

Die Ausbreitung des komplexen regionalen Schmerzsyndroms: Kein zufälliger Prozess

Monique A. van Rijn • Johan Marinus •
Hein Putter • Sarah R. J. Bosselaar •
G. Lorimer Moseley • Jacobus J. van Hilten

Original Artikel „Spreading of complex regional pain syndrome: not a random process“ veröffentlicht in:

J Neural Transm
Springer-Verlag Wien
DOI 10.1007/s00702-011-0601-1
BASIC Neurowissenschaften, Genetik und Immunologie

Eingegangen am 22. Dezember 2010 / Angenommen: 6. Februar 2011 Der Autor/ die Autoren 2011.
Dieser Artikel ist bei Springerlink.com öffentlich zugänglich veröffentlicht

Zusammenfassung Das komplexe regionale Schmerzsyndrom (CRPS) befällt im Allgemeinen nur eine Gliedmaße, kann sich aber gelegentlich auf weitere Gliedmaßen ausbreiten. Kenntnisse über die Ausbreitungsmuster des CRPS könnten zu Hypothesen über mögliche zugrunde liegende Mechanismen der Erkrankung führen. Bis heute ist aber wenig über diesen Vorgang bekannt. Ziel dieser Studie ist es, sowohl die Muster der Ausbreitung des CRPS als auch die Faktoren, die mit diesem Prozess verbunden sind, zu untersuchen. Die Daten von 185 CRPS-Patienten wurden retrospektiv ausgewertet. Zur Untersuchung der Faktoren, die die Ausbreitung von CRPS-Symptomen beeinflussen, wurde das Cox- Proportional-Hazards-Modell angewendet. Bei 89 Patienten betraf das CRPS mehrere Gliedmaßen. Bei 72 Patienten breitete sich das CRPS von einer zu einer zweiten Gliedmaße aus. Davon war in 49% die kontralaterale (gegenüberliegende) und in 30% die ipsilaterale (gleichseitige) Körperhälfte betroffen. In 14% zeigte sich eine diagonale Ausbreitung. In 37%, 44% bzw. 91% lag vor dem Befall der 2. Stelle ein Trauma vor. Die Gefahr der Ausbreitung des CRPS stieg mit der Anzahl der betroffenen Gliedmaßen. Verglichen zu Patienten mit CRPS in nur einer Gliedmaße waren Patienten mit dem Befall mehrerer Gliedmaßen im Durchschnitt 7 Jahre jünger und wiesen öfter Bewegungsstörungen auf. Bei Patienten mit CRPS in mehreren Gliedmaßen erfolgte die spontane Ausbreitung der Symptome in der Regel kontra- oder ipsilateral, wohingegen

die diagonale Ausbreitung seltener und meist mit einem erneuten Trauma verbunden ist. Jüngere Patienten sowie Patienten mit ausgeprägten Beschwerden leiden häufiger unter der Ausbreitung des CRPS. Wir vertreten die Auffassung, dass sowohl Prozesse im Rückenmark als auch supraspinale Veränderungen verantwortlich für die spontane Ausbreitung des CRPS sind.

Schlüsselwörter CRPS • Ausbreitung • Multiple • periphere Verletzung • TREND Studie

Einführung

Das komplexe regionale Schmerzsyndrom (CRPS) zeichnet sich durch verschiedene Kombinationen aus sensorischen, vegetativen und motorischen Störungen aus. Gewöhnlich geht der Erkrankung ein kleines bis schweres Trauma der betroffenen Gliedmaße voraus (Allen et al [1999](#); Merskey und Bogduk [1994](#); Veldman et al. [1993](#)). Das CRPS betrifft in der Regel nur eine Gliedmaße, kann sich aber auch auf andere Körperteile ausbreiten (Maleki et al [2000](#); Veldman und Goris [1996](#)). Obwohl mehrere kleine Studien über die Ausbreitung von spezifischen sensorischen, vegetativen oder motorischen Merkmalen des Syndroms berichtet haben, bleibt das Gesamtbild unklar (Bhatia et al [1993](#); Maleki et al. [2000](#); van Hilten et al. [2001](#); Veldman und Goris [1996](#)). Das CRPS in einer Gliedmaße kann sich auf eine andere Gliedmaße ausweiten, entweder als Folge eines neuen Traumas an einer bisher nicht betroffenen Gliedmaße oder durch spontane Ausbreitung. Obwohl verschiedenen Ursachen der spontanen Ausbreitung diskutiert wurden einschließlich genetischer Veranlagung, abnormaler Regulierung neurogener Entzündung und schlecht angepasster neurogener Plastizität, sind die zugrunde liegenden Mechanismen noch nicht geklärt (Maleki et al [2000](#); Van Rijn et al [2007](#); Veldman und Goris [1996](#)).

Als ein tertiäres Versorgungszentrum für CRPS können wir über eine Vielzahl von Patienten berichten, bei denen das CRPS sich von einer Gliedmaße in eine weitere ausgebreitet hat. Wir waren

M. A. van Rijn (✉) • J. Marinus • S. R. J. Bosselaar • J. J. van Hilten
Department of Neurology (K5Q), Leiden University Medical Center, P.O. Box 9600, 2300 RC Leiden, The Netherlands
e-mail: m.a.van_rijn@lumc.nl

H. Putter
Department of Medical Statistics, Leiden University Medical Center, Leiden, The Netherlands

G. L. Moseley
Prince of Wales Medical Research Institute & The University of New South Wales, Corner of Easy & Barker Streets, Randwick 2031, Australia

vor allem an Patienten interessiert, bei denen die Ausbreitung spontan auftrat (d.h. ohne ein erneutes Trauma), da dies möglicherweise die wahre Ausbreitung der Krankheit widerspiegelt und so wichtige Informationen über die dahinter liegenden Mechanismen liefern könnte. Wenn beispielsweise systemische Faktoren für die spontane Ausbreitung verantwortlich wären, dann würde man wahllose Ausbreitungsmuster erwarten. Bei kortikalen Mechanismen würde man ipsilaterale, bei spinalen kontralaterale Muster erwarten.

Die vorliegende Studie zielt darauf ab, das Ausbreitungsmuster vom CRPS von einem auf eine zweite Gliedmaße auszuwerten und potenzielle Mechanismen zu beleuchten, die diesen Prozess erklären könnten. Außerdem werden Faktoren untersucht, die mit dem Auftreten der Ausbreitung assoziiert sind.

Methoden

Patienten

Alle Patienten, die sich in der Ambulanz für Bewegungsstörungen der neurologischen Abteilung des Medizinischen Zentrums der Universität Leiden von Januar 1998 bis April 2004 vorstellten, wurden für die Studie berücksichtigt. Die Patienten waren geeignet, wenn sie die CRPS-Kriterien der Internationalen Gesellschaft zum Studium des Schmerzes (IASP) erfüllten, entweder zum Zeitpunkt des Beginns der Krankheit oder zum Zeitpunkt der Vorstellung in der Klinik. Die IASP-Kriterien umfassen die Kombination von: (1) das auslösende schädigende Ereignis oder eine Immobilisierung, (2) dauerhafte Schmerzen, Allodynie oder Hyperalgesie, bei denen der Schmerz in keinem Verhältnis zum auslösenden Ereignis steht, (3) zu irgendeinem Zeitpunkt Hinweise auf ein Ödem, Veränderungen in der Hautdurchblutung oder ein abnormales Schweißverhalten in der Region des Schmerzes und (4) Fehlen einer anderen Erkrankung, die den Grad der Schmerzen und Funktionsstörungen erklären könnte. Obwohl nur die Kriterien 2-4 erfüllt sein müssen (Merskey und Bogduk [1994](#)), haben wir nur Patienten berücksichtigt, bei denen ein schädliches Ereignis in der ersten betroffenen Gliedmaße gegeben war.

Datensammlung

Informationen über Zeichen oder Symptome des CRPS wurden für jede einzelne betroffene Extremität aus der Anamnese (Befragung) der Patienten entnommen. Wann immer die Krankenakte zugänglich war, wurde sie zum Datenabgleich benutzt. An sensorischen Funktionen wurden Schmerz, Hypo- und Hyperalgesie und Allodynie erfasst. Hyperalgesie und Allodynie wurden mittels Testung der Sensibilität auf leichte Berührung und Nadelstich getestet. Ödeme, Temperaturschwankungen, Veränderungen der Farbe, Hyper- oder Hypohidrose (verminderte oder übermäßige Schweißproduktion) und Veränderungen des Nagel- und Haarwuchses wurden als autonome Faktoren berücksichtigt. Die von uns aufgenommenen Bewegungsstörungen umfassten die Dystonie, den Tremor sowie den Myoklonus. Eine Muskelschwäche zählte hierbei nicht als Bewegungsstörung,

da sie auch als Folge von Schmerz oder Ödem auftreten kann. Für jede betroffene Extremität wurde einzeln überprüft, ob sie die Zeichen und Symptome der IASP Kriterien für CRPS erfüllte. Das Alter bei Erkrankungsbeginn in der ersten Gliedmaße und das Zeitintervall bis zum Beginn der Symptome in den nächsten Gliedmaßen wurden ermittelt. Das Vorliegen eines Traumas und die Art des Traumas (Weichteilverletzung, Fraktur, Operation) vor Manifestation des CRPS wurden registriert. Wir kategorisierten Patienten anhand von 3 Kriterien: Erstens anhand der Anzahl der betroffenen Gliedmaßen. War nur eine betroffen, wurden die Patienten in die „Single-CRPS Gruppe“ eingeteilt. Betraf das CRPS mehr als eine Gliedmaße, wurden sie in die „Multi-CRPS Gruppe“ eingestuft. Die Multi-CRPS Patienten wurden in einem 2. Schritt weiter unterteilt in Patienten mit „spontaner Ausbreitung“ des CRPS (kein separates Trauma an der zusätzlich betroffenen Gliedmaße) oder im Falle eines weiteren Traumas als „separates Trauma“. In einem 3. Schritt wurden das Ausbreitungsmuster der Multi-CRPS Fälle berücksichtigt: „Kontralateral“ (z. B. linke Hand zur rechten Hand), „Ipsilateral“ (z. B. linke Hand zum linken Bein) oder „diagonal“ (z. B. linke Hand zum rechten Bein).

Statistik

Der T-Test für unabhängige Stichproben wurde eingesetzt, um Unterschiede zwischen Gruppen in normalverteilten, kontinuierlichen Daten zu bewerten. Nicht-parametrische Tests wurden verwendet, um Unterschiede in nicht-normalverteilten, kontinuierlichen oder kategorischen Daten zu bewerten. Insbesondere lange Krankheitsverläufe wurden mittels Kovarianzanalyse berücksichtigt. Die Zeitspanne vom Einsetzen der ersten Symptome bis zur Ausbreitung auf weitere Gliedmaßen wurde für jede Gliedmaße einzeln berechnet, wobei die Zeit der Ausbreitung zum Zeitpunkt der letzten Untersuchung geschätzt wurde. Bei Patienten, die eine spontane Ausbreitung der Symptome auf weitere Gliedmaßen zeigten, wurde eine multivariate Analyse der mit der Symptomausbreitung verbundenen Faktoren mittels Cox-proportionalem-Gefährdungs-Modell (Cox's proportional hazards model) durchgeführt. Diese Analyse beinhaltet ein Regressionsmodell, um die Beziehungen zwischen einem oder mehreren wichtigen Faktoren und deren „Überleben“ (Zeit bis zum Auftreten der Ausbreitung) zu quantifizieren. Zu jedem Zeitpunkt bestand für die Patienten das Risiko, den Endpunkt der Studie, (definiert als „Ausbreitung der Erkrankung auf eine zweite Gliedmaße“) zu erreichen. Die Gefährdungs-Ratio (hazard ratio) stellt das erhöhte oder verringerte Risiko dar, den Endpunkt zu einem beliebigen Zeitpunkt zu erreichen (verglichen zu einem Referenzwert), bereinigt um andere potenzielle Störvariablen im Modell. Patienten mit einem gleichzeitigen Auftreten der Symptome in mehr als einer Gliedmaße oder bei gleichzeitiger Ausbreitung von einer betroffenen Gliedmaße auf mehr als eine weitere wurden von der Untersuchung ausgeschlossen. Das Ausbreitungsrisiko wurde geschätzt unter Berücksichtigung weiterer Variablen einschließlich der Charakteristika des Traumas, die Lage der ersten Symptome, die Anwesenheit von Bewegungsstörungen und die Patientencharakteristika. Die Wahrscheinlichkeiten der Ausbreitung auf andere Gliedmaßen wurde als kumulierte Inzidenzen

(competing risks) (Putter et al. 2007) berechnet. Zum Vergleich der Ausbreitungsrate im Hinblick auf eine, zwei oder drei betroffene Gliedmaßen wurde die Varianz der geschätzten Koeffizienten mittels Sandwich-Schätzer (sandwich estimator) angepasst. Hierbei wurden mögliche Korrelationen von Ereigniszeiten innerhalb der Patienten (Lin und Wei 2009) berücksichtigt. P-Werte $\leq 0,05$ wurden als statistisch signifikant betrachtet. Alle statistischen Analysen wurden mit SPSS (Version 14.0), nur die Überlebensanalysen wurden mit dem Statistikprogramm R (Version 2.0.1) durchgeführt.

Ergebnisse

185 Patienten wurden in die Studie aufgenommen (Tabelle 1, Fig. 1). Bei der Aufnahme war bei 96 Patienten (52%) eine einzige Gliedmaße betroffen, bei 89 (48%) mehrere. Die Anzeichen und Symptome sind in Tabelle 2 dargestellt. In der Multi-CRPS Gruppe startete das Syndrom bei 78 Patienten (d. h. bei 88%) in einer Gliedmaße. Ein gleichzeitiger Start in 2 Gliedmaßen trat bei 10 Patienten (11%) und ein gleichzeitiger Start in 4 Gliedmaßen trat bei einem Patient (1%) auf.

Ausbreitung des CRPS von einer auf zwei Gliedmaßen

CRPS breitete sich bei 78 Patienten auf eine andere Gliedmaße aus. Die Ausbreitung trat hierbei bei 5 Patienten gleichzeitig von einem auf drei Gliedmaßen und bei einem Patienten von einer auf vier Gliedmaßen auf (Fig. 1, Bereich A). Die Schwere der CRPS-

Tabelle 1 Demographische Daten von 185 Patienten mit CRPS

Eigenschaft	Wert
Frauen: Anz. (%)	160 (86,5)
Dauer der Erkrankung, Mittelwert (SD) (Jahre)	6.0 (6,0)
Alter bei Bewertung, Mittelwert (SD) (Jahre)	43.5 (14,8)
Alter bei Beginn des CRPS, Mittelwert (SD) (Jahre)	37.5 (15,4)
Vorangegangenes Trauma, Anz. (%)	
Weichteilverletzungen	92 (49,7)
Bruch	48 (25,9)
Chirurgie	45 (24,3)
CRPS Beteiligung, Anz. (%)	
Einzelne Gliedmaße	96 (51,9)
Mehrere Gliedmaße	89 (48,1)
Betroffenen Gliedmaßen beim erstmaligen Auftreten des CRPS, Anz. (%)	
1	78 (87,6)
2	10 (11,2)
3	0
4	1 (1,1)
Betroffenen Gliedmaßen bei Bewertung, Anz. (%)	
2	45 (50,6)
3	18 (20,2)
4	26 (29,2)

Symptome in der zweiten Gliedmaße unterschieden sich nicht signifikant von denen der ersten (Tabelle 2). CRPS breitete sich bei 72 Patienten von einer auf zwei Gliedmaßen entsprechend der folgenden Muster aus (Tabelle 3): kontralateral bei 38 Patienten (53%; 22 Arm zu Arm, 16 Bein zu Bein); ipsilateral bei 23 Patienten (32%; 12 Arm zu Bein, 11 Bein zu Arm) und diagonal bei 11 Patienten (15%). Dem Auftreten von CRPS in der zweiten Gliedmaße ging eine neue Verletzung voraus bei 37% der Patienten mit kontralateraler, bei 44% der Patienten mit ipsilateraler und bei 91% der Patienten mit diagonaler Ausbreitung. Dies legt nahe, dass eine diagonale Ausbreitung fast immer mit einer neuen Verletzung verbunden ist. Die Patienteneigenschaften unterschieden sich nicht zwischen den 3 verschiedenen Ausbreitungsarten.

Spontane Ausbreitung im Gegensatz zur Ausbreitung nach einem separaten Trauma

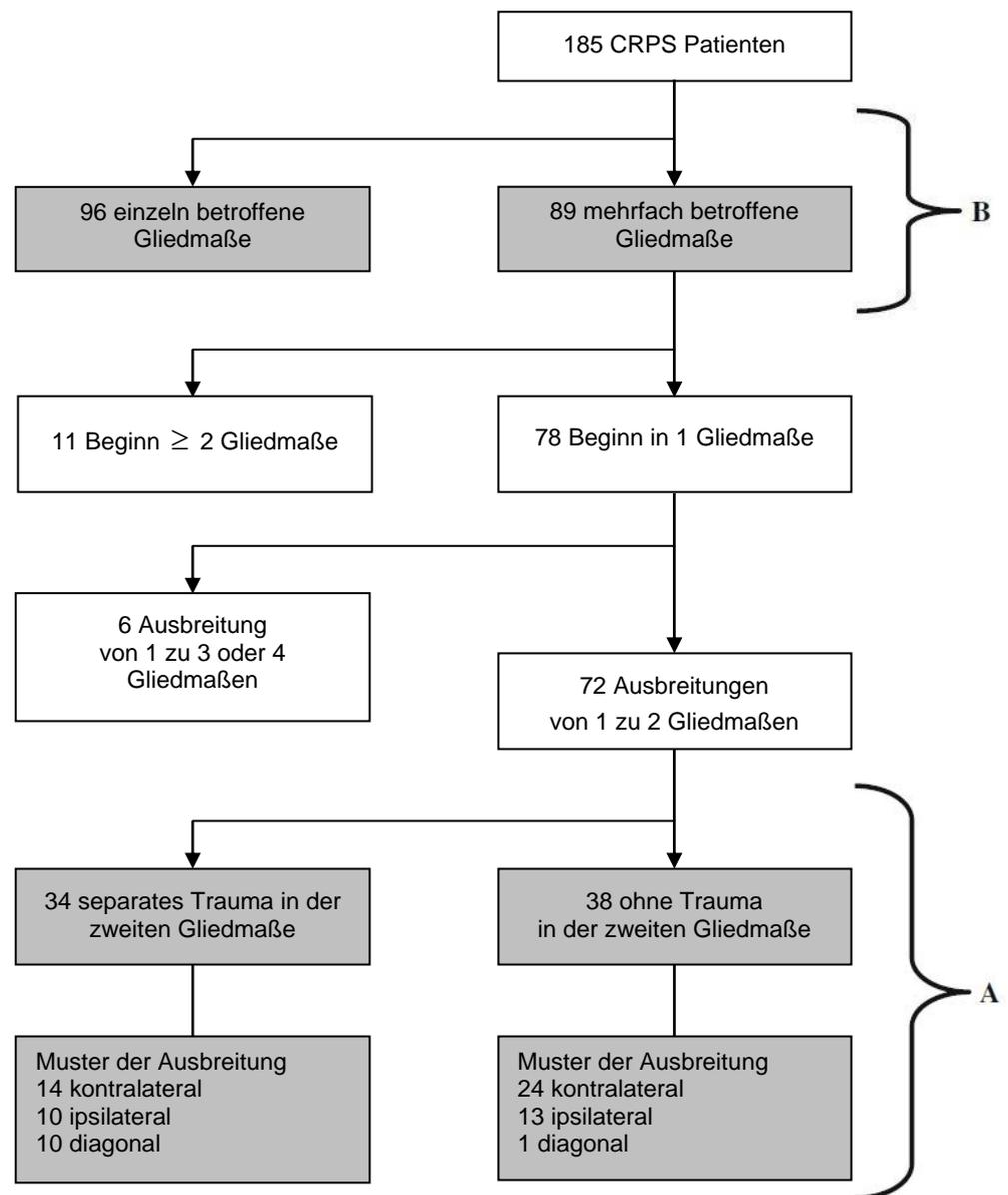
Bei 24 von 38 Patienten, die eine spontane Ausbreitung des CRPS von der ersten auf die zweite Gliedmaße aufwiesen, breitete sich die Erkrankung kontralateral aus (63%; 11 Arm zu Arm und 13 Bein zu Bein) (Tabelle 3). Eine ipsilaterale Ausbreitung trat bei 13 (34%; 8 Arm zu Bein und 5 Bein zu Arm) und eine diagonale bei einem Patienten (3%) auf. Bei 14 der 34 Patienten, die eine Ausbreitung nach einem separaten Trauma der zweiten Gliedmaße zeigten, zeigte sich diese kontralateral (41%; 11 Arm zu Arm, 3 Bein zu Bein). Eine ipsilaterale Ausbreitung trat bei 10 (29%; 4 Arm zu Bein, 6 Bein zu Arm) auf und eine diagonale bei 10 Patienten auf (29%; 4 Arm zu Bein, 6 Bein zu Arm). Die Ausbreitungsmuster waren signifikant verschieden zwischen Patienten mit spontaner Ausbreitung und denen mit Ausbreitung nach einem separaten Trauma. ($\chi^2(2) = 10.2$; $P = 0.006$), wobei die Patienteneigenschaften (inklusive der Schwere der Symptome) sich nicht signifikant zwischen diesen beiden Gruppen unterschieden. Patienten, bei denen eine Ausbreitung spontan auftrat, wiesen ein nicht zufälliges Ausbreitungsmuster auf. Deshalb wurden in dieser Gruppe weitere Analysen durchgeführt.

Charakteristika der spontanen Ausbreitung

Der mittlere Zeitabstand zwischen dem Auftreten in der ersten und der zweiten Gliedmaße betrug 21 Monate ($n = 24$, Spanne 2–95 Monate) bei kontralateraler, 19 Monate ($n = 13$, Spanne 3–58 Monate) bei ipsilateraler und 10 Monate ($n = 1$) bei diagonaler Ausbreitung. Hierbei gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen kontralateralem und ipsilateralem Muster (Mann-Whitney U test; $P = 0,16$).

Außerdem wurde die Gefahr für die verschiedenen Muster der spontanen Ausbreitung kalkuliert (Tabelle 4). Im Vergleich zu Patienten mit kontralateraler Ausbreitung (Referenzwert von 1,00) lag die Gefährdung bei einer ipsilateralen bei 0,44 (95% CI: 0,22–0,89) und bei der diagonalen Ausbreitung bei 0,04 (CI 0,005–0,30)(Fig. 2). Das Alter zu Erkrankungsbeginn, das Geschlecht oder der Beginn der Symptome in Arm oder Bein bzw. links- oder rechtsseitig hatten hierbei keinen Einfluss.

Fig. 1 Flussdiagramm der in die Studie enthaltenen Patienten. Abschnitt A zeigt die enthaltenen Patienten, bei denen die CRPS Symptome in 1-2 Gliedmaßen verteilt waren und die für die unterschiedlichen Muster der Ausbreitung ausgewertet wurden. Abschnitt B zeigt die enthaltenen Patienten, die mehrere und einzelne betroffenen Gliedmaßen aufwiesen und die für die unterschiedlichen klinischen Charakteristika verglichen wurden.



Verglichen mit dem Auftreten des CRPS in einer Gliedmaße, erhöhte das Auftreten in zwei Gliedmaßen die Gefahr der Ausbreitung des CRPS in eine dritte Gliedmaße um 2,19 (95% CI: 1,35–3,57). Bei Befall von 3 Extremitäten erhöhte sich das Risiko der Ausbreitung auf die 4. um das 3,75 fache (95% CI: 1,92–7,32). Bei linksseitigem Erkrankungsbeginn lag die Gefahr einer Ausbreitung bei 1,46 (95% CI: 1,00–2,11, P = 0,047) verglichen mit Patienten mit rechtsseitigem Ausbruch, dies zeigte ein etwas höheres Risiko einer Ausbreitung von CRPS-Symptomen bei Patienten mit linksseitigem Ausbruch

Vergleich von Single- und Multi-CRPS-Patienten

96 Patienten mit Single-CRPS wurden mit 89 Patienten mit Multi-CRPS verglichen (Fig. 1, Abschnitt B). Patienten mit Multi-CRPS hatten eine längere Krankheitsdauer und waren bei Ausbruch signifikant jünger als Patienten mit Single-CRPS (Tabelle 5). Unter Berücksichtigung der unterschiedlich langen Krankheitsdauer zeigte sich,

dass Patienten mit Multi-CRPS 6,7 Jahre jünger waren (95% CI: 6,3–7,1). Es gab keinen signifikanten Unterschied in der Art des Traumas ($\chi^2(2) = 5,67$; P = 0,06) zwischen den Gruppen. Bewegungsstörungen traten häufiger in der Multi-CRPS Gruppe auf [78% vs. 54% in der Single-CRPS Gruppe, durchschnittliche Differenz (mit 95% CI) 23% (10–37%)]. Keine Gruppenunterschiede bestanden in Hinblick auf die sensorischen Symptome ($\chi^2(2) = 0,73$; P = 0,69). Patienten mit spontanem Krankheitsausbruch hatten eine kürzere Krankheitsdauer als diejenigen mit Trauma und dadurch bedingter sekundärer Krankheitsausbreitung. (6,4 vs. 9,6 Jahre, durchschnittliche Differenz 3,2 Jahre, 95% CI: 0,4–5,8), aber es gab keine weiteren Unterschiede zwischen diesen beiden Gruppen

Diskussion

Wir wollten mit unserer Studie mögliche Ausbreitungswege des CRPS untersuchen und Faktoren darlegen, die mit der Krankheitsausbreitung zusammenhängen. Unsere Ergebnisse zeigen,

Tabelle 2 Anzeichen und Symptome des CRPS in den betroffenen Gliedmaßen

Variable	betroffenen Gliedmaße			
	Erste (n = 185)	Zweite (n = 89)	Dritte (n = 44)	Vierte (n = 26)
Schmerz				
Vorhanden / nicht vorhanden / nicht bekannt, Anz.	185/0/0	89/0/0	44/0/0	26/0/0
Hyperalgesie / Allodynie				
Vorhanden / nicht vorhanden / nicht bekannt, Anz.	101/78/6	40/48/1	19/24/1	10/16/0
Hypoalgesie				
Vorhanden / nicht vorhanden / nicht bekannt, Anz.	152/30/3	72/17/0	39/5/0	23/3/0
Ödem				
Vorhanden / nicht vorhanden / nicht bekannt, Anz.	168/9/8	67/20/2	27/13/4	17/8/1
Temperaturänderungen				
Vorhanden / nicht vorhanden / nicht bekannt, Anz.	165/9/11	73/9/7	41/2/1	21/4/1
Farbwechsel				
Vorhanden / nicht vorhanden / nicht bekannt, Anz.	176/3/6	82/5/2	33/7/4	24/2/0
Hyper / Hypohidrose				
Vorhanden / nicht vorhanden / nicht bekannt, Anz.	122/44/19	59/27/3	26/15/3	13/12/1
Haar- und Nagelwachstum Änderungen				
Vorhanden / nicht vorhanden / nicht bekannt, Anz.	134/42/9/	52/32/5	27/13/4	18/7/1
Bewegungsstörungen ^a				
Vorhanden / nicht vorhanden / nicht bekannt, Anz.	115/70/0	67/22/0	36/8/0	25/1/0

Variablen wurden aufgenommen, wenn ein Symptom oder ein Zeichen oder beides wurden berichtet oder beobachtet

^a Als Bewegungsstörungen wurden Dystonie, Tremor und Myoklonien aufgenommen

Tabelle 3 Muster der Ausbreitung bei 72 Patienten, bei denen die Ausbreitung von einem auf die zweite Gliedmaßen spontan oder nach einem separaten Trauma des zweiten Extremität erfolgte

Muster der Ausbreitung ^a	Total (N = 72)	Spontane Ausbreitung (N = 38)	Separates Trauma (N = 34)
Kontralateral, Anz. (%)	38 (53)	24 (63)	14 (41)
Ipsilateral, Anz. (%)	23 (32)	13 (34)	10 (29)
Diagonal, Anz. (%)	11 (15)	1 (3)	10 (29)

^a Die Muster der Ausbreitung waren signifikant unterschiedlich zwischen Patienten, die eine spontane Ausbreitung und Verbreitung nach einem separaten Trauma aufwiesen; $\chi^2(2) = 10,2$; $P = 0,006$

dass ein CRPS gewöhnlicher Weise eine Gliedmaße betrifft, aber sich in manchen Fällen auf eine andere Gliedmaße ausbreitet. Am häufigsten findet sich hierbei ein kontra- (53%) oder ipsilaterales Muster (32%). Üblicher Weise geht der Ausbreitung kein weiteres Trauma (Sekundärtrauma) voraus. Ein diagonales Ausbreitungsmuster wurde fast immer durch ein neues Trauma ausgelöst. Spontane Ausbreitung und Ausbreitung nach einem separaten Trauma folgten verschiedenen Mustern.

Der Mechanismus, der einer spontanen Ausbreitung eines CRPS auf andere Gliedmaßen zugrunde liegt, ist unklar. Typische Muster der spontanen Ausbreitung von CRPS könnten Hinweise bieten auf den Ursprung des Musters. Die Ausbreitung nach einem separaten Trauma folgte keinem speziellen Muster. Dies lässt einerseits vermuten, dass das Auftreten von CRPS in einer Gliedmaße nicht gezielt eine bestimmte andere Gliedmaße für das Auftreten eines CRPS prädisponiert. Andererseits lässt sich hieraus ableiten, dass diese Patienten eher ein multiples CRPS haben als ein CRPS, das multiple Gliedmaßen befällt. Im Gegensatz dazu war die spontane Ausbreitung in die kontralaterale Gliedmaße

2,3 fach häufiger als die Ausbreitung in die ipsilaterale Gliedmaße und 25 fach häufiger als eine diagonale Ausbreitung zu beobachten. Dieses Ergebnis rückt frühere Berichte über ähnliche Quoten von ipsilateraler und diagonaler Ausbreitung (Veldman & Goris 1996) in den Blickpunkt, weil diese Arbeit nicht zwischen spontaner Ausbreitung und Ausbreitung nach sekundärem Trauma unterschied.

Patienten mit einem spontanen Auftreten oder solche mit einer familiären Form des CRPS entwickeln das Syndrom in einem jüngeren Alter und haben eher eine schwerwiegendere Verlaufsform (de Rooij et al. 2009a). Darüber besteht bei CRPS-Patienten unter 50 Jahren ein erhöhtes Risiko, dass auch die Geschwister an CRPS leiden (de Rooij et al. 2009b). Im Einklang mit diesen Studien weisen Patienten mit Multi-CRPS häufiger Bewegungsstörungen auf und sind auch signifikant jünger bei Beginn des CRPS verglichen mit Single-CRPS Patienten. Zusammenfassend legen diese Befunde nahe, dass bei Patienten mit einem früheren Beginn des CRPS genetische Faktoren eine Rolle bei Ausbruch oder Chronifizierung des Syndroms spielen können.

Tabelle 4 Gefahr der Ausbreitung des CRPS - Multivariates Cox - Regressionsmodell

Variable	Gefahr ratio	95 % CI
Muster der Ausbreitung zur zweiten betroffenen Extremität		
Spiegel-Bild	1	
ipsilateral	0,44	0,22-0,89
Diagonale	0,04	0,005-0,30
Auftreten in den Gliedmaßen		
rechtsseitig	1	
linksseitig	1,46	1,00-2,11
Anzahl der bereits von CRPS betroffenen Gliedmaßen		
1	1	
2	2,19	1,35-3,57
3	3,75	1,92-7,32

Regressionskoeffizient mit 95% CI

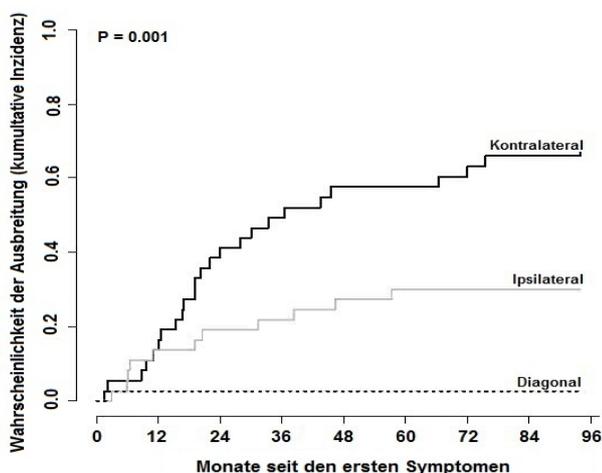


Fig. 2 Die Wahrscheinlichkeit der Ausbreitung von CRPS. Die Wahrscheinlichkeit des Auftretens verschiedener Ausbreitungsmuster bei CRPS-Patienten seit dem Auftreten der Symptome in der ersten Gliedmaße. In diesem multivariaten Modell wurden Unterschiede in den Patienteneigenschaften berücksichtigt.

Assoziationen mit verschiedenen Human-Leukozyten-Antigen-Faktoren (HLA) Klasse I und II legen ebenfalls eine genetische Prädisposition nahe. (de Rooij et al. 2009c; Kemler et al. 1999; van Hilten et al. 2000; Vaneker et al. 2002). Interessanterweise wurden HLA Klasse I Moleküle mit nicht immunologischen Aufgaben einschließlich Neuroplastizität in Verbindung gebracht (Coriveau et al 1998; Goddard et al 2007).

Die vorherrschenden Muster der spontanen Ausbreitung weisen stark darauf hin, dass sich CRPS nicht aufgrund einer systemischen Schwäche verbreitet, sondern eher über spinal- oder kortikal vermittelte Mechanismen. Von sich kontralateral ausbreitenden Schmerzen wie beim CRPS ist auch im Zusammenhang mit anderen chronischen Schmerzzuständen wie bei atypischen Gesichtsschmerzen (Woda und Pionchon 2000), Phantomschmerzen (Pohjolainen 1991) und Verletzung durch wiederkehrende Belastung - RSI-Syndrom, engl. „repetitive strain injury“ (Miller und Topliss 1988) berichtet worden. In mehreren Tierversuchen zum neuropathi-

schen Schmerz und CRPS wurde über eine kontralaterale Ausbreitung der Symptome nach Nervenläsionen oder Entzündungen berichtet (Coderre et al 2004; Coderre und Melzack 1992; Koltzenburg et al 1999). In einem kürzlich veröffentlichten Versuch zum CRPS an Ratten zeigten 57% der Tiere an der kontralateralen Hinterpfote eine mechanische Überempfindlichkeit nach einer einseitigen, distalen Nervenverletzung mittels Nadelstich (Siegel et al. 2007). Nach einer intradermalen Injektion von Capsaicin entwickelten menschliche Probanden eine kontralaterale Hyperalgesie und Allodynie (Shenker et al. 2008). Die Ätiologie der kontralateralen Ausbreitung der Schmerzen ist weitgehend unbekannt. Aufgrund experimenteller Studien zu neuropathischen Schmerzen mehren sich die Anzeichen, dass die kontralateralen Veränderungen über eine veränderte spinale Verarbeitung von eingehenden sensorischen Informationen entstehen (Koltzenburg et al 1999; Watkins und Maier 2002). Dies könnte mit Hilfe von Wachstumsfaktoren über kommissural übergreifende Zwischenneurone im Rückenmark und Hirnstamm vermittelt werden. Darüber hinaus wurden über spinale Gliazellen und pro-inflammatorische Zytokine als wichtige Faktoren für die kontralaterale Ausbreitung der Symptome berichtet (Hatashita et al 2008; Milligan et al 2003).

Im Gegensatz zu Studien über die kontralaterale Ausbreitung gibt es nur wenige Daten zur ipsilateralen Symptomausbreitung. Die axiale Ausbreitung von Krankheiten entlang des Rückenmarks ist für degenerative Krankheiten wie die „Amyotrophe Lateralsklerose“ (ALS; eine degenerative Erkrankung des motorischen Nervensystems) und Infektionserreger wie dem Poliovirus gut dokumentiert (Brooks 1991). Es ist denkbar, dass durch Gliazellen vermittelte Veränderungen an einem Rückenmarkssegment, entfernte Segmente durch axonalen Transport über auf- oder absteigende Nervenbahnen erreicht werden können. Dies wird auch durch einen aktuellen Autopsiebericht über einen Patienten mit langjährigem CRPS nahegelegt, das im linken Bein begann, sich aber schließlich auf alle Gliedmaße ausbreitete (Del Valle et al. 2009). Die Forscher zeigten einen signifikanten Verlust von Hinterhorn-Zellen und einen signifikanten Verlust der Aktivierung von Mikrogliazellen und Astrozyten und zwar nicht nur an der Stelle der ursprünglichen Verletzung, sondern sich auch über die gesamte Länge des Rückenmarks ausdehnend. Diese diffusen Veränderungen könnten die Hypothese stützen, dass segmentale Rückenmarksveränderungen, die durch CRPS in einer Gliedmaße ausgelöst wurden, sich möglicherweise nicht nur auf die Gegenseite ausbreiten, sondern sich auch rostral (kopfwärts) und kaudal (fußwärts) vom ursprünglich betroffenen Segment ausbreiten können. Interessanterweise berichtet diese letztgenannte Studie (Del Valle et al. 2009) auch, dass der höchste Grad der Mikroglia-Zellen-Aktivierung im Rückenmark links lumbal und der geringste rechts zervikal beobachtet wurde, was nahelegt, dass ipsilaterale Veränderungen leichter herbeigeführt werden als diagonale.

Eine andere Erklärung für die Ausbreitung der Symptome könnte auf der supraspinalen (*supraspinal* = oberhalb des Rückenmarks) Ebene liegen. Rommel et al. (1999) zeigten halbseitige Beeinträchtigung bei CRPS-Patienten mit nur einer betroffenen Gliedmaße.

Tabelle 5 Vergleich der Charakteristika der CRPS-Patienten mit einzel- und mehrfach betroffenen Gliedmaßen

Parameter	Total (N = 185)	Single (N = 96)	Multiple (N = 89)	Differenz in % (95 % CI)
Frauen Anz. (%)	160 (86,5)	84 (87,5)	76 (85,4)	2,1 (-10,6;14,8)
Erste betroffene Gliedmaße Arm - Anz. (%) N = 174	91 (52,3)	50 (52,1)	41 (52,6)	0,5 (-14,4;15,4)
Krankheitsdauer - Mittelwert (SD) Jahr	6,0 (6,0)	4,1 (4,7) ^a	8,1 (6,6)	4,0 (2,3-,7)
Alter bei Beginn des CRPS - Mittelwert (SD) Jahr	37,5 (15,4)	40,7 (14,7)	34,0 (14,7)	6,7 (6,3;7,1)
Art des Traumas - Anz. (%)				
Weichteilverletzungen	92 (49,7)	43 (44,8)	49 (55,1)	X^2 (df = 2) = 5,67
Fraktur Gliedmaßen / Sonstiges	48 (25,9)	32 (33,3)	16 (18,0)	P = 0,06
Operation Gliedmaßen / Sonstiges	45 (24,3)	21 (21,9)	24 (27,0)	
Bewegungsstörungen Anz. (%)	121 (65,4)	52 (54,2)	69 (77,5)	23,3 (10,1;36,5) ^a
Typ der sensorische Symptome - Anz. (%) N = 165				
Hypästhesie / Hypalgesie	81 (49,1)	43 (52,4)	38 (45,8)	X^2 (df = 2) = 0,73
Hyperästhesie / Hyperalgesie / Allodynie	41 (24,8)	19 (23,2)	22 (26,5)	P = 0,69
Beide	43 (26,1)	20 (24,4)	23 (27,7)	

^a Angespasst auf die Krankheitsdauer

Dies trat häufiger bei Patienten mit linksseitigem CRPS auf. Sie mutmaßten, dass das Ergebnis möglicherweise funktionelle Veränderungen im Thalamus widerspiegelt. Von Bedeutung hierfür ist die kürzliche Entdeckung von der raum-, aber nicht armbasierten Verschiebung der taktilen Reizverarbeitung bei Menschen mit CRPS an einem Arm (Moseley et al. [2009](#)). Weiterhin ist hier die Beobachtung relevant, dass das linksseitige CRPS mit einer höheren Gefahr der spontanen Ausbreitung verbunden ist – eine raumbasierende taktile Vernachlässigung nach einem Schlaganfall betrifft gewöhnlich die linke Seite des Körpers, als Konsequenz einer rechtsseitigen Hirnschädigung (Bisiach et al. [1979](#)).

Die kontralaterale Ausbreitung beruht wahrscheinlich auf verschiedenen supraspinalen Mechanismen. Schädliche Reize aktivieren beidseitig Regionen des Gehirns, die im Zusammenhang mit kontrollierenden absteigenden Nervenbahnen einschließlich des Thalamus und des rostralen ventralen Rückenmarkes stehen. Das deutet darauf hin, dass veränderte spinale Signale kontralateral vermittelt werden. (Bantick et al. [2002](#); Urban und Gebhart [1999](#)). Darüber hinaus gibt es mehr und mehr Daten, die kortikale Veränderungen mit CRPS in Verbindung bringen (siehe Swart et al. [2009](#) für review). Hier ergeben sich möglicher Weise weitere Mechanismen. Zum Beispiel ruft die Betrachtung des Spiegelbildes einer nicht betroffenen Gliedmaße, die berührt wird, Schmerz auf der betroffenen Seite hervor (Acerra and Moseley [2005](#)). Zusätzlich wurden ausstrahlende Beschwerden eines taktilen oder schmerzenden Reizes auch außerhalb des zu erwartenden somatischen Gebietes wahrgenommen (McCabe et al. [2003](#)). Forrs et al. ([2005](#)) beschreiben einen Patienten mit chronischen CRPS Typ-1, bei dem Schmerzen und motorische Symptome sich zum kontralateralen Arm ausbreiteten. Eine Ganz-Kopf-Magnetoenzephalographie (MEG) zeigte eine abnormal bilaterale Aktivierung im primären somatosensorischen Kortex auf einseitige taktile Reize, was darauf hinweist, dass die interhemisphärische Ausbreitung der kortikalen Aktivierung zur kontralateralen Ausbreitung beitragen kann. Außerdem können supraspinale Glia und von der Glia stammende proinflammatorische Zytokine eine Rolle bei der Ausbreitung von Sym-

ptomen neben ihrem großen Einfluss auf die Schmerzmodulation spielen (Watkins und Maier [2002](#)). Ob durch diese supraspinalen Änderungen die Ausbreitung von CRPS Symptomen initiiert wird, oder ob sie Folge eines peripheren oder spinalen Prozesses sind, muss noch aufgeklärt werden.

Unsere Studie demonstriert, dass wenn sich CRPS spontan in mehr als einer Gliedmaße entwickelt, es eine größere Gefahr der Ausbreitung zu einer weiteren Gliedmaße gibt, ohne dass hierfür ein neues Trauma erforderlich wäre. Dieses beschleunigte Auftreten ist bereits für klinische Manifestationen anderer Krankheiten dokumentiert worden und spiegelt wahrscheinlich Änderungen im Zentralnervensystem wieder, vielleicht als Versuch, auf die eingetretenen Veränderungen durch die Anpassung neuronaler Kontakte und Schaltkreise zu reagieren, ein Vorgang, der auch als neuronale Plastizität bekannt ist. (Harrison [1999](#); Linazasoro [2005](#), Sutula [2004](#); Woolf und Salter [2000](#)).

Bei der Interpretation unserer Ergebnisse sollten einige methodische Probleme und Einschränkungen berücksichtigt werden. Ein retrospektives Design ist weniger akkurat als ein prospektives. Mit fehlenden Datensätzen muss gerechnet werden, obwohl es unwahrscheinlich ist, dass das die Ergebnisse nur in eine Richtung beeinflusst. Zudem wurden keine Verlaufsdaten erhoben und Single-CRPS Patienten hatten kürzere Krankheitsdauern als Patienten mit Multi-CRPS, was unter Umständen dazu geführt hätte, dass einige Single-CRPS Patienten im weiteren Verlauf Multi-CRPS entwickelt hätten, wenn die Studie einen längeren Zeitraum umfasst hätte. Wir haben dieses Problem in der Analyse durch Berücksichtigung der Krankheitsdauer als Störvariable berücksichtigt. Da es wahrscheinlich ist, dass die Erinnerung an große Traumata besser ist als an kleine, kann die Häufigkeit der geringfügigen Traumata unterschätzt werden. Man kann argumentieren, dass diese Patienten fälschlicherweise in die Gruppe mit „spontaner Ausbreitung“ eingeordnet wurden. Im Hinblick auf die Ziele dieser Studie hielten wir es für am sinnvollsten, eine klare Definition von „Trauma“ zu verwenden (Weichteilverletzung, Bruch, Operation), deswegen wurden „Microverletzungen“ nicht eingeschlossen.

Da diese Studie in einem Tertiärzentrum für Bewegungsstörungen durchgeführt wurde, muss unter Umständen mit einer Überrepräsentation von Patienten mit schweren oder multiplem CRPS gerechnet werden. Allerdings war das Ziel dieser Studie die Ausbreitung der Symptome zu bewerten und nicht die Prävalenz von multifokalem CRPS (*multifokal = mehrere Herde betreffend*). Schließlich ist uns bewusst, dass dies eine beschreibende Studie ist, und dass die pathophysiologischen Aspekte, die wir erörtert haben, nicht getestet wurden.

Zusammenfassend zeigt diese Studie, dass die Ausbreitung der CRPS-Symptome oft spontan erfolgt und die kontralaterale Ausbreitung doppelt so wahrscheinlich ist wie die ipsilaterale, die diagonale Ausbreitung jedoch selten ist. Wir kommen zu dem Schluss, dass diese Ausbreitungsmuster eher spinale und/oder supraspinale Mechanismen als systemische einschließen, obwohl noch weitere Studien erforderlich sind, um dies im Detail zu beleuchten.

Danksagung Diese Studie wurde innerhalb von TREND (Trauma Related Neuronal Dysfunction) durchgeführt, ein Wissenkonsortium, das die Forschung integriert auf Complex Regional Pain Syndrome Typ 1 und von der Dutch Government Grant (BSIK03016) unterstützt wird. GLM wird unterstützt durch den National Health & Medical Research Council of Australia. Die Autoren erklären, dass sie in keinem Interessenkonflikt stehen

Offener Zugang Dieser Artikel wird verteilt unter den Bedingungen der Creative Commons Attribution Noncommercial License, die in jedem Medium eine nichtkommerzielle Nutzung, Verbreitung und Reproduktion ermöglicht, vorausgesetzt das Autor(en) und Quelle genannt werden.

Referenzen

- Acerra NE, Moseley GL (2005) Dysynchiria: watching the mirror image of the unaffected limb elicits pain on the affected side. *Neurology* 65:751–753
- Allen G, Galer BS, Schwartz L (1999) Epidemiology of complex regional pain syndrome: a retrospective chart review of 134 patients. *Pain* 80:539–544
- Bantick SJ, Wise RG, Ploghaus A, Clare S, Smith SM, Tracey I (2002) Imaging how attention modulates pain in humans using functional MRI. *Brain* 125:310–319
- Bhatia KP, Bhatt MH, Marsden CD (1993) The causalgia-dystonia syndrome. *Brain* 116(Pt 4):843–851
- Bisiach E, Luzzatti C, Perani D (1979) Unilateral neglect, representational schema and consciousness. *Brain* 102:609–618
- Brooks BR (1991) The role of axonal transport in neurodegenerative disease spread: a meta-analysis of experimental and clinical poliomyelitis compares with amyotrophic lateral sclerosis. *Can J Neurol Sci* 18:435–438
- Coderre TJ, Melzack R (1992) The contribution of excitatory amino acids to central sensitization and persistent nociception after formalin-induced tissue injury. *J Neurosci* 12:3665–3670
- Coderre TJ, Xanthos DN, Francis L, Bennett GJ (2004) Chronic postischemia pain (CPIP): a novel animal model of complex regional pain syndrome-Type I (CRPS-1; reflex sympathetic dystrophy) produced by prolonged hindpaw ischemia and reperfusion in the rat. *Pain* 112:94–105
- Corriveau RA, Huh GS, Shatz CJ (1998) Regulation of class I MHC gene expression in the developing and mature CNS by neural activity. *Neuron* 21:505–520
- de Rooij AM, de Mos M, Sturkenboom MC, Marinus J, van den Maagdenberg AM, van Hilten JJ (2009a) Familial occurrence of complex regional pain syndrome. *Eur J Pain* 13:171–177
- de Rooij AM, de Mos M, van Hilten JJ, Sturkenboom MC, Gosso MF, van den Maagdenberg AM, Marinus J (2009b) Increased risk of complex regional pain syndrome in siblings of patients? *J Pain* 10:1250–1255
- de Rooij AM, Florencia GM, Haasnoot GW, Marinus J, Verduijn W, Claas FH, van den Maagdenberg AM, van Hilten JJ (2009c) HLA-B62 and HLA-DQ8 are associated with complex regional pain syndrome with fixed dystonia. *Pain* 145:82–85
- Del Valle L, Schwartzman RJ, Alexander G (2009) Spinal cord histopathological alterations in a patient with longstanding complex regional pain syndrome. *Brain Behav Immun* 23:85–91
- Forss N, Kirveskari E, Gockel M (2005) Mirror-like spread of chronic pain. *Neurology* 65:748–750
- Goddard CA, Butts DA, Shatz CJ (2007) Regulation of CNS synapses by neuronal MHC class I. *Proc Natl Acad Sci USA* 104: 6828–6833
- Harrison PJ (1999) The neuropathological effects of antipsychotic drugs. *Schizophr Res* 40:87–99
- Hatashita S, Sekiguchi M, Kobayashi H, Konno SI, Kikuchi SI (2008) Contralateral neuropathic pain and neuropathology in dorsal root ganglion and spinal cord following hemilateral nerve injury in rats. *Spine* 33:1344–1351
- Kemler MA, van de Vusse AC, Berg-Loonen EM, Barendse GA, van Kleef M, Weber WE (1999) HLA-DQ1 associated with reflex sympathetic dystrophy. *Neurology* 53:1350–1351
- Koltzenburg M, Wall PD, McMahon SB (1999) Does the right side know what the left is doing? *Trends in Neurosci* 22:122–127
- Lin DY, Wei LJ (2009) Robust inference for the Cox proportional hazards model. *J Am Stat Assoc* 84:1074–1078
- Linazasoro G (2005) New ideas on the origin of L-dopa-induced dyskinesias: age, genes and neural plasticity. *Trends Pharmacol Sci* 26:391–397
- Maleki J, LeBel AA, Bennett GJ, Schwartzman RJ (2000) Patterns of spread in complex regional pain syndrome, type I (reflex sympathetic dystrophy). *Pain* 88:259–266
- McCabe CS, Haigh RC, Halligan PW, Blake DR (2003) Referred sensations in patients with complex regional pain syndrome type 1. *Rheumatology* 42:1067–1073
- Merskey H, Bogduk N (1994) Complex regional pain syndromes. In: Classification of chronic pain. Descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. IASP Press, Seattle, pp 40–43
- Miller MH, Topliss DJ (1988) Chronic upper limb pain syndrome (repetitive strain injury) in the Australian workforce: a systematic cross sectional rheumatological study of 229 patients. *J Rheumatol* 15:1705–1712
- Milligan ED, Twining C, Chacur M, Biedenkapp J, O'Connor K, Poole S, Tracey K, Martin D, Maier SF, Watkins LR (2003) Spinal glia and proinflammatory cytokines mediate mirror-image neuropathic pain in rats. *J Neurosci* 23:1026–1040
- Moseley GL, Gallace A, Spence C (2009) 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* 132:3142–3151
- Pohjolainen T (1991) A clinical-evaluation of stumps in lower-limb amputees. *Prosthet Orthot Int* 15:178–184
- Putter H, Fiocco M, Geskus RB (2007) Tutorial in biostatistics: competing risks and multi-state models. *Stat Med* 26:2389–2430
- Rommel O, Gehling M, Dertwinkel R, Witscher K, Zenz M, Malin JP, Janig W (1999) Hemisensory impairment in patients with complex regional pain syndrome. *Pain* 80:95–101

-
- Shenker NG, Haigh RC, Mapp PI, Harris N, Blake DR (2008) Contralateral hyperalgesia and allodynia following intradermal capsaicin injection in man. *Rheumatology* 47:1417–1421
- Siegel SM, Lee JW, Oaklander AL (2007) Needlestick distal nerve injury in rats models symptoms of complex regional pain syndrome. *Anesth Analg* 105:1820–1929
- Sutula TP (2004) Mechanisms of epilepsy progression: current theories and perspectives from neuroplasticity in adulthood and development. *Epilepsy Res* 60:161–171
- Swart CM, Stins JF, Beek PJ (2009) Cortical changes in complex regional pain syndrome (CRPS). *Eur J Pain* 13:902–907
- Urban MO, Gebhart GF (1999) Supraspinal contributions to hyperalgesia. *Proc Natl Acad Sci USA* 96:7687–7692
- van Hilten JJ, van de Beek WJT, Roep BO (2000) Multifocal or generalized tonic dystonia of complex regional pain syndrome: a distinct clinical entity associated with HLA-DR13. *Ann Neurol* 48:113–116
- van Hilten JJ, van de Beek WJ, Vein AA, van Dijk JG, Middelkoop HA (2001) Clinical aspects of multifocal or generalized tonic dystonia in reflex sympathetic dystrophy. *Neurology* 56:1762–1765
- van Rijn MA, Marinus J, Putter H, van Hilten JJ (2007) Onset and progression of dystonia in complex regional pain syndrome. *Pain* 130:287–293
- Vaneker M, van de Laan L, Allebes WA, Goris JA (2002) Genetic factors associated with complex regional pain syndrome 1: HLA DRB and TNF alpha promotor gene polymorphism. *Disabil Med* 2:69–74
- Veldman PH, Goris RJ (1996) Multiple reflex sympathetic dystrophy. Which patients are at risk for developing a recurrence of reflex sympathetic dystrophy in the same or another limb. *Pain* 64:463–466
- Veldman PH, Reynen HM, Arntz IE, Goris RJ (1993) Signs and symptoms of reflex sympathetic dystrophy: prospective study of 829 patients. *Lancet* 342:1012–1016
- Watkins LR, Maier SF (2002) Beyond neurons: evidence that immune and glial cells contribute to pathological pain states. *Physiol Rev* 82:981–1011
- Woda A, Pionchon P (2000) A unified concept of idiopathic orofacial pain: pathophysiologic features. *J Orofacial Pain* 14:196–212
- Woolf CJ, Salter MW (2000) Neuronal plasticity: increasing the gain in pain. *Science* 288:1765–1769