

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

Mechanismus des sympathisch unterhaltenen Schmerzes bei CRPS
Korrelation zur Expression von alpha-1 Adrenozeptoren in der Haut

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

Vorgelegt von

Cassandra Maria Lemper
aus Koblenz

Mainz, 2020

Wissenschaftlicher Vorstand: Univ.-Prof. Dr.

1. Gutachter: PD Dr. med. habil. Tanja Schlereth

2. Gutachter: Univ.-Prof. Dr. med.

Tag der Promotion: 06.07.2021

Für meine Familie

Inhaltsverzeichnis

| | |
|---|------|
| Inhaltsverzeichnis..... | I |
| Abbildungsverzeichnis..... | V |
| Tabellenverzeichnis..... | VII |
| Abkürzungsverzeichnis | VIII |
| 1 Einleitung..... | 1 |
| 2 Literaturdiskussion..... | 2 |
| 2.1 Komplexes Regionales Schmerzsyndrom (CRPS) | 2 |
| 2.1.1 Epidemiologie und Ätiologie | 2 |
| 2.1.2 Pathophysiologie | 3 |
| 2.1.2.1 Sympathisch unterhaltener Schmerz (SMP)..... | 3 |
| 2.1.2.2 Überschießende Entzündungsreaktion..... | 4 |
| 2.1.2.3 Zentrale Sensibilisierung und Plastizität | 5 |
| 2.1.3 Klinik..... | 6 |
| 2.1.3.1 Schmerz | 6 |
| 2.1.3.2 Sensibilität..... | 6 |
| 2.1.3.3 Motorik | 7 |
| 2.1.3.4 Vegetativum | 7 |
| 2.1.3.5 Trophische Störungen | 7 |
| 2.1.3.6 Störungen der Körperwahrnehmung | 7 |
| 2.1.4 CRPS Severity Score (CSS) | 8 |
| 2.1.5 Diagnose | 8 |

| | | |
|-------|--|----|
| 2.1.6 | Prognose | 9 |
| 2.2 | Quantitative Sensorische Testung (QST)..... | 9 |
| 2.3 | Clonidin und Phenylephrin | 11 |
| 2.4 | Fragestellung | 12 |
| 3 | Material und Methoden | 13 |
| 3.1 | Teilnehmer und Kontrollgruppe | 13 |
| 3.2 | Maßgrößen | 13 |
| 3.3 | Material | 14 |
| 3.3.1 | Chemikalien und Lösungen | 14 |
| 3.3.2 | Verbrauchsmaterialien..... | 14 |
| 3.3.3 | Instrumente und Gerätschaften | 15 |
| 3.4 | Software | 15 |
| 3.5 | Methoden | 15 |
| 3.5.1 | Test der Schmerzverteilung und Temperaturmessung..... | 16 |
| 3.5.2 | Thermische Wahrnehmungs- und Schmerzschwellen, Schmerzempfindung | 17 |
| 3.5.3 | Injektionen | 17 |
| 3.5.4 | Biopsieentnahme und Fixierung | 19 |
| 3.5.5 | Anfärben der Proben und Quantifizierung der α 1-AR in den unterschiedlichen Strukturen | 20 |
| 3.5.6 | Die Kontrollgruppe..... | 22 |
| 3.5.7 | Sammlung der Daten und Kodierung | 22 |
| 3.5.8 | Auswertung und Statistik | 22 |

| | | |
|-------|--|----|
| 4 | Ergebnisse | 24 |
| 4.1 | Demographische Daten | 24 |
| 4.2 | Schmerzanamnese | 26 |
| 4.3 | Symptome | 28 |
| 4.4 | Quantitative Sensorische Testung – Untersuchung | 29 |
| 4.5 | Veränderung der Schmerzempfindung nach Injektion von Clonidin und Phenylephrin | 32 |
| 4.5.1 | Auswirkungen auf den Spontanschmerz | 32 |
| 4.5.2 | Hyperalgesie | 36 |
| 4.5.3 | Bilder der Thermokamera | 42 |
| 4.5.4 | Biopsie und Korrelation zwischen Symptomatik und Alpha 1-Adrenozeptorendichte | 42 |
| 4.6 | Einteilung nach der Reaktion auf die Substanzen | 47 |
| 4.6.1 | Sympathisch vermittelter Schmerz | 47 |
| 4.6.2 | Adrenerge Responder | 48 |
| 5 | Diskussion | 56 |
| 5.1 | Demographie und Symptomatik | 56 |
| 5.2 | Reaktion auf die Injektion von Clonidin und Phenylephrin | 57 |
| 5.3 | Ergebnisse der Biopsien | 59 |
| 5.4 | Korrelation zwischen Injektionen und α 1-AR-Dichte | 59 |
| 5.5 | SMP und adrenerge Responder | 59 |
| 5.6 | Einschränkungen der Studie und Ausblick | 61 |
| 6 | Zusammenfassung | 63 |

| | | |
|---|-----------------|-------------------------------------|
| 7 | Literatur..... | 64 |
| | Danksagung..... | 72 |
| | Lebenslauf..... | Erro! Marcador não definido. |

Abbildungsverzeichnis

| | |
|---|----|
| Abbildung 1 - Thermode..... | 17 |
| Abbildung 2 - Probandin nach Versuch..... | 19 |
| Abbildung 3 - Art des auslösenden Ereignisses. | 24 |
| Abbildung 4 - Regelmäßige Medikation der Probanden. | 26 |
| Abbildung 5 - Veränderung des Schmerzes auf bestimmte Reize. | 27 |
| Abbildung 6 - Schmerzqualität..... | 28 |
| Abbildung 7 - Aktuelle und vorausgegangene Symptome..... | 29 |
| Abbildung 8 - Schmerz vor, während und nach der Injektion von Clonidin am Injektionsort und der Umgebung, bei CRPS..... | 34 |
| Abbildung 9 - Schmerz vor, während und nach der Injektion von Phenylephrin am Injektionsort und der Umgebung, bei CRPS..... | 34 |
| Abbildung 10 - Veränderung des Spontanschmerzes nach der Injektion von Clonidin, Vergleich zwischen CRPS und Kontrollen | 35 |
| Abbildung 11 - Veränderung des Spontanschmerzes nach der Injektion von Phenylephrin, Vergleich zwischen CRPS und Kontrollen | 35 |
| Abbildung 12 - Boxplots Hyperalgesie nach Injektion von Clonidin der AS | 38 |
| Abbildung 13 - Boxplots Hyperalgesie nach Injektion von Clonidin der UAS. | 38 |
| Abbildung 14 - Boxplots Hyperalgesie nach Injektion von Clonidin bei Kontrollen. ... | 39 |
| Abbildung 15 - Boxplots Hyperalgesie nach Injektion von Phenylephrin der AS | 39 |
| Abbildung 16 - Boxplots Hyperalgesie nach Injektion von Phenylephrin der UAS..... | 40 |
| Abbildung 17 - Boxplots Hyperalgesie nach Injektion von Phenylephrin bei Kontrollen. | 40 |
| Abbildung 18 - Anova Messwiederholung | 41 |

| | |
|--|----|
| Abbildung 19 - VP 796 sofort nach Injektion von Clonidin und 7 Minuten später | 42 |
| Abbildung 20 - Graphische Darstellung der Dichte der α 1-AR bei Kontrollen und CRPS mit Boxplots..... | 44 |
| Abbildung 21 - Alter, Dauer der Erkrankung und CSS der Patienten. | 50 |
| Abbildung 22 - Temperaturdifferenz zwischen betroffener und nicht betroffener Seite | 51 |
| Abbildung 23 - Veränderung der Schmerzstärke nach Injektion von Clonidin | 52 |
| Abbildung 24 - Veränderung der Schmerzstärke nach der Injektion von Phenylephrin | 53 |
| Abbildung 25 - Veränderung der Hyperalgesie nach der Injektion von Clonidin und Phenylephrin | 53 |
| Abbildung 26 - Dichte der α 1-AR auf Keratinozyten, Blutgefäßen und Nerven | 55 |

Tabellenverzeichnis

| | |
|--|----|
| Tabelle 1 - CRPS Severity Score | 8 |
| Tabelle 2 - Diagnostische Budapest-Kriterien | 9 |
| Tabelle 3 - Chemikalien und Lösungen | 14 |
| Tabelle 4 - Verbrauchsmaterialien..... | 14 |
| Tabelle 5 - Instrumente und Gerätschaften | 15 |
| Tabelle 6 - Demographische Eigenschaften der Probanden | 24 |
| Tabelle 7 - Eigenschaften der Probanden | 25 |
| Tabelle 8 - Gemessene Temperaturen und Seitendifferenzen..... | 30 |
| Tabelle 9 - Z-Werte der QST-Messungen | 32 |
| Tabelle 11 - Mann-Whitney-U Analyse der Hyperalgesie - CRPS vs. Kontrollen. | 37 |
| Tabelle 12 - Wilcoxon Analyse der Hyperalgesie vor und nach Injektion | 37 |
| Tabelle 13 - Z-Werte der α 1-AR-Dichte bei Patienten und Kontrollen | 43 |
| Tabelle 14 - Unterschiede der α -1-AR-Dichte zwischen AS, UAS und Kontrollen..... | 45 |
| Tabelle 15 - Korrelation zwischen α 1-AR und CRPS | 46 |
| Tabelle 16 - Ergebnisse der QST-Messung. Z-Werte bei Patienten mit <i>phenylephrin-responsive</i> Schmerz und <i>clonidin-responsive</i> Schmerz. | 51 |
| Tabelle 17 - Dichte der α 1-AR bei Patienten mit <i>phenylephrin-responsive</i> Schmerz und <i>clonidin-responsive</i> Schmerz..... | 54 |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|---------------|---|
| α 1-AR | Alpha 1-Adrenozeptor |
| ALL | Dynamisch-mechanische Allodynie |
| AS | Affected Side (betroffene Seite) |
| CaCl | Kalziumchlorid |
| CD | Cluster of Differentiation |
| CGRP | Calcitonin Gene Related Peptide |
| CDT | Kälteempfindungsschwelle |
| CPT | Kälteschmerzschwelle |
| CRPS | Komplexes regionales Schmerzsyndrom |
| CSS | CRPS Severity Score |
| DFNS | Deutscher Forschungsverbund Neuropathischer Schmerz |
| DGN | Deutsche Gesellschaft für Neurologie |
| DMSO | Dimethylsulfoxid |
| DPBS | Dulbecco's Phosphate Buffered Saline |
| ET-1 | Endothelin 1 |
| HLA | Human Leucocyte Antigen |
| HCl | Salzsäure |
| HPT | Hitzeschmerzschwelle |
| IASP | International Association for the Study of Pain |
| IL | Interleukin |
| MDT | Mechanische Detektionsschwelle |
| MgCl | Magnesiumchlorid |
| MMP-9 | Matrix Metalloproteinase 9 |
| MPS | Mechanische Schmerzempfindlichkeit |
| MPT | Mechanische Empfindungsschwelle |
| MRT | Magnetresonanztomographie |
| NaCl | Natriumchlorid |

| | |
|---------------|---|
| NMDA | N-Methyl D-Aspartat |
| NSAID | Nichtsteroidales Antiphlogistikum |
| NRS | Numerische Ratingskala |
| OP | Operation |
| PBS | Phosphat Buffered Saline |
| PGP | Polyklonales Ziegen Proteingenprodukt |
| PHS | Paradoxe Hitzeempfindung |
| PPT | Druckschmerzempfindungsschwelle |
| QST | Quantitative Sensorische Testung |
| ROI | Region of Interest |
| RCT | Randomisierte kontrollierte Studie |
| RNA | Ribonukleinsäure |
| RSD | Sympathische Reflexdystrophie |
| SIP | Sympathetically Independent Pain (Sympathisch unabhängiger Schmerz) |
| SMA | Smooth Muscle Antigen |
| SMP | Sympathetically Maintained Pain (Sympathisch vermittelter Schmerz) |
| SNS | Sympathisches Nervensystem |
| TGFb1 | Tumor Growth Factor b1 |
| TNF- α | Tumor Nekrose Faktor Alpha |
| TSA | Thermal Sensory Analyzer |
| UAS | Unaffected Side (nicht betroffene Seite) |
| VDT | Vibrationsdetektionsschwelle |
| VP | Versuchsperson |
| WDT | Wärmeempfindungsschwelle |
| WUR | Wind Up-Ratio |
| Z.n. | Zustand nach |
| ZVK | Zentraler Venenkatheter |

1 Einleitung

Das komplexe regionale Schmerzsyndrom (englisch: *complex regional pain syndrom*, CRPS) ist eine chronische Schmerzerkrankung, die meist infolge von Traumata, wie Frakturen oder Operationen, entsteht. Sie führt zu chronischen Schmerzen, welche mehrheitlich als stechende oder brennende Tiefenschmerzen beschrieben werden. Weitere Symptome sind Bewegungseinschränkungen im betroffenen Körperteil sowie autonome und trophische Veränderungen der Haut, wie beispielsweise Ödeme, Temperaturasymmetrie und verändertes Nagel- und Haarwachstum [9, 19, 20]. Die genaue Entstehung der Erkrankung ist noch nicht in allen Aspekten geklärt und es gibt unterschiedliche Ansätze, den Pathomechanismus zu erklären. Aktuell wird von einer Interaktion verschiedener Mechanismen ausgegangen: einem Zusammenspiel aus lokaler Entzündungsreaktion, Beteiligung des sympathischen Nervensystems [70] und zentraler Sensibilisierung und Reorganisation [50].

Die Beteiligung des sympathischen Nervensystems (SNS) wird aus folgenden Gründen vermutet: Die Applikation von Substanzen, die den Sympathikustonus erhöhen, verstärken die Schmerzen im betroffenen Körperteil [2, 53, 75], während Substanzen oder Maßnahmen, die den (lokalen) Sympathikustonus senken, diese Schmerzen lindern können. Bei Letzteren kann es sich um Sympathikusblockaden [68, 81] oder die Applikation von Clonidin [17] handeln. Bei anderen Studien wurde eine vermehrte Anzahl von Alpha 1-Adrenozeptoren ($\alpha 1$ -AR) in der Haut von an CRPS erkrankten Patienten nachgewiesen [23]. Es wird angenommen, dass nur ein Teil der Patienten mit CRPS unter sympathisch vermitteltem Schmerz leidet, da nicht alle Patienten mit Schmerzminderung auf eine Sympathikusblockade, mit einer Schmerzzunahme nach der Injektion von Sympathikustonus-steigernden Substanzen reagieren oder eine erhöhte Expression von $\alpha 1$ -AR vorweisen.

Ziel dieser Arbeit ist es, zu prüfen, ob Patienten, die an einer sympathisch vermittelten Form des Schmerzes leiden, eine erhöhte Expression von $\alpha 1$ -AR in der Haut aufweisen.

Zur besseren Verständlichkeit wird in dieser Arbeit absichtlich auf Geschlechtsangaben verzichtet und die männliche Form verwendet.

2 Literaturdiskussion

2.1 Komplexes Regionales Schmerzsyndrom (CRPS)

CRPS ist ein seltenes neuropathisches Schmerzsyndrom, bei dem es nach einem auslösenden Ereignis zu Schmerzen, Ödem, motorischen, vegetativen und trophischen Störungen der betroffenen distalen Extremität kommt. Es gibt zwei Typen: bei CRPS II liegt eine elektrophysiologisch nachweisbare Schädigung eines Nerven vor, bei CRPS I fehlt diese [74]. Weiterhin kann zwischen warmem und kaltem CRPS unterschieden werden [78].

2.1.1 Epidemiologie und Ätiologie

CRPS hat eine Inzidenz von 5,46 - 26,2 pro 100.000 / Jahr und tritt vermehrt bei Frauen (Frauen : Männer = 3,4 - 4:1) auf. Am häufigsten erkranken Menschen zwischen 40 und 70 Jahren. Die obere Extremität ist vermehrt betroffen, meist infolge einer Fraktur (44 - 46%) [20, 64, 66, 78]. Bei circa 10% der Fälle kann kein auslösendes Ereignis bestimmt werden [64].

Weshalb bei manchen Menschen ein Trauma zu CRPS führt und bei anderen nicht, ist bisher nicht abschließend geklärt. Pons et al. haben 2015 mittels einer ausführlichen Literaturanalyse mehrere Risikofaktoren erhoben. Als starke Risikofaktoren gelten demnach weibliches Geschlecht, insbesondere postmenopausal, distale Radiusfraktur und eine Dislokation oder intraartikuläre Fraktur des Sprunggelenkes. Sehr starker Schmerz in der Frühphase nach dem Ereignis könnte ein starker Risikofaktor sein. Psychosoziale Aspekte, wie eine ängstliche Persönlichkeitsstörung, etc., stellen eher schwache Risikofaktoren dar [56]. Patienten mit CRPS weisen eine erhöhte Inzidenz von Posttraumatischer Belastungsstörung auf [72]. Unter anderem könnte genetische Prädisposition eine Rolle spielen, wurde doch eine signifikante Assoziation von CRPS mit Dystonie zu den Humanen Leukozyten-Antigenen HLA-B62- und HLA-DQ8-Allelen beobachtet [63]. Jin et al. entdeckten bei einer genomweiten Analyse eine vermehrte Expression der Matrix Metalloprotease 9 (MMP-9) RNA im Blut, welche mit Schmerzentwicklung zusammenhängen könnte [38].

2.1.2 Pathophysiologie

CRPS kann wenige Wochen nach dem auslösenden Ereignis einsetzen. Die Mechanismen, welche diese Entwicklung begünstigen, scheinen multifaktorieller Genese zu sein und auf einem Zusammenspiel zwischen peripherem und zentralem Nervensystem zu beruhen.

2.1.2.1 Sympathisch unterhaltener Schmerz (SMP)

Normalerweise sind die Aufgaben des Sympathikus klar definiert. Der Begriff „*fight or flight*“ fasst diese Funktionen passend zusammen. Die Katecholamine Noradrenalin (Synonym: Norepinephrin) und Adrenalin (Synonym: Epinephrin), als wichtigste periphere Botenstoffe, aktivieren in unterschiedlichem Ausmaß Alpha- und Beta-Adrenozeptoren (α 1-, α 2-, β 1-, β 2-, β 3-AR) und ermöglichen so dem Organismus, sich auf eine Flucht- oder Kampfhandlung vorzubereiten. Das unterschiedliche Ausmaß der Aktivierung liegt zum einen an der speziellen Sensibilität der Adrenozeptoren (Noradrenalin wirkt stärker als Adrenalin auf β 1-AR, Adrenalin stärker als Noradrenalin auf α 2- und β 2-AR und beide etwa gleich stark auf α 1- und β 3-AR) und zum anderen an der, je nach Gewebe, ungleichmäßigen Verteilung der einzelnen Rezeptoren. Ein zentral vermittelter erhöhter Sympathikustonus führt zu einer erhöhten Herzfrequenz und Inotropie. Des Weiteren zeigen sich eine erhöhte Durchblutung in der arbeitenden Skelettmuskulatur, im Herzen, im Gehirn und in der Haut sowie eine Vasokonstriktion im restlichen Organismus. Die Muskulatur in den Bronchien erschlafft, um die Atmung zu erleichtern. Im Auge stellt sich eine Mydriasis ein, die den Blick in die Ferne schärft. Die Bereitstellung von Glukose ist erhöht und cholinerg vermittelt werden die Schweißdrüsen aktiviert. Im Magendarmtrakt nimmt die Motilität ab und die Sphinktere kontrahieren sich. Dies sind die physiologischen Aufgaben des Sympathikus [71].

Das sympathische Nervensystem scheint eine wichtige Rolle bei der Pathophysiologie des CRPS zu spielen. Hinweise hierfür sind der schmerzlindernde Effekt von Sympathikusblockaden [13, 46, 68, 81] sowie die mit Schmerzen verbundene intrakutane Injektion von α 1-AR-Agonisten bei an CRPS-erkrankten Personen [2, 75].

Da die topische Applikation von α 2-AR-Agonisten den Schmerz bei Patienten mit sympathisch unterhaltenem Schmerz (SMP) lindern kann [17], besteht ein Ansatz in der Quantifizierung der Expression von Adrenozeptoren. Der Nachweis erhöhter α 1-

AR-Dichte bei geschädigten dorsalen Nervenwurzeln von Mäusen [65] und in der Epidermis von Patienten mit CRPS [23] gelang zunächst mit Hilfe autoradiographischer Verfahren, die keine genaue Lokalisation zuließen. Mit neuen immunhistochemischen Techniken ist es möglich, α 1-AR präzise in dorsalen Spinalganglien sowie in sensorischen Nervenfasern, Keratinozyten, Blutgefäßen und Schweißdrüsen in der Haut gesunder Mäuse nachzuweisen. Auf sympathischen Fasern der Dermis gelang dies jedoch nicht [18]. Bei Menschen mit CRPS konnte eine erhöhte Dichte an α 1-AR in der Epidermis und an Nerven der retikulären Dermis an der betroffenen und nicht betroffenen Extremität nachgewiesen werden, die, mit Ausnahme der Dichte an den Nerven, mit einer erhöhten Schmerzintensität assoziiert waren [26].

Welcher Mechanismus liegt hinter der lokalen Sympathikuswirkung? Bei akutem CRPS (Dauer < 3 Monaten) ist die Anzahl der proliferierenden Keratinozyten in der Haut signifikant erhöht [7]. Undifferenzierte Keratinozyten [67] und Antigenpräsentierende Zellen produzieren vermehrt Katecholamine, beispielsweise Noradrenalin [40, 48].

Ein weiterer Hinweis auf eine sympathische Genese besteht aus dem Nachweis von aktivierenden Autoantikörpern gegen α 1-AR bei Patienten mit langanhaltendem CRPS [24].

2.1.2.2 Überschießende Entzündungsreaktion

Die klassischen lokalen Entzündungszeichen sind *Rubor*, *Calor*, *Dolor*, *Tumor* und *Functio Laesa*. Sie sind Ausdruck einer physiologischen Reaktion des Organismus auf einen schädlichen Reiz und werden durch Zytokine sowie zahlreiche Zellen, hauptsächlich Leukozyten und Gewebsmakrophagen, vermittelt [71]. Diese Entzündungszeichen sind in unterschiedlicher Ausprägung bei praktisch allen CRPS Patienten vorhanden [9, 19, 78].

Bei Untersuchungen der systemischen Entzündungsmediatoren im Serum wurden erhöhte Werte von TNF- α [36, 52] und Osteoprotegerin [41] gemessen. Patienten mit CRPS hatten zwar eine normale Anzahl von Monozyten im Blut, jedoch war die Anzahl der CD14+CD18+ Monozyten signifikant erhöht. Bei diesen Patienten wurden zudem verringerte Spiegel von anti-inflammatorischem Interleukin-10 (IL-10) festgestellt [60]. Weitere Entzündungsmediatoren, die vermehrt im Serum von CRPS-Patienten

nachgewiesen wurden, sind Bradikinin, IL-2, IL-12 und Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP) [11, 12, 69, 76]. Verringerte Werte wurden für IL-10 und TGF β 1 gemessen [76]. Nach erfolgreicher Therapie sind die meisten Entzündungsmediatoren wieder auf normales Niveau gesunken [11, 45].

Birklein et al. untersuchten 2014 55 Biopsien von an CRPS erkrankten Personen und konnten eine erhöhte Anzahl von Keratinozyten sowie eine erhöhte Dicke der Epidermis in der akuten Phase und eine verminderte Dicke in der chronischen Phase messen [7]. Außerdem wurden eine vermehrte Anfärbung von TNF- α nachgewiesen [52], eine vermehrte Expression von IL-6 und eine signifikant erhöhte Anzahl von Tryptase-positiven Mastzellen [7]. Undifferenzierte Keratinozyten und Antigenpräsentierende Zellen produzieren vermehrt Noradrenalin [40, 48]. In einer Studie wurde die Flüssigkeit in Blasen untersucht, welche über CRPS-betroffenem Gebiet künstlich induziert wurden. In dieser Flüssigkeit ließen sich erhöhte Spiegel von Endothelin-1 (ET-1), TNF- α und IL-6 im Vergleich zur Gegenseite messen [30].

2.1.2.3 Zentrale Sensibilisierung und Plastizität

Es gibt starke Hinweise, dass CRPS zu einer zentralen Sensibilisierung und morphologischen Veränderung im Gehirn führt. Begründet wird diese Annahme durch Experimente, die eine vermehrte Aktivität im betroffenen Gehirnareal im Vergleich zur kontralateralen Seite oder als Antwort auf einen Reiz nachweisen konnten. Es wurde eine veränderte kortikale Repräsentation der betroffenen Extremität im sensiblen und motorischen Kortex im Vergleich zur kontralateralen Seite und zu Kontrollpersonen nachgewiesen. Diese Beobachtungen der kortikalen Reorganisation könnten die Folge der erhöhten Schmerzempfindlichkeit und der eingeschränkten Nutzung der betroffenen Extremität abbilden [3, 43, 49, 50, 77]. Unterstrichen werden diese Erkenntnisse durch den Nachweis, dass sich diese Veränderungen nach erfolgreicher Therapie zurückbilden [51, 55]. Weiterhin wurde eine signifikante Vermehrung des Volumens der grauen Hirnmasse im linken dorsalen Putamen und im Hypothalamus sowie eine Verminderung im cingulären Kortex gegenüber gesunden Kontrollpersonen, in der T1-gewichteten MRT-Aufnahme festgestellt [4].

2.1.3 Klinik

Die Klinik des CRPS ist sehr facettenreich und ändert sich häufig im Laufe der Erkrankung. Es gibt verschiedene Ansätze, CRPS in Gruppen oder Stadien zu unterteilen, bis jetzt hat sich jedoch, mit Ausnahme der Einteilung aufgrund des Vorliegens einer Nervenläsion [33], noch keine abschließend durchgesetzt.

Bekannt ist die Einteilung in drei fortschreitende Stadien [14], die jedoch in späteren Untersuchungen nicht bestätigt werden konnte [15, 78], wenngleich ein fluktuierender Verlauf mit sich verändernden Symptomen durchaus bekannt ist [9, 19]. Häufiger verwendet und akzeptiert ist eine Einteilung, welche auf der Differenzierung zwischen primär warmem und primär kaltem CRPS beruht. Bei Erstgenannter zeigt sich hauptsächlich eine Rötung und Erwärmung der Haut sowie eine Schwäche in der Muskulatur. Letztere geht mit Zyanose, Sensibilitätsverlust und Dystonie einher. Oftmals geht ein warmes CRPS später in ein kaltes CRPS über [16, 25, 78]. Häufig wird auch von Früh- und Spätsymptomen gesprochen, wobei die Frühphase meist die ersten 2-3 Monate betrifft und die Spätphase, je nach Studie, zwischen dem 4. und 12. Monat beginnt. [9, 19, 78].

2.1.3.1 Schmerz

Schmerz ist das definierende Symptom dieser Erkrankung. Die Intensität und die Dauer des Schmerzes bei CRPS stehen in keinem Verhältnis zum auslösenden Ereignis. Der Schmerz und andere Symptome sind nicht auf ein einziges Nerventerritorium beschränkt und halten sich nicht an die Grenzen einzelner Dermatome. Dieser Schmerz wird häufig als brennend, dumpf oder reißend empfunden und kann durch Bewegung, Herabhängen der Extremität oder Temperaturänderungen verstärkt oder ausgelöst werden. Er sitzt meist tief und ist anhaltender Natur [9, 19, 78].

2.1.3.2 Sensibilität

Allodynie bedeutet, dass ein normalerweise nicht schmerzhafter Reiz als Schmerz wahrgenommen wird. Hyperalgesie bezeichnet ein verstärktes Schmerzempfinden auf einen schmerzhaften Reiz, während bei Hypalgesie das Schmerzempfinden vermindert ist. Hyper- und Hypästhesie benennen ein vermehrtes, beziehungsweise verringertes Gespür für Berührung [37].

Diese Veränderungen der Sensibilität sind häufige Symptome, welche besonders bei langanhaltendem CRPS auftreten [9, 19]. Sie sind meist strumpf- oder handschuhförmig verteilt [9].

2.1.3.3 Motorik

Störungen der Motorik nehmen häufig im Verlauf der Erkrankung zu. Die Bewegungen sind oftmals eingeschränkt. Ursächlich sind Schmerzen, Ödeme, Schwäche oder Folgen der Immobilisierung [9, 19, 42]. Seltener Symptome sind Dystonien, Myoklonien und Tremor [78].

2.1.3.4 Vegetativum

Die häufigsten autonomen Veränderungen bei CRPS sind Temperaturasymmetrie, Ödeme und Veränderung der Hautfarbe, wobei diese häufig von der Dauer der Erkrankung abhängen. Hervorgerufen werden diese Zeichen durch die zugrundeliegende neurogene Entzündung und durch Veränderungen der Vasomotorik sowie der Sudomotorik [19]. Im Anfangsstadium zeigt sich die Haut der betroffenen Extremität meistens wärmer, röter und ödematöser als die nichtbetroffene Extremität. Im Verlauf der Erkrankung treten eine eher zyanotische Verfärbung, eine Abnahme der Hauttemperatur und ein Rückgang des Ödems in den Vordergrund. Eine Hyper- oder Hypohidrose ist möglich [9, 19].

2.1.3.5 Trophische Störungen

Häufig treten trophische Veränderungen von Haaren, Haut und Nägeln auf. Es besteht eine Neigung zu vermehrtem oder vermindertem Haarwuchs an dem betroffenen Körperteil. Die Haut kann verfärbt, schuppig, fleckig, glänzend, pigmentiert oder rissig erscheinen. Die Nägel mögen vermehrtes oder vermindertes Wachstum aufweisen sowie brüchig sein [9, 19, 27].

2.1.3.6 Störungen der Körperwahrnehmung

Bei Patienten mit CRPS kann es zu Störungen der Körperwahrnehmung kommen. Das betroffene Körperteil wird oft als Fremd empfunden (Neglect-artiges Empfinden) oder er wird als größer empfunden als es wirklich ist [28, 54, 58, 79].

2.1.4 CRPS Severity Score (CSS)

In vielen Studien bedienen sich die Forscher eigener Schweregradskalen die einen Vergleich mit anderen Studien erschweren. Harden et al. haben 2010 eine Schweregradskala mit hoher Spezifität ($p < 0.001$) und Sensibilität ($p < 0.05$) erstellt, welche 2017 überarbeitet wurde. Sie beruht auf der Angabe klinischer Symptome seitens der Patienten und dem Vorliegen klinischer Zeichen im Moment der Untersuchung. Jedes Symptom oder Zeichen, welches vorlag oder vorliegt bedeutet einen Punkt auf der CSS. Die Gesamtsumme entspricht dem CSS, der maximal 16 betragen kann [31, 34]

| CRPS Severity Score [34] | |
|--|----------------------------|
| Patient berichtet über: | Untersucher stellt fest: |
| Anhaltender, unverhältnismäßiger Schmerz | Hyperalgesie auf Pin-prick |
| Allodynie oder Hyperalgesie | Allodynie |
| Asymmetrie der Temperatur | Asymmetrie der Temperatur |
| Asymmetrie der Hautfarbe | Asymmetrie der Hautfarbe |
| Asymmetrie beim Schwitzen | Asymmetrie beim Schwitzen |
| Asymmetrisches Ödem | Asymmetrisches Ödem |
| Trophische Veränderungen | Trophische Veränderungen |
| Motorische Veränderungen | Motorische Veränderungen |

Tabelle 1 - CRPS Severity Score

Die einheitliche Einteilung der Schweregrade von CRPS hat den Vorteil, dass Studiensubjekte besser miteinander verglichen werden können und dass bei Patienten der individuelle Therapieerfolg quantifiziert werden kann.

2.1.5 Diagnose

Die Diagnose eines CRPS ist klinisch und die Diagnosekriterien haben sich über die Jahre hinweg verändert. Aktuell sind die sogenannten Budapest-Kriterien der IASP das am häufigsten genutzte, diagnostische, Instrument.

| Budapest Kriterien [32] |
|---|
| 1- Anhaltender Schmerz, der nicht im Verhältnis zur Anfangsverletzung steht |
| 2- Mindestens ein Symptom aus drei oder vier der folgenden Kategorien in der Vorgeschichte: <ul style="list-style-type: none">a. Sensorisch: Hyperalgesie, Allodynieb. Vasomotorisch: Asymmetrie der Hauttemperatur oder –Farbe, Veränderung der Hautfarbe |

-
- c. Sudomotorisch/Ödeme: Asymmetrie oder Veränderung im Schwitzen, Ödem
 - d. Motorisch/trophisch: Reduzierte Beweglichkeit oder motorische Dysfunktion (Schwäche, Tremor, Dystonie), Veränderung von Haar- oder Nagelwachstum oder der Haut

3- Zum Zeitpunkt der Untersuchung muss mindestens ein Symptom aus zwei der vier folgenden Kategorien vorliegen:

- a. Sensorisch: Hyperalgesie auf spitze Reize (auf Pinprick), Allodynie (auf leichte Berührung, tiefer Druck und/oder Bewegung)
- b. Vasomotorisch: Asymmetrie der Hauttemperatur oder –Farbe, Veränderung der Hautfarbe
- c. Sudomotorisch/Ödem: Asymmetrie oder Veränderung im Schwitzen, Ödem
- d. Motorisch/trophisch: Reduzierte Beweglichkeit oder motorische Dysfunktion (Schwäche, Tremor, Dystonie), Veränderung von Haar- oder Nagelwachstum oder der Haut

4- Eine andere Erkrankung erklärt die Symptomatik nicht hinreichend

Tabelle 2 - Diagnostische Budapest-Kriterien

Im Zweifelsfall hilft Zusatzdiagnostik. Sensitiv, jedoch nicht sehr spezifisch ist die mehrfache oder anhaltende Messung einer Temperaturdifferenz $>1-2^{\circ}\text{C}$ zwischen der betroffenen und der nicht betroffenen Seite [44]. Spezifischer (75-100%) und sensitiver (69%) ist der Nachweis von vermehrter ^{99}Tc -Methyl Diphosphat-Aufnahme in den Fingergelenken II-IV in der 3-Phasen-Szintigraphie bei akutem CRPS, in späten Aufnahmen [41, 80]. Fleckförmige osteoporotische Veränderungen können in der Röntgenaufnahme darstellbar sein [10].

2.1.6 Prognose

Eine Prognose für den Verlauf von CRPS ist schwer zu stellen. Bis zu drei Viertel aller Patienten erfahren eine spontane, deutliche Besserung, insbesondere bei milden Verläufen [66]. Prospektive Studien ergaben, dass Schmerzen, Schwellung, Hautverfärbung und Temperaturveränderungen in den ersten 6 – 13 Monaten stark zurückgehen, während funktionelle Beschwerden wie Steifigkeit, Bewegungseinschränkung und Schwäche meist über ein Jahr bestehen bleiben. Schmerzen und Gliederdysfunktion können noch viele Jahre nach der Diagnose bestehen, meistens sind es jedoch milde Symptome [6].

2.2 Quantitative Sensorische Testung (QST)

Bei der QST handelt es sich um Tests, die die verschiedenen somatosensorischen Qualitäten quantitativ bewerten. Getestet werden üblicherweise: thermische- und

mechanische Detektions- und Schmerzschwellen, Verlust und Gewinn von Sensorik sowie Schmerzsensibilität [62]. Mangels einheitlicher Vorgehensweisen haben Rolke et al. im Auftrag des Deutschen Forschungsverbundes Neuropathischen Schmerzes (DFNS) ein Protokoll verfasst. Dieses ermöglicht es, innerhalb einer Stunde, eine umfassende Bestandsaufnahme des sensorischen Status eines Patienten zu erstellen. Die einzelnen Untersuchungen des Protokolls werden im Folgenden dargestellt [62].

Mithilfe einer Thermode werden zunächst Kalt- und Wärmeempfindungsschwellen (CDT, WDT), Kälte- und Hitzeschmerzschwellen (CPT, HPT) und paradoxe Hitzeempfindung (PHS) bestimmt. Zur Bestimmung der PHS wird der Proband abwechselnd drei kalten und drei warmen Reizen ausgesetzt [62].

Im nächsten Schritt wird die mechanische Empfindungsschwelle (MDT) mittels von Frey-Haaren (0.25 - 512 mN) bestimmt. Dabei werden durch insgesamt zehn Stimulationsserien in abwechselnd aufsteigender und absteigender Folge die individuelle MDT bestimmt [5]. Zur Bestimmung der mechanischen Schmerzempfindungsschwelle (MPT) wird ein Pinprick Set (8 - 512 mN) verwendet und nach demselben Prinzip wie zur Ermittlung der MDT verfahren [61]. Die mechanische Schmerzempfindlichkeit (MPS) wird mithilfe desselben Pinprick-Sets ermittelt. Die Probanden werden aufgefordert den durch den Pinprick verursachten Reiz mittels der numerischen Ratingskala (NRS) mit Werten zwischen 0 (kein Schmerz) und 100 (schlimmster vorstellbarer Schmerz) zu bewerten [61]. Bei dynamisch-mechanischer Allodynie (ALL) wird ein normalerweise harmloser Reiz als schmerzhaft empfunden. Bei diesem QST-Protokoll werden ein Pinsel, ein Wattestäbchen und ein Wattebausch verwendet [61]. Zur Ermittlung des Wind-up Ratio (WUR) wird ein Pinprick verwendet (128 mN für Gesicht, 256 mN für Hand und Fuß) und der Schmerzreiz nach einem Stimulus sowie nach zehn Stimuli mittels der NRS bestimmt und der WUR erstellt [61]. Die Vibrationsempfindungsschwelle (VDT) wird durch das Verschwinden des, durch eine Stimmgabel auf einen knöchernen Vorsprung hervorgerufenen, Stimulus definiert [61]. Zur Bestimmung der Druckschmerzschwelle (PPT) wird mittels Handalgometer ein Druck auf den Muskelbauch des M. masseter, den Daumenballen sowie am Spann erzeugt und die Schmerzschwelle ermittelt [61].

Bei der Erstellung dieses Protokolls wurden die Befunde von 180 gesunden Probanden erhoben und eine Tabelle mit Referenzwerten erstellt [61].

Um diese Daten zwischen den Geschlechtern und verschiedenen Altersgruppen vergleichen zu können, wird der sogenannte Z-Wert ermittelt. Dafür wird die Differenz zwischen dem (mittleren) erreichten Wert des Patienten (*valuePatient*) und dem der Kontrollgruppe (*meanControls*) errechnet und durch die Standardabweichung der Kontrollgruppe (*SDControls*) geteilt. Dazu wurde von Rolke et al. folgende Formel verwendet [61]:

$$Z = (valuePatient - meanControls) / SDControls$$

2.3 Clonidin und Phenylephrin

In dieser Studie wurden die beiden Sympathomimetika Clonidin und Phenylephrin eingesetzt.

Clonidin aktiviert α_2 -AR [1] und vermindert durch einen negativen Rückkopplungsmechanismus die Ausschüttung von Noradrenalin. Dies führt zu einer Verringerung der Sympathikusaktivität [71]. Gemäß der Annahme, dass die Schmerzen bei CRPS eine sympathische Komponente haben, sollte die Applikation dieser Substanz den Schmerz verringern. Clonidin wurde bereits in Studien bei CRPS eingesetzt. Einige Beispiele der Wirkung von Clonidin bei potenziell sympathisch vermittelten Schmerzen werden im Folgenden veranschaulicht. Reuben und Sklar gelang es 2002 bei 7 Patienten mit CRPS im Knie, durch die intravenöse regionale Anästhesie mit Clonidin, eine temporäre Schmerzfreiheit (5/7) oder eine Reduktion (2/7) der Schmerzintensität zu erzielen. Zuvor hatten sie Patienten ausgewählt, welche auf eine lumbale Sympathikusblockade mit einer Schmerzreduzierung >75% reagierten [59]. Rauck et al. untersuchten 2015 die Wirkung der intrathekalen Gabe von Clonidin im Vergleich zu Adenosin an 20 Patienten mit CRPS. Beide Substanzen verringerten die Schmerzempfindung und Hyperalgesie in signifikantem Ausmaß [57]. Ein anderes Beispiel der Clonidin-Anwendung sind transdermale Pflaster, die bei 4 von 6 getesteten Patienten mit SMP zu einer Reduktion der Hyperalgesie führten [17]. Phenylephrin wirkt agonistisch zu Noradrenalin an α_1 -AR [1] und vermittelt somit eine aktivierende sympathische Wirkung. Die schmerzsteigernde Wirkung von α_1 -AR-Agonisten bei Patienten mit SMP wurde bereits im Kapitel 2.1.3.1 Pathophysiologie

des sympathisch unterhaltenen Schmerzes, behandelt. Davis et al. sowie Mailis-Gagnon & Bennet wiesen denselben Effekt mit Phenylephrin nach [17, 53].

Bei gesunden Kontrollpersonen sowie auf der kontralateralen Seite bei CRPS-Patienten führt eine intradermale Injektion von Norepinephrin nicht zu einer anhaltenden Schmerzempfindung [2].

2.4 Fragestellung

Vorherige Versuche haben einen Zusammenhang zwischen CRPS und einer erhöhten Dichte von α 1-AR in der Haut nachgewiesen [23, 26]. Das Ziel dieser Studie ist es, einen möglichen Zusammenhang zwischen sympathisch unterhaltenem Schmerz und der Expression von α 1-AR zu untersuchen.

Die Untersuchung fand im Rahmen einer multizentrischen Studie statt, unter Mitwirkung von Professor Peter Drummond, *Murdoch University*, Perth, Australien.

3 Material und Methoden

3.1 Teilnehmer und Kontrollgruppe

Teilnehmer der Studie waren 19 erwachsene Patienten mit der Diagnose CRPS nach den IASP Budapest-Kriterien [32]. Sie wurden telefonisch oder persönlich während oder nach der ambulanten Vorstellung in der CRPS-Sprechstunde der Schmerzambulanz der Klinik und Poliklinik für Neurologie der Universitätsmedizin Mainz rekrutiert.

Als Exklusionskriterien für Teilnehmer dieser Studie galten:

- 1- Alter unter 18 Jahre,
- 2- Eine zweite chronische Schmerzerkrankung oder eine psychiatrische Komorbidität, welche die Schmerzeinschätzung beeinträchtigen könnten,
- 3- Schmerzen in beiden Händen oder Füßen.

Die Kontrollgruppe ($n=15$) bestand aus Familienangehörigen und aus per Aushang rekrutierten Freiwilligen. Es wurde versucht, überwiegend Kontrollpersonen zu rekrutieren, die den demographischen Eigenschaften der Versuchsteilnehmer entsprachen.

Alle Patienten wurden vor dem Beginn der Versuche aufgeklärt und haben ihre schriftliche Zustimmung abgegeben. Diese Studie wurde von der zuständigen Ethikkommission genehmigt.

3.2 Maßgrößen

Es wurde eine verbale numerische Schmerzempfindungsskala, die sogenannte Numerische Ratingskala (NRS) verwendet, um die empfundenen Schmerzintensität in Zahlen zwischen 0 (nicht schmerzhaft) und 10 (stärkste vorstellbare Schmerzempfindung) zu klassifizieren. Die anderen Intensitäten waren: 1 (beginnende Schmerzwahrnehmung), 2 (milde Schmerzempfindung), 3 (leichte Schmerzempfindung), 4 (leichte bis mittlere Schmerzempfindung), 5 (mittlere Schmerzempfindung), 6 (mittlere bis starke Schmerzempfindung), 7 (starke Schmerzempfindung), 8 (starke bis extreme Schmerzempfindung) und 9 (extreme Schmerzempfindung).

3.3 Material

3.3.1 Chemikalien und Lösungen

| Chemikalien und Lösungen | |
|---|--|
| 1. Allgemein | a. Alkoholisches Hautantiseptikum, octaniderm® |
| 2. Für die Versuche und Biopsieentnahme | a. Clonidinhydrochlorid 0,15mg/Ampulle Injektionslösung, Ratiopharm |
| | b. Phenylephrin HCl, USP 10 mg/mL Injektionslösung, West Ward |
| | c. Natriumchlorid 0,9% Isotone Kochsalz-Lösung, Braun |
| | d. Lidocainhydrochlorid 2% Injektionslösung 5 mL |
| 3. Zum Fixieren der Biopsie | a. Destilliertes Wasser, gibco® by life technologies™ |
| | b. DPBS x 1 Dulbecco's Phosphate Buffered Saline ([-]CaCl, [-]MgCl), gibco® by life technologies™ |
| | c. Ethanol 96% vergällt mit Methylethylketon, Martin und Werner Mundo OHG |
| | d. Zamboni (Phosphate-buffered 4% Paraformaldehyd mit Pikrinsäure), FD NeuroTechnologies, Inc. Columbia, MD, USA |

Tabelle 3 - Chemikalien und Lösungen

3.3.2 Verbrauchsmaterialien

| 4. Verbrauchsmaterialien | |
|--------------------------|---|
| | a. Zellstofftupfer 5 x 4 cm |
| | b. Einmalhandschuhe, sempercare® |
| | c. Sterile Handschuhe, Sempermedsupreme |
| | d. Insulinspritze 2mL, Braun |
| | e. Spritze 5mL, Braun |
| | f. Einmal-Injektionskanüle 0,45 x 25 mm 26Gx1", Braun |
| | g. Biopsiestanze 3mm, Biopsy Punch, Stiefel |
| | h. Einmal-Pinzette, centramed |
| | i. Fadentrennmesser 11, AsidBonz |
| | j. Wundverband, Leukomed |
| | k. Schlinggastupfer 20 x 20 cm, Fuhrmann® |
| | l. SteriStrip™1/4in x 1½in 6mm x 38mm |
| | m. Probenbecher 100mL mit Schraubverschluss, Sarstedt |
| | n. Einbettkassete, Sakura |

Tabelle 4 - Verbrauchsmaterialien

3.3.3 Instrumente und Gerätschaften

| 5. Instrumente und Gerätschaften |
|--|
| a. Handalgometer FDN 200, 20 Kg x 200 g, Force dial Wagner |
| b. Pinprick 256 nM |
| c. von Frey Haar 64 nM, MARSTOCK nerv test |
| d. Pinsel Nr. 6, Sensel ob |
| e. Maßband, Folienstifte |
| f. Thermokamera, ThermoCAM™E300 |
| g. Infrarot Thermometer, Infrared Thermometer 561, Fluke® |
| h. Digitalkamera, Kodak EasyShare C613 |
| i. TSA – Gerät, TSA II, NeuroSensory Analyzer, Medoc |
| j. Plattformschüttler Mixer, Rotamax 120 Heidolph |
| k. Einbettautomat, Sakura Tissue Tek VIP 5 |

Tabelle 5 - Instrumente und Gerätschaften

3.4 Software

Um die Durchmesser und die Flächen der Schmerzausbreitung nach den Injektionen zu messen, wurde das Programm „KLONK Image Measurement Trial“, Version 15.1.2.1, verwendet.

Die statistische Berechnung wurde mit dem Programm IBM® SPSS® Statistics Version 23.0.0.0 32-Bit- Version durchgeführt.

Die Graphen wurden mit Microsoft Office 365 ProPlus Version 1710, IBM® SPSS® Statistics Version 23.0.0.0 32-Bit- Version und SigmaPlot for Windows Version 13.0 erstellt.

3.5 Methoden

Die Versuchsteilnehmer wurden zu zwei Untersuchungen an zwei unterschiedlichen Tagen einbestellt. Bei 4 Patienten, die zu weit entfernt lebten und über 1 Stunde für die Anfahrt benötigten, wurden beide Versuche an einem Tag durchgeführt. In diesen Fällen wurden die Versuche mit einem Mindestabstand von 4 Stunden, mit Ausnahme von Versuchsperson Nr. 802 (2 Stunden), durchgeführt.

Am ersten Termin wurden die Versuchsteilnehmer empfangen und in den Untersuchungsraum gebracht. Dort erhielten sie Informationen über den Versuchsablauf und die Aufklärungsunterlagen. Nach erfolgter Zustimmung begann

die Befragung über ihren aktuellen Gesundheitszustand sowie zu den Ein- und Ausschlusskriterien. Wenn die Teilnehmer für die Studie geeignet waren, wurden sie über die Vorgeschichte ihrer Verletzung, die Verteilung des Spontanschmerzes, das Antwortverhalten (Verteilung, Beschreibung und Andauern) des Schmerzes auf bestimmte Stimuli sowie deren vorherige und aktuelle Symptome befragt. Es wurde das betroffene und das nicht betroffene Körperteil fotografiert, inklusive eines 10cm² Winkels für den Maßabgleich. Es folgten die Durchführung des Tests der Schmerzverteilung, die Temperaturmessung, die Feststellung der thermischen Wahrnehmungs- und Schmerzschwellen sowie der Schmerzempfindung.

Diese Tests wurden an beiden Händen und Füßen und an beiden Seiten der Stirn durchgeführt. Vor dem Beginn der Messungen wurde die empfindlichere Seite (medial oder lateral) des betroffenen Körperteils bestimmt. Dafür wurde die Druckempfindlichkeit auf Muskelbäuchen mit dem Handalgometer ermittelt und die Messungen an allen weiteren Körperteilen ebenfalls an der empfindlicheren Seitedurchgeführt. Die getesteten Muskeln waren: M. Abductor hallucis, M. Abductor minimi pedis, M. abductor pollicis brevis, M. Abductor digiti minimi manus und M. temporalis. Alle anderen Tests wurden auf der dorsalen Seite der Akren und auf der Stirn durchgeführt.

Nach der Durchführung der Tests begann der eigentliche Versuch, die Injektion der Substanz (Phenylephrin oder Clonidin). Am zweiten Termin wurde die andere Substanz injiziert sowie die Biopsien entnommen. Die Versuche wurden doppelt verblindet durchgeführt. Weder Probanden noch Untersucher wussten während der Versuche, um welche Substanz es sich handelte.

3.5.1 Test der Schmerzverteilung und Temperaturmessung

Bei dem Test der Schmerzverteilung wurde zunächst die Schmerzschwelle mit Hilfe eines Handalgometers auf den Muskelbauch bestimmt. Darauf folgte die Ermittlung der Schmerzempfindung (0–10 NRS) auf den Reiz eines 256 mN Pinprick, auf den einmaligen Reiz eines 64 mN von Frey-Haares, auf den fünfmalig applizierten Reiz (1 Sekunde Reiz, 1 Sekunde Pause) eines 64 mN von Frey-Haares und durch das Bestreichen mit einem Pinsel.

Anschließend wurde die Hauttemperatur des Teilnehmers gemessen, sechsmal auf jeder Hand und jedem Fuß (fünfmal von medial nach lateral über dem jeweiligen Grundgelenk sowie einmal middorsum) und einmal auf jeder Stirnseite.

3.5.2 Thermische Wahrnehmungs- und Schmerzschwellen, Schmerzempfindung

Im nächsten Schritt wurden die Kalt-, Warm-, Kälteschmerz- und Hitzeschmerzschwellen bestimmt. Dafür wurde ein TSA-Gerät mit einer 3 x 3 cm großen Thermode und eine Computermaus, welche geklickt werden musste, verwendet. Die Starttemperatur betrug 32°C und es wurde eine 1°C/s Rampe verwendet. Anschließend wurden die Teilnehmer zwei Kälte- (2°C) und Hitzeschmerzreizen (40°C) ausgesetzt, welche gemäß der numerischen Ratingskala (NRS) zu bewerten waren.



Abbildung 1 - Thermode

3.5.3 Injektionen

Den Teilnehmern wurden pro Termin entweder 50 µg Phenylephrin in 0,1 mL oder 10 µg Clonidin in 0,1 mL, auf beiden Seiten, verabreicht.

Um die Phenylephrin-Injektion vorzubereiten wurde eine Ampulle Phenylephrin (10 mg in 1 mL) mit 19 mL 0,9% NaCl-Lösung in einer 20 mL Spritze vermischt, um eine

Konzentration von 0,5 mg/mL (500 µg/mL) zu erhalten. 0,5 mL dieser Verdünnung wurden in eine Insulinspritze aufgezogen.

Um die Clonidin-Injektion vorzubereiten wurde eine Ampulle Clonidin (150 µg in 1 mL) mit 0,5 mL 0,9% NaCl-Lösung in einer 2 mL Spritze vermischt, um eine Konzentration von 0,1 mg/mL (100 µg/mL) zu erhalten. 0,5 mL dieser Verdünnung wurden in eine Insulinspritze aufgezogen.

Als Injektionsstelle wurde die dorsale Seite der Hand oder des Fußes bestimmt. Die Stelle wurde desinfiziert und die Testareale innerhalb des Hyperalgesieareals des betroffenen Körperteils mithilfe einer Vorlage und eines Stiftes markiert. Auf dem kontralateralen Körperteil wurde dieselbe Stelle desinfiziert und markiert. Das Hyperalgesieareal um die Injektionsstelle herum wurde vorsichtig mit einem desinfizierten 64 mN von Frey-Haar oder, bei minimaler Hyperalgesie im betroffenen Körperteil, mit einem 256 mN Pinprick, bestimmt. Es wurde die spontane Schmerzempfindung an den zukünftigen Injektionsorten und des Umgebungsareales anhand der NRS und einer Klarsichthülle, auf die die entsprechenden Areale mit Folienstiften eingezeichnet wurden, bestimmt. Mit der Thermokamera wurde fotografiert. Alle Messungen wurden auch am kontralateralen Körperteil durchgeführt.

Im nächsten Schritt wurde die Substanz injiziert. Während der Injektion und alle 5 Minuten in den folgenden 40 Minuten wurde mit der Thermokamera fotografiert, Bewertungen des Spontanschmerzes erfragt und die Ausbreitung des Schmerzareals auf der Klarsichthülle dokumentiert. Hyperalgesie auf von Frey-Haar oder Pinprick wurden gemäß der Vorlage alle 10 Minuten, 40 Minuten lang, geprüft. Nach 40 Minuten wurde erneut fotografiert und die Stiftzeichen wurden mit Desinfektionsspray entfernt.



Abbildung 2 - Probandin nach Versuch

3.5.4 Biopsieentnahme und Fixierung

Die Biopsien wurden mit einer 3 mm Stanze unter sterilen Bedingungen und Lokalanästhesie entnommen. Die Entnahme erfolgte im Fall der Hand dorsal zwischen DV und dem Handgelenk, medial der Grenze zwischen behaarter und unbehaarter Haut. Am Fuß erfolgte die Hautentnahme auf dem lateralen Fußrücken, proximal von DV. Die Wundränder wurden mit SteriStrips® angenähert und mit einem sterilen Wundverband abgedeckt. Es wurde immer auch eine Biopsie der Gegenseite entnommen. Jede Hautprobe wurde in eine Einbettkassette gelegt. Direkt im Anschluss wurden die entnommenen Hautproben fixiert. Zum Fixieren wurde die Hautproben zunächst für 2 x 2 Stunden bei 4°C in Zambonilösung (bestehend aus 5% Formaldehyd, 1% Pikrinsäure und 0,9% Kochsalzlösung) gelegt. Anschließend wurden die Proben auf einem Schüttelbrett 30 Minuten lang in Dulbecco's Phosphatpuffer-Lösung ohne Calcium und Magnesium (DPBS) gewaschen und an diesem Punkt meist über Nacht, in einer frischen DPBS-Lösung, gelagert. Im nächsten Schritt wurden die Hautproben in 50% vergällter Ethanollösung 30 Minuten auf dem Schüttelbrett gewaschen und anschließend erneut in DPBS, für 2 x 15 Minuten, gewaschen.

Zur Weiterverarbeitung wurden die Hautproben in den Einbettkassetten in der Hautklinik der Universitätsmedizin Mainz im Einbettautomaten „Sakura Tissue Tek VIP 5“ in Paraffin gebettet und in 2 µm starke Scheiben geschnitten.

3.5.5 Anfärben der Proben und Quantifizierung der α 1-AR in den unterschiedlichen Strukturen

Zum Anfärben der Proben und zur Quantifizierung der α 1-AR in den Keratinozyten, Nervenfasern und Blutgefäßen wurden diese an die *School of Psychology and Exercise Science* der *Murdoch University*, Australien, geschickt, wo folgende Schritte durchgeführt wurden.

Anfärben der α 1-AR: Bevor das Gewebe angefärbt werden konnte, musste das Paraffin mit Xylol entfernt, und das Gewebe mit einer absteigenden Serie von Ethanol rehydriert werden. Die Gewebeschnitte wurden anschließend unter fließendem Wasser 30 Minuten gewaschen und für 5 Minuten in 0,1 M Phosphate buffered Saline (PBS) inkubiert. Folgende Schritte wurden nachfolgend durchgeführt:

- 1- Zum Auffinden der Antigene wurden die Gewebeschnitte für 30 Minuten bei 37°C in 1mg/ml Trypsin inkubiert, gefolgt von 2 x 2 Minuten Inkubation in kalter PBS.
- 2- Die Gewebeschnitte wurden in einer Blockierungslösung (10% Esel-Serum mit PBS) für 2 Stunden bei Raumtemperatur inkubiert.
- 3- Applikation der primären Antikörper: Polyklonales Ziegen Proteingeprodukt (PGP, Santa Cruz), monoklonales Maus anti-Aktin *α -smooth muscle* (SMA, Sigma) und Hasen anti- α 1-Adrenorezeptor (α 1-AR, Sigma); für 48 Stunden bei 4°C, in einer befeuchteten Kammer.
- 4- Die Gewebeschnitte wurden 3 x 15 Minuten mit PBS gespült.
- 5- Inkubation mit den sekundären Antikörpern: AlexaFlour®-647-konjugiertes Esel anti-Ziege, AlexaFlour®-488-konjugiertes Esel anti-Maus (Jackson Laboratories) und Cy3™-konjugiertes Esel anti-Hase für 2 Stunden, bei Raumtemperatur.
- 6- Gewebeschnitte wurden 3 x 25 Minuten mit PBS gewaschen.

7- Gefestigt mit *ProLong Gold anti-fade* mit DAPI-Reagenz (*MolecularProbesby Life Technologies*) und bei 4°C gelagert.

Die Bilder der Epidermis und Dermis wurden mit dem Nikon EclipseTmultiphoton confocal Mikroskop aufgenommen. Jedes *Label* wurde sequenziell im entsprechenden Exzitations- und Emissionsspektrum aufgenommen, um Überlappungen zwischen den Kanälen zu vermeiden. Zwei Abschnitte pro Probe wurden in einer Z-Serie, mit einer Schrittgröße von 2µm und einer 20-fachen Vergrößerung, aufgenommen.

Die Stärke der α1-AR-Färbung in der Epidermis, Nervenfasern und Blutgefäßen wurde mit der ImageJ-Software quantifiziert. Die Quantifizierung der α1-AR-Stärke in der Keratinozytenschicht erfolgte durch das manuelle Zeichnen einer Linie um diese Schicht und das Messen der durchschnittlichen Stärke der α1-AR (Pixel-Stärke) in der definierten Region. Um die durchschnittliche Pixel-Stärke auf einzelnen Nervenfasern in der Dermis zu bestimmen, wurde die PGP-Färbung verwendet, um eine Maske der Nervenfaserverlokalisierung zu erschaffen und diese wurde dann über die korrespondierende α1-AR-gefärbte Aufnahme gelegt. So wurde sichergestellt, dass die α1-AR-Expression nur in jenen Pixeln gemessen wurde, die auch PGP-gefärbt waren. Ein ähnlicher Ansatz wurde verwendet, um die vaskulären α1-AR zu quantifizieren, in diesem Fall wurde *smooth muscle Aktin* verwendet, um eine Maske der Lokalisation des Blutgefäßes zu kreieren.

Um die Daten der mehrfachen Immunhistochemischen Zyklen zu bündeln, wurde die Intensität der α1-AR-Färbung in jedem einzelnen Zyklus in normalisierten Einheiten für jeden Messbereich (*region of interest*) (die Keratinozytenschicht der Epidermis, die dermalen Blutgefäße und die Nervenfasern in der papillären Dermis) wiedergegeben. Rohwerte der ipsilateralen (betroffenen) und kontralateralen (nicht betroffenen) Seite wurden in jedem Zyklus in eine einzige Variable kombiniert und in Werte mit dem Mittelwert 0 und einer Standardabweichung 1 umgewandelt (sogenannte Z-Werte). Somit bedeuten positive Werte eine Intensität der α1-AR-Färbung, die stärker als der Mittelwert ist, und negative Werte eine verringerte Anfärbung. Die normalisierten Werte wurden über mehrfache Immuno-histochemiezyklen für jeden einzelnen Patienten gemittelt, um für jeden Messbereich einen Wert zu erhalten. Zum Schluss wurden die Mittelwerte der ipsilateralen und der kontralateralen Seite mit Wilcoxon-Tests und die der Kontrollen und der CRPS-Patienten mit Mann-Whitney U-Tests verglichen.

Ergebnisse werden als Mittelwert \pm Standardabweichung angegeben und das Kriterium für statistische Signifikanz war $p < 0,05$.

3.5.6 Die Kontrollgruppe

Die Kontrollgruppe bestand aus insgesamt 15 Teilnehmern.

Die Biopsien ($n=10$) wurden unter den gleichen Bedingungen wie in der Versuchsgruppe entnommen.

Es wurden Biopsien an folgenden Stellen entnommen:

- Linke Hand
- Rechte Hand
- Linker Unterschenkel medial
- Rechter Unterschenkel medial
- Linker Unterschenkel lateral
- Rechter Unterschenkel lateral

Bei den Kontrollen für die Injektionen ($n=5$) wurde nach gleicher Art wie bei den CRPS-Patienten vorgegangen. Die Versuche fanden jedoch an einem einzigen Termin statt, bei dem die unterschiedlichen Substanzen jeweils Rechts und Links injiziert wurden.

3.5.7 Sammlung der Daten und Kodierung

Die Daten wurden schriftlich auf Papier, fotografisch und mit der Thermokamera festgehalten. Die Daten wurden kopiert und eine Kopie verblieb in der Klinik und Poliklinik der Universitätsmedizin Mainz. Die analogen Daten wurden anschließend in eine Excel-Tabelle eingegeben, bearbeitet und teilweise in eine SPSS-Datei exportiert.

3.5.8 Auswertung und Statistik

Um die erhobenen Messwerte der Hyperalgesie nach Injektion auszuwerten, wurde die Intensität der Schmerzwahrnehmung zu jeder Entfernung gemittelt, um einen Wert pro Distanz zu erhalten. Diese wurden dann graphisch dargestellt. Für die statistischen Berechnungen wurden die Werte der einzelnen Distanzen gemittelt, um einen Wert pro Zeitpunkt zu erhalten. Zur besseren Vergleichbarkeit zwischen Geschlechtern und Altersgruppen wurden bei der statistischen Auswertung der QST Daten und der Dichte

der α 1-AR Z-Werte verwendet. Die statistischen Häufigkeiten wurden mit 1. Quartil, Median und 3. Quartil angegeben, da die Werte nicht Normalverteilt sind. Statistische Berechnungen wurden mit Wilcoxon-Test, Anova-Messwiederholungen, Spearman-Rho-Korrelation, Chi-Quadrat Test, Exaktem Fisher Test und Mann-Whitney-U Test durchgeführt. Als Signifikanzniveau wurde $p < .05$, zweiseitig, angenommen.

4 Ergebnisse

4.1 Demographische Daten

Zwei Drittel (68%) der untersuchten Probanden waren Frauen. Die Altersspanne lag zwischen 26 und 74 (51 ± 10) Jahren.

| Demographische Daten | | | | | |
|----------------------|---------------|------------|-------------|-------------|---------------|
| | CRPS I | CRPS II | CRPS | Kontrollen | Total |
| Anzahl (n) | 17 | 2 | 19 | 15 | 34 |
| Alter | 51 \pm 10,7 | 50 \pm 6 | 51 \pm 10 | 43 \pm 16 | 46 \pm 12,9 |
| Frauen | 11 (65%) | 2 (100%) | 13 (68%) | 9 (60%) | 22 (65%) |
| Männer | 6 (35%) | 0 (0%) | 6 (32%) | 6 (40%) | 12 (35%) |

Tabelle 6 - Demographische Eigenschaften der Probanden

Bei den meisten Patienten (63%) lag das auslösende Ereignis 6- 48 Monate (2 - 414) zurück. In 79% der Fälle war die rechte Seite betroffen. Bei 2 (11%) Patienten wurde elektromyographisch eine Nervenläsion nachgewiesen, 15 (79%) trugen im Verlauf eine Schiene oder einen Gipsverband zur Immobilisation, bei 5 (26%) wurden Sympathikusblockaden in der Vergangenheit angewendet und 14 (74%) wurden an der betreffenden Extremität operiert.

Art des auslösenden Ereignisses

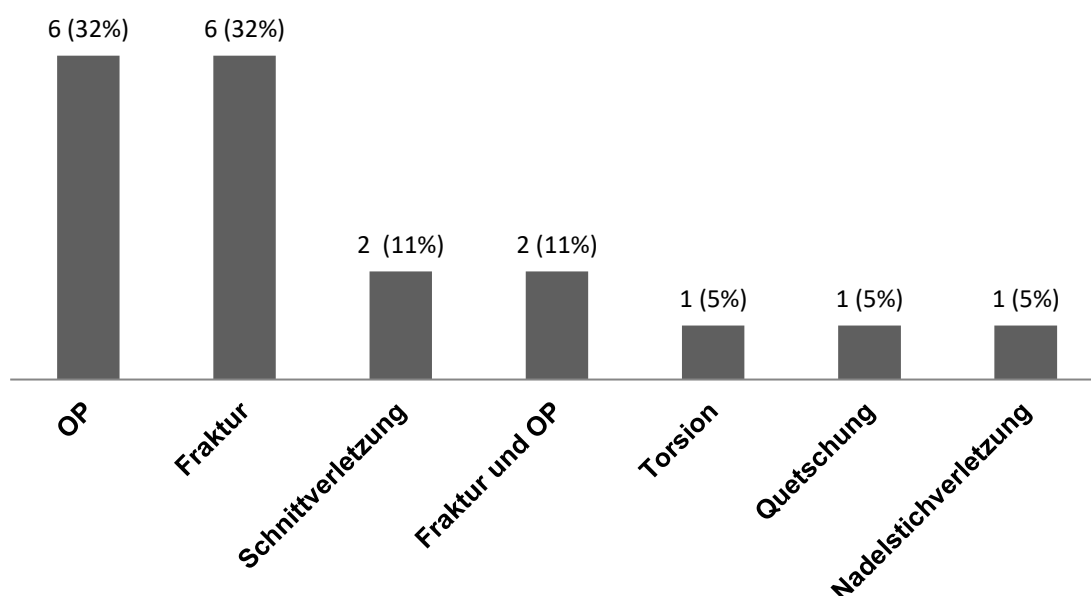


Abbildung 3 - Art des auslösenden Ereignisses. Am häufigsten wurde CRPS durch eine Operation (32%) oder durch eine Fraktur (32%) ausgelöst.

| | VP | Alter | Sex | Dauer (Monate) | Betr. Seite | Betroffenes Gebiet | Art der Verletzung | Nerven-läsion | Immobilisation | Symp-Block. | OP |
|---------|-----|-------|-----|----------------|-------------|---------------------------|---|---------------|----------------|-------------|------|
| CRPS 1 | 794 | 45 | M | 5 | Links | Hand | Quetschungstrauma | Nein | Ja | Nein | Nein |
| CRPS 2 | 796 | 44 | F | 40 | Rechts | Ellenbogen und Handgelenk | Nadelstichverletzung durch ZVK | Ja | Nein | Nein | Ja |
| CRPS 3 | 798 | 65 | M | 5 | Rechts | Unterarm | distale Radiusfraktur | Nein | Ja | Nein | Ja |
| CRPS 4 | 800 | 53 | M | 414 | Rechts | Hand | Radiusfraktur (distal und Köpfchen) | Nein | Nein | Nein | Ja |
| CRPS 5 | 802 | 53 | F | 19 | Rechts | Hand | Z.n. OP bei tendovaginitis stenosans | Nein | Ja | Ja | Ja |
| CRPS 6 | 803 | 59 | M | 12 | Rechts | Daumen | Fraktur | Nein | Ja | Nein | Ja |
| CRPS 7 | 804 | 57 | F | 7 | Rechts | Daumen | Fraktur und Z.n. OP mit Plattenosteosynthese | Nein | Ja | Nein | Ja |
| CRPS 8 | 806 | 64 | F | 8 | Links | Daumen-sattelgelenk | Z.n. OP bei Rhizarthrose | Nein | Ja | Nein | Ja |
| CRPS 9 | 823 | 48 | F | 38 | Links | Schulter, Unterarm | Z.n. Sturz und OP (Verkürzungsosteotomie) | Nein | Ja | Ja | Ja |
| CRPS 10 | 834 | 74 | F | 12 | Rechts | Hand | Z.n. Karpaltunnel-OP | Nein | Ja | Nein | Ja |
| CRPS 11 | 837 | 56 | F | 2 | Links | Hand | Verletzung durch Glassplitter in Handfläche | Ja | Ja | Nein | Ja |
| CRPS 12 | 838 | 26 | F | 2 | Rechts | Hand | Schnitt in Finger - genäht | Nein | Nein | Nein | Nein |
| CRPS 13 | 813 | 28 | M | 148 | Rechts | Handgelenk | Wiederholte Stürze auf das Handgelenk durch Snowboarden und Fahrradfahren | Nein | Ja | Nein | Ja |
| CRPS 14 | 839 | 49 | F | 10 | Rechts | Ellenbogen | Fraktur des rechten Ellenbogens durch Sturz | Nein | Ja | Nein | Nein |
| CRPS 15 | 840 | 43 | F | 17 | Rechts | Ferse | Operation von Fersensporn | Nein | Nein | Ja | Ja |
| CRPS 16 | 852 | 73 | M | 8 | Rechts | Handwurzelgelenk | Z.n. OP wegen Mondbeinfraktur | Nein | Ja | Nein | Ja |
| CRPS 17 | 862 | 56 | F | 2 | Rechts | Hand | Fraktur des distalen Radius und Verschiebung durch Sturz | Nein | Ja | Nein | Nein |
| CRPS 18 | 865 | 46 | F | 19 | Rechts | Sprunggelenk | Torsion im Sprunggelenk und Talusnekrose | Nein | Ja | Ja | Nein |
| CRPS 19 | 876 | 36 | F | 18 | Rechts | Hand | Z.n. OP wegen Tumor im Mittelfinger | Nein | Ja | Ja | Ja |

Tabelle 7 - Eigenschaften der Probanden Abk.: Betr. Seite - Betroffene Seite, ZVK – Zentraler Venenkatheter, Z.n. - Zustand nach, Symp.-Block - Sympathikusblockade, OP- Operation

Das auslösende Ereignis war in jeweils 6 Fällen (32%) eine Operation oder eine Fraktur. Seltener löste eine Schnittverletzung (11%), oder eine Fraktur mit folgender Operation die Erkrankung aus (11%). Andere auslösende Ereignisse waren Torsion, Quetschung und Nadelstichverletzung mit jeweils 5%.

Alle Patienten, mit Ausnahme von VP 837, nahmen zum Zeitpunkt der Untersuchung Medikamente ein. VP 876 nutzte außerdem Lidocain-Pflaster, welches wegen der Versuche 1 Tag vorher nicht appliziert wurde. Zwei Drittel der Patienten nahmen ZNS-Wirksame Schmerzmedikamente wie Pregabalin, Gabapentin, Amitriptylin oder Selektive Serotonin Wiederaufnahmehemmer (SSRI) ein. Circa ein Drittel nahm entzündungshemmende Medikamente wie Glukokortikoide oder nicht-steroidale Entzündungshemmer (NSAIDs) ein.

Medikamenteneinnahme

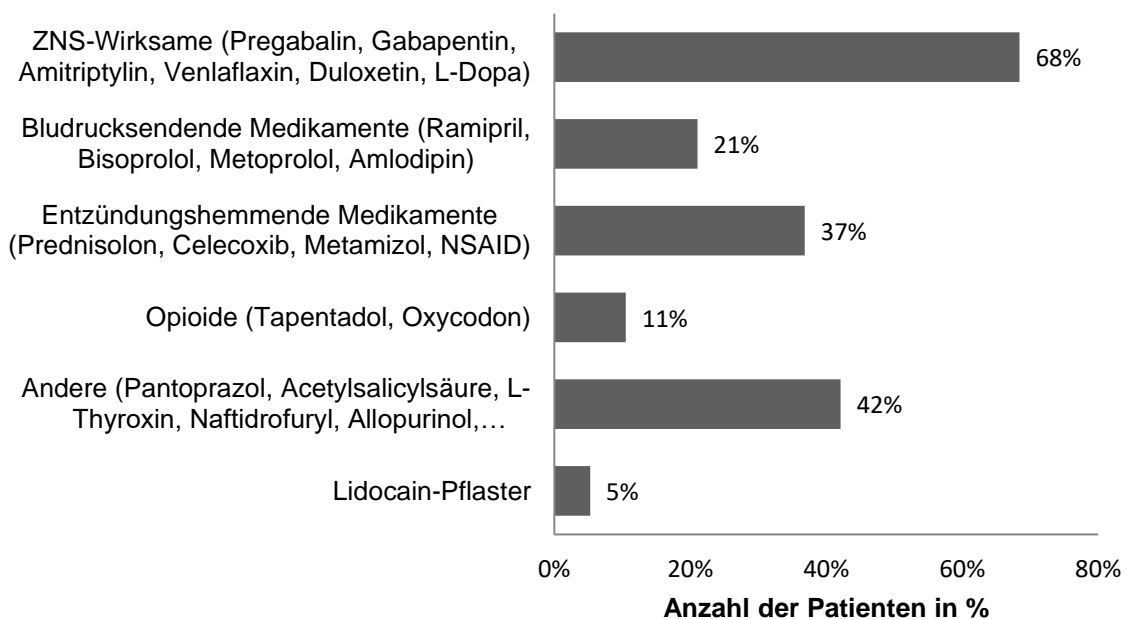


Abbildung 4 - Regelmäßige Medikation der Probanden.

4.2 Schmerzanamnese

Die Probanden wurden ausführlich zu ihren Schmerzen befragt. Bei fast allen Patienten (95%) führte fester Druck zu einer Verstärkung der Schmerzen. Der Gebrauch des Körperteils, leichte Berührung und Kälte verstärkten bei über der Hälfte der Patienten die Symptomatik, während Hitze bei 42% der Patienten zu einer

Schmerzlinderung führte. Keine Veränderung der Schmerzstärke empfanden die meisten Probanden bei einem dynamischen Stimulus (53%), Stress (63%) oder Erschrecken (74%).

Veränderung der Schmerzstärke auf bestimmte Reize

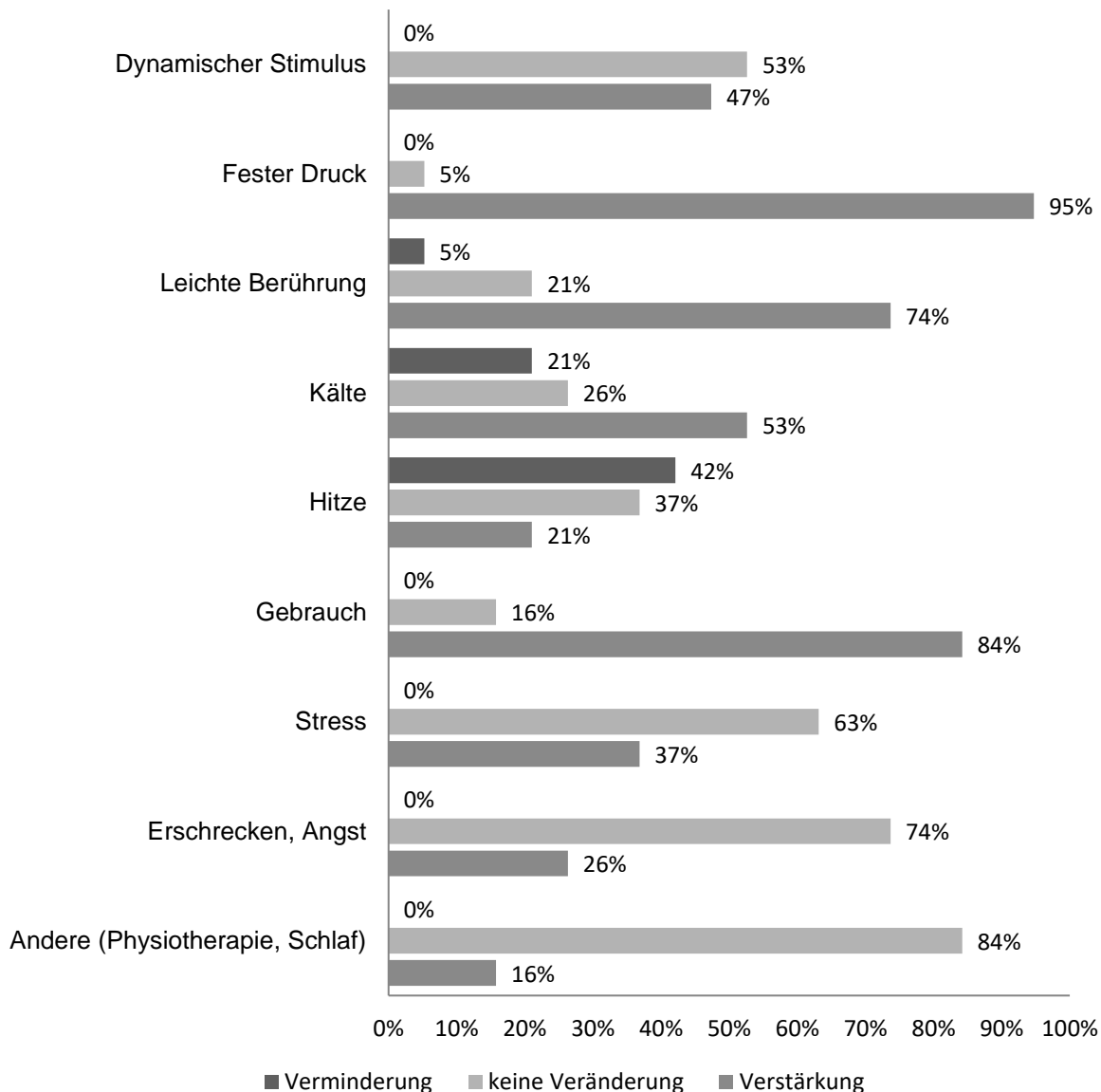


Abbildung 5 - Veränderung des Schmerzes auf bestimmte Reize.

Zur Beurteilung der Schmerzqualität konnten die Patienten beliebig viele Begriffe wählen. Zwei Drittel (68%) der Patienten beschrieben die Schmerzen unter anderem als stechend, 47% als brennend, 26% als prickelnd und 21% als dumpf, klopfend und/oder einschließend.

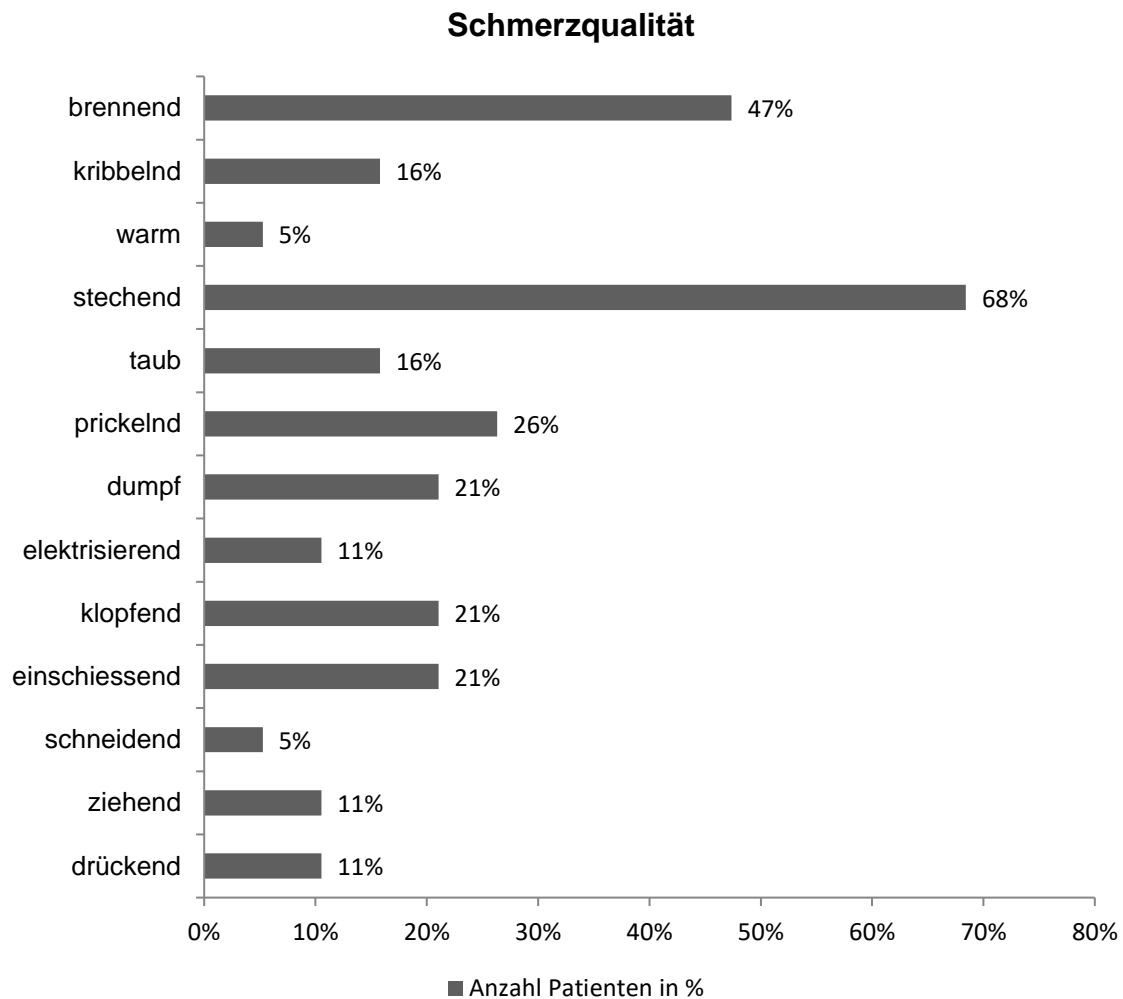


Abbildung 6 - Schmerzqualität.

4.3 Symptome

74% der Patienten berichteten über Sensibilitätsverlust und 89% der Patienten über Allodynie. Die Erhebung der Symptomatik ergab, dass alle Patienten, zumindest in der Vergangenheit, an Muskelschwäche, Farb- und Temperaturveränderungen gelitten hatten. Sehr häufig berichtet wurde über Ödeme, Gelenkbeschwerden, vermehrtes Schwitzen und trophische Veränderungen (Hautbeschaffenheit, Haar- und Nagelwachstum). Etwa ein Drittel berichtete über Tremor, Dystonie oder Krämpfe.

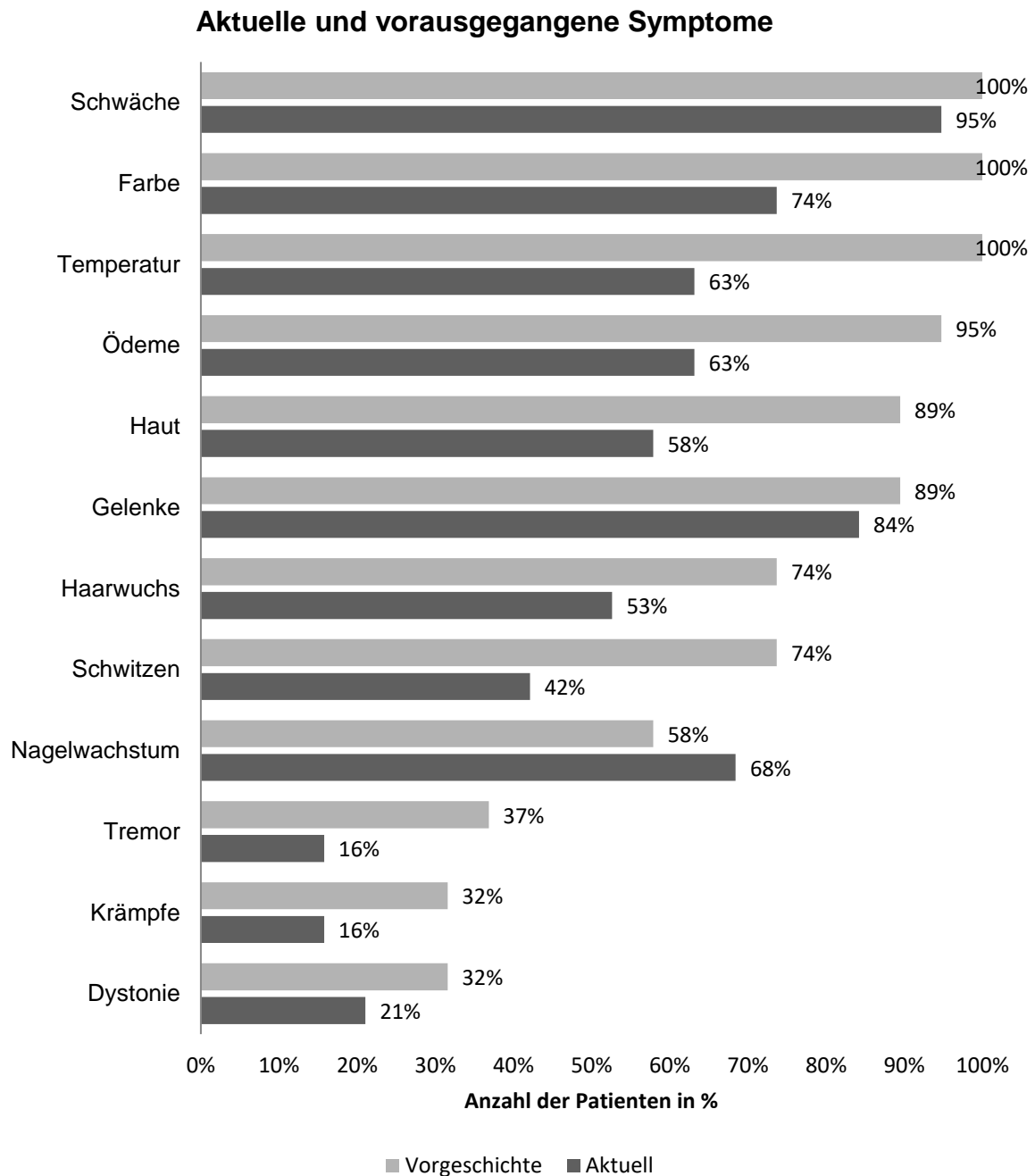


Abbildung 7 - Aktuelle und vorausgegangene Symptome.

4.4 Quantitative Sensorische Testung – Untersuchung

Bevor sich die Probanden den Versuchen unterzogen, wurde eine Quantitative Sensorische Testung (QST) durchgeführt. In der folgenden Tabelle werden die Ergebnisse der Temperaturmessungen dargestellt.

| Gemessene Temperaturen und Seitendifferenz | | | | | | | | | | |
|---|--------------|---------------------|------------|-------------|--------------------------|------------|-------------|--------------|------------|-------------|
| | | Grundgelenke | | | Hand- / Fußrücken | | | Stirn | | |
| VP | Dauer | AS | UAS | ΔT | AS | UAS | ΔT | AS | UAS | ΔT |
| 794 | 5 | 38,3 | 38,3 | 0,0 | 38,7 | 38,4 | 0,3 | 37,0 | 39,7 | -2,7 |
| 796 | 40 | 35,9 | 35,7 | 0,1 | 35,3 | 36,5 | -1,2 | 38,7 | 39,8 | -1,1 |
| 798 | 5 | 32,1 | 32,1 | 0,1 | 32,4 | 32,2 | 0,2 | 32,8 | 33,0 | -0,2 |
| 800 | 414 | 35,2 | 34,7 | 0,5 | 34,4 | 34,8 | -0,4 | 35,2 | 35,0 | 0,2 |
| 802 | 19 | 29,5 | 30,6 | -1,1 | 29,2 | 31,2 | -2,0 | 31,2 | 31,8 | -0,6 |
| 803 | 12 | 31,9 | 31,2 | 0,8 | 31,6 | 30,8 | 0,8 | 34,0 | 34,0 | 0,0 |
| 804 | 7 | 31,3 | 31,2 | 0,2 | 31,4 | 31,8 | -0,4 | 33,8 | 33,4 | 0,4 |
| 806 | 8 | 33,6 | 33,4 | 0,2 | 33,6 | 33,4 | 0,2 | 34,2 | 33,8 | 0,4 |
| 823 | 38 | 30,2 | 31,8 | -1,7 | 30,6 | 31,8 | -1,2 | 32,8 | 31,0 | 1,8 |
| 834 | 12 | 27,3 | 29,6 | -2,2 | 28,6 | 29,6 | -1,0 | 33,4 | 31,8 | 1,6 |
| 837 | 2 | 29,0 | 27,8 | 1,1 | 29,8 | 30,4 | -0,6 | 30,4 | 30,8 | -0,4 |
| 838 | 2 | 26,5 | 29,8 | -3,3 | 29,1 | 30,4 | -1,3 | 36,0 | 36,0 | 0,0 |
| 813 | 148 | 25,1 | 26,2 | -1,1 | 28,7 | 30,2 | -1,5 | 34,8 | 34,8 | 0,0 |
| 839 | 10 | 34,2 | 34,1 | 0,1 | 34,3 | 34,3 | 0,0 | 35,5 | 35,2 | 0,3 |
| 840 | 17 | 26,8 | 28,5 | -1,7 | 32,1 | 32,9 | -0,8 | 35,2 | 35,4 | -0,2 |
| 852 | 8 | 30,4 | 30,9 | -0,4 | 30,4 | 30,8 | -0,4 | 33,8 | 33,8 | 0,0 |
| 862 | 2 | 37,6 | 36,0 | 1,6 | 37,6 | 36,0 | 1,6 | 38,5 | 38,4 | 0,1 |
| 865 | 19 | 24,4 | 24,2 | 0,2 | 26,4 | 28,4 | -2,0 | 34,2 | 33,8 | 0,4 |
| 876 | 18 | 23,0 | 23,1 | -0,2 | 25,6 | 26,2 | -0,6 | 32,6 | 33,0 | -0,4 |

Tabelle 8 - Gemessene Temperaturen und Seitendifferenzen. Dauer - Dauer der Erkrankung in Monaten, VP - Versuchsperson, AS - betroffene Körperseite, UAS - nicht betroffene Körperseite, ΔT - Temperaturdifferenz zwischen betroffener und nicht betroffener Körperseite. Positive Werte von ΔT bedeuten eine erhöhte Temperatur auf der betroffenen Körperseite, negative Werte eine verringerte, im Vergleich zur gesunden Seite.

Bei 6 Probanden war der betroffene Körperteil, gemittelt über den Finger- oder Zehengrundgelenken, mindestens 1°C kälter als die Kontrollseite, der größte Temperaturunterschied betrug 3,3°C. Bei 2 Patienten war die betroffene Extremität mindestens 1°C wärmer als die Kontrollseite. Bei den auf den Hand- oder Fußrücken gemessenen Temperaturen, wurde bei 7 Personen eine mindestens 1°C erniedrigte Temperatur auf der betroffenen Körperseite gemessen und bei 1 Proband eine mindestens 1°C erhöhte. Die Temperaturunterschiede auf der Stirn betrafen jeweils 2 Probanden (2 erhöht und 2 verringert). Es bestand kein signifikanter Unterschied

zwischen dem Temperaturunterschied der Grundgelenke und dem der Hand- oder Fußrücken ($Z=-0,604$; $p=.546$).

Bei der QST-Messung waren die Befunde an der Hand am auffälligsten. Bei allen Patienten war der betroffene Körperteil empfindlicher gegenüber Druckschmerz. Nach einer Wilcoxon-Analyse der Z-Werte war dieser Unterschied signifikant ($Z=-3,408$; $p=.001$). Die Schmerzempfindung auf einen Nadelreiz (MPS) betrug auf der betroffenen Seite 1,82 (1,35/2,12) und auf der nichtbetroffenen Seite 2,15 (0,40/0,82). Der betroffene Körperteil war bei allen Patienten entweder empfindlicher oder gleich empfindlich wie der nicht betroffene Körperteil. Dieser Unterschied war ebenfalls signifikant ($Z=3,408$; $p=.001$). Die Stimulation mit dem von Frey-Haar war bei fast allen Patienten auf der betroffenen Seite schmerzhafter als auf der Gesunden. Bei den zwei Ausnahmen war die Differenz jedoch sehr gering (0,5 und 1 auf der NRS).

Ein weiterer Teil der Untersuchung bestand aus der Bestimmung der thermischen Wahrnehmungs- und Schmerzschwellen. Bei VP Nr. 834 und 876 konnten keine Daten erhoben werden, da sich zum Zeitpunkt der Untersuchung das QST-Gerät in Reparatur befand. Im Vergleich zu Referenzdaten gesunder Probanden waren in 6 von den insgesamt 17 Fällen die Kälteempfindungsschwelle (CDT) der betroffenen Extremität erhöht (weniger kälteempfindlich) und in 6 von 17 Fällen die Wärmeempfindungsschwelle (WDT) erhöht (weniger Wärmeempfindlich). Die Kälteschmerzschwelle (CPT) und die Hitzeschmerzschwelle (HPT) waren bei 6 von 17 Fällen erniedrigt (Hyperalgesie). Die Unterschiede zwischen betroffener Seite und nichtbetroffener Seite bei Ermittlung der CDT, der WDT, der CPT und der HPT waren statistisch nicht signifikant.

Das Bestreichen mit einem Pinsel war bei 7 der 19 Probanden auf der betroffenen Seite schmerzhaft, auf der nicht betroffenen bei allen Probanden schmerzlos.

Ergebnisse der QST-Testung

| VP | Betroffene Seite | | | | | | Nicht betroffene Seite | | | | | |
|----------------|------------------|--------------|--------------|-------------|--------------|------|------------------------|--------------|--------------|-------------|-------------|------|
| | MPS | CDT | WDT | CPT | HPT | ALL | MPS | CDT | WDT | CPT | HPT | ALL. |
| 794 | 1,26 | -0,57 | -0,24 | 0,24 | 1,81 | Nein | -1,60 | -1,11 | -1,78 | 1,61 | 0,42 | Nein |
| 796 | 1,84 | -0,27 | 0,55 | 1,99 | 2,64 | Ja | 0,45 | -0,45 | 0,91 | 1,55 | 1,29 | Nein |
| 798 | 2,82 | -5,42 | -3,12 | -0,94 | -1,21 | Nein | -2,24 | -2,89 | -1,18 | 1,94 | 3,41 | Nein |
| 800 | 1,43 | -1,26 | -2,90 | 2,59 | 1,34 | Nein | 0,77 | -2,11 | -2,12 | 0,23 | 0,66 | Nein |
| 802 | 1,56 | 1,12 | -2,15 | 2,41 | 3,58 | Nein | -2,15 | -0,97 | -0,60 | -0,50 | 2,22 | Nein |
| 803 | 2,13 | 0,40 | -3,06 | 3,47 | 0,89 | Ja | 1,43 | 1,08 | 1,35 | 2,27 | 1,64 | Nein |
| 804 | 2,11 | -1,74 | 0,02 | 0,97 | 2,99 | Nein | 0,25 | 0,19 | 1,14 | -1,05 | 3,21 | Nein |
| 806 | 2,04 | -1,34 | 0,65 | 2,26 | 5,28 | Ja | 1,00 | -0,34 | 0,84 | -0,02 | 3,08 | Nein |
| 823 | 1,67 | -2,44 | 0,83 | -1,05 | 1,68 | Nein | -2,36 | -1,92 | 0,83 | 0,58 | -0,14 | Nein |
| 834 | -1,99 | | | | | Nein | -1,99 | | | | | Nein |
| 837 | 1,96 | 0,79 | 1,92 | 2,25 | 4,20 | Nein | 1,56 | 0,69 | 1,92 | 1,74 | 4,02 | Nein |
| 838 | 2,50 | -1,28 | 0,47 | 1,30 | 3,17 | Ja | 1,04 | 0,50 | -0,29 | 0,17 | 1,44 | Nein |
| 813 | 0,40 | -2,23 | -2,25 | -1,38 | -2,00 | Nein | 0,40 | -2,82 | -1,47 | -1,38 | 0,62 | Nein |
| 839 | 2,25 | 1,24 | 2,22 | 1,69 | 2,20 | Nein | -2,36 | -1,69 | 0,02 | 1,49 | 1,04 | Nein |
| 840 | 0,20 | -1,97 | 0,08 | -1,24 | 0,26 | Nein | 0,88 | -1,21 | -1,22 | -1,24 | 0,80 | Nein |
| 852 | 1,44 | -1,58 | -3,13 | -0,38 | -1,21 | Nein | 0,66 | -1,24 | -1,98 | 0,35 | -1,21 | Nein |
| 862 | 0,62 | -2,23 | -1,77 | -1,36 | -1,02 | Ja | -2,15 | -0,20 | -1,59 | -1,09 | 3,69 | Nein |
| 865 | 1,82 | -2,83 | -1,78 | -1,24 | -1,22 | Ja | -2,32 | 0,37 | 1,31 | -0,77 | 0,51 | Nein |
| 876 | 2,25 | | | | | Ja | 0,58 | | | | | Nein |
| Q ₁ | 1,35 | -2,23 | -2,25 | -1,05 | -1,02 | | -2,15 | -1,69 | -1,47 | -0,77 | 0,62 | |
| Q ₂ | 1,82 | -1,34 | -0,24 | 0,97 | 1,68 | | 0,40 | -0,97 | -0,29 | 0,23 | 1,29 | |
| Q ₃ | 2,12 | -0,27 | 0,55 | 2,25 | 2,99 | | 0,82 | 0,19 | 0,91 | 1,55 | 3,08 | |

Tabelle 9 - Z-Werte der Messergebnisse der Mechanischen Schmerzempfindlichkeit (MPS), der Kälteempfindungsschwelle (CDT), der Wärmeempfindungsschwelle (WDT), der Kälteschmerzschwelle (CPT), der Hitzeschmerzschwelle (HPT) und Vorhandensein von Allodynie (ALL) durch bestreichen mit einem Pinsel. Q₁-erstes Quartil, Q₂-Median, Q₃-drittes Quartil.

4.5 Veränderung der Schmerzempfindung nach Injektion von Clonidin und Phenylephrin

4.5.1 Auswirkungen auf den Spontanschmerz

Vor und nach den Injektionen von Clonidin und Phenylephrin wurde mit Hilfe der numerischen Ratingskala (NRS) das spontane Schmerzempfinden (0-10) an der Stelle der Injektion (Injektionsort) und in der Umgebung erfragt. Nach der Injektion fand diese Befragung alle 5 Minuten über einen Zeitraum von 40 Minuten statt.

Um zu analysieren, ob die Patienten die Voraussetzungen für sympathisch vermittelten Schmerz (SMP) erfüllten, wurde die Differenz des Schmerzes zwischen der 10. Minute nach Injektion und dem Ruheschmerz berechnet [21]. Bei 8 (42%) Patienten kam es infolge der Clonidininjektion zu einer Abnahme des Spontanschmerzes, bei 4 (21%) Patienten zu einer leichten bis mäßigen (zwischen 0,5 und 4 Punkten auf der NRS) Schmerzzunahme. Keine Veränderung der Schmerzstärke konnte bei 7 (37%) Patienten festgestellt werden. Nach Phenylephrininjektion spürten 7 (37%) Patienten eine Verstärkung der Schmerzen, 5 (26%) eine Verringerung der Schmerzen und 7 (37%) spürten keine Änderung der Schmerzintensität. Bei 3 (16%) Patienten kam es zu einer simultanen Abnahme der Schmerzen nach Clonidininjektion und einer Zunahme nach Phenylephrininjektion. Bei 4 (21%) der Patienten kam es nach der Injektion von Clonidin zu einer isolierten Schmerzabnahme zwischen 2 und 8 Punkten auf der NRS.

Die folgenden Abbildungen zeigen die Schmerzstärke der einzelnen Probanden vor der Injektion (Baseline), während der Injektion und nach 10 Minuten.

In Abbildung 8 ist eine Abnahme des Schmerzempfindens nach Injektion von Clonidin erkennbar. Die Injektion von Phenylephrin ist mit einer Schmerzzunahme verbunden, die innerhalb von 10 Minuten jedoch zurückgeht (Abbildung 9). Diese Veränderungen des Spontanschmerzes sind statistisch nicht signifikant.

Der Wilcoxon-Test zeigte, dass die Injektion von Phenylephrin als schmerzhafter empfunden wurde als die von Clonidin. Am Injektionsort ist dieser Unterschied signifikant ($Z=-3,180$; $p=.001$), in der Umgebung der Injektion ist diese Differenz etwas weniger stark ausgeprägt ($Z=-2,054$; $p=.040$).

In den darauffolgenden Abbildungen (Abbildungen 8 - 11) wird der Verlauf der Schmerzstärke in verschiedenen Konstellationen abgebildet. Bei der Schmerzstärke handelt es sich um die Differenz des Schmerzes an einem bestimmten Zeitpunkt zum Ruheschmerz vor der Injektion. Nach der Injektion von Clonidin kommt es bei den Patienten zu einer Abnahme der Schmerzstärke im Vergleich zum Ruheschmerz, während es bei den Kontrollpersonen zu einer Rückkehr zur ursprünglichen Schmerzlosigkeit kommt. Der Anstieg der Schmerzstärke ist nach Injektion von Phenylephrin bei CRPS-Patienten ausgeprägter als bei Kontrollen, fällt aber nach spätestens 15 Minuten wieder auf das Ausgangsniveau zurück.

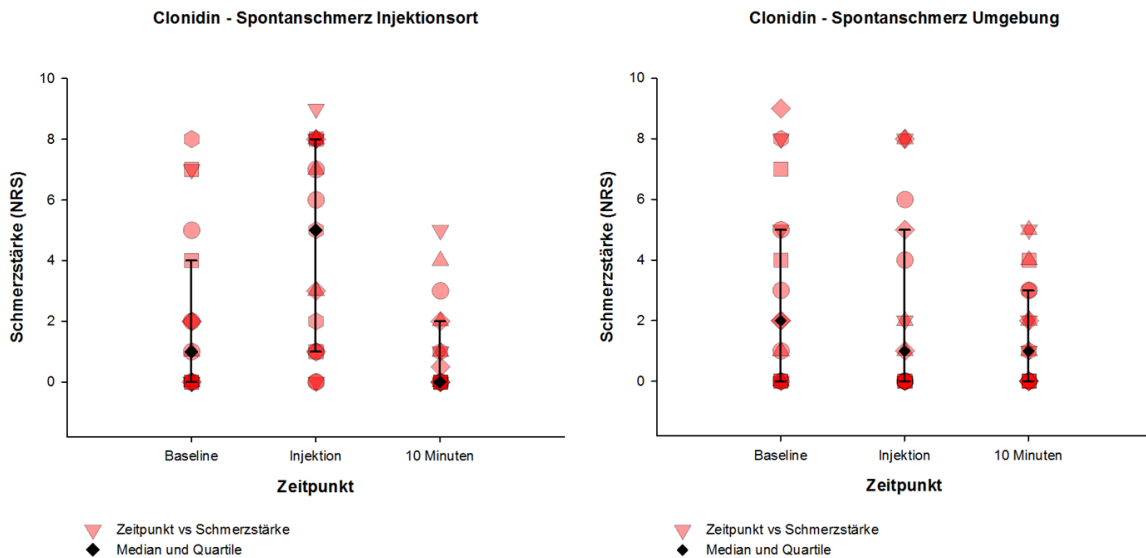


Abbildung 8 - Schmerz vor, während und nach der Injektion von Clonidin am Injektionsort und der Umgebung, bei CRPS. Die Differenz zwischen Baseline und 10 Minuten ist statistisch nicht signifikant (Injektionsort: $Z=-1,495$; $p=.135$, Umgebung: $Z=-1,550$; $p=.121$)

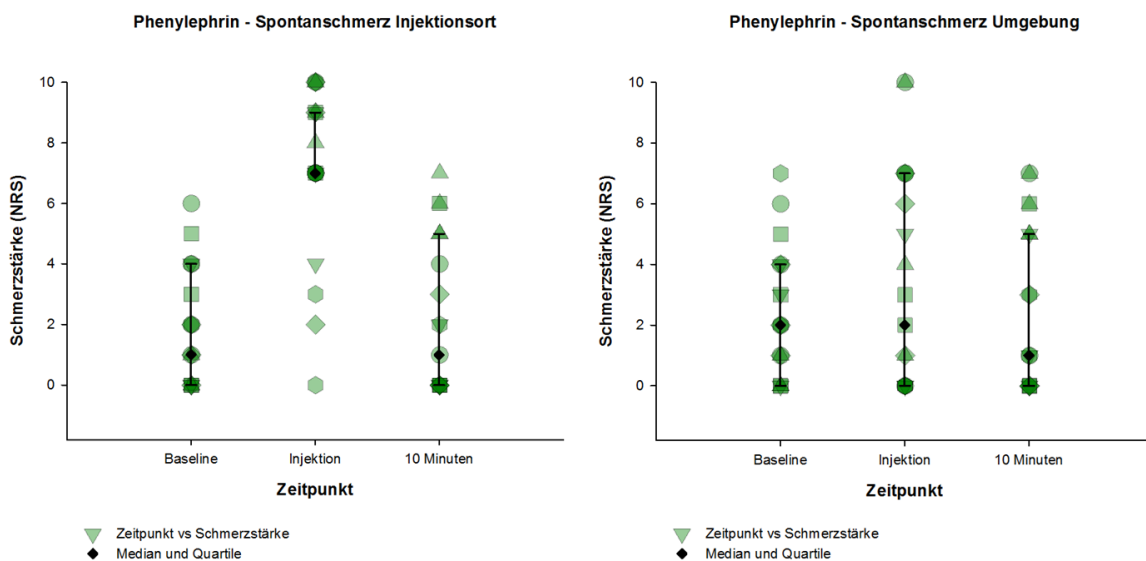
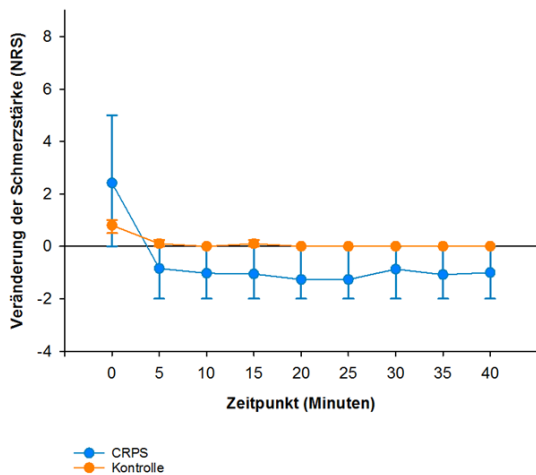


Abbildung 9 - Schmerz vor, während und nach der Injektion von Phenylephrin am Injektionsort und der Umgebung, bei CRPS. Die Differenz zwischen Baseline und 10 Minuten ist statistisch nicht signifikant (Injektionsort: $Z=-0,535$; $p=.595$, Umgebung: $Z=-0,535$; $p=.595$)

Spontanschmerz nach Clonidininjektion bei CRPS und Kontrollen - Vergleich zum Ruheschmerz (Injektionsort)



Spontanschmerz nach Clonidininjektion bei CRPS und Kontrollen - Vergleich zum Ruheschmerz (Umgebung)

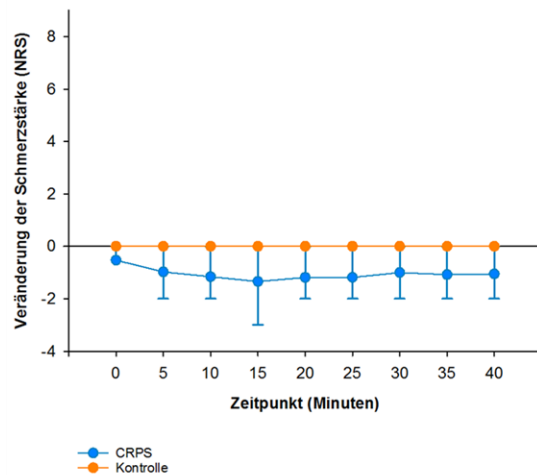
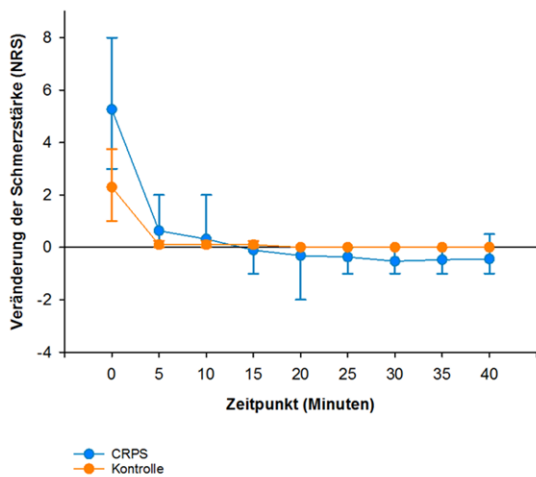


Abbildung 10 - Veränderung des Spontanschmerzes nach der Injektion von Clonidin, Vergleich zwischen CRPS und Kontrollen (Injektionsort und Umgebung). Ein positiver Wert bedeutet eine Schmerzzunahme im Vergleich zur Baseline, ein negativer Wert eine Abnahme. Der Zeitpunkt 0 entspricht der Schmerzzunahme durch die Injektion, danach kommt es zu einer Schmerzabnahme gegenüber der Baseline

Spontanschmerz nach Phenylephrininjektion bei CRPS und Kontrolle - Vergleich zum Ruheschmerz (Injektionsort)



Spontanschmerz nach Phenylephrininjektion bei CRPS und Kontrollen - Vergleich zum Ruheschmerz (Umgebung)

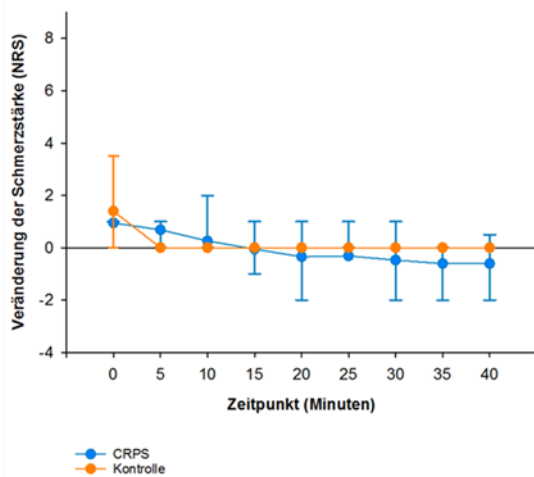


Abbildung 11 - Veränderung des Spontanschmerzes nach der Injektion von Phenylephrin, Vergleich zwischen CRPS und Kontrollen (Injektionsort und Umgebung). Ein positiver Wert bedeutet eine Schmerzzunahme im Vergleich zur Baseline, ein negativer Wert eine Abnahme. Der Zeitpunkt 0 entspricht der Schmerzzunahme durch die Injektion, danach kommt es zu einer Schmerzabnahme gegenüber der Baseline

4.5.2 Hyperalgesie

Die Hyperalgesie wurde mit Hilfe eines von Frey-Haar bestimmt. Bei Hypoalgesie, wenn kein Schmerz ausgelöst werden konnte, wurde ein Pinprick, 256 mN, verwendet. Die Messungen erfolgten jeweils 10 Minuten vor der Injektion (T=-10) und 10, 20, 30 und 40 Minuten nach der Injektion (T=10, T=20, T=30, T=40). Die Orte der Messungen waren der Injektionsort (R=0), sowie an 4 Punkten in jeweils 1, 2 und 3 cm Abstand zum Injektionsort (R=1, R=2, R=3). Die 4 erhobenen Werte pro Distanz wurden gemittelt, um einen einzelnen Wert pro Distanz zu ergeben. In den nachfolgenden Abbildungen werden die Ergebnisse dokumentiert (Abbildungen 12-17). Es wurden eine ANOVA für Messwiederholungen (Abbildung 18) und ein Test der Innersubjekteffekte durchgeführt, um zu ermitteln, ob sich die Werte vor und nach der Injektion zwischen den verschiedenen Distanzen unterschieden. Es wurden keine signifikanten Unterschiede festgestellt. Für weitere Berechnungen wurden die 4 erhobenen Werte pro Distanz gemittelt, um einen Wert pro Zeitpunkt zu erhalten. Veränderungen $< 0,5$ auf der NRS wurden als sehr leicht eingestuft. Nach der Injektion von Clonidin hatten 8 von 19 Patienten eine Abnahme der Hyperalgesie, 3 eine Zunahme und 8 keine oder nur sehr leichte Veränderungen. Nach der Injektion von Phenylephrin hatten 4 Patienten eine Zunahme der Hyperalgesie, 3 eine Abnahme und 12 sehr leichte oder keine Veränderungen. Bei einer Patientin wurde versäumt, die Hyperalgesie vor der Injektion mit Phenylephrin zu erheben. Einzig der Ruheschmerz vor der Injektion von Clonidin war bei CRPS gegenüber Kontrollen signifikant erhöht. Es gab keine weiteren signifikanten Unterschiede zwischen CRPS und Kontrollen sowie der AS und der UAS.

| Unterschiede in der Hyperalgesie bei CRPS und Kontrollen | | | | | | | | | | | | |
|--|------------------------|-------------|----------------------------|-------------|-------------------------|-------------|-----------------------------|-------------|-----------------|-------------|---------------------|-------------|
| | 10 min vor Clonidin | | 10 min vor Phenylephrin | | 10 min nach Clonidin | | 10 min nach Phenylephrin | | Δ10 Clonidin | | Δ10 Phenylephrin | |
| | CRPS | KO | CRPS | KO | CRPS | KO | CRPS | KO | CRPS | KO | CRPS | KO |
| Q₁ | 0,25 | 0,00 | 0,30 | 0,00 | 0,25 | 0,00 | 0,38 | 0,00 | -0,94 | 0,00 | -0,41 | 0,00 |
| Q₂ | 1,44 | 0,19 | 0,78 | 0,31 | 1,00 | 0,48 | 0,75 | 0,36 | -0,31 | 0,23 | 0,00 | 0,05 |
| Q₃ | 2,88 | 0,38 | 2,13 | 0,53 | 2,81 | 1,05 | 2,88 | 0,61 | 0,13 | 0,71 | 0,44 | 0,08 |
| U | 17,500 | | 19,500 | | 25,000 | | 20,500 | | 24,000 | | 43,500 | |
| p | 0,030 | | 0,055 | | 0,120 | | 0,053 | | 0,103 | | 0,783 | |

Tabelle 10 - Mann-Whitney-U Analyse der Hyperalgesie - CRPS (AS) vs. Kontrollen. Q₁ – Erstes Quartil, Q₂ – Median, Q₃ – drittes Quartil

| Unterschiede in der Hyperalgesie vor und nach Injektion, bei CRPS | | | | |
|---|----------------|----------------|----------------|-------|
| | Q ₁ | Q ₂ | Q ₃ | Sign. |
| Clonidin AS vor | 0,25 | 1,44 | 2,88 | .173 |
| Clonidin AS nach | 0,25 | 1,00 | 2,81 | |
| Clonidin UAS vor | 0,00 | 0,13 | 2,12 | .789 |
| Clonidin UAS nach | 0,00 | 0,41 | 1,94 | |
| Phenylephrin AS vor | 0,30 | 0,78 | 2,13 | .977 |
| Phenylephrin AS nach | 0,38 | 0,75 | 2,88 | |
| Phenylephrin UAS vor | 0,00 | 0,13 | 1,64 | .345 |
| Phenylephrin UAS nach | 0,00 | 0,38 | 1,94 | |

Tabelle 11 - Wilcoxon Analyse der Hyperalgesie vor und nach Injektion. Q₁ – Erstes Quartil, Q₂ – Median, Q₃ – drittes Quartil

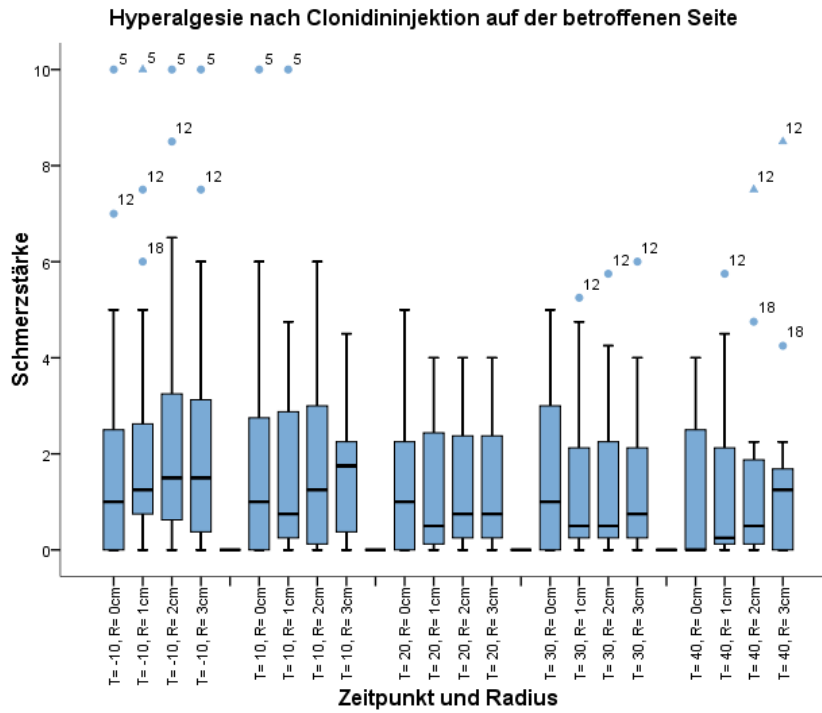


Abbildung 12 - Boxplots über Hyperalgesie nach Injektion von Clonidin der AS. Es gab keine signifikante Veränderung der Hyperalgesie durch die Injektion.

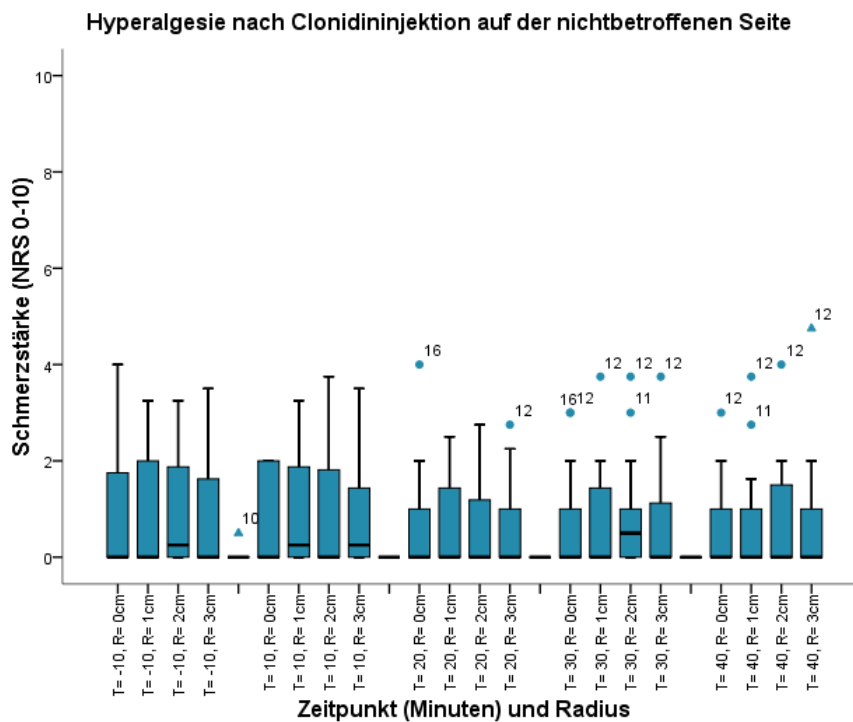


Abbildung 13 - Boxplots über Hyperalgesie nach Injektion von Clonidin der UAS. Es gab keine signifikante Veränderung der Hyperalgesie durch die Injektion.

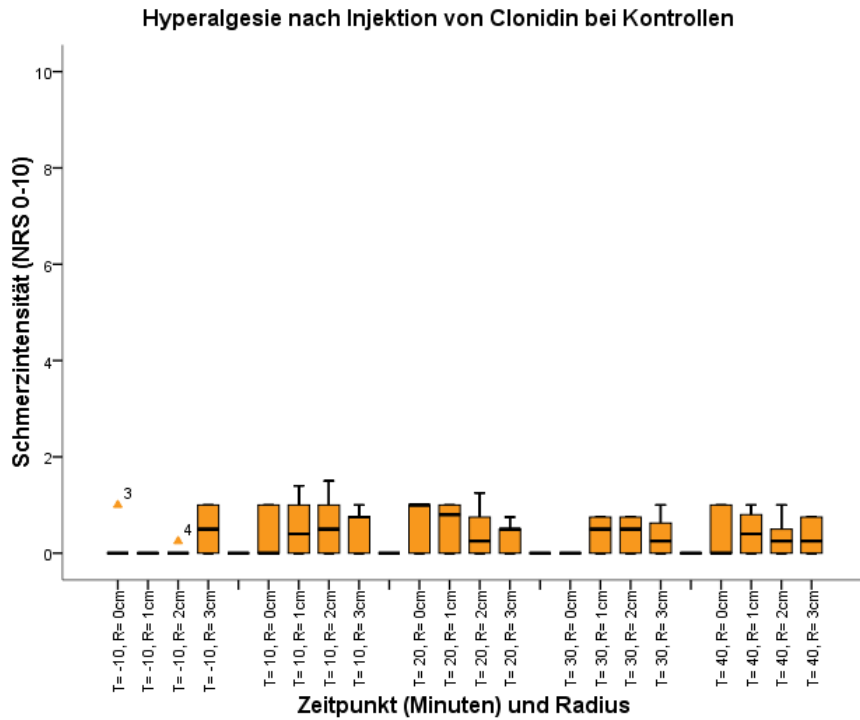


Abbildung 14 - Boxplots über Hyperalgesie nach Injektion von Clonidin bei Kontrollen. Es gab keine signifikante Veränderung der Hyperalgesie durch die Injektion.

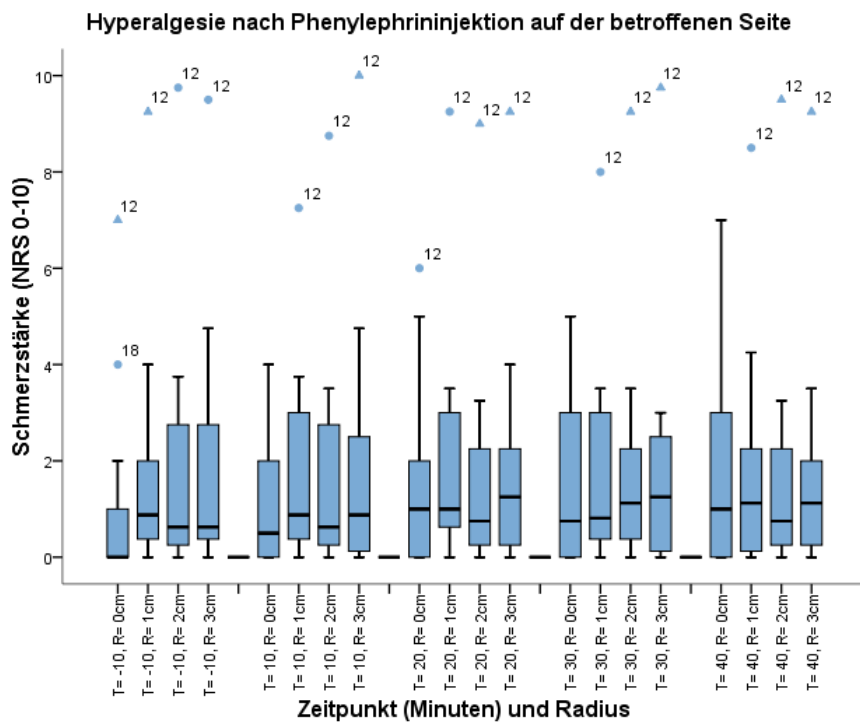


Abbildung 15 - Boxplots über Hyperalgesie nach Injektion von Phenylephrin der AS. Es gab keine signifikante Veränderung der Hyperalgesie durch die Injektion.

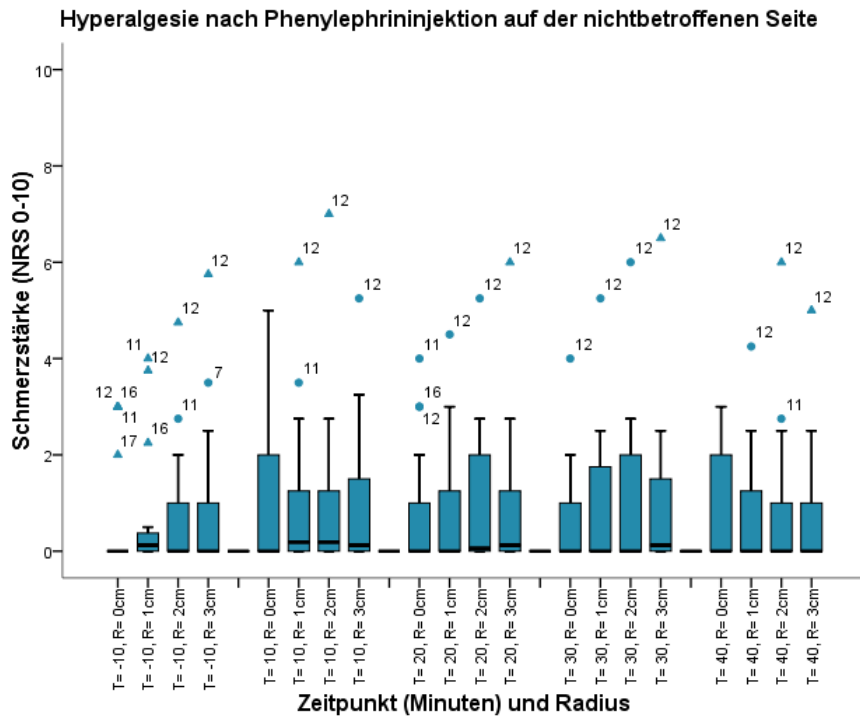


Abbildung 16 - Boxplots über Hyperalgesie nach Injektion von Phenylephrin der UAS. Es gab keine signifikante Veränderung der Hyperalgesie durch die Injektion.

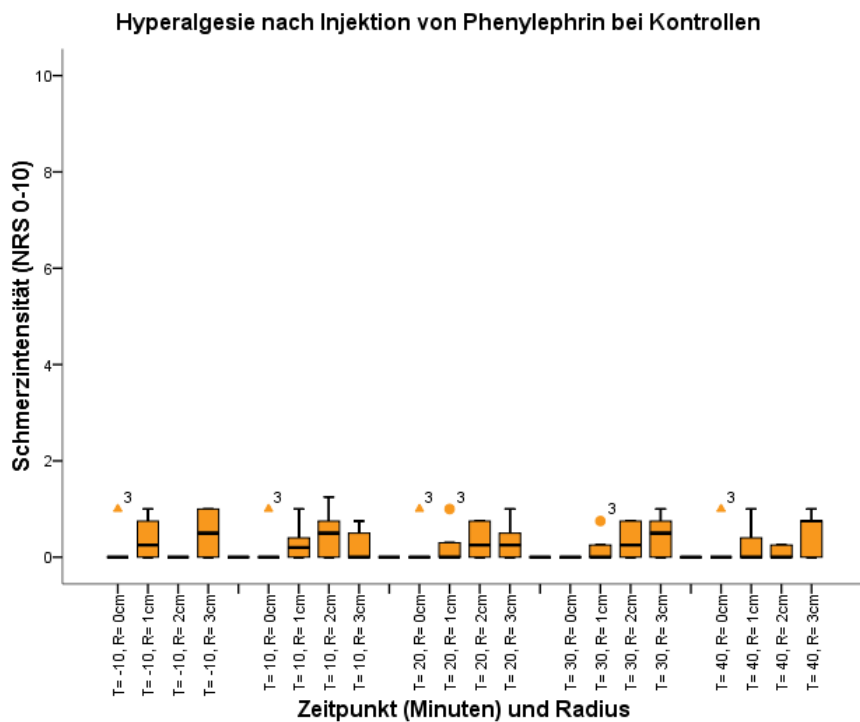


Abbildung 17 - Boxplots über Hyperalgesie nach Injektion von Phenylephrin der Kontrollen. Es gab keine signifikante Veränderung der Hyperalgesie durch die Injektion.

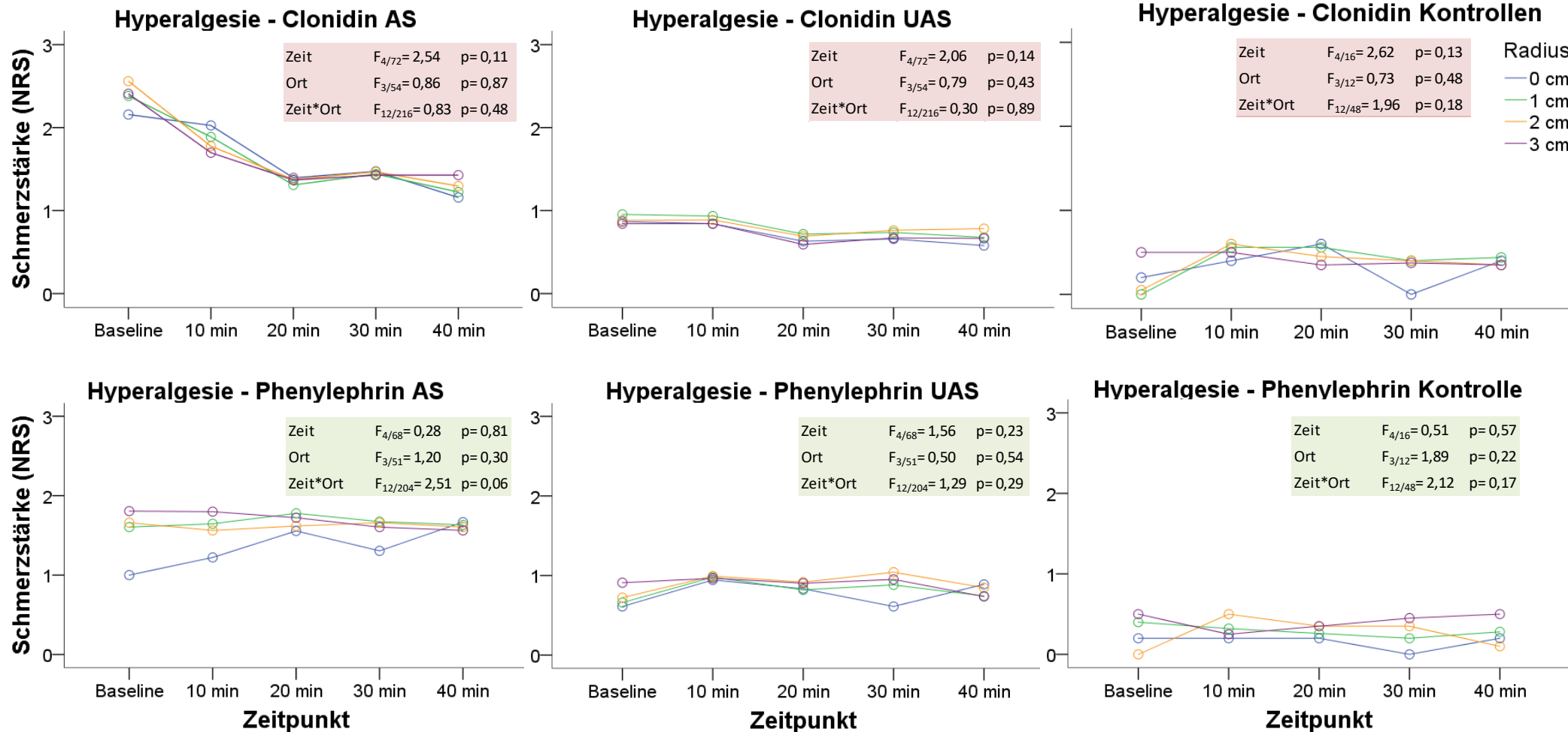


Abbildung 18 - Anova Messwiederholung - Allgemeines Lineares Modell (in Kästen: Test der Innersubjekteffekte Zeitpunkt_Radius). Hier wird der Verlauf der Hyperalgesie über den gesamten Versuchsdurchlauf dargestellt. Bei der betroffenen Seite (AS) ist eine Tendenz zur Abnahme der Hyperalgesie nach der Injektion von Clonidin zu erkennen. Nach der Injektion von Phenylephrin ist nur am Injektionsort eine leichte Steigerung der Hyperalgesie erkennbar. Auf der nicht betroffenen (UAS) Seite und bei den Kontrollen ist keine Veränderung der Hyperalgesie erkennbar. Alle Ergebnisse sind nicht signifikant.

4.5.3 Bilder der Thermokamera

Während der Versuche wurden Bilder mit der Thermokamera aufgenommen. Es wurden jeweils die ipsi- und die kontralateralen Körperteile vor, alle 5 Minuten nach der Injektion in den ersten 20 Minuten und alle 10 Minuten in den folgenden 20 Minuten fotografiert. Sie sollten dem Zweck dienen, Temperaturveränderungen der Hautoberfläche als Reaktion auf die Injektionen durch den Einfluss der Substanzen auf die Motorik der Blutgefäße der Haut festzustellen. Beim Analysieren des Bildmaterials musste leider festgestellt werden, dass die farbliche Auflösung für eine Untersuchung mit einem Bildbearbeitungsprogramm nicht fein genug war und die entsprechende Software nicht mehr zur Verfügung stand. Bei einer qualitativen Auswertung der Bilder konnten keine einheitlichen Ergebnisse beobachtet werden. So kühlte bei 3 Probanden die betroffene Hand nach der Injektion von Phenylephrin ab. Nach der Injektion von Clonidin kühlte die betroffene Hand bei 3 Probanden ab während es bei 2 Probanden zu einer Temperaturzunahme im betroffenen Körperteil kam.

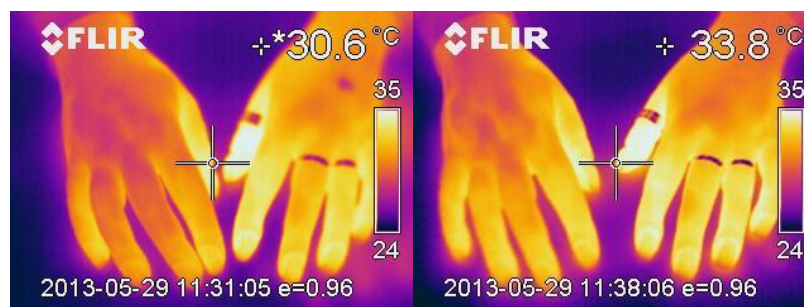


Abbildung 19 - VP 796 sofort nach Injektion von Clonidin (links) und 7 Minuten später (rechts)

4.5.4 Biopsie und Korrelation zwischen Symptomatik und Alpha 1-Adrenozeptordichte

In den Hautbiopsien wurden immunhistochemisch α 1-AR auf Nerven, Keratinozyten und Blutgefäßen angefärbt. Während des Prozesses zwischen Entnahme der Biopsie und der Quantifizierung der α 1-AR-Dichte gingen einige Proben verloren. Eine Patientin war mit einer Biopsie nicht einverstanden, da sie bereits zu einem früheren Zeitpunkt biopsiert wurde. Zwei Proben gingen beim Einbetten verloren, zwei waren wegen mangelnder Qualität nicht auswertbar und fünf konnten den einzelnen Patienten nicht mehr zugeordnet werden. Insgesamt wurden in der Auswertung der

α 1-AR-Dichte der Keratinozyten 15 Biopsien der AS und 14 der UAS berücksichtigt, der Blutgefäße jeweils 15 und der Nervenendigungen 12 der AS und 13 der UAS. Bei den Kontrollen wurden bei den Keratinozyten und Blutgefäßen jeweils 10 Biopsien ausgewertet und bei den Nerven 9. Die Dichte der α 1-AR wird in Z-Werten dargestellt.

| Ergebnisse der Biopsien | | | | | | |
|-------------------------|---------------|-------|--------------|---------------|--------------|-------|
| | Keratinozyten | | Blutgefäße | | Nerven | |
| | AS | UAS | AS | UAS | AS | UAS |
| CRPS 1 | | -0,34 | | -0,50 | | |
| CRPS 2 | -1,71 | -0,27 | -1,52 | -0,28 | -0,97 | -0,66 |
| CRPS 3 | 0,79 | 0,90 | 0,55 | 0,51 | -0,81 | -1,14 |
| CRPS 4 | 0,93 | 1,12 | 0,74 | 1,56 | -1,00 | -0,98 |
| CRPS 5 | 0,10 | 0,61 | -0,55 | -0,41 | -0,13 | 0,85 |
| CRPS 6 | -0,33 | -0,84 | 0,40 | -0,72 | 2,12* | 0,86 |
| CRPS 7 | | | | | | |
| CRPS 8 | 0,08 | | -0,60 | -2,73* | 0,62 | |
| CRPS 9 | 0,80 | 0,61 | 0,69 | -0,31 | 0,07 | 1,47 |
| CRPS 10 | | -0,77 | | -0,68 | | -1,48 |
| CRPS 11 | 2,77* | 1,30 | 2,85* | 0,41 | 0,53 | -0,28 |
| CRPS 12 | -0,27 | 0,96 | -0,31 | 1,19 | -1,52 | -0,43 |
| CRPS 13 | -0,12 | 0,09 | -0,15 | 0,16 | 1,89 | |
| CRPS 14** | | | | | | |
| CRPS 15 | -0,57 | 1,08 | 0,09 | 0,47 | | -0,91 |
| CRPS 16 | -1,34 | | -1,45 | | | |
| CRPS 17 | 0,89 | -0,06 | -0,20 | 0,58 | 0,10 | -0,76 |
| CRPS 18 | 0,57 | 1,55 | 0,58 | 0,63 | 2,22* | -0,53 |
| CRPS 19 | -0,60 | | -1,71 | | | 0,50 |
| KO 1 | -0,59 | | -0,01 | | 1,33 | |
| KO 2 | -0,74 | | -1,30 | | 0,85 | |
| KO 3 | -0,31 | | -1,07 | | -0,82 | |
| KO 4 | -0,84 | | -0,64 | | 0,83 | |
| KO 5 | -0,29 | | 0,29 | | -0,26 | |
| KO 6 | -0,39 | | 0,06 | | 0,66 | |
| KO 7 | 1,45 | | 0,71 | | -0,30 | |
| KO 8 | 0,47 | | -0,26 | | | |
| KO 9 | -0,49 | | -0,90 | | -0,98 | |
| KO 10 | 1,23 | | 1,09 | | -0,65 | |

Tabelle 12 - Tabellarische Auflistung der Z-Werte der α 1-AR bei den einzelnen Patienten und Kontrollen. * Auffällige Werte ** Diese Patientin wurde bereits an einem früheren Zeitpunkt biopsiert. Leere Felder bedeuten verlorene oder nicht auswertbare Proben.

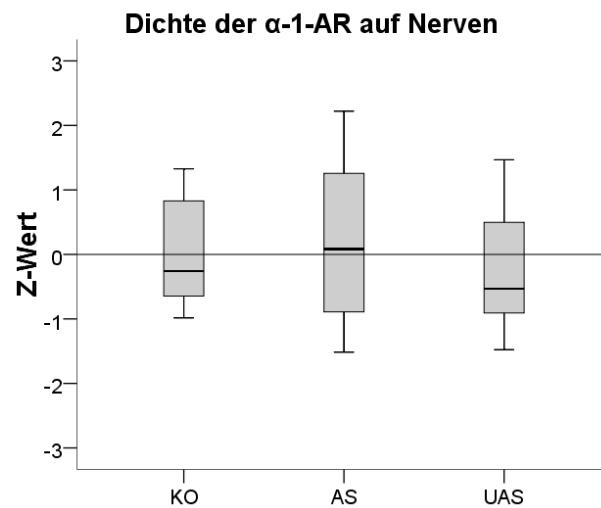
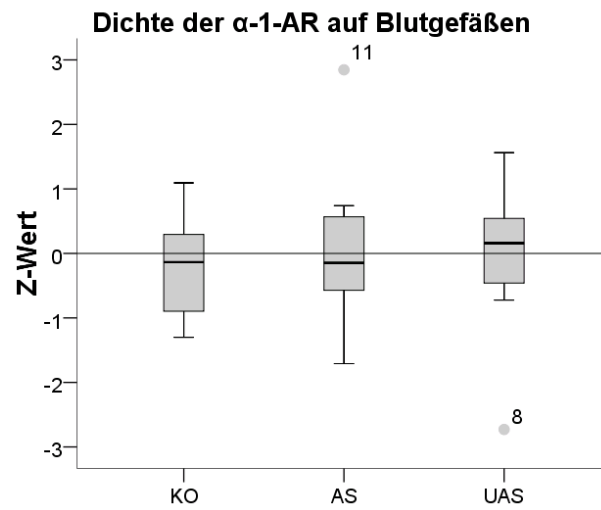
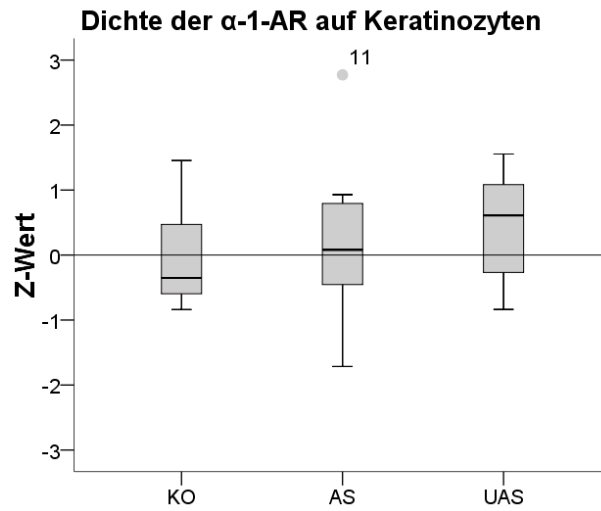


Abbildung 20 - Graphische Darstellung der Dichte der α 1-AR bei Kontrollen und CRPS mit Boxplots

In der graphischen Darstellung der Dichte der α 1-AR sticht der Proband mit der Nummer 11 hervor (VP 837). Es handelt sich um eine Patientin mit einer Erkrankungsdauer von 2 Monaten, ausgelöst durch eine Verletzung der Hand mit einem Glassplitter, welche zu einer Nervenläsion führte (CRPS 2). Sie reagierte mit einer leichten Abnahme des Spontanschmerzes (Δ NRS= -1) auf die Injektion von Phenylephrin und zeigte keine Änderung der Stärke des Spontanschmerzes nach der Injektion von Clonidin. Zu der Hyperalgesie auf Injektion mit Phenylephrin lässt sich leider keine Aussage treffen, da die Werte vor der Injektion nicht erhoben wurden. Eine erhöhte Expression von α 1-AR auf Nerven der AS zeigten CRPS 6, 13 und 18. Deren Erkrankungsdauer betrug 12, 148 und 19 Monate, es lag keine Nervenläsion vor. Bei CRPS 18 handelt es sich um eine Erkrankung des Fußes.

Unterschiede der α 1-AR-Dichte zwischen AS und UAS und CRPS und Kontrollen

| | CRPS | | | Kontrollen | | | AS vs. UAS | CRPS vs. KO |
|--------------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|---------------------|---------------------|
| | Q ₁ | Q ₂ | Q ₃ | Q ₁ | Q ₂ | Q ₃ | p-Wert ¹ | p-Wert ² |
| Keratinocyten AS | -0,57 | 0,08 | 0,80 | -0,63 | -0,35 | 0,66 | .272 | .471 |
| Keratinocyten UAS | -0,29 | 0,61 | 1,09 | | | | | .143 |
| Blutgefäße AS | -0,60 | -0,15 | 0,58 | -0,94 | -0,14 | 0,40 | .861 | .782 |
| Blutgefäße UAS | -0,50 | 0,16 | 0,58 | | | | | .437 |
| Nerven AS | -0,93 | 0,08 | 1,58 | -0,73 | -0,26 | 0,84 | .799 | .943 |
| Nerven UAS | -0,94 | -0,53 | 0,67 | | | | | .367 |

Tabelle 13 - Unterschiede der α 1-AR-Dichte zwischen AS, UAS und Kontrollen. ¹ Berechnung nach Wilcoxon, ² Berechnung nach Mann-Whitney-U. Q₁ - Erstes Quartil, Q₂ - Zweites Quartil, Q₃ - drittes Quartil.

Auf den Keratinozyten ist auf der nicht betroffenen Seite die höchste Dichte von α 1-AR nachweisbar, gefolgt von der betroffenen Seite. Die geringste Dichte wiesen die Kontrollen auf. Auf den Blutgefäßen war die Dichte der α 1-AR auf der betroffenen Seite, der nicht betroffenen Seite und der Kontrollen ähnlich. Auf den Nerven wies die nicht betroffene Seite die geringste Dichte von α 1-AR auf. Alle diese Unterschiede waren jedoch statistisch nicht signifikant. Es gab auch keinen Unterschied zwischen CRPS und Kontrollen.

Es wurde auch der Zusammenhang zwischen anamnestischen Daten, Ergebnissen aus der Testung und der Dichte von α 1-AR untersucht. Es konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Dichte von α 1-AR und dem Alter der Patienten, der

Dauer von CRPS, dem CSS und dem Ruheschmerz festgestellt werden. Es wurde lediglich eine Tendenz zwischen dem CSS und der α 1-AR-Dichte auf der betroffenen Seite bei Keratinozyten und Blutgefäßen festgestellt.

Auf der nicht betroffenen Seite wurde eine signifikante Korrelation der Hyperalgesiezunahme nach Phenylephrininjektion zur Dichte der α 1-AR auf den Blutgefäßen ($r=0,673$; $p=.006$) und eine Tendenz zur α 1-AR-Dichte auf den Keratinozyten nachgewiesen.

| Korrelation zwischen α 1-AR und CRPS | | | | | | |
|--|-----------------------------|--------|--------------------------|----------------|----------------------|--------|
| | α 1-AR Keratinozyten | | α 1-AR Blutgefäße | | α 1-AR Nerven | |
| | AS | UAS | AS | UAS | AS | UAS |
| Alter | 0,256 | -0,238 | 0,134 | -0,377 | 0,218 | -0,292 |
| Dauer | -0,124 | 0,051 | 0,043 | 0,000 | -0,018 | 0,108 |
| CSS | 0,255 | -0,031 | 0,200 | 0,191 | -0,196 | 0,266 |
| Δ T Grundgelenke | 0,439 | 0,073 | 0,266 | 0,079 | 0,360 | 0,011 |
| Δ T Hand- / Fußrücken | 0,115 | -0,340 | 0,040 | -0,184 | 0,044 | -0,132 |
| Ruheschmerz | -0,243 | 0,237 | -0,248 | 0,250 | -0,056 | -0,141 |
| Clonidin | | | | | | |
| • Spontanschmerz Δ 10_AS ¹ | 0,217 | -0,456 | 0,113 | -0,181 | 0,266 | 0,176 |
| • Hyperalgesie BL_AS | 0,024 | 0,294 | -0,300 | 0,111 | -0,039 | 0,414 |
| • Hyperalgesie Δ 10_AS | -0,150 | -0,031 | -0,012 | 0,105 | 0,063 | -0,360 |
| • Hyperalgesie Δ 10_UAS | 0,209 | 0,437 | -0,079 | 0,171 | 0,091 | 0,110 |
| Phenylephrin | | | | | | |
| • Spontanschmerz Δ 10_AS ¹ | -0,416 | -0,132 | -0,427 | -0,241 | -0,569* | -0,064 |
| • Hyperalgesie BL_AS | -0,174 | 0,340 | -0,115 | 0,297 | 0,011 | 0,106 |
| • Hyperalgesie Δ 10_AS | -0,081 | 0,030 | 0,038 | -0,018 | -0,052 | 0,117 |
| • Hyperalgesie Δ 10_UAS | 0,049 | 0,405 | 0,121 | 0,676** | -0,105 | -0,492 |

Tabelle 14 - Korrelation zwischen α 1-AR und CRPS. AS - betroffene Seite, UAS - nicht betroffenen Seite, CSS - CRPS Severity Score, Δ T – Temperaturdifferenz zwischen AS und UAS, Δ 10 - Schmerzdifferenz zum Ruheschmerz nach 10 Minuten, BL - Baseline.¹ - Bei der Wahl zwischen Injektionsort und Umgebung, wurde jeweils der größere Korrelationskoeffizient gewählt. * $p<.05$, ** $p<.001$

4.6 Einteilung nach der Reaktion auf die Substanzen

4.6.1 Sympathisch vermittelter Schmerz

Zunächst wurde das Vorliegen von sympathisch unterhaltenem Schmerz (SMP) untersucht. Die Patienten wurden daher in 2 Gruppen eingeteilt, je nachdem, ob ihr Schmerzverhalten Eigenschaften von sympathisch unterhaltenem Schmerz aufwies oder nicht (Sympathisch unabhängiger Schmerz, SIP). Kriterien für SMP waren, in Anlehnung an Drummond et al. [21]:

- 1- Anhaltende Verstärkung der Schmerzempfindung um mindestens 1/10 auf der NRS über einen Zeitraum von 10 Minuten nach der Injektion von Phenylephrin und
- 2- Abnahme der Schmerzempfindung auf Werte unterhalb des Ausgangswertes nach der Injektion von Clonidin.

Nur einer der untersuchten Patienten (VP 796) entsprach demnach den Kriterien für das Vorliegen eines SMP, während 18 der Patienten als SIP klassifiziert wurden. Im Folgenden wird dieser Proband genauer betrachtet.

Anamnese Bei der Versuchsperson mit SMP handelte es sich um eine 44-jährige Frau, welche während der Applikation eines Zentralen Venenkatheters eine Nadelstichverletzung, mit Läsion des Plexus cervicobrachialis, erlitt. Die Erkrankungsdauer betrug 40 Monate. Die Patientin berichtete über brennende und stechende Schmerzen, eine Allodynie sowie ein Taubheitsgefühl im gesamten rechten Arm. Die Schmerzen wurden durch dynamische Stimuli, Druck, leichte Berührung, Kälte und Gebrauch verstärkt und durch Wärme gelindert. Der CSS betrug 12 Punkte.

Ergebnisse der Untersuchung Zwischen betroffener und nicht betroffener Seite betrug der Temperaturunterschied an den Fingergrundgelenken $+0,1^{\circ}\text{C}$ und am Handrücken $-1,0^{\circ}\text{C}$. Die betroffene Hand war sehr druckschmerzempfindlich und eine leichte Berührung reichte aus, um Schmerz zu provozieren. Es bestand eine Hyperalgesie auf Nadelreize (3,5/10 NRS) und auf die Applikation des von Frey-Haares (3/10 NRS). Die Berührung mit dem Pinsel löste eine mechanisch-dynamische Allodynie mit einem Schmerzrating von 6/10 auf der NRS aus. In der QST-Untersuchung wies diese Patientin eine grenzwertig erniedrigte CPT und eine deutlich

erniedrigte HPT ($Z=2,64$) auf, welche auf eine erniedrigte Kälteschmerzschwelle und eine Hitzehyperalgesie hindeuten.

Reaktion auf Injektion Definitionsgemäß registrierte diese Patientin mit einer Schmerzzunahme nach der Injektion von Phenylephrin (2 Punkte auf der NRS am Injektionsort und in der Umgebung). Nach der Injektion von Clonidin zeigte sich eine Schmerzabnahme von 1-2 Punkten auf der NRS. Beide Änderungen des Schmerzverhaltens hielten bis zum Ende der Versuche an. Bei der Untersuchung der Hyperalgesie, 10 Minuten nach der Injektion von Clonidin, zeigte die Patientin eine Abnahme von 0,75 auf der NRS auf. Nach der Injektion vom Phenylephrin wies sie eine Zunahme der Hyperalgesie um 1,75 auf.

α 1-AR-Dichte der Hautbiopsien Die Auswertung der Biopsien zeigte eine allgemein verringerte Dichte von α 1-AR auf den untersuchten Strukturen. Alle Z-Werte lagen innerhalb des 95%-Konfidenzintervalls für gesunde Probanden.

4.6.2 Adrenerge Responder

Da nur eine Patientin die oben definierten strengen Kriterien für SMP erfüllte, wurden die Patienten noch auf Phenylephrin- und Clonidinreaktivität (*responsiveness*) der Schmerzen untersucht. Patienten wurden als Phenylephrin-reaktiv klassifiziert, (*phenylephrine-responsive*), wenn sie über eine für mindestens 15 Minuten anhaltende Schmerzzunahme nach der Injektion von Phenylephrin klagten. Als Clonidin-reaktiv (*clonidin-responsive*) wurden Patienten klassifiziert, bei welchen sich innerhalb von 5 Minuten nach der Injektion von Clonidin der Injektionsschmerz auflöste und die für den Rest des Versuchszeitraums eine anhaltende Schmerzabnahme auf Werte unterhalb des Ausgangsniveaus vorwies [22].

4 Patienten waren *phenylephrin-responsive*: VP 796, VP 798, VP 839 und VP 876. 4 andere Patienten wurden als *clonidin-responsive* klassifiziert: VP 802, VP 838, VP 840 und VP 865. Die meisten Patienten (58%) waren weder *phenylephrin-* noch *clonidin-responsive*.

Aufgrund der geringen Fallzahl (jeweils $n=4$) wurden die Daten nur deskriptiv beschrieben und keine statistische Berechnung durchgeführt.

Anamnese Die Krankengeschichte von *phenyl-responsive* und *clonidin-responsive* Patienten unterschied sich nicht wesentlich. Erstere waren etwas älter und hatten eine

etwas längere Erkrankungsdauer. Beide Gruppen klagten vornehmlich über brennende, stechende Schmerzen und über Sensibilitätsverlust, sowie eine Verschlimmerung der Schmerzen durch Druck, leichte Berührung und Kälte sowie eine Verbesserung der Schmersymptomatik durch Wärme.

Bei den *phenylephrin-responsive* Patienten handelte es sich um 3 Frauen und 1 Mann im Alter von 36-65 Jahren und einer Erkrankungsdauer zwischen 5-40 Monaten. Auslösende Ereignisse waren: Nadelstichverletzung des Plexus cervico brachialis, distale Radiusfraktur, Fraktur des Ellenbogens und Z.n. OP des Mittelfingers. Die Schmerzqualität war vorwiegend brennend und stechend (jeweils n=3), sowie klopfend und prickelnd (jeweils n=2). 3 Patienten klagten über Sensibilitätsverlust. Dynamische Stimuli, fester Druck, leichte Berührung, Kälte und Gebrauch verstärkten die Schmerzen bei allen Patienten, während Wärme die Schmerzen linderte. Stress und Erschrecken führte bei 2 Patienten zu einer Verstärkung der Schmerzen. Der CSS betrug zwischen 10 und 15.

Bei den *clonidin-responsive* Patienten handelte es sich ausschließlich um Frauen in einem Alter von 26-53 Jahren. Die Erkrankungsdauer betrug zwischen 2 und 19 Monaten. 2 waren am Fuß betroffen. Auslösende Ereignisse waren in 2 Fällen eine Operation, in einem Fall eine Schnittverletzung am Finger und einmal eine Torsion des Sprunggelenks. Die Patienten beschrieben den Schmerz hauptsächlich als stechend (3/4) und brennend (2/4). Ein Patient beschrieb den Schmerz als taub, einschließend, drückend und ziehend. Alle Patienten klagten über Sensibilitätsverlust und eine Verstärkung der Schmerzen durch festen Druck als Zeichen einer Druckschmerzhyperalgesie. 3 berichteten über die Verstärkung der Schmerzen durch Gebrauch, Stress und leichte Berührung. 1 Patient empfand leichte Berührung als schmerzlindernd. 2 Patienten empfanden dynamische Stimuli und Erschrecken als schmerzverstärkend. Kälte führte bei 2 Patienten zu einer Verschlimmerung und bei 1 Patienten zu einer Verbesserung der Schmerzen, Wärme zu einer Verbesserung bei 2 Patienten und zu einer Verschlimmerung bei 1 Patienten. Der CSS betrug zwischen 11-16.

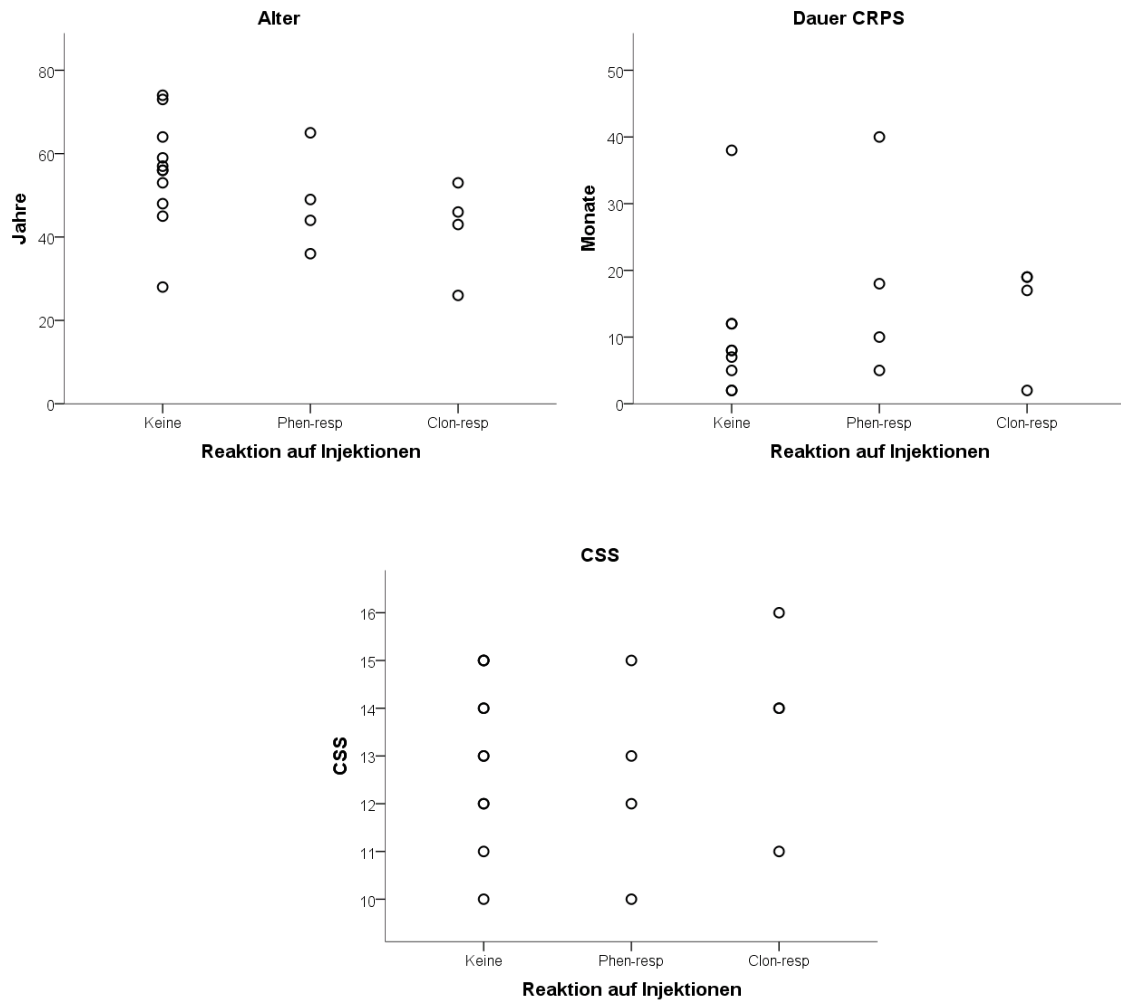


Abbildung 21 - Alter, Dauer der Erkrankung und CSS (CRPS Severity Score) der Patienten. Bei Dauer der Erkrankung fehlen 2 Werte der nicht reaktiven Gruppe: 148 und 414 Monate.

Ergebnisse der Untersuchung Eine auffällige Abweichung zwischen den beiden Gruppen ist der Temperaturunterschied zwischen der betroffenen und dem nicht betroffenen Körperteil. Gemessen über den Grundgelenken, ist dieser bei den *phenylephrin-responsive* Patienten sehr gering (maximal 0,16°C) während *clonidin-responsive* Patienten eine deutlich kältere betroffene Seite vorwiesen ($\Delta T = -3,34 - 0,16^\circ\text{C}$). Auf dem Rücken der Extremität betrug der Temperaturunterschied bei den *phenylephrin-responsive* Patienten zwischen -1,20 und 0,20°C und bei den *clonidin-responsive* Patienten zwischen -2,00 und -0,80°C.

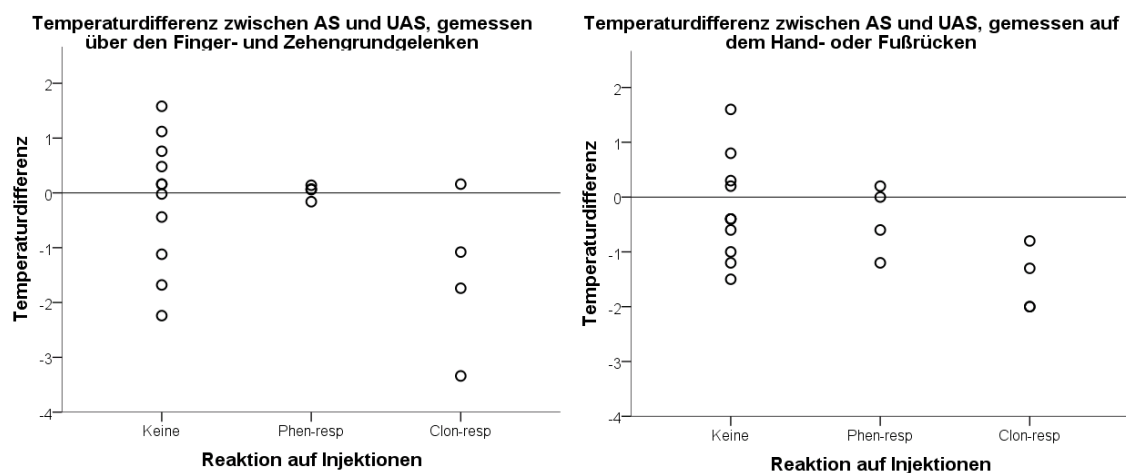


Abbildung 22 - Temperaturdifferenz zwischen betroffener und nicht betroffener Seite

Die Ergebnisse der QST-Untersuchung fehlen für einen *phenylephrin-responsive* Patienten, da das Gerät am Tag der Untersuchung defekt war. Auffallend ist eine Hitzehyperalgesie bei jeweils 2 Patienten jeder Gruppe, die bei den *clonidin-responsive* Patienten deutlicher ausfällt. Die MPS ist bei 3/4 *phenylephrin-responsive* Patienten erhöht, jedoch bei nur 1 *clonidin-responsive*.

Ergebnisse der QST-Messung

| VP | CDT | | WDT | | CPT | | HPT | | MPS | |
|---------------------------------------|---------------|---------------|---------------|-------|--------------|-------|--------------|--------------|--------------|---------------|
| | AS | UAS | AS | UAS | AS | UAS | AS | UAS | AS | UAS |
| <i>phenylephrin-responsive</i> | | | | | | | | | | |
| 796 | -0,27 | -0,45 | 0,55 | 0,91 | 1,99* | 1,55 | 2,64* | 1,29 | 1,84 | 0,45 |
| 798 | -5,42* | -2,89* | -3,12* | -1,18 | -0,94 | 1,94 | -1,21 | 3,41* | 2,82* | -2,24* |
| 839 | 1,24 | -1,69 | 2,22* | 0,02 | 1,69 | 1,49 | 2,20* | 1,04 | 2,25* | -2,36* |
| 876 | | | | | | | | | 2,25* | 0,58 |
| <i>clonidin-responsive</i> | | | | | | | | | | |
| 802 | 1,12 | -0,97 | -2,15* | -0,60 | 2,41* | -0,50 | 3,58* | 2,22* | 1,56 | -2,15* |
| 838 | -1,28 | 0,50 | 0,47 | -0,29 | 1,30 | 0,17 | 3,17* | 1,44 | 2,50* | 1,04 |
| 840 | -1,97* | -1,21 | 0,08 | -1,22 | -1,24 | -1,24 | 0,26 | 0,80 | 0,20 | 0,88 |
| 865 | -2,83* | 0,37 | -1,78 | 1,31 | -1,24 | -0,77 | -1,22 | 0,51 | 1,82 | -2,32* |

Tabelle 15 - Ergebnisse der QST-Messung. Z-Werte. CDT - Kälteempfindungsschwelle, WDT - Wärmeempfindungsschwelle, CPT - Kälteschmerschwelle, HPT - Hitzeschmerzschwelle, MPS - Mechanische Schmerzempfindlichkeit, AS - betroffene Seite, UAS - nicht betroffene Seite. *Auffällige Werte

Reaktion auf Injektionen 3 von 4 Patienten mit *phenylephrin-responsive* Schmerz reagierten mit mäßiger (2-4/10 Punkten auf der NRS) Zunahme des Spontanschmerzes auf die Injektion von Clonidin, 1 Patient mit einer

Schmerzabnahme (VP 796, SMP). Die Schmerzzunahme 15 Minuten nach der Injektion von Phenylephrin betrug zwischen 2 und 5/10 auf der NRS. Die Patienten mit *clonidin-responsive* Schmerz reagierten mit einer Schmerzabnahme zwischen 2 und 8/10 Punkten auf der NRS auf die Injektion von Clonidin. Auf die Injektion von Phenylephrin reagierten 3 von 4 mit keiner Veränderung des Schmerzes, während 1 Patient mit einer Schmerzreduktion reagierte. Bei Überprüfung der Hyperalgesie 10 Minuten nach der Injektion von Clonidin zeigten jeweils 3 von 4 Patienten eine Verringerung der Hyperalgesie, welche bei den *clonidin-responsive* Patienten ausgeprägter war. Nach der Injektion von Phenylephrin zeigte sich bei 3 *phenylephrin-responsive* Patienten eine Zunahme der Hyperalgesie zwischen 1,375 und 5,25/10 auf der NRS und bei 1 eine Abnahme von 0,685/10. Bei 1 Patient mit *clonidin-responsive* Schmerz zeigte sich eine Abnahme von 1,375/10 auf der NRS, die anderen wiesen keine nennenswerten Veränderungen auf.

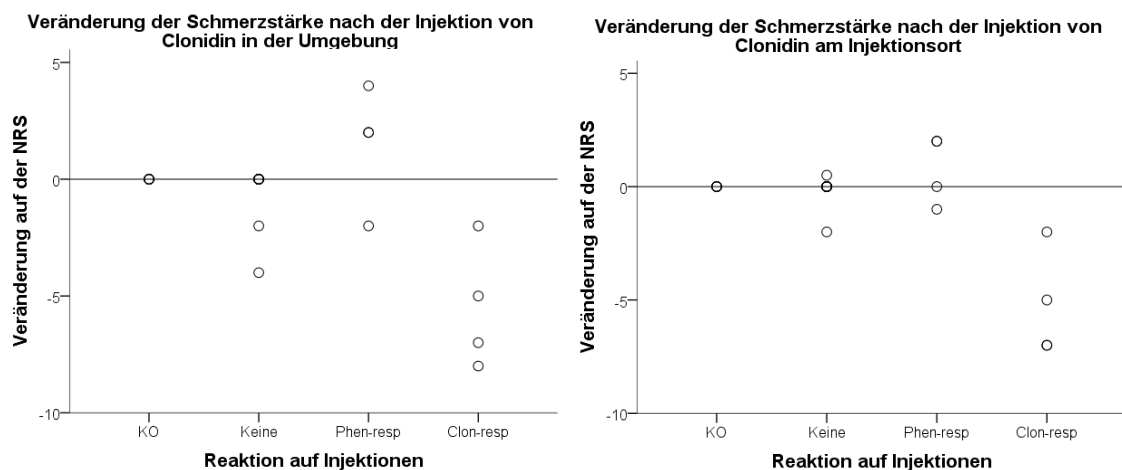


Abbildung 23 - Veränderung der Schmerzstärke nach Injektion von Clonidin. KO - Kontrollen

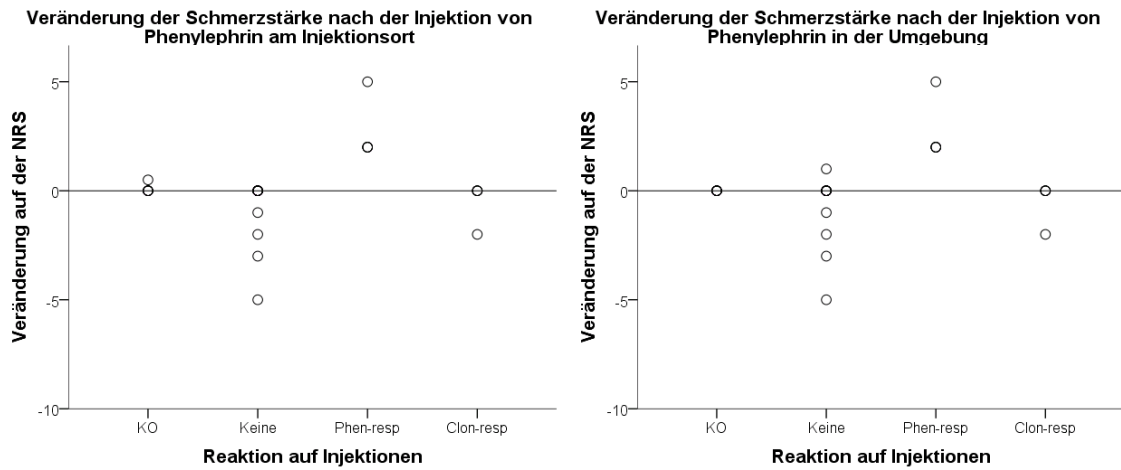


Abbildung 24 - Veränderung der Schmerzstärke nach der Injektion von Phenylephrin. KO - Kontrollen

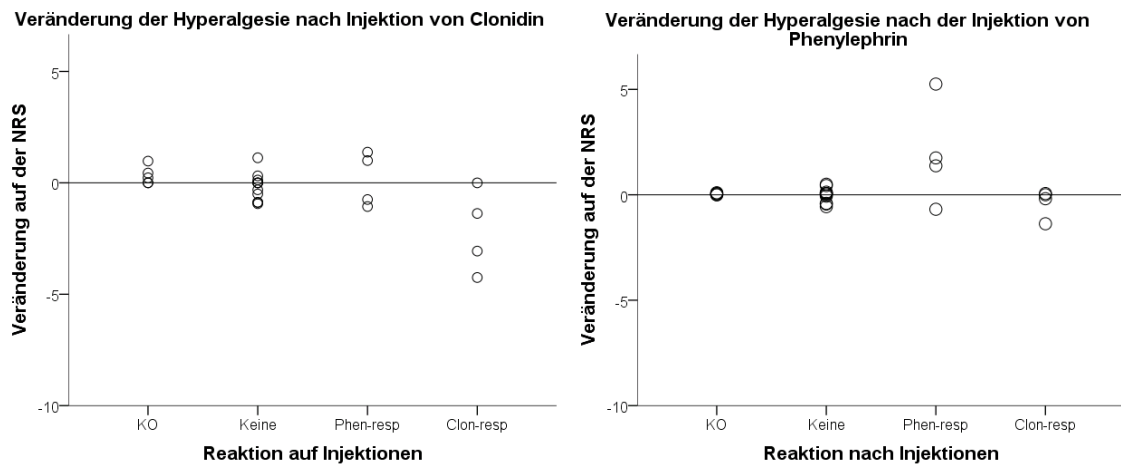


Abbildung 25 - Veränderung der Hyperalgesie nach der Injektion von Clonidin und Phenylephrin. KO - Kontrollen

α 1-AR-Dichte der Hautbiopsien Bei den *phenylephrin-responsive* Patienten lagen nur 2 komplette Datensätze der Biopsien vor. Die gemessene Dichte der α 1-AR lag innerhalb der Norm und wies somit keine Besonderheit auf. Bei den *clonidin-responsive* Patienten waren bis auf einen Wert alle Daten vollständig. Lediglich die α 1-AR-Dichte auf den Nervenfasern der betroffenen Seite war bei einem Patienten leicht erhöht.

| Dichte der α 1-Adrenozeptoren der Hautbiopsien | | | | | | |
|---|---------------|-------|------------|-------|--------------|-------|
| | Keratinozyten | | Blutgefäße | | Nerven | |
| | AS | UAS | AS | UAS | AS | UAS |
| <i>phenylephrin-responsive</i> | | | | | | |
| 796 (SMP) | -1,71 | -0,27 | -1,52 | -0,28 | -0,97 | -0,66 |
| 798 | 0,79 | 0,90 | 0,55 | 0,51 | -0,81 | -1,14 |
| 839 | | | | | | |
| 876 | -0,60 | | -1,71 | | | 0,50 |
| <i>clonidin-responsive</i> | | | | | | |
| 802 | 0,10 | 0,61 | -0,55 | -0,41 | -0,13 | 0,85 |
| 838 | -0,27 | 0,96 | -0,31 | 1,19 | -1,52 | -0,43 |
| 840 | -0,57 | 1,08 | 0,09 | 0,47 | | -0,91 |
| 865 | 0,57 | 1,55 | 0,58 | 0,63 | 2,22* | -0,53 |

Tabelle 16 - Dichte der α 1-AR bei Patienten mit *phenylephrin-responsive* Schmerz und *clonidin-responsive* Schmerz. AS-betroffene Seite, UAS-nicht betroffene Seite *Auffälliger Wert

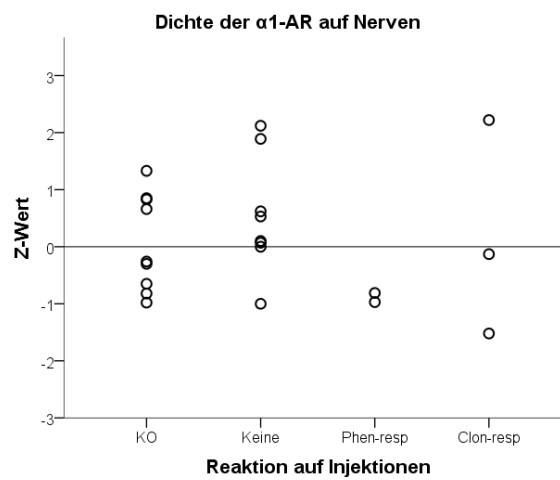
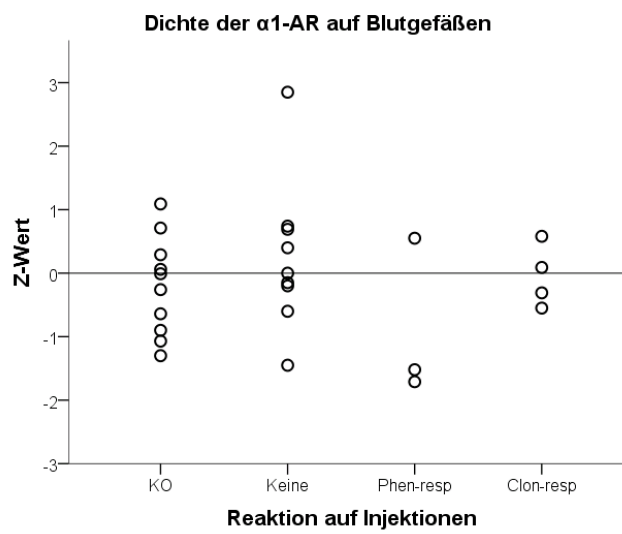
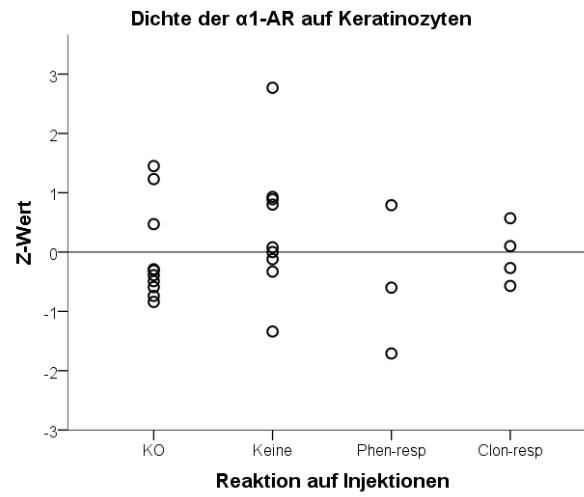


Abbildung 26 - Dichte der α 1-AR auf Keratinozyten, Blutgefäßen und Nerven. KO - Kontrollen

5 Diskussion

Das Ziel dieser Studie war es, einen möglichen Zusammenhang zwischen sympathisch unterhaltenem Schmerz (SMP) bei CRPS und der Expression von Alpha 1-Adrenozeptoren (α 1-AR) in einer Hautbiopsie aufzudecken. Zunächst wurden die Eigenschaften der Symptome, insbesondere des Schmerzes, charakterisiert. Anschließend wurde die Reaktion auf die Injektion von Clonidin und Phenylephrin zur Bestimmung des Schmerztypus (SMP vs. sympathisch unabhängigen Schmerz (SIP) und *phenylephrin-responsive* vs. *clonidin-responsive*) und zuletzt die Expression von α 1-AR in der Haut analysiert.

Die Injektion von Phenylephrin war schmerzhafter als die von Clonidin und führte häufiger zu einer Steigerung der Schmerzempfindung, während die Injektion von Clonidin häufiger einen gegenteiligen Effekt aufwies.

Die Expression von α 1-AR in der Haut auf der betroffenen Seite zeigte keinen Unterschied zur nicht betroffenen Seite oder zu Kontrollen. Es konnte auch keine Differenz zwischen der Expression der α 1-AR bei SMP und SIP festgestellt werden.

5.1 Demographie und Symptomatik

Im Vergleich zu der vorhandenen Literatur waren in der untersuchten Gruppe Männer häufiger betroffen als erwartet und überdurchschnittlich oft war eine Operation Auslöser von CRPS [19, 20, 66, 78]. Eine Ausnahme bildete die Studie durch Birklein et al., welche eine ähnliche Geschlechterverteilung aufweist [9].

Die Eigenschaften der Schmerzsymptomatik unserer Probanden stimmen mit den Beobachtungen von Birklein et al. überein [9]. Die Patienten dieser Untersuchung zeigten im Vergleich zu anderen Studien überdurchschnittlich oft Muskelschwäche [19, 64, 66] und etwas häufiger eine Einschränkung der Beweglichkeit. Trophische Veränderungen der Haut waren bei unseren Patienten auffällig häufiger als bei de Boer et al. und de Mos et al. [19, 20]. In der Literatur werden trophische Störungen oft als Gruppe erfasst und sind daher nicht direkt mit unseren Ergebnissen vergleichbar. Zeichen wie Tremor und Dystonie scheinen allgemein selten zu sein [19, 20, 64]. Bei

den von Birklein et al. untersuchten Patienten wurde Tremor ähnlich häufig festgestellt wie bei unseren Probanden [9].

Die QST-Daten der Patienten wurden mittels Z-Werten analysiert. Die Unterschiede zwischen der betroffenen Seite und der nicht betroffenen Seite waren bis auf die Druckschmerzschwelle (PPT) und die mechanische Schmerzempfindlichkeit (MPS), nicht signifikant. Eine Tendenz zu einer erhöhten Kalt- und Warmdetektionsschwelle als Zeichen einer Funktionsstörung von A-delta- und C-Fasern konnte festgestellt werden. Dies bestätigt die Ergebnisse von Birklein et al., dem Nachweis einer signifikant erhöhten Warmdetektionsschwelle; allerdings hatten diese Patienten zusätzlich noch eine Kältehyperalgesie und eine signifikant erniedrigte Kälteschmerzschwelle (CPT) auf der betroffenen Seite [9]. Eberle et al. verglichen 25 Patienten mit warmen CRPS und 25 Patienten mit kaltem CRPS und deren Ergebnisse aus der QST-Testung. Auch sie konnten bei beiden Patientengruppen eine Deafferenzierung für Warm und Kalt sowie eine mechanische Hyperalgesie und eine Druckschmerzhyperalgesie zu Referenzdaten und zwischen der betroffenen und der nicht betroffenen Seite feststellen [25]. Gierthmühlen et al. haben 2012 eine umfassende Studie über die QST-Eigenschaften von insgesamt 344 Patienten mit CRPS durchgeführt. Häufigste Zunahme an Empfindlichkeit betraf eine Druckschmerzhyperalgesie mit auffallenden PPT-Werten bei über 66% der Patienten, eine Kältehyperalgesie zeigten über 27% der Patienten [29]. Zusammenfassend bedeutet dies, dass Patienten mit CRPS auf der betroffenen Seite eine Druckschmerzhyperalgesie aufweisen, was wir mit unseren Versuchen auch reproduzieren konnten.

5.2 Reaktion auf die Injektion von Clonidin und Phenylephrin

Spontanschmerz Die Injektion von Clonidin führte bei knapp der Hälfte der Patienten zu einer Abnahme des Spontanschmerzes; die Injektion von Phenylephrin bei der gleichen Anzahl der Patienten zu einer Zunahme des Spontanschmerzes. Die Injektion von Phenylephrin war signifikant schmerzhafter als die Injektion von Clonidin.

Schmerzempfinden durch mechanische Stimulation mit von Frey-Haaren oder Pinprick Knapp die Hälfte unserer Patienten reagierten auf Clonidin mit einer Verringerung der mechanischen Schmerzempfindlichkeit, circa ein Viertel mit einem

Anstieg der Hyperalgesie nach der Injektion von Phenylephrin. Das Ausmaß dieser Veränderungen war statistisch jedoch nicht signifikant.

In der Literatur finden sich einige Studien, die die Wirkung von α 1-AR-Agonisten und Clonidin bei Patienten mit CRPS untersuchen. Davis et al. beschrieben die schmerzsteigernde Wirkung von Phenylephrin oder Norepinephrin bei 33% und eine Reduktion der Hyperalgesie nach der Applikation von Clonidin bei 67% der 6 Patienten mit SMP bei CRPS [17].

In einer Studie mit 25 Patienten mit CRPS und SMP konnte bei 28% eine Zunahme der Schmerzempfindung und der Hyperalgesie mittels Injektion von Noradrenalin in das betroffene Areal verursacht werden. Bei Patienten ohne SMP und Kontrollpersonen gab es keine Veränderungen [75].

Auch Ali et al. wiesen eine schmerzsteigernde Wirkung von Norepinephrin-Injektionen bei 20% der Patienten mit CRPS nach, wobei die Patienten ohne SMP keine Veränderung der Schmerzwahrnehmung zeigten [2].

Mailis-Gagnon & Bennet veröffentlichten 2004 eine Studie, in der sie die Reaktion von Patienten mit CRPS auf eine Injektion mit Phenylephrin testeten. Bei etwa der Hälfte der insgesamt 20 Patienten führte die Injektion zu einer ungewöhnlichen Schmerzempfindung und zu einer Allodynie [53].

Birklein et al. konnten bei einem Versuch mit 20 Patienten mit akutem CRPS keine hyperalgesie-steigernde Wirkung von ionophoretisch appliziertem Norepinephrin nachweisen [8].

Allgemein waren die Schmerzveränderungen auf die Injektionen bei der Untersuchung des Spontanschmerzes ausgeprägter als bei der Testung der Hyperalgesie mit von Frey-Haaren oder Pinprick. Die Patienten mussten sich bei der Abfrage der Hyperalgesie sehr konzentrieren, da bei jeder Messung, also alle 10 Minuten, 26-mal der NRS erhoben wurde. Dies könnte die Patienten eventuell etwas von dem Schmerz abgelenkt und ermüdet haben. Außerdem wurde hauptsächlich mit dem von Frey-Haar getestet, möglicherweise war der Stimulus nicht stark genug.

5.3 Ergebnisse der Biopsien

Bei der Auswertung der Biopsien konnte weder ein signifikanter Unterschied in der Dichte der α 1-AR zwischen der AS und der UAS der CRPS-Patienten noch zwischen CRPS-Patienten und Kontrollen nachgewiesen werden. Die von Drummond et al. und von Finch et al. nachgewiesene signifikant erhöhte Expression von α 1-AR auf Keratinozyten und Nerven in der betroffenen Haut bei Patienten mit CRPS konnte bei unseren Probanden nicht reproduziert werden [22, 23, 26].

5.4 Korrelation zwischen Injektionen und α 1-AR-Dichte

Es konnten keine Korrelationen zwischen der Schmerzveränderung infolge der Injektion von Clonidin und Phenylephrin und der Dichte der α 1-AR festgestellt werden. Ein möglicher Grund ist, dass sich der größte Teil der Biopsien, auf denen sich die Korrelationen berechnen, innerhalb der Normwerte liegt und sich statistisch nicht von denen der Kontrollen unterscheidet.

5.5 SMP und adrenerge Responder

Für die Einteilung der Schmerzen in SMP und SIP bei CRPS gibt es keine allgemeingültige Regel. So klassifizieren Torebjörk et al. Patienten als SMP, wenn diese mit einer, nicht quantifizierten, Schmerzminderung oder Schmerzauflösung auf eine Sympathikusblockade reagierten [75]. Bei Davis et al. gelten jene Patienten als SMP, welche mit einer Schmerzabnahme von 70-100% auf eine Sympathikusblockade reagieren [17]. Ali et al. bezeichneten als SMP jene Probanden, welche mit einer Schmerzabnahme von 40% auf eine Injektion von Phentolamin reagierten und mit einer nicht quantifizierten Schmerzzunahme auf die Injektion von Norepinephrin [2]. Mailis-Gagnon & Bennet bestimmten eine Schmerzabnahme von über 50% nach einer Sympathikusblockade und anhaltender „*abnormal burning pain*“ nach der Injektion von Phenylephrin als kennzeichnend für SMP [53]. Drummond et al. definierten Patienten als SMP, wenn sie mit einer anhaltenden Schmerzzunahme von mindestens 1/10 auf der NRS auf die Injektion mit Phenylephrin antworteten und auf die Injektion von Clonidin mit einer Schmerzreduzierung unterhalb des Ausgangswertes reagierten [21].

Letztere Klassifizierung wurde für das vorliegende Patientenkollektiv gewählt. Nach diesen Kriterien konnte bei 1/19 Patienten SMP bestimmt werden. Diese Patientin wies

die für CRPS typischen brennenden und stechenden Schmerzen sowie eine erniedrigte Kälteempfindungsschwelle und Hitzehyperalgesie auf. Die Patientin reagierte mit einer Abnahme des Spontanschmerzes sowie der Hyperalgesie auf ein von Frey-Haar auf die Injektion von Clonidin und mit einer Zunahme des Spontanschmerzes sowie der Hyperalgesie auf die Injektion von Phenylephrin. Die Untersuchung der Hautbiopsien zeigte eine verringerte Dichte der $\alpha 1$ -AR, die jedoch innerhalb des Normbereiches lag.

Ein Vergleich mit der Literatur gestaltet sich in diesem Fall schwierig, da die meisten Studien CRPS-Patienten nicht in SMP/SIP aufteilen, sondern als einziges Kollektiv betrachten, unterteilt in Stadien nach der Dauer der Erkrankung oder aufgeteilt in kaltes und warmes CRPS.

Clonidin-responsive Patienten besaßen eine bedeutend kältere betroffene Seite als *phenylephrin-responsive* Patienten, 3 von 4 waren über 1°C kälter. Hier könnte angenommen werden, dass eine erhöhte, lokale Aktivierung von $\alpha 1$ -AR und eine dadurch bedingte Vasokonstriktion vorliegen könnte. Diese Vasokonstriktion könnte durch einen erhöhten endogenen Noradrenalin-Spiegel oder durch eine erhöhte Dichte von $\alpha 1$ -AR auf den Blutgefäßen ausgelöst werden, was für eine sympathische Vermittlung sprechen würde [73]. Eine signifikant erhöhte Konzentration von Norepinephrin und eine leicht erhöhte Konzentration von Epinephrin im venösem Plasma von Patienten mit CRPS [39] und CRPS-SMP [35] gegenüber gesunden Kontrollen wurden bereits nachgewiesen. Ferner könnte eine down-regulierung der $\alpha 1$ -AR oder, darüber hinaus, andere Rezeptoren wie beispielsweise $\beta 2$ -AR [47], für diesen Mechanismus verantwortlich sein. Die Untersuchung der Biopsien unserer *clonidin-responsive* Patienten konnte in einem Fall die Erhöhung der Dichte von $\alpha 1$ -AR auf Nerven aufzeigen. Interessant wäre es hier zu untersuchen, ob Patienten mit kaltem CRPS erhöhte Plasmawerte von Noradrenalin vorweisen und ob sie eher auf Clonidin reagieren. Die von Drummond et al. nachgewiesenen erhöhte Expression von $\alpha 1$ -AR in Nervenbündeln bei *phenylephrin-responsive* Patienten und erniedrigte bei *clonidin-responsive* Patienten konnten wir bei unseren Patienten nicht reproduzieren [22].

Fazit Diese Ergebnisse ermöglichen folgende Beobachtungen

1. *Clonidin-responsive*-Patienten haben häufiger eine kältere betroffene Seite als *phenylephrin-responsive* Patienten
2. Einige Patienten mit CRPS reagieren mit einer Schmerzzunahme auf die Injektion von Phenylephrin, jedoch ist der Mechanismus nicht eine erhöhte Expression von α 1-AR in der Haut.

5.6 Einschränkungen der Studie und Ausblick

Die Hypothese, dass Patienten mit SMP eine erhöhte Expression von α 1-AR in der Haut aufweisen, konnte in diesem Experiment nicht geklärt werden, da nur 1 Patient SMP vorwies. Die α 1-AR-Dichte dieses Patienten lag jedoch innerhalb der Norm, im unteren Bereich.

Aufgrund der geringen Fallzahl respektive der Patienten mit SMP und der adrenergen Responder, kann diese Analyse nur rein explorativ betrachtet werden und Anreize für weitere Untersuchungen bieten.

Nach der Entnahme der Biopsien wurde das Protokoll zum Fixieren der Proben sorgfältig durchgeführt. Die Zamboni-Lösung wurde jedoch nicht jedes Mal frisch angefertigt, wie es im Protokoll vorgeschrieben stand, sondern aus den USA geliefert. Sie war somit einem langen Transportweg unterzogen. Nach dem Einbetten der Proben in der Hautklinik wurden die Kassetten bei Raumtemperatur in einer dunklen Kiste in einem Schrank aufbewahrt. Dort befanden sie sich bis zum Abschluss der Versuche, und wurden nachfolgend zum Anfärben an die *Murdoch University*, Australien, geschickt. Zu diesem Zeitpunkt waren einige der Proben schon längere Zeit gelagert. Beim Anfärben wurde bemerkt, dass manche Proben zu dünn oder klein waren, um richtig ausgewertet werden zu können. Bei den Biopsien der Kontrollen differierte die gemessene α 1-AR-Dichte zwischen den zwei durchgeführten Messdurchläufen (Keratinocyten: $Z=-0,459$; $p=.646$, Blutgefäße: $Z=-1,580$; $p=.114$, Nerven: $Z=-1,753$; $p=.080$). Eine zügigere und präzisere Quantifizierung der α 1-AR-Expression wäre anzustreben.

Ausblick Die Aufklärung der Pathophysiologie des CRPS und weshalb manche Patienten unter SMP leiden und andere nicht bleibt weiterhin eine Herausforderung. Auch wenn einige Studien Hinweise erbracht haben, dass α 1-AR eine Rolle bei der

Schmerzgenese und -Aufrechterhaltung bei CRPS spielen, scheint dies nicht der einzige oder der in allen Fällen zutreffende Mechanismus zu sein. Es scheint sich vielmehr um ein komplexes Zusammenspiel interner und externer Faktoren (Genetik, Immunsystem, Psyche, Immobilisation, Operationen) zu handeln.

6 Zusammenfassung

Das Ziel dieser Studie war es, einen möglichen Zusammenhang zwischen der Expression von Alpha 1-Adrenozeptoren (α 1-AR) und dem Vorliegen von sympathisch vermitteltem Schmerz (SMP) bei dem Komplexen Regionalen Schmerzsyndrom (CRPS) zu untersuchen. Es wurden 19 Patienten mit CRPS untersucht und biopsiert. Es wurden drei Anteile der Haut auf die Expression von α 1-AR betrachtet: Keratinozyten, Blutgefäße und Nerven. Aufgrund des Schmerzverhaltens nach Injektion von Clonidin und Phenylephrin wurden die Patienten in zwei Gruppen, SMP ($n=1$) und sympathisch unabhängiger Schmerz (SIP, $n=18$) unterteilt. Da nur eine Patientin SMP hatte, konnte keine statistische Auswertung erfolgen. Bei ihr lag die α 1-AR-Dichte allerdings innerhalb des Normbereiches. Des Weiteren wurden die Patienten in *phenylephrin-responsive* ($n=4$) und *clonidin-responsive* ($n=4$) unterteilt, je nachdem ob sie mit einer Schmerzzunahme auf die Injektion von Phenylephrin oder einer Schmerzabnahme auf die Injektion mit Clonidin reagierten. Auch bei diesen Patienten war die Dichte der α 1-AR, bis auf eine leichte Erhöhung der α 1-AR-Dichte auf den Nerven bei den *clonidin-responsive*-Probanden, innerhalb des Normbereiches. 11 Patienten gehörten weder der einen noch der anderen Gruppe an. 2 Patienten dieser letzten Gruppe wiesen eine auffallend hohe α 1-AR-Dichte auf (einer auf Keratinozyten und Blutgefäßen und einer auf Nerven).

Mit unseren Patienten konnten wir die Ergebnisse von Finch et al. und Drummond et al., bezüglich einer signifikant erhöhten α 1-AR-Expression bei CRPS, nicht reproduzieren [22, 26].

Unsere Ergebnisse erlauben keine Aussage über die Bindung von Katecholaminen an Adrenozeptoren.

7 Literatur

1. Alexander SPH, Christopoulos A, Davenport AP et al. (2017) THE CONCISE GUIDE TO PHARMACOLOGY 2017/18: G protein-coupled receptors. *British Journal of Pharmacology* 174 Suppl 1:S17-S129
2. Ali Z, Raja SN, Wessermann U et al. (2000) Intradermal injection of norepinephrine evokes pain in patients with sympathetically maintained pain. *Pain* 88(2):161–168
3. Baliki MN, Schnitzer TJ, Bauer WR et al. (2011) Brain Morphological Signatures for Chronic Pain. *PloS one*(6(10)). doi:10.1371/journal.pone.0026010.g001
4. Barad MJ, Ueno T, Younger J et al. (2014) Complex regional pain syndrome is associated with structural abnormalities in pain-related regions of the human brain. *The Journal of Pain: Official Journal of the American Pain Society* 15(2):197–203
5. Baumgärtner U, Magerl W, Klein T et al. (2002) Neurogenic hyperalgesia versus painful hypoalgesia: two distinct mechanisms of neuropathic pain. *Pain*(96):141–151
6. Bean DJ, Johnson MH, Kydd RR (2014) The outcome of complex regional pain syndrome type 1: a systematic review. *The Journal of Pain: Official Journal of the American Pain Society* 15(7):677–690
7. Birklein F, Drummond PD, Li W et al. (2014) Activation of cutaneous immune responses in complex regional pain syndrome. *The Journal of Pain: Official Journal of the American Pain Society* 15(5):485–495
8. Birklein F, Riedl B, Claus D et al. (1997) Cutaneous norepinephrine application in complex regional pain syndrome. *European Journal of Pain (London, England)*(1):123–132
9. Birklein F, Riedl B, Sieweke N et al. (2000) Neurological findings in complex regional pain syndromes - analysis of 145 cases. *Acta Neurologica Scandinavica*(101):262–269
10. Birklein F, Schlereth T (2013) Aktuelles zur Therapie des komplex-regionalen Schmerzsyndroms (Current aspects of the therapy of complex regional pain syndrome). *Der Nervenarzt* 84(12):1436–1444
11. Birklein F, Schmelz M, Schifter S et al. (2001) The important role of neuropeptides in complex regional pain syndrome. *Neurology* 57(12):2179–2184

12. Blair SJ, Chinthagada M., Hoppenstehdt D et al. (1998) Role of neuropeptides in pathogenesis of reflex sympathetic dystrophy. *Acta Orthopaedica Belgica*(64(4)):488-51
13. Bonica JJ (1951) The role of the Anaesthesiologist in the management of intractable pain. *Canad. M. A. J.*(65):103–107
14. Bonica JJ (1990) Causalgia and Other Reflex Sympathetic Dystrophies. *Postgraduate Medicine* 53(6):143–148
15. Bruehl S, Harden RN, Galer BS et al. (2002) Complex regional pain syndrome: are there distinct subtypes and sequential stage of the syndrome? *Pain*(95):119–124
16. Bruehl S, Maihöfner C, Stanton-Hicks M et al. (2016) Complex regional pain syndrome: evidence for warm and cold subtypes in a large prospective clinical sample. *Pain* 157(8):1674–1681
17. Davis KD, Treede R-D, Raja SN et al. (1991) Topical application of clonidine relieves hyperalgesia in patients with sympathetically maintained pain. *Pain* 47:309–317
18. Dawson LF, Phillips JK, Finch PM et al. (2011) Expression of alpha1-adrenoceptors on peripheral nociceptive neurons. *Neuroscience*(175):300–314
19. de Boer RD, Marinus J, van Hilten JJ et al. (2011) Distribution of signs and symptoms of complex regional pain syndrome type I in patients meeting the diagnostic criteria of the International Association for the Study of Pain. *European Journal of Pain (London, England)* 15(8):830.e1-8
20. de Mos M, de Bruijn, A G J, Huygen, F J P M et al. (2007) The incidence of complex regional pain syndrome: a population-based study. *Pain* 129(1-2):12–20
21. Drummond ES, Maker G, Birklein F et al. (2016) Topical prazosin attenuates sensitivity to tactile stimuli in patients with complex regional pain syndrome. *European Journal of Pain (London, England)* 20(6):926–935
22. Drummond PD, Morellini N, Finch PM et al. (2018) Complex regional pain syndrome: intradermal injection of phenylephrine evokes pain and hyperalgesia in a subgroup of patients with upregulated α 1-adrenoceptors on dermal nerves. *Pain*. doi:10.1097/j.pain.0000000000001335
23. Drummond PD, Skipworth S, Finch PM (1996) α 1-Adrenoceptors in Normal and Hyperalgesic Human Skin. *Clinical Science*(91):73–77

24. Dubuis E, Thompson V, Leite MI et al. (2014) Longstanding complex regional pain syndrome is associated with activating autoantibodies against alpha-1a adrenoceptors. *Pain*(155):2408–2417
25. Eberle T, Doganci B, Kramer HH et al. (2009) Warm and cold complex regional pain syndromes. *Neurology*(72):505–512
26. Finch PM, Drummond ES, Dawson LF et al. (2014) UpRegulation of Cutaneous α 1-Adrenoceptors in Complex Regional Pain Syndrome Type I. *Pain Medicine*(15):1945–1956
27. Finch PM, Knudsen LF, Drummond PD (2009) Reduction of allodynia in patients with complex regional pain syndrome: A double-blind placebo-controlled trial of topical ketamine. *Pain* 146(1-2):18–25
28. Frettlöh J, Huppe M, Maier C (2006) Severity and specificity of neglect-like symptoms in patients with complex regional pain syndrome (CRPS) compared to chronic limb pain of other origins. *Pain* 124(1-2):184–189
29. Gierthmühlen J, Maier C, Baron R et al. (2012) Sensory signs in complex regional pain syndrome and peripheral nerve injury. *Pain* 153(4):765–774
30. Groeneweg JG, Huygen, Frank J P M, Heijmans-Antonissen C et al. (2006) Increased endothelin-1 and diminished nitric oxide levels in blister fluids of patients with intermediate cold type complex regional pain syndrome type 1. *BMC Musculoskeletal Disorders* 7:91
31. Harden RN, Bruehl S, Perez RSGM et al. (2010) Development of a severity score for CRPS. *Pain* 151(3):870–876
32. Harden RN, Bruehl S, Perez RSGM et al. (2010) Validation of proposed diagnostic criteria (the "Budapest Criteria") for Complex Regional Pain Syndrome. *Pain* 150(2):268–274
33. Harden RN, Bruehl S, Stanton-Hicks M et al. (2007) Proposed new diagnostic criteria for complex regional pain syndrome. *Pain Medicine (Malden, Mass.)* 8(4):326–331
34. Harden RN, Maihöfner C, Aboussad E et al. (2017) A prospective, multisite, international validation of the Complex Regional Pain Syndrome Severity Score. *Pain*(158):1430–1436

35. Harden RN, Rudin NJ, Bruehl S et al. (2004) Increased systemic catecholamines in complex regional pain syndrome and relationship to psychological factors: a pilot study. *Anesthesia & Analgesia* 99(5):1478-85; table of contents
36. Heijmans-Antonissen C, Wesseldijk F, Munnikes RJ et al. (2006) Multiplex bead array assay for detection of 25 soluble cytokines in blister fluid of patients with complex regional pain syndrome type 1. *Mediators of Inflammation* 2006(1):28398
37. IASP - International Association for the Study of Pain (1994) IASP Taxonomy. <http://www.iasp-pain.org/Taxonomy?navItemNumber=576#Hypoesthesia>.
Zugegriffen: 07. Februar 2017
38. Jin E-H, Zhang E, Ko Y et al. (2013) Genome-wide expression profiling of complex regional pain syndrome. *PLoS one* 8(11):e79435
39. Kaufmann I, Eisner C, Richter P et al. (2007) Psychoneuroendocrine stress response may impair neutrophil function in complex regional pain syndrome. *Clinical immunology (Orlando, Fla.)* 125(1):103–111
40. Kavelaars A (2002) Regulated expression of α -1 adrenergic receptors in the immune system. *Brain, Behavior, and Immunity* 16(6):799–807
41. Kramer HH, Hofbauer LC, Szalay G et al. (2014) Osteoprotegerin: a new biomarker for impaired bone metabolism in complex regional pain syndrome? *Pain* 155(5):889–895
42. Kramer HH, Tanislav C, Birklein F (2012) Nicht medikamentöse Therapien beim CRPS (Non-drug therapies for CRPS). *Handchirurgie, Mikrochirurgie, plastische Chirurgie : Organ der Deutschsprachigen Arbeitsgemeinschaft für Handchirurgie : Organ der Deutschsprachigen Arbeitsgemeinschaft für Mikrochirurgie der Peripheren Nerven und Gefässe : Organ der V...* 44(3):142–146
43. Krause P, Forderreuther S, Straube A (2006) TMS motor cortical brain mapping in patients with complex regional pain syndrome type I. *Clinical Neurophysiology : official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 117(1):169–176
44. Krumova EK, Frettlow J, Klauenberg S et al. (2008) Long-term skin temperature measurements - a practical diagnostic tool in complex regional pain syndrome. *Pain* 140(1):8–22

45. Lenz M, Uceyler N, Frettlow J et al. (2013) Local cytokine changes in complex regional pain syndrome type I (CRPS I) resolve after 6 months. *Pain* 154(10):2142–2149
46. Leriche R (1928) Surgery of the sympathetic system. Indications and Results. *Annals of Surgery*(88):449–469
47. Li W, Shi X, Wang L et al. (2013) Epidermal adrenergic signaling contributes to inflammation and pain sensitization in a rat model of complex regional pain syndrome. *Pain* 154(8):1224–1236
48. Maestroni GJM (2006) Sympathetic nervous system influence on the innate immune response. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1069:195–207
49. Maihöfner C, Baron R, DeCol R et al. (2007) The motor system shows adaptive changes in complex regional pain syndrome. *Brain: a Journal of Neurology* 130(Pt 10):2671–2687
50. Maihöfner C, Handwerker HO, Neundörfer B et al. (2003) Patterns of cortical reorganization in complex regional pain syndrome. *Neurology*(61):1707–1715
51. Maihöfner C, Handwerker HO, Neundörfer B et al. (2004) Cortical reorganization during recovery from complex regional pain syndrome. *Neurology*(63):693–701
52. Maihöfner C, Handwerker HO, Neundörfer B et al. (2005) Mechanical hyperalgesia in complex regional pain syndrome: A role for TNF- α ? *Neurology*
53. Mailis-Gagnon A, Bennett GJ (2004) Abnormal contralateral pain responses from an intradermal injection in a subset of patients with complex regional pain syndrome (CRPS). *Pain*:378–384
54. Moseley GL (2005) Distorted body image in complex regional pain syndrome. *Neurology* 65(5):773
55. Pleger B, Tegenthoff M, Ragert P et al. (2005) Sensorimotor retuning corrected in complex regional pain syndrome parallels pain reduction. *Annals of Neurology* 57(3):425–429
56. Pons T, Shipton EA, Williman J et al. (2015) Potential risk factors for the onset of complex regional pain syndrome type 1: a systematic literature review. *Anesthesiology research and practice* 2015:956539
57. Rauck RL, North J, Eisenach JC (2015) Intrathecal clonidine and adenosine: effects on pain and sensory processing in patients with chronic regional pain syndrome. *Pain* 156(1):88–95

58. Reinersmann A, Landwehrt J, Krumova EK et al. (2012) Impaired spatial body representation in complex regional pain syndrome type 1 (CRPS I). *Pain* 153(11):2174–2181
59. Reuben SS, Sklar J (2002) Intravenous regional anesthesia with clonidine in the management of complex regional pain syndrome of the knee. *Journal of Clinical Anesthesia* 14(2):87–91
60. Ritz BW, Alexander GM, Nogusa S et al. (2011) Elevated blood levels of inflammatory monocytes (CD14+ CD16+) in patients with complex regional pain syndrome. *Clinical and Experimental Immunology* 164(1):108–117
61. Rolke R, Baron R, Maier C et al. (2006) Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): standardized protocol and reference values. *Pain* 123(3):231–243
62. Rolke R, Magerl W, Campbell KA et al. (2006) Quantitative sensory testing: a comprehensive protocol for clinical trials. *European Journal of Pain (London, England)* 10(1):77–88
63. Rooij AM de, Florencia Gosso M, Haasnoot GW et al. (2009) HLA-B62 and HLA-DQ8 are associated with Complex Regional Pain Syndrome with fixed dystonia. *Pain* 145(1-2):82–85
64. Rooij AM de, Perez RSGM, Huygen FJ et al. (2010) Spontaneous onset of complex regional pain syndrome. *European Journal of Pain (London, England)* 14(5):510–513
65. Roudet C, Savasta M, Feuerstein C (1993) Normal distribution of alpha-1-adrenoceptors in the rat spinal cord and its modification after noradrenergic denervation: a quantitative autoradiographic study. *Journal of Neuroscience Research* 34(1):44–53
66. Sandroni P, Benrud-Larson LM, McClelland RL et al. (2003) Complex regional pain syndrome type I. Incidence and prevalence in Olmsted county, a population-based study. *Pain* 103(1):199–207
67. Schallreuter KU, Lemke RK, Pittelkow MR et al. (1995) Catecholamines in Human Keratinocyte Differentiation. *Journal of Investigative Dermatology* 104(6):953–957
68. Schattschneider J, Binder A, Siebrecht A et al. (2006) Complex Regional Pain Syndromes. The Influence of Cutaneous and Deep Somatic Sympathetic Innervation on Pain. *The Clinical Journal of Pain*(22):240–244

69. Schinkel C, Scherens A, Köller M et al. (2009) Systemic inflammatory mediators in post-traumatic Complex Regional Pain Syndrome (CRPS I) - longitudinal investigations and differences to control groups. *European Journal of Medical Research* 14(3):130
70. Schlereth T, Drummond PD, Birklein F (2014) Inflammation in CRPS: role of the sympathetic supply. *Autonomic neuroscience : basic & clinical* 182:102–107
71. Schmidt RF, Lang F, Heckmann M (2011) *Physiologie des Menschen. Mit Pathophysiologie*. Springer Berlin Heidelberg, Berlin/Heidelberg
72. Speck V, Schlereth T, Birklein F et al. (2017) Increased prevalence of posttraumatic stress disorder in CRPS. *European Journal of Pain (London, England)*(21)
73. Speckmann E-J, Hescheler J, Köhling R et al. (Hrsg) (2013) *Physiologie*, 6. Aufl. Elsevier Urban & Fischer, München
74. Stanton-Hicks M, Jänig W, Hassenbusch S et al. (1995) Reflex sympathetic dystrophy. Changing concepts and taxonomy. *Pain* 63(1):127–133
75. Torebjörk E, Wahren L, Wallin G et al. (1995) Noradrenaline-evoked pain in neuralgia. *Pain* 63(1):11–20
76. Uceyler N, Eberle T, Rolke R et al. (2007) Differential expression patterns of cytokines in complex regional pain syndrome. *Pain* 132(1-2):195–205
77. Vartiainen NV, Kirveskari E, Forss N (2008) Central processing of tactile and nociceptive stimuli in complex regional pain syndrome. *Clinical Neurophysiology : official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 119(10):2380–2388
78. Veldmann PHJM, Reynen HM, Arntz IE et al. (1993) Signs and symptoms of reflex sympathetic dystrophy: prospective study of 829 patients. *The Lancet*(342):1012–1016
79. Wittayer M, Dimova V, Birklein F et al. (2018) Correlates and importance of neglect-like symptoms in complex regional pain syndrome. *Pain*(159):978–986
80. Wuppenhorst N, Maier C, Frettlöh J et al. (2010) Sensitivity and specificity of 3-phase bone scintigraphy in the diagnosis of complex regional pain syndrome of the upper extremity. *The Clinical Journal of Pain* 26(3):182–189
81. Yucel I, Demiraran Y, Ozturan K et al. (2009) Complex regional pain syndrome type I: efficacy of stellate ganglion blockade. *Journal of Orthopaedics and*

Traumatology : official Journal of the Italian Society of Orthopaedics and
Traumatology 10(4):179–183

Danksagung

Diese Arbeit wäre nicht möglich gewesen, ohne die Unterstützung folgender Personen, denen ich meinen herzlichsten Dank aussprechen möchte:

Frau PD Dr. med. T. S. für die umfassende Unterstützung bei der Ausführung der Versuche, der Interpretation der Daten und der Verfassung der Dissertationsschrift, mit besonderem Hinweis auf die stets kurzfristige Bearbeitung jeglicher Fragen;

Herrn Univ.-Prof. Dr. med. F. B. für die Vermittlung dieser Doktorarbeit sowie zahlreiche Tipps;

Herrn Professor P. D. BSc (Hons), PhD und Frau N. M. für die Zusammenarbeit sowie Anfärbung und Auswertung der Hautbiopsien;

Frau Dr. med. N. L. für die Freundschaft und die Zusammenarbeit im Labor, beim Auswerten der Daten und beim Verfassen der Schrift;

Frau Dr. rer. physiol. V. W-E. für die statistische Beratung;

Meiner Mutter M. L. für das gemeinsame Ausfeilen des Textes;

Meinen Freundinnen Frau Dr. med. D. N. und Frau C. B. für das Korrekturlesen;

Meinem Freund J. A. für das Verständnis und die bedingungslose Unterstützung während des Studiums und während der Verfassung dieser Doktorarbeit;

Meiner restlichen Familie für die Geduld, das Rückenfreihalten sowie die moralische Unterstützung.

Danke!