. J Pain, 2014. **15**(1): p. 16-23.
17. Beerthuisen, A., et al., *Demographic and medical parameters in the development of complex regional pain syndrome type 1 (CRPS1): prospective study on 596 patients with a fracture*. Pain, 2012. **153**(6): p. 1187-92.
18. Petersen, P.B., et al., *Risk Factors for Post-treatment Complex Regional Pain Syndrome (CRPS): An Analysis of 647 Cases of CRPS from the Danish Patient Compensation Association*. Pain Pract, 2018. **18**(3): p. 341-349.
19. Bean, D.J., M.H. Johnson, and R.R. Kydd, *The outcome of complex regional pain syndrome type 1: a systematic review*. J Pain, 2014. **15**(7): p. 677-90.
20. Bean, D.J., et al., *Extent of recovery in the first 12 months of complex regional pain syndrome type-1: A prospective study*. Eur J Pain, 2016. **20**(6): p. 884-94.
21. Vaneker, M., et al., *Patients initially diagnosed as 'warm' or 'cold' CRPS 1 show differences in central sensory processing some eight years after*

- diagnosis: a quantitative sensory testing study.* Pain, 2005. **115**(1-2): p. 204-11.
22. Goebel, A., et al., *Standards for the diagnosis and management of complex regional pain syndrome: Results of a European Pain Federation task force.* Eur J Pain, 2019. **23**(4): p. 641-651.
  23. van Bussel, C.M., D.L. Stronks, and F.J. Huygen, *Complex regional pain syndrome type I of the knee: a systematic literature review.* Eur J Pain, 2014. **18**(6): p. 766-73.
  24. Birklein, F. and V. Dimova, *Complex regional pain syndrome-up-to-date.* Pain Rep, 2017. **2**(6): p. e624.
  25. Birklein, F., D. O'Neill, and T. Schlereth, *Complex regional pain syndrome: An optimistic perspective.* Neurology, 2015. **84**(1): p. 89-96.
  26. van Rooijen, D.E., et al., *Peripheral trauma and movement disorders: a systematic review of reported cases.* J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2011. **82**(8): p. 892-8.
  27. Galer, B.S. and M. Jensen, *Neglect-like symptoms in complex regional pain syndrome: results of a self-administered survey.* J Pain Symptom Manage, 1999. **18**(3): p. 213-7.
  28. Peltz, E., et al., *Impaired hand size estimation in CRPS.* J Pain, 2011. **12**(10): p. 1095-101.
  29. Punt, T.D., et al., *Neglect-like symptoms in complex regional pain syndrome: learned nonuse by another name?* Pain, 2013. **154**(2): p. 200-3.
  30. Marinus, J., et al., *Clinical features and pathophysiology of complex regional pain syndrome.* Lancet Neurol, 2011. **10**(7): p. 637-48.
  31. Birklein, F., et al., *Sympathetic vasoconstrictor reflex pattern in patients with complex regional pain syndrome.* Pain, 1998. **75**(1): p. 93-100.
  32. Birklein, F., et al., *Neurological findings in complex regional pain syndromes--analysis of 145 cases.* Acta Neurol Scand, 2000. **101**(4): p. 262-9.
  33. Mussawy, H., et al., *Evaluation of bone microstructure in CRPS-affected upper limbs by HR-pQCT.* Clin Cases Miner Bone Metab, 2017. **14**(1): p. 54-59.
  34. Oaklander, A.L., et al., *Evidence of focal small-fiber axonal degeneration in complex regional pain syndrome-I (reflex sympathetic dystrophy).* Pain, 2006. **120**(3): p. 235-43.
  35. Drummond, P.D., et al., *Hemi-sensory disturbances in patients with complex regional pain syndrome.* Pain, 2018.
  36. Eberle, T., et al., *Warm and cold complex regional pain syndromes: differences beyond skin temperature?* Neurology, 2009. **72**(6): p. 505-12.
  37. Lenz, M., et al., *Local cytokine changes in complex regional pain syndrome type I (CRPS I) resolve after 6 months.* Pain, 2013. **154**(10): p. 2142-9.
  38. Bruehl, S., et al., *Complex regional pain syndrome: are there distinct subtypes and sequential stages of the syndrome?* Pain, 2002. **95**(1-2): p. 119-24.
  39. de Mos, M., et al., *Outcome of the complex regional pain syndrome.* Clin J Pain, 2009. **25**(7): p. 590-7.
  40. Harden, R.N., *Objectification of the diagnostic criteria for CRPS.* Pain Med, 2010. **11**(8): p. 1212-5.
  41. Stein, C. and G. Mendl, *The German counterpart to McGill Pain Questionnaire.* Pain, 1988. **32**(2): p. 251-5.
  42. Rolke, R., et al., *Quantitative sensory testing: a comprehensive protocol for clinical trials.* Eur J Pain, 2006. **10**(1): p. 77-88.
  43. Grothusen, J.R., et al., *Thermal pain in complex regional pain syndrome type I.* Pain Physician, 2014. **17**(1): p. 71-9.

44. Rho, R.H., et al., *Complex regional pain syndrome*. Mayo Clin Proc, 2002. **77**(2): p. 174-80.
45. Bruehl, S., et al., *Validation of thermography in the diagnosis of reflex sympathetic dystrophy*. Clin J Pain, 1996. **12**(4): p. 316-25.
46. Birklein, F., A. Spitzer, and B. Riedl, [*The assessment of sudomotor function for diagnosis of autonomic diseases. Principles and methods*]. Fortschr Neurol Psychiatr, 1999. **67**(7): p. 287-95.
47. Birklein, F., et al., *Pattern of autonomic dysfunction in time course of complex regional pain syndrome*. Clin Auton Res, 1998. **8**(2): p. 79-85.
48. Low, P.A., et al., *Quantitative sudomotor axon reflex test in normal and neuropathic subjects*. Ann Neurol, 1983. **14**(5): p. 573-80.
49. Chromy, A., et al., *Limb volume measurements: comparison of accuracy and decisive parameters of the most used present methods*. Springerplus, 2015. **4**: p. 707.
50. Bear-Lehman, J. and B.C. Abreu, *Evaluating the hand: issues in reliability and validity*. Phys Ther, 1989. **69**(12): p. 1025-33.
51. Vasiliauskas, R., et al., *Characteristics in addition to size of the contralateral hand predict hand volume but are not clinically useful*. J Hand Ther, 1995. **8**(4): p. 258-63.
52. Harden, R.N., et al., *Development of a severity score for CRPS*. Pain, 2010. **151**(3): p. 870-6.
53. Harden, R.N., et al., *A prospective, multisite, international validation of the Complex Regional Pain Syndrome Severity Score*. Pain, 2017. **158**(8): p. 1430-1436.
54. David Clark, J., et al., *Autoinflammatory and autoimmune contributions to complex regional pain syndrome*. Mol Pain, 2018. **14**: p. 1744806918799127.
55. Claesson-Welsh, L., *Vascular permeability--the essentials*. Ups J Med Sci, 2015. **120**(3): p. 135-43.
56. Knudsen, L.F., et al., *Complex regional pain syndrome: a focus on the autonomic nervous system*. Clin Auton Res, 2019.
57. Moseley, G.L., 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**(5): p. 623-31.
58. Parkitny, L., et al., *Inflammation in complex regional pain syndrome: a systematic review and meta-analysis*. Neurology, 2013. **80**(1): p. 106-17.
59. Wei, T., et al., *Post-junctional facilitation of Substance P signaling in a tibia fracture rat model of complex regional pain syndrome type I*. Pain, 2009. **144**(3): p. 278-86.
60. Birklein, F., et al., *Activation of cutaneous immune responses in complex regional pain syndrome*. J Pain, 2014. **15**(5): p. 485-95.
61. Kohr, D., et al., *Autoimmunity against the beta2 adrenergic receptor and muscarinic-2 receptor in complex regional pain syndrome*. Pain, 2011. **152**(12): p. 2690-700.
62. He, L., et al., *Methylprednisolone prevents nerve injury-induced hyperalgesia in neprilysin knockout mice*. Pain, 2014. **155**(3): p. 574-80.
63. Urban, P.P., et al., *Different short-term modulation of cortical motor output to distal and proximal upper-limb muscles during painful sensory nerve stimulation*. Muscle Nerve, 2004. **29**(5): p. 663-9.
64. Reid, E.J., et al., *Spatially-defined motor deficits in people with unilateral complex regional pain syndrome*. Cortex, 2018. **104**: p. 154-162.



65. Moseley, G.L., A. Gallace, and G.D. Iannetti, *Spatially defined modulation of skin temperature and hand ownership of both hands in patients with unilateral complex regional pain syndrome*. *Brain*, 2012. **135**(Pt 12): p. 3676-86.
66. Moseley, G.L., A. Gallace, and C. Spence, *Space-based, but not arm-based, shift in tactile processing in complex regional pain syndrome and its relationship to cooling of the affected limb*. *Brain*, 2009. **132**(Pt 11): p. 3142-51.
67. Drummond, P.D., S. Skipworth, and P.M. Finch, *alpha 1-adrenoceptors in normal and hyperalgesic human skin*. *Clin Sci (Lond)*, 1996. **91**(1): p. 73-7.
68. Arnold, J.M., et al., *Increased venous alpha-adrenoceptor responsiveness in patients with reflex sympathetic dystrophy*. *Ann Intern Med*, 1993. **118**(8): p. 619-21.
69. Drummond, P.D., *Neuronal changes resulting in up-regulation of alpha-1 adrenoceptors after peripheral nerve injury*. *Neural Regen Res*, 2014. **9**(14): p. 1337-40.
70. Sato, J. and E.R. Perl, *Adrenergic excitation of cutaneous pain receptors induced by peripheral nerve injury*. *Science*, 1991. **251**(5001): p. 1608-10.
71. O'Connell, N.E., et al., *Local anaesthetic sympathetic blockade for complex regional pain syndrome*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016. **7**: p. CD004598.
72. Birklein, F., et al., *Experimental tissue acidosis leads to increased pain in complex regional pain syndrome (CRPS)*. *Pain*, 2000. **87**(2): p. 227-34.
73. Koban, M., et al., *Tissue hypoxia in complex regional pain syndrome*. *Pain*, 2003. **104**(1-2): p. 149-57.
74. van Hilten, J.J., W.J. van de Beek, and B.O. Roep, *Multifocal or generalized tonic dystonia of complex regional pain syndrome: a distinct clinical entity associated with HLA-DR13*. *Ann Neurol*, 2000. **48**(1): p. 113-6.
75. Kemler, M.A., et al., *HLA-DQ1 associated with reflex sympathetic dystrophy*. *Neurology*, 1999. **53**(6): p. 1350-1.
76. Beerthuis, A., 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**(9): p. 971-5.
77. de Mos, M., et al., *Medical history and the onset of complex regional pain syndrome (CRPS)*. *Pain*, 2008. **139**(2): p. 458-66.
78. Harden, R.N., et al., *Prospective examination of pain-related and psychological predictors of CRPS-like phenomena following total knee arthroplasty: a preliminary study*. *Pain*, 2003. **106**(3): p. 393-400.
79. Dilek, B., et al., *Anxious personality is a risk factor for developing complex regional pain syndrome type I*. *Rheumatol Int*, 2012. **32**(4): p. 915-20.
80. Geertzen, J.H., et al., *Stressful life events and psychological dysfunction in Complex Regional Pain Syndrome type I*. *Clin J Pain*, 1998. **14**(2): p. 143-7.
81. Speck, V., et al., *Increased prevalence of posttraumatic stress disorder in CRPS*. *Eur J Pain*, 2017. **21**(3): p. 466-473.
82. Bruehl, S. and O.Y. Chung, *Psychological and behavioral aspects of complex regional pain syndrome management*. *Clin J Pain*, 2006. **22**(5): p. 430-7.
83. Huijnen, I.P., et al., *Do depression and pain intensity interfere with physical activity in daily life in patients with Chronic Low Back Pain?* *Pain*, 2010. **150**(1): p. 161-6.
84. Harden, R.N., et al., *Increased systemic catecholamines in complex regional pain syndrome and relationship to psychological factors: a pilot study*. *Anesth Analg*, 2004. **99**(5): p. 1478-85; table of contents.
85. Feldman, S.I., G. Downey, and R. Schaffer-Neitz, *Pain, negative mood, and perceived support in chronic pain patients: a daily diary study of people with*

- reflex sympathetic dystrophy syndrome*. J Consult Clin Psychol, 1999. **67**(5): p. 776-85.
86. Bean, D.J., et al., *Do psychological factors influence recovery from complex regional pain syndrome type 1? A prospective study*. Pain, 2015. **156**(11): p. 2310-8.
  87. Frettloh, J., M. Huppe, and C. Maier, *Das komplexe regionale Schmerzsyndrom (M. Sudeck, Kausalgie)*, in *Psychologische Schmerztherapie*, F. Basler, B. Kröner-Herwig, and H.P. Rehfisch, Editors. 2003, Springer: Heidelberg. p. 467-488.
  88. Lohnberg, J.A. and E.M. Altmaier, *A review of psychosocial factors in complex regional pain syndrome*. J Clin Psychol Med Settings, 2013. **20**(2): p. 247-54.
  89. Michal, M., et al., *Association of Neglect-Like Symptoms with Anxiety, Somatization, and Depersonalization in Complex Regional Pain Syndrome*. Pain Med, 2017. **18**(4): p. 764-772.
  90. Rolke, R., et al., *Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): standardized protocol and reference values*. Pain, 2006. **123**(3): p. 231-43.
  91. Lotsch, J., et al., *Pattern of neuropathic pain induced by topical capsaicin application in healthy subjects*. Pain, 2015. **156**(3): p. 405-14.
  92. Bouhassira, D., et al., *Development and validation of the Neuropathic Pain Symptom Inventory*. Pain, 2004. **108**(3): p. 248-57.
  93. Sommer, C., et al., *A modified score to identify and discriminate neuropathic pain: a study on the German version of the Neuropathic Pain Symptom Inventory (NPSI)*. BMC Neurol, 2011. **11**: p. 104.
  94. Von Korff, M., et al., *Grading the severity of chronic pain*. Pain, 1992. **50**(2): p. 133-49.
  95. Klasen, B.W., et al., *Validation and reliability of the German version of the Chronic Pain Grade questionnaire in primary care back pain patients*. Psychosoc Med, 2004. **1**: p. Doc07.
  96. Hudak, P.L., P.C. Amadio, and C. Bombardier, *Development of an upper extremity outcome measure: the DASH (disabilities of the arm, shoulder and hand) [corrected]*. The Upper Extremity Collaborative Group (UECG). Am J Ind Med, 1996. **29**(6): p. 602-8.
  97. Germann, G., et al., *[Standardisation and validation of the German version 2.0 of the Disability of Arm, Shoulder, Hand (DASH) questionnaire]*. Unfallchirurg, 2003. **106**(1): p. 13-9.
  98. Offenbacher, M., et al., *Validation of a German version of the 'Disabilities of Arm, Shoulder and Hand' questionnaire (DASH-G)*. Z Rheumatol, 2003. **62**(2): p. 168-77.
  99. Westphal, T., *[Reliability and responsiveness of the German version of the Disabilities of the Arm, Shoulder and Hand questionnaire (DASH)]*. Unfallchirurg, 2007. **110**(6): p. 548-52.
  100. Harris, C.A. and J.L. D'Eon, *Psychometric properties of the Beck Depression Inventory--second edition (BDI-II) in individuals with chronic pain*. Pain, 2008. **137**(3): p. 609-22.
  101. Kuhner, C., et al., *[Reliability and validity of the Revised Beck Depression Inventory (BDI-II). Results from German samples]*. Nervenarzt, 2007. **78**(6): p. 651-6.
  102. Beck, A.T., et al., *An inventory for measuring depression*. Arch Gen Psychiatry, 1961. **4**: p. 561-71.

103. Frettlöh, J., M. Huppe, and C. Maier, *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**(1-2): p. 184-189.
104. Galer, B.S. and M. Jensen, *Neglect-like symptoms in complex regional pain syndrome: results of a self-administered survey*. *J Pain Symptom Manage*, 1999. **18**: p. 213-217.
105. Sullivan, M., S. Bishop, and J. Pivik, *The pain catastrophizing scale: development and validation*. *Psychol Assess*, 1995(7): p. 527-532.
106. Meyer, K., H. Sprött, and A.F. Mannion, *Cross-cultural adaptation, reliability, and validity of the German version of the Pain Catastrophizing Scale*. *J Psychosom Res*, 2008. **64**(5): p. 469-78.
107. Turk, D.C. and H.D. Wilson, *Fear of pain as a prognostic factor in chronic pain: conceptual models, assessment, and treatment implications*. *Curr Pain Headache Rep*, 2010. **14**(2): p. 88-95.
108. Laux, L., et al., *Das State-Trait-Angst-Inventar. Theoretische Grundlagen und Handanweisungen*. 1981, Weinheim: Beltz Test GmbH.
109. Magerl, W., et al., *Reference data for quantitative sensory testing (QST): refined stratification for age and a novel method for statistical comparison of group data*. *Pain*, 2010. **151**(3): p. 598-605.
110. Ricardo Vardasca, F.R., Peter Plassmann, Carl Jones, *Thermal symmetry of the upper and lower extremities in healthy subjects*. *Thermology international* 22/2 (2012), 2012: p. 53-60.
111. Laux, L., et al., *Das State-Trait-Angstinventar (Testmappe mit Handanweisungen, Fragebogen STAI-G Form X 1 und Fragebogen STAI-G Form X 2)*. Weinheim: Beltz, 1981.
112. Post, M.W., et al., *Assessment of oedema in stroke patients: comparison of visual inspection by therapists and volumetric assessment*. *Disabil Rehabil*, 2003. **25**(22): p. 1265-70.
113. Gebruers, N., et al., *Volumetric evaluation of upper extremities in 250 healthy persons*. *Clin Physiol Funct Imaging*, 2007. **27**(1): p. 17-22.
114. Drummond, P.D., *Sensory disturbances in complex regional pain syndrome: clinical observations, autonomic interactions, and possible mechanisms*. *Pain Med*, 2010. **11**(8): p. 1257-66.
115. Wasner, G., et al., *Vascular abnormalities in reflex sympathetic dystrophy (CRPS I): mechanisms and diagnostic value*. *Brain*, 2001. **124**(Pt 3): p. 587-99.
116. Jensen, T.S. and N.B. Finnerup, *Allodynia and hyperalgesia in neuropathic pain: clinical manifestations and mechanisms*. *Lancet Neurol*, 2014. **13**(9): p. 924-35.
117. Sigtermans, M.J., et al., *Ketamine produces effective and long-term pain relief in patients with Complex Regional Pain Syndrome Type 1*. *Pain*, 2009. **145**(3): p. 304-11.
118. Baron, R., et al., *Relation between sympathetic vasoconstrictor activity and pain and hyperalgesia in complex regional pain syndromes: a case-control study*. *Lancet*, 2002. **359**(9318): p. 1655-60.
119. Uceyler, N., et al., *Differential expression patterns of cytokines in complex regional pain syndrome*. *Pain*, 2007. **132**(1-2): p. 195-205.
120. Hüge, V., et al., *Interaction of hyperalgesia and sensory loss in complex regional pain syndrome type I (CRPS I)*. *PLoS One*, 2008. **3**(7): p. e2742.
121. Purves, D., L.E. White, and T.J. Andrews, *Manual asymmetry and handedness*. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1994. **91**(11): p. 5030-2.

122. Dirckx, M., et al., *Inflammation in cold complex regional pain syndrome*. Acta Anaesthesiol Scand, 2015. **59**(6): p. 733-9.
123. Perez, R.S., et al., *Physicians' assessments versus measured symptoms of complex regional pain syndrome type 1: presence and severity*. Clin J Pain, 2005. **21**(3): p. 272-6.
124. Singh, H.P. and T.R. Davis, *The effect of short-term dependency and immobility on skin temperature and colour in the hand*. J Hand Surg Br, 2006. **31**(6): p. 611-5.

## **Anhang**

Anhang 1 - Temperaturmessungen mithilfe der ThermoCAM in Bezug auf die Patientenstichprobe.....	70
Anhang 2 - Kraftmessung mithilfe der Dynamometrie in Bezug auf die Gruppen 1-3.....	71
Anhang 3 - Gruppenunterschiede zwischen Gruppe 1 und 3 hinsichtlich Dynamometrie.....	71
Anhang 4 - Temperaturmessungen mithilfe der ThermoCAM in Bezug auf die Gruppen 1-3 .....	72
Anhang 5 - Cut-off Werte für abnormale Schwellung im Vergleich zur kontralateralen Kontroll Extremität.....	73

## Anhang 1 - Temperaturmessungen mithilfe der ThermoCAM in Bezug auf die Patientenstichprobe

N=65		
	Betroffene Seite	Gesunde Seite
<b>DA</b>		
Mean	31.3 (24.2/36.1) / 2.9	31.3 (25.6/35.7) / 2.4
Min	29.7 (22.8/34.5) / 3	29.6 (24.4/34.4) / 2.6
Max	32.7 (25.7/37.3) / 2.7	32.6 (26.4/36.8) / 2.3
<b>D1</b>		
Mean	31 (21.9/37.1) / 3.6	30.9 (24.4/37.1) / 3.4
Min	30.3 (21.2/36.4) / 3.7	30.2 (23.9/36.5) / 3.3
Max	31.7 (22.5/37.6) / 3.6	31.7 (24.8/37.9) / 3.3
<b>D2</b>		
Mean	30.4 (22.2/35.9) / 3.6	30.3 (23.9/36) / 3.3
Min	29.8 (22/35.3) / 3.5	29.7 (23.6/35.7) / 3.3
Max	30.9 (22.4/36.9) / 3.6	30.8 (24.3/36.6) / 3.3
<b>D3</b>		
Mean	30.5 (22.6/36.8) / 3.6	30.3 (23.7/36.2) / 3.3
Min	30 (22.2/36.4) / 3.6	29.8 (23.3/35.6) / 3.3
Max	31 (22.9/37.3) / 3.6	30.8 (24.2/36.7) / 3.3
<b>D4</b>		
Mean	30.5 (22.5/37) / 3.7	30.3 (23.6/36.2) / 3.4
Min	29.9 (22/36.2) / 3.7	29.6 (23.2/35.1) / 3.3
Max	31.3 (23/37.5) / 3.7	30.9 (24/36.7) / 3.4
<b>D5</b>		
Mean	30.2 (21.9/37.1) / 3.8	30.1 (23.5/36.2) / 3.4
Min	29.3 (21.7/36.2) / 3.7	29 (23.1/34.8) / 3.2
Max	30.9 (22.3/37.6) / 3.8	30.7 (24/36.6) / 3.5
<b>AL</b>		
Mean	31.3 (25.5/36.3) / 2.5	31.4 (25.9/36.2) / 2.2
Min	30.7 (25.2/35.5) / 2.4	30.8 (25.6/35.7) 2.2
Max	32.1 (25.9/37.2) / 2.5	32.1 (26.3/36.8) / 2.2

Angaben in °Celsius. Gemessene Flächen: Dorsalfläche (DA, dorsal area); Finger oder Zehen1-5 (D1-D5); Unterarm oder Unterschenkel (AL, arm / leg). Angaben als MW (Spannweite) / SD. Fehlende Werte: Betroffene Seite: AL mean, min, max (1); Gesunde Seite: D5 mean, in, max (2), AL mean, min, max (2)

## Anhang 2 - Kraftmessung mithilfe der Dynamometrie in Bezug auf die Gruppen 1-3

	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3
Gesunde Seite	24.4 (6.7/39) / 9.7	29 (15/48) / 12.3	28.4 (9.1/57.4) / 13.6
Betroffene Seite	9.3 (0/38) / 10	7.8 (0/15) / 4.8	7.6 (0/30) / 7.8
Differenz betroffene-gesunde Seite (abs.)	16.8 (1.8/30.9) / 8.2	21.1(9.7/41.5) / 13	20.8 (0.8/51) / 12.9
Abweichung betroffener von gesunder Seite (%) <sup>1</sup>	78.2 (4.9/100) / 46	69.8 (39/100) / 20.1	71.4 (6.5/100) / 27.5

Angaben in (kg) als MW (min/max) / SD. <sup>1</sup>mittlere prozentuale Abweichung der betroffenen von der gesunden Seite. 100%iger Kraftverlust lag auch dann vor, wenn aufgrund von Dystonie/starker Schmerzen keine Dynamometrie durchgeführt werden konnte. Fehlende Werte: 8.

## Anhang 3 - Gruppenunterschiede zwischen Gruppe 1 und 3 hinsichtlich Dynamometrie

	Gruppe 1	Gruppe 3	MWU	p
Gesunde Seite	24.4 (6.7/39) / 9.7	28.4 (9.1/57.4) / 13.6	257.0	0.502
Betroffene Seite	9.3 (0/38) / 10	7.6 (0/30) / 7.8	260.0	0.533
Differenz gesunde-betroffene Seite (abs.)	16.8 (1.8/30.9) / 8.2	20.8 (0.8/51) / 12.9	247.0	0.382
Abweichung betroffener von gesunder Seite (%) <sup>1</sup>	78.2 (4.9/100) / 46	71.4 (6.5/100) / 27.5	281.0	0.852

Ergebnisse des Mann-Whitney-U Tests zur Überprüfung von Gruppenunterschieden hinsichtlich der Dynamometrie. Angaben in (kg) als MW (min/max) / SD. <sup>1</sup>mittlere prozentuale Abweichung der betroffenen von der gesunden Seite. 100%iger Kraftverlust lag auch dann vor, wenn aufgrund von Dystonie/starker Schmerzen keine Dynamometrie durchgeführt werden konnte. Fehlende Werte: 8.

## Anhang 4 - Temperaturmessungen mithilfe der ThermoCAM in Bezug auf die Gruppen 1-3

	Gruppe 1 (abnormale Schwellung) (n=25)		Gruppe 2 (abnormale Volumenabnahme) (n=9)		Gruppe 3 (nicht abweichendes Volumen) (n=31)	
	Gesunde Seite	Betroffene Seite	Gesunde Seite	Betroffene Seite	Gesunde Seite	Betroffene Seite
<b><u>DA</u></b>						
<b>MW</b>	30.7	31	29.6	29	32.3	32.3
<b>Min</b>	28.9	29.5	27.8	27.5	30.8	30.5
<b>Max</b>	32	32.5	31	30.6	33.6	33.6
<b><u>D1</u></b>						
<b>MW</b>	30.1	30.5	28.7	28.6	32.2	32.2
<b>Min</b>	29.5	29.8	27.9	28	31.3	31.5
<b>Max</b>	30.9	31.2	29.4	29.1	32.9	32.8
<b><u>D2</u></b>						
<b>MW</b>	29.6	29.7	28.1	27.9	31.4	31.5
<b>Min</b>	29	29.1	27.5	27.5	30.9	30.9
<b>Max</b>	30.1	30.3	28.6	28.3	31.9	32.1
<b><u>D3</u></b>						
<b>MW</b>	29.5	30.4	28.1	28	31.5	31.8
<b>Min</b>	28.9	29.2	27.6	27.5	31	31.3
<b>Max</b>	30.1	30.9	28.6	29.6	30.9	32
<b><u>D4</u></b>						
<b>MW</b>	29.4	29.9	28.1	27.8	31.6	31.8
<b>Min</b>	28.6	29.2	27.4	27.3	31	31.2
<b>Max</b>	30.1	30.6	28.6	28.4	32.2	32.4
<b><u>D5</u></b>						
<b>MW</b>	29.3	29.5	27.9	27.5	30.1	31.2
<b>Min</b>	28.1	28.7	27	26.8	30.2	30.4
<b>Max</b>	30.1	30.2	28.3	28	31.8	32.3
<b><u>AL</u></b>						
<b>MW</b>	30.8	31.2	30.1	29.4	31.7	32.3
<b>Min</b>	30.1	30.4	29.5	28.8	31.7	31.5
<b>Max</b>	31.5	31.9	30.7	30	32.3	32.9

Angaben in °Celsius. Angaben von MW der mittleren, minimalen und maximalen Temperatur der gemessenen Fläche. DA = Dorsalfläche (dorsal area), D1-5 = Finger 1-5, AL = Unterarm/-schenkel (arm/leg). Fehlende Werte: Betroffene Seite: AL MW, Min, Max: 1, Gesunde Seite: D5 und AL MW, Min, Max: 2.



## Anhang 5 - Cut-off Werte für abnormale Schwellung im Vergleich zur kontralateralen Kontroll Extremität

	<b>Frauen</b>	<b>Männer</b>
<b>Obere Extremität</b>	[-6.6% - 6.6%]	[-6.5% - 6.5%]
<b>Untere Extremität</b>	[-2.9% - 2.9%]	[-2.4% - 2.4%]