

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

Maladaptives Lernen im komplexen regionalen Schmerzsyndrom

–

Unterschiede der akuten versus der postakuten Phase

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

Vorgelegt von

Sebastian Steinmetz  
aus Neunkirchen (Saar)

Mainz, 2024

Wissenschaftlicher Vorstand: Univ.-Prof. Dr. Hansjörg Schild

Tag der Promotion: 25. September 2024

## **Inhaltsverzeichnis**

Abkürzungsverzeichnis .....	1
Abbildungsverzeichnis .....	2
Tabellenverzeichnis .....	3
1 Einleitung und Ziel der Dissertation .....	4
2 Literaturdiskussion .....	6
2.1 Geschichte und Definition des CRPS .....	6
2.2 Epidemiologie und Prognose des CRPS .....	6
2.3 Diagnosestellung und Klassifikation des CRPS .....	7
2.4 Pathophysiologie des CRPS .....	12
2.4.1 Periphere Entzündung .....	13
2.4.2 Zentrale Reorganisation .....	14
2.4.3 Psychologische Einflussfaktoren der Motorikstörung .....	14
2.4.4 Sympathisches Nervensystem .....	15
2.4.5 Psychosoziale Risikofaktoren .....	16
2.4.6 Genetische Prädisposition .....	16
2.5 Ziele und Fragestellung der Dissertation .....	16
3 Material und Methoden .....	18
3.1 Patientenkollektiv .....	18
3.2 Studiendesign und -variablen .....	18
3.3 Klinisch-neurologische Untersuchung und CRPS-Schweregrad .....	18
3.4 Schmerzintensität .....	19
3.5 Kinesiophobie und Schmerzkatastrophisierung .....	19
3.6 Depression .....	20
3.7 Neglect-ähnliche Symptomatik .....	20
3.8 Statistische Auswertung .....	21
4 Ergebnisse .....	22
4.1 Deskriptive Analyse demographischer und klinischer Charakteristika .....	22
4.2 Gruppenunterschiede in der kognitiv-emotionalen Schmerzverarbeitung .....	22
5 Diskussion .....	25
5.1 Einflussfaktoren der akuten Phase des CRPS .....	25
5.2 Klinisch relevante Faktoren der chronischen Phase des CRPS .....	27
5.3 Klinische Implikationen .....	33
5.4 Limitationen .....	34
5.5 Ausblick .....	34
6 Zusammenfassung .....	36
7 Literaturverzeichnis .....	37
8 Danksagung .....	45
9 Tabellarischer Lebenslauf .....	46

---

## Abkürzungsverzeichnis

CRPS	Complex Regional Pain Syndrom, komplexes regionales Schmerzsyndrom
ZNS	Zentrales Nervensystem
DFNS	Deutscher Forscherbund Neuropathischer Schmerzen
IASP	Internationale Studien- und Ausbildungspartnerschaften
NRS	Numerische Rating-Skala
CSS	CRPS-Severity-Score
ROM	Range of Motion
TNF- $\alpha$	Tumor-Nekrose-Faktor-alpha
IL-6	Interleukin-6
SP	Substanz P
CGRP	Calcitonin-Gen Related Peptid
NO	Stickstoffmonoxid
ET-1	Endothelin-1
SNS	Sympathisches Nervensystem
FAM	Fear Avoidance Model
MPQ	McGill Pain Questionnaire
DASH	Disability of the Arm, Shoulder and Hand
TSK	Tampa Scale of Kinesiophobia
PCS	Pain Catastrophizing Scale
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale
QNS	Questionnaire of Neglect-like Symptoms
NLS	Neglect-like Symptoms
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
ANOVA	Analysis of Variance
ROI	Region of Interest
TAU	Treatment as Usual
EXP	Exposition in vivo
MRT	Magnetresonanztomographie
fMRT	Funktionelle Magnetresonanztomographie
FDG-PET	Fluordesoxyglukose-Positronenemissionstomographie
PHODA	Photograph Series of Daily Activities
PPI	Present Pain Intensity
STAI	State Trait Anxiety Inventory
ROI	engl.: Region of Interest

---

## **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Flussdiagramm zur Veranschaulichung des Ablaufs der Diagnosestellung aus der S1-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (Registernummer: 030/116), federführend: Prof. Dr. Frank Birklein, Mainz.....	11
Abbildung 2: Das Fear Avoidance Model, modifiziert nach Vlaeyen JWS, Crombez G, Linton SJ (2016). Pain Pictured, 157;1588-1589. ....	15
Abbildung 3: Übersicht über die gruppenspezifischen Unterschiede. ....	23

---

## **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: Übersetzung der Budapest-Kriterien aus Harden et al., 2003.....	9
Tabelle 2: Übersetzung des CSS von Harden et al., 2010.....	10
Tabelle 3: Klinische Charakteristika der Patientenstichprobe.....	23
Tabelle 4: Pearson Korrelationsanalysen zwischen klinischen und psychologischen Variablen in der jeweiligen Gruppe.....	25

Anmerkung:

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird in der vorliegenden Arbeit nur die männliche Form verwendet. Die weibliche Form ist dabei gleichermaßen miteingeschlossen.

---

# 1 Einleitung und Ziel der Dissertation

Das komplexe regionale Schmerzsyndrom (engl.: Complex Regional Pain Syndrome, CRPS) ist eine seltene, oft jedoch schwere und chronisch verlaufende Erkrankung der distalen Extremitäten, die nach einer Verletzung entsteht. In ihrer akuten Form ist sie durch entzündliche Symptome gekennzeichnet. Ein CRPS kann in Typ I – ohne - und Typ II – mit - nachweisbarer Nervenläsion klassifiziert werden.<sup>1</sup>

Leitsymptome eines CRPS sind Schmerz und eine gesteigerte Schmerzempfindlichkeit (Hyperalgesie). Bei schweren Verlaufsformen kann er sogar durch nicht-schmerzhaft Reize ausgelöst werden (Allodynie). Die periphere entzündliche Reaktion äußert sich in Ödem, Überwärmung und Schwitzen der betroffenen Extremität. Es entstehen weiterhin trophische Veränderungen der Haut (z.B. Ulzera in chronischen Stadien), den Nägeln und der Behaarung.<sup>1</sup> Vorwiegend als Akutsymptom zeigt sich eine Hautfarbenveränderung, entweder rötlich oder blau-livide.<sup>2</sup>

Kennzeichnend für alle CRPS sind eine Kraftminderung und Minderbewegung der betroffenen Extremität (Bewegungsstörung), die längerfristig zu Gelenkkontrakturen und Funktionsverlust dieser führen. Zusätzlich können motorische Symptome wie Tremor, Myoklonien oder Dystonien auftreten.<sup>1,3</sup> Die Patienten empfinden ihre betroffene Extremität nicht mehr dem eigenen Körper zugehörig.<sup>4-6</sup> Betroffene Patienten klagen auch über sensible Ausfallerscheinungen in Form von Hypästhesie und Thermhypästhesie. Sie folgen einem handschuh- oder sockenförmigen Muster.<sup>7,8</sup> Des Weiteren können bei CRPS aber auch typische Bewegungsstörungen wie Bewegungshemmung mit Initiationsschwierigkeit der Bewegung trotz fehlender Kontrakturen, fixierte Dystonien, irreguläre Myoklonien und Tremor auftreten. Das unbewusste Abrufen von Bewegungsmustern ist gestört, sodass die betroffene Extremität nicht mehr in physiologische Bewegungsabläufe integriert wird.<sup>9,10</sup> Diese Symptome werden am wahrscheinlichsten durch neuronale Plastizität verursacht und lassen auf eine Veränderung der Körperrepräsentation schließen.<sup>6</sup>

Die Analyse einer großen Stichprobe von CRPS-Patienten zeigte, dass sowohl der Symptomkomplex der peripheren Entzündung als auch die zentrale Reorganisation das Gesamtbild überwiegen können.<sup>11</sup> Im Zuge der zentralen Reorganisation treten strukturelle Veränderungen in den für die Motorik und Sensibilität zuständigen Gehirnarealen auf.<sup>12,13</sup> Als mögliche pathologische Mechanismen sind eine Reorganisation des motorischen Kortex sowie schmerzbedingte sensorisch-motorische Integration der Bewegung im ZNS und schmerzassoziiertes Bewegungsvermeidungsverhalten anzunehmen.<sup>9,14,15</sup>

Einen weiteren Symptomkomplex der zentralen Reorganisation stellen Neglect-ähnliche Symptome (eng.: Neglect-like Symptoms, NLS) dar.<sup>4</sup> NLS sind sensorische und motorische Störungen, die Ähnlichkeiten mit dem klassischen Neglect-Syndrom, das häufig nach einem

---

rechtshemisphärischen Schlaganfall auftritt<sup>16</sup>, aufweisen. Die NLS sind Ausdruck einer gestörten Wahrnehmung und Aufmerksamkeit für die betroffene Extremität, was zu Schwierigkeiten bei Bewegungen und Nutzung der betroffenen Seite führen kann.

Im Rahmen der neurologischen Schmerzprechstunden von Prof. Dr. Frank Birklein an der Neurologie wurden 60 CRPS-Patienten eingeschlossen (N=46 mit betroffener oberer Extremität). Diese wurden anhand der Erkrankungsdauer in eine akute (Gruppe 1, N=38, Erkrankungsdauer < 12 Monate) und eine postakute Gruppe (Gruppe 2, N=22, Erkrankungsdauer > 12 Monate) unterteilt.

Als klinische Charakteristika wurden Schmerzintensität, CRPS-spezifische Symptomzeichen sowie CRPS-Schweregrad, Erkrankungsdauer, motorische Störungen und Ruhigstellung der betroffenen Extremität durch standardisierte neurologische Anamnese und Untersuchung erfasst. Die Ausprägung von Depressivität, Schmerzkatastrophisieren und NLS wurden mittels standardisierter psychologischer Fragebögen erfasst.

Bei der zentralen Reorganisation scheint der psychologische Mechanismus des maladaptiven Lernens eine Rolle zu spielen. Er manifestiert sich in einer wechselseitigen Verstärkung zwischen Angst vor Schmerzen und dem daraus resultierenden Vermeidungsverhalten gegenüber Bewegungen. Diese Dissertation beschäftigt sich mit der Rolle des maladaptiven Lernens beim CRPS in der akuten versus der postakuten Phase.

---

## 2 Literaturdiskussion

### 2.1 Geschichte und Definition des CRPS

Erstbeschreiber des klinischen Bildes, das heute als CRPS II verstanden wird, ist Silas Weir Mitchell. Er berichtete 1864 über Patienten mit Schusswunden, Verletzungen von Nerven und brennenden Schmerzen.<sup>17</sup> Paul Sudeck beschreibt in seiner Abhandlung „Über die akute (reflektorische) Knochenatrophie nach Entzündungen und Verletzungen in den Extremitäten und ihre klinischen Erscheinungen“ 1901 erstmalig das CRPS I ohne Nervenläsion, den damaligen Morbus Sudeck.<sup>18</sup>

Aufgrund der Vermutung einer Dysfunktion des sympathischen Nervensystems führte James A. Evans 1936 den Begriff „sympathische Reflexdystrophie“ ein.<sup>19</sup> John J. Bonica grenzte im Verlauf erstmalig explizit eine Form der „sympathischen Reflexdystrophie“ mit Nervenläsion ab und prägte den Begriff Kausalgie.<sup>20</sup>

1994 einigte man sich im Rahmen einer Konsensuskonferenz der „International Association for the Study of Pain (IASP)“ in Florida, Orlando, auf die Bezeichnung „komplexes regionales Schmerzsyndrom“ (engl.: Complex Regional Pain Syndrome, CRPS), die bis heute für das Krankheitsbild verwendet wird.<sup>21</sup> Es wird zwischen CRPS I – ohne – und CRPS II – mit – Nervenläsion unterschieden.<sup>22</sup>

### 2.2 Epidemiologie und Prognose des CRPS

Es gibt wenige Studien, die sich mit der Epidemiologie des CRPS befassen. Im Folgenden wird auf eine größere amerikanische und niederländische eingegangen. Sandroni et al. publizierten 2003 erstmalig eine Populationsstudie, in deren Rahmen eine Inzidenz des CRPS Typ I von 5,46 beschrieben wurde.<sup>23</sup> Diese wurde allerdings im Verlauf von CRPS-Patienten und Forschern kritisiert, da es unter anderem vor der Überarbeitung der diagnostischen Kriterien im Jahr 1994 allgemein anerkannt war, dass die Diagnose des CRPS eine konsistente therapeutische Reaktion auf eine sympathische Blockade erforderte.<sup>24</sup> De Mos et al. beobachteten in der niederländischen Population eine Inzidenz von 26,2.<sup>25</sup> Erwähnenswert ist, dass in dieser Studie doppelt so viel Probanden und Patienten wie in der von Sandroni et al. eingeschlossen wurden. Sowohl Sandroni et al. als auch de Mos et al. benutzten als Grundlage der Verifizierung der CRPS-Diagnose die IASP-Kriterien, auf die unter 2.3. genauer eingegangen wird. De Mos et al. haben im Vergleich zu Sandroni et al. zusätzlich Anamneseerhebungen und Untersuchungen durch Allgemeinmediziner und Spezialisten berücksichtigt.<sup>25</sup> Frauen sind ungefähr dreimal häufiger betroffen als Männer.<sup>25</sup> Beachten sollte man in diesem Kontext allerdings, dass sie zwischen dem 50. und 70. Lebensjahr auch dreimal häufiger Frakturen erleiden.<sup>26</sup> Das mediane Erkrankungsalter lag bei 50 Lebensjahren, wobei

---

ein CRPS auch im Kindes- und Jugendalter auftreten kann.<sup>23,25</sup> Zudem sind die oberen Extremitäten häufiger betroffen als die unteren. Frakturen werden mit 44% als Hauptursache des CRPS aufgeführt. Distorsion, elektive Eingriffe, Verletzungen des Sehnenapparates sowie Traumata sonstiger Genese folgen.<sup>25</sup> Insbesondere die distale Radiusfraktur geht mit einem Risiko von bis zu 11% einher, ein CRPS zu entwickeln.<sup>23</sup> Auch die chirurgische Versorgung der oberen Extremität stellt einen Risikofaktor dar.<sup>27</sup> In seltenen Fällen ist keine Ursache ersichtlich.<sup>23,25,28</sup> Starke, andauernde Schmerzen (>5 auf einer 11-stufigen numerischen Rating-Skala (NRS)) in der ersten Woche nach Trauma steigern ebenso wie rheumatologische Erkrankungen und komplizierte Frakturen die Wahrscheinlichkeit der Entwicklung eines CRPS.<sup>29</sup>

Ein Jahr nach Erkrankungsbeginn bessern sich sowohl die Funktion als auch Ödeme, Schwitzen, Hautverfärbung und trophische Veränderungen der betroffenen Extremität bei 70% der Patienten signifikant. 25% der Patienten erfüllen weiterhin die diagnostischen Kriterien, die unter 2.3. erläutert werden. Nur 5% sind symptomfrei.<sup>30</sup>

## 2.3 Diagnosestellung und Klassifikation des CRPS

Wie zu Beginn dieser Arbeit erwähnt, kann das CRPS in Typ I – ohne - und Typ II – mit - nachweisbarer Nervenläsion klassifiziert werden.<sup>1</sup> Die Diagnose CRPS wird klinisch anhand der von der International Association for the Study of Pain (IASP) anerkannte Budapest-Kriterien gestellt (Tabelle 1).<sup>1</sup> Werden alle vier Kriterien erfüllt, wird die Diagnose CRPS gestellt. Das erste Kriterium umfasst das wichtigste Symptom – einen anhaltenden Schmerz, der nicht proportional dem Anfangstrauma ist. Die Kriterien zwei und drei umfassen die vier Symptomkategorien a) Hyperalgesie und/oder Allodynie, b) Asymmetrie der Hautfarbe und/oder -temperatur, c) Asymmetrie der Schweißsekretion und/oder ein Ödem sowie d) motorische oder trophische Symptome. Klagt der Patient über drei Symptome der Kategorien a)-d), ist das zweite Kriterium erfüllt. Liegen zum Zeitpunkt der Untersuchung zwei Symptome der Kategorien a)-d) vor, ist das dritte Kriterium erfüllt. Das vierte Kriterium untermauert die unbedingte Notwendigkeit der differentialdiagnostischen Abklärung der Symptomatik des Patienten. Der letzte Punkt gewinnt insbesondere dann an Bedeutung, wenn die Ursache des CRPS nicht feststellbar ist oder ein Bagatelltrauma vorliegt.<sup>23,25,28</sup> 70% der Patienten beschreiben zu Krankheitsbeginn eine erhöhte Hauttemperatur, 30% eine erniedrigte.<sup>2</sup> Diese Unterteilung in einen initial warmen und kalten Subtyp ist von pathophysiologischer Relevanz und wird in 2.4. thematisiert.

Der Schweregrad des CRPS kann anhand des CRPS-Severity-Scores (CSS, Tabelle 2) bestimmt werden. Er ermöglicht eine symptomorientierte Feststellung des klinischen Ausmaßes der Erkrankung.<sup>31,32</sup> Harden et al. entwickelten den CSS, um den Schweregrad des

---

CRPS zu bestimmen. Hierbei wurden die Anamnese und die körperliche Untersuchung gemäß der CRPS-Datenbank-Checkliste binär kodiert. 1 steht für das Vorhandensein und 0 für das Fehlen von insgesamt 17 diagnostischen Merkmalen der Erkrankung. Im Anschluss an die Erhebung werden die Punktzahlen unbewertet summiert, um den CSS-Gesamtscore zu erstellen.<sup>33</sup>

Zu den in den CSS aufgenommenen anamnestisch berichteten Symptomen zählen ein erhöhter oder verlängerter Schmerz bei normalerweise nicht schmerzhaften Reizen (Allodynie und Hyperpathie), eine Temperaturasymmetrie der betroffenen Extremität im Vergleich zur Gegenseite, Hautfarbenveränderungen, vermehrtes Schwitzen oder Ödembildung, trophische und dystrophische Veränderungen der Haut, Nägel oder Haare, sowie motorische Veränderungen (Dystonie, Schwäche, Tremor oder eingeschränkter aktiver Bewegungsumfang). Die CRPS-Symptome, die zum Untersuchungszeitpunkt vorliegen können, sind eine Hyperalgesie auf Pinprick-Stimulation und Allodynie, Asymmetrie in Temperatur, Hautfarbe, Schwitzen, das Vorliegen ödematöser Veränderungen, trophische und dystrophische Veränderungen sowie motorische Beeinträchtigungen (Dystonie, Schwäche, Tremor oder eingeschränkter aktiver Bewegungsumfang).

Im Flussdiagramm bezüglich der Diagnostik des CRPS der S1-Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (Abbildung 1, federführend: Prof. Dr. Frank Birklein, Mainz) wird die Diagnosestellung anhand der Budapest-Kriterien veranschaulicht. Ergänzend zu diesen wird von den Autoren eine Zusatzdiagnostik bei Zweifelsfällen oder bei erhöhter Wahrscheinlichkeit einer anstehenden Begutachtung empfohlen.

Diese beinhaltet unter anderem: Eine Röntgenuntersuchung der betroffenen Extremität im Seitenvergleich zur Beurteilung einer für das CRPS typischen gelenknahen fleckenförmigen Osteoporose. Die 3-Phasen-Szintigraphie zur Darstellung des Knochenstoffwechsels, da beim CRPS in den ersten 6 Monaten der Erkrankung eine Steigerung desselben vorliegen kann, sowie eine wiederholte Messung der Hauttemperatur. In manchen Fällen kann zudem eine ergänzende MRT-Untersuchung sinnvoll sein.<sup>34,35</sup>

<b>Klinische Diagnosekriterien</b>	
1)	<i>Anhaltender Schmerz</i> , der durch das Anfangstrauma nicht mehr erklärbar ist
2)	Die Patienten müssen über <i>jeweils mindestens 1 Symptom aus 3 der 4 folgenden Kategorien in der Anamnese</i> berichten:
a)	Hyperalgesie (Überempfindlichkeit für Schmerzreize), „Hyperästhesie“/Allodynie (Überempfindlichkeit für Berührung)
b)	Asymmetrie der Hauttemperatur, Veränderung der Hautfarbe
c)	Asymmetrie des lokalen Schwitzens, Ödem
d)	Reduzierte Beweglichkeit, Dystonie, Tremor, „Paresen“ (im Sinne von Schwäche), Veränderungen von Haar- oder Nagelwachstum
3)	Bei den Patienten muss <i>jeweils mindestens 1 Symptom aus 2 der 4 folgenden Kategorien zum Zeitpunkt der Untersuchung</i> vorliegen:
a)	Hyperalgesie auf spitze Reize (z. B. Zahnstocher), Allodynie, Schmerz bei Druck auf Gelenke/Knochen/Muskeln
b)	Asymmetrie der Hauttemperatur, Veränderung der Hautfarbe
c)	Asymmetrie des lokalen Schwitzens, Ödem
d)	Reduzierte Beweglichkeit, Dystonie, Tremor, „Paresen“ (im Sinne von Schwäche), Veränderungen von Haar- oder Nagelwachstum
4)	<i>Eine andere Erkrankung erklärt die Symptomatik nicht hinreichend.</i>

Tabelle 4: Übersetzung der Budapest-Kriterien aus Harden et al., 2003.

<b>CRPS Severity Score</b>		
		<b>Punkte</b>
1)	Berichtete Symptome:	
a)	Kontinuierlicher, unverhältnismäßiger Schmerz	1
b)	Allodynie, Hyperpathie	1
c)	Asymmetrie der Temperatur	1
d)	Asymmetrie der Hautfarbe	1
e)	Asymmetrie des Schwitzens	1
f)	Asymmetrie des Ödems	1
g)	Trophische/dystrophische Veränderungen	1
h)	Motorische Beeinträchtigungen (unter anderem eingeschränkter Bewegungsgrad (Range of Motion (ROM)))	1
2)	Beobachtete Symptome:	
a)	Hyperalgesie auf Pinprick-Stimulation	1
b)	Allodynie	1
c)	Asymmetrie der Temperatur	1
d)	Asymmetrie der Hautfarbe	1
e)	Asymmetrie des Schwitzens	1
f)	Asymmetrie des Ödems	1
g)	Trophische/dystrophische Veränderungen	1
h)	Motorische Beeinträchtigungen (unter anderem eingeschränkter Bewegungsgrad (ROM))	1
		<b>Gesamtscore</b>
		x/16

Tabelle 5: Übersetzung des CSS von Harden et al., 2010.

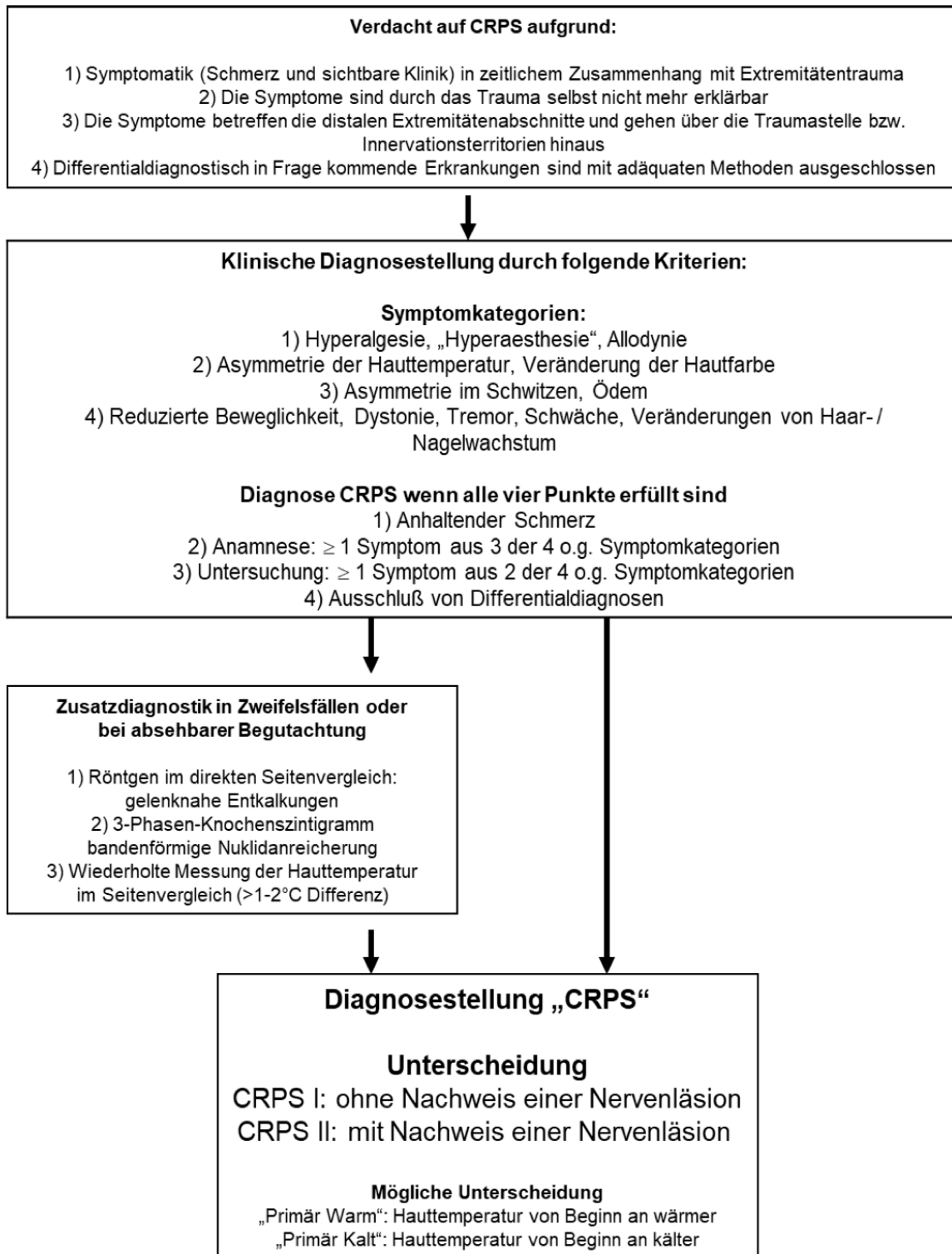


Abbildung 1: Flussdiagramm zur Veranschaulichung des Ablaufs der Diagnosestellung aus der S1-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (Registernummer: 030/116), federführend: Prof. Dr. Frank Birklein, Mainz.

---

## 2.4 Pathophysiologie des CRPS

Als Folge der peripheren Entzündung oder unabhängig von dieser können neuroplastische Veränderungen im Sinne einer zentralen Reorganisation auftreten.<sup>36</sup> Entzündungsbedingte Symptome wie Rötung, Schmerzen, Hyperthermie und Schwellung sind von neuroplastischen Symptomen wie Allodynie, Bewegungsstörung, Körperrepräsentationsstörungen und kognitiv-emotional ausgeprägtem Vermeidungsverhalten abzugrenzen.<sup>3,36</sup> Zu Erkrankungsbeginn wird eine überwiegend neurogene und/oder eine posttraumatische Komponente unterschieden. Die statistische Unterteilung bestimmter CRPS-Phänotypen könnte die pathophysiologischen Mechanismen der peripheren Entzündung und der zentralen Reorganisation widerspiegeln.<sup>11</sup> Neueste wissenschaftliche Erkenntnisse geben Anhalte, dass die periphere Entzündung und die zentrale Reorganisation unabhängig voneinander ablaufen und sich entwickeln und jeweils das klinische Bild dominieren können.<sup>37</sup> Eine weitere Unterscheidung - mit insbesondere klinischer Relevanz - ist die Differenzierung nach Hauttemperatur der betroffenen Extremität in einen „initial warmen“ und „initial kalten“ Subtyp. Dimova et al. diskutierten bereits eine Assoziation der erhöhten Hauttemperatur mit überwiegend vorliegenden Symptomen der peripheren Entzündung und im Umkehrschluss eine Assoziation der erniedrigten Hauttemperatur mit beherrschender neuroplastischer Komponente.<sup>11</sup> Beim CRPS Typ II liegt eine nervale Verletzung vor, beim CRPS Typ I nicht. Auch psychosoziale Einflussfaktoren können die Entstehung eines CRPS begünstigen und zur Chronifizierung beitragen.<sup>38-41</sup> Im Folgenden wird auf zwei psychologische Aspekte im Kontext des maladaptiven Lernens eingegangen: Erstens die Kinesiophobie, die Angst vor Bewegung. Personen, die unter Kinesiophobie leiden, vermeiden häufig körperliche Aktivitäten aus Furcht vor möglichen Schmerzen oder Verletzungen. Diese Angst kann zu einer eingeschränkten Beweglichkeit und einem Verlust an körperlicher Fitness führen und somit die Lebensqualität beeinträchtigen. Zweitens NLS, die sich auf sensorische und motorische Störungen beziehen, die Ähnlichkeiten mit dem klassischen Neglect-Syndrom aufweisen. Das Neglect-Syndrom ist eine neurologische Störung, die normalerweise mit Schädigungen in bestimmten Bereichen des Gehirns, insbesondere der rechten Hemisphäre, in Verbindung gebracht wird.<sup>42,43</sup> Es äußert sich durch eine Vernachlässigung oder Nicht-Wahrnehmung von Reizen, die von einer bestimmten Seite des Körpers oder der Umgebung kommen.<sup>44</sup> Im Rahmen des CRPS können NLS auftreten, obwohl keine offensichtliche Hirnschädigung wie bei dem klassischen Neglect-Syndrom vorliegt.<sup>45,46</sup> Dies spiegelt sich in einer gestörten Wahrnehmung und Aufmerksamkeit für die betroffene Extremität wider, ähnlich wie bei klassischem Neglect.<sup>4,46</sup> Die betroffene Seite wird möglicherweise weniger beachtet wird vernachlässigt, und dies kann zu Problemen bei der Ausführung von Bewegungen oder bei der Verwendung der betroffenen Extremität führen.<sup>4</sup>

---

### 2.4.1 Periphere Entzündung

Eine überschießende posttraumatische Entzündung ist der maßgebliche Pathomechanismus des akuten und warmen CRPS. Aus ihr resultieren die typischen Entzündungssymptome Rubor, Calor, Tumor, Dolor und Functio laesia der betroffenen Extremität.<sup>3</sup> In mehreren Studien gelang es, systemisch inflammatorische Zytokine wie den Tumornekrosefaktor-alpha (TNF- $\alpha$ ) und Interleukin-6 (IL-6) in experimentellen skin blister fluids von CRPS-Patienten nachzuweisen.<sup>47-49</sup> Auch die Tryptase, ein Mastzellmediator, war in diesem erhöht.<sup>50</sup> Birklein et al. zeigten durch Hautbiopsien bei CRPS-Patienten aktivierte Keratinozyten mit konsekutiver Proliferation sowie einer vermehrten Expression von TNF- $\alpha$  und IL-6. Des Weiteren lag eine Mastzellakkumulation in der betroffenen Dermis vor. Bei chronischen CRPS-Patienten beobachteten Birklein et al. eine reduzierte Keratinozytenproliferation. Auch eine Mastzellakkumulation war nicht mehr abgrenzbar.<sup>51</sup> Mittels des Tibia-Fraktur-Modells konnte der Start der oben beschriebenen immunologischen Kaskade gezeigt werden: C-Fasern sezernieren die Neuropeptide Substanz P (SP) und das Calcitonin-Gen-Related Peptide (CGRP).<sup>52,53</sup> Zudem wird Noradrenalin aus sympathischen Nervenendigungen ausgeschüttet. Diese Botenstoffe aktivieren die Keratinozytenproliferation.<sup>53</sup> Infolgedessen produzieren Keratinozyten als Teil des angeborenen Immunsystems im Zusammenspiel mit anderen Endothel- und Immunzellen Zytokine TNF- $\alpha$  und IL-6 sowie Nervenwachstumsfaktoren und Entzündungsmediatoren.<sup>51,53</sup> Ein Zusammenspiel von SP, Zytokinkaskaden und Keratinozytenproliferation steigern die nozizeptive Sensibilisierung.<sup>54-57</sup> Die Zytokine bewirken außerdem über intrazelluläre Signalwege eine Steigerung der Neuropeptidproduktion und -freisetzung. Dies erklärt die Symptome Schmerz und Hyperalgesie.<sup>55,58</sup> SP und CGRP verursachen durch Vasodilatation und Herabsetzung der Endothelpermeabilität Rötung, Schwellung und Überwärmung.<sup>53,54,58,59</sup> Sie bedingen durch vermehrte Expression von SP-Rezeptoren sowie Agonisierung von  $\beta$ 2-Adrenorezeptoren auf Keratinozyten durch freigesetztes Noradrenalin und allgemein Zytokin-getriggerte Keratinozytenproliferation auch die trophischen Symptome wie gesteigertes Haarwachstum, vermehrtes Schwitzen und verstärktes Nagelwachstum.<sup>52,56,60</sup> Die Zytokinfreisetzung löst eine Bindegewebsproliferation aus, die eine Bewegungseinschränkung zur Folge hat.<sup>52</sup> Der Nachweis von agonistischen Autoantikörpern gegen adrenerge und cholinerge Rezeptoren legt auch deren Beteiligung am adaptiven Immunsystems nahe, die durch weitere Studien bezüglich der Rolle von B-Zellen und humoralen Antikörpern bekräftigt wird.<sup>61-63</sup>

Beim primär kaltem CRPS ist die Haut initial blau-livide verfärbt und die Hauttemperatur erniedrigt. Ein Mangel an Stickstoffmonoxid (NO) und eine vermehrte Produktion und Freisetzung von Endothelin-1 (ET-1) gilt als wahrscheinliche Ursache.<sup>51</sup> ET-1 sensibilisiert ebenfalls Nozizeptoren.<sup>64</sup>

---

## 2.4.2 Zentrale Reorganisation

Beim CRPS können posttraumatische Dystonien als Folge eines peripheren Traumas auftreten, insbesondere wenn initial eine periphere Nervenläsion vorliegt.<sup>65</sup> Es wird vermutet, dass spinale Mechanismen hierfür verantwortlich sind. Eine Dysfunktion des Golgi-Sehnenorgans, die auf spinale inhibitorische Interneurone wirkt, kann zur Beeinträchtigung der Kraftkontrolle und einer gestörtem Empfinden der Kraftproduktion führen.<sup>66</sup> Eine gesteigerte Erregbarkeit spinaler Neurone wurde beobachtet und eine Disinhibition spinaler nozizeptiver Neurone sowie supraspinaler exzitatorischer Neurone der rostralen ventromedialen Medulla oblongata scheinen eine Rolle zu spielen.<sup>67-69</sup> Auf supraspinaler Ebene wurde eine erhöhte Aktivität im motorischen Kortex erforderlich, um Bewegungen zu generieren, obwohl eine Bradykinese vorliegt.<sup>70</sup> Experimentell evozierte kutane Schmerzen führen zu einem Mischbild inhibitorischer und exzitatorischer motorischer Symptome.<sup>71</sup> Schmerzbedingte Bewegungshemmung sowie rückzugsreflexartige Muster mit Inhibition der distalen und Exzitation der proximalen Muskulatur der oberen Extremität werden beobachtet.<sup>71,72</sup> Flexionsdystonien treten mit zunehmendem Abklingen der peripheren Entzündung auf.<sup>73,74</sup> Die zentrale Sensibilisierung entwickelt sich unabhängig vom Auftreten der Dystonien.<sup>75-78</sup> Es sind neben Bestandteilen der Schmerzweiterleitung und -modulation auch zentrale Strukturen, wie die Amygdala involviert, die für die emotionale Schmerzbewertung und -verarbeitung relevant sind.<sup>79,80</sup>

Die neurologischen Mechanismen, die zu Dystonien, Tremor und myoklonischen Zuckungen bei CRPS führen, sind noch nicht vollständig verstanden. Es ist jedoch klar, dass sowohl spinale als auch supraspinale Störungen eine Rolle spielen.

## 2.4.3 Psychologische Einflussfaktoren der Motorikstörung

Im Kontext des CRPS werden maladaptive Verhaltensweisen durch operante Konditionierung konsolidiert, was auf einen psychologischen Lernmechanismus hindeutet.<sup>81</sup>

Bewegungsstörungen resultieren zunächst aus einer schmerzbedingten Bewegungsvermeidung („learned non-use“). Anhand des Angst-Vermeidungs-Modells (engl.: Fear Avoidance Model, FAM) der Schmerzchronifizierung lässt sich dieser Vorgang veranschaulichen: Schmerz wird physiologischerweise als Bedrohung wahrgenommen. Schlagen individuelle Schmerzbewältigungsstrategien fehl, überwiegt die Angst vor den Schmerzen.<sup>82</sup> Eine Schmerzbewältigung ist nicht möglich. Die Vermeidung von bewegungsabhängigen Schmerzen im Sinne einer negativen Verstärkung ist die Konsequenz. Folglich chronifiziert sowohl die Angst als auch die Bewegungsstörung.<sup>83</sup> Ängstlichkeit und Angst vor bewegungsabhängigen Schmerzen begünstigen eine Chronifizierung des CRPS.<sup>84</sup>

Es kann also zu einem Teufelskreis aus Schmerzen und Vermeidungsverhalten kommen, der durch operante Konditionierung verstärkt wird. Wenn Patienten schmerzhaft Bewegungen vermeiden, kann dies vorübergehend Schmerzen lindern und somit als Belohnung wirken. Dies führt jedoch langfristig dazu, dass das Vermeidungsverhalten verstärkt wird und die betroffenen Extremitäten zunehmend vernachlässigt werden.<sup>82</sup>

Diese Art der operanten Konditionierung kann zu einer Konsolidierung maladaptiver Verhaltensweisen führen. Das Vermeidungsverhalten und die Vernachlässigung der betroffenen Extremität können so fest in das Verhaltensrepertoire des Patienten integriert werden, dass es schwerfällt, diese Muster zu durchbrechen und eine adäquate Bewältigung der Schmerzen zu erreichen.<sup>82</sup>

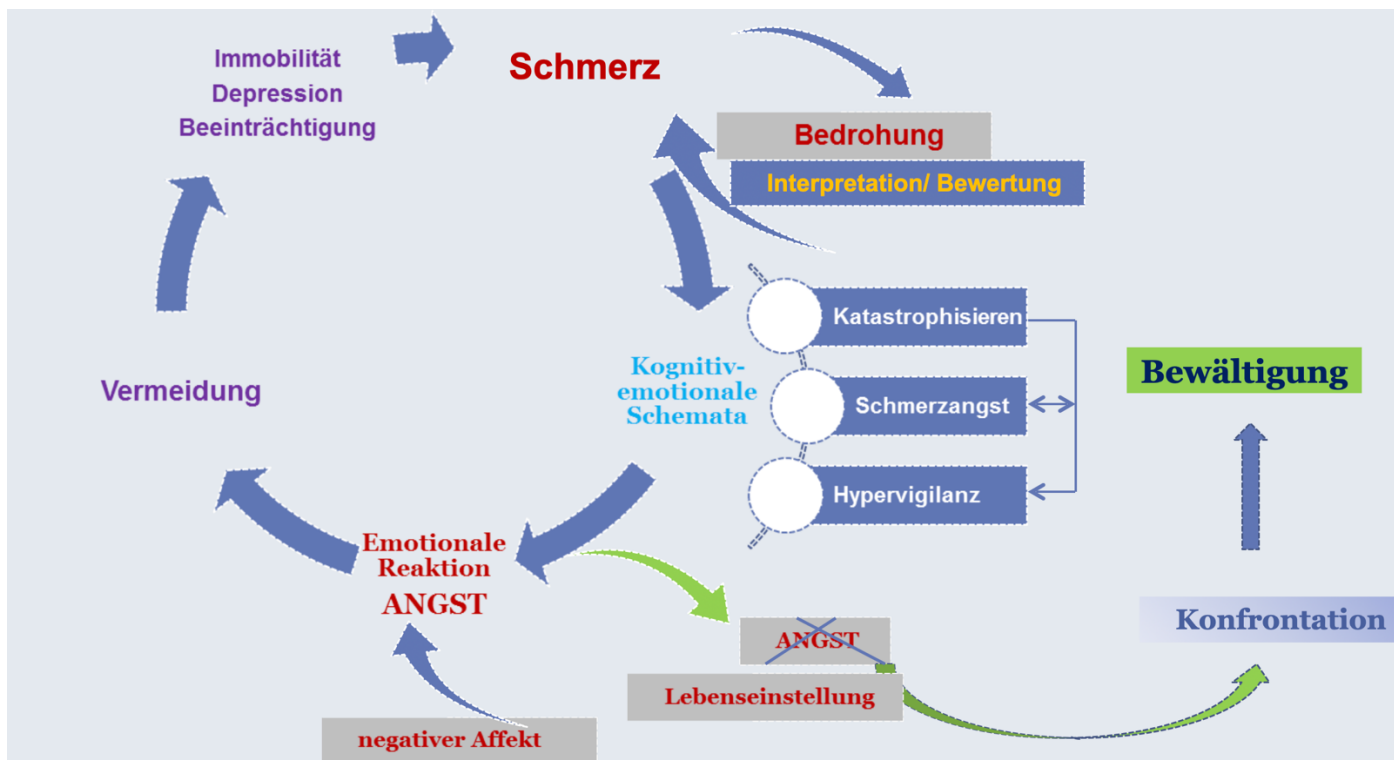


Abbildung 2: Das Fear Avoidance Model, modifiziert nach Vlaeyen JWS, Crombez G, Linton SJ (2016). Pain Pictured, 157;1588-1589.

#### 2.4.4 Sympathisches Nervensystem

Viele der autonomen Symptome sind durch die pathophysiologischen Prozesse der peripheren Entzündung und der zentralen Reorganisation erklärbar. Indizien für die periphere Komponente des Sympathischen Nervensystems (SNS) sind z.B. eine erhöhte Anzahl von  $\alpha$ -1-Adrenozeptoren in der Hautbiopsie von CRPS-Patienten mit gesteigerter noradrenerger Sensitivität – eine mögliche Erklärung für die asymmetrischen Symptome wie Differenz der Hautfarbe und -temperatur.<sup>85,86</sup> In diesem Zusammenhang zeigte sich bei Patienten mit chronischem CRPS eine Erhöhung des Laktatspiegels im Zuge einer Gewebshypoxie, eine konsekutive Folge einer gestörten Vasomotorik.<sup>87,88</sup> Die Entstehung „sympathisch

---

unterhaltener Schmerzen“ beruht auf einer adrenergen Sensitivierung von Nozizeptoren und vermehrten Expression von  $\alpha$ -1-Adrenozeptoren.<sup>89,90</sup> Für eine Beteiligung des SNS bei der Erhaltung zentral bedingter Symptome spricht, dass bei Patienten mit chronischem CRPS das SNS durch die Imagination von schmerzhaften Bewegungen aktiviert wird oder sich die Hauttemperatur durch Überkreuzen der Hände ändert.<sup>91,92</sup>

#### 2.4.5 Psychosoziale Risikofaktoren

Psychologische und soziale Faktoren spielen wie bei chronischen Schmerzerkrankungen auch beim CRPS eine wichtige Rolle.<sup>93</sup> Generelle Ängstlichkeit, insbesondere aber bewegungsabhängige Angst sind negative Prädiktoren für den Krankheitsverlauf.<sup>84</sup> Psychologische Faktoren, die zu einer erhöhten Katecholaminausschüttung und -sensitivierung beitragen, wie Stress oder Angst, verstärken vermutlich die unter 2.4.3 beschriebenen sympathisch unterhaltenen Symptomkomplexe.<sup>93-95</sup> Der Schmerz wird verstärkt und führt zu einer zunehmenden Konsolidierung des oben beschriebenen Kreislaufs. Traumatische Lebensereignisse und posttraumatische Belastungsstörungen werden häufig als Komorbidität diagnostiziert.<sup>39,41</sup> Angst und Depression sind nicht direkt an der Pathogenese des CRPS beteiligt.<sup>96</sup> Vielmehr treten Depressionen, Ängstlichkeit oder Symptome der Depersonalisation als Folge des CRPS auf. Inwiefern diese wiederum sekundären Einfluss auf die Chronifizierung des CRPS haben, bleibt zu klären.<sup>97,98</sup>

#### 2.4.6 Genetische Prädisposition

Eine eindeutige genetische Prädisposition ein CRPS zu identifizieren ist bisher nicht gelungen. In der Literatur wurden aber CRPS-Familien und eine Assoziation zu Migränebeschrieben.<sup>99,100</sup> Bei CRPS-Patienten wurden außerdem gehäuftes Auftreten von humanem Leukozyten-Antigen bei gewissen phänotypischen Eigenschaften wie Dystonien festgestellt. Die Autoren diskutierten eine Assoziation der humanen Leukozyten-Antigene HLA-DR13 und HLA-DQ1 mit dem Vorliegen spezieller CRPS-Phänotypen. Beispielsweise beschrieben van Hilten et al. bei vermehrtem Auftreten von multifokalen oder generalisierten tonischen Dystonien im Zusammenhang mit HLA-DR13 eine eigenständige klinische Entität.<sup>101,102</sup>

### 2.5 Ziele und Fragestellung der Dissertation

Die pathophysiologischen Prozesse des CRPS umfassen sowohl den Symptomkomplex der peripheren Entzündung als auch der zentralen Reorganisation. Diese Prozesse verlaufen parallel, jedoch kann ihre Ausprägung bei verschiedenen CRPS-Patienten variieren, wobei

---

angenommen wird, dass vor allem die wechselseitigen Beziehungen in der chronischen Phase durch die zentrale Reorganisation bedingt wird.

Eine wichtige Rolle bei der zentralen Reorganisation scheint der psychologische Mechanismus des maladaptiven Lernens zu spielen, bei dem eine reziproke Verstärkung zwischen Angst vor Schmerzen und dem damit assoziiertem Bewegungsvermeidungsverhalten auftritt. Allerdings ist bislang nicht erforscht, ob dieses maladaptive Lernen ein aufrechterhaltender Faktor der Erkrankung ist.

In dieser Dissertation wird untersucht, ob es klinisch relevante Unterschiede in der Ausprägung von Schmerz- und Bewegungsangst sowie Körperrepräsentationsstörungen in der akuten versus der postakuten Phase des CRPS gibt, um Aufschlüsse darüber zu erlangen, ob das maladaptive Lernen einen aufrechterhaltenden Faktor dieser Erkrankung darstellen könnte.

---

## **3 Material und Methoden**

### **3.1 Patientenkollektiv**

Im Rahmen der neurologischen Schmerzsprechstunden von Prof. Dr. Frank Birklein an der Klinik und Poliklinik für Neurologie der Universität Mainz wurden 60 CRPS-Patienten eingeschlossen. Bei 46 CRPS-Patienten war eine obere Extremität betroffen. Anhand der Erkrankungsdauer wurden die Patienten in eine akute CRPS-Gruppe (N=38, Erkrankungsdauer < 12 Monate) und eine postakute CRPS-Gruppe (N=22, Erkrankungsdauer > 12 Monate) unterteilt.

Einschlusskriterien dieser Studie war ein Mindestalter von 18 Jahren und die Erfüllung der von der IASP vorgegebenen Diagnosekriterien des CRPS (Budapest-Kriterien<sup>1</sup>), die durch standardisierte klinische Untersuchung der Patienten erhoben wurden.

Ausschlusskriterien stellten Pathologien dar, die einen Einfluss auf die Diagnose haben könnten. Exemplarisch seien entzündliche Erkrankungen, Tumorleiden, Polyneuropathie und systemische Erkrankungen (z.B. Autoimmunerkrankungen, Sepsis) zu nennen.

### **3.2 Studiendesign und -variablen**

Die vorliegende Studie folgte einem explorativen Querschnittsdesign. Alle Patienten wurden einer umfassenden neurologischen Untersuchung unterzogen, um die Diagnose des CRPS zu stellen und den Schweregrad anhand des CSS zu bestimmen.<sup>31,32</sup> Zusätzlich füllten die Patienten psychometrische Fragebögen aus, um die Schmerzintensität sowie das Niveau an Depressivität, Schmerzkatastrophisieren und NLS zu erfassen.

Im Folgenden werden die klinische Untersuchung und die psychometrischen Fragebögen einzeln beschrieben.

### **3.3 Klinisch-neurologische Untersuchung und CRPS-Schweregrad**

Die klinisch-neurologische Untersuchung wurde nach einem standardisierten Protokoll durchgeführt. Die in Abbildung Tabelle 1 aufgeführten Diagnosekriterien (Budapest-Kriterien<sup>1</sup>) werden mittels Observation und Palpation untersucht. Die Beurteilung findet im direkten Seitenvergleich statt. Das Vorliegen einer Allodynie wird durch Applikation eines taktilen Stimulus mittels eines Wattestäbchens getestet. Die betroffene Extremität wird auf reduzierte Beweglichkeit, Dystonien und Tremor, sowie auf „Paresen“ im Sinne von Schwäche untersucht. Anschließend wird mittels des CRPS Severity Scores (CSS) nach Harden et al. der Schweregrad des CRPS bestimmt.<sup>31,32</sup> Der CSS fasst die Diagnosekriterien des CRPS in acht Unterpunkte.<sup>1,103</sup> Der Patient berichtet, welche der acht Symptome im Krankheitsverlauf

---

auftraten und der Untersucher gibt diese an, die er zum Zeitpunkt der Untersuchung feststellt. Durch dichotome Erfassung („0=nicht vorhanden, 1=vorhanden“) ergibt sich ein Summenscore von maximal 16 Punkten. Der Score ist proportional zum Schweregrad des CRPS. Mit einem Cronbachs  $\alpha=0,88$  hat der CSS zudem eine hohe interne Konsistenz und stellt ein valides Messinstrument des CRPS dar.<sup>32</sup> Im originalen CSS von Harden et al. wurde der eingeschränkte aktive Bewegungsumfang im Rahmen der Untersuchung als separates Item beurteilt, um der motorischen Beeinträchtigung eine größere Bedeutung beizumessen. In der in dieser Studie verwendeten „vereinfachten“ Form wurde der eingeschränkte aktive Bewegungsumfang unter dem Item „motorische Beeinträchtigung“ geführt. Der resultierende CSS reichte somit prinzipiell von 0 bis 17, wobei höhere Gesamtscores auf eine schwere Ausprägung des CRPS hinwiesen.<sup>31</sup>

### 3.4 Schmerzintensität

Die Erfassung der durchschnittlichen Schmerzintensität der letzten 4 Wochen erfolgte mittels einer numerischen Ratingskala von 0 = „keine Schmerzen“ bis 10 = „stärkster vorstellbarer Schmerz“.

### 3.5 Schmerzkatastrophisieren

Das Schmerzkatastrophisieren wurde mittels der deutschen Version des Fragebogens Pain Catastrophizing Scale (PCS) erhoben.<sup>104-106</sup> Die PCS ist ein Fragebogen, mit dem das Katastrophisieren und die Beimessung von Bedeutung der erlebten Schmerzen in klinischen und nicht-klinischen Populationen untersucht werden kann. Hierbei wird das Katastrophisieren allgemein als eine übertriebene negative Ausrichtung auf schädliche Reize beschrieben und spielt unter anderem eine wichtige Rolle bei der Schmerzbewältigung. Es definiert primär eine habituelle Neigung (als Trait), obwohl sich das Niveau unter Schmerzen erhöhen kann.

Die PCS umfasst 13 Aussagen, die sich auf das emotionale Erleben von Schmerzen beziehen, die anhand einer fünfstufigen Likert-Skala bewertet werden. Sie sind in drei Subskalen Grubeln („Ich kann nicht aufhören, an die Schmerzen zu denken“), Katastrophisierung („Ich mache mir Sorgen, dass die Schmerzen auf etwas Schlimmes hindeuten“) und Hilflosigkeit („Es gibt nichts, was ich tun kann, um die Schmerzen zu lindern“) unterteilt. Die Items sind ausschließlich positiv codiert. Der Gesamt-Score gibt sich aus deren Summen und liegt zwischen 0 und 52 Punkten.

In einer Meta-Analyse zeigten Wheeler et al. eine hohe interne Konsistenz mit einem Cronbachs  $\alpha$  der Gesamtskala von 0,92.<sup>107</sup>

---

### 3.6 Depression

Die Depressionssymptome wurden anhand der Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS-D), deutsche Version, quantifiziert.<sup>108-110</sup> Dieser Fragebogen ist ein Screeninginstrument für Angst- und Depressionssymptome und besteht aus zwei Subskalen. Er beinhaltet insgesamt 14 Items, wovon sieben Angst- (HADS-A) und sieben Depressionssymptome (HADS-D) erfassen. Im Rahmen dieser Dissertation wurde ausschließlich HADS-D erfasst. Die Items sind jeweils selbstbeschreibende Aussagen in Ich-Form mit vierstufigen, von Frage zu Frage unterschiedlichen Likert-Skalen. Die einzelnen Itemwerte werden skalenweise summiert. Der Wertebereich beträgt für beide Skalen 0-21. Je höher der Wert, desto stärker die Ängstlichkeit und/oder Depressivität. Nach einem Review von Bjelland et al. liegt der optimale Cut-Off-Wert für beide Skalen bei  $\geq 8$  (optimales Verhältnis von Sensitivität und Spezifität).<sup>111</sup> Die 14 Items können zudem zu einer reliablen Gesamtskala summiert werden, um als Screening-Instrument psychischer Störungen zu dienen.<sup>112</sup> Sowohl HADS-A als auch -D sind mit einem Cronbachs  $\alpha$  von 0,68-0,93 und 0,67-0,90 intern reliabel. Das Cronbachs  $\alpha$  der Gesamtskala beträgt 0,82-0,90. Zudem weist der Fragebogen eine gute inhaltliche und konvergente Validität auf.<sup>112</sup>

### 3.7 Neglect-ähnliche Symptomatik

Der Questionnaire of Neglect-like Symptoms (QNS<sup>46</sup>, deutsche Version<sup>4</sup>) dient zur Erfassung der NLS. Er enthält fünf Items, die auf einer 6-Punkte Likert-Skala (1 = „niemals“, 6 = „immer“) beantwortet werden. Hierbei beziehen sich die Fragen auf den Zeitraum der letzten vier Wochen vor Ausfüllen des Fragebogens. Es werden sowohl motorische (z.B. „Ich muss meine ganze Aufmerksamkeit auf das erkrankte Körperteil richten, damit es sich so bewegt, wie ich es will.“) als auch kognitive (z.B. „Der erkrankte Körperteil fühlt sich an, als würde er nicht mehr zu meinem restlichen Körper gehören.“) Aspekte des Neglects miterfasst.

Der Gesamtscore ist der arithmetische Mittelwert der Itemwerte. Ein Gesamtscore  $\geq 5$  weist auf eine signifikante Einschränkung der Körperrepräsentation hin. Bei einem Gesamtscore  $\geq 5$  liegt eine diagnostische Sensitivität von nur 21,1% aber eine Spezifität von 90,6% vor. Die interne Konsistenz beträgt für die CRPS-Gruppe Cronbachs  $\alpha = 0,86$  und für die Kontrollgruppe Cronbachs  $\alpha = 0,77$ .<sup>4</sup>

---

### 3.8 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung wurden mittels der Software „Statistical Package for the Social Sciences“ (SPSS, Version 23; IBM SPSS Inc., Chicago, USA) durchgeführt. Das Signifikanzniveau wurde als  $p < 0,05$  definiert.

Die Patienten wurden anhand ihrer Erkrankungsdauer in Gruppe 1 (N=38, Erkrankungsdauer < 12 Monate) und Gruppe 2 (N=22, Erkrankungsdauer > 12 Monate) eingeteilt. Gruppenvergleiche wurden für kontinuierliche Variablen mittels einer einfaktoriellen Varianzanalyse (ANOVA) und für kategoriale Variablen mittels Kreuzstatistik analysiert. Assoziation zwischen den Variablen wurden mittels Pearson Korrelationen für jede Gruppe getrennt untersucht.

---

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Deskriptive Analyse demographischer und klinischer Charakteristika

Die Untersuchungen wurden an 60 Patienten (mittleres Alter: 51,50 (min/max: 21/80)  $\pm$  12,81 Jahre; 42 Frauen; 4 CRPS Typ 2; 16 betroffene untere Extremität) durchgeführt. Hiervon waren 38 Patienten unter 12 Monate (Gruppe 1; mittleres Alter: 50,82 (min/max: 21/80)  $\pm$  14,27 Jahre; 30 Frauen; 2 CRPS Typ 2; 11 betroffene untere Extremität) und 22 über 12 Monate (Gruppe 2; mittleres Alter: 51,35 (38/65)  $\pm$  8,34 Jahre; 2 CRPS Typ 2; 5 betroffene untere Extremität) erkrankt. Eine Übersicht über die deskriptive Statistik bietet Tabelle 3. Die mittlere Erkrankungsdauer in Gruppe 1 lag bei 6,44 Monate (2/12)  $\pm$  2,87 und in Gruppe 2 bei 41,52 Monate (13/164)  $\pm$  34,76.

Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede im Alter ( $F(1,0)=0,25$ ,  $p=0,62$ ) und in der Geschlechterverteilung ( $\text{Chi}^2=3,52$ ,  $p=0,09$ ) zwischen den Gruppen. Die Gruppen unterschieden sich auch nicht voreinander hinsichtlich CSS, Schmerzintensität und Immobilisationsdauer der betroffenen Extremität ( $F(1,0)=[0,54-1,17]$ ,  $p>0,28$ ).

Variable	Gruppe 1 MW (min/max) $\pm$ SD	Gruppe 2 MW (min/max) $\pm$ SD
Alter [Jahre]	50,84 (21/80) $\pm$ 14,27	51,35 (38/65) $\pm$ 8,34
Patienten, (Frauen) [N]	38 (30)	22 (12)
Erkrankungsdauer [Monate]	6,44 (2/12) $\pm$ 2,87	41,52(13/164) $\pm$ 34,76
Immobilisationsdauer [Wochen]	5,43 (0/13) $\pm$ 3,27	4,86 (0/12) $\pm$ 4,20
CSS [N]	11,66 (3/17) $\pm$ 3,64	12,36 (5/17) $\pm$ 3,47
Schmerzintensität [N]	4,68 (1/10) $\pm$ 2,29	5,34 (0/10) $\pm$ 2,23

Tabelle 3: Klinische Charakteristika der Patientenstichprobe (N=60). Angaben als Mittelwert (MW), Spannweite (min/max) und Standardabweichung (SD).

### 4.2 Gruppenunterschiede in der kognitiv-emotionalen Schmerzverarbeitung

Die Ergebnisse der Gruppenanalysen hinsichtlich psychologischer Variablen der kognitiv-emotionalen Schmerzverarbeitung sind in Abbildung 3 dargestellt.

Es fanden sich grenzwertig signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen im QNS ( $F(1,0)=3.86$ ,  $p=0.05$ ). Der QNS-Fragebogen erfasst NLS im Sinne einer Vernachlässigung der eigenen Extremität. Die Patienten der Gruppe 2, in der chronischen Phase der CRPS-Erkrankung, wiesen stärkere Vernachlässigungsphänomene als Gruppe 1 auf.

Beide Gruppen unterschieden sich dagegen in der Ausprägung depressiver Symptomatik (HADS-D;  $F(1,0)=2.65$ ,  $p=0.11$ ) und im Schmerzkatastrophisieren (PCS;  $F(1,0)=0.26$ ,  $p=0.61$ ) nicht signifikant voneinander. Die mittleren Summenwerte von HADS-D lagen in beiden Gruppen über dem Cut-off-Wert von 11 Punkten für klinisch relevante Symptomatik (Gruppe 1:  $13,70 \pm 9,54$  (min/max: 0/41), Gruppe 2 mit  $17,80 \pm 8,18$  (min/max: 9/38)).

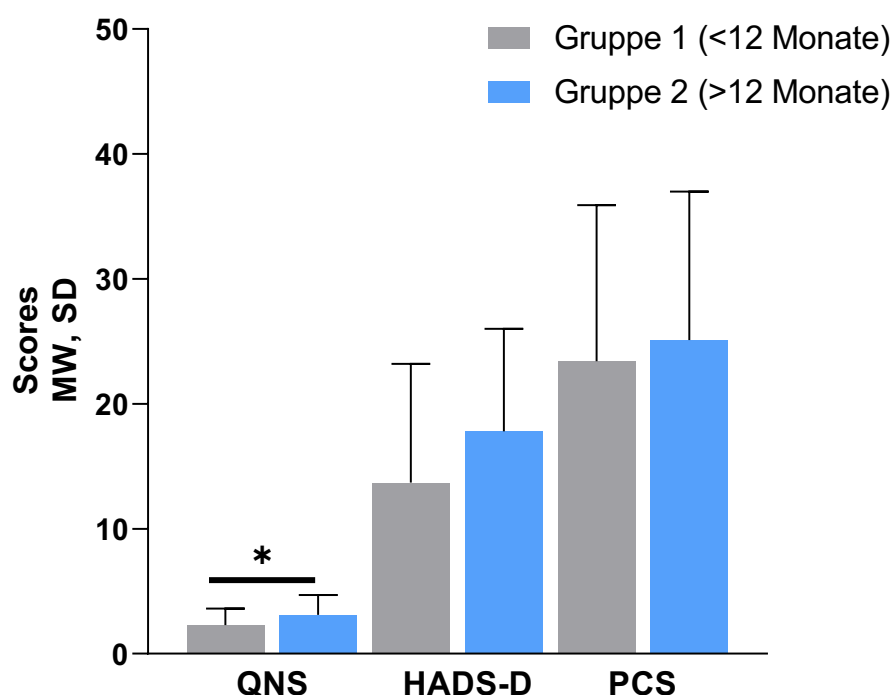


Abbildung 3: Übersicht über die gruppenspezifischen Unterschiede.

Gruppenspezifische Assoziationen zwischen den klinischen und psychologischen Variablen sind in Tabelle 4 zusammengefasst. In Gruppe 1 zeigten sich signifikante positive Zusammenhänge zwischen der Schmerzintensität und QNS, HADS-D und PCS, sowie zwischen QNS und PCS, und HADS-D und PCS. Hierbei bildet die signifikante Korrelation zwischen PCS und der Schmerzintensität erwartungsgemäß die Konstruktdefinition des Schmerzkatastrophisierens. In Gruppe 2 fand sich der gleiche signifikant positive Zusammenhang zwischen PCS und der Schmerzintensität, jedoch keine weiteren signifikanten Zusammenhänge zwischen den Variablen.

	Immobilisationssdauer	CSS	Schmerzintensität	QNS	HADS-D	PCS
<b>CRPS &lt; 12 Monate</b>						
Immobilisationsdauer	1					
CSS	.179	1				
Schmerzintensität	-.210	-.008	1			
QNS	-.087	.263	<b>.357*</b>	1		
HADS-D	-.119	.154	<b>.406*</b>	.294	1	
PCS	-.196	.008	<b>.362*</b>	<b>.361*</b>	<b>.631**</b>	1
<b>CRPS &gt; 12 Monate</b>						
Immobilisationsdauer	1					
CSS	-.111	1				
Schmerzintensität	-.290	-.023	1			
QNS	.117	-.159	.301	1		
HADS-D	-.354	.142	.231	.318	1	
PCS	-.179	0.45	<b>.595**</b>	.292	.253	1

Bemerkung: zweiseitige Signifikanz \* p < .05, \*\* p < .01

Tabelle 4: Pearson Korrelationsanalysen zwischen klinischen und psychologischen Variablen in der jeweiligen Gruppe.

---

## 5 Diskussion

In der vorliegenden Dissertation konnte gezeigt werden, dass CRPS-Patienten in der chronischen Phase (>12 Monate) eine ausgeprägtere NLS im Vergleich zu dem akuten Patientenkollektiv aufweisen. Auf deskriptiver Ebene sind zusätzlich Unterschiede im Niveau an depressiver Symptomatik und im Schmerzkatastrophisieren, welche jedoch keine Signifikanz erreichten. Bei den Patienten in der akuten Phase (< 12 Monate) zeigten sich folgende Zusammenhänge: Eine höhere Schmerzintensität war mit stärker ausgeprägten NLS und Depressivität verbunden. Das Niveau depressiver Symptomatik war mit dem Niveau des Schmerzkatastrophisierens assoziiert. Es konnten keine signifikanten Assoziationsmuster zwischen diesen Variablen in der chronischen Gruppe (> 12 Monate) gefunden werden.

### 5.1 Einflussfaktoren der akuten Phase des CRPS

Bereits mehrere Studien zeigen, dass psychologische Faktoren einen Einfluss auf Schmerzoutcome bei CRPS haben.<sup>113,114</sup> Es wurde in einer prospektiven multizentrischen Studie von Beerthuis et al. bereits gezeigt, dass diese nicht als Ursache des CRPS, sondern als Chronifizierungsfaktoren zu betrachten sind.<sup>96</sup> Für das CRPS wurde des Weiteren von Bruehl et al. schon 1996 ein Zusammenhang zwischen Angst und Schmerzstärke demonstriert.<sup>115</sup> Eine Querschnittsstudie von Bean et al. zeigte eine stärkere Assoziation von Bewegungseinschränkung und Schmerzstärke mit der Belastung beim CRPS im Gegensatz zu Patienten mit Schmerzen des unteren Rückens. In beiden Gruppen waren die Patienten, die stärker von Depression, Angst und Kinesiophobie betroffen waren, auch stärker beeinträchtigt. Die Autoren beobachteten des Weiteren Schmerz und Depression als Prädiktor für die Beeinträchtigung, wobei Depression eine ausgeprägtere Rolle bei CRPS-Patienten spielte.<sup>116</sup> Eine prospektive Studie von Bean et al. belegt den Einfluss von Angst, Kinesiophobie und Beeinträchtigung auf die Bedrohungswahrnehmung, die Bewegungsvermeidung und den Schutz der betroffenen Extremität.<sup>117</sup> Die Angstaussprägung in der chronischen Phase war hierbei ein Prädiktor für die Schmerzintensität 12 Monate später. In dieser Dissertation unterschied sich die Schmerzintensität zwischen der akuten und postakuten CRPS-Gruppe nicht. Die Schmerzstärke scheint bei zunehmender Erkrankungsdauer auf ähnlichem Niveau wie in der akuten CRPS-Gruppe gehalten zu werden und bestimmt maßgeblich den Leidensdruck der Patienten.

Es zeigte sich folgende spezifische Konstellation an Assoziationsbeziehungen für die akute CRPS-Phase: Eine höhere Schmerzintensität war mit einer stärkeren Ausprägung der NLS verbunden. Wiederum waren die NLS mit der depressiven Symptomatik assoziiert. Des Weiteren lässt der Zusammenhang zwischen Depression und Schmerzkatastrophisieren

---

vermuten, dass hierdurch das Bewegungsvermeidungsverhalten verstärkt und längerfristig aufrechterhalten wird.

Es ist bereits bekannt, dass Patienten, die zu Schmerzkatastrophisierung und Kinesiophobie neigen, aufgrund der Angst vor den Konsequenzen des Schmerzes eine Bewegungsvermeidung ausüben. Diese führt sekundär zu einer Aggravation der Symptomatik. Es besteht diesbezüglich sowohl für muskuloskeletale Schmerzzuständen als auch für das CRPS eine Evidenz.<sup>118,119</sup> Diese Zusammenhänge lassen sich anhand des FAM erklären.<sup>82</sup> Werden anfänglich neutrale Reize, die funktionell (mechanische Beeinträchtigung durch exemplarisch Hämatom oder Schädigung muskuloskelettaler Strukturen) oder kausal (bewegungsabhängige Schmerzen) mit Schmerzen verbunden sind, als Bedrohung wahrgenommen, kann es dazu kommen, dass konditionierte Reaktionen wie Vermeidung nicht mehr von unkonditionierten Schmerzreizen unterschieden werden können. Interozeptive und propriozeptive konditionierte Stimuli können letztendlich zum Erlernen eines maladaptiven Verhaltensmusters beitragen, das chronische Schmerzen unterstützt, wenn Schutzreaktionen wie Vermeidung auf neuartige Situationen angewendet werden. Depression, sozialer Rückzug und eine negative Lebenseinstellung stehen einer Konfrontation und somit einer Bewältigung des Schemas im Weg.<sup>119</sup>

Die Depressionssymptome entstehen entweder als Konsequenz fehlgeschlagener Schmerzbewältigungsstrategien oder können unabhängig davon auftreten, verstärken jedoch das Konsolidieren des maladaptiven Lernens.<sup>118</sup> Die Kinesiophobie führt zum überschießenden Vermeiden schmerzauslösender Situationen und Bewegungen, was zu einer eingeschränkten Lebensqualität führen kann. Ist das Durchbrechen während dieser Phase des Erlernens des maladaptiven Lernens nicht möglich, ist die Folge die Etablierung dieses eben beschriebenen Vermeidungszyklus. Depressionssymptome könnten nun in diesem Zusammenhang auftreten, da die anhaltende Schmerzerfahrung und die damit verbundene Angst vor Schmerz die psychische Gesundheit belasten. Wenn Menschen Schwierigkeiten haben, effektive Bewältigungsstrategien für Schmerzen zu entwickeln, könnten sie in eine Art Resignation oder erlernte Hilflosigkeit verfallen, was zur Entstehung von Depressionssymptomen beitragen könnte.<sup>119</sup> Darüber hinaus könnten Depressionssymptome auch unabhängig von der Schmerzerfahrung auftreten und den maladaptiven Lernprozess verstärken, da Depression die Fähigkeit zur Bewältigung von Schmerzen beeinträchtigen kann. Dies könnte zu einem Teufelskreis führen, bei dem Schmerz, Angst und Depression sich gegenseitig verstärken und das maladaptive Lernen weiter fördern.<sup>119</sup> Zusammenfassend legen die Ergebnisse nahe, dass in der akuten Phase des CRPS eine maladaptive Schmerzbewältigung erlernt wird und die Depressivität der Patienten – unabhängig von deren Genese – einen verstärkenden Faktor darstellt.

---

De Jong et al. untersuchten in zwei Querschnittsstudien den Einfluss von Kinesiophobie auf die funktionelle Einschränkung der betroffenen Extremität der Patienten im Verlauf.<sup>118</sup> Hierbei zeigte sich in der ersten Studie bei N = 79 Patienten, die sich überwiegend in der akuten Phase des CRPS befanden (48,1% weniger als einen Monat, 35% 1 bis 7 Monate und 21,4% 7 Monate bis 26 Jahre), kein Zusammenhang von Bewegungsangst (ebenfalls erhoben mittels TSK-Fragebogen) als Prädiktor von Funktionseinschränkungen im weiteren Krankheitsverlauf. Diskutiert wurde, ob der TSK-Fragebogen insgesamt zu allgemein für die spezifische Fragestellung gehalten ist. Daraufhin inkludierten sie in der folgenden Querschnittsstudie mit Patienten, die sich überwiegend in der post-akuten Phase des CRPS befanden (N=107, mittlere Erkrankungsdauer = 8,14 ± 4,65 Jahre) den Photograph Series of Daily Activities (PHODA), einen Fragebogen, anhand dem Patienten mittels Bilder alltäglicher Bewegungsvorgänge und Tätigkeiten eine Angsthierarchie erstellen.<sup>120</sup> In dieser zweiten Studie unterschieden sich sowohl bei dem TSK-Fragebogen als auch bei dem PHODA-Fragebogen die Ergebnisse nicht signifikant von denen einer heterogenen Gruppe chronischer Schmerzpatienten. Die Regressionsanalyse zeigte Bewegungsangst als signifikanten Prädiktor für Funktionseinschränkung.<sup>120-122</sup> In der vorliegenden Dissertation wurde das Schmerzkatastrophisieren als Einflussfaktor auf den Krankheitsverlauf bei CRPS untersucht. Das Schmerzkatastrophisieren ist ein eng verwandtes Konstrukt, das stark mit Schmerzangst und Kinesiophobie zusammenhängt. Alle drei psychologischen Variablen werden unter den schmerzspezifischen psychologischen Variablen klassifiziert und spielen eine ähnliche, in ihrer Funktion verstärkende Rolle auf Schmerz und seine Chronifizierung. Aus diesem Grund kann an dieser Stelle angenommen werden, dass die in der akuten CRPS-Gruppe gezeigten Interaktionen zwischen Schmerz, Schmerzkatastrophisieren, Depression und NLS als Mechanismus auch langfristig zu einer Funktionsbeeinträchtigung der Extremität führen können.

In einer Studie von Bean et al. fiel eine Korrelation von der initialen Bewegungseinschränkung mit dem Schweregrad sowie der Schmerzstärke des CRPS im Verlauf auf. Sie diskutierte, ob eine Immobilisation und somit eine "erzwungene" Bewegungseinschränkung die Pathogenese verstärken könnte.<sup>123</sup> Aus mehreren Studien ist bekannt, dass Immobilisation zu CRPS-ähnlichen Symptomen sowohl peripheren (Unterschiede der Hauttemperatur, vaskuläre und trophische Veränderungen und Hyperalgesie) als auch zentralen führen kann.<sup>124,125</sup> In der vorliegenden Dissertation konnten keine signifikanten Zusammenhänge zwischen der Dauer der Ruhigstellung der Extremität und der Schmerzintensität und der CSS gezeigt werden.

## **5.2 Einflussfaktoren der chronischen Phase des CRPS**

Patienten mit einem chronischen CRPS wiesen stärkere NLS auf als Patienten in der akuten Phase. Die NLS könnten einen Schutzmechanismus im Sinne eines erlernten

---

Vermeidungsverhaltens darstellen. Aufgrund der kleinen Stichprobengröße und des späten Untersuchungszeitpunktes (>12 Monate) sind möglicherweise keine eindeutigen Zusammenhänge zwischen Schmerzkatastrophisieren und Depression als verstärkende Faktoren des Erlernens von Vermeidungsverhalten nachweisbar gewesen. Allerdings stellen die in der deskriptiven Statistik sichtbaren Unterschieden im Schmerzkatastrophisieren und Depression ein Indiz für deren Beteiligung bei der Aufrechterhaltung des in der akuten Phase des CRPS erlernten Vermeidungsverhaltens dar.

Bereits Forderreuther et al. zeigten eine steigende Inzidenz und Schweregrad der NLS bei CRPS-Patienten in Abhängigkeit von der Erkrankungsdauer.<sup>126</sup> NLS stellen hierbei ein quantitatives Maß der Vernachlässigung der vom CRPS-betroffenen Extremität dar. Dies korreliert mit dem Vorliegen einer Körperrepräsentationsstörung.<sup>92,127</sup>

In diversen Studien wurde bereits ein gehäuftes Auftreten von NLS bei CRPS-Patienten im Vergleich zu anderen Schmerzpatienten und Gesunden gezeigt.<sup>4,46,128,129</sup> Insbesondere Frettlöh et al. beobachteten eine um etwa ein Drittel erhöhte Inzidenz und Schwere von NLS bei CRPS-Patienten im Vergleich mit Patienten, die nicht-CRPS assoziierte Extremitätenschmerzen aufwiesen.<sup>4</sup>

Michal et al. untersuchten erstmals bei CRPS-Patienten die Zusammenhänge mit NLS, die Ähnlichkeiten mit Symptomen von Körperrepräsentationsstörungen bei psychischen Erkrankungen aufweisen. Hierzu untersuchten sie 50 Patienten mit CRPS und 45 Schmerzkontrollpatienten, unter anderem auch Migränepatienten und erhoben die klinischen Parameter NLS, Angst, Depression, Depersonalisation und Somatisierung mittels validierter Fragebögen. Es berichteten 72% der CRPS-Patienten über das Vorliegen mindestens eines NLS. Auffällig war, dass es sich häufig um das Gefühl der Entfremdung der betroffenen Extremität handelte, das bei den Kontrollen selten auftrat.<sup>98</sup> Des Weiteren fiel auf, dass bei den Schmerzkontrollen NLS mit der Schmerzintensität, bei den CRPS-Patienten hingegen mit Angst, Somatisierung, Depersonalisation und Schmerzkatastrophisierung und nicht mit der Schmerzintensität, -dauer oder Beeinträchtigung durch Schmerzen korrelierte. Allerdings sei hier zu erwähnen, dass CRPS-Patienten sich in den psychologischen Parametern einschließlich Angst, Somatisierung und Depression nicht wesentlich von den Kontrollen unterschieden, sondern lediglich in der Depersonalisation.<sup>130,131</sup> Diese wird wiederum mit schmerzassoziierter Katastrophisierung, Fehlinterpretation von Wahrnehmungen und anschließender Vermeidung in Verbindung gebracht.<sup>132-134</sup> Die Verzerrung der Körperrepräsentation ist ein charakteristisches Symptom des CRPS und wurde unter anderem von Moseley et al. untersucht.<sup>92</sup>

Wittayer et al. zielten in ihrer Studie darauf ab, die Bedeutung von NLS für den Krankheitsverlauf des CRPS zu untersuchen, indem sie 53 CRPS-Patienten mit 28 gesunden

---

Probanden verglichen. Hierbei testeten sie unter anderem die subjektive visuelle Mittellinie, die keine wahrnehmungsbezogene Störung zeigte. Beim akuten CRPS korrelierten die NLS mit Schmerzen und Schmerzkatastrophisierung und beim chronischen (definiert als >6 Monate) CRPS mit Angst und thermischem sensorischem Verlust. Des Weiteren detektierten sie einen negativen Einfluss ausgeprägter NLS auf die Zunahme der Schmerzintensität. Die Autoren vermuteten, dass NLS im Krankheitsverlauf eine unterschiedliche Bedeutung haben könnten.<sup>135</sup>

Es sei zu erwähnen, dass Michal et al. unerwarteter Weise eine Korrelation von Angst mit NLS bei den Migränepatienten der Kontrollgruppe beobachteten. Dies interpretierten die Autoren mit dem Konzept des „defensiven peripersonalen Raums“, dessen Größe mit dem Ausmaß der erlebten Angst zusammenhängt. Demnach wird eine potenzielle Gefahr, die einen Reiz darstellt, durch den Abstand zwischen Reiz und Körper bestimmt.<sup>136</sup> Aufgrund dieser Begebenheit diskutierten die Autoren, dass es möglich sei, dass die NLS im Rahmen des CRPS lediglich einen Angst-bedingten Sicherheitsmechanismus darstellen könnten.<sup>98</sup> Experimente an gesunden Probanden zeigten, dass das Katastrophisieren von Schmerzen eine Depersonalisation vorhersagt und diese wiederum zu einer verstärkten Schmerzwahrnehmung führen kann.<sup>137,138</sup>

Die in dieser Dissertation beobachtete stärkere Ausprägung der NLS in der chronischen Gruppe stützt den Diskussionspunkt von Michal et al., dass die NLS einen Sicherheitsmechanismus darstellen könnten und lässt sich wie folgt veranschaulichen:

Fehlende Schmerzbewältigungsstrategien führen letztendlich zu einer Etablierung und wiederholter Aufrechterhaltung des in der akuten Phase des CRPS erlernten Vermeidungsverhaltens. Hierbei führt die Vermeidung und somit das Ausbleiben des bewegungsabhängigen Schmerzes zu einer negativen Verstärkung. Konsekutiv konsolidieren sich die Bewegungsvermeidung und die Immobilität der betroffenen Extremität. Die auf deskriptiver Ebenen beobachteten Unterschiede im Schmerzkatastrophisieren in der Gruppe 2 versus der Gruppe 1 deuten darauf hin, dass das in der akuten Phase des CRPS erlernte maladaptive Lernen und das daraus resultierende Vermeidungsverhalten die Erkrankung etablieren. Hierbei könnte die Zunahme der NLS also die Folge eines konsolidierten Vermeidungsverhaltens darstellen. Vermeidungsverhalten bei Schmerzerkrankungen tritt als Folge von sich hochschaukelnde Angst und Grübeln über die Bedrohlichkeit und negativen Lebenskonsequenzen von Schmerzen auf. Der letztere psychologische Mechanismus wurde in der vorliegenden Dissertation mit dem Konstrukt des Schmerzkatastrophierens operationalisiert. Die Angst vor Schmerzen und auch die Ängstlichkeit sind mit Schmerzkatastrophisieren theoretisch und empirisch stark assoziiert.

Moseley et al. zeigten in einer Studie, in der sie motorische Bilder von CRPS-Patienten analysierten, einen Zusammenhang der Schmerzintensität und Symptomen wie Schwellung

---

mit Schmerzkatastrophisierung und Bewegungsangst. Sie interpretierten den Zusammenhang so, dass Kinesiophobie motorische Prozesse und Schmerzen beeinflusst, selbst wenn die Person nicht die Absicht hat, die Bewegung tatsächlich auszuführen und postulieren eine Beeinflussung zentraler Prozesse der Intentionsmotorik und Bewegungsplanung.<sup>139</sup>

Die pathophysiologischen Prozesse, durch die die bewegungsassoziierte Angst und Katastrophisierung zu einer Chronifizierung des CRPS beitragen, sind vorwiegend in Bezug auf Angst untersucht worden. Erstens trägt Angst aufgrund einer Dysregulation von zerebralen Schlüsselstrukturen wie der Amygdala zu verstärkten Projektionen an Strukturen des Hirnstamms bei. Sie regulieren die Aktivität des sympathischen Nervensystems entweder direkt oder über das periaquäduktalen Grau und kann zu einer erhöhten Katecholaminkonzentration im Blut beitragen.<sup>140-143</sup> Diese könnte bei der Pathogenese des CRPS eine Rolle spielen, da bereits Harden et al. eine erhöhte NoradrenalinKonzentration im venösen Blutplasma beobachteten und unter anderem Drummon et al. die Rolle des Sympathikus im Rahmen der Pathogenese des CRPS diskutierten.<sup>144,145</sup> Die bereits von Arnold et al. beobachtete überschießende Sensibilisierung von  $\alpha$ -Adrenozeptoren scheint bei der Pathophysiologie des CRPS ebenfalls beteiligt zu sein.<sup>85</sup> Auch diese könnte durch eine gesteigerte Katecholaminkonzentration weiter verstärkt werden. Ein weiterer Effekt der Katecholamine ist, dass sie wahrscheinlich Nozizeptoren direkt aktivieren können.<sup>146,147</sup> Zweitens ist Angst assoziiert mit einer erhöhten Konzentration proinflammatorischer Marker und beeinträchtigter zellulärer Immunantwort.<sup>148</sup> Zum einen ist es möglich, dass hierdurch die periphere Entzündung verstärkt wird, da wie bereits unter 2.4.1 beschrieben, inflammatorische Zytokine die Keratinozytenproliferation aktivieren und diese wiederum andere Nervenwachstumsfaktoren und Entzündungsmediatoren sezernieren. Die Symptome Schmerz und Hyperalgesie könnten hierdurch in der akuten Phase des CRPS aggravieren. Durch den direkten sympathomimetischen Effekt der freigesetzten Katecholamine könnten auch die asymmetrischen Symptome wie Differenz der Hautfarbe und -temperatur wie unter 2.4.4. als Folge einer gestörten Vasomotorik weiter verstärkt werden.

Neuere Studien zeigen, dass eine erhöhte CRP-Konzentration und das vermehrte Vorliegen von Zytokinen als Entzündungsmediatoren negativ mit der funktionalen Ruhekonnektivität der Amygdala und des ventromedialen präfrontalen Kortex bei Patienten mit Depression oder Angststörung korrelieren.<sup>149</sup> Dieser Zusammenhang könnte ein Indiz für einen pathophysiologischen Mosaikbaustein der zentralen Reorganisation darstellen. Zudem wird diskutiert, ob Angst einen Einfluss auf die zentrale Sensibilisierung hat und neuroplastische Veränderungen direkt beeinflussen kann.<sup>150</sup>

Ergebnisse der fMRT-Studien von Simons et al. deuten darauf hin, dass eine veränderte Reaktion des kortikolimbischen Schaltkreises bei der Wahrnehmung von Angst eine treibende

---

Kraft hinter dem maladaptiven Lernen ist, die durch schmerzbedingte Angst ausgelöst oder aufrechterhalten wird.<sup>151</sup>

Floegel et al. zeigten in einer fMRT-Studie bei N=16 Patienten neuronale Korrelate in Form einer Hemisphären-unabhängigen Überaktivierung in den bewegungsplanungsbezogenen sensormotorischen Regionen sowie eine erhöhte funktionelle Kopplung derselben im Ruhezustand.<sup>37</sup> Die Patienten waren rechtshändig, wiesen ein CRPS Typ I auf und ihre mittlere Erkrankungsdauer betrug 20,9±16,3 Monate. Untersucht wurden die Schmerzintensität, die Kinesiophobie und die Angst der CRPS-Patienten. Die Patienten führten eine motorische Aufgabe bezogen auf die visuell gesteuerte manuelle Griffkraftproduktion und Ruhezustandsaufnahmen aus. Vor der Untersuchung wurde die maximale willkürliche Kontraktion beider Hände einzeln gemessen. Es zeigte sich eine Hemisphären-unabhängige Überaktivierung in den bewegungsplanungsbezogenen sensormotorischen Regionen - dem bilateralen supplementären motorischen Areal, dem linken cingulären Motorbereich, dem linken somatosensorischen postzentralen Sulcus und der bilateralen Inselrinde. Es konnte zusätzlich eine erhöhte funktionelle Kopplung dieser Regionen im Ruhezustand bei den Patienten beobachtet werden. Hinsichtlich der Hand, mit der die Patienten die Aufgaben ausführten, gab es keine spezifischen neuronalen Aktivierungsmuster.

Die Überaktivierung und verstärkte Kopplung in den bewegungsplanungsbezogenen sensormotorischen Regionen könnten zu einer Dysregulation der motorischen Kontrolle führen. Dies würde sich in einer übermäßig vorbereiteten und überschießenden Reaktion auf motorische Aufgaben äußern, was typisch für CRPS-Patienten sein könnte, die oft Schwierigkeiten mit der präzisen Ausführung von Bewegungen haben.

Während der motorischen Aufgabe, die visuell gesteuerte manuelle Griffkraftproduktion umfasste, begannen die CRPS-Patienten früher mit der Kraftproduktion und zeigten einen reibungsloseren Übergang von der Ruheposition zum erwarteten Kraftniveau. Diese Unterschiede waren besonders ausgeprägt, wenn die Patienten ihre betroffene rechte Hand verwendeten.

Die Autoren schlussfolgern, dass die frühere und glattere Initiierung der Kraftproduktion bei CRPS-Patienten darauf hinweist, dass die motorische Leistung dieser Patienten stärker von Veränderungen in der motorischen Handlungsplanung und den Initiierungsprozessen beeinflusst wird, anstatt von allgemeinen sensomotorischen Defiziten. Dies könnte bedeuten, dass CRPS spezifische Auswirkungen auf die motorische Kontrolle hat, die sich in einer modifizierten Herangehensweise an die Bewegungsausführung manifestieren.

Es gab eine Korrelation zwischen der erhöhten Aktivität in den motorischen Arealen und einer höheren individuellen Schmerzbewertung sowie Zustandsangst. Interessanterweise wurde diese erhöhte Aktivität bei der Verwendung der linken Hand (nicht betroffen) und nicht der rechten Hand (betroffen) beobachtet.

---

Die individuelle Schmerzempfindung beeinflusst die motorische Hirnaktivität bei CRPS-Patienten durch eine erhöhte Aktivierung der motorischen und schmerzverarbeitenden Areale, insbesondere wenn die nicht betroffene linke Hand benutzt wird. Dies könnte darauf hindeuten, dass Schmerzempfindungen eine Hyperaktivität in den motorischen Bereichen auslösen, was möglicherweise eine Kompensation für die veränderte Wahrnehmung und Kontrolle der betroffenen Extremität darstellt.

Des Weiteren zeigten die Patienten eine ausgeprägtere funktionale Kopplung zwischen sensomotorischen Regionen, was auf eine zentrale Reorganisation hinweist. Diese Reorganisation könnte eine Anpassungsreaktion zur Bewältigung der Bewegungsinitiierung oder zur Schmerzvermeidung sein.

Die funktionale Reorganisation könnte als neuronale Anpassung an die chronischen Schmerzen und die motorischen Einschränkungen, die mit CRPS einhergehen, verstanden werden. Diese Reorganisation ermöglicht es den Patienten möglicherweise, besser mit den Schwierigkeiten der Bewegungsinitiierung und Schmerzvermeidung umzugehen, indem sie alternative neuronale Pfade aktiviert, die eine effektivere motorische Kontrolle unter Schmerzbedingungen ermöglichen.

Die erhöhte Aktivität in Bereichen, die mit Bewegungsplanung, Schmerzverarbeitung und Stress assoziiert sind, deutet auf einen erhöhten Planungsaufwand der Patienten zurückzuführen, der durch Schmerz und Angst beeinflusst wurde. Diese Befunde legen nahe, dass bei CRPS-Patienten komplexe neuronale Anpassungsprozesse stattfinden, die sowohl die Schmerzverarbeitung als auch die motorische Funktion beeinflussen.

Die Autoren interpretieren die Zusammenhänge zwischen Schmerz, Angst und motorischer Hirnaktivität so, dass diese Zustände eine erhöhte motorische und schmerzverarbeitende Hirnaktivität auslösen, die sich in der Bewegungsplanung und -ausführung zeigt. Insbesondere die Zustandsangst korreliert mit einer reduzierten vorbereitenden Hirnaktivität und einer erhöhten Aktivität während der Bewegungsausführung. Dies deutet darauf hin, dass Angst und Schmerz die motorischen Funktionen direkt beeinflussen und eine zentrale Reorganisation fördern, die zu einer aberranten motorischen Planung führt, was letztlich die Bewältigung des CRPS erschwert.

Inwieweit Zusammenhänge mit dem Faktor des maladaptiven Lernens bestehen, könnte ein wichtiger Aspekt sein, die Pathophysiologie des CRPS weiter zu verstehen. Die Ergebnisse dieser Studie legen nahe, dass die stärker ausgeprägteren NLS in der chronischen Phase ein Abbild des Teufelskreises eines bereits nach einem Jahr etablierten maladaptiven Lernens des CRPS darstellen. Es ist wahrscheinlich, dass Depression, wie auch im FAM, einen verstärkenden Faktor darstellt. Ob die Beobachtungen neuronaler Korrelate der Bewegungsinitiierung und veränderter funktionaler Ruhezustandsvernetzung wie von Floegel et al. ein Abbild der zentralen Reorganisation und spinalen Inhibition ist, oder ob die beiden

---

pathophysiologischen Erklärungen miteinander einhergehen und/oder sich gegenseitig verstärken, sollte weiter erforscht werden, um die Pathophysiologie des CRPS weiter zu verstehen.

### 5.3 Klinische Implikationen

Unter Berücksichtigung der möglichen Rolle der Vernachlässigung der betroffenen Extremität im Zusammenhang mit der Chronifizierung des CRPS ist es ratsam, das Erlernen des maladaptiven Lernens so früh wie möglich nach der Diagnosestellung in der akuten Phase des CRPS durch eine adäquate multidisziplinäre Therapie zu durchbrechen. Insbesondere kausale Therapien und die Expositionstherapie, sowie frühe physiotherapeutische Maßnahmen könnten dabei hilfreich sein, um den eben beschriebenen Teufelskreis früh zu durchbrechen. Durch den multidisziplinären Charakter könnte eine Konfrontation mit dem Schmerzerleben ermöglicht werden, und möglicherweise bereits konsolidierte psychologische Lernmuster „umgelernt“ werden. Dadurch könnten die Patienten eine bessere Bewältigung der Erkrankung erreichen oder zumindest die Schwere der Symptome lindern, wenn pathophysiologische Prozesse im Zusammenhang mit der zentralen Reorganisation bereits konsolidiert sind.

Zur Behandlung des CRPS stehen bisher nur wenige evidenzbasierte Therapieansätze zur Verfügung. Es gibt Ansätze in der Verhaltenstherapie - Expositionstherapie in vivo (EXP), die katastrophisierende (Fehl-)Interpretationen von körperlichen Symptomen wie Schmerz zu behandeln.<sup>152</sup> Durch das Aussetzen schmerzhafter Bewegungen soll der Umgang mit erfahrenen Schmerzen neu angepasst werden.<sup>153,154</sup> Es gibt klinische Outcome-Studien und klinische Studien mit nicht randomisiertem kontrolliertem experimentellem Design, die zeigen, dass Expositionsbehandlungen besonders effektiv Kinesiophobie und die wahrgenommene Schädlichkeit körperlicher Aktivität reduzieren.<sup>153,155,156</sup> Den Hollander et al. verglichen in einer randomisierten kontrollierten Studie die schmerzbedingte Behandlung (engl.: pain-contigent treatment as usual, TAU) mit Exposition in vivo (EXP) bei Patienten mit CRPS I (N=46). Sie stellten den primären Endpunkt (Funktionseinschränkung der oberen und unteren Extremität) und die sekundären Endpunkte (selbstberichtete Schmerzintensität, Schmerzkatastrophisierung, wahrgenommene Schädlichkeit körperlicher Aktivität und die gesundheitsbezogene Lebensqualität) im Vergleich von Vor- und Nachbehandlung sowie von Vorbehandlung zur 6-Monats-Nachuntersuchung gegenüber. Bei der Reduktion der Funktionseinschränkung der oberen Extremität war die EXP in beiden Vergleichen überlegen, bei der der unteren Extremität nur von der Vorbehandlung zum 6-Monats-Nachuntersuchung. Alle sekundären Endpunkte bevorzugten signifikant die EXP.<sup>157</sup> Es sei hervorzuheben, dass die Autoren in der Regel bei der 6-Monats-Nachuntersuchung stärkere Effekte beobachteten als unmittelbar nach der Behandlung. Dies interpretierten sie, dass die EXP den Patienten

---

helfen könnte, ihre Überzeugung von „schmerzhafte Aktivität ist schädlich“ in „Aktivität ist trotz Schmerz sinnvoll“ ändert.<sup>157</sup> Timmers et al. untersuchten in einer Längsschnittstudie bei N=23 Patienten mit chronischen Schmerzen des unteren Rückens, die sich einer EXP unterzogen, neuronale Korrelater der EXP.<sup>158</sup> Die Patienten durchliefen vor und nach der EXP sowie im 6-monatigem Verlaufsintervall eine fMRT-Untersuchung. Gesunde Kontrollen wurden zu zwei Zeitpunkten untersucht. Während der Prozedur wurde den Teilnehmern Aufnahmen mit rückenbezogenen Bewegungen gezeigt, die schmerzbedingte Ängste hervorrufen sollten. Vor der EXP zeigte die fMRT eine erhöhte Aktivität in der hinteren rechten Insel und eine erhöhte Deaktivierung im medialen präfrontalen Kortex im Vergleich zu den Kontrollen. Nach EXP berichteten die Patienten über eine Reduktion der Angst. Der Vergleich zwischen vor und nach EXP sowie im 6-monatigem Verlaufsintervall zeigte bei den Patienten Veränderungen der neuronalen Reaktionen auf die angstauslösenden visuellen Reize in den sensomotorischen und kognitiv-affektiven Hirnregionen. Explorative Analysen von Timmers et al. zeigten eine Tendenz zur Assoziation zwischen Veränderungen der neuronalen Aktivierung und Angstbewertung einschließlich des Hippocampus und Temporallappens (vor und nach der Behandlung) sowie des medialen präfrontalen Kortex und des hinteren cingulären Kortex (vor der Behandlung und im 6-monatigem Verlaufsintervall). Somit zeigten die Autoren neuronale Korrelate für die Modulation schmerzbedingter Angst durch die EXP, die direkt mit individueller Angstabnahme in Verbindung stehen.

## 5.4 Limitationen

Wie von Michal et al. bereits diskutiert, könnten Angst-assoziierte Items im Neglect-Fragebogen dazu führen, dass dieser möglicherweise keine hohe Spezifität für die Erkennung einer reduzierten Wahrnehmung der betroffenen Extremität aufweist.<sup>98</sup> Dies wird auch durch die Ergebnisse der Studie von Wittayer et al. unterstützt, die eine Veränderung der NLS im Verlauf von akutem CRPS bis zu 6 Monaten nach Erkrankungsbeginn beobachtet haben<sup>135</sup>. Die vorliegende Untersuchung umfasst eine Stichprobe von begrenzter Größe, was auf das begrenzte Einzugsgebiet der Patienten zurückzuführen ist. Die künstliche Dichotomie zwischen den untersuchten Messinstrumenten stellt eine Herausforderung dar, wobei ein längsschnittliches Design zwar präferabel ist, jedoch aufgrund seiner Komplexität mit Schwierigkeiten einhergeht.

## 5.5 Ausblick

Weitere Forschung auf diesem Gebiet ist von entscheidender Bedeutung, um die Wirksamkeit und den langfristigen Einfluss einer frühen Therapie der psychologischen Aspekte auf den Verlauf des CRPS zu untersuchen. Darüber hinaus könnten neurobiologische

---

Untersuchungen dazu beitragen, das Potenzial neuronaler Plastizität bei der Behandlung und Genesung von CRPS-Patienten zu erforschen.

Es bleibt jedoch unklar, inwieweit eine frühe Expositions- oder Verhaltenstherapie Auswirkungen auf die zentrale Reorganisation und die neuronalen Veränderungen bei CRPS-Patienten hat. Zukünftige Studien, insbesondere unter Zuhilfenahme von fMRT-Untersuchungen im Verlauf, könnten wichtige Erkenntnisse liefern, um mögliche Zusammenhänge aufzudecken und gegebenenfalls besser zu verstehen. Sie könnten aufschlussreich sein, um festzustellen, ob die zentrale Reorganisation und die psychologischen Prozesse getrennt voneinander ablaufen, ob es Mischformen gibt, ob sie sich gegenseitig beeinflussen oder ob es Möglichkeiten gibt, die Bedeutung der einzelnen pathophysiologischen und psychologischen Aspekte zu bestimmen und die Therapie entsprechend anzupassen. Dies könnte dazu beitragen, die bestmögliche individuelle Therapie zu entwickeln.

Es ist jedoch noch nicht ausreichend erforscht, inwieweit eine angemessene Therapie der psychologischen Aspekte zur Symptomlinderung beitragen kann, insbesondere, wenn bereits eine konsolidierte zentrale Reorganisation vorliegt. Möglicherweise kann neuronale Plastizität, insbesondere bei jungen Patienten, einen Beitrag zur Genese leisten. Weitere Untersuchungen sind notwendig, um diese Zusammenhänge genauer zu klären.

---

## 6 Zusammenfassung

Ziel der vorliegenden Dissertation war es, zu untersuchen, ob es klinisch relevante Unterschiede in der Ausprägung von Schmerz- und Bewegungsangst sowie Körperrepräsentationsstörungen in der akuten versus der postakuten Phase des CRPS gibt, um Aufschlüsse darüber zu geben, ob das maladaptive Lernen einen aufrechterhaltenden Faktor dieser Erkrankung darstellen könnte.

Hierzu wurden die Patienten anhand ihrer Erkrankungsdauer in Gruppe 1 (<12 Monate) und Gruppe 2 (>12 Monate) unterteilt. Nach Diagnosesicherung, Bestimmung des Schweregrades und Erhebung der klinischen Variablen füllten die Patienten psychometrische Fragebögen aus, um Informationen über Schmerzintensität, Kinesiophobie, NLS und Depression zu sammeln. In Gruppe 1 zeigten sich signifikante positive Zusammenhänge zwischen der Schmerzintensität und NLS, Depression und Kinesiophobie, sowie zwischen NLS und Kinesiophobie, und Depression und Kinesiophobie. Patienten in Gruppe 2 wiesen höhere Werte für NLS, im Sinne einer Vernachlässigung der eigenen Extremität auf.

Die Interpretationen der Ergebnisse lassen sich anhand des FAM wie folgt zusammenfassen: Wenn die anfänglichen kognitiv-emotionalen Bewältigungsschemata des Schmerzes versagen und aufgrund mangelnder adäquater Schmerzkonfrontation keine Bewältigung möglich ist, führt eine steigende Angst vor bewegungsbedingtem Schmerz zu Bewegungsvermeidung.

Das Fehlen effektiver Schmerzbewältigungsstrategien, die Aufrechterhaltung der Kinesiophobie und der Katastrophisierung der Schmerzwahrnehmung führen schließlich dazu, dass das in der akuten Phase des CRPS erlernte maladaptive Vermeidungsverhalten persistiert. Diese Befunde legen die Vermutung nahe, dass das maladaptive Lernen wesentlich zur Aufrechterhaltung des CRPS beitragen könnten.

Inwieweit das maladaptive Lernen, das bereits nach einem Jahr der Erkrankung manifestiert ist, in Zusammenhang mit der zentralen Reorganisation steht, bleibt unklar und könnte die Grundlage für weitere Studien darstellen. Dennoch bekräftigen die Ergebnisse, dass eine psychologische, multidisziplinäre Therapie bereits in der Akutphase des CRPS so früh wie möglich indiziert ist, um diesen sich reziprok verstärkenden Kreislauf zu durchbrechen.

---

## 7 Literaturverzeichnis

1. Harden RN, Bruehl S, Perez RS, et al. Validation of proposed diagnostic criteria (the "Budapest Criteria") for Complex Regional Pain Syndrome. *Pain*. 2010;150(2):268-274.
2. Bruehl S, Maihofner C, Stanton-Hicks M, et al. Complex regional pain syndrome (CRPS): evidence for warm and cold subtypes in a large prospective clinical sample. *Pain*. 2016.
3. Marinus J, Moseley GL, Birklein F, et al. Clinical features and pathophysiology of complex regional pain syndrome. *Lancet Neurol*. 2011;10(7):637-648.
4. Frettlöh J, Huppe M, Maier C. Severity and specificity of neglect-like symptoms in patients with complex regional pain syndrome (CRPS) compared to chronic limb pain of other origins. *Pain*. 2006;124(1-2):184-189.
5. Reinersmann A, Haarmeyer GS, Blankenburg M, et al. Left is where the L is right. Significantly delayed reaction time in limb laterality recognition in both CRPS and phantom limb pain patients. *Neurosci Lett*. 2010;486(3):240-245.
6. Lewis JS, Kersten P, McCabe CS, McPherson KM, Blake DR. Body perception disturbance: a contribution to pain in complex regional pain syndrome (CRPS). *Pain*. 2007;133(1-3):111-119.
7. Caty G, Hu L, Legrain V, Plaghki L, Mouraux A. Psychophysical and electrophysiological evidence for nociceptive dysfunction in complex regional pain syndrome. *Pain*. 2013;154(11):2521-2528.
8. Rommel O, Malin JP, Zenz M, Janig W. Quantitative sensory testing, neurophysiological and psychological examination in patients with complex regional pain syndrome and hemisensory deficits. *Pain*. 2001;93(3):279-293.
9. Lee DH, Lee KJ, Cho KI, et al. Brain alterations and neurocognitive dysfunction in patients with complex regional pain syndrome. *J Pain*. 2015;16(6):580-586.
10. Kolb L, Lang C, Seifert F, Maihofner C. Cognitive correlates of "neglect-like syndrome" in patients with complex regional pain syndrome. *Pain*. 2012;153(5):1063-1073.
11. Dimova V, Herrnberger MS, Escolano-Lozano F, et al. Clinical phenotypes and classification algorithm for complex regional pain syndrome. *Neurology*. 2020;94(4):e357-e367.
12. Halicka M, Vitterso AD, Proulx MJ, Bultitude JH. Neuropsychological Changes in Complex Regional Pain Syndrome (CRPS). *Behav Neurol*. 2020;2020:4561831.
13. Reinersmann A, Maier C, Schwenkreis P, Lenz M. Complex regional pain syndrome: more than a peripheral disease. *Pain Manag*. 2013;3(6):495-502.
14. Lewis JS, Schweinhardt P. Perceptions of the painful body: the relationship between body perception disturbance, pain and tactile discrimination in complex regional pain syndrome. *Eur J Pain*. 2012;16(9):1320-1330.
15. Maihofner C, Handwerker HO, Neundorfer B, Birklein F. Patterns of cortical reorganization in complex regional pain syndrome. *Neurology*. 2003;61(12):1707-1715.
16. Stone SP, Wilson B, Wroot A, et al. The assessment of visuo-spatial neglect after acute stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1991;54(4):345-350.
17. Gunshot wounds and other injuries of nerves. 1864.  
<https://archive.org/details/41411000R.nlm.nih.gov/page/n41/mode/2up>.
18. P. S. Über die akute (trophoneurotische) Knochenatrophie nach Entzündungen und Traumen der Extremitäten. *Dtsch Med Wochenschr* 28: 336- 8 . 1902.
19. Evans JA. Reflex sympathetic dystrophy. *Surg Clin North Am*. 1946;26:780-790.
20. JJ B, ed *The Management of Pain*. Lea & Febiger; Philadelphia: 1953. .
21. Merskey H BN. Classifications of chronic pain: Description of chronic pain syndromes and definition of pain terms. Report by the International Association for the Study of

- 
- Pain Task Force on Taxonomy. In: Merskey H, Bogduk N, editors. Seattle: IASP Press; 1994.: IASP Press; 1994.
22. Stanton-Hicks M, Janig W, Hassenbusch S, Haddox JD, Boas R, Wilson P. Reflex sympathetic dystrophy: changing concepts and taxonomy. *Pain*. 1995;63(1):127-133.
  23. Sandroni P, Benrud-Larson LM, McClelland RL, Low PA. Complex regional pain syndrome type I: incidence and prevalence in Olmsted county, a population-based study. *Pain*. 2003;103(1-2):199-207.
  24. Bennett GJ, Harden RN. Questions concerning the incidence and prevalence of complex regional pain syndrome type I (RSD). *Pain*. 2003;106(1-2):209-210; author reply 210-201.
  25. de Mos M, de Bruijn AG, Huygen FJ, Dieleman JP, Stricker BH, Sturkenboom MC. The incidence of complex regional pain syndrome: a population-based study. *Pain*. 2007;129(1-2):12-20.
  26. Jerrhag D, Englund M, Karlsson MK, Rosengren BE. Epidemiology and time trends of distal forearm fractures in adults - a study of 11.2 million person-years in Sweden. *BMC Musculoskelet Disord*. 2017;18(1):240.
  27. Petersen PB, Mikkelsen KL, Lauritzen JB, Krogsgaard MR. Risk Factors for Post-treatment Complex Regional Pain Syndrome (CRPS): An Analysis of 647 Cases of CRPS from the Danish Patient Compensation Association. *Pain Pract*. 2018;18(3):341-349.
  28. Beerthuizen A, Stronks DL, Van't Spijker A, et al. Demographic and medical parameters in the development of complex regional pain syndrome type 1 (CRPS1): prospective study on 596 patients with a fracture. *Pain*. 2012;153(6):1187-1192.
  29. Moseley GL, Herbert RD, Parsons T, Lucas S, Van Hilten JJ, Marinus J. Intense pain soon after wrist fracture strongly predicts who will develop complex regional pain syndrome: prospective cohort study. *J Pain*. 2014;15(1):16-23.
  30. Bean DJ, Johnson MH, Heiss-Dunlop W, Kydd RR. Extent of recovery in the first 12 months of complex regional pain syndrome type-1: A prospective study. *Eur J Pain*. 2016;20(6):884-894.
  31. Harden RN, Bruehl S, Perez RS, et al. Development of a severity score for CRPS. *Pain*. 2010;151(3):870-876.
  32. Harden RN, Maihofner C, Aboussaad E, et al. A prospective, multisite, international validation of the Complex Regional Pain Syndrome Severity Score. *Pain*. 2017;158(8):1430-1436.
  33. Harden RN, Bruehl S, Galer BS, et al. Complex regional pain syndrome: are the IASP diagnostic criteria valid and sufficiently comprehensive? *Pain*. 1999;83(2):211-219.
  34. Wuppenhorst N, Maier C, Frettlow J, Pennekamp W, Nicolas V. Sensitivity and specificity of 3-phase bone scintigraphy in the diagnosis of complex regional pain syndrome of the upper extremity. *Clin J Pain*. 2010;26(3):182-189.
  35. Krumova EK, Frettlow J, Klauenberg S, Richter H, Wasner G, Maier C. Long-term skin temperature measurements - a practical diagnostic tool in complex regional pain syndrome. *Pain*. 2008;140(1):8-22.
  36. Dimova V, Birklein F. [Complex regional pain syndrome (CRPS) : An update]. *Schmerz*. 2018;32(3):217-230.
  37. Floegel M, Steinmetz S, Dimova V, Kell CA, Birklein F. Aberrant sensorimotor coupling and movement planning in complex regional pain syndrome. *Pain*. 2023;164(5):1067-1077.
  38. Harden RN, Bruehl S, Stanos S, et al. Prospective examination of pain-related and psychological predictors of CRPS-like phenomena following total knee arthroplasty: a preliminary study. *Pain*. 2003;106(3):393-400.
  39. Speck V, Schlereth T, Birklein F, Maihofner C. Increased prevalence of posttraumatic stress disorder in CRPS. *Eur J Pain*. 2016.
  40. Dilek B, Yemez B, Kizil R, et al. Anxious personality is a risk factor for developing complex regional pain syndrome type I. *Rheumatol Int*. 2012;32(4):915-920.

- 
41. Geertzen JH, de Bruijn-Kofman AT, de Bruijn HP, van de Wiel HB, Dijkstra PU. Stressful life events and psychological dysfunction in Complex Regional Pain Syndrome type I. *Clin J Pain*. 1998;14(2):143-147.
  42. Vallar G, Perani D. The anatomy of unilateral neglect after right-hemisphere stroke lesions. A clinical/CT-scan correlation study in man. *Neuropsychologia*. 1986;24(5):609-622.
  43. Robertson I. Anomalies in the laterality of omissions in unilateral left visual neglect: implications for an attentional theory of neglect. *Neuropsychologia*. 1989;27(2):157-165.
  44. Neurologie KLdDGf. Diagnostik und Therapie von Neglect und anderen Störungen der Raumkognition. 2023.
  45. Galer BS, Butler S, Jensen MP. Case reports and hypothesis: a neglect-like syndrome may be responsible for the motor disturbance in reflex sympathetic dystrophy (Complex Regional Pain Syndrome-1). *J Pain Symptom Manage*. 1995;10(5):385-391.
  46. Galer BS, Jensen M. Neglect-like symptoms in complex regional pain syndrome: results of a self-administered survey. *J Pain Symptom Manage*. 1999;18(3):213-217.
  47. Munnikes RJ, Muis C, Boersma M, Heijmans-Antonissen C, Zijlstra FJ, Huygen FJ. Intermediate stage complex regional pain syndrome type 1 is unrelated to proinflammatory cytokines. *Mediators Inflamm*. 2005;2005(6):366-372.
  48. Huygen FJ, De Bruijn AG, De Bruin MT, Groeneweg JG, Klein J, Zijlstra FJ. Evidence for local inflammation in complex regional pain syndrome type 1. *Mediators Inflamm*. 2002;11(1):47-51.
  49. Heijmans-Antonissen C, Wesseldijk F, Munnikes RJ, et al. Multiplex bead array assay for detection of 25 soluble cytokines in blister fluid of patients with complex regional pain syndrome type 1. *Mediators Inflamm*. 2006;2006(1):28398.
  50. Huygen FJ, Ramdhani N, van Toorenenbergen A, Klein J, Zijlstra FJ. Mast cells are involved in inflammatory reactions during Complex Regional Pain Syndrome type 1. *Immunol Lett*. 2004;91(2-3):147-154.
  51. Birklein F, Drummond PD, Li W, et al. Activation of cutaneous immune responses in complex regional pain syndrome. *J Pain*. 2014;15(5):485-495.
  52. Wei T, Li WW, Guo TZ, et al. Post-junctional facilitation of Substance P signaling in a tibia fracture rat model of complex regional pain syndrome type I. *Pain*. 2009;144(3):278-286.
  53. Guo TZ, Wei T, Shi X, et al. Neuropeptide deficient mice have attenuated nociceptive, vascular, and inflammatory changes in a tibia fracture model of complex regional pain syndrome. *Mol Pain*. 2012;8:85.
  54. Sabsovich I, Guo TZ, Wei T, et al. TNF signaling contributes to the development of nociceptive sensitization in a tibia fracture model of complex regional pain syndrome type I. *Pain*. 2008;137(3):507-519.
  55. Li WW, Sabsovich I, Guo TZ, Zhao R, Kingery WS, Clark DJ. The role of enhanced cutaneous IL-1beta signaling in a rat tibia fracture model of complex regional pain syndrome. *Pain*. 2009;144(3):303-313.
  56. Li WW, Guo TZ, Li XQ, Kingery WS, Clark DJ. Fracture induces keratinocyte activation, proliferation, and expression of pro-nociceptive inflammatory mediators. *Pain*. 2010;151(3):843-852.
  57. Shi X, Wang L, Clark JD, Kingery WS. Keratinocytes express cytokines and nerve growth factor in response to neuropeptide activation of the ERK1/2 and JNK MAPK transcription pathways. *Regul Pept*. 2013;186:92-103.
  58. Guo TZ, Offley SC, Boyd EA, Jacobs CR, Kingery WS. Substance P signaling contributes to the vascular and nociceptive abnormalities observed in a tibial fracture rat model of complex regional pain syndrome type I. *Pain*. 2004;108(1-2):95-107.
  59. Guo TZ, Wei T, Kingery WS. Glucocorticoid inhibition of vascular abnormalities in a tibia fracture rat model of complex regional pain syndrome type I. *Pain*. 2006;121(1-2):158-167.

- 
60. Li W, Shi X, Wang L, et al. Epidermal adrenergic signaling contributes to inflammation and pain sensitization in a rat model of complex regional pain syndrome. *Pain*. 2013;154(8):1224-1236.
  61. Kohr D, Singh P, Tschernatsch M, et al. Autoimmunity against the beta2 adrenergic receptor and muscarinic-2 receptor in complex regional pain syndrome. *Pain*. 2011;152(12):2690-2700.
  62. Li WW, Guo TZ, Shi X, et al. Autoimmunity contributes to nociceptive sensitization in a mouse model of complex regional pain syndrome. *Pain*. 2014;155(11):2377-2389.
  63. Guo TZ, Shi X, Li WW, Wei T, Clark JD, Kingery WS. Passive transfer autoimmunity in a mouse model of complex regional pain syndrome. *Pain*. 2017;158(12):2410-2421.
  64. He L, Uceyler N, Kramer HH, et al. Methylprednisolone prevents nerve injury-induced hyperalgesia in neprilysin knockout mice. *Pain*. 2014;155(3):574-580.
  65. Fletcher NA, Harding AE, Marsden CD. The relationship between trauma and idiopathic torsion dystonia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1991;54(8):713-717.
  66. Munts AG, Mugge W, Meurs TS, et al. Fixed dystonia in complex regional pain syndrome: a descriptive and computational modeling approach. *BMC Neurol*. 2011;11:53.
  67. Vera-Portocarrero LP, Zhang ET, Ossipov MH, et al. Descending facilitation from the rostral ventromedial medulla maintains nerve injury-induced central sensitization. *Neuroscience*. 2006;140(4):1311-1320.
  68. Zhang W, Gardell S, Zhang D, et al. Neuropathic pain is maintained by brainstem neurons co-expressing opioid and cholecystinin receptors. *Brain*. 2009;132(Pt 3):778-787.
  69. Woolf CJ, Thompson SWN. The induction and maintenance of central sensitization is dependent on N-methyl-D-aspartic acid receptor activation; implications for the treatment of post-injury pain hypersensitivity states. *Pain*. 1991;44(3):293-299.
  70. Maihofner C, Baron R, DeCol R, et al. The motor system shows adaptive changes in complex regional pain syndrome. *Brain*. 2007;130(Pt 10):2671-2687.
  71. Urban PP, Solinski M, Best C, Rolke R, Hopf HC, Dieterich M. Different short-term modulation of cortical motor output to distal and proximal upper-limb muscles during painful sensory nerve stimulation. *Muscle Nerve*. 2004;29(5):663-669.
  72. Floeter MK, Gerloff C, Kouri J, Hallett M. Cutaneous withdrawal reflexes of the upper extremity. *Muscle Nerve*. 1998;21(5):591-598.
  73. Veldman PH, Reynen HM, Arntz IE, Goris RJ. Signs and symptoms of reflex sympathetic dystrophy: prospective study of 829 patients. *Lancet*. 1993;342(8878):1012-1016.
  74. van Rijn MA, Marinus J, Putter H, van Hilten JJ. Onset and progression of dystonia in complex regional pain syndrome. *Pain*. 2007;130(3):287-293.
  75. Avanzino L, Martino D, van de Warrenburg BP, et al. Cortical excitability is abnormal in patients with the "fixed dystonia" syndrome. *Mov Disord*. 2008;23(5):646-652.
  76. Eisenberg E, Chistyakov AV, Yudashkin M, Kaplan B, Hafner H, Feinsod M. Evidence for cortical hyperexcitability of the affected limb representation area in CRPS: a psychophysical and transcranial magnetic stimulation study. *Pain*. 2005;113(1-2):99-105.
  77. Schwenkreis P, Janssen F, Rommel O, et al. Bilateral motor cortex disinhibition in complex regional pain syndrome (CRPS) type I of the hand. *Neurology*. 2003;61(4):515-519.
  78. Schouten AC, Van de Beek WJ, Van Hilten JJ, Van der Helm FC. Proprioceptive reflexes in patients with reflex sympathetic dystrophy. *Exp Brain Res*. 2003;151(1):1-8.
  79. Pedersen LH, Scheel-Kruger J, Blackburn-Munro G. Amygdala GABA-A receptor involvement in mediating sensory-discriminative and affective-motivational pain responses in a rat model of peripheral nerve injury. *Pain*. 2007;127(1-2):17-26.
  80. Neugebauer V, Li W, Bird GC, Han JS. The amygdala and persistent pain. *Neuroscientist*. 2004;10(3):221-234.

- 
81. Punt DT, Cooper L, Hey M, Johnson MI. Neglect-like symptoms in complex regional pain syndrome: Learned nonuse by another name? *PAIN*. 2013;154(2):200-203.
  82. Vlaeyen JWS, Crombez G, Linton SJ. The fear-avoidance model of pain. *Pain*. 2016;157(8):1588-1589.
  83. Bean DJ, Johnson MH, Heiss-Dunlop W, Kydd RR. Factors Associated With Disability and Sick Leave in Early Complex Regional Pain Syndrome Type-1. *Clin J Pain*. 2016;32(2):130-138.
  84. Bean DJ, Johnson MH, Heiss-Dunlop W, Lee AC, Kydd RR. Do psychological factors influence recovery from complex regional pain syndrome type 1? A prospective study. *Pain*. 2015;156(11):2310-2318.
  85. Arnold JM, Teasell RW, MacLeod AP, Brown JE, Carruthers SG. Increased venous alpha-adrenoceptor responsiveness in patients with reflex sympathetic dystrophy. *Ann Intern Med*. 1993;118(8):619-621.
  86. Drummond PD, Skipworth S, Finch PM. alpha 1-adrenoceptors in normal and hyperalgesic human skin. *Clin Sci (Lond)*. 1996;91(1):73-77.
  87. Birklein F, Weber M, Ernst M, Riedl B, Neundorfer B, Handwerker HO. Experimental tissue acidosis leads to increased pain in complex regional pain syndrome (CRPS). *Pain*. 2000;87(2):227-234.
  88. Koban M, Leis S, Schultze-Mosgau S, Birklein F. Tissue hypoxia in complex regional pain syndrome. *Pain*. 2003;104(1-2):149-157.
  89. Sato J, Perl ER. Adrenergic excitation of cutaneous pain receptors induced by peripheral nerve injury. *Science*. 1991;251(5001):1608-1610.
  90. Drummond PD. Neuronal changes resulting in up-regulation of alpha-1 adrenoceptors after peripheral nerve injury. *Neural Regen Res*. 2014;9(14):1337-1340.
  91. Moseley GL, Zalucki N, Birklein F, Marinus J, van Hilten JJ, Luomajoki H. Thinking about movement hurts: the effect of motor imagery on pain and swelling in people with chronic arm pain. *Arthritis Rheum*. 2008;59(5):623-631.
  92. Moseley GL, Gallace A, Iannetti GD. Spatially defined modulation of skin temperature and hand ownership of both hands in patients with unilateral complex regional pain syndrome. *Brain*. 2012;135(Pt 12):3676-3686.
  93. Feldman SI, Downey G, Schaffer-Neitz R. Pain, negative mood, and perceived support in chronic pain patients: a daily diary study of people with reflex sympathetic dystrophy syndrome. *J Consult Clin Psychol*. 1999;67(5):776-785.
  94. Harden RN, Rudin NJ, Bruehl S, et al. Increased systemic catecholamines in complex regional pain syndrome and relationship to psychological factors: a pilot study. *Anesth Analg*. 2004;99(5):1478-1485; table of contents.
  95. Bruehl S, Chung OY. Psychological and behavioral aspects of complex regional pain syndrome management. *Clin J Pain*. 2006;22(5):430-437.
  96. Beerthuizen A, Stronks DL, Huygen FJ, Passchier J, Klein J, Spijker AV. The association between psychological factors and the development of complex regional pain syndrome type 1 (CRPS1)--a prospective multicenter study. *Eur J Pain*. 2011;15(9):971-975.
  97. Lohnberg JA, Altmaier EM. A review of psychosocial factors in complex regional pain syndrome. *J Clin Psychol Med Settings*. 2013;20(2):247-254.
  98. Michal M, Adler J, Reiner I, et al. Association of Neglect-Like Symptoms with Anxiety, Somatization, and Depersonalization in Complex Regional Pain Syndrome. *Pain Med*. 2017;18(4):764-772.
  99. Huhne K, Leis S, Schmelz M, Rautenstrauss B, Birklein F. A polymorphic locus in the intron 16 of the human angiotensin-converting enzyme (ACE) gene is not correlated with complex regional pain syndrome I (CRPS I). *Eur J Pain*. 2004;8(3):221-225.
  100. Peterlin BL, Rosso AL, Nair S, Young WB, Schwartzman RJ. Migraine may be a risk factor for the development of complex regional pain syndrome. *Cephalalgia*. 2010;30(2):214-223.
  101. Kemler MA, van de Vusse AC, van den Berg-Loonen EM, Barendse GA, van Kleef M, Weber WE. HLA-DQ1 associated with reflex sympathetic dystrophy. *Neurology*. 1999;53(6):1350-1351.

- 
102. van Hilten JJ, van de Beek WJ, Roep BO. Multifocal or generalized tonic dystonia of complex regional pain syndrome: a distinct clinical entity associated with HLA-DR13. *Ann Neurol.* 2000;48(1):113-116.
  103. Harden RN, Bruehl S, Stanton-Hicks M, Wilson PR. Proposed new diagnostic criteria for complex regional pain syndrome. *Pain Med.* 2007;8(4):326-331.
  104. Osman A, Barrios FX, Kopper BA, Hauptmann W, Jones J, O'Neill E. Factor structure, reliability, and validity of the Pain Catastrophizing Scale. *J Behav Med.* 1997;20(6):589-605.
  105. Meyer K, Sprott H, Mannion AF. Cross-cultural adaptation, reliability, and validity of the German version of the Pain Catastrophizing Scale. *J Psychosom Res.* 2008;64(5):469-478.
  106. Sullivan M, Bishop S, Pivik J. The pain catastrophizing scale: development and validation. *Psychol Assess.* 1995(7):527-532.
  107. Wheeler CHB, Williams ACC, Morley SJ. Meta-analysis of the psychometric properties of the Pain Catastrophizing Scale and associations with participant characteristics. *Pain.* 2019;160(9):1946-1953.
  108. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand.* 1983;67(6):361-370.
  109. Herrmann C, Scholz KH, Kreuzer H. [Psychologic screening of patients of a cardiologic acute care clinic with the German version of the Hospital Anxiety and Depression Scale]. *Psychother Psychosom Med Psychol.* 1991;41(2):83-92.
  110. Herrmann C. International experiences with the Hospital Anxiety and Depression Scale--a review of validation data and clinical results. *J Psychosom Res.* 1997;42(1):17-41.
  111. Bjelland I, Dahl AA, Haug TT, Neckelmann D. The validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale. An updated literature review. *J Psychosom Res.* 2002;52(2):69-77.
  112. Spinhoven P, Ormel J, Sloekers PP, Kempen GI, Speckens AE, Van Hemert AM. A validation study of the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) in different groups of Dutch subjects. *Psychol Med.* 1997;27(2):363-370.
  113. Rivara FP, Mackenzie EJ, Jurkovich GJ, Nathens AB, Wang J, Scharfstein DO. Prevalence of pain in patients 1 year after major trauma. *Arch Surg.* 2008;143(3):282-287; discussion 288.
  114. Holmes A, Williamson O, Hogg M, et al. Predictors of pain severity 3 months after serious injury. *Pain Med.* 2010;11(7):990-1000.
  115. Bruehl S, Husfeldt B, Lubenow TR, Nath H, Ivankovich AD. Psychological differences between reflex sympathetic dystrophy and non-RSD chronic pain patients. *Pain.* 1996;67(1):107-114.
  116. Bean DJ, Johnson MH, Kydd RR. Relationships between psychological factors, pain, and disability in complex regional pain syndrome and low back pain. *Clin J Pain.* 2014;30(8):647-653.
  117. Bean DJ, Johnson MH, Heiss-Dunlop W, Lee AC, Kydd RR. Do psychological factors influence recovery from complex regional pain syndrome type 1? A prospective study. *Pain.* 2015;156(11):2310-2318.
  118. de Jong JR, Vlaeyen JW, de Gelder JM, Patijn J. Pain-related fear, perceived harmfulness of activities, and functional limitations in complex regional pain syndrome type I. *J Pain.* 2011;12(12):1209-1218.
  119. Leeuw M, Goossens ME, Linton SJ, Crombez G, Boersma K, Vlaeyen JW. The fear-avoidance model of musculoskeletal pain: current state of scientific evidence. *J Behav Med.* 2007;30(1):77-94.
  120. Leeuw M, Goossens ME, van Breukelen GJ, Boersma K, Vlaeyen JW. Measuring perceived harmfulness of physical activities in patients with chronic low back pain: the Photograph Series of Daily Activities--short electronic version. *J Pain.* 2007;8(11):840-849.
  121. Nicholas MK, Asghari A, Blyth FM. What do the numbers mean? Normative data in chronic pain measures. *Pain.* 2008;134(1-2):158-173.

- 
122. Nicholas MK, Costa DSJ, Blanchard M, Tardif H, Asghari A, Blyth FM. Normative data for common pain measures in chronic pain clinic populations: closing a gap for clinicians and researchers. *Pain*. 2019;160(5):1156-1165.
  123. Bean DJ, Johnson MH, Kydd RR. The outcome of complex regional pain syndrome type 1: a systematic review. *J Pain*. 2014;15(7):677-690.
  124. Terkelsen AJ, Bach FW, Jensen TS. Experimental forearm immobilization in humans induces cold and mechanical hyperalgesia. *Anesthesiology*. 2008;109(2):297-307.
  125. Terkelsen AJ, Bach FW, Jensen TS. Experimental forearm immobilization in humans reduces capsaicin-induced pain and flare. *Brain Res*. 2009;1263:43-49.
  126. Forderreuther S, Sailer U, Straube A. Impaired self-perception of the hand in complex regional pain syndrome (CRPS). *Pain*. 2004;110(3):756-761.
  127. Moseley GL, Gallace A, Spence C. Space-based, but not arm-based, shift in tactile processing in complex regional pain syndrome and its relationship to cooling of the affected limb. *Brain*. 2009;132(Pt 11):3142-3151.
  128. Reinersmann A, Landwehr J, Krumova EK, Ocklenburg S, Gunturkun O, Maier C. Impaired spatial body representation in complex regional pain syndrome type 1 (CRPS I). *Pain*. 2012;153(11):2174-2181.
  129. Kolb L, Lang C, Seifert F, Maihofner C. Cognitive correlates of "neglect-like syndrome" in patients with complex regional pain syndrome. *Pain*. 2012;153(5):1063-1073.
  130. Beerthuizen A, van 't Spijker A, Huygen FJ, Klein J, de Wit R. Is there an association between psychological factors and the Complex Regional Pain Syndrome type 1 (CRPS1) in adults? A systematic review. *Pain*. 2009;145(1-2):52-59.
  131. Monti DA, Herring CL, Schwartzman RJ, Marchese M. Personality assessment of patients with complex regional pain syndrome type I. *Clin J Pain*. 1998;14(4):295-302.
  132. Olatunji BO, Moretz MW, Zlomke KR. Linking cognitive avoidance and GAD symptoms: The mediating role of fear of emotion. *Behav Res Ther*. 2010;48(5):435-441.
  133. Lopez-Martinez AE, Ramirez-Maestre C, Esteve R. An examination of the structural link between post-traumatic stress symptoms and chronic pain in the framework of fear-avoidance models. *Eur J Pain*. 2014;18(8):1129-1138.
  134. Hunter EC, Salkovskis PM, David AS. Attributions, appraisals and attention for symptoms in depersonalisation disorder. *Behav Res Ther*. 2014;53:20-29.
  135. Wittayer M, Dimova V, Birklein F, Schlereth T. Correlates and importance of neglect-like symptoms in complex regional pain syndrome. *Pain*. 2018;159(5):978-986.
  136. Sambo CF, Iannetti GD. Better safe than sorry? The safety margin surrounding the body is increased by anxiety. *J Neurosci*. 2013;33(35):14225-14230.
  137. Gomez-Perez L, Lopez-Martinez AE, Asmundson GJ. Predictors of trait dissociation and peritraumatic dissociation induced via cold pressor. *Psychiatry Res*. 2013;210(1):274-280.
  138. Horowitz JD, Telch MJ. Dissociation and pain perception: an experimental investigation. *J Trauma Stress*. 2007;20(4):597-609.
  139. Moseley GL. Graded motor imagery is effective for long-standing complex regional pain syndrome: a randomised controlled trial. *Pain*. 2004;108(1-2):192-198.
  140. Rauch SL, Shin LM, Wright CI. Neuroimaging studies of amygdala function in anxiety disorders. *Ann N Y Acad Sci*. 2003;985:389-410.
  141. Cassell MD, Gray TS. The amygdala directly innervates adrenergic (C1) neurons in the ventrolateral medulla in the rat. *Neurosci Lett*. 1989;97(1-2):163-168.
  142. Sverrisdottir YB, Green AL, Aziz TZ, et al. Differentiated baroreflex modulation of sympathetic nerve activity during deep brain stimulation in humans. *Hypertension*. 2014;63(5):1000-1010.
  143. Fell D, Derbyshire DR, Maile CJ, et al. Measurement of plasma catecholamine concentrations. An assessment of anxiety. *Br J Anaesth*. 1985;57(8):770-774.
  144. Harden RN, Rudin NJ, Bruehl S, et al. Increased systemic catecholamines in complex regional pain syndrome and relationship to psychological factors: a pilot study. *Anesth Analg*. 2004;99(5):1478-1485.

- 
145. Drummond PD. Involvement of the sympathetic nervous system in complex regional pain syndrome. *Int J Low Extrem Wounds*. 2004;3(1):35-42.
  146. Baron R, Levine JD, Fields HL. Causalgia and reflex sympathetic dystrophy: does the sympathetic nervous system contribute to the generation of pain? *Muscle Nerve*. 1999;22(6):678-695.
  147. Jorum E, Orstavik K, Schmidt R, et al. Catecholamine-induced excitation of nociceptors in sympathetically maintained pain. *Pain*. 2007;127(3):296-301.
  148. Salim S, Chugh G, Asghar M. Inflammation in anxiety. *Adv Protein Chem Struct Biol*. 2012;88:1-25.
  149. Mehta ND, Stevens JS, Li Z, et al. Inflammation, amygdala-ventromedial prefrontal functional connectivity and symptoms of anxiety and PTSD in African American women recruited from an inner-city hospital: Preliminary results. *Brain Behav Immun*. 2022;105:122-130.
  150. Koga K, Descalzi G, Chen T, et al. Coexistence of Two Forms of LTP in ACC Provides a Synaptic Mechanism for the Interactions between Anxiety and Chronic Pain. *Neuron*. 2015;86(4):1109.
  151. Simons LE, Erpelding N, Hernandez JM, et al. Fear and Reward Circuit Alterations in Pediatric CRPS. *Front Hum Neurosci*. 2015;9:703.
  152. Vlaeyen JW, De Jong JR, Onghena P, Kerckhoffs-Hanssen M, Kole-Snijders AM. Can pain-related fear be reduced? The application of cognitive-behavioural exposure in vivo. *Pain Res Manag*. 2002;7(3):144-153.
  153. de Jong JR, Vlaeyen JWS, van Eijnsden M, Loo C, Onghena P. Reduction of pain-related fear and increased function and participation in work-related upper extremity pain (WRUEP): effects of exposure in vivo. *Pain*. 2012;153(10):2109-2118.
  154. de Jong JR, Vlaeyen JW, Onghena P, Goossens ME, Geilen M, Mulder H. Fear of movement/(re)injury in chronic low back pain: education or exposure in vivo as mediator to fear reduction? *Clin J Pain*. 2005;21(1):9-17; discussion 69-72.
  155. de Jong JR, Vlaeyen JWS, Onghena P, Cuypers C, den Hollander M, Ruijgrok J. Reduction of pain-related fear in complex regional pain syndrome type I: the application of graded exposure in vivo. *Pain*. 2005;116(3):264-275.
  156. Woods MP, Asmundson GJG. Evaluating the efficacy of graded in vivo exposure for the treatment of fear in patients with chronic back pain: a randomized controlled clinical trial. *Pain*. 2008;136(3):271-280.
  157. den Hollander M, Goossens M, de Jong J, et al. Expose or protect? A randomized controlled trial of exposure in vivo vs pain-contingent treatment as usual in patients with complex regional pain syndrome type 1. *Pain*. 2016;157(10):2318-2329.
  158. Timmers I, de Jong JR, Goossens M, Verbunt JA, Smeets RJ, Kaas AL. Exposure in vivo Induced Changes in Neural Circuitry for Pain-Related Fear: A Longitudinal fMRI Study in Chronic Low Back Pain. *Front Neurosci*. 2019;13:970.

---

## **8 Danksagung**

Zuerst möchte ich mich bei meinem Doktorvater für die Bereitstellung des interessanten Themas danken. Außerdem dafür, dass er mich immer unterstützte, förderte und mir bei allen Schwierigkeiten zur Seite stand.

Mein außerordentlicher Dank gilt meiner Betreuerin. Danke, dass Du mich immer unterstützt hast und ohne Wenn und Aber immer für mich da warst! Ohne Dich wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.

Zuletzt möchte ich mich bei meiner Familie bedanken. Ihr seid in meinem Leben immer an meiner Seite gewesen und habt mich auf all meinen Wegen begleitet und unterstützt.

---

## 9 Tabellarischer Lebenslauf

**Name:** Sebastian Steinmetz

**geb.:** 02.06.1993 Neunkirchen (Saar)

### **Berufliche Laufbahn:**

Juni 2012 – Mai 2014

DRK Rettungsdienst Rheinhessen-Nahe gGmbH

Rettungssanitäter

Juni 2014 – Dezember 2021

DRK Rettungsdienst Rheinhessen-Nahe gGmbH

Rettungsassistent

Dezember 2021 – jetzt

Klinik und Poliklinik für Neuroradiologie der Universitätsmedizin Mainz

### **Ausbildung:**

1999 – 2000

Grundschule, Plößberg

2000 – 2003

Grundschule am Appelbach, Wöllstein

2003 – 2012

Gymnasium am Römerkastell, Alzey

2012 – 2014

FSJ DRK Rettungsdienst Rheinhessen-Nahe gGmbH und Ausbildung zum

Rettungsassistenten

Dezember 2014

NAEMT, Advanced Medical Life Support Deutschland

2014 – 2021

Medizinstudium an der Johannes Gutenberg Universität Mainz

