Schmerz Nachr 2023 · 23:53–60
https://doi.org/10.1007/s44180-023-00095-6
Angenommen: 3. Februar 2023

© The Author(s), under exclusive licence to Springer-Verlag GmbH Austria, ein Teil von Springer Nature 2023

Punkte sammeln auf ...

pains.at

So machen Sie mit:

Das DFP-E-Learning ist Teil des Diplom-Fortbildungs-Programms (DFP) der Österreichischen Ärztekammer und ermöglicht qualitätsgesicherte Fortbildung durch das Studium von Fachartikeln nach den Richtlinien des DFPs.

Teilnahmemöglichkeiten:

DFP Punkte Online, per Post, Fax oder E-Mail
Der Multiple-Choice-Fragebogen des DFP kann bis zum jeweils angegebenen Datum eingereicht werden:
- Online: Für eingeloggte User steht der Beitrag und der Fragebogen auf unserer Website unter http://www.pains.at/ zur Verfügung.
- per Post: Prinz-Eugen-Straße 8-10, 1040 Wien
- per Fax: +43 1 330 24 26
- per E-Mail (eingescannter Test) an: monica.friedmann@springer.at

Approbation
Diese Fortbildungseinheit wird mit 1 DFP Punkt approbiert. Die Fortbildungspunkte werden rasch und unkompliziert mit Ihrer ÖÄK-Nummer elektronisch verbucht.

Kontakt und weitere Informationen
Springer-Verlag GmbH
Springer Medizin
Monica Friedmann, BA
E-Mail: monica.friedmann@springer.at
pains.at

DFP-Fortbildung

Rudolf Likar · Markus Köstenberger · Stefan Neuwersch-Sommeregger
Abteilung für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Klinikum Klagenfurt am Wörthersee, Klagenfurt, Österreich

Komplexes regionales Schmerzsyndrom

Fortbildungsanbieter
Österreichische Schmerzgesellschaft

Lecture Board
Univ.-Prof. Dr. Sabine Sator, Klinische Abteilung für Spezielle Anästhesie und Schmerzmedizin, Universitätsklinik für Anästhesie, Allgemeine Intensivmedizin und Schmerzmedizin, Medizinische Universität Wien/AKH Wien, Österreich,
OÄ Dr. Waltraud Stromer, Abteilung für Anästhesie und Intensivmedizin, Landesklinikum Horn, Österreich

Das komplexe regionale Schmerzsyndrom („complex regional pain syndrome", CRPS) ist eine chronische neuropathische Schmerzerkrankung, charakterisiert durch Hyperalgesie und Allodynie. Im Allgemeinen sind die Extremitäten betroffen. Die Pathophysiologie von CRPS ist ständiger präklinischer und klinischer Forschung unterzogen. Man unterscheidet zwischen CRPS 1 (auf Weichteile und Knochen beschränkt ohne Nervenverletzung) und CRPS 2 (mit Nervenverletzung).

Risikofaktoren und Prävalenz

Risikofaktoren für CRPS sind Frakturen, Verstauchungen und chirurgische Eingriffe wie Karpaltunnelsyndrom. In einer Analyse von 1043 Patient:innen mit CRPS zeigten sich folgende primäre Ursachen am häufigsten:

- Frakturen (42 %),
- stumpfe Traumaverletzungen (exklusive Frakturen), z. B. Verstauchungen (21 %)
- chirurgische Eingriffe (12 %),
- Karpaltunnelsyndrom (7 %),
- keine klare vorhergehende Ursache (7 %).

Die Prävalenz des CRPS ist gering. In einer Studie wurde gezeigt, dass bei 59.765 Patient:innen, welche mit Radiusfrakturen behandelt wurden, 0,19 % die Diagnose CRPS hatten [1]. Viele Studien fanden eine höhere CRPS-Prävalenz bei Frauen. Die Rate ist ungefähr 2- bis 4fach höher als bei Männern.

Eine der größten Studien zum CRPS war eine 2007 publizierte retrospektive Analyse. In die Studie waren 33.406.123 Krankenhauspatient:innen eingeschlossen. 22.533 Patient:innen, also 0,07 %, wurden mit der Diagnose eines CRPS entlassen. Bezogen auf die Bevölkerung wurden folgende Faktoren mit CRPS assoziiert: das weibliche Geschlecht, die weiße Bevölkerung, höheres medianes Einkommen und die Präsenz von Komorbiditäten wie Depression, Medikamentenmissbrauch, Kopfschmerzen. Interessanterweise waren Bedingungen wie Fettleibigkeit, Diabetes, Hypothyreoidismus und Anämie mit einer geringeren CRPS-Rate assoziiert [2, 3].

Ein akutes Extremitätentrauma heilt üblicherweise in einem Zeitraum von 4 bis 5 Wochen ab, die physiologische lokale Entzündungsreaktion geht zurück. Bei unkomplizierten, konservativ behandelnden Handgelenk- und Unterarmfrakturen sind Schmerzen mit einer Intensität von > 5 auf der NRS (mumerische Rating-Skala: 0 = kein Schmerz, 10 = stärkster vorstellbarer Schmerz) während der ersten posttraumatischen Woche starke Prädiktoren für die Entwicklung eines CRPS [4, 5].

Es werden drei Krankheitsstadien unterschieden:

Stadium I – akutes Stadium (meist weniger als drei Monate). Ein Hauptsymptom des CRPS ist das Auftreten eines distalen Ödems. Die Patient:innen können in der Folge keine Schuhe anziehen, weil die Extremität geschwollen ist. Meist kommt es auch zur Hyperhidrose, zur Veränderung der Hautfarbe von rötlich über livid und Änderung der Hauttemperatur im Vergleich zur anderen Extremität (**Abb. 1 und 2**). Den Übergang von einem warmen zu einem kalten CRPS bezeichnet man als Chronifizierungsvorgang.

Abb. 1 ▲ Klinische Symptome des CRPS. **a** CRPS Typ I im akuten Stadium mit Schwellung, Hypertrichose (*Pfeil*) und Funktionseinschränkung der rechten Hand. Ursache war eine distale Radiusfraktur. **b** Schwellung, Rötung, Hypertrichose und Hyperkeratose bei einem CRPS Typ I an der linken unteren Extremität

Beim akuten und warmen CRPS kommt es zur Freisetzung von proinflammatorischen Substanzen. Die chronische kalte Phase ist durch Aktivierung von Keratinozyten, Fibroblasten und Osteozyten charakterisiert. Es kommt zur Freisetzung von proinflammatorischen Zytokinen wie Interleukin 6, Interleukin 1 β, Tumornekrosefaktor alpha. Diese Zytokine triggern eine Immunkaskade, das Resultat ist eine histamininduzierte Vasodilatation, welche zur Rötung, zur Schwellung, zum Schmerz und zum Anstieg der Hauttemperatur führt. Es wurde gezeigt, dass ein abnehmender Serumlevel von Interleukin 37 ein Indikator für die Unterdrückung des Immunsystems durch die Aktivierung von Interleukin 10 und T-Lymphozyten ist.

Die neuropathische Entzündung scheint also die zentrale Rolle in der Entwicklung des CRPS zu spielen. Ein weiteres proinflammatorisches Neuropeptid, das freigesetzt wird, ist „calcitonin gene-related peptide" (CGRP). Weiters wird hypothetisch angenommen, dass es zu einer Steigerung der A-delta nozizeptiven Aktivität kommt, was sich in einer Allodynie und Hyperalgesie ausdrückt. Das autonome Nervensystem betreffend, kommt es zu einer Imbalance, was zu Veränderungen der Hautfarbe führt, zum Anstieg der Herzrate, zu einer Abnahme der Herzfrequenzvariabilität und

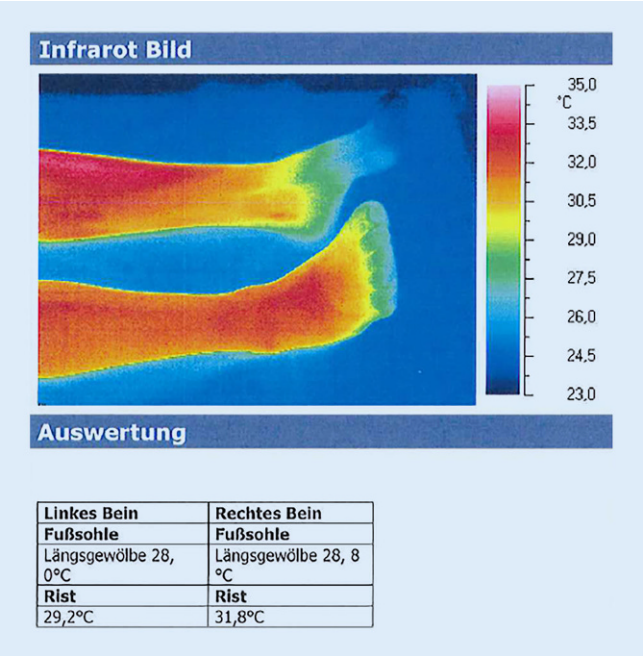

Abb. 2 ▲ Akutes Stadium eines CRPS in der rechten unteren Extremität. Es zeigt sich ein Temperaturunterschied im Bereich der Füße: linker, nichtbetroffener Fuß 29,2°; rechter, betroffener Fuß 31,8°

zum Schwitzen. Bei CRPS-Patient:innen wurde festgestellt, dass der Norepinephrin-Level in der betroffenen Extremität niedriger ist, es aber zu einer vermehrten systemischen Katecholaminfreisetzung kommt [6].

Der Schmerz wird meist tief im Gewebe empfunden, es zeigen sich auch trophische Störungen der Nägel und der Haare, deren Wachstum bei akutem CRPS verstärkt, bei chronischem CRPS vermindert ist. Weiters kommt es auch zu motorischen Störungen wie irregulärem Tremor, Myoklonien, Dystonien.

Stadium II (dystrophes Stadium) und Stadium III (atrophes Stadium). Beim kalten oder chronischen CRPS kommt es bei den Patient:innen auch zu einem Pseudoneglect, das heißt, sie tragen die Hand am Körper, als ob sie nicht mehr zu ihnen gehören würde. Hier spielt die Patient:innenaufklärung eine entscheidende Rolle: Wird die betroffene Hand nicht therapiert, kann es aufgrund der Inaktivität zu einer massiven Muskelatrophie kommen, die im schlimmsten Fall zur Amputation führt [7].

Durch das CRPS kommt es zu neuroplastischen Veränderungen im zentralen Nervensystem. Es kommt zur sog. kortikalen Reorganisation. Wird die Hand nicht mehr benützt, zeigt sich eine drastische Verkleinerung der Region des CRPS im kontralateralen S1-Kortex. Das Ausmaß der Reorganisation korreliert positiv mit der Ausdehnung der mechanischen Hyperalgesie und Schmerzhaftigkeit des CRPS. Unter suffizienter Therapie können diese plastischen kortikalen Veränderung rückgängig gemacht werden [8, 9, 10].

Tab. 1 Klinische Diagnosekriterien eines CRPS (Auswahl). (Nach [11])

1	*Anhaltender Schmerz*, der durch das Anfangstrauma nicht erklärbar ist
2	Patient:innen müssen über *jeweils mindestens ein Symptom aus drei der vier folgenden Kategorien in der Anamnese* berichten:
	a Hyperalgesie, *Hyperästhesie*/Allodynie
	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 Patient:innen muss *jeweils mindestens ein Symptom aus zwei der vier folgenden Kategorien zum Zeitpunkt der Untersuchung* 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	*Eine andere Erkrankung erklärt die Symptomatik nicht hinreichend*

Tab. 2 Mögliche Differenzialdiagnosen eines CRPS (Auswahl). (Nach [12])

Mögliche Differenzialdiagnosen	Beispiele
Neuropathie	Verletzung/Kompression von Wurzeln, Plexus oder einzelnen Nerven, Post-Zoster-Neuralgie, Periphere Polyneuropathie
Ossäre und mechanische Ursachen	Nekrosen, Pseudoarthrosen, Materialversagen (z. B. Materialbruch, aber auch Knochen- oder Metallfragmente)
Entzündungen, Infektionen	Arthritis, Tendinitis, Low-Grade-Infektionen
Protrahierte postoperative Zustände (ohne die CRPS-Kriterien zu erfüllen)	Persistierende Ödeme, Fehlstellung oder Fehlhaltung infolge von Sehnenverkürzungen
Psychiatrische Erkrankungen	*Artifizielle Störungen*

Tab. 3 Sensitivität und Spezifität diagnostischer Tests bei CRPS		
	Sensitivität	**Spezifität**
Röntgenuntersuchung (nur im chronischen Stadium)	73	57
Knochenszintigraphie (nur im akuten Stadium)	97	86
Quantitative sensorische Testung (QST)	Hoch	Niedrig
Temperaturunterschiede (während der sympathischen Blockade)	76	93
MRT (Haut, Gelenke …)	97	17

Diagnose

Diagnosekriterien sind die sog. Budapest-Kriterien. Zur Diagnosestellung müssen vier der in **Tab. 1** aufgelisteten Kriterien erfüllt sein [4].

Die Diagnose eines CRPS ist oft eine Ausschlussdiagnose. Welche Erkrankungen differenzialdiagnostisch auszuschließen sind, zeigt **Tab. 2** [11].

Tab. 3 zeigt die Sensitivität und Spezifität der diagnostischen Tests bei CRPS. Die Knochenszintigraphie weist nur im akuten Stadium eine hohe Sensitivität und Spezifität aus, gefolgt von einer Untersuchung mit einer Infrarotkamera, mit der die Hauttemperatur gemessen werden kann.

Nach Diagnosestellung sollte es zu einer frühzeitigen Therapie kommen.

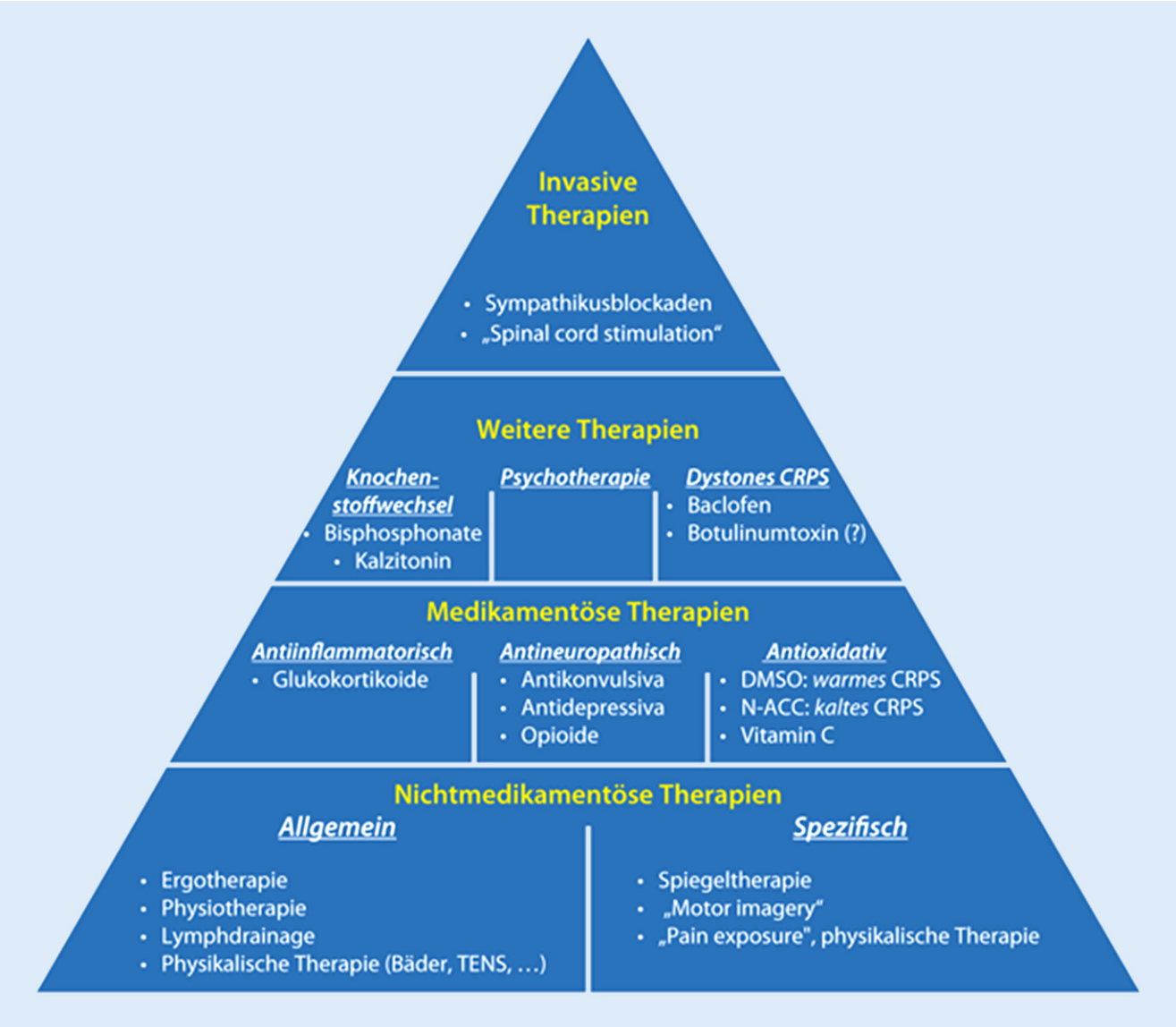

Abb. 3 ▲ Zusammenfassung der wichtigsten Therapiebausteine beim CRPS. *DMSO* Dimethylsulfoxid, *N-ACC* N-Acetylcystein, *TENS* transkutane elektrische Nervenstimulation

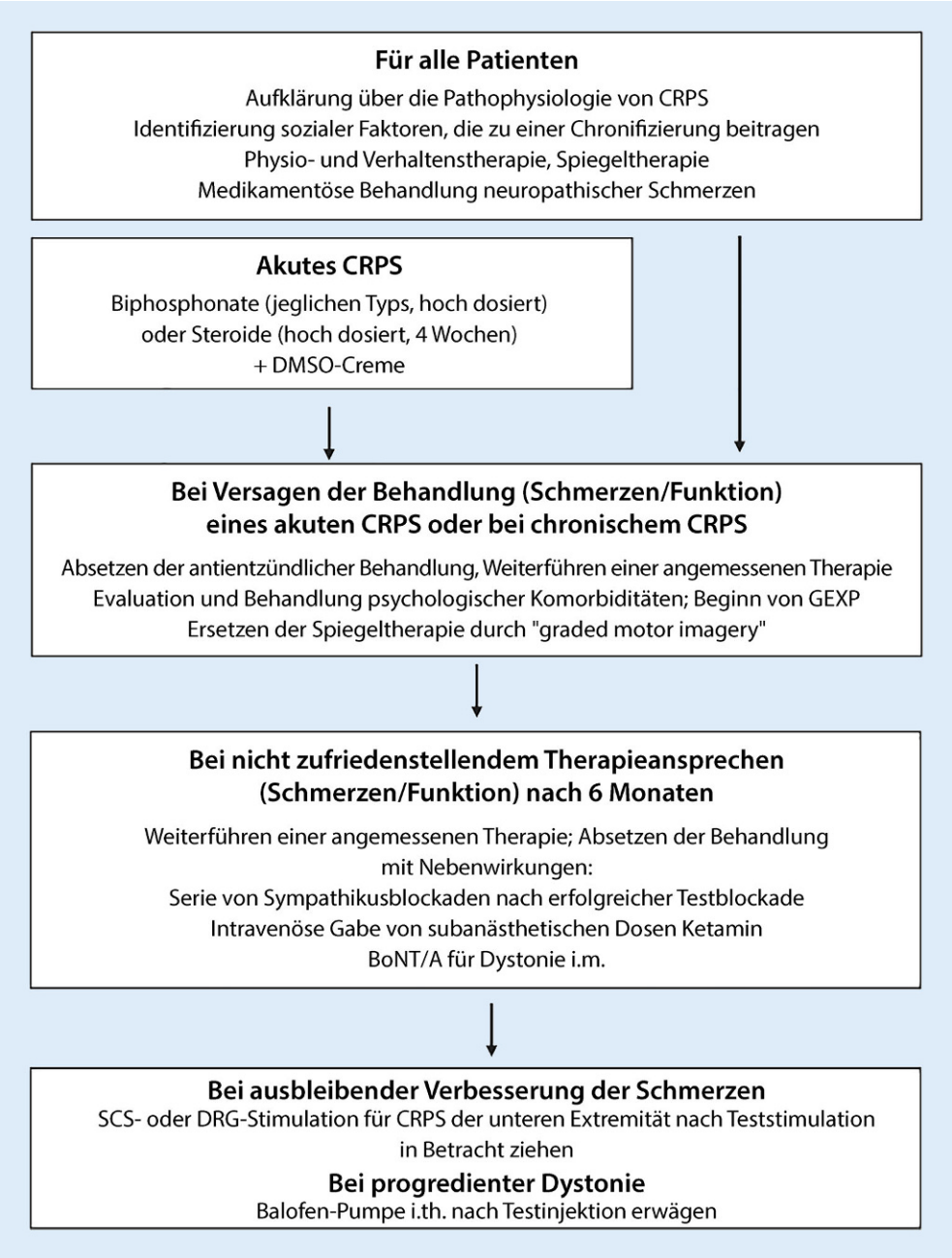

Abb. 4 ◀ Therapieschema des CRPS [13]

Therapie

Die zentralen Therapiebausteine sind in **Abb. 3** zusammengefasst [6].

Für die häufig eingesetzten Medikamente wie Antidepressiva, Antikonvulsiva, Schmerzmittel oder Opioide zur Behandlung chronischer neuropathischer Schmerzen gibt es beim CRPS keine sicheren Belege für deren Wirksamkeit. Eine geringe Wirkung auf Allodynie wurde nur für Gabapentin gezeigt. Trizyklische Antidepressiva sind bei begleitenden Schlafstörungen hilfreich. Ketamininfusionen sollen Schmerzen für bis zu drei Monate reduzieren.

Wir setzen in der Therapie frühzeitig Prednisolon ein. Prednisolon kann entweder mit einer Dosierung von 75 mg oder 100 mg begonnen werden. Wir beginnen mit 75 mg und reduzieren dann um 25 mg pro Woche. Man kann auch mit 100 mg beginnen und um 25 mg alle vier Tage reduzieren.

Bisphosphonate, die die Aktivität von Osteoklasten hemmen, gehören zu den besser untersuchten Medikamenten für die Therapie des CRPS [12].

Beim warmen CRPS scheint Dimethylsulfoxid, eine Substanz, die freie Radikale einfängt, einen positiven Effekt zu haben. Die Creme soll 3-mal täglich aufgetragen werden. Ähnlich erklärt sich die Wirkung von Vitamin C als Radikalfänger. Es gibt Untersuchungen, die zeigen, dass die Inzidenz des CRPS vermindert wird, wenn Vitamin C präventiv eingesetzt wird. Vitamin C soll in diesem Fall zwischen 500 und 1000 mg täglich dosiert werden; dieselbe Dosis wird auch therapeutisch verwendet.

Beim kalten CRPS kann man Acetylcystein verwenden. Minimalinvasive Verfahren wie Sympathikusblockaden und Stellatumblockaden, die heutzutage ultraschallgezielt durchgeführt werden, können eingesetzt werden. Bei beiden Verfahren wird eine Kombination von Lokalanästhetikum (Ropivacain) und Opioid (Sufentanil/Buprenorphin) verabreicht. Nach erfolgter Sympathikusblockade soll die Temperatur der betroffenen Extremität auf die Normaltemperatur ansteigen bzw. drei Grad über dem Ausgangswert liegen, der gemessen wurde.

Letztlich sind invasive Verfahren aber nur Teil der multimodalen Therapie. Es muss hier mit der somatosensorischen Rehabilitation inklusive Spiegeltherapie und „graded motor imagery" kombiniert werden. Führen konservative Verfahren zu keinem ausreichenden Erfolg, sollten nach sechs Monaten weitere minimal-invasive Therapieverfahren angeschlossen werden, nicht nur Serien von Sympathikusblockaden, sondern auch somatosensorische Blockaden. Weitere Therapiemöglichkeiten sind z. B. die i.v.-Applikation von subanästhetischen Dosen von Ketamin und Botulinumtoxin bei Dystonie.

Ein weiteres invasives Verfahren ist die epidurale Rückenmarksstimulation, wenn andere minimal-invasive Schmerztherapien versagt haben. Sie ist sowohl für die untere als auch für die obere Extremität geeignet. Auch die Hinterstrang-Ganglionstimluation kann eine Schmerzverbesserung bewirken. Die epidurale Rückenmarksstimulation kann auch nur vorübergehend durchgeführt werden, bis sich die Symptomatik durch die somatosensorische Rehabilitation gebessert hat – in diesem Fall: je früher, desto besser!

Nicht indiziert sind chirurgische Sympathektomien. Die intrathekale Verabreichung von Baclofen sollte nur zur Therapie der fixierten Dystonie angewendet werden.

Zusammenfassung

Fassen wir die Therapieziele zusammen, dann können wir nach Maihöfner et al. folgendes Vorgehen beachten [6]:

- Ein CRPS kann sich als Komplikation nach Frakturen und Verletzungen der Extremitäten, aber auch nach Nerven- oder ZNS-Läsionen entwickeln.
- Das klinische Bild umfasst die charakteristische Trias: autonome, sensorische und motorische Störungen.
- Zur Diagnosefeststellung kommen die Budapest-Kriterien zur Anwendung.
- Zu den nichtmedikamentösen Therapiekonzepten zählen Physio- und Ergotherapie, physikalische Maßnahmen.
- Medikamentöse Therapien orientieren sich an der individuellen Symptomkonstellation und umfassen Glukokortikoide, Radikalfänger, die Pharmakotherapie der neuropathischen Schmerzen und Substanzen, die in den Knochenstoffwechsel eingreifen.
- Sympathikusblockaden können bei Vorliegen eines sympathisch unterhaltenen Schmerzsyndroms eingesetzt werden.
- Zu den invasiven Maßnahmen zählen Rückenmarksstimulation, intrathekale Verabreichung von Baclofen.

In **Abb. 4** ist das Therapieschema zusammengefasst [13].

Im Extremfall, wenn alle besprochenen Therapieverfahren keinen Erfolg erzielen und die Extremität keine Funktion mehr hat, ist als letzte Option die Amputation im interdisziplinären Kontext zu erwägen [14].

Korrespondenzadresse

Prim. Univ-Prof. Dr. Rudolf Likar, MSc
Abteilung für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Klinikum Klagenfurt am Wörthersee
Klagenfurt, Österreich
rudolf.likar@kabeg.at

Interessenkonflikt. R. Likar, M. Köstenberger und S. Neuwersch-Sommeregger geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Crijns TJ, van der Gronde BATD, Ring D, Leung N. Complex regional pain syndrome after distal radius fracture is uncommon and is often associated with fibromyalgia. Clin Orthop Relat Res. 2018;476(4):744–50.
2. Elsharydah A, Loo NH, Minhajuddin A, Kandil ES. Complex regional pain syndrome type 1 predictors—epidemiological perspective from a national database analysis. J Clin Anesth. 2017; https://doi.org/10.1016/j.jclinane.2017.03.027.
3. Taylor SS, Noor N, Urits I, Paladini A, et al. Complex regional pain syndrome: a comprehensive review. Pain Ther. 2021;10(2):875–92. https://doi.org/10.1007/s40122-021-00279-4.
4. Rebhorn C, Dimova V, Birklein F. Komplexes regionales Schmerzsyndrom – ein Update. Schmerz. 2022;36:141–9.
5. Moseley GL, Herbert RD, Parsons T, et al. Intense pain soon after wrist fracture strongly predicts who will develop complex regional pain syndrome: prospective cohort study. J Pain. 2014;15:16–23.
6. Maihöfner C. Komplexes regionales Schmerzsyndrom: Eine aktuelle Übersicht. Schmerz. 2014;28(3):319–36. quiz 337–8.
7. Ayyaswamy B, Saeed B, Anand A, et al. Quality of life after amputation in patients with advanced complex regional pain syndrome: a systematic review. EFORT Open Rev. 2019;4(9):533–40.
8. Rommel O, Gehling M, Dertwinkel R, et al. Hemisensory impairment in patients with complex regional pain syndrome. Pain. 1999;80(1–2):95–101.
9. Maihöfner C, Handwerker HO, Neundörfer B, et al. Patterns of cortical reorganization in complex regional pain syndrome. Neurology. 2003;61(12):1707–15.
10. Maihöfner C, Handwerker HO, Neundörfer B, et al. Cortical reorganization during recovery from complex regional pain syndrome. Neurology. 2004;63(4):693–700.
11. Harnik M, et al. Komplexes regionales Schmerzsyndrom (CRPS) – Teil 1. Swiss Med Forum. 2021;21(13):209–13.
12. Chevreau M, Romand X, Gaudin P, et al. Bisphosphonates for treatment of complex regional pain syndrome type 1: a systematic literature review and meta-analysis of randomized controlled trails versus placebo. Joint Bone Spine. 2017;84:393–9.
13. Birklein F, Dimova V. Complex regional pain syndrome-up-to-date. Pain Rep. 2017;2(6):e624.
14. Giustra F, Bosco F, Aprato A, et al. Vitamin C could prevent complex regional pain syndrome type I in trauma and orthopedic care? A systematic review of the literature and current findings. Sisli Etfal. 2021;55(2):139–45.

Hinweis des Verlags. Der Verlag bleibt in Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutsadressen neutral.