

**Aus der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie
der Universität Würzburg**

Direktor: Professor Dr. med. Patrick Meybohm

**Klinische und psychologische Prädiktoren für Schmerz und Funktionseinschränkung
bei Patienten mit komplexem regionalen Schmerzsyndrom**

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der

Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Lisa-Maria Karch

aus Birnfeld

Würzburg, September 2020

Referentin: Prof. Dr. med. Heike Rittner

Koreferentin: Prof. Dr. med. Claudia Sommer

Dekan: Prof. Dr. med. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 09.07.2021

Die Promovendin ist Ärztin.

Inhaltsverzeichnis

1. EINLEITUNG	1
1.1. Komplexes regionales Schmerzsyndrom	1
1.1.1. Definition und Diagnostik	1
1.1.2. Klinisches Bild	3
1.1.3. Pathophysiologie	7
1.1.4. Therapie	13
1.1.5. Epidemiologie und Prognose	14
1.1.6. CRPS severity score (CSS)	15
1.2. Quantitativ sensorische Testung (QST)	16
1.3. Fragebögen	19
1.3.1. Beck depression inventory (second edition) (BDI-II)	19
1.3.2. Neuropathic Pain Symptom Inventory (NPSI)	19
1.3.3. State-Trait-Anxiety Inventory (STAI)	20
1.3.4. Graded Chronic Pain Status (GCPS)	20
1.4. Fragestellung und Ziel der Arbeit	21
2. METHODEN	23
2.1. Patientenkollektiv	23
2.2. Ablauf	24
2.3. Anamnese und klinische Untersuchung	24
2.4. Fragebögen	25
2.4.1. BDI-II	25
2.4.2. NPSI-G	26
2.4.3. STAIT	27
2.4.4. GCPS	27
2.5. QST	28
2.5.1. Thermische Detektions- und Schmerzschwellen	28
2.5.2. Taktile Detektionsschwelle (MDT = mechanical detection threshold)	29
2.5.3. Mechanische Schmerzschwelle (MPT = mechanical pain threshold)	30
2.5.4. Mechanische Schmerzsensitivität (MPS = mechanical pain sensitivity) und dynamisch mechanische Allodynie (DMA = dynamic pain allodynia)	30
2.5.5. Wind-up ratio (WUR)	31
2.5.6. Vibrationsdetektionsschwelle (VDT = vibration detection threshold)	31
2.5.7. Druckschmerzschwelle (PPT = pressure pain threshold)	32
2.6. Statistische Auswertung	32
2.6.1. Data Clearing	32
2.6.2. Analyse der demographischen Daten und QST-Ergebnisse	33
2.6.3. Regressionsanalysen	34
3. ERGEBNISSE	35

3.1. Stichprobenbeschreibung	35
3.2. Analyse der QST-Daten mit Vergleich von Test- und Kontrollseite	37
3.2.1. Analyse der z-Werte	37
3.2.2. Auftretenshäufigkeit von normal, loss und gain of function	41
3.3. Ergebnisse der Regressionsanalysen	44
3.3.1. Outcome CRPS severity score	45
3.3.2. Outcome GCPS-Score	46
4. DISKUSSION	49
4.1. Klinisch-epidemiologische und psychometrische Charakteristika sowie QST-Profile von CRPS-Patienten	50
4.1.1. Klinisch-epidemiologische und psychometrische Charakteristika	50
4.1.2. QST-Profile von CRPS-Patienten	51
4.1.3. Einzelne QST-Parameter	54
4.2. Outcome-Messung bei CRPS-Patienten	57
4.3. Diskussion der Regressionsanalysen	58
4.3.1. Prädiktoren des CSS	58
4.3.2. Prädiktoren für Schmerz und Behinderung	60
4.4. QST – ein objektives Untersuchungsverfahren?	63
4.5. Klinische Einordnung der QST-Werte	64
4.6. Limitationen der Studie	65
4.7. Ausblick	67
5. ZUSAMMENFASSUNG	68
6. LITERATURVERZEICHNIS	70
7. ABBILDUNGSVERZEICHNIS	81
8. TABELLENVERZEICHNIS	81
9. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	82
10. ANHANG	83
10.1. Ethikantrag	83
10.2. Patienteninformation	94
10.3. Einwilligungserklärung	100

10.4.	Beck depression inventory II	103
10.5.	State-Trait-Anxiety-Inventory (trait)	105
10.6.	Neuropathic Pain Symptom Inventory	106
10.7.	Graded Chronic Pain Status	114
10.8.	QST-Dokumentationsbogen	115
10.9.	QST-Befundbogen	116
10.10.	Alters- und geschlechtsspezifische Normwerte für QST	117
10.11.	Abdruckgenehmigungen	118

1. Einleitung

1.1. Komplexes regionales Schmerzsyndrom

Die Abkürzung CRPS steht für „complex regional pain syndrome“ und beschreibt „ein posttraumatisches Schmerzsyndrom einer Extremität, bei dem die Schmerzen im Vergleich zum erwarteten Heilungsverlauf unangemessen stark sind.“ Dabei muss die Symptomatik auch jenseits der Traumastelle auftreten und nicht ausschließlich mit dem Innervationsgebiet einzelner Nerven oder Nervenwurzeln korreliert sein [1].

1.1.1. Definition und Diagnostik

Unterschieden werden muss zwischen einem CRPS Typ I, auch als Morbus Sudeck oder sympathische Reflexdystrophie bezeichnet, und einem ehemals Kausalgie genannten CRPS Typ II, bei dem eine objektivierbare Läsion größerer peripherer Nerven vorliegt [2].

Die Diagnosestellung erfolgt primär klinisch und stützt sich auf eine genaue Anamneseerhebung und eine gründliche neurologische sowie orthopädische Untersuchung [1]. Werden die in folgender Tabelle (**Tab. 1**) veranschaulichten sogenannten Budapest-Kriterien erfüllt, darf die Diagnose CRPS gestellt werden [3]. Anhand dieser von Harden et al. 2003 in einem Konsensus-Workshop erarbeiteten Kriterien werden bei- nahe alle an CRPS erkrankten Patienten als solche erkannt (Sensitivität von 99%) [4]. Trotz der im Vergleich zu den vorherigen IASP-Kriterien schon deutlich verbesserten Spezifität von nun 68% besteht allerdings weiterhin die Gefahr der Überdiagnose [3]. Bei klinisch nicht eindeutigen Fällen kann eine zusätzliche apparative Diagnostik die Diagnose stützen; ein unauffälliger Befund ist jedoch aufgrund der mäßigen Sensitivität der Untersuchungsmethoden nicht mit einem Ausschluss der Diagnose CRPS gleichzu- setzen [5].

Zum auslösenden Ereignis disproportionaler Dauerschmerz
<p>Bericht über mind. ein Symptom in 3 der 4 Kategorien</p> <p><u>Sensibilität</u>: Hyperästhesie, Allodynie</p> <p><u>Vasomotorik</u>: Seitendifferenz von Körpertemperatur oder Hautkolorit, Hautverfärbungen</p> <p><u>Sudomotorik</u>: Ödem, asymmetrische oder veränderte Sudomotorik</p> <p><u>Motorik/Trophik</u>: Bewegungseinschränkung, Paresen, motorische Dysfunktion (Tremor, Dystonie), trophische Veränderungen (Haare, Haut, Nägel)</p>
<p>Vorliegen mind. eines Befundes aus 2 von 4 Kategorien</p> <p><u>Sensibilität</u>: Hyperästhesie, Allodynie</p> <p><u>Vasomotorik</u>: Seitendifferenz von Körpertemperatur oder Hautkolorit, Hautverfärbungen</p> <p><u>Sudomotorik</u>: Ödem, asymmetrische oder veränderte Sudomotorik</p> <p><u>Motorik/ Trophik</u>: Bewegungseinschränkung, Paresen, motorische Dysfunktion (Tremor, Dystonie), trophische Veränderungen (Haare, Haut, Nägel)</p>
Keine andere Diagnose, die die Symptomatik besser erklärt

Tab. 1: Budapestkriterien zur Diagnose eines CRPS. Modifiziert nach Harden et al. 2010

In einer prospektiven Studie wurden 158 Patienten mit distaler Radiusfraktur mittels Drei-Phasen-Skelett-Szintigraphie, Magnetresonanztomographie und konventionellem Röntgen der Hände im Seitenvergleich untersucht. Trotz sehr guter Spezifitätswerte von 96/100%, 78/98% (je 8 und 16 Wochen nach Trauma) bzw. 94% (8 Wochen nach Trauma) waren alle Untersuchungsmethoden aufgrund der niedrigen Sensitivität von 19/14%, 43/13% bzw. 36% als Screeninguntersuchung nicht geeignet [6]. Durch quantitative, Region-of-interest-basierte-Analyse konnte die Sensitivität der Szintigraphie in einer anderen Untersuchung zwar auf 69% gesteigert werden – allerdings nur unter Inkaufnahme einer reduzierten Spezifität von 75%. Die klassische bandförmige, periartikuläre Mehranreicherung im Bereich der Phalangen als Zeichen eines vermehrten Knochenumbaus war insbesondere zu Beginn der Erkrankung nachweisbar [7].

Die vergleichende Messung der Körpertemperatur der betroffenen und der kontralateralen Extremität zeigen zwar bisweilen eine Differenz von $> 2\text{ °C}$, was als Hinweis auf ein CRPS gewertet werden kann; jedoch ist die einmalige Messung aufgrund der geringen Sensitivität nicht als Diagnosekriterium geeignet [8]. Durch den Einsatz eines

Thermoanzugs zur kontrollierten Thermoregulation kann diese zwar gesteigert werden, für den routinemäßigen klinischen Einsatz scheint diese Methode allerdings nicht praktikabel [9].

Diagnosesichernde laborchemische Parameter konnten bislang nicht identifiziert werden [10]. Es finden sich aber erste Hinweise, dass eine Erhöhung von Osteoprotegerin, welches eine gesteigerte Osteoblastenaktivität anzeigt, und ein irreguläre Expression von microRNA im Serum mit dem Auftreten eines CRPS korrelieren [11, 12]. Lokal konnten außerdem zumindest in der Frühphase der Erkrankung erhöhte Konzentrationen proinflammatorischer und erniedrigte Konzentrationen antinflammatorischer Zytokine nachgewiesen werden. Im Serum fanden sich diesbezüglich jedoch keine signifikanten Unterschiede bei CRPS-Patienten und einer Kontrollgruppe mit Extremitätenschmerz anderer Genese [13]. Kürzlich konnte gezeigt werden, dass sich Patienten mit CRPS von gesunden Kontrollen und Patienten mit diabetischer Polyneuropathie hinsichtlich der Aktivität der Serumproteasen signifikant unterscheiden [14]. Ein routinemäßiger Einsatz erscheint jedoch aktuell für keinen der genannten Parameter sinnvoll. Die Diagnosestellung eines komplexen regionalen Schmerzsyndroms verbleibt damit zum jetzigen Zeitpunkt rein klinisch und kann lediglich durch radiologische Diagnostik untermauert werden.

1.1.2. Klinisches Bild

Wie aus den eben erläuterten Schwierigkeiten bei der Diagnostik des CRPS erkennbar, existiert kein homogenes klinisches Bild dieser Erkrankung. Vielmehr kann ein CRPS aus einer Vielzahl an Symptomen in individuell unterschiedlicher Kombination und Ausprägung bestehen, woraus sich eine große Diversität in der klinischen Präsentation ergibt. Hinzu kommt, dass die Symptomatik eines Patienten sich häufig im Krankheitsverlauf wandelt, neue Beschwerden auftreten oder Intensität und Charakter der Symptome fluktuieren.

Neben der typischen Trias aus sensiblen, motorischen und autonomen Störungen zusammenfassen werden auch trophische Veränderungen der betroffenen Extremität sowie psychische Auffälligkeiten der Patienten beschrieben [1]. **Abb. 1** zeigt unterschiedliche klinische Manifestationen.



Abb. 1: Symptome eines CRPS. **a** CRPS des linken Fußes mit Ödem und Rötung. **b** CRPS der rechten Hand mit vermehrtem Haarwachstum. **c** Hyperhidrose. **d, e** CRPS der rechten Hand mit motorischen Einschränkungen. **f** Kontraktur. Aus [15]. Mit freundlicher Genehmigung von Springer Nature.

Sensorik

Über die zu erwartende Intensität und Körperregion hinausgehende Schmerzen stellen ein Kardinalsymptom des CRPS dar [16]. Zu Erkrankungsbeginn leiden in der Kohorte von de Boer 85%, nach 12-monatiger Krankheitsdauer bereits 95% unter Spontanschmerzen [17]. Schmerzaggravation wird oftmals durch Orthostase, körperliche Aktivität oder Temperaturveränderungen erfahren [18]. Erklärt wird die orthostatische Komponente des Schmerzes durch ein Zusammenspiel aus Störung des venösen Abflusses und ödembedingter Erhöhung des intraossären Druckes. Durch die damit einhergehende Aktivierung von Nozizeptoren entsteht auch der tiefe, diffuse Charakter des Schmerzes [19]. Weitere Schmerzqualitäten, die häufig von CRPS-Patienten angegeben werden, sind stechend, brennend sowie reißend [18].

Weiterhin gilt die Kombination aus verminderter und erhöhter Wahrnehmungsschwelle gegenüber verschiedenen sensiblen Qualitäten – auch als „gain“ und „loss of function“ bezeichnet – als charakteristisch [20]. Häufig handelt es sich dabei um eine Hypästhesie für nicht-nozizeptive Stimuli und eine Hyperalgesie bei nozizeptiven Reizen. Auch die als Extremform zu verstehende „anaesthesia dolorosa“ mit erloschenem Berührungsempfinden bei gleichzeitig gesteigertem Schmerzempfinden wird in Ausnahmefällen beschrieben [16, 21]. Seltener wird auch von einer Hypalgesie und Hyper-

ästhesie (17% der Patienten) berichtet [18]. Über die Häufigkeit einer Allodynie, also einer Schmerzempfindung bei einem nicht-schmerzhaften Stimulus, existieren divergente Angaben in der Literatur von 10% bis hin zu 67% [22, 23].

Auch die Wahrnehmung thermischer Reize kann bei CRPS-Patienten alteriert sein. In Studien wurde bisher von einer allgemeinen Thermhypästhesie oder einer Erhöhung der Detektionsschwelle für warme Stimuli in Kombination mit einer Kältehypalgesie berichtet [16, 18]. In seltenen Fällen treten auch sog. paradoxe Hitzeempfindungen bei Kältereizen oder eine Störung der Propriozeption auf. Bei etwa einem Drittel der Erkrankten liegt außerdem eine Pallhypästhesie vor [20].

Zusammenfassend lässt sich somit feststellen, dass sowohl die Gesamtheit der epikritischen als auch alle prothopathischen Sensibilitätsqualitäten pathologisch verändert sein können. Dabei gilt, dass die neurologischen Auffälligkeiten nicht dem Innervationsgebiet eines peripheren Nerven oder Dermatoms folgen, sondern typischerweise ein handschuh- bzw. strumpfförmiges Verteilungsmuster vorliegt [16, 18]. Darüber hinaus treten bisweilen Neglect-ähnliche Symptome mit gestörter Körper- und Körperschemawahrnehmung auf [24, 25].

Motorik

Nahezu alle Patienten berichten über motorische Einschränkungen der betroffenen Extremität, überwiegend in Form einer Schwäche oder Reduktion des aktiven Bewegungsausmaßes, welche nur teilweise durch das Vorliegen eines initialen Ödems bzw. Kontrakturen und Atrophien im weiteren Verlauf erklärbar sind (Vgl. **Abb. 1 d,e,f**). Außerdem werden bei etwa der Hälfte der Patienten eine verminderte Koordinationsfähigkeit, Hyperreflexie an der betroffenen Extremität oder ein Tremor, der am ehesten als intensivierter physiologischer Tremor zu werten ist, beschrieben [26]. Muskuläre Dysfunktionen wie Spasmen, Dystonie oder Myoklonien treten bei rund 30% aller Patienten, insbesondere aber bei CRPS II auf [16, 18]. Bei de Boer et al. sind diese Symptome seltener zu eruieren und treten insbesondere nach längerer Krankheitsdauer auf [17]. Zusätzlich zu der vielfach postulierten distalen Generalisierung der CRPS-

Symptomatik treten motorische Einschränkungen zum Teil auch in weiter proximal gelegenen Gelenken, beispielsweise der Schulter, auf [16].

Autonomes Nervensystem

Autonome Störungen bei CRPS-Patienten umfassen Ödembildung (69 - 78%), Seitendifferenzen der Hauttemperatur (41 - 92%), Auffälligkeiten im Hautkolorit (72 - 92%) sowie eine pathologische Sudomotorik (47 - 55%) und ändern im Krankheitsverlauf häufig ihren Charakter [16, 18, 20].

Häufigstes Symptom in der Frühphase der Erkrankung stellt das distal betonte Ödem dar, welches zum Teil mit weiteren Zeichen der Inflammation wie Rubor und Calor einhergeht und insbesondere die Dorsalseite der Extremität betrifft [18, 19]. Ein Beispiel ist in **Abb. 1 a** dargestellt. Nach der Initialphase bildet sich das Ödem bisweilen zurück und Erwärmung und rötliche Färbung der Extremität gehen teilweise in ein kaltes, zyanotisches Stadium über [18]. In etwa der Hälfte der Fälle persistiert das Ödem jedoch, bei 10% - 39% der Patienten besteht initial eine Abkühlung der betroffenen Extremität. Auch können autonome Dysfunktionen temporär vollständig fehlen [16, 18]. Mittels Clusteranalyse ließen sich entsprechend zwei Subtypen ermitteln – Patienten mit einer geröteten, überwärmten, ödematösen und hyperhidrotischen Extremität im Gegensatz zu Patienten mit livider, kalter und weniger ödematösen Extremität. Die beiden Phänomene scheinen dabei hauptsächlich abhängig von der Erkrankungsdauer zu sein, wobei ein „warmes CRPS“ eher im Akutstadium besteht, während der „kalte“ Subtyp insbesondere bei chronischen Verläufen auftritt, sodass davon auszugehen ist, dass im Laufe der Erkrankung ein Wechsel stattfindet. Es existieren jedoch auch Fälle mit von Beginn an „kaltem CRPS“ [27].

Trophik

Trophische Veränderungen sind mit ca. 50% bzw. nur knapp 30% bei de Boer et al. vergleichsweise weniger häufig und umfassen Veränderungen der Haut sowie Hautanhangsgebilde. Zumeist handelt es sich um ein gesteigertes Haar- und/ oder Nagelwachstum wie in **Abb. 1 b** zu erkennen. Dabei nimmt die Inzidenz von Nagelverände-

rungen mit zunehmender Krankheitsdauer zu [17]. Gleiches gilt für eine Wachstumsreduktion oder Atrophie von Haut und Muskulatur, die aber insgesamt seltener beobachtet wurde. Darüber hinaus fanden Veldmann et al. bei einem Großteil der Patienten grau-braune, schuppige Pigmentierungen an der betroffenen Extremität. Uhrnägeln und Trommelschlegelfinger stellen eine Rarität dar [16].

Psychische Auffälligkeiten

Neben somatischen sind häufig auch psychische Symptome bei Patienten mit CRPS nachweisbar. Dabei unterscheiden sich CRPS-Patienten nicht von Patienten mit chronischen Rückenschmerzen, sodass Depression und Kinesiophobie nicht als spezifische Symptome oder gar Risikofaktoren eines CRPS, sondern eher als Folgen einer chronischen Schmerzerkrankung zu sehen sind [28]. Bestätigt wird dies durch eine prospektive Kohortenstudie von Beerthuizen et al.: Hinsichtlich diverser Persönlichkeitsmerkmale und psychologischer Auffälligkeiten lagen Patienten mit CRPS verglichen mit anderen Schmerzpatienten im Durchschnitt. Weiterhin wurden – wie auch in früheren Reviews - unter den Parametern keine Prädiktoren für die Entwicklung eines CRPS gefunden [29, 30]. Lediglich eine Mehrzahl an sog. kritischen Lebensereignissen konnte wiederholt mit einem höheren Risiko für die Ausbildung eines CRPS Typ I in Verbindung gebracht werden [29, 31, 32]. Insbesondere Symptome einer posttraumatischen Belastungsstörung als Folge solcher „critical life events“ sind bei CRPS-Erkrankten im Vergleich zu Patienten mit anderer Schmerzerkrankung der Extremitäten vergleichsweise häufiger [33]. Eine prospektive Studie mit Patienten mit distaler Radiusfraktur lieferte zumindest teilweise andere Ergebnisse. Während Depression wie vorbeschrieben nicht zu einem erhöhten CRPS-Risiko führte, stellte ein initial höheres allgemeines Angstniveau einen Risikofaktor für die Entwicklung eines CRPS dar [34]. Erhöhte Ängstlichkeit scheint außerdem prognostisch relevant zu sein und war bei Bean et al. mit einem schlechteren Outcome assoziiert [35].

1.1.3. Pathophysiologie

Durch ein einzelnes pathophysiologisches Konzept ist die gesamte Bandbreite der Symptomatik eines CRPS nicht erklärbar. Vielmehr finden sich Hinweise auf Verände-

rungen in verschiedenen Systemen, die jeweils einen Teil des klinischen Bildes erklären und zum Teil durch Interaktion und gegenseitige Verstärkung zu einer Aufrechterhaltung und Verschlechterung der Erkrankung führen [5].

Inflammation

Bei der Untersuchung von amputierten, ehemals von CRPS betroffenen Extremitäten fanden sich Zeichen einer chronisch-vaskulären Entzündung und auch die Muskeln wiesen inflammatorisch bedingte Veränderungen auf [36].

Die physiologische Reaktion des Körpers auf ein Trauma besteht in der Ausschüttung proinflammatorisch wirkender Zytokine wie Tumornekrosefaktor-alpha und verschiedener Interleukine, welche im Blut CRPS-Erkrankter auch messbar erhöht sind [37, 38]. Durch diese Botenstoffe wiederum werden zum einen Osteoklasten aktiviert, was die osteoporotischen Knochenläsionen beim CPRS erklärt [39]. Darüber hinaus wird durch Sensibilisierung peripherer Nozizeptoren die Freisetzung bestimmter Neuropeptide im Sinne einer neurogenen Inflammation getriggert [40]. Dies verursacht durch Vasodilatation der distalen Arteriolen und begleitende Proteinextravasation die typischen Entzündungszeichen: Ödembildung, Überwärmung und Rötung [39]. Auch die trophischen Veränderung beim CRPS lassen sich zum Teil im Rahmen der neurogenen Entzündung erklären: so führt Substanz P zu einem gesteigerten Haarwachstum und Calcitonin gene-related peptide zur Hyperhidrose [13, 41].

Als weiterer potentieller Trigger der inflammatorischen Reaktion bei der Entwicklung eines CRPS gilt oxidativer Stress beispielsweise durch Verwendung einer intraoperativen Blutsperre. Eisenberg et al. fanden im Speichel und Serum von CRPS-Patienten eine signifikante Erhöhung von Biomarkern für oxidativen Stress [42]. Zudem konnte gezeigt werden, dass die Verwendung einer Blutsperre mit stärkeren postoperativen Schmerzen und einem schlechteren funktionellen Outcome assoziiert ist [43]. Auch tierexperimentell lässt sich ein CRPS-ähnliches Krankheitsbild durch vorübergehende Ischämie mit nachfolgender Reperfusion erzeugen [44].

Schließlich wird auch die Mitbeteiligung einer autoimmunen Reaktion diskutiert. Untermuert wird diese Hypothese zum einen durch den Nachweis von Autoantikörpern

gegen Strukturen des autonomen Nervensystems im Serum von CRPS-Patienten [45]. Zum anderen stützt auch die Tatsache, dass Immunglobulin G aus dem Serum CRPS-Betroffener in Mäusen eine CRPS-ähnliche Symptomatik auslöst, diese Vermutung. Dabei scheint insbesondere das proinflammatorisch wirksame Interleukin-1 eine tragende Rolle zu spielen, durch dessen Blockade die Ausbildung von Ödem und Hyperalgesie verhindert bzw. rückgängig gemacht werden konnte. Gleichzeitig konnten in den Versuchstieren entsprechende Korrelate auf zellulärer bzw. Rezeptorebene nachgewiesen werden: In zentralen nozizeptiven Zentren zeigte sich eine persistierende gliale Aktivierung, welche ebenfalls durch Inhibition von Interleukin-1 reversibel war [46]. Zudem fand an peripheren Mechanorezeptoren eine Sensibilisierung statt, die zu einer reduzierten Reizschwelle und erhöhten Impulsrate führte. Hierbei war eine Korrelation zwischen der Schmerzintensität des Donors sowie der Menge an übertragenem Serum und Ausmaß der Symptomausprägung nachweisbar [47].

Sympathische Dysfunktion

Aufgrund der genannten Auto-Antikörper gegen adrenerge Rezeptoren und der teilweise stark ausgeprägten autonomen Symptome, die die Phase der initialen Inflammation überdauern, liegt die Vermutung nahe, dass auch das sympathische Nervensystem eine Rolle bei Entstehung und Aufrechterhaltung eines CRPS spielt.

Bei einem Teil der Patienten scheint das für andere neuropathische Schmerzsyndrome bereits beschriebene Konzept des sympathisch unterhaltenen Schmerzes für die Symptomatik mitverantwortlich zu sein [48]. Dabei handelt es sich um eine pathologische Koppelung des physiologischerweise rein efferenten sympathischen Nervensystem (SNS) an nozizeptive Afferenzen, die durch minimale Nervenläsion und nachfolgende Kollateralenausprossung entsteht [49]. In der Folge führt eine Aktivierung des SNS zu Schmerzen, sodass schnell ein *circulus vitiosus* aus sympathischer Aktivierung, Schmerzsymptomatik und erneuter Erregung des SNS entstehen kann.

Auf den ersten Blick überraschend ist die Tatsache, dass an der betroffenen Extremität niedrigere Katecholaminkonzentrationen festgestellt wurden als kontralateral [50, 51]. Letztlich stützt dies jedoch die Theorie von Wasner et al., die eine verminderte Freisetzung von Noradrenalin als Folge einer zentral bedingten Unterfunktion des SNS sehen

[52]. Es resultiert ein durch Vasodilatation bedingter vermehrter Blutfluss mit nachfolgender Überwärmung und Rötung der betroffenen Extremität. Reaktiv nimmt im Sinne einer Hypersensibilisierung die Bindungsaffinität der Adrenorezeptoren zu, sodass auf wieder normalisierte Katecholaminkonzentrationen eine überschießende Vasokonstriktion mit livider Verfärbung der Extremität folgt wie sie bei chronischem CRPS häufig zu beobachten ist [51, 53]. Dass die Funktion des SNS im Akutstadium reduziert ist, konnte die Arbeitsgruppe durch Blutfluss-Messungen ipsi- und kontralateral zeigen. Im Gegensatz zur gesunden Extremität zeigte sich in der betroffenen keine Abnahme des Blutflusses und der Hauttemperatur nach Ganzkörperkühlung im Akutstadium der Erkrankung [50]. Die abnorme Funktion des autonomen Nervensystems war in einer prospektiven Studie von Schürmann et al. bereits vor Auftreten der CRPS-Symptome nachweisbar [54]. Neben genannter Hypersensibilisierung adrenerger Rezeptoren ist eine erhöhte Rezeptordichte auf Keratinozyten der betroffenen Extremität beschrieben, die wiederum über Freisetzung proinflammatorischer Mediatoren Schmerz und inflammatorische Symptome verstärken [55, 56]

Insgesamt kann die Theorie der Fehlregulation des SNS also sowohl Veränderungen der Hauttemperatur und -farbe als auch der Sudomotorik und des Schmerzempfindens erklären. Dabei scheinen nicht nur lokale, sondern auch Veränderung im zentralen Nervensystem (ZNS) beteiligt zu sein. So war in einer kleinen Fallserie die im Folgenden beschriebene Veränderung der kortikalen Repräsentation der betroffenen Extremität durch Blockade des Ganglion stellatum reversibel [57]. Weiterhin betreffen die nachfolgend erläuterten strukturellen Veränderungen von Inselrinde und ventromedialem frontalen Cortex u.a. Hirnregionen, die eine Rolle spielen bei der Regulation autonomer Funktionen [58].

Kortikale Reorganisation

Das Vorhandensein komplexerer motorischer Symptome wie Tremor, Dystonie oder Spasmen warf die Theorie auf, dass auch Veränderungen auf Ebene des Gehirns eine Rolle bei der Pathophysiologie eines CRPS spielen [59]. Auch die von Rommel et al. beschriebene, mit zunehmender Schmerzdauer häufigere halbseitige Ausbreitung sen-

sibler Defizite sowie die vielfach bestehenden Neglect-ähnlichen Symptome weisen auf eine Beteiligung des ZNS hin [24, 60].

Als indirekter Hinweis darauf sind die Studien von Moseley und Maihöfner et al. zu werten, die aufgrund einer verlangsamten Seitenerkennung der Extremitäten bzw. misslokalisierter Empfindungen nach taktiler Stimulation eine Körperschemastörung bei CRPS-Patienten vermuten lassen [61, 62]. Des Weiteren wurden Anhaltspunkte für eine veränderte zentrale Verarbeitung sensibler Reize sowie eine gestörte Schmerzmodulation gefunden [63]. Bereits mehreren Arbeitsgruppen ist es gelungen, mögliche morphologische Korrelate hierfür zu detektieren. So wurde gezeigt, dass es insbesondere bei Chronifizierung der Erkrankung zu einer Reduktion der grauen Substanz im Bereich der Inselrinde, des Gyrus cinguli und des präfrontalen Cortex kommt - neuronale Zentren, welche bei der affektiven Schmerzverarbeitung eine wichtige Rolle spielen [64-66]. Die Beteiligung der Insula am klinischen Bild eines CRPS wurde jüngst durch eine Studie bestätigt, bei der eine reduzierte funktionelle Konnektivität zwischen Insel und Cingulum im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen nachgewiesen wurde. Diese war zudem mit einem steigenden Schmerzniveau assoziiert [67].

CRPS-Patienten weisen nicht nur strukturelle Modifikationen, sondern auch eine abweichende somatotopie Gliederung auf. Wie in **Abb. 2** erkennbar, ist das Repräsentationsareal der betroffenen Extremität im kontralateralen sensorischen Cortex dabei im Vergleich zur Gegenseite verkleinert, was nach erfolgreicher Therapie reversibel ist [68]. Das Ausmaß der kortikalen Reorganisation korreliert sowohl mit der Schmerzstärke als auch der Verminderung der Zweipunkt-Diskrimination [69, 70]. In ähnlicher Weise scheint auch bezüglich des motorischen Cortex eine Asymmetrie zugunsten der ipsilateralen Hemisphäre, welche mit der nicht-betroffenen Extremität korrespondiert, zu bestehen, welche bei gesunden Probanden nicht nachweisbar ist [71].

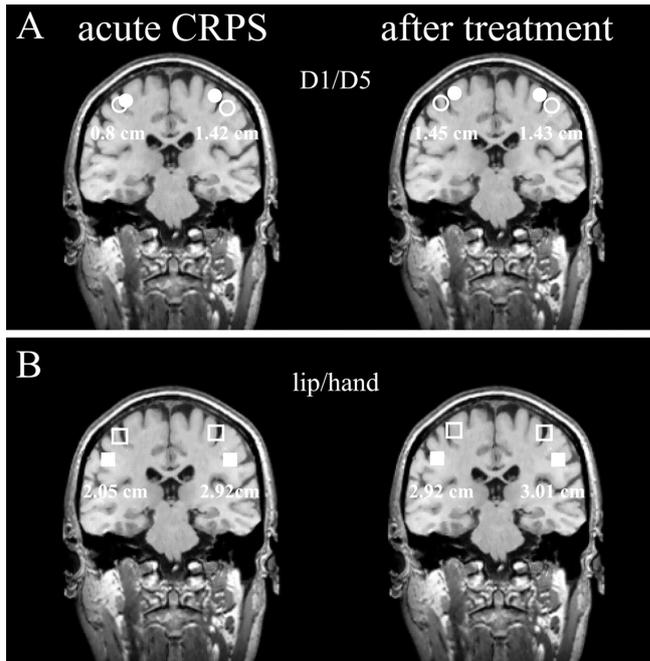


Abb. 2: Verminderung des Repräsentationsareals im sensorischen Cortex der betroffenen im Vgl. zur gesunden Hand. (A) Projektion des kortikalen Repräsentationsareals D1 (ausgefüllter Kreis)-D5 (leerer Kreis) im MRT eines Patienten mit CRPS der linken Hand: Reduktion des Abstandes D1-D5 der betroffenen Seite im Akutstadium auf 0,8 cm im Vergleich zur gesunden Seite mit 1,42 cm. Nach 62 Monaten mit Therapie Normalisierung auf 1,45 cm. D1= Daumen; D5= Kleinfinger
(B) Projektion des kortikalen Repräsentationsareals Hand (leeres Quadrat)-Lippe (ausgefülltes Quadrat) bei gleichem Patienten: Durch erfolgreiche Therapie glich sich der vormals auf 2,05 cm reduzierte Abstand der Mitte des Handareals zur Unterlippe der betroffenen Seite dem unveränderten Abstand der gesunden Seite an. Aus [68] Mit freundlicher Genehmigung von Wolters Kluwer Health, Inc.

Überdies bestehen Unterschiede hinsichtlich neuronaler Aktivierungsmuster im Vergleich zur nicht-betroffenen Seite bzw. Kontrollpersonen. Sowohl nach motorischer als auch nach sensibler Stimulation der erkrankten Extremität war eine vermehrte Aktivierung zusätzlicher Hirnregionen zu beobachten, die z.T. wiederum an der emotional-motivationalen Schmerzverarbeitung beteiligt sind [72, 73]. Diese Veränderungen bestanden bei CRPS-erkrankten Kindern auch bei klinischer Remission und subjektiv normaler Sensibilität fort [74].

Genetische Disposition

Indirekte Hinweise auf eine genetische Disposition der Erkrankung liefern Familien- und Geschwisteruntersuchungen bei CRPS-Patienten. So erkrankten Patienten aus Familien mit mind. zwei CRPS-Fällen im Vergleich zu einer alters- und geschlechts-gematchten Population aus spontanen CRPS-Patienten im Durchschnitt in jüngerem Alter

erkranken und leiden häufiger unter einer assoziierten Dystonie sowie einer Generalisierung auf mehrere Extremitäten [75]. Zudem war in einer anderen Untersuchung das Erkrankungsrisiko für Geschwister von jung erkrankten CRPS-Patienten gegenüber der Normalbevölkerung signifikant erhöht [76]. Insgesamt scheint es also eine familiär gehäuft auftretende Form des CRPS zu geben, welche mit einem früheren Erkrankungsalter und ausgeprägteren Symptomen einhergeht.

Mögliche Genloci, die mit einer gesteigerten Suszeptibilität für ein CRPS in Verbindung gebracht werden, sind verschiedene Allele des humanen Leukozyten Antigen (HLA)-Systems. Ein Zusammenhang wurde bisher für die Allele HLA-DQ8, HLA-D62 und HLA-DQ1 gezeigt [77-79]. Darüber hinaus scheinen Polymorphismen in der Region des TNF alpha-Promotors eine Rolle zu spielen [80]. Auch ein bestimmter Polymorphismus eines alpha-1a-Adrenorezeptors könnte einen Risikofaktor für ein CRPS darstellen. So wurde diese Genvariante in einer prospektiven Studie mit Patienten mit Radiusfraktur signifikant häufiger bei denjenigen Patienten nachgewiesen, welche im Verlauf ein CRPS entwickelten [81]. Möglicherweise werden die zuvor beschriebenen Pathomechanismen also durch genetische Einflüsse moduliert, wobei bislang lediglich Hinweise, aber keine Belege für eine genetische Prädisposition erbracht werden konnten.

1.1.4. Therapie

Eine rasche Diagnosestellung und Initiierung der Therapie mit multimodalem Konzept sind essentiell für einen guten Therapieerfolg, wobei die Datenlage insgesamt als noch nicht ausreichend zu beurteilen ist [1]. Dies ist auch der Tatsache geschuldet, dass es sich um eine seltene Erkrankung handelt.

Als Primärtherapie wird eine intensive physio- und/ oder ergotherapeutische Beübung unter aktiver Mitarbeit des Patienten empfohlen. Insbesondere für die Spiegeltherapie sowie graded motor imagery konnte in Studien eine gute Wirksamkeit belegt werden, wenn auch mit geringer Evidenz [82, 83]. Eine weitere Säule der Basistherapie stellt der Einsatz antineuropathisch wirkender Medikamente dar. Oftmals wird Gabapentin angewendet, obwohl bisher nur eine milde Effektstärke gezeigt werden konnte [84, 85]. Bei klinisch sichtbarer, inflammatorischer Symptomatik (Rötung, Ödem) gibt es Hinweise auf die Wirksamkeit eines kurzzeitigen Einsatzes von Steroiden [86-88]. Als

weitere Option stehen Bisphosphonate zur Verfügung deren positiver Effekt bezüglich Schmerzreduktion und Funktionsverbesserung in mehreren randomisierten-kontrollierten Studien bestätigt werden konnte [89-91].

Bei Therapieresistenz kann gemäß Leitlinie die Blockade des Sympathikusgrenzstranges mit Lokalanästhetika versucht werden, wobei O'Connell et al. in einem aktuellen Review keinen gesicherten Effekt herausarbeiten konnten [92]. Als weitere Option, welche auch für chronische Stadien des CRPS geeignet ist, kommt eine einmalige Dauerinfusion mit Ketamin in Frage [93, 94]. Trotz einiger positiver Studien keinen Einzug in die Leitlinie gefunden hat die topische Anwendung von analgetischen Cremes, die aus einer Kombination von Dimethylsulfoxid, Ketamin, Clonidin und Pentoxyphyllin bestehen [95-97]. In chronischen Stadien oder beim Vorliegen psychiatrischer Komorbiditäten sollte darüber hinaus eine psychologische Intervention erfolgen, welche Krankheitsedukation, Entspannungsverfahren, Copingstrategien und allgemeine kognitiv-verhaltenstherapeutische Ansätze vermittelt [98].

Als prophylaktischer Ansatz zur Verhinderung eines CRPS nach Operationen wurde die perioperative orale Zufuhr von Vitamin C für insgesamt 50 Tage entwickelt [99, 100]. Trotz positiver Evidenz findet diese Prophylaxe noch keine routinemäßige Anwendung in der klinischen Praxis.

1.1.5. Epidemiologie und Prognose

Die Angaben in der Literatur über die Häufigkeit des CRPS schwanken deutlich. In einer groß angelegten retrospektiven Kohortenstudie errechneten Sandroni et al. eine Inzidenz von 5,46/100.000/Jahr mit einem durchschnittlichen Erkrankungsbeginn im Alter von 46,9 Jahren und einem Erkrankungsgipfel zwischen 50 und 59 Jahren [101]. Im Vergleich dazu geben de Mos et al. die Inzidenz für ihre Population mit 26,2/100.000/Jahr an, wobei der Altersgipfel bei 61 - 70 Jahren liegt [102]. Die Kalkulation von Ott et al. liegt mit 13,6/100.000/Jahr wie auch das mittlere Erkrankungsalter von 50,9 Jahren dazwischen [103]. In allen genannten Studien findet sich eine Dominanz des weiblichen Geschlechts sowie ein Überwiegen der oberen Extremität.

Als häufigste Auslöser werden übereinstimmend Frakturen (42 - 46%) und mit einigem Abstand andere Traumata und operative Eingriffe beschrieben [21, 101-103]. Prinzipi-

ell können jedoch auch Injektionen, lokale Infektionen oder ein Schlaganfall auslösend sein [16]. In einigen Fällen kann kein Zusammenhang zu einem ursächlichen Ereignis hergestellt werden. Diese spontan auftretende Form des CRPS gleicht klinisch einem CRPS mit auslösendem Ereignis, ist aber in der Arbeit von de Rooij et al. mit einer schlechteren Prognose verbunden [104]. Weitere Faktoren, die nach ersten Erkenntnissen mit einem schlechteren Outcome assoziiert sind, sind spät im Krankheitsverlauf begonnene Therapie sowie sensorische Defizite und eine im Seitenvergleich kältere Extremität bei Symptombeginn [105, 106]. Als prognostisch günstig gelten eine Fraktur als Auslöser und das Vorhandensein einer Schwellung im Anfangsstadium [101]. Ein Zusammenhang zwischen der Intensität des auslösenden Traumas und der Schwere der Symptomatik oder der Prognose konnte nicht belegt werden. Eine zusammenfassende Aussage über die Prognose eines CRPS lässt sich nicht treffen, da die Studienlage hierzu konträr ist. Einerseits wird von einer Restitutio ad integrum innerhalb eines Jahres in über 70% der Fälle berichtet, auf der anderen Seite erfüllen in der Studie von de Mos et al. nach über fünf Jahren noch 64% der Patienten die Diagnosekriterien eines CRPS [101, 102]. Es scheint einige Patienten zu geben, bei denen die Erkrankung innerhalb eines Jahres weitgehend remittiert, während andere persistierende Beeinträchtigungen entwickeln, wobei v.a. motorische Symptome fortbestehen [107].

1.1.6. CRPS severity score (CSS)

Um den klinischen Verlauf eines CRPS besser beurteilen und die Erkrankung graduieren zu können, entwickelten Harden et al. eine Schweregradeinteilung mit kontinuierlicher Skala von 0 - 17 Punkten. Dabei gehen sowohl anamnestische Angaben über frühere Symptome als auch in der klinischen Untersuchung beobachtete Auffälligkeiten in den Score ein. Die genauen Kriterien sind **Tab. 2** zu entnehmen, wobei jeweils ein Punkt pro Item vergeben und anschließend die Summe gebildet wird. Höhere Punktwerte gehen somit mit einem höheren Schweregrad des CRPS einher.

Anamnestic angegeben		Klinisch beobachtet
Anhaltende, disproportionale Schmerzen		Hyperalgesie
Hyperalgesie, Allodynie		Allodynie
	Temperaturseitendifferenz	
	Seitendiff. im Hautcolorit	
	Seitendiff. Sudomotorik	
	Asymmetrische Ödeme	
	Trophische Veränderungen	
	Motorische Veränderungen	

Tab. 2: Kriterien des CRPS severity scores. Vergabe eines Punktes pro vorhandenes Item und Bildung des Summenscores (0 - 16). Mittig stehende Items werden in beiden Kategorien berücksichtigt. Nach Harden et al. 2017.

Da gezeigt werden konnte, dass ein höherer Score signifikant mit einer stärkeren Schmerzintensität sowie einem schlechteren physischen und psychischem Status assoziiert ist, scheint ein valides Instrument zur Schweregradeinteilung vorzuliegen. Die hohe interne Konsistenz von $\alpha = 0,88$ sowie die sehr gute Diskriminierungsfähigkeit zwischen Patienten mit CRPS bzw. anderen neuropathischen Schmerzkrankungen belegen diese These. Damit ist der CSS nicht nur zur intraindividuellen Verlaufsbeobachtung, sondern auch als Outcome in Forschungsfragen interessant [108].

In einer weiteren Untersuchung konnte die gute Validität erneut belegt werden. Außerdem wurde gezeigt, dass die Änderung des CSS im follow-up signifikant mit Änderungen in anderen Outcome-Parametern korreliert. Als klinisch bedeutsam wurde eine Änderung um 4,9 Punkte berechnet. Um das Verhältnis zwischen anamnestischen und aktuellen Beschwerden ausgewogen zu gestalten, wurden zudem kleine Änderungen in der Berechnung des CSS vorgenommen, sodass nun ein Wert zwischen 0 - 16 erreicht werden kann [109].

1.2. Quantitativ sensorische Testung (QST)

Durch Weiterentwicklung und Optimierung der von Fruhstorfer und Dyck entwickelten Methoden zur Quantifizierung sensorischer Funktionen steht seit einigen Jahren die

Quantitativ sensorische Testung als Instrument zur quantitativen Beurteilung des somatosensorischen Systems eines Patienten zur Verfügung [110, 111]. Konzipiert wurde die aus sieben Einzeluntersuchungen bestehende Testbatterie vom Deutschen Forschungsverbund für neuropathischen Schmerz mit dem Ziel, alle relevanten sensiblen Submodalitäten auf standardisierte Weise objektivierbar zu machen. Dabei können sowohl pathologisch gesteigerte Empfindungen („Plussymptome“) als auch eine verminderte Sensibilität („Minussymptome“) erfasst werden [112].

Während die patientenunabhängige und objektive Messung der Funktion der dick myelinisierten motorischen $A\alpha$ -Nervenfasern schon lange Zeit elektrophysiologisch möglich ist, steht damit nun auch eine nicht-invasive Methode zur Funktionsbeurteilung der dünnen $A\beta$ -, $A\delta$ - und C-Fasern zur Verfügung. Eine eindeutige Zuordnung einzelner Parameter zu bestimmten Nervenfasertypen ist dabei jedoch schwierig, zumal neben den Neuronen selbst auch Rezeptoren und spinale sowie supraspinale Zentren eine wichtige Rolle bei der Reizverarbeitung spielen. Orientierend lässt sich festhalten, dass die für Weiterleitung von Berührungs- und Druckstimuli verantwortlichen $A\beta$ -Fasern durch Bestimmung der Pallästhesie sowie der taktilen Detektionsschwelle (mittels von Frey Filamenten) und Druckschmerzschwelle untersucht werden können [113]. Durch Ermittlung der Kälteerkennungsschwelle und mechanischen Schmerzschwelle erfolgt die Testung der $A\delta$ -Faser-Funktion. Ein Hinweis auf eine $A\delta$ -Dysfunktion kann das Vorliegen von paradoxen Hitzeempfindungen sein, welche jedoch gleichermaßen durch Störungen des zentralen Nervensystems hervorgerufen werden können. Die C-Faser-Funktion wird schließlich an Hand der Wärmedetektions- sowie Hitzeschmerzschwelle gemessen, wobei zumindest ein Teil der polymodalen C-Rezeptoren auch sehr kalte Reize zu leiten scheint [114, 115]. Eine herabgesetzte Druckschmerzschwelle kann ebenfalls auf eine C-Faser-Pathologie hinweisen [116].

Auf diese Weise lassen sich somit zum einen dezidierte sensorische Profile für einzelne Patienten erstellen. Zum anderen besteht durch Vergleich mit dekadens- und geschlechtsadaptierten Normwerten die Möglichkeit einer klinischen Einordnung der individuellen Nervenfasernfunktion, aber auch die insbesondere für Forschungszwecke interessante Option verschiedene Kohorten gegenüberzustellen [112]. Mehrfach wur-

den Versuche unternommen, spezifische QST-Profile für unterschiedliche Schmerzkrankungen zu identifizieren. Es konnten jedoch lediglich Tendenzen zu häufigerem Auftreten bestimmter Konstellation bei einzelnen Erkrankungen festgestellt werden, wobei die Ergebnisse teilweise gegensätzlich ausfielen. In einer großen Studie mit über 1000 Patienten mit neuropathischen Schmerzen unterschiedlicher Genese ergibt sich für Patienten mit CRPS das Bild einer Hyperalgesie für thermische und mechanische Reize, während Polyneuropathiepatienten eher eine Minussymptomatik aufweisen. Insgesamt treten aber alle denkbaren Pathologien bei allen Krankheitsbildern auf [117]. Demgegenüber steht eine aktuelle Untersuchung, bei der CRPS-Patienten ebenfalls eine Druckhyperalgesie aufweisen, allerdings keine Auffälligkeiten gegenüber thermischen Stimuli bestehen, was sie von Patienten mit Fibromyalgie unterscheidet. Patienten, die unter einer Arthritis leiden, zeigen in der QST keinerlei Unterschiede zur Normalbevölkerung [118]. Neben einer tendenziell bei CRPS-Patienten seltener auftretenden Minussymptomatik, stellt sich als einzig signifikanter Unterschied im Vergleich zu Patienten mit peripherer Nervenläsion eine Druckhyperalgesie dar [20]. Eine erniedrigte PPT scheint nach aktueller Studienlage der verlässlichste Indikator aller QST-Parameter für ein CRPS zu sein. Zumindest konnten diesbezüglich in mehreren Studien konsistente Ergebnisse erzielt werden [119-121]. Ein weiterer Aspekt, der inzwischen gut belegt ist, ist das bilaterale Auftreten von pathologischen Ergebnissen in der QST bei CRPS-Patienten, wobei die kontralaterale Extremität in geringerem Ausmaß betroffen ist [118, 119, 122, 123]. Konsens besteht weiterhin darin, dass häufig eine Kombination aus loss und gain of function vorliegt [20, 119, 122]. Unterschiede zwischen den beiden CRPS-Typen konnten außer einer bei CRPS II häufiger auftretenden mechanischen Hypästhesie bislang nicht gezeigt werden [20]. In einer kleinen Studie ergaben sich allerdings Hinweise, dass Patienten mit einem primär warmen CRPS eher zu einer Hyperalgesie gegenüber mechanischen Reizen neigen, während Patienten mit primär kaltem CRPS v.a. eine Minussymptomatik aufweisen [124].

1.3. Fragebögen

1.3.1. Beck depression inventory (second edition) (BDI-II)

Der BDI-II ist ein Selbsteinschätzungsfragebogen zur Beurteilung der Schwere einer Depression mit 21 Items, die sich aus den Diagnosekriterien einer Depression nach DSM-IV ableiten. Er wurde 1996 von Beck et al. aus dem Vorgängerfragebogen BDI entwickelt als Reaktion auf die Anpassung der Diagnosekriterien im DSM-IV. Bei insgesamt 63 erreichbaren Punkten ist bis zu einem Wert von 13 von einer minimalen oder gar keinen depressiven Symptomatik, zwischen 14 und 19 von einer leichten, zwischen 20 und 28 von einer mittelschweren und ab 29 von einer schweren Depression auszugehen [125]. In Kohorten von Patienten mit CRPS wurden mit 36 bzw. 28 Punkten teilweise recht hohe Mittelwerte erreicht, entsprechend einer (mittel-)schweren Depression [65, 126]. Traumapatienten in prospektiv angelegten, kleineren Studien, die im Verlauf ein CRPS entwickelten, wiesen deutlich geringere Werte von 5 bzw. 12 Punkten auf [30, 34]. Auch bei Anwendung anderer Fragebögen zur Erfassung der depressiven Symptomatik erzielten CRPS-Patienten mit 9,2 (von max. 27) Punkten im Patient Health Questionnaire-9 und 5,59 (von max. 21) Punkten in der depression anxiety stress scale deutlich geringere Werte [35, 127]. Insgesamt ergibt sich also kein einheitliches Bild, was die Ausprägung bzw. das Vorhandensein einer Depression bei CRPS-Patienten angeht, wobei im Vergleich mit gesunden Kontrollprobanden jeweils signifikant höhere Punktwerte bestanden [65, 126].

1.3.2. Neuropathic Pain Symptom Inventory (NPSI)

Um die Intensität der neuropathischen Symptomkomponente und die verschiedenen Submodalitäten neuropathischen Schmerzes quantitativ erfassen zu können, wurde von Bouhassira et al. der NPSI ausgearbeitet. Neben zwei Fragen zum zeitlichen Verlauf der Symptome sind zudem 10 Beschreibungen der Schmerzqualität enthalten, deren Intensität innerhalb der letzten 24 Stunden auf einer numerischen Ratingskala von 0 - 10 bewertet werden soll. Aus jeweils 1 - 3 dieser 10 Items werden fünf Subgruppen neuropathischer Schmerzsymptome gebildet: spontaner, oberflächlicher Schmerz (Brennen), spontaner tiefer Schmerz (Druck), paroxysmaler Schmerz, evozier-

ter Schmerz (Allodynie) und Dys-/ Parästhesien. Anschließend kann sowohl ein Gesamtscore als auch Summenwerte für die einzelnen Gruppen ermittelt werden, die zwischen 0 - 1 liegen [128]. Daten für CRPS-Patienten liegen bislang kaum vor; in einer kleinen Untersuchung mit 22 Patienten mit CRPS I lag der Mittelwert bei 0,2 und somit unter dem Mittelwert von Patienten mit neuropathischen Schmerzen (0,33) im Rahmen der Validierungsstudie der deutschen Version des Fragebogens [129, 130].

1.3.3. State-Trait-Anxiety Inventory (STAI)

Das Fragebogenverfahren STAI besteht aus zwei unabhängig voneinander einsetzbaren Selbstbeurteilungsbögen mit je 20 Aussagen und dient der Erfassung momentaner, situationsbezogener Angst (State-Angst, STAIS) und Angst als Persönlichkeitsmerkmal (Trait-Angst, STAIT). Es wurde bereits 1970 von Spielberger et al. in der englischsprachigen Version entwickelt und seitdem in zahlreichen klinischen und wissenschaftlichen Untersuchungen eingesetzt. Der Gesamtpunktwert kann jeweils zwischen 20 und 80 liegen, wobei höhere Werte mit stärker ausgeprägter Angst einhergehen [131]. Fixe Grenzwerte zur Beurteilung des Ergebnisses existieren nicht; es liegen jedoch zahlreiche nach Geschlecht und Alter normierte Vergleichswerte von gesunden Probanden und diversen klinischen Stichproben vor, sodass neben einer Gegenüberstellung der Untersuchungsgruppen auch eine Einordnung im Vergleich zu anderen Kohorten erfolgen kann [132]. Daten zu Patienten mit CRPS existieren jedoch bislang kaum. In einer kleinen Stichprobe mit nur 13 CRPS-Patienten erzielten diese durchschnittlich einen Score von 43,5 [34]. Ein ähnlicher Mittelwert wurde auch in einer größeren Kohorte chronischer Schmerzpatienten erhoben [133]. In anderen Fragebögen, die ebenfalls die allgemeine Ängstlichkeit quantifizieren sollen, wiesen CRPS-Patienten sowohl eher niedrigere Werte (5,6 von max. 21 Punkten in der depression anxiety stress scale) als auch relativ hohe Werte (42 von max. 63 Punkten im Beck anxiety inventory) auf [35, 126].

1.3.4. Graded Chronic Pain Status (GCPS)

Korff et al. erarbeiteten diesen kurzen Fragebogen zur einfachen und schnellen Erfassung des Schweregrads einer chronischen Schmerzerkrankung anhand eines speziellen Schmerz- und Behinderungsscores (jeweils 0 - 100) sowie der Anzahl der Tage (inner-

halb der letzten 6 Monate), an denen ein normaler Alltag schmerzbedingt nicht möglich war: Grad 1 und 2 (geringe Behinderung, geringer bzw. starker Schmerz), Grad 3 (hohe Behinderung, mäßig einschränkend) und Grad 4 (hohe Behinderung, stark einschränkend) [134]. Dieser Fragebogen schien uns besonders geeignet, da er im Gegensatz zu ähnlichen, wie beispielsweise dem pain disability index, neben der subjektiven Einschränkung im Alltag auch die Schmerzintensität berücksichtigt [135]. Um einen potentiellen Informationsverlust durch Kategorisierung zu vermeiden, wurde allerdings auf die Schweregradeinteilung verzichtet und stattdessen der Mittelwert der beiden o.g. Scores zur statistischen Auswertung herangezogen. Dieser von uns neu entwickelte Parameter wird im Folgenden als GCPS-Score bezeichnet. Vergleichsdaten aus früheren Studien liegen somit naturgemäß nicht vor. Im bereits erwähnten pain disability index, der zumindest eine Dimension des GCPS-Score abfragt, erzielten Patienten mit CRPS mittlere Werte von 37 bzw. 38 (von max. 70) Punkten mit signifikanter Reduktion nach erfolgreicher Therapie und im Vergleich zu anderen Schmerzpatienten [35, 127].

1.4. Fragestellung und Ziel der Arbeit

Wie einleitend erläutert, erfolgt die Diagnosestellung eines CRPS rein klinisch nach Ausschluss möglicher Differentialdiagnosen und wird deshalb häufig erst verzögert gestellt [1]. Da eine rasche Therapieeinleitung für die Prognose relevant ist, ist eine zeitnahe Diagnosestellung wünschenswert und könnte ggf. durch technische Hilfsmittel wie die Quantitativ sensorische Testung gestützt werden. Bisher konnte in mehreren Studien bei Betrachtung der Mittelwerte der einzelnen QST-Parameter kein einheitliches Profil für CRPS-Patienten nachgewiesen werden; konsistent wurde lediglich eine Druckhyperalgesie für Patienten mit CRPS beschrieben [119-121]. Auch die größer angelegte Untersuchung von Gierthmühlen et al., die auch die Auftretenshäufigkeit von Plus- und Minussymptomatik berücksichtigte und Patienten mit CRPS I und II getrennt auswertete, erbrachte außer einer bei CRPS Typ II ausgeprägteren mechanischen Hypästhesie keine wesentlichen neuen Aspekte [20].

In dieser Arbeit wurden 240 Patienten mit CRPS mittels QST untersucht, wobei neben der Auswertung der Gesamtkohorte und Subgruppenanalyse der beiden CRPS-Typen auch die kontralaterale, nicht-betroffene Extremität berücksichtigt wurde. In einem nächsten Schritt wurde außerdem geprüft, ob ein Teil der Varianz in relevanten Outcomes mit Hilfe von QST-Parametern oder Fragebogenscores (NPSI, BDI und STAIT) erklärt werden kann. Von betroffenen Patienten selbst als relevant erachtet werden Schmerzintensität und Funktionalität im Alltag [136]. Beides ist eng miteinander verknüpft und bedingt sich zum Teil gegenseitig, sodass uns eine getrennte Analyse nicht sinnvoll erschien [137]. Da ein einziger Score, der beide Faktoren gleichzeitig testet ohne weitere Parameter miteinzubeziehen und dabei schnell und einfach zu erheben ist, unseres Wissens nach bislang nicht existiert, wurde als subjektives Outcome der einleitend dargelegte GCPS-Score herangezogen. Als ergänzendes objektives Maß wählten wir den CSS, der als erkrankungsspezifisches Messinstrument eine besonders gute Aussagekraft besitzt, indem er das gesamte Symptomspektrum des CRPS berücksichtigt. Zudem wurden eine gute Validität und Eignung als Forschungsinstrument bereits mehrfach nachgewiesen [108, 109]. Da ein CRPS sehr variabel verlaufen kann, hofften wir mit Hilfe der so errechneten Prädiktoren Parameter zu identifizieren, die sich möglicherweise auch in Längsschnittstudien als prognostisch relevant erweisen und somit eine frühe Risikostratifizierung mit ggf. rascherer intensiverer Therapie erlauben. Weiterhin lassen die interindividuell sehr unterschiedliche klinische Präsentation sowie die variablen Krankheitsverläufe vermuten, dass sich unter der Entität des CRPS mehrere Subtypen verbergen. Durch die jeweils getrennte Analyse von CRPS I und II sollte untersucht werden, ob die bereits bestehende Unterteilung hier entsprechend Unterschiede zeigt.

Zusammenfassend sollen also folgende Fragen beantwortet werden:

1. Lässt sich ein spezifisches QST-Profil bei CRPS-Patienten erkennen? Hierbei sollen zum einen z-Werte und zum anderen Häufigkeiten von Plus- und Minus-symptomatik ipsi- wie auch kontralateral analysiert werden. Existieren dabei signifikante Unterschiede zwischen Patienten mit CRPS I und II?

2. Können die z-Werte der QST alleine oder in Kombination mit psychologischen Fragebogenscores und klinischen Faktoren als Prädiktoren für CSS, Schmerz und subjektive Behinderung bei CRPS-Patienten herangezogen werden?
Bestehen hierbei Unterschiede zwischen den beiden CRPS-Typen?

2. Methoden

2.1. Patientenkollektiv

Im Rahmen der multizentrischen „ncRNA-Pain Studie“, die von der EU gefördert wurde (<http://www.ncrna-pain.eu>), konnten nach Zustimmung des Ethikkomitees (Antragsnr. 52/14_z) der Julius-Maximilians-Universität Würzburg bzw. der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz im Zeitraum von 2014 - 2017 insgesamt 342 Patienten und Probanden der beiden Standorte in die Studie eingeschlossen werden. Patienten aus anderen Instituten des Konsortiums wurden nicht berücksichtigt.

Rekrutiert wurden zum einen Patienten des Zentrums für interdisziplinäre Schmerzmedizin (ZiS) und der Neurologie des Universitätsklinikums Würzburg sowie der Neurologie des Universitätsklinikums Mainz und zum anderen freiwillige gesunde Kontrollpersonen und Patienten nach stattgehabter Fraktur der oberen Extremität ohne anschließende Entwicklung eines CRPS („Healthy healer“). In der vorliegenden Arbeit wurden dabei nur die Daten der 240 Patienten (56 aus dem ZiS, fünf aus der Neurologie Würzburg, 179 aus Mainz) mit der Diagnose CRPS ausgewertet.

Sie mussten folgende Einschlusskriterien erfüllen:

- Alter über 18 Jahre
- Diagnose CRPS (Erfüllung der Budapest-Kriterien)
- Einwilligungsfähigkeit
- Ausreichende Deutschkenntnisse in Wort und Schrift

Ausschlusskriterien waren:

- Vorliegen einer Neuropathie
- Akute Infektion
- Malignom in den letzten 5 Jahren

- Alkoholkonsum von über 3 (Männer) bzw. 2 (Frauen) alkoholischen Getränken pro Tag
- Diabetes mellitus
- Operation in den letzten 4 Wochen
- Am Vortag: Alkoholkonsum, starke körperliche Arbeit oder schweres Essen

2.2. Ablauf

Nach telefonischer Vorbefragung zu möglichen Ausschlusskriterien sowie zur Teilnahmebereitschaft wurden geeignete Patienten zu einem ambulanten Termin in die Schmerztagesklinik einbestellt. Dort fand nach einem Aufklärungsgespräch und der schriftlichen Einwilligung die Entnahme von venösen Blutproben statt. Außerdem wurde standardisiert die Anamnese erhoben und eine klinisch-neurologische Untersuchung zur Beurteilung der Ausprägung des CRPS durchgeführt. In der Klinik für Neurologie wurde jeweils in einem eigens dafür vorgesehenen Untersuchungsraum die quantitativ sensorische Testung und Neurographien durchgeführt. In möglichen Wartezeiten zwischen den einzelnen Untersuchungen bzw. im Anschluss daran wurden die Patienten gebeten, den deutschen Schmerzfragebogen, NPSI, STAI, BDI-II sowie GCPS auszufüllen. Im Zeitraum von 05/15 bis zum Ende der Rekrutierung wurden Anamneserhebung, Durchführung der QST, Blutentnahme, Auswertung der Fragebögen und Datendokumentation der Kohorte des Würzburger ZiS überwiegend durch die Verfasserin der Arbeit durchgeführt (n = 39). Die Rekrutierung, Datenerhebung und -eingabe des Kooperationspartners in Mainz erfolgten eigenständig in ähnlicher Weise. Die Daten wurde in eine durch das Konsortium etablierte elektronische Case Report Form (eCRF, Askimed) eingegeben und ein Datenauszug für die Analyse genutzt.

2.3. Anamnese und klinische Untersuchung

Die Anamneserhebung erfolgte anhand eines speziell für diese Studie entworfenen Bogens. Einleitend wurden gezielt Beginn, Verlauf und Symptomatik des CRPS abgefragt sowie die aktuelle und vorherige Therapie inklusive Ansprechens und unerwünschten Wirkungen eruiert. Hierauf wurde der Patient bezüglich Allergien, Autoim-

munerkrankungen, psychischen Erkrankungen und möglichen weiteren chronischen Schmerzerkrankungen (Kopf-, Rücken- oder Gelenkschmerzen) befragt. Darüber hinaus erfolgte die Erstellung einer Familienanamnese mit Blickpunkt auf neurologische, psychiatrische und chronische Schmerzleiden. Abschließend wurden Händigkeit, Schulbildung, Berufstätigkeit, Einnahme weiterer Medikamente, Alkohol- und Nikotinkonsum wie auch Zeitpunkt der letzten Menstruation erfasst.

Auch die klinische Untersuchung folgte einem eigens erstellten Leitfaden und diente hauptsächlich dem Identifizieren möglicher Symptome des CRPS. Zu Beginn wurde die betroffene Extremität im Hinblick auf mögliche Ödeme, Veränderungen der Hautfarbe und -beschaffenheit, Hyper- bzw. Hypohidrose oder trophische Veränderungen (Nagel- bzw. Haarwachstum) inspiziert. Hiernach wurde die Hauttemperatur beidseits mittels Infrarotthermometer gemessen sowie Körpergröße und Gewicht bestimmt und der BMI ermittelt. Als nächstes wurde die Beweglichkeit der gesamten oberen und unteren Extremität sowie das genaue Bewegungsausmaß der betroffenen und der kontralateralen Gliedmaße ermittelt und auf weitere motorische Dysfunktion geachtet. Zum Schluss fand eine Untersuchung sensibler Symptome statt. Das Vorliegen einer Allodynie wurde mittels eines Wattebauschs getestet, eine Hyper- oder Hypoalgesie mit einem Nadelreizstimulator überprüft und das Verteilungsmuster und eine mögliche Generalisation distal des initialen Traumas festgehalten. Aus den anamnestischen Angaben sowie den klinischen Beobachtungen wurde schließlich der CRPS severity score nach den aktualisierten Kriterien von gebildet. Dabei können Werte zwischen 0 und 16 erreicht werden.

2.4. Fragebögen

2.4.1. BDI-II

Um den Grad einer potentiell vorhanden depressiven Symptomatik einfach und valide erfassen zu können, wurden die Patienten gebeten, die deutsche Version des eingangs beschriebenen, gut validierten BDI-II zu bearbeiten [138-140]. Diese wurde von der Mannheimer Arbeitsgruppe um Kühner vorgelegt und an verschiedenen Stichproben

mit depressiven Patienten und gesunden Probanden validiert. Mit einer stichprobenübergreifenden internen Konsistenz von $\alpha \geq 0,84$ und einer Retestreliabilität von $r > 0,75$ für nicht-klinische Stichproben konnten auch für die deutsche Version gute psychometrische Kenngrößen belegt werden. Darüber hinaus wurde eine gute diagnostische Diskriminationsfähigkeit innerhalb der Schweregraden sowie zwischen Erkrankten und Gesunden gezeigt, sodass ein sinnvoller Einsatz dieses Tools nicht auf Patienten mit depressiver Symptomatik beschränkt bleiben muss [141].

Innerhalb von 5 - 10 min ist somit anhand von 21 Fragen mit jeweils vier Antwortmöglichkeiten, die mit 0 - 3 Punkten bewertet werden, eine Abschätzung der Depressionsschwere möglich, wobei die endgültige Diagnosestellung selbstverständlich im Rahmen der psychiatrischen Exploration erfolgen muss.

2.4.2. NPSI-G

Zur Quantifizierung der neuropathischen Symptomkomponente wurde den Patienten die deutsche Fassung des NPSI, der NPSI-G vorgelegt, der meist in maximal 7 min ausgefüllt werden kann. Sowohl die eingesetzte deutsche Fassung als auch die ursprüngliche französische Version weisen eine gute Validität und Reliabilität für den Gesamtscorewert und - etwas geringer - auch für die Subscores auf [128, 130]. Die Einzelwerte der 10 Items, die vom Patienten auf einer Skala von 0 - 10 bewertet werden, werden vom Untersucher anschließend zur Bildung des Gesamtscores addiert und durch 100 dividiert, sodass ein Ergebnis zwischen 0 und 1 erreicht werden kann. Um die Werte der fünf Subgruppen zu berechnen, muss die Summe der zugehörigen Punktzahlen gebildet und durch die Anzahl der Fragen und anschließend durch 10 dividiert werden. Hierbei spiegelt Q1 spontanen, oberflächlichen Schmerz, Q2 und Q3 spontanen tiefen Schmerz und Q5 sowie Q6 paroxysmalen Schmerz wider. Zur Berechnung des evozierten Schmerzes dient Q8 und Q9; Q10 - Q12 werden für Par- bzw. Dysästhesie herangezogen [128]. Jeder Score kann also einen beliebigen Wert zwischen 0 und 1 annehmen. Die Beurteilung der Summenwerte kann dabei nur im zeitlichen Verlauf oder im Vergleich zwischen Patienten vorgenommen werden, da keine Norm- oder Grenzwerte vorliegen.

2.4.3. STAIT

Die Höhe der allgemeinen Ängstlichkeit wurde mittels der deutschen Fassung des STAIT erhoben. Dabei müssen die Patienten den Grad ihrer Zustimmung zu jeweils 20 kurz formulierten Aussagen zum allgemeinen Gefühlszustand auf einer Skala von 1 (trifft überhaupt nicht bzw. nie zu) bis 4 (trifft sehr bzw. fast immer zu) angeben. Da sowohl negativ („Mir ist zum Weinen zu Mute“) als auch positiv formulierte Items („Ich bin vergnügt“) enthalten sind, werden zur Auswertung die Punktzahlen des Durchschlagbogens addiert, auf dem die Skala so angepasst ist, dass ein höherer Wert mit höherer Angst korreliert. Insgesamt kann der erreichte Punktwert demnach zwischen 20 und 80 variieren. Sowohl für die Originalfassung als auch die von Laux et al. erstellte deutsche Übersetzung liegen gute Testgütekriterien vor. So beträgt die innere Konsistenz zwischen $r = 0,88$ und $r = 0,94$ für die Trait bzw. $r = 0,90$ und $r = 0,94$ für die State-Skala. Die Retest-Reliabilität nach 63 Tagen lag in der Stichprobe von Laux et al. zwischen $r = 0,77$ (männliche Probanden) und $r = 0,90$ (weibliche Probanden) für die Trait-Skala, wohingegen die Werte für die State-Skala erwartungsgemäß weitaus niedriger ausfallen. Auch eine gute divergente und konvergente Validität konnten nachgewiesen werden [142].

2.4.4. GCPS

Den Patienten wurde eine modifizierte Fassung der von Türp et al. entwickelten deutschen Version des GCPS übergeben [143]. Es sollen hierbei je drei Fragen zu Schmerzintensität und Einschränkung des täglichen Lebens auf einer NRS von 0 - 10 beurteilt sowie die Anzahl der Tage mit schmerzbedingter Einschränkung in den letzten vier Wochen angegeben werden. Aus dem Mittelwert der jeweils drei Ratings ergibt sich durch Multiplikation mit zehn ein spezifischer Schmerz- bzw. Behinderungsscore zwischen 0 und 100. Zur ursprünglichen von von Korff vorgenommenen Graduierung ist eine weitere Umrechnung dieser Scores sowie der Tage in ein Punktesystem nötig [134]. Da in unserer Studie wie bereits erwähnt insbesondere die Kombination aus Schmerzstärke und subjektiver Behinderung untersucht werden soll, erfolgte stattdessen die Berechnung des GCPS-Scores durch Mittelwertbildung der beiden Einzelwerte.

2.5. QST

Die vom Deutschen Forschungsverbund neuropathischer Schmerz (DFNS) entwickelte Quantitativ sensorische Testung besteht aus sieben aufeinanderfolgenden Einzeluntersuchungen, bei denen unterschiedliche sensorische Empfindungs- bzw. Schmerzschwellen gemessen werden. Dadurch kann eine quantitative Aussage bezüglich der Funktionen des somatosensorischen Systems getroffen werden [144].

Die Untersuchung wurde von einem qualifizierten Mitarbeiter gemäß der Handlungsanweisung der DFNS in standardisierter Weise durchgeführt und fand in einem eigens hierfür vorgesehenen, ruhigen Untersuchungszimmer mit konstanter Temperatur zwischen 22 und 24,5 °C statt. Ein Blick auf den Monitor bzw. die Skala der Untersuchungsgeräte war den Patienten während der gesamten Untersuchung nicht möglich.

Bei einem Untersuchungsgang wurden sowohl die von CRPS betroffene als auch die kontralaterale Extremität getestet, wobei das gesunde Kontrollareal jeweils vor dem Testareal untersucht wurde. Bei Erkrankung der oberen Extremität wurde die palmare Handfläche, bei Erkrankung der unteren Extremität die dorsale Fußfläche als Stimulationsort gewählt. Um den Patienten mit der nachfolgenden Intervention vertraut zu machen, wurden alle Untersuchungen zu Beginn an einem nicht betroffenen Körperareal demonstriert. Die Erhebung eines kompletten sensiblen Profils dauert auf diese Weise ca. eine Stunde.

Nach Übertragung der zuvor händisch notierten Messwerte in einen elektronischen QST-Befundbogen erfolgte computergestützt die Berechnung des endgültigen sensorischen Profils des Patienten.

2.5.1. Thermische Detektions- und Schmerzschwellen

Die Bestimmung der thermischen Schwellen erfolgt mit dem Modular Sensory Analyzer (Somedic, Schweden). Die Kontaktfläche der Thermode beträgt bei diesem Gerät 25 x 50 mm. Ausgehend von der Basistemperatur von 32 °C ändert die Thermode ihre Temperatur kontinuierlich mit 1 °C/s bis zu einem Cut-off von 10 °C bzw. 50 °C. Gemäß der jeweiligen Anweisung soll der Patient durch Tastendruck die Temperaturänderung unterbrechen. Auf diese Weise werden pro Schwellenwertbestimmung und Untersu-

chungsareal drei Grenzwerte generiert, deren arithmetisches Mittel schließlich den Schwellenwert bildet [110, 145].

Zu Beginn erfolgt die Messung der Wahrnehmungsschwellen für kalte (CDT = cold detection threshold) und warme (WDT = warm detection threshold) Reize. Der Patient wird hierbei instruiert, sofort die Stopp-Taste zu betätigen, sobald eine Abkühlung bzw. Erwärmung wahrgenommen wird [146]. Zwischen den einzelnen Durchgängen wird jeweils die Ausgangstemperatur von 32 °C wiedererlangt.

Zur Erfassung möglicher paradoxer Hitzeempfindungen (PHS = paradoxical heat sensation) wird anschließend die thermische Unterschiedsschwelle (TSL = thermal sensory limen) durch Darbieten alternierender kalter und warmer Reize bestimmt. Hier soll der Patient die Stopp-Taste drücken, wenn er eine Temperaturveränderung spürt und diese mit „kalt“ oder „warm“ benennen [146]. Die TSL berechnet sich dann aus der Differenz zwischen dem Mittelwert der Wärme- und der Kälteerkennungsschwelle während der TSL-Messung. Nimmt der Patient eine Abkühlung der Thermode als warmen oder schmerzhaft heißen Reiz wahr, ist dies als paradoxe Hitzeempfindung zu dokumentieren. Pro Untersuchungsareal sind maximal drei PHS generierbar.

Zum Schluss wird die Schmerzschwelle für Kälte- (CPT = cold pain threshold) bzw. Hitze (HPT = heat pain threshold) bestimmt. Dafür wird der Patient dazu angehalten, die Temperaturänderung erst dann durch Tastendruck zu unterbrechen, wenn die Abkühlung bzw. Erwärmung der Thermode als schmerzhaft empfunden wird oder ein brennender, ziehender oder stechender Charakter hinzukommt [146]. Auch hierbei erreicht die Thermode zwischen den Messungen die Basistemperatur von 32 °C.

2.5.2. Taktile Detektionsschwelle (MDT = mechanical detection threshold)

Zur Messung der MDT wird ein Set standardisierter von Frey Filamente (0,25 - 512 mN) OptiHair₂ (MARSTOCK^{nerve}test, Schriesheim) wie in **Abb. 3 c und d** dargestellt mit einheitlicher Kontaktfläche (ca. 1 mm) angewandt, durch die Reize unterschiedlicher Intensität appliziert werden können [147, 148]. Um eine Stimulierung der Nozizeptoren zu vermeiden, sind die Kontaktflächen dieser Glasfaserfilamente abgerundet.

In fünf Serien auf- und absteigender Reizstärke werden die von Frey Haare auf das zu untersuchende Hautareal aufgebracht. Um eine Verfälschung der Werte zu verhindern,

sollte der Patient nicht auf das Untersuchungsareal blicken und die Körperhaare des Patienten nicht tangiert werden. Ausgehend von dem Filament mit der Kraft 16 mN wird die Stimulusintensität sukzessive verringert bis der Patient keine Berührung mehr wahrnimmt. Dieser Reiz wird als unterschwellig dokumentiert. Nun wird die applizierte Kraft schrittweise erhöht bis das Aufsetzen des Frey Haares wieder gespürt wird, was dem ersten überschwelligen Reiz entspricht. Dieses Vorgehen wird wiederholt bis insgesamt fünf unter- und überschwellige Werte dokumentiert sind [146].

Aus diesen berechnet sich die taktile Detektionsschwelle durch Bildung des geometrischen Mittelwertes [149].

2.5.3. Mechanische Schmerzschwelle (MPT = mechanical pain threshold)

Analog zur MDT wird auch die MPT mit Hilfe der modifizierten Grenzwertmethode als geometrischer Mittelwert von fünf gerade über- und unterschwelligen Reizen ermittelt [149]. Appliziert werden die jeweiligen Stimuli mit Hilfe von standardisierten Nadelreizstimulatoren (8 - 512 mN) (Pinpricks von MRC Systems GmbH, Heidelberg) mit einer flachen Kontaktfläche mit dem Durchmesser 0,25 mm, die in **Abb. 3 a und b** dargestellt sind [150, 151].

Diese werden in einer fließenden Bewegung senkrecht auf die Haut des Patienten geführt, wobei eine Kontaktzeit von einer Sekunde eingehalten werden sollte. Ausgehend von einer Stimulusintensität von 8 mN wird solange der nächst stärkere Reizstimulator angewandt bis der Patient eine „spitze, pieksende oder stechende“ Berührungsqualität angibt [146]. Die hierbei applizierte Kraft stellt den ersten überschwelligen Reiz dar. Von diesem Wert ausgehend wird die Reizintensität anschließend wieder vermindert bis ein unterschwelliger Reiz, also eine als stumpf empfundene Berührung, erreicht wird. Die Applikationsreihenfolge wird nun solange umgekehrt bis insgesamt fünf über- und unterschwellige Werte ermittelt wurden.

2.5.4. Mechanische Schmerzsensitivität (MPS = mechanical pain sensitivity) und dynamisch mechanische Allodynie (DMA = dynamic pain allodynia)

Die gleichen Nadelreiz-Stimulatoren der Stärken 8, 16, 32, 64, 128, 256 und 512 mN kommen auch bei dieser Untersuchung zum Einsatz. Darüber hinaus werden zur Applikation nicht-noxischer Reize ein Wattebausch (3 mN), ein auf elastischem Metall fixier-

ter Q-Tip (100 mN) sowie ein weicher Pinsel (200 - 400 mN) benötigt. Mit diesen soll eine streichende Bewegung von 1 - 2 cm Länge auf der Haut ausgeführt werden.

In feststehender randomisierter Reihenfolge wird jeder Reiz fünf Mal pro Areal präsentiert, wobei nach jedem Stimulus vom Patienten eine Beurteilung der Schmerzintensität auf einer numerischen Skala von 0 (kein Schmerz) - 100 (maximal vorstellbarer Schmerz) vorgenommen werden soll. Dabei wird auch jede stechende, pieksende oder brennende Wahrnehmung als schmerzhaft definiert [146].

Durch Bildung des geometrischen Mittelwertes der Schmerzintensitäten für Nadel- bzw. Berührungsreize erhält man die MPS bzw. DMA, sodass eine potentielle Hypo-/Hyperalgesie auch im überschwelligem Bereich festgestellt sowie das Vorliegen einer dynamisch mechanischen Allodynie objektiviert werden kann [152, 153].

2.5.5. Wind-up ratio (WUR)

Zur Bestimmung der WUR wird in fünf Messungen die Schmerzintensität eines Einzelreizes der Intensität von zehn aufeinanderfolgenden Reizen der gleichen Stärke gegenübergestellt. Das arithmetische Mittel der fünf Quotienten (Intensität Reizserie/ Intensität Einzelreiz) stellt die WUR dar [151].

Mit einem Nadelreizstimulator der Stärke 256 mN wird ein einzelner Reiz gefolgt von einer Serie aus zehn Reizen in der Frequenz 1 Hz appliziert. Der Patient wird gebeten, die Schmerzintensität dieser Stimuli analog zur vorhergehenden Untersuchung zu bewerten (NRS: 0 - 100). Wird ein Reiz der Stärke 256 mN nicht toleriert, kann auf eine niedrigere Stärke zurückgegriffen werden. Dies muss aber sorgfältig dokumentiert werden [146].

2.5.6. Vibrationsdetektionsschwelle (VDT = vibration detection threshold)

Die Ermittlung der VDT erfolgt mit einer 128 Hz-Stimmgabel (vgl. **Abb. 3 e**) mit Dämpfern zur Erzeugung einer Frequenz von 64 Hz. Das arithmetische Mittel aus drei gerade nicht mehr wahrgenommenen Reizen (in $x/8$) repräsentiert die VDT [154, 155].

Die angeschlagene Stimmgabel wird auf den Processus styloideus ulnae (bei Testung der oberen Extremität) bzw. den Malleolus medialis (bei Untersuchung der unteren Extremität) aufgesetzt und der Wert abgelesen, ab dem der Patient angibt, keine Vibration mehr wahrzunehmen.

2.5.7. Druckschmerzschwelle (PPT = pressure pain threshold)

Mit Hilfe des Druckalgometers FDN200 (Wagner Instruments, USA) mit entsprechendem Rubber tip (Kontaktfläche 1 cm³) wird der Druck auf den untersuchten Muskel stetig um 0,5 kg/s erhöht bis der Patient eine schmerzhafte Empfindung äußert [156, 157]. Als definierte Stimulationsorte sind Thenar bzw. M. abductor hallucis für obere respektive untere Extremität festgelegt.

Durch Bildung des arithmetischen Mittelwertes der ermittelten Schwellenwerte aus drei Messungen wird schließlich die PPT berechnet [146]. Das in **Abb. 3 f** dargestellte Model ist nicht das in unserer Untersuchung verwendete.

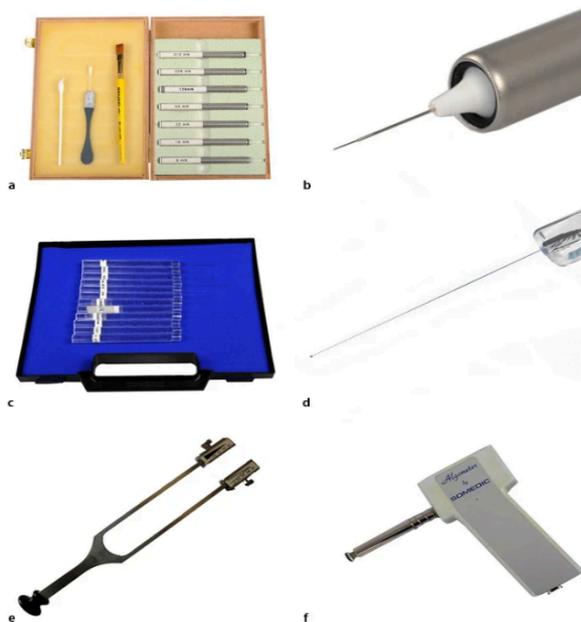


Abb. 3: Untersuchungsset Quantitativ sensorische Testung. a Wattebausch, Pinsel, Set von Pinprick Nadelreizstimulatoren. b Nahaufnahme des Nadelreizstimulators. c,d Set der von Frey Filamente. e Stimmgabel 128 Hz mit Dämpfern. f Druckalgometer. Aus [158]. Mit freundlicher Genehmigung von Springer Nature.

2.6. Statistische Auswertung

Die statistische Analyse führte die Verfasserin unter Supervision und Beratung von Frau Dr. M. Müller durch. Vorab wurden die Daten durch erneute Einsicht in die Krankenakten in Zusammenarbeit mit den Kollegen aus Mainz bereinigt (Data Clearing).

2.6.1. Data Clearing

Nach Export der Daten aus der Online-Plattform als Exceldatei erfolgte das Data Clearing vor der statistischen Analyse in Microsoft Excel. Insgesamt wurden Datensätze von

240 CRPS-Patienten gesammelt. In einem ersten Schritt wurden alle Patienten, bei denen kein QST durchgeführt worden war, aus der Datenanalyse ausgeschlossen (n = 18). Darüber hinaus wurden Patienten mit < 1 fehlendem Summenscore in den zu analysierenden Fragebögen (NPSI, BDI, STAIT, GCPS) ausgeschlossen (n = 10; davon n = 4 Fragebögen komplett fehlend, n = 1 BDI und STAIT fehlend, n = 5 NPSI, BDI und GCPS fehlend). Um deren Anzahl so gering wie möglich zu halten, wurden bei < 10% fehlenden Einzelitems deren Wert durch Mittelung der vorhandenen Ratings interpoliert und anschließend der Summenscore berechnet. Dies betraf den BDI zweier Patienten. Die Datenanalyse basierte somit auf 212 Patienten, wovon 54 im ZiS, fünf in der Neurologie Würzburg und 153 in Mainz rekrutiert worden waren.

Da in den Erhebungszentren unterschiedliche untere Cut-off-Werte bei der Erhebung der CPT eingesetzt worden waren (Mainz 0 °C, Würzburg 10 °C), wurden alle CPT-Werte ≤ 10 °C übereinstimmend auf 0 °C angepasst. Eine Pathologisierung eines vormals im Normbereich liegenden Wertes fand dadurch in keinem Fall statt.

2.6.2. Analyse der demographischen Daten und QST-Ergebnisse

Die statistische Analyse wurde mittels IBM SPSS Statistics Version 24 durchgeführt. Als statistisches Signifikanzniveau wurde $p \leq 0,05$ (zweiseitig) definiert. Gruppenunterschiede zwischen den beiden Subgruppen CRPS I und CRPS-II wurden für intervallskalierte Daten (demografische Daten, Fragebogenscores) mittels t-Tests für unabhängige Stichproben analysiert, Gruppenunterschiede in dichotomen kategorialen Daten (Geschlecht, betroffene Extremität) wurden mittels 2x2 Kontingenztafel χ^2 -Tests untersucht.

Zur Auswertung der QST-Parameter wurden diese nach Vorschlag von Rolke et al. zunächst logarithmiert (außer CPT, HPT, PHS, VDT) um eine Normalverteilung der Daten zu erreichen [144]. Zur Vermeidung des Verlustes von Nullwerten durch diese Prozedur wurde bei den Items MPS, DMA und WUR eine Konstante von 0,1 addiert. Da auch für PPT Nullwerte auftraten, wurden diese ebenfalls durch 0,1 ersetzt. Anschließend erfolgte zur besseren Vergleichbarkeit der Rohwerte die z-Transformation nach folgender Formel: $z = [(Rohwert - Mittelwert_{database}) / SD_{database}]$. Als Referenzwerte („database“) dienten die von Rolke et al. ermittelten geschlechts- und altersgematchte-

ten Werte gesunder Probanden. Werte außerhalb des 95%-Konfidenzintervalls (-1,96 - 1,96) gelten als pathologisch, wobei negative Werte Minussymptome („loss of function“) und positive Werte Plusssymptome („gain of function“) anzeigen [144]. Die z-Transformation erfolgte über ein speziell hierfür entwickeltes Programm, das von Frau Dr. V. Dimova der neurologischen Universitätsklinik zur Verfügung gestellt wurde.

Bzgl. der QST-Ergebnisse wurden zunächst zur Überprüfung eines signifikanten Unterschieds der z-Werte vom Normbereich t-Tests für eine Stichprobe durchgeführt und dabei gegen den Testwert 0 bzw. für DMA gegen den Testwert -1 als Normwert geprüft. Hiernach folgte ein t-Test für unabhängige Stichproben zum Vergleich der z-Werte der betroffenen Test- und der nicht-betroffenen Kontrollseite.

Um die Auftretenshäufigkeiten von Plus- und Minussymptomatik besser beurteilen zu können, wurden die z-Werte in kategoriale Variablen umcodiert; ein z-Wert $< -1,96$ wurde als loss of function und ein z-Wert $> 1,96$ als gain of function definiert. Hiernach erfolgte die Berechnung der Häufigkeiten für Test- und Kontrollseite getrennt. Abschließend wurde mit Hilfe des Chi Quadrat-Tests für Unabhängigkeit geprüft, ob ein Zusammenhang zwischen untersuchter Extremität (Test- vs. Kontrollseite) und Verteilungsmuster von normal, gain und loss of function innerhalb jedes QST-Items besteht. Da für die Parameter CDT, WDT, TSL, CPT und WUR für einige Zellen eine erwartete Häufigkeit < 5 bestand, wurde zusätzlich ein Exakter Test durchgeführt.

Alle Analysen der QST-Ergebnisse erfolgten zunächst für die Gesamtkohorte und anschließend getrennt nach CRPS I und II. Darüber hinaus wurden die z-Werte mittels t-Test für unabhängige Stichproben auf signifikante Unterschiede zwischen den beiden Subtypen untersucht.

2.6.3. Regressionsanalysen

Um Einflussfaktoren, sogenannte Prädiktoren oder unabhängige Variablen, auf Schweregrad des CRPS und subjektive Beeinträchtigung durch die Erkrankung zu identifizieren, kamen multiple lineare Regressionsanalysen zum Einsatz. Die beiden genannten Outcome-Maße stellten dabei die abhängigen Variablen dar, als mögliche Einflussfaktoren, also Prädiktoren, wurden die Erkrankungsdauer, die Summenscores von NPSI,

BDI-II und STAIT sowie die z-Werte der QST-Parameter der Testseite eingeschlossen. Die univariaten Analysen erfolgten für beide Outcome-Parameter getrennt .

Für beide abhängige Variablen wurde dabei zunächst eine Regressionanalyse über die gesamte Stichprobe und in einem zweiten Schritt getrennt für die Subgruppen CRPS I und II durchgeführt. Aufgrund des explorativen Charakters der Analysen wurde ein schrittweises (step wise) Vorgehen gewählt mit einem Signifikanzniveau von $p \leq 0,05$.

Die statistischen Voraussetzungen für lineare Regressionsanalysen wurden überprüft: es zeigte sich keine Multikollinearität zwischen den Prädiktoren (alle Pearson-Korrelationen $< 0,9$; alle Toleranz-Werte $> 0,2$). Zudem wiesen die Residuen Normalverteilung, Homoskedastizität und Unabhängigkeit (Durbin-Watson-Test, $1 > d < 3$) auf, sodass die Voraussetzungen für die Durchführung der linearen Regressionsanalyse gegeben waren. Als potentielle Ausreißer wurden alle Fälle mit Abweichung > 3 SD in der jeweiligen Outcome-Variable definiert, deren Cook-Distanz zugleich einen Cutoff von 1 überschritt. Anhand dieser beiden Kriterien zeigten sich keine Ausreißer.

Die statistische Signifikanz der Modelle wurde via F-Statistik überprüft. Die Beurteilung der Anpassungsgüte der Modelle erfolgte anhand des multiplen Determinationskoeffizienten R^2 . Zusätzlich zu R^2 wird das „korrigierte R^2 “ berichtet, welches für die Anzahl an Prädiktoren im Modell kontrolliert ist und somit als Maß für die Generalisierbarkeit eines Modells dient.

3. Ergebnisse

3.1. Stichprobenbeschreibung

Relevante demografische und Schmerzcharakteristika für alle Patienten sowie getrennt für CRPS I und CRPS II sind in **Tab. 3** aufgeführt. Signifikante Unterschiede zwischen den CRPS-Typen zeigten sich hinsichtlich der neuropathischen Schmerzkomponente ($t(209) = -2,13$, $p = 0,03$), welche bei Patienten mit CRPS II stärker ausgeprägt war. Weibliche Studienteilnehmer waren in der Kohorte der CRPS I Patienten signifikant häufiger vertreten ($p = 0,04$).

	alle Pat. (n = 212)	CRPS I (n = 187)	CRPS II (n = 25)	p-Wert
weibl. Pat. [%]	77,3	79,6	60	0,04
Alter [Jahre]	51,1 ± 12,8 (18 - 91)	50,9 ± 13,0 (18 - 91)	52,8 ± 11,3 (23 - 72)	n.s.
CRPS Typ I [%]	88,2			
obere Extr. [%]	85,2	84,8	88,0	n.s.
Zeit seit Diagnosestellung [Jahre]	0,89 ± 1,91 (0 - 15,58)	0,85 ± 1,94 (0 - 15,58)	1,16 ± 1,67 (0 - 7)	n.s.
CRPS severity score	10,38 ± 2,96 (1 - 16)	10,36 ± 2,97 (2 - 16)	10,72 ± 2,87 (5 - 16)	n.s.
mittl. Schmerzstärke [NRS]	4,89 ± 2,25 (0 - 10)	4,90 ± 2,29 (0 - 10)	4,72 ± 1,84 (0 - 8)	n.s.
NPSI	0,37 ± 0,23 (0 - 1)	0,36 ± 0,23 (0 - 1)	0,46 ± 0,19 (0 - 0,77)	0,03
BDI-II	13,05 ± 11,07 (0 - 54)	13,35 ± 11,59 (0 - 54)	11,12 ± 6,30 (0 - 24)	n.s.
GCPS-Score	58,53 ± 21,16 (0 - 100)	58,80 ± 21,47 (0 - 100)	56,80 ± 19,40 (0 - 100)	n.s.

Tab. 3: Epidemiologische, klinische und psychometrische Charakteristika der Stichprobe. Angabe von MW ± SD (range). p zweiseitig CRPS I vs. II. NRS = nominale Ratingskala zur Beurteilung der Schmerzintensität zwischen 0 (kein Schmerz) und 10 (maximaler Schmerz). NPSI = neuropathic pain scale inventory, Fragebogen bzgl. Stärke der neuropathischen Symptomkomponente zwischen 0 und 1. BDI = beck depression inventory, Fragebogen zur Schweregradeinteilung depressiver Symptomatik zwischen 0 und 63. GCPS = graded chronic pain status, GCPS-Score als kombinierter Schmerz- und Behinderungsscore zwischen 0 und 100.

Wie aus **Tab. 3** ersichtlich überwogen Patienten weiblichen Geschlechts, mit Erkrankung der oberen Extremität sowie mit CRPS Typ I. Eingeschlossen wurden Patienten zwischen 18 und 91 Jahren (MW 51,09; SD 12,75), bei denen ein CRPS am Tag des Studieneinschlusses bis 15,58 Jahren zuvor (MW 0,89; SD 1,91) diagnostiziert worden war. Sowohl die mittlere Schmerzstärke der vergangenen Woche (NRS 0 - 10) als auch die Ausprägung der neuropathischen Symptomkomponente (NPSI 0,0 - 1,0) und die subjektive Beeinträchtigung (GCPS-Score 0 - 100) wiesen Extremwerte beider Skalenenden

auf, wobei die subjektive Beeinträchtigung im Mittel am stärksten ausgeprägt war. Auch das klinisch ausgerichtete Outcome CSS zeigte eine Streuung der Werte über die gesamte Skalenbreite von 1 - 16. Bei beiden psychologischen Fragebogenverfahren wurden obere Extremwerte hingegen nicht erreicht.

3.2. Analyse der QST-Daten mit Vergleich von Test- und Kontrollseite

3.2.1. Analyse der z-Werte

Mittels t-Test für eine Stichprobe konnte gezeigt werden, dass alle QST-Ergebnisse sowohl für Test- als auch Kontrollseite signifikant vom Normwert 0 (bzw. -1 für DMA) abweichen ($p < 0,03$) bis auf WUR der betroffenen Seite ($p = 0,65$) sowie CPT ($p = 0,3$) der gesunden Extremität. Wie in **Abb. 4** ersichtlich lagen die Mittelwerte der z-Werte jedoch allesamt im 95%-Konfidenzintervall der geschlechts- und dekadensadjustierten Normwerte und sind damit als nicht-pathologisch zu werten.

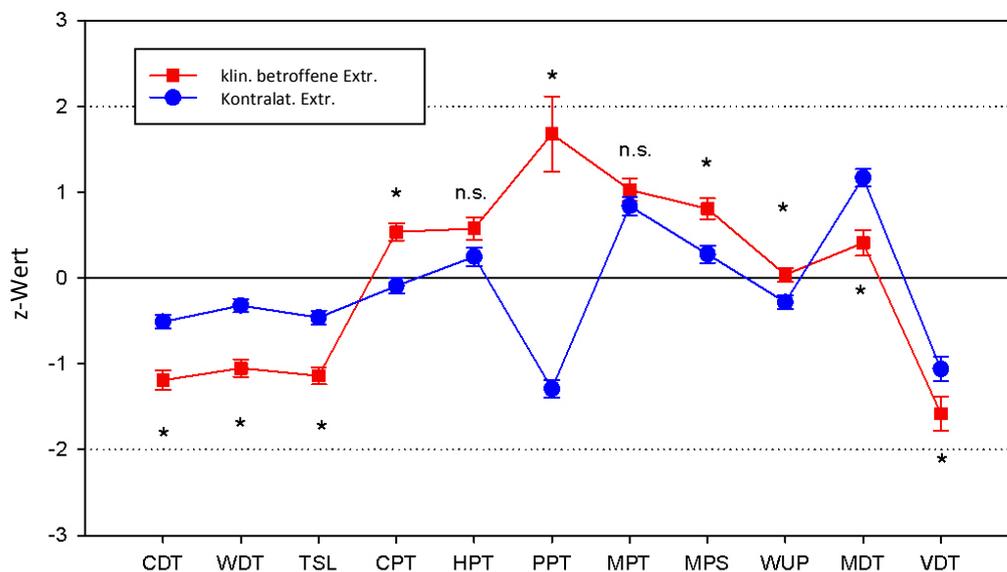


Abb. 4: QST-Profil von CRPS-Patienten: klinisch betroffene vs. kontralaterale Extremität; Gesamtkohorte, $n = 212$. Darstellung der Mittelwerte der z-Werte inkl. Standardabweichung, wobei ein negativer z-Wert mit einem loss of function, ein positiver mit einem gain of function einhergeht. Z-Transformation mittels Bezug auf alters- und geschlechtsadaptierte Normwerte ($z = [(Rohwert - Mittelwert_{database}) / SD_{database}]$); 95%-Konfidenzintervall $\pm 1,96$. Anschließend t-Test für unabhängige Stichproben; signifikante Seitendifferenzen ($p < 0,05$) sind mit * markiert.

CDT, cold detection threshold; WDT, warm detection threshold; TSL, thermal sensory limen; CPT, cold pain threshold; HPT, heat pain threshold; PPT, pressure pain threshold; MPT, mechanical pain threshold; MPS, mechanical pain sensory; WUP, wind up pain; MDT, mechanical detection threshold; VDT, vibration detection threshold.

Die größten Abweichungen von 0 traten bilateral für die Werte von VDT auf (MW_T - 1,58; MW_K -1,06), auf der Testseite allerdings noch von Werten der PPT übertroffen (MW 1,67). Eine nur minimale Differenz zu 0 war für beide Seiten bei WUR (MW_T 0,03; MW_K -0,28) festzustellen, auf der Kontrollseite zudem für CPT (MW -0,09). Insgesamt unterschieden sich die z-Werte der beiden untersuchten Seiten für alle QST-Parameter außer HPT und MPT signifikant. (Vgl. **Tab. 4**) Auch für das Auftreten von paradoxen Hitzeempfindungen (PHS) fanden sich keine signifikanten Seitendifferenzen. Den betragsmäßig größeren z-Wert und damit eine größere Abweichung vom Normwert wiesen dabei meist die Parameter der erkrankten Seite auf. Nur für MDT und WUR wichen die z-Werte der Kontrollseite deutlicher ab, wobei im Falle der WUR wie oben beschrieben beidseits nur äußerst geringe Abweichungen vorliegen.

Parameter	t	df	p-Wert
CDT	4,955	357,531	> 0,001
WDT	5,651	407,776	> 0,001
TSL	5,446	399,053	> 0,001
CPT	-4,792	414,477	> 0,001
MDT	4,307	367,882	> 0,001
MPS	-3,414	406,133	0,001
WUR	-2,771	394	0,006
VDT	2,152	374,518	0,032
PPT	-6,546	230,589	> 0,001

Tab. 4: Statistische Kennzahlen der QST-Parameter mit signifikanter Seitendifferenz von ipsi- und kontralateral; Gesamtkohorte, n=212. Durchführung eines t-Tests für unabhängige Stichproben. t = T-Wert, df = Freiheitsgrade. p zweiseitig.

Betrachtet man die Patienten mit CRPS I und II getrennt voneinander, fällt auf, dass signifikante Seitendifferenzen bei CRPS II seltener auftraten, was hauptsächlich durch die sehr unterschiedliche Gruppengröße bedingt sein wird. Nur die z-Werte der Tem-

peraturempfindungsschwellen sowie der PPT unterschieden sich wie in **Tab. und Abb. 5** dargestellt signifikant zwischen Test- und Kontrollseite.

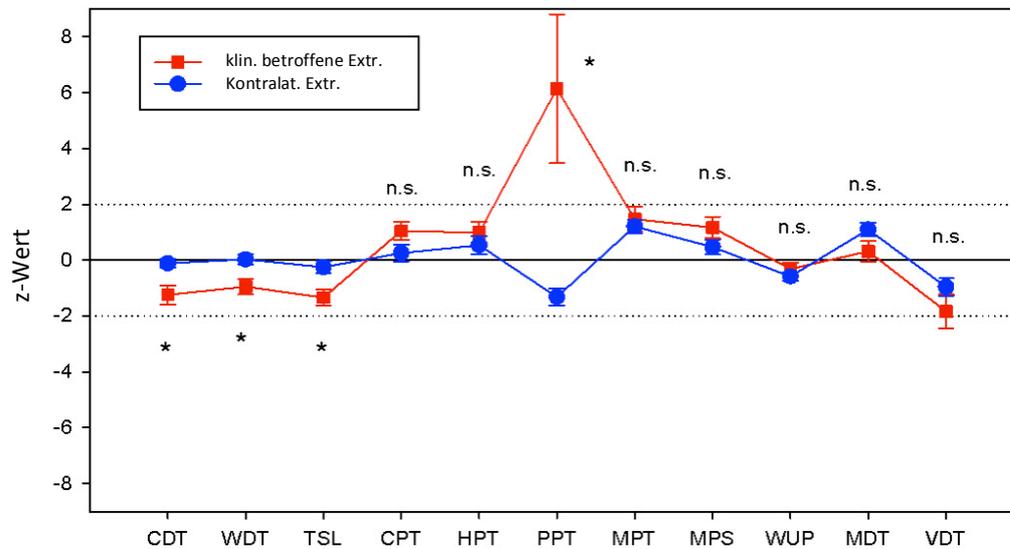


Abb. 5: QST-Profil von CRPS-II-Patienten: klinisch betroffene vs. kontralaterale Extremität; Pat. mit CRPS II, n = 25. Darstellung z-transformierter Mittelwerte, wobei ein negativer z-Wert gleichbedeutend mit Minussymptomatik, ein positiver mit Plusssymptomatik ist. Signifikante Seitendifferenzen ($p < 0,05$) sind mit * markiert. Für Details zu Statistik vgl. Abb. 4.

CDT, cold detection threshold; WDT, warm detection threshold; TSL, thermal sensory limen; CPT, cold pain threshold; HPT, heat pain threshold; PPT, pressure pain threshold; MPT, mechanical pain threshold; MPS, mechanical pain sensory; WUP, wind up pain; MDT, mechanical detection threshold; VDT, vibration detection threshold.

Parameter	t	df	p-Wert
CDT	3,07	33,111	0,004
WDT	2,904	41,183	0,006
TSL	3,068	48	0,004
PPT	-2,775	24,624	0,01

Tab. 5: Statistische Kennzahlen der QST-Parameter mit signifikanter Seitendifferenz von ipsi- und kontralateral; Patienten mit CRPS II, n = 25. Durchführung eines t-Tests für unabhängige Stichproben. t = T-Wert, df = Freiheitsgrade. p zweiseitig.

Patienten mit CRPS I, die den deutlich größeren Anteil dargestellten, wiesen dahingegen in fast allen QST-Parametern signifikante Unterschiede zwischen betroffener und nicht-betroffener Extremität auf, was in **Tab. und Abb. 6** abgelesen werden kann. Nur für MPT, VDT und PHS bestanden keine signifikanten Seitendifferenzen.

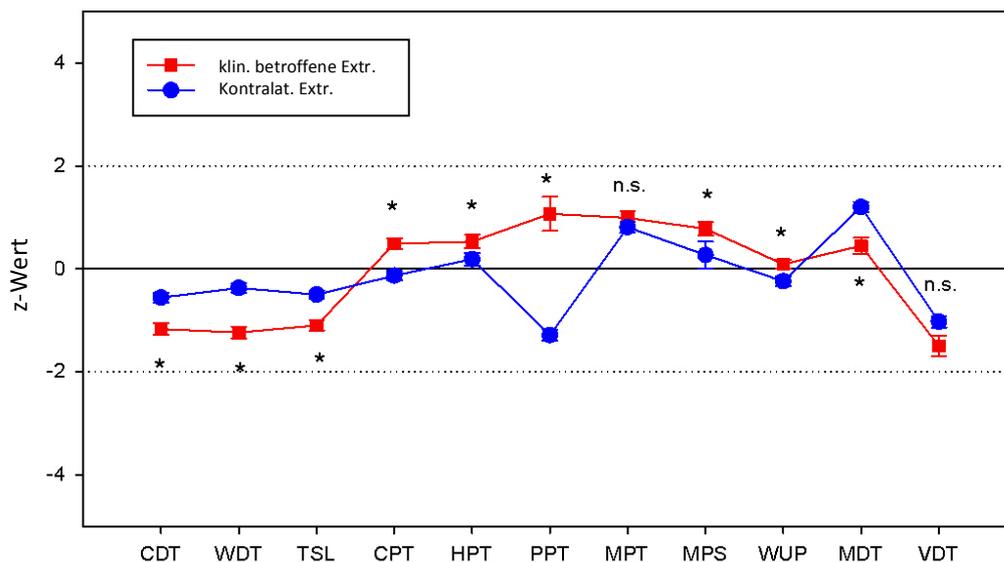


Abb. 6: QST-Profile von CRPS-I-Patienten: klinisch betroffene vs. kontralaterale Extremität; Pat. mit CRPS I, n = 187. Darstellung z-transformierter Mittelwerte, wobei ein negativer z-Wert gleichbedeutend mit Minussymptomatik, ein positiver mit Plussymptomatik ist. Signifikante Seitendifferenzen ($p < 0,05$) sind mit * markiert. Für Details zu Statistik vgl. Abb. 4.

CDT, cold detection threshold; WDT, warm detection threshold; TSL, thermal sensory limen; CPT, cold pain threshold; HPT, heat pain threshold; PPT, pressure pain threshold; MPT, mechanical pain threshold; MPS, mechanical pain sensory; WUP, wind up pain; MDT, mechanical detection threshold; VDT, vibration detection threshold.

Parameter	t	df	p-Wert
CDT	4,116	335,63	> 0,001
WDT	4,892	360,217	> 0,001
TSL	4,563	350,463	> 0,001
CPT	-4,49	363,542	> 0,001
HPT	-2,039	355,969	0,04
MDT	4,027	323,714	> 0,001
MPS	-3,108	360,026	0,002
WUR	-2,645	346	0,009
PPT	-6,779	222,157	> 0,001

Tab. 6: Statistische Kennzahlen der QST-Parameter mit signifikanter Seitendifferenz von ipsi- und kontralateral; Patienten mit CRPS I, n = 187. Durchführung eines t-Tests für unabhängige Stichproben. t = T-Wert, df = Freiheitsgrade. p zweiseitig.

Signifikante Unterschiede der z-Werte zwischen Patienten mit CRPS I bzw. II ergaben sich für die Testseite nicht; auf der Kontrollseite unterschieden sich beide Gruppen signifikant für den Parameter CDT voneinander ($t(42,322) = -2,643, p = 0,011$).

3.2.2. Auftretenshäufigkeit von normal, loss und gain of function

Neben Analyse der Mittelwerte der z-Werte erfolgte eine Betrachtung der Auftretenshäufigkeit von normaler sensibler Funktion bzw. loss und gain of function der einzelnen QST-Items. Hier zeigte sich, dass für jeden Parameter mehr als die Hälfte der Patienten beidseits Normwerte aufwies - auf der Testseite in geringerem Ausmaß als auf der Kontrollseite. Die wenigsten Pathologien fanden sich bei den ohnehin eher selten auftretenden Phänomenen WUR, DMA und PHS (82 - 95% Normwerte). Zusätzlich war auf der gesunden Seite die CPT nur selten pathologisch. Die größte Anzahl abnormer Werte lag bei den mechanischen Detektionsschwellen (MDT und VDT) sowie zwei der mechanischen Schmerzitems (PPT und MPT) vor (55 - 70% Normwerte). Unterscheidet man zwischen Über- und Unterfunktion der Nervenfasern, fällt auf, dass von einem Plusssymptomatik am häufigsten mechanische Items (MPT, MDT, MPS) und die thermischen Schmerzschwellen betroffen sind. Dies gilt für die erkrankte wie auch für die nicht-betroffene Extremität. Unterschiede zwischen beiden Seiten fanden sich allerdings in Bezug auf das Auftreten von Minussymptomatik. Während eine Hypästhesie für VDT, CDT und TSL bilateral in großer Anzahl beobachtet werden konnte, ist der am häufigsten von einem loss of function betroffene Parameter der Kontrollseite die PPT. Auf der Testseite dahingegen war eine Druckhyperalgesie in etwa doppelt so oft nachweisbar wie eine verminderte Wahrnehmung. Ein weiteres Item, bei dem sich das Verhältnis gain:loss im Seitenvergleich deutlich unterschied, war die MDT. Zwar zeigte sich beidseits eher eine Hyperästhesie, jedoch war diese Tendenz auf der Kontrollseite mit zirka 10:1 wesentlich deutlicher ausgeprägt als auf der Testseite (2:1). Eine Übersicht über die Auftretenshäufigkeiten von normaler, pathologisch gesteigerter und pathologisch verminderter sensibler Funktion liefert **Abb. 7**.

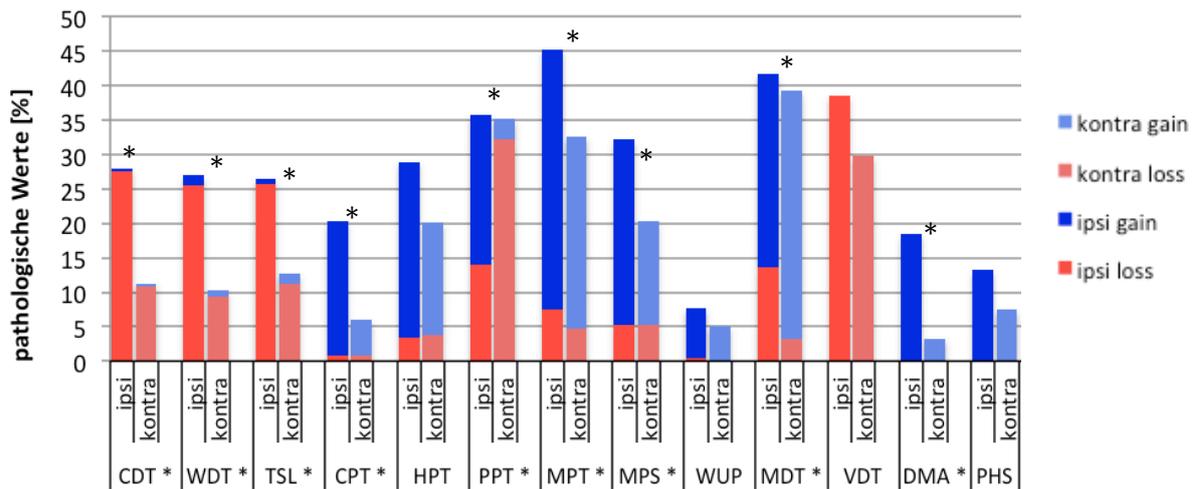


Abb. 7: Häufigkeit von pathologischer Plus-/ Minussymptomatik bei CRPS-Patienten im Seitenvgl.; Gesamtkohorte, n = 212. Gegenüberstellung der einzelnen QST-Items der klinisch betroffenen, ipsilateralen und kontralateralen Extremität mit Durchführung eines Chi Quadrat-Tests für Unabhängigkeit. Annahme eines loss of function bei z-Wert < -1,96, gain of function bei z-Wert > 1,96. Signifikante Unterschiede ($p \leq 0,05$) des Verteilungsmusters sind mit * gekennzeichnet. CDT, cold detection threshold; WDT, warm detection threshold; TSL, thermal sensory limen; CPT, cold pain threshold; HPT, heat pain threshold; PPT, pressure pain threshold; MPT, mechanical pain threshold; MPS, mechanical pain sensory; WUP, wind up pain; MDT, mechanical detection threshold; VDT, vibration detection threshold.

Mittels Chi-Quadrat-Test bzw. Exakten Tests konnte für einen Großteil der QST-Parameter (außer PHS, HPT, WUR, VDT) ein signifikanter Zusammenhang zwischen Untersuchungsareal und Häufigkeit von gain, loss und normal function gezeigt werden. Folglich bestand für diese Items zwischen Test- und Kontrollseite ein signifikanter Unterschied bezüglich der Verteilungsmuster gain-loss-normal function.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass für thermische Reize beidseits eine Hypästhesie für nicht-schmerzhafte Stimuli (loss of function der Parameter WDT, CDT und TSL) in Kombination mit einer Hyperalgesie bei der Schmerzschwellenbestimmung (gain of function der Items HPT, CPT) bestand. Für mechanische Reize wurde sowohl loss als auch gain of function beobachtet.

Analysiert man das Kollektiv getrennt nach Patienten mit CRPS I und II, zeigte sich, dass signifikante Seitendifferenzen in der Subgruppe der CRPS I-Patienten für die selben QST-Parameter nachweisbar sind wie in der Gesamtstichprobe (vgl. **Abb. 8**).

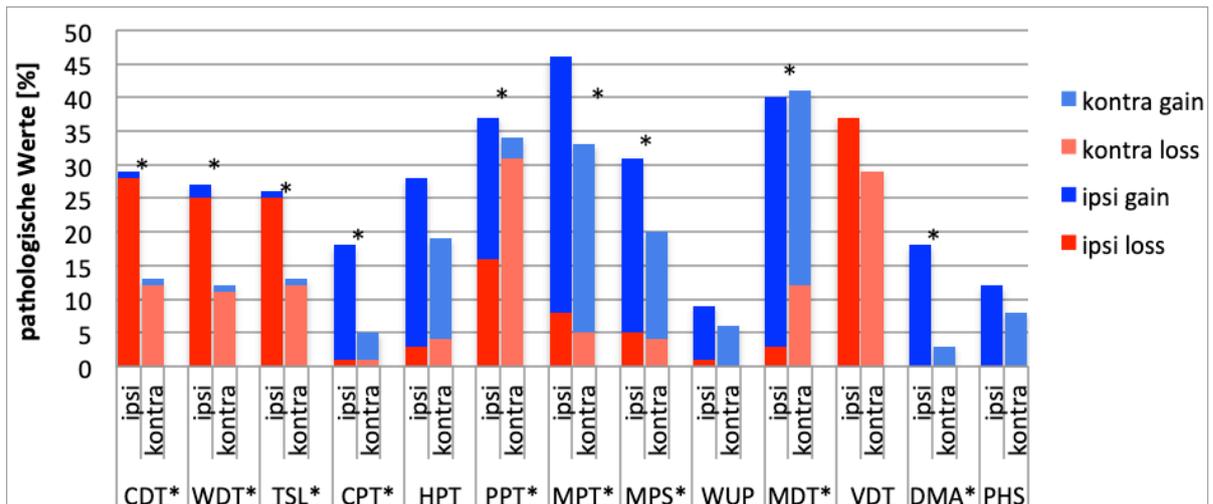


Abb. 8: Häufigkeit von pathologischer Plus-/ Minussymptomatik bei CRPS-I-Patienten im Seitenvgl.; Pat. mit CRPS I, n = 187. Darstellung der betroffenen und kontralateralen Extremität für jedes QST-Item. Details bzgl. Statistik vgl. Abb. 7. Signifikante Unterschiede ($p \leq 0,05$) des Verteilungsmusters sind mit * gekennzeichnet. CDT, cold detection threshold; WDT, warm detection threshold; TSL, thermal sensory limen; CPT, cold pain threshold; HPT, heat pain threshold; PPT, pressure pain threshold; MPT, mechanical pain threshold; MPS, mechanical pain sensory; WUP, wind up pain; MDT, mechanical detection threshold; VDT, vibration detection threshold.

Im Gegensatz dazu unterschieden sich gesunde und betroffene Extremität von Patienten mit CRPS II bezüglich der Verteilungsmuster von gain-loss-normal function nur in den Parametern CDT, WDT und PPT signifikant voneinander wie in **Abb. 9** dargestellt.

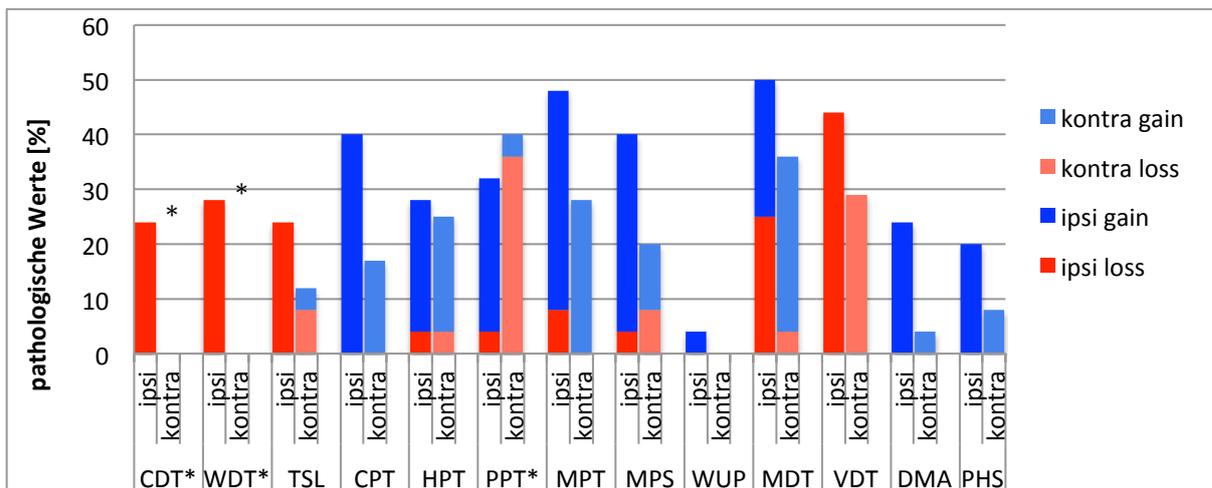


Abb. 9: Häufigkeit von pathologischer Plus-/ Minussymptomatik bei CRPS-II-Patienten im Seitenvgl.; Pat. mit CRPS II, n = 25. Darstellung der betroffenen und kontralateralen Extremität für jedes QST-Item. Details bzgl. Statistik vgl. Abb. 7. Signifikante Unterschiede ($p \leq 0,05$) des Verteilungsmusters sind mit * gekennzeichnet. CDT, cold detection threshold; WDT, warm detection threshold; TSL, thermal sensory limen; CPT, cold pain threshold; HPT, heat pain threshold; PPT, pressure pain threshold; MPT, mechanical pain threshold; MPS, mechanical pain sensory; WUP, wind up pain; MDT, mechanical detection threshold; VDT, vibration detection threshold.

Abb. 10 zeigt die Auftretenshäufigkeiten normaler, gesteigerter und verminderter sensibler Funktion der einzelnen QST-Items von Patienten mit CRPS I und II. Ein signifikanter Unterschied der Testseiten bestand nur für CPT ($p = 0,035$), wobei Patienten mit CRPS II häufiger von einer pathologisch gesteigerten Empfindung von Kälteschmerzreizen betroffen sind. Auf der Kontrollseite ließen sich keine signifikanten Unterschiede feststellen.

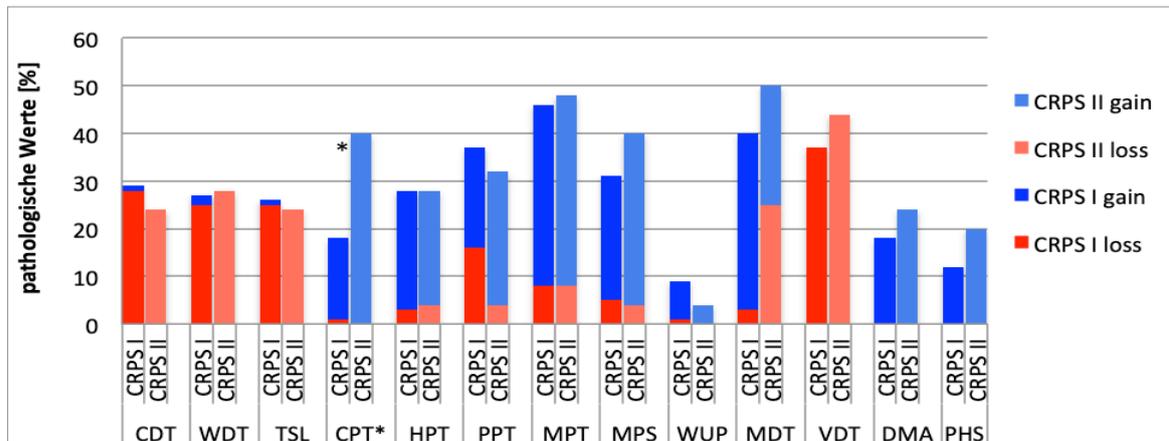


Abb. 10: Häufigkeit von pathologischer Plus-/ Minussymptomatik Im Vgl. von CRPS I zu CRPS II; Gegenüberstellung der einzelnen QST-Items von Pat. mit CRPS I ($n = 187$) und II ($n = 25$) mit Durchführung eines Chi Quadrat-Tests für Unabhängigkeit. Annahme eines loss of function bei z -Wert $< -1,96$, gain of function bei z -Wert $> 1,96$. Signifikante Unterschiede ($p \leq 0,05$) des Verteilungsmusters sind mit * gekennzeichnet. CDT, cold detection threshold; WDT, warm detection threshold; TSL, thermal sensory limen; CPT, cold pain threshold; HPT, heat pain threshold; PPT, pressure pain threshold; MPT, mechanical pain threshold; MPS, mechanical pain sensory; WUP, wind up pain; MDT, mechanical detection threshold; VDT, vibration detection threshold.

3.3. Ergebnisse der Regressionsanalysen

Nach der Darstellung der QST-Profile wurde mittels multipler linearer Regression untersucht, ob einzelne Parameter ggf. in Kombination mit psychometrischen Daten eine Vorhersage des objektiven und/oder subjektiven Gesundheitszustands bezogen auf das CRPS erlauben. Als mögliche Prädiktoren gingen hierbei neben den QST-Parametern die Summenscores des NPSI, BDI-II und STAIT sowie die Erkrankungsdauer in die Berechnung ein.

3.3.1. Outcome CRPS severity score

Als erste abhängige Variable diente der CRPS severity scores als objektives Maß der Krankheitsschwere, dessen Streuung zu 14% durch die Prädiktoren NPSI und MPS erklärt wurde. Dies stellt nach Cohen eine moderate Varianzaufklärung dar (korrigiertes $R^2 = 0,14$, $F(2,176) = 7,663$, $p < 0,001$).

Das größte standardisierte Beta-Gewicht und damit den größten Anteil der Varianzaufklärung lieferte wie in **Tab. 7** ersichtlich die neuropathische Symptomatik erhoben mittels NPSI, wobei mit steigendem NPSI auch der CSS zunimmt. Einen nur minimal geringeren Betrag trug die mechanische Schmerzsensitivität bei. Auch in diesem Fall besteht eine positive Korrelation, sodass eine Zunahme der MPS im Sinne eines gain of function zu einem höheren CRPS-Schweregrad führt.

	Beta	Standardfehler	stand. Beta	t-Wert	p-Wert
NPSI	3,2	0,96	3.3.2. 0,24	3,34	3.3.3. 0,001
MPS	0,40	0,13	3.3.4. 0,22	3.3.5. 0,10	3.3.6. 0,002

Tab. 7: Prädiktoren für den CRPS severity score (CSS); Gesamtkohorte, n = 212. Durchführung einer stepwise multiplen linearen Regressionsanalyse mit CSS als abhängiger Variable. Angabe des Regressionskoeffizienten Beta inkl. Standardfehler sowie des standardisierten Koeffizienten Beta. Signifikanztestung der Koeffizienten mittels t-Test mit Signifikanzniveau $p \leq 0,05$.

In einem zweiten Schritt wurde die Regressionsanalyse für die Kohorte der Patienten mit CRPS Typ I bzw. II getrennt durchgeführt.

CRPS Typ I

In der Stichprobe der CRPS I-Patienten klärten die Variablen NPSI, MPS, WDT und PPT 15% der Varianz des CSS auf (korrigiertes $R^2 = 0,15$, $F(4,149) = 7,555$, $p < 0,001$).

Neben den Prädiktoren, die bereits in der Gesamtstichprobe einen signifikanten Beitrag zur Varianzaufklärung lieferten, trugen bei Patienten mit CRPS Typ I mit ähnlich großem Beta-Gewicht auch die Wärmedetektionsschwelle sowie die Druckschmerzschwelle bei (vgl. **Tab. 8**). Es fanden sich ebenfalls positive Zusammenhänge zwischen Regressor und abhängiger Variable, d.h. größere z-Werte der QST-Parameter sind mit

einer Zunahme des CSS assoziiert. Im Falle der Druckschmerzschwelle besagt dies, dass eine höhere Druckhyperalgesie zu höheren Werten beim CSS führt. Da die z-Werte der WDT dahingegen einen negativen Mittelwert aufweisen, bedeutet das, dass bei abnehmender Wärmehypästhesie ein größerer Schweregrad resultiert.

	Beta	Standardfehler	stand. Beta	t-Wert	p-Wert
NPSI	2,69	1,05	3.3.7. 0,20	2,56	3.3.8. 0,012
MPS	0,30	0,15	3.3.9. 0,16	1,99	3.3.10. 0,048
WDT	0,37	0,17	3.3.11. 0,17	2,21	3.3.12. 0,029
PPT	0,13	0,06	3.3.13. 0,16	2,04	3.3.14. 0,043

Tab. 8: Prädiktoren für den CRPS severity score; Patienten mit CRPS I, n = 187. Durchführung einer stepwise multiplen linearen Regressionsanalyse mit CSS als abhängiger Variable. Angabe des Regressionskoeffizienten Beta inkl. Standardfehler sowie des standardisierten Koeffizienten Beta. Signifikanztestung der Koeffizienten mittels t-Test mit Signifikanzniveau $p \leq 0,05$.

CRPS Typ II

Bei der Varianzaufklärung des CSS in der Kohorte der Patienten mit CRPS II hatte nur der NPSI einen signifikanten Anteil und führte zu einer Aufklärung von 13% (korrigiertes $R^2 = 0,13$, $F(1,23) = 4,708$, $p = 0,041$). **Tab. 9** kann entnommen werden, dass hierbei wie auch in der Kohorte der CRPS I-Patienten ein positiver Zusammenhang besteht.

	Beta	Standardfehler	stand. Beta	t-Wert	p-Wert
NPSI	6,15	2,84	3.3.15. 0,41	2,17	3.3.16. 0,041

Tab. 9: Prädiktoren für den CRPS severity score; Patienten mit CRPS II, n = 25. Durchführung einer stepwise multiplen linearen Regressionsanalyse mit CSS als abhängiger Variable. Angabe des Regressionskoeffizienten Beta inkl. Standardfehler sowie des standardisierten Koeffizienten Beta. Signifikanztestung der Koeffizienten mittels t-Test mit Signifikanzniveau $p \leq 0,05$.

3.3.17. Outcome GCPS-Score

Als zweites wurde eine Regressionsanalyse mit der abhängigen Variable GCPS-Score als Maß der subjektiven Beeinträchtigung durch Schmerz und Behinderung durchgeführt. Über die gesamte Kohorte betrachtet erklärten NPSI, STAIT, Zeit nach Diagnosestel-

lung, MPT und WDT 47% der Varianz des GCPS-Scores (korrigiertes $R^2 = 0,47$, $F(5,174) = 33,076$, $p < 0,001$), was nach Cohen einer hohen Varianzaufklärung entspricht.

Wie aus den standardisierten Beta-Gewichten in **Tab. 10** ersichtlich, trug auch für dieses Outcome die neuropathische Beschwerdekompone mit Abstand am meisten zur Varianzaufklärung bei. Den nächstgrößten Beitrag lieferte der STAIT, also das allgemeine Ängstlichkeitsniveau der Patienten. Die Zeitspanne (in Jahren), die seit der Diagnosestellung vergangen ist, die mechanische Schmerzschwelle sowie die Wärmedetektionsschwelle spielten eine deutlich geringere Rolle.

	Beta	Standardfehler	stand. Beta	t-Wert	p-Wert
NPSI	48,52	5,59	3.3.18. 0,52	8,68	< 0,001
STAIT	0,42	0,1	3.3.19. 0,24	3,97	< 0,001
Zeit seit D.	-1,91	0,59	-0,18	-3,25	3.3.20. 0,00 1
MPT	2,05	0,68	3.3.21. 0,17	3,02	3.3.22. 0,00 3
WDT	-1,75	0,87	-0,11	-2,02	3.3.23. 0,04 4

Tab. 10: Prädiktoren für den GCPS-score; Gesamtkohorte, $n = 212$. Durchführung einer stepwise multiplen linearen Regressionsanalyse mit GCPS-Score als abhängiger Variable. Angabe des Regressionskoeffizienten Beta inkl. Standardfehler sowie des standardisierten Koeffizienten Beta. Signifikanztestung der Koeffizienten mittels t-Test mit Signifikanzniveau $p \leq 0,05$.

Zu beachten ist hierbei, dass die Zeitspanne seit Diagnose und WDT negative Regressionskoeffizienten aufweisen. Je mehr Zeit also seit der Diagnosestellung vergangen ist, desto geringer ist der GCPS-Score und damit die subjektive Beeinträchtigung und Schmerzintensität. Genauso gilt, dass mit höherem z-Wert der WDT der GCPS-Score abnimmt. Bei der Interpretation ist zu bedenken, dass der MW der WDT negativ ist, ein höherer z-Wert also ein weniger pathologisches Ergebnis darstellt. Umgekehrt verhält es sich bei Betrachtung der MPT. Hier ist der MW > 0 , eine Zunahme des Wertes ist somit mit einem ausgeprägteren Plussymptomatik verbunden und führt passend dazu zu einer Zunahme von Schmerz und Behinderung. Auch ein höheres Angstniveau und

eine stärkere Ausprägung neuropathischer Symptome sind mit einem höheren GCPS-Score vergesellschaftet.

CRPS Typ I

Betrachtet man nur die CRPS I-Erkrankten, trugen die gleichen Variablen wie bei der Gesamtstichprobe (NPSI, STAIT, Zeit nach Diagnosestellung, MPT und WDT) zur Varianzaufklärung bei und erklärten 50% (korrigiertes $R^2 = 0,50$, $F(5,149) = 31,594$, $p < 0,001$). Auch die in **Tab. 11** standardisierten Beta-Gewichte und damit der Beitrag der einzelnen Regressoren ähneln stark denen der Gesamtkohorte.

	Beta	Standardfehler	stand. Beta	t-Wert	p-Wert
NPSI	50,18	6,07	3.3.24. 0,53	8,27	< 0,001
STAIT	0,42	0,12	3.3.25. 0,23	3,62	< 0,001
Zeit seit D.	-1,89	0,61	-0,18	-3,08	3.3.26. 0,002
MPT	2,09	0,77	3.3.27. 0,16	2,73	3.3.28. 0,007
WDT	-2,10	0,93	-0,13	-2,27	3.3.29. 0,025

Tab. 11: Prädiktoren für den GCPS-score; Patienten mit CRPS I, $n = 187$. Durchführung einer stepwise multiplen linearen Regressionsanalyse mit GCPS-Score als abhängiger Variable. Angabe des Regressionskoeffizienten Beta inkl. Standardfehler sowie des standardisierten Koeffizienten Beta. Signifikanztestung der Koeffizienten mittels t-Test mit Signifikanzniveau $p \leq 0,05$.

CRPS Typ II

41% der Streuung des GCPS-Scores bei Patienten mit CRPS II wurden durch nur zwei Prädiktoren, NPSI und MPS aufgeklärt (korrigiertes $R^2 = 0,41$, $F(2,22) = 9,234$, $p = 0,001$). Der Grad der subjektiven Beeinträchtigung durch die Erkrankung konnte in der CRPS II-Kohorte zu ähnlich großen Teilen durch die Intensität der neuropathischen Symptomatik und die mechanische Schmerzintensität erklärt werden. Bei beiden Variablen ist wie in **Tab. 12** dargestellt eine Größenzunahme mit Steigerung des GCPS-Scores verbunden.

Variable	Beta	Standardfehler	stand. Beta	t-Wert	p-Wert
NPSI	49,91	16,01	3.3.30. 0,49	3,12	3.3.31. 0,005
MPS	3,99	1,56	3.3.32. 0,40	2,55	3.3.33. 0,018

Tab. 12: Prädiktoren für den GCPS-score; Patienten mit CRPS II, n = 25. Durchführung einer stepwise multiplen linearen Regressionsanalyse mit GCPS-Score als abhängiger Variable. Angabe des Regressionskoeffizienten Beta inkl. Standardfehler sowie des standardisierten Koeffizienten Beta. Signifikanztestung der Koeffizienten mittels t-Test mit Signifikanzniveau $p \leq 0,05$.

4. Diskussion

Ein spezifisches QST-Profil für Patienten mit CRPS zeigte sich wie in bisherigen Untersuchungen nicht. Insgesamt ergaben sich keine signifikant vom Normwert abweichenden Durchschnittswerte, pathologische Plus- oder Minussymptomatik war über alle Parameter hinweg nur für < 50% der Patienten nachweisbar. Tendenziell zeichnete sich relativ konsistent eine Hypästhesie für nicht-nozizeptive thermische Reize und eine Hyperalgesie für nozizeptive thermische und mechanische Stimuli, insbesondere eine Druckhyperalgesie, ab, während sich für mechanische nicht-nozizeptive Reize kein einheitliches Bild ergab. Die Veränderungen traten überwiegend mit ipsilateraler Betonung auf, signifikante Unterschiede zwischen Patienten mit CRPS I und II bestanden außer einer vermehrt auftretenden Kältehyperalgesie bei letzterem nicht.

Als Prädiktoren für Krankheitsschwere (gemessen am CSS) und schmerzbedingte Behinderung (gemessen am GCPS-Score) eigneten sich die QST-Parameter nur wenig. Bei beiden CRPS-Typen und Outcomevariablen stellte die neuropathische Symptomkomponente ermittelt durch den NPSI den stärksten Prädiktor dar, zumeist ergänzt durch eine Hyperalgesie für Nadelstichreize. Bei CRPS-I-Patienten war außerdem eine Zunahme der Druckhyperalgesie mit einem höheren CSS verbunden. Weitere Einflussfaktoren auf den GCPS-Score stellten für die Gesamtkohorte und Patienten mit CRPS I die Zeit seit Diagnosestellung, das allgemeine Ängstlichkeitsniveau sowie die Wärmedetektionsschwelle dar.

4.1. Klinisch-epidemiologische und psychometrische Charakteristika sowie QST-Profile von CRPS-Patienten

4.1.1. Klinisch-epidemiologische und psychometrische Charakteristika

Wie bereits aus zahlreichen Studien bekannt konnte auch für unsere Kohorte gezeigt werden, dass das CRPS hauptsächlich eine Erkrankung von Frauen im mittleren Erwachsenenalter darstellt und überwiegend die obere Extremität betrifft. Das Geschlechterverhältnis beträgt in exakter Übereinstimmung mit der Arbeit von de Mos et al. 3,3:1 zu Gunsten des weiblichen Geschlechts [102]. Eine ähnliche Verteilung wurde auch in weiteren Studien ermittelt [101, 103]. Bislang noch nicht beschrieben ist der signifikante Unterschied des prozentualen Frauenanteils zwischen CRPS I und II, wobei die Dominanz des weiblichen Geschlechts beim Typ II geringer ausfällt. Das durchschnittliche Alter der Patienten bei Studieneinschluss lag mit 51 Jahren ebenfalls im Einklang mit der Literatur [101, 103]. Bei Ott et al. bestand wie auch in unserer Arbeit mit 88% ein deutliches Überwiegen von Patienten mit CPRS Typ I; die Dominanz der oberen Extremität fiel in unserer Studienpopulation mit 85% im Vergleich zur Kohorte von Ott et al. noch gravierender aus.

Die Schmerzstärke auf einer numerischen Ratingskala von 0 - 10 wurde vergleichbar um 5 Punkte angegeben [103]. Wie anhand der Definition von CRPS Typ I und II zu vermuten war, bestand ein signifikanter Unterschied in der Ausprägung der neuropathischen Symptomatik gemessen mittels NPSI. Patienten mit nachgewiesener Nervenläsion und damit einem CRPS II wiesen im Durchschnitt höhere Werte auf. Im Vergleich zu Patienten mit stattgehabter Fraktur, aber ohne Entwicklung eines CRPS war die neuropathische Symptomatik deutlich ausgeprägter [159]. Überraschenderweise lagen die Ergebnisse der CRPS-Patienten mit durchschnittlich 0,37 sogar über denen der Studienpopulation mit neuropathischen Schmerzen von Sommer et al. von 0,33 [130]. Möglicherweise ist dies auf eine intensivere antineuropathische Therapie der Neuropathie-Patienten zurückzuführen, sodass zum Zeitpunkt der Erhebung bereits eine gute Symptomkontrolle vorlag. In jedem Fall aber unterstreicht dieses Ergebnis die Relevanz neuropathischer Beschwerden beim CRPS, die dementsprechend auch routinemäßig erhoben werden sollten. Bereits in der aktualisierten Leitlinie implementiert ist

die Empfehlung einer Therapie mit Antineuropathika bei entsprechenden Symptomen [1].

Die durchschnittliche Höhe der Ängstlichkeit lag in der untersuchten Patientengruppe mit 42 Punkten im STAIT vergleichbar hoch wie in einer früheren, kleinen Stichprobe von CRPS-Patienten [34]. Eine Untersuchung von über 400 Patienten mit verschiedenen chronischen Schmerzerkrankungen ergab mit durchschnittlich 44 Punkten ebenfalls ein ähnliches Bild [133]. Patienten mit regelrechter Frakturheilung, aber oftmals persistierenden leichten Schmerzen erzielten deutlich niedrigere Werte [159]. Auch ältere (> 65 Jahre) Patienten mit akuten, postoperativen Schmerzen kamen lediglich auf 30 Punkte, sodass ein Zusammenhang zwischen chronischer Schmerzerkrankung und erhöhter Ängstlichkeit zu vermuten ist [160]. Allerdings wurde in einer gesunden Kontrollpopulation eine negative Korrelation von STAIT und Alter festgestellt, sodass die Differenz zumindest teilweise auch altersbedingt sein könnte [161]. Der Grenzbefund einer leichten Depression mit einem BDI von 13 Punkten stimmt mit dem Ergebnis von Dilek et al. überein [34]. Von anderen Autoren wurden noch höhere Mittelwerte erhoben [126]. Ähnlich wie beim STAIT wurden in der Kohorte der Frakturkontrollen auch bzgl. des BDI signifikant niedrigere Scores erreicht [159]. Wie eingangs beschrieben gehören psychische Auffälligkeiten also durchaus zum Bild eines CRPS gehörig und sollten entsprechend erfasst werden, wenngleich sie keine notwendige Voraussetzung oder spezifisches Symptom darstellen.

4.1.2. QST-Profil von CRPS-Patienten

Zunächst muss noch einmal betont werden, dass die Mittelwerte der z-Werte der einzelnen Items allesamt innerhalb von zwei Standardabweichungen lagen und somit nicht als pathologisch gelten. Dies steht im Einklang mit bisherigen Studien, in denen lediglich die PPT als pathologisch veränderter QST-Parameter identifiziert werden konnte, während alle übrigen Werte innerhalb des 95%-Konfidenzintervalls lagen [20, 119, 120]. Bei Auswertung der Daten nach der Häufigkeit des Auftretens von Plus- und Minussymptomatik aus, ergaben sich in $\leq 50\%$ abnorme Werte. In der Kohorte von Gierthmühlen et al. wiesen die Parameter PPT und MDT dahingegen in knapp über der Hälfte der Fälle pathologische Abweichungen auf. Allerdings wurden in deren Arbeit im

Gegensatz zu unserer Studie auch abnorme Seitendifferenzen berücksichtigt [20]. Dies erfolgte unter der Hypothese, dass beim CRPS nicht nur die initial betroffene Seite, sondern im Verlauf durch zentrale Mechanismen in manchen Fällen ebenfalls die kontralaterale Seite befallen ist. Übereinstimmend mit der Literatur konnte nämlich für die meisten QST-Parameter gezeigt werden, dass gleichsinnige Veränderungen in geringerer Ausprägung auch an der „nicht-betroffenen“ Extremität nachweisbar sind [119]. Ausnahme bildet lediglich die Druckschmerzschwelle, die ipsilateral herabgesetzt ist, kontralateral dahingegen erhöht ist.

Für alle CRPS-Patienten zusammengefasst betrachtet ergaben sich negative z-Werte, gleichbedeutend mit einer herabgesetzten Empfindlichkeit, für CDT, WDT, TSL und VDT, sodass von einer Tendenz zur Hypästhesie für thermische nicht-nozizeptive Reize und einer Pallhypästhesie gesprochen werden kann. Für die WUR wurde ein Mittelwert nahe 0 ermittelt, was einen Normalbefund darstellt. Alle übrigen Parameter wiesen einen positiven z-Wert im Sinne einer gesteigerten Wahrnehmung auf. Folglich bestand tendenziell eine Hyperästhesie für mechanische nicht-nozizeptive (MDT) Reize sowie eine Hyperalgesie sowohl für thermische (CPT, HPT) als auch mechanische (MPS, MPT, PPT) Schmerzreize. Im Wesentlichen stimmt dieser Befund mit früheren Untersuchungen überein. Ausnahme bildet die mechanische Hyperästhesie, die bislang nicht beschrieben wurde. Vielmehr lag in o.g. Untersuchungen von CRPS-Patienten mittels QST jeweils eine mechanische Hypästhesie vor [20, 119, 120]. Vergleicht man jedoch ipsi- und kontralaterale Extremität, fällt auf, dass ipsilateral ein niedrigerer Mittelwert und damit eine geringere Hyperästhesie vorliegt. Möglicherweise stimmt der von der DFNS ermittelte Normwert nicht mit dem des vorliegenden Patientenkollektivs überein, sodass die kontralateral vermeintlich deutlicher ausgeprägte Hyperästhesie als Normalbefund anzusehen ist. Folglich läge damit auf der erkrankten Seite eine Hypästhesie vor. Eine weitere Abweichung der aktuellen zu bisherigen Arbeiten besteht in der WUR, für die von Enax-Krumova et al. eine Hyperästhesie ermittelt wurde [120]. Da dies jedoch auch in den beiden anderen, deutlich größere Patientenkollektive umfassenden Untersuchungen nicht bestätigt werden konnte, ist dies mutmaßlich auf die geringe Fallzahl von $n = 24$ zurückzuführen [20].

Ein diffizileres Bild als durch bloße Betrachtung der z-Werte entsteht durch Einbezug der Auftretenshäufigkeit von Plus- und Minussymptomatik im Sinne einer Abweichung um mehr als zwei Standardabweichungen vom Normwert. Hier spiegelte sich die eben beschriebene Hypästhesie für nicht-nozizeptive und Hyperalgesie für nozizeptive Stimuli insbesondere für thermische Reize deutlich wider. So finden sich für CDT, WDT und TSL neben Normbefunden fast ausschließlich Werte, die ein loss of function kennzeichnen, während für CPT und - wenn auch in geringerem Ausmaß - HPT vorwiegend gain of function auftrat. Ein ähnliches Verteilungsmuster konnten auch Gierthmühlen et al. feststellen, wenngleich dort die Tendenz zur Plussymptomatik bei nozizeptiven thermischen Reizen weniger deutlich ausfiel [20]. Für die mechanischen Items ergab sich ein heterogeneres Bild; während übereinstimmend mit früheren Studien für Vibrationsreize ein reines loss of function bestand, waren für die WUR – ebenfalls im Einklang mit bisheriger Literatur - allenfalls vereinzelte pathologische Werte nachweisbar [20]. Die übrigen Parameter wiesen ein gemischtes Verteilungsmuster mit gleichzeitigem Auftreten von Plus- und Minussymptomatik auf. Auffällig im Vergleich zu den Ergebnissen von Gierthmühlen et al. war ähnlich wie bei Betrachtung der z-Werte die MDT, die in unserer Untersuchung mehr Werte mit gain als loss of function aufweist, wohingegen Gierthmühlen et al. bedeutend mehr loss of function fanden. Darüber hinaus ergab sich eine Divergenz beider Kohorten bezüglich der PPT; obwohl in beiden Fällen ein positiver z-Wert zu verzeichnen war, liegt das Verhältnis von gain:loss of function in unserer Patientengruppe bei etwa 3:2, wogegen bei Gierthmühlen et al. nur einzelne Werte mit loss of function auftraten [20].

Vergleich der CRPS-Typen

In die meisten der bisherigen Untersuchungen wurden nur Patienten mit CRPS Typ I eingeschlossen, die den Großteil der Patienten ausmachen. Lediglich Gierthmühlen et al. stellten einen Vergleich beider Subtypen an, wobei hinsichtlich der z-Werte nur für die MDT ein signifikanter Unterschied gezeigt werden konnte. In der Gruppe der Patienten mit CRPS Typ II bestand hierbei eine deutlicher ausgeprägte Hypästhesie für mechanische Stimuli. Allerdings lag auch dieser z-Wert innerhalb von zwei Stan-

dardabweichungen, sodass nicht von einem pathologischen loss of function gesprochen werden kann [20]. In unserer Untersuchung konnte dieser Befund nicht bestätigt werden; es bestanden keinerlei signifikante Unterschiede zwischen den z-Werten der beiden Subtypen. Ein signifikanter Unterschied konnte jedoch nachgewiesen werden für das Verteilungsmuster von loss und gain of function der CPT, wobei eine pathologisch erniedrigte Kälteschmerzschwelle im Sinne einer Minussymptomatik bei CRPS II-Patienten häufiger auftrat. Auch für die übrigen nozizeptiven Stimuli lässt sich die Tendenz erkennen, dass bei Patienten mit CRPS II häufiger eine pathologisch gesteigerte Sensibilität gegenüber Schmerzreizen vorliegt. Umgekehrt verhält es sich bei nicht-nozizeptiven Items; hier ist bei CRPS II-Patienten eine Plussymptomatik vergleichsweise seltener bzw. tritt für thermische Stimuli und Vibrationsreize überhaupt nicht auf, wohingegen eine Minussymptomatik bzgl. mechanischer Reize häufiger zu beobachten war. Dies könnte als Ausdruck der Nervenläsion beim CRPS II gesehen werden, die zum einen das taktile Empfinden vermindert und zum anderen durch Auslösung neuropathischer Schmerzen auch die Sensibilität gegenüber nozizeptiven Stimuli verstärkt. Dass die neuropathische Beschwerdekomponekte beim Subtyp CRPS II eine größere Rolle spielt, wird durch den signifikant höheren Score im NPSI untermauert. Insgesamt muss allerdings festgehalten werden, dass nur geringe Unterschiede der QST-Profile beider CRPS-Typen bestehen, wobei aufgrund der sehr unterschiedlichen Gruppengröße die Aussagekraft unserer Untersuchung eingeschränkt ist.

4.1.3. Einzelne QST-Parameter

Nach der globalen Betrachtung der gesamten QST-Profile soll nun noch genauer auf einzelne QST-Parameter und deren Bedeutung bei CRPS-Patienten eingegangen werden.

Thermische Detektionsschwellen (CDT, WDT und TSL)

Sowohl bei Auswertung der z-Werte der thermischen Detektionsschwellen als auch der Auftretenshäufigkeit von loss und gain of function ergab sich das Bild einer thermischen Hypästhesie der ipsi- im Vergleich zur kontralateralen Seite. Es zeigte sich ein signifikant niedrigerer z-Wert sowie ein häufigerer Nachweis von loss of function an der betroffenen Extremität, wenngleich auch an der nicht-betroffenen Extremität Ver-

änderungen vorlagen. Dies konnte bereits in der Vergangenheit mehrfach in dieser Form nachgewiesen werden. Als anatomisches Korrelat für thermische, nicht-nozizeptive Reize gelten small fibers, also wenig/ unmyelinisierte A δ - und C-Fasern, sodass durch diesen Befund die Hypothese der small fiber Neuropathie als weiteren Faktor in der Pathophysiologie des CRPS gestützt wird [20, 119, 124]. Schon 2006 stellten Oaklander et al. eine small fiber-Pathologie beim Großteil der untersuchten CRPS-Patienten fest - jedoch lediglich in Hautbiopsien der erkrankten Extremität [162]. Kürzlich wurde hingegen von einer anderen Arbeitsgruppe gezeigt, dass eine Reduktion der small fiber-Dichte in gleichem Ausmaß auch kontralateral nachweisbar ist [163]. Da beide Untersuchungen mit nur geringen Fallzahlen stattfanden, ist denkbar, dass sowohl Patienten mit fokaler Degeneration von A δ - und C-Fasern als auch welche mit generalisiertem small fiber-Verlust existieren. Zu dieser Vermutung wiederum würde die Tatsache, dass in unserer Untersuchung zwar bilateral ein loss of function für thermische Detektionsschwellen gefunden wurde, aber kontralateral in signifikant geringerer Anzahl, gut passen.

DMA und WUR

Eine mechanische Allodynie, die man aufgrund der bereits erläuterten ausgeprägten neuropathischen Komponente des CRPS erwarten würde, findet sich insgesamt in weniger als 20% der Patienten. Hierbei ist die erkrankte Seite signifikant häufiger betroffen, was im Einklang mit den Ergebnissen bisheriger Studien ist [119, 124]. Die Häufigkeit lag bei anderen Untersuchungen etwas höher, um 25%, wobei eine Abnahme mit zunehmender Krankheitsdauer gezeigt wurde [20, 123]. Auffällig war bei Reimer et al. die große Diskrepanz zwischen Anzahl der Patienten, die anamnestisch von einer Allodynie berichteten und Anzahl derer, bei denen dies klinisch tatsächlich nachgewiesen werden konnte [123]. Möglicherweise ist die Allodynie also ein Symptom, das nur intermittierend auftritt und deshalb dem Nachweis mittels QST entgehen kann.

Überraschend war weiterhin das seltene Auftreten eines pathologischen wind up-Phänomens, das durch zentrale Mechanismen zu einer andauernden Schmerzverstärkung führt, was als ein Faktor bei neuropathischen Schmerzkrankungen angesehen

wird. Die hier untersuchten Patienten zeigten nur in ca. 7% pathologische Werte; auch signifikante Seitendifferenzen waren nicht nachweisbar. In früheren Untersuchungen konnte eine gesteigerte WUR doppelt so häufig bzw. gar beim Großteil der Patienten festgestellt werden [20, 164].

PPT

Übereinstimmend mit anderen Untersuchungen konnte die PPT als der am stärksten pathologisch veränderte Parameter identifiziert werden [20, 119]. Divergierende Ergebnisse wurden bzgl. des Verteilungsmusters der Druckhyperalgesie berichtet. Während dieses Phänomen in unserer Studie ebenso wie bei Eberle et al. lediglich ipsilateral nachgewiesen werden konnte, wird von anderen Autoren von einer Ausbreitung nach kontralateral, auf die ipsilaterale nicht-betroffene Extremität und sogar fazial berichtet [119, 124, 165]. Hilfreich scheint die Bestimmung der PPT auch in Abgrenzung eines CRPS zum Schmerzsyndrom bei peripherer Nervenläsion, das nicht mit einer herabgesetzten Druckschmerzschwelle einhergeht [20]. Dies ist bei Betrachtung des pathophysiologischen Konzeptes zur Entstehung von Druckhyperalgesie durchaus schlüssig. Vermutet wird eine Hypersensibilisierung und vermehrte Rekrutierung normalerweise stummer C-Fasern bzw. entsprechender Nozizeptoren, welche nicht Teil größerer peripherer Nerven sind [116]. Da dadurch jedoch nicht die bisweilen auftretende Generalisierung erklärbar ist, werden zusätzliche zentral gesteuerte Sensibilisierungsvorgänge diskutiert [122].

Im Rahmen einer adäquaten Therapie des CRPS scheint auch die verminderte PPT therapeutisch beeinflussbar zu sein [120]. Die Relevanz dieser Überlegungen wird insbesondere deutlich, wenn man die Korrelation von Druckhyperalgesie mit reduzierten motorischen Fähigkeiten und höherem Schmerzniveau bedenkt [121, 166].

MPT und MPS

Im Gegensatz zur Hyperalgesie auf stumpfe Reize spielen bei der persistierenden Hyperalgesie auf punktuelle, spitze Stimuli weniger lokale, sondern vornehmlich Prozesse der zentralen Sensibilisierung eine Rolle [152]. Unter dieser Annahme müssten sich

Veränderungen der Schmerzschwelle und -sensitivität für Nadelstichreize bilateral in ähnlichem Maße nachweisen lassen, was im untersuchten Kollektiv zumindest für die MPT zutrifft. Dass für die MPS hingegen signifikante Seitendifferenzen bestehen, lässt sich evtl. durch die zeitliche Komponente erklären. Erst durch persistierende Erregung der peripheren Nozizeptoren durch anhaltenden Schmerz treten zentrale Sensibilisierungsvorgänge ein, sodass erst im Krankheitsverlauf eine Ausbreitung auf die Gegenseite nachweisbar ist [123].

4.2. Outcome-Messung bei CRPS-Patienten

In der Vergangenheit wurden in Studien zur Quantifizierung des Outcomes bei CRPS-Patienten laut Grieve et al. 68 unterschiedliche fragenbogenbasierte und klinische Parameter herangezogen [167]. Um zukünftig eine bessere Vergleichbarkeit zu ermöglichen, wurde in einem Expertenkonsensus – auch unter Einbeziehung von betroffenen Patienten – ein Kerndatensatz von diversen Scores erarbeitet. Dieser soll alle relevanten Dimensionen abfragen und enthält Fragebögen bzgl. Schmerzstärke, Schwere der Erkrankung, Partizipation und Funktionsfähigkeit, emotionale Funktion, Katastrophisieren, Selbstwirksamkeit und Einschätzung der Veränderung seitens des Patienten [168]. Da unsere Untersuchung allerdings bereits vor der oben genannten Publikation startete, konnten hier nicht alle Parameter beachtet werden. Die Bestimmung der Schmerzstärke erfolgte ebenso wie die Partizipations- und Funktionsfähigkeit im Rahmen des GCPS-Scores. Um einen möglichst globalen Outcome-Parameter zu schaffen, wurden beide Aspekte allerdings in einem Gesamtscore vereint. Darüber hinaus wurde als Maß für die Schwere der Erkrankung in Übereinstimmung mit o.g. Publikation der CSS erhoben. Die in einer Patientenbefragung als entscheidend für eine Remission angesehene Parameter, Schmerzfreiheit sowie Wiederaufnahme der Alltagstätigkeiten und Partizipation, sind folglich in unserer Arbeit berücksichtigt [136]. Mögliche psychische Auffälligkeiten wurden mittels BDI-II und STAIT untersucht. Da diese jedoch eher als Begleitphänomene des CRPS denn als Ergebnis der Erkrankung gewertet wurden, gingen sie als Prädiktoren, nicht als abhängige Variable in die Regressionsanalyse mit ein. Generell ist bei fragebogengestützten Verfahren natürlich zu bedenken, dass nur eine Momentaufnahme stattfindet. Zudem ist es möglich, dass Patienten durch Gefühle der

sozialen Erwünschtheit oder potentiellen sekundären Krankheitsgewinn beeinflusst sind. Diese Problematik ließe sich auch durch strukturierte Interviews nicht umgehen, die zugleich einen zeitlichen Mehraufwand für Untersuchung und Patient bedeuteten. In Anbetracht der einfachen Auswertbarkeit, unkomplizierten Integration in den Untersuchungsablauf und guten Validität erschien uns deshalb die Datenerhebung mittels Fragebögen am geeignetsten. Zusätzlich wurde als objektiveres Maß der CSS in die Analyse einbezogen.

4.3. Diskussion der Regressionsanalysen

Regressionsanalysen sollen Faktoren identifizieren (sog. unabhängige oder Einflussvariablen), die eine Prognose über die Größe einer bestimmten abhängigen bzw. Zielvariablen zulassen. Aussagen über Kausalitäten sind damit allerdings nicht zu treffen. Als Zielvariablen, also als Outcome, für welches mögliche Einflussfaktoren gefunden werden sollten, wurden wie bereits erläutert der CSS und der neu entwickelte GCPS-Score gewählt. Somit ging sowohl ein objektiv erhebbarer, gut validierter Outcomeparameter als auch die von den Patienten selbst als relevant erachtete schmerzbedingte Funktionseinschränkung in die Analyse ein.

4.3.1. Prädiktoren des CSS

Bei der Interpretation der Prädiktoren für die Höhe des CSS lohnt zunächst auch eine Betrachtung der Variablen, die keinen signifikanten Anteil an der Varianzaufklärung des Scores haben. So scheint sowohl ein Großteil der QST-Parameter als auch die Dauer der Erkrankung keine Rolle in Bezug auf den Schweregrad des CRPS zu spielen. Letzteres steht gut im Einklang mit der klinischen Erfahrung, dass es bei manchen Patienten nach einem akuten Krankheitsbeginn zu einer fast vollständigen Remission der Symptomatik kommt, wohingegen andere Patienten unter einem chronischen Verlauf mit schwersten trophischen und motorischen Veränderungen erleiden. Wenig überraschend war, dass psychologische Faktoren, für die bislang kein Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit der Entstehung eines CRPS nachgewiesen werden konnte, den nach objektiven Maßstäben bestimmten Schweregrad der Erkrankung ebenfalls nicht vorher-

sagen können [29, 30]. Eine Korrelation des CSS mit der Ausprägung der Ängstlichkeit oder Depression bei CRPS-Patienten konnte von Bean et al. ebenfalls nicht gezeigt werden [137].

Obwohl der CSS kein Messinstrument für Schmerzintensität bei CRPS-Erkrankten darstellt, sondern explizit den gesamten Symptomkomplex abbilden soll, waren in der untersuchten Gesamtkohorte zwei hauptsächlich schmerz-assoziierte Variablen, nämlich NPSI und MPS, signifikante Prädiktoren. Direkt (anamnestisch anhaltender Schmerz, anamnestisch und klinisch Hyperalgesie und klinisch Allodynie) und auch indirekt (schmerzbedingte motorische Einschränkung) geht „Schmerz“ jedoch durchaus als relevanter Parameter in den CSS mit ein. Dennoch steht unser Ergebnis scheinbar im Gegensatz zu den Ergebnissen von Jeon et al., welche keine Korrelation zwischen der Höhe des CSS und der Schmerzstärke von CRPS-Patienten (ermittelt an Hand einer visuellen Analogskala) nachweisen konnten [169]. Hierbei muss allerdings beachtet werden, dass in unserer Arbeit nicht „Schmerz“ als globaler Faktor, sondern verschiedene Facetten des Symptoms „Schmerz“ analysiert wurden. Ähnlich stellten sich die Ergebnisse bei Bean et al. dar; eine Korrelation zwischen Schmerz mittels numerischer Ratingskala erfasst und CSS bestand nicht. Wurde jedoch die Schmerzstärke mit Hilfe des Short-form McGill Pain Questionnaire bestimmt, bestand eine schwache Korrelation mit dem CRPS-Schweregrad [137]. Der McGill Schmerzfragebogen enthält u.a. auch Items zu neuropathischen Symptomen, welche sich ja auch in der vorliegenden Arbeit in Form des NPSI als signifikanter Prädiktor des CSS erwiesen haben. Denkt man nun an das einleitend dargelegte pathophysiologische Konzept des CRPS zurück, finden sich an mehreren Stellen die für neuropathischen Schmerz erforderlichen Veränderungen des schmerzverarbeitenden Systems; zum einen in Form einer pathologischen Nozizeptorfunktion im Rahmen der sympatho-afferenten Koppelung und zum anderen im Hinblick auf Alteration der zentralen nozi-affektiven Zentren. Beide Pathologien können nicht nur eine Schmerzsymptomatik bedingen, sondern auch zu sudo- und vasomotorischen bzw. sensiblen und motorischen Veränderungen führen, Faktoren, die in Berechnung des CSS eingehen. Insgesamt ist somit eine Prädiktion des CSS anhand der Ausprägung der neuropathischen Symptomkomponente schlüssig.

Die zweite Variable, welche zur Varianzaufklärung des CSS beiträgt, ist die MPS, also die Schmerzsensitivität für Nadelreize. Diese bildet eher die akute, nozizeptorvermittelte Schmerzkomponente ab, sodass insgesamt von einer Kombination verschiedener Schmerzarten auszugehen ist, welche zumindest den Schweregrad bei Betrachtung aller CRPS-Patienten zu ähnlich großen Teilen erklären.

Analysiert man nämlich Patienten mit CRPS Typ I und II getrennt, ergeben sich unterschiedliche Prädiktoren für den CSS. Während bei Typ I-Patienten neben NPSI und MPS zusätzlich noch die Druckschmerzschwelle (PPT) sowie Wärmedetektionsschwelle (WDT) einen signifikanten Beitrag zur Varianzaufklärung liefern, stellt bei Typ II-Patienten der NPSI den einzigen Prädiktor dar. Dies deutet auf ein Überwiegen der neuropathischen Komponente hin, sodass durch Hinzunahme anderer schmerzassoziierter Variablen keine Verbesserung des statistischen Modells erreicht werden kann. Da ein CRPS Typ II gerade dadurch charakterisiert ist, dass eine Nervenläsion in der betroffenen Körperregion nachgewiesen werden kann, erscheint dieses Ergebnis logisch. Auch der signifikant höhere NPSI-Wert in der CRPS Typ II Subgruppe im Vergleich zur CRPS I Kohorte bei gleichem allgemeinen Schmerzniveau (NRS) untermauert diese Hypothese.

4.3.2. Prädiktoren für Schmerz und Behinderung

In der Literatur finden sich bereits einige Studien, die eine Korrelation unterschiedlichster Faktoren mit der Schmerzstärke und subjektiven Beeinträchtigung von CRPS-Patienten untersucht haben. So konnte eine Assoziation der Copingstrategie mit der Schmerzstärke, der Alltagsaktivität und der Stimmung gezeigt werden [170, 171]. Darüber hinaus wurde eine Korrelation von Fatigue mit der subjektiven Funktionsfähigkeit von Patienten mit CRPS nachgewiesen [172]. Geertzen et al. berechneten ein Regressionsmodell, in welchem mittels der Prädiktoren „Schmerz“ und „Kraft beim Faustschluss“ 50% der Varianz der empfundenen Beeinträchtigung bei Alltagsaktivitäten erklärbar waren, wobei Schmerz den wichtigsten Faktor darstellte [173]. Obwohl diese Studie sowohl hinsichtlich der Population als auch hinsichtlich des gemessenen Outcomes nicht ganz vergleichbar ist mit unserer Arbeit, in welcher ein Kombinationsscore aus Schmerz und subjektiver Behinderung untersucht wurde, ist doch eine Parallele

erkennbar. Als wichtigster Prädiktor erwies sich nämlich die neuropathische Symptomkomponente, welche größtenteils durch Schmerzen charakterisiert ist. Auch die Arbeitsgruppe um Bean ermittelte Schmerz als einen der signifikanten Prädiktoren für den Grad der Behinderung. Außerdem trugen das Ausmaß der Bewegungseinschränkung sowie die Ausprägung einer depressiven Symptomatik zur Varianzaufklärung bei [137]. In einer früheren Studie konnte ebenfalls eine Assoziation von Depression mit Schmerz und Behinderung gezeigt werden. Zudem waren genannte Variablen mit allgemeiner Ängstlichkeit und schmerzbezogener Angst korreliert [28]. Dass Angst eine wichtige Rolle für die subjektive Beeinträchtigung zu spielen scheint, konnte in einer weiteren, prospektiv angelegten Untersuchung bestätigt werden [35]. Auch in unserer Studie stellte der Score im STAIT, welcher das allgemeine Ängstlichkeitsniveau angibt, den zweitstärksten Prädiktor für den GCPS-Score dar. Im Gegensatz dazu erwies sich der Summenscore des BDI nicht als signifikant für die Varianzaufklärung von Schmerz und Behinderung, was auf die relativ hohe Korrelation von STAIT und BDI zurückzuführen sein könnte, sodass letztlich nur eine der Variablen Signifikanz erreicht hat. In Anbetracht des zuvor erläuterten pathophysiologischen Konzepts des CRPS scheint es durchaus schlüssig, dass Angst sich als signifikanter Prädiktor erwiesen hat. Hirnareale, die mit Verarbeitung von Emotionen - insbesondere Angst - und Schmerz in Verbindung gebracht werden, weisen nämlich bei CRPS-Patienten sowohl strukturelle als auch funktionelle Alterationen auf. Für das Cingulum konnte zum einen eine Substanzatrophie und zum anderen eine verminderte Konnektivität mit anderen Hirnarealen nachgewiesen werden, wobei letzteres direkt mit einem erhöhten Schmerzniveau assoziiert war [67]. In einer gesunden Kontrollpopulation bestand sogar eine direkte Korrelation von höherem Score im STAIT und reduzierter Aktivität des anterioren cingulären Cortex während eines Versuchs zur Angst-Extinktion. Eine erhöhte Ängstlichkeit führte also zu einer gewissen Resistenz gegenüber Extinktionsversuchen [174]. Angewandt auf Patienten mit CRPS könnte dies bedeuten, dass durch den STAIT Veränderungen des noziaffektiven Systems erfasst werden können, welche wiederum die Extinktion zuvor erlernten Angst-Vermeidungsverhaltens erschweren und damit zu einem schlechteren funktionellen Outcome führen. Wenngleich die Rolle psychischer

Faktoren bei der Entstehung eines CRPS weiterhin umstritten ist, kann diese Analyse zumindest als weiterer Beleg dienen für die wichtige Rolle psychischer Faktoren für das subjektive Outcome der Patienten. Auch für andere Schmerzerkrankungen konnte eine signifikante Assoziation des Gesamtscores im STAIT mit der Höhe der Schmerzen gezeigt werden [133, 175]. Eventuell ließe sich dieses Erkenntnis auch therapeutisch nutzen, indem ein Screening CRPS-Erkrankter auf ein erhöhtes Angstniveau durchgeführt wird und auffällige Patienten früher und flächendeckender neben medikamentöser und physiotherapeutischer auch psychotherapeutische Therapien erhalten. In einer prospektiven Studie mit chronischen Schmerzpatienten, bei denen ebenfalls Angst ein starker Prädiktor für die Schmerzstärke war, konnten Zanini et al. eine signifikante Verbesserung von Angst und Depression aber auch von Schmerzen und Funktionseinschränkung nach Durchführung einer psychotherapeutischen Intervention nachweisen [176].

Weitere Prädiktoren sind die Zeitdauer, die seit der Diagnosestellung vergangen ist, die mechanische Schmerzschwelle (MPT) und die Wärmedetektionsschwelle (WDT). Zwischen Dauer und GCPS-Score besteht dabei ein umgekehrter Zusammenhang, d.h. eine längere Erkrankungsdauer geht mit einem niedrigerem Schmerz- und Behinderungsniveau einher. Analog dazu wiesen van Velzen et al. eine negative Korrelation zwischen Krankheitsdauer und Schmerzstärke sowie Funktionsbeeinträchtigung nach [177]. Dies mag im ersten Moment paradox erscheinen, eine mögliche Erklärung für diesen Zusammenhang könnte zum einen der im Laufe der Zeit verbesserte Umgang mit der Erkrankung und möglichen Funktionseinschränkungen sein, zum anderen das Einsetzen des Therapieeffektes. Bezüglich einer möglichen Assoziation von QST-Parametern mit Schmerzstärke oder Funktionseinschränkung gibt es bislang keine Literatur. Ein größerer z-Wert und damit eine Zunahme der Plussymptomatik im Sinne einer herabgesetzten mechanischen Schmerzschwelle führt erwartungsgemäß zu einem höheren GCPS-Score. Ebenso ist eine erhöhte Wärmedetektionsschwelle, welche durch einen negativeren z-Wert gekennzeichnet ist, mit einer stärkeren Schmerzempfindung und subjektiven Beeinträchtigung verbunden. Das schlechtere Outcome lässt sich hierbei nur schwer direkt mit der gesteigerten WDT in Verbindung bringen, vielmehr könnte

die WDT als indirekter Hinweis auf eine Störung der C-Fasern interpretiert werden [178].

Ähnlich wie bei der Berechnung von Prädiktoren für den CSS sind auch hier Unterschiede zwischen Patienten mit CRPS I bzw. II nachweisbar, wobei – ebenfalls analog zum CSS – die neuropathische Schmerzkomponente die größte Rolle spielt. Die übrigen Variablen, die für die Gesamtkohorte wie auch für CRPS I-Patienten signifikant zur Varianzaufklärung beitragen, haben in der CRPS II-Subgruppe keinen Effekt. Ob dies an der im vorigen Abschnitt bereits erwähnten stark ausgeprägten neuropathischen Symptomatik oder an der deutlich kleineren Gruppengröße, welche statistisch signifikante Ergebnisse erschwert, liegt, kann nur gemutmaßt werden.

4.4. QST – ein objektives Untersuchungsverfahren?

Nachdem die Idee, die Funktion der dünn-myelinisierten Nervenfasern durch verschiedene sensorische Tests quantifizierbar zu machen, aufgekommen ist, wurde wiederholt die Forderung nach Standardisierung der Methoden gestellt. Um eine bessere Vergleichbarkeit der Ergebnisse zu gewährleisten, sollten die Untersuchungsmodalitäten, deren Reihenfolge, das nötige Equipment, die Untersuchungsräumlichkeiten sowie die Patientenanweisungen weitgehend vereinheitlicht werden. Zudem sollte jedes QST-Labor eigene Referenzwerte erheben [179, 180]. Der DFNS hat dieser Forderung mit seinem standardisierten QST-Protokoll inklusive detaillierter Handlungsanweisung für den Untersucher und Möglichkeit der Zertifizierung des QST-Labors zumindest teilweise Rechnung getragen [181]. Es wurden zwar auch dekadens- und geschlechtsadjustierte Referenzwerte herausgegeben, im Zuge dessen allerdings noch einmal die Notwendigkeit laborinterner Normwerte betont [112].

Ein weiterer kritischer Aspekt der QST ist die Methode der Schwellenwertbestimmung. Grundsätzlich bestehen hierfür zwei Möglichkeiten – „method of limits“ und „method of levels“ [145]. Beide Verfahren kommen bei der QST nach DFNS zum Einsatz und weisen unterschiedliche Stärken und Schwächen auf. Bei der method of limits, die bei den thermalen Schwellenwertbestimmungen angewandt wird, ändert sich die Reizintensität stetig bis zur Schwelle, zu der dann noch die Reaktionszeit bis zum Knopfdruck

des Probanden zugerechnet werden muss. Folglich werden die eigentlichen Schwellenwerte durch die Reaktionszeit verfälscht. Da hierbei jedoch von einem systematischen Fehler auszugehen ist, wird dieser Fakt als klinisch weitgehend unbedeutend gewertet [182]. Im Hinblick auf das Patientengut der vorliegenden Arbeit ist allerdings zu bedenken, dass CRPS-Patienten nicht selten in ihren motorischen Fähigkeiten eingeschränkt sind. Dies könnte zu einer überproportionalen Zunahme der Reaktionszeit bei Untersuchung der kontralateralen Hand führen. Diese Problematik entfällt bei der method of levels wie sie zur Ermittlung der mechanischen Detektions- und Schmerzschwelle eingesetzt wird. Schwellenwerte werden dabei durch verschiedene Stimuli mit vorher festgelegter Intensität als Mittelwert gerade über- bzw. unterschwelliger Werte errechnet. Nachteilig an dieser Methode ist der deutlich größere Zeitaufwand, der eine längere Aufmerksamkeitsspanne und Konzentration der Probanden erfordert. Dafür ist das unabhängig von der Reaktionszeit [182]. Generell ist der Einfluss psychologischer und persönlichkeitsassoziierter Faktoren der Probanden wie Motivation, Ängstlichkeit, Einstellung zu Schmerzen in die Bewertung mit einzubeziehen, ohne dass allerdings eine mathematische Quantifizierung dieser Phänomene möglich ist [180]. Nichtsdestotrotz konnten Geber et al. in einer multizentrischen Studie gute Reliabilitätswerte für QST belegen. Dabei lag die Test-Retest-Reliabilität für die erkrankte Extremität bei $r = 0,86$, die Inter-observer-Reliabilität bei $r = 0,83$, sodass die QST trotz der genannten Einschränkungen als valides Messinstrument zu werten ist [183]. Insgesamt ist durch Zertifizierung und Standardisierung also eine weitgehend objektive Stimuluspräsentation erreichbar, die Antwort ist jedoch von der Kooperation des Probanden abhängig und verbleibt damit subjektiv.

4.5. Klinische Einordnung der QST-Werte

Bei der Interpretation der QST-Ergebnisse muss bedacht werden, dass die genaue anatomische Lokalisation einer Läsion dadurch nicht möglich ist, da stets das gesamte schmerz- bzw. reizverarbeitende System vom Rezeptor über auf- und absteigende Bahnen bis zu entsprechenden Hirnarealen untersucht wird [182]. Darüber hinaus sollten die Ergebnisse stets als gesamtes somatosensorisches Profil im klinischen Kontext

betrachtet werden. Dennoch bleibt die Einordnung singulärer Werte schwierig, da ein Vergleich mit Normdaten aufgrund deren weiten Spannbreite oftmals wenig aussagekräftig bleibt. Insbesondere die Referenzwerte der Temperaturschmerzschwellen weisen eine hohe natürliche Streuung auf - für Frauen < 40 Jahren gelten beispielsweise Kälteschmerzschwellen zwischen 0 °C und 31 °C als normal [178]. Mechanische und thermische Detektionsschwellen zeigen hingegen eine geringere Variabilität [179]. Auch eine Gegenüberstellung von ipsi- und kontralateral erhobenen Messwerten ist problematisch. Zum einen fehlen bislang Angaben zu Grenzwerten klinisch bedeutsamer Seitendifferenzen [178]. Zum anderen können krankheitsbedingt beide Extremitäten eine veränderte Sensibilität aufweisen.

Zudem erfolgt bei der QST nur die Testung eines begrenzten Areal der erkrankten Extremität, welches nicht zwangsläufig repräsentativ sein muss. Deshalb kann eine eingehende neurologische Untersuchung dadurch nicht ersetzt werden, die QST ist im klinischen Kontext lediglich als zusätzliches Instrument, v.a. zur Feststellung einer small fiber Neuropathie zu sehen [178].

Unproblematischer ist der Einsatz zu Forschungszwecken zu sehen, sodass ein zunehmender Einsatz in der Schmerzforschung zu verzeichnen ist. Unter anderem wurden sensorische Phänomene verschiedener Schmerzsyndrome verglichen oder der Einfluss einzelner QST-Parameter auf ein Therapieansprechen untersucht [20, 184]. Auch zur detaillierteren Charakterisierung der Sensibilitätsstörungen von Patienten mit unterschiedlichen Schmerzerkrankungen - wie es auch in der vorliegenden Arbeit erfolgt ist - wurde die quantitativ sensorische Testung bereits eingesetzt [20, 117].

4.6. Limitationen der Studie

Neben den beschriebenen Einschränkungen der Untersuchungsmethode QST unterliegt unsere Arbeit wie alle empirischen Studien einigen Limitationen.

Zum einen können im Rahmen einer Querschnittsstudie zwar Hinweise auf Risikofaktoren oder Prädiktoren gewonnen, jedoch keine kausalen Zusammenhänge nachgewiesen werden. Insbesondere hinsichtlich möglicher psychologischer Auffälligkeiten von CRPS-Patienten bleiben Ursache und Wirkung unklar. Durch die Patientenrekrutierung

an zwei universitären CRPS-Zentren kann außerdem ein gewisser Selektionsbias nicht verleugnet werden, da unkomplizierte Fälle mit nur geringer Symptomatik vermutlich unterrepräsentiert sind. Darüber hinaus divergieren die Gruppengrößen (CRPS Typ I- Typ II) stark. Das untersuchte Patientengut stellt sich insgesamt sehr heterogen bezüglich Krankheitsdauer und bisheriger Therapie dar, was für sich genommen bereits Unterschiede in der klinischen Präsentation zu erklären vermag. Gleiches gilt für psychologische Faktoren, auf die in unterschiedlichem Maße durch psychotherapeutische oder pharmakologische Therapie Einfluss genommen wurde.

Überdies muss berücksichtigt werden, dass eine Medikation inklusive Qualität der Analgesie zum Zeitpunkt der QST deren Ergebnisse beeinflussen kann. Mögliche methodische Einschränkungen der Untersuchung an sich wurden bereits ausführlich diskutiert. Obwohl alle QST-Untersucher an beiden beteiligten Zentren angewiesen waren, sich strikt an die Handlungsanweisung des DFNS zu halten, können kleinere Abweichungen im Vorgehen nicht ausgeschlossen werden. Gleichermaßen gilt dies auch für die Durchführung der klinisch-neurologischen Untersuchung. Unklar ist auch, ob der Zeitpunkt der Bearbeitung (vor/nach QST) einen Einfluss auf die Antworten der psychologischen, v.a. aber der Schmerzfragebögen hat. Weiterhin waren die Deutschkenntnisse einiger Patienten für die Kommunikation im Alltag zwar ausreichend, die exakte Einordnung mancher Adjektive zur Schmerz- oder Emotionsbeschreibung bereitete allerdings Schwierigkeiten.

Außerdem muss beachtet werden, dass die mittels multipler Regression gefundenen Korrelationen und Gleichungen keinesfalls eine Aussage über die zukünftige Prognose eines einzelnen Patienten erlauben. Vielmehr ist eine Einschätzung des spezifischen Outcomes zum aktuellen Zeitpunkt anhand der identifizierten Prädiktoren möglich. Hier muss angemerkt werden, dass einige potentiell relevante Faktoren - wie laborchemische oder radiologische Parameter - in der vorliegenden Arbeit nicht berücksichtigt wurden. Auch ob die dominante oder nicht-dominante Extremität betroffen war, welches Ereignis das CRPS ausgelöst hat und wie das evtl. vorliegende initiale Trauma therapiert wurde, fand keinen Eingang in die Studie.

4.7. Ausblick

Das Hauptaugenmerk der weiteren Forschung bezüglich CRPS dürfte im Wesentlichen auf zwei Aspekten liegen: der einfacheren, schnelleren und zuverlässigeren Diagnosestellung und der Entwicklung einer zielgerichteten bzw. individualisierten Therapie. Hierfür entscheidend ist die exakte Entschlüsselung der pathophysiologischen Vorgänge bei Entstehung und Aufrechterhaltung der Erkrankung, die Identifizierung prognostisch ungünstiger Faktoren sowie die Einteilung in therapeutisch relevante Subgruppen. Unsere Studie konnte dazu beitragen, indem Prädiktoren für relevante Outcomes identifiziert und gezeigt wurde, dass die Einteilung in CRPS I und II hinsichtlich der Outcomeprädiktoren und QST-Profile wenig hilfreich ist. Ein nächster Schritt sollte eine Längsschnittstudie sein mit Einschluss der Patienten direkt nach Diagnosestellung, die neben klinischer Untersuchung, QST und Fragebogenassessments auch Funktionstestungen und laborchemische Parameter beinhaltet. Dadurch könnten in einer homogenen Kohorte Prädiktoren für verschiedene Outcomes auch im zeitlichen Verlauf und unter Berücksichtigung der jeweiligen Therapie bestimmt sowie die Entwicklung sensorischer Auffälligkeiten genau beurteilt werden. Des Weiteren könnte untersucht werden, ob die von Dimova et al. kürzlich definierten drei Cluster (peripher, zentral, gemischt) sich in einer neuen Kohorte bestätigen lassen und insbesondere, ob sich zwischen den Subgruppen ein unterschiedliches Therapieansprechen zeigt [185]. Interessant wäre dabei auch eine Berücksichtigung der Expressionsmuster verschiedener microRNAs. Dietz et al. konnten u.a. auf Grundlage unserer Datenerhebung nachweisen, dass bei CRPS-Patienten mit Ödem, was auch eines der Kennzeichen des peripheren Clusters von Dimova darstellt, im Vergleich zu Patienten mit regelrechter Frakturheilung eine erniedrigte Konzentration von hs-miR-223-5p vorliegt - einer microRNA, die für eine intakte Immunbarriere wichtig ist [159]. Da weder die Einteilung in CRPS I und II noch die neue Unterteilung von Dimova et al. zu signifikanten Unterschieden hinsichtlich der QST-Profile führte, wäre ein weiterer Ansatz neue Subgruppen anhand der QST-Profile zu bilden. Dadurch konnten bei Polyneuropathiepatienten drei Subtypen identifiziert werden, bei denen sich neben den QST-Profilen auch das Ansprechen auf verschiedene Medikamente signifikant unterschied [186]. Da bislang kaum An-

haltspunkte bestehen, welche Therapie für welchen CRPS-Patienten am geeignetsten ist, könnte so ein Schritt in Richtung individualisierter Therapie gemacht werden.

5. Zusammenfassung

Das komplexe regionale Schmerzsyndrom (CRPS) ist eine meist posttraumatisch auftretende Erkrankung der oberen oder seltener unteren Extremität, die neben anhaltendem Schmerz auch zu sensiblen, trophischen und motorischen Veränderungen führt. Pathophysiologisch spielen lokale und systemische (auto-)inflammatorische Vorgänge, funktionelle und strukturelle Veränderungen im ZNS sowie eine pathologische sympatho-afferente Koppelung und Nozizeptoraktivierung eine Rolle, z.T. mitbedingt durch genetische Prädisposition. Die Diagnosestellung erfolgt klinisch und oftmals verzögert, was die Prognose verschlechtert. Wir führten bei 212 CRPS-Patienten eine Quantitativ sensorische Testung durch, um nach einem CRPS-typischen QST-Profil zu fahnden, was die Diagnosestellung erleichtern könnte. Außerdem wurden aus den QST-Parametern und ergänzenden Fragebögendaten (zu Schmerzsymptomatik und psychischen Auffälligkeiten) Einflussfaktoren auf den CRPS severity score (CSS) als objektive und den Schmerz- und Behinderungsscore (GCPS-Score) als subjektive Outcomevariable identifiziert – jeweils unter Berücksichtigung von Unterschieden zwischen den CRPS-Typen. Konsistent zu früheren Untersuchungen war kein spezifisches QST-Profil nachweisbar; wie vorbeschrieben bestanden bilateral (ipsi- > kontralateral) angehobene Temperaturrempfindungsschwellen i.S. einer small fiber Neuropathie, eine Pallhypästhesie sowie Hyperalgesie, die pathophysiologisch auf eine Störung der zentralen Schmerzverarbeitung, Affektion der absteigenden inhibitorischen Bahnen und periphere Läsionen zurückzuführen ist. Hervorzuheben ist die besonders ausgeprägte und nur an der betroffenen Extremität nachweisbare Druckhyperalgesie, welche zwischenzeitlich als diagnosebestätigender Befund Eingang in die Leitlinie gefunden hat. Einschränkend sei darauf hingewiesen, dass die Durchschnittswerte aller QST-Items innerhalb des Referenzbereichs lagen und pathologische Plus-/Minussymptomatik je Parameter bei weniger als der Hälfte der Patienten auftrat.

Die stärksten Einflussfaktoren auf beide Outcomevariablen stellten die Hyperalgesie gegenüber Nadelstichreizen (MPT bzw. MPS) als Ausdruck des akuten, nozizeptorvermittelten Schmerzes und die neuropathische Symptomkomponente (ermittelt durch NPSI) dar. Dies scheint in Anbetracht der teilweise nachweisbaren small fiber Neuropathie schlüssig und sollte den Einsatz antineuropathisch wirksamer Therapeutika noch mehr erwägen lassen. Für CRPS-I-Patienten konnte außerdem eine Zunahme der aktuellen Symptomausprägung (CSS) mit steigender Druckhyperalgesie gezeigt werden. Insgesamt konnten so 15% der Varianz des CSS erklärt werden. Bzgl. des GCPS-Scores gelang sogar eine Varianzaufklärung von 50%. Neben NPSI und MPT fungierten bei CRPS I die Zeit seit Diagnosestellung und der Punktwert im STAIT als Prädiktoren. Dabei nahm mit zunehmender Krankheitsdauer das Schmerz- und Behinderungserleben ab, wohingegen ein höheres Ängstlichkeitsniveau mit einer Erhöhung des GCPS-Scores verbunden war. Entsprechend ist gemäß Leitlinie ein Screening aller CRPS-Patienten auf posttraumatische Belastungssymptome und generelle Angst empfohlen, um ggf. frühzeitig eine psychotherapeutische Begleittherapie zu veranlassen. Bei CRPS-II-Patienten stellten für den CSS nur der NPSI, für den GCPS-Score NPSI und MPS signifikante Prädiktoren dar. Bei Interpretation der Regressionsanalysen muss allerdings beachtet werden, dass die erläuterten Zusammenhänge nur in der Querschnittsbetrachtung gültig sind. Um Aussagen zu möglichen Prädiktoren im Längsschnitt treffen zu können, sind weitere Untersuchungen erforderlich.

Patienten mit CRPS I und II differierten in allen Analysen nicht wesentlich voneinander. Signifikant war hinsichtlich der QST-Profile lediglich eine häufigere Kältehyperalgesie bei CRPS II; die geringere Anzahl an Prädiktoren in der CRPS-II-Kohorte ist a.e. auf die geringere Gruppengröße zurückzuführen. Gegenstand weiterer Forschung könnte deshalb neben der genannten Längsschnittstudie die Identifizierung verschiedener Subgruppen des CRPS sein, aus denen sich zielgerichtetere Therapieansätze ergeben könnten. Dabei könnte eine Clusterbildung an Hand der QST-Profile interessant sein, was zumindest bei Polyneuropathiepatienten auch ein unterschiedlich gutes Ansprechen auf verschiedene Medikamente implizierte.

6. Literaturverzeichnis

1. Birklein, F. *Diagnostik und Therapie komplexer regionaler Schmerzsyndrome (CRPS), S1-Leitlinie*. 2018. aufgerufen am 30.12.2018; Available from: <https://www.dgn.org/leitlinien/3618-ll-030-116-diagnostik-und-therapie-komplexer-regionaler-schmerzsyndrome-crps-2018>.
2. Stanton-Hicks, M., et al., *Reflex sympathetic dystrophy: changing concepts and taxonomy*. Pain, 1995. **63**(1): p. 127-33.
3. Harden, R.N., et al., *Validation of proposed diagnostic criteria (the "Budapest Criteria") for Complex Regional Pain Syndrome*. Pain, 2010. **150**(2): p. 268-74.
4. Harden, R.N., et al., *Proposed new diagnostic criteria for complex regional pain syndrome*. Pain Med, 2007. **8**(4): p. 326-31.
5. Maihofner, C. and F. Birklein, *[Complex regional pain syndromes: new aspects on pathophysiology and therapy]*. Fortschr Neurol Psychiatr, 2007. **75**(6): p. 331-42.
6. Schurmann, M.M.D., et al., *Imaging in Early Posttraumatic Complex Regional Pain Syndrome: A Comparison of Diagnostic Methods*. Clinical Journal of Pain, 2007. **23**(5): p. 449-457.
7. Wuppenhorst, N., et al., *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): p. 182-9.
8. Krumova, E.K., et al., *Long-term skin temperature measurements - a practical diagnostic tool in complex regional pain syndrome*. Pain, 2008. **140**(1): p. 8-22.
9. Wasner, G., J. Schattschneider, and R. Baron, *Skin temperature side differences - a diagnostic tool for CRPS?* Pain, 2002. **98**(1-2): p. 19-26.
10. Schinkel, C., et al., *Systemic inflammatory mediators in post-traumatic complex regional pain syndrome (CRPS I) - longitudinal investigations and differences to control groups*. Eur J Med Res, 2009. **14**(3): p. 130-5.
11. Orlova, I.A., et al., *MicroRNA modulation in complex regional pain syndrome*. Journal of Translational Medicine, 2011. **9**: p. 195.
12. Kramer, H.H., et al., *Osteoprotegerin: a new biomarker for impaired bone metabolism in complex regional pain syndrome?* Pain, 2014. **155**(5): p. 889-95.
13. Lenz, M., et al., *Local cytokine changes in complex regional pain syndrome type I (CRPS I) resolve after 6 months*. Pain, 2013. **154**(10): p. 2142-9.
14. König, S., et al., *The serum protease network - one key to understand complex regional pain syndrome pathophysiology*. Pain, 2019. **160**(6): p. 1402-1409.
15. Dimova, V. and F. Birklein, *[Complex regional pain syndrome (CRPS) : An update]*. Schmerz, 2018. **32**(3): p. 217-230.
16. Veldman, P.H.J.M., et al., *Signs and symptoms of reflex sympathetic dystrophy: prospective study of 829 patients*. The Lancet, 1993. **342**(8878): p. 1012-1016.
17. de Boer, R.D., et al., *Distribution of signs and symptoms of complex regional pain syndrome type I in patients meeting the diagnostic criteria of the International Association for the Study of Pain*. Eur J Pain, 2011. **15**(8): p. 830.e1-8.

18. Birklein, F., et al., *Neurological findings in complex regional pain syndromes--analysis of 145 cases*. Acta Neurol Scand, 2000. **101**(4): p. 262-9.
19. Blumberg, H., H.J. Griesser, and M. Hornyak, *[Distal post-traumatic edema--symptom of a sympathetic reflex dystrophy (Sudeck's disease)?]*. Z Orthop Ihre Grenzgeb, 1992. **130**(1): p. 9-15.
20. Gierthmuhlen, J., et al., *Sensory signs in complex regional pain syndrome and peripheral nerve injury*. Pain, 2012. **153**(4): p. 765-74.
21. Borchers, A.T. and M.E. Gershwin, *Complex regional pain syndrome: a comprehensive and critical review*. Autoimmunity Reviews, 2014. **13**(3): p. 242-65.
22. Birklein, F., et al., *[Complex regional pain syndrome. Clinical and autonomic disorders during acute and chronic illness stages]*. Nervenarzt, 1999. **70**(4): p. 335-41.
23. Kurvers, H.A., et al., *Reflex sympathetic dystrophy: does sympathetic dysfunction originate from peripheral neuropathy?* Surgery, 1996. **119**(3): p. 288-96.
24. Galer, B.S. and M. Jensen, *Neglect-like symptoms in complex regional pain syndrome: results of a self-administered survey*. J Pain Symptom Manage, 1999. **18**(3): p. 213-7.
25. Kolb, L., et al., *Cognitive correlates of "neglect-like syndrome" in patients with complex regional pain syndrome*. Pain, 2012. **153**(5): p. 1063-73.
26. Deuschl, G., H. Blumberg, and C.H. Lucking, *Tremor in reflex sympathetic dystrophy*. Arch Neurol, 1991. **48**(12): p. 1247-52.
27. Bruehl, S., et al., *Complex regional pain syndrome: evidence for warm and cold subtypes in a large prospective clinical sample*. Pain, 2016. **157**(8): p. 1674-81.
28. Bean, D.J., M.H. Johnson, and R.R. Kydd, *Relationships between psychological factors, pain, and disability in complex regional pain syndrome and low back pain*. Clinical Journal of Pain, 2014. **30**(8): p. 647-53.
29. Beerthuisen, A., et al., *The association between psychological factors and the development of complex regional pain syndrome type 1 (CRPS1)--a prospective multicenter study*. European Journal of Pain, 2011. **15**(9): p. 971-5.
30. Puchalski, P. and A. Zyluk, *Complex regional pain syndrome type 1 after fractures of the distal radius: a prospective study of the role of psychological factors*. J Hand Surg Br, 2005. **30**(6): p. 574-80.
31. Beerthuisen, A., et al., *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): p. 52-9.
32. Geertzen, J.H., et al., *Stressful life events and psychological dysfunction in Complex Regional Pain Syndrome type I*. Clin J Pain, 1998. **14**(2): p. 143-7.
33. Speck, V., et al., *Increased prevalence of posttraumatic stress disorder in CRPS*. Eur J Pain, 2017. **21**(3): p. 466-473.
34. Dilek, B., et al., *Anxious personality is a risk factor for developing complex regional pain syndrome type I*. Rheumatology International, 2012. **32**(4): p. 915-920.

35. Bean, D.J., et al., *Do psychological factors influence recovery from complex regional pain syndrome type 1? A prospective study.* Pain, 2015. **156**(11): p. 2310-8.
36. Albrecht, P.J., et al., *Pathologic alterations of cutaneous innervation and vasculature in affected limbs from patients with complex regional pain syndrome.* Pain, 2006. **120**(3): p. 244-66.
37. Uceyler, N., et al., *Differential expression patterns of cytokines in complex regional pain syndrome.* Pain, 2007. **132**(1-2): p. 195-205.
38. Birklein, F., et al., *Activation of cutaneous immune responses in complex regional pain syndrome.* J Pain, 2014. **15**(5): p. 485-95.
39. Weber, M. and F. Birklein, *Complex regional pain syndrome: an actual survey.* Expert Rev Neurother, 2001. **1**(1): p. 100-9.
40. Oprea, A. and M. Kress, *Involvement of the proinflammatory cytokines tumor necrosis factor-alpha, IL-1 beta, and IL-6 but not IL-8 in the development of heat hyperalgesia: effects on heat-evoked calcitonin gene-related peptide release from rat skin.* J Neurosci, 2000. **20**(16): p. 6289-93.
41. Schlereth, T., et al., *Peripheral amplification of sweating--a role for calcitonin gene-related peptide.* J Physiol, 2006. **576**(Pt 3): p. 823-32.
42. Eisenberg, E., et al., *Serum and salivary oxidative analysis in Complex Regional Pain Syndrome.* Pain, 2008. **138**(1): p. 226-32.
43. Omeroglu, H., et al., *The relationship between the use of tourniquet and the intensity of postoperative pain in surgically treated malleolar fractures.* Foot Ankle Int, 1997. **18**(12): p. 798-802.
44. Coderre, T.J., et al., *Chronic post-ischemia pain (CPIP): a novel animal model of complex regional pain syndrome-type I (CRPS-I; reflex sympathetic dystrophy) produced by prolonged hindpaw ischemia and reperfusion in the rat.* Pain, 2004. **112**(1-2): p. 94-105.
45. Goebel, A., et al., *The passive transfer of immunoglobulin G serum antibodies from patients with longstanding Complex Regional Pain Syndrome.* Eur J Pain, 2011. **15**(5): p. 504.e1-6.
46. Helyes, Z., et al., *Transfer of complex regional pain syndrome to mice via human autoantibodies is mediated by interleukin-1-induced mechanisms.* Proc Natl Acad Sci U S A, 2019. **116**(26): p. 13067-13076.
47. Cuhadar, U., et al., *Autoantibodies produce pain in Complex Regional Pain Syndrome by sensitizing nociceptors.* Pain, 2019.
48. Roberts, W.J., *A hypothesis on the physiological basis for causalgia and related pains.* Pain, 1986. **24**(3): p. 297-311.
49. Janig, W., J.D. Levine, and M. Michaelis, *Interactions of sympathetic and primary afferent neurons following nerve injury and tissue trauma.* Prog Brain Res, 1996. **113**: p. 161-84.
50. Wasner, G., et al., *Vascular abnormalities in reflex sympathetic dystrophy (CRPS I): mechanisms and diagnostic value.* Brain, 2001. **124**(Pt 3): p. 587-99.
51. Drummond, P.D., P.M. Finch, and G.A. Smythe, *REFLEX SYMPATHETIC DYSTROPHY: THE SIGNIFICANCE OF DIFFERING PLASMA CATECHOLAMINE*

- CONCENTRATIONS IN AFFECTED AND UNAFFECTED LIMBS*. Brain, 1991. **114**(5): p. 2025-2036.
52. Drummond, P.D., S. Skipworth, and P.M. Finch, *α_1 -Adrenoceptors in Normal and Hyperalgesic Human Skin*. Clinical Science, 1996. **91**(1): p. 73-77.
 53. Arnold, J.O., et al., *INcreased venous alpha-adrenoceptor responsiveness in patients with reflex sympathetic dystrophy*. Annals of Internal Medicine, 1993. **118**(8): p. 619-621.
 54. Schurmann, M., et al., *Peripheral sympathetic function as a predictor of complex regional pain syndrome type I (CRPS I) in patients with radial fracture*. Auton Neurosci, 2000. **86**(1-2): p. 127-34.
 55. Finch, P.M., et al., *Up-regulation of cutaneous alpha1 -adrenoceptors in complex regional pain syndrome type I*. Pain Med, 2014. **15**(11): p. 1945-56.
 56. Knudsen, L.F., et al., *Complex regional pain syndrome: a focus on the autonomic nervous system*. Clin Auton Res, 2019. **29**(4): p. 457-467.
 57. Stude, P., et al., *Local anesthetic sympathectomy restores fMRI cortical maps in CRPS I after upper extremity stellate blockade: a prospective case study*. Pain Physician, 2014. **17**(5): p. E637-44.
 58. Geha, P.Y., et al., *The brain in chronic CRPS pain: abnormal gray-white matter interactions in emotional and autonomic regions*. Neuron, 2008. **60**(4): p. 570-81.
 59. Schwartzman, R.J. and J. Kerrigan, *The movement disorder of reflex sympathetic dystrophy*. Neurology, 1990. **40**(1): p. 57-61.
 60. Rommel, O., et al., *Quantitative sensory testing, neurophysiological and psychological examination in patients with complex regional pain syndrome and hemisensory deficits*. Pain, 2001. **93**(3): p. 279-93.
 61. Maihofner, C., et al., *Mislocalization of tactile stimulation in patients with complex regional pain syndrome*. J Neurol, 2006. **253**(6): p. 772-9.
 62. Moseley, G.L., *Why do people with complex regional pain syndrome take longer to recognize their affected hand?* Neurology, 2004. **62**(12): p. 2182-6.
 63. Drummond, P.D. and P.M. Finch, *A disturbance in sensory processing on the affected side of the body increases limb pain in complex regional pain syndrome*. Clin J Pain, 2014. **30**(4): p. 301-6.
 64. Pleger, B., et al., *Complex regional pain syndrome type I affects brain structure in prefrontal and motor cortex*. PLoS One, 2014. **9**(1): p. e85372.
 65. Lee, D.H., et al., *Brain alterations and neurocognitive dysfunction in patients with complex regional pain syndrome*. J Pain, 2015. **16**(6): p. 580-6.
 66. Barad, M.J., et al., *Complex regional pain syndrome is associated with structural abnormalities in pain-related regions of the human brain*. J Pain, 2014. **15**(2): p. 197-203.
 67. Kim, J.H., et al., *Impaired insula functional connectivity associated with persistent pain perception in patients with complex regional pain syndrome*. PLoS One, 2017. **12**(7): p. e0180479.
 68. Maihofner, C., et al., *Cortical reorganization during recovery from complex regional pain syndrome*. Neurology, 2004. **63**(4): p. 693-701.

69. Pleger, B., et al., *Sensorimotor retuning [corrected] in complex regional pain syndrome parallels pain reduction*. *Ann Neurol*, 2005. **57**(3): p. 425-9.
70. Pleger, B., et al., *Patterns of cortical reorganization parallel impaired tactile discrimination and pain intensity in complex regional pain syndrome*. *Neuroimage*, 2006. **32**(2): p. 503-10.
71. Krause, P., S. Forderreuther, and A. Straube, *TMS motor cortical brain mapping in patients with complex regional pain syndrome type I*. *Clin Neurophysiol*, 2006. **117**(1): p. 169-76.
72. Maihofner, C., et al., *The motor system shows adaptive changes in complex regional pain syndrome*. *Brain*, 2007. **130**(Pt 10): p. 2671-87.
73. Maihofner, C., et al., *Brain processing during mechanical hyperalgesia in complex regional pain syndrome: a functional MRI study*. *Pain*, 2005. **114**(1-2): p. 93-103.
74. Lebel, A., et al., *fMRI reveals distinct CNS processing during symptomatic and recovered complex regional pain syndrome in children*. *Brain*, 2008. **131**(Pt 7): p. 1854-79.
75. de Rooij, A.M., et al., *Familial occurrence of complex regional pain syndrome*. *Eur J Pain*, 2009. **13**(2): p. 171-7.
76. de Rooij, A.M., et al., *Increased risk of complex regional pain syndrome in siblings of patients?* *J Pain*, 2009. **10**(12): p. 1250-5.
77. de Rooij, A.M., et al., *HLA-B62 and HLA-DQ8 are associated with Complex Regional Pain Syndrome with fixed dystonia*. *Pain*, 2009. **145**(1-2): p. 82-5.
78. van Rooijen, D.E., et al., *Genetic HLA Associations in Complex Regional Pain Syndrome With and Without Dystonia*. *The Journal of Pain*, 2012. **13**(8): p. 784-789.
79. Kemler, M.A., et al., *HLA-DQ1 associated with reflex sympathetic dystrophy*. *Neurology*, 1999. **53**(6): p. 1350-1.
80. Vaneker, M., et al., *Genetic factors associated with complex regional pain syndrome 1: HLA DRB and TNF alpha promotor gene polymorphism*. Vol. 2. 2002. 69-74.
81. Herlyn, P., et al., *Frequencies of polymorphisms in cytokines, neurotransmitters and adrenergic receptors in patients with complex regional pain syndrome type I after distal radial fracture*. *Clin J Pain*, 2010. **26**(3): p. 175-81.
82. McCabe, C.S., et al., *A controlled pilot study of the utility of mirror visual feedback in the treatment of complex regional pain syndrome (type 1)*. *Rheumatology*, 2003. **42**(1): p. 97-101.
83. Smart, K.M., B.M. Wand, and N.E. O'Connell, *Physiotherapy for pain and disability in adults with complex regional pain syndrome (CRPS) types I and II*. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2016(2).
84. Mackey, S. and S. Feinberg, *Pharmacologic therapies for complex regional pain syndrome*. *Curr Pain Headache Rep*, 2007. **11**(1): p. 38-43.
85. van de Vusse, A.C., et al., *Randomised controlled trial of gabapentin in Complex Regional Pain Syndrome type 1 [ISRCTN84121379]*. *BMC Neurol*, 2004. **4**: p. 13.

86. Bianchi, C., et al., *Long-term functional outcome measures in corticosteroid-treated complex regional pain syndrome*. *Eura Medicophys*, 2006. **42**(2): p. 103-11.
87. Kalita, J., A. Vajpayee, and U.K. Misra, *Comparison of prednisolone with piroxicam in complex regional pain syndrome following stroke: a randomized controlled trial*. *Qjm*, 2006. **99**(2): p. 89-95.
88. Christensen, K., E.M. Jensen, and I. Noer, *The reflex dystrophy syndrome response to treatment with systemic corticosteroids*. *Acta Chir Scand*, 1982. **148**(8): p. 653-5.
89. Adami, S., et al., *Bisphosphonate therapy of reflex sympathetic dystrophy syndrome*. *Ann Rheum Dis*, 1997. **56**(3): p. 201-4.
90. Varenna, M., et al., *Treatment of complex regional pain syndrome type I with neridronate: a randomized, double-blind, placebo-controlled study*. *Rheumatology*, 2013. **52**(3): p. 534-542.
91. Manicourt, D.H., et al., *Role of alendronate in therapy for posttraumatic complex regional pain syndrome type I of the lower extremity*. *Arthritis Rheum*, 2004. **50**(11): p. 3690-7.
92. O'Connell, N.E., et al., *Local anaesthetic sympathetic blockade for complex regional pain syndrome*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016. **7**: p. Cd004598.
93. Schwartzman, R.J., et al., *Outpatient intravenous ketamine for the treatment of complex regional pain syndrome: a double-blind placebo controlled study*. *Pain*, 2009. **147**(1-3): p. 107-15.
94. Tajerian, M., et al., *Differential Efficacy of Ketamine in the Acute versus Chronic Stages of Complex Regional Pain Syndrome in Mice*. *Anesthesiology*, 2015.
95. Gaspar, M., et al., *[Efficacy of a topical treatment protocol with dimethyl sulfoxide 50% in type 1 complex regional pain syndrome]*. *Farm Hosp*, 2012. **36**(5): p. 385-91.
96. Russo, M.A. and D.M. Santarelli, *A Novel Compound Analgesic Cream (Ketamine, Pentoxifylline, Clonidine, DMSO) for Complex Regional Pain Syndrome Patients*. *Pain Pract*, 2015.
97. Keppel Hesselink, J.M. and D.J. Kopsky, *Treatment of chronic regional pain syndrome type 1 with palmitoylethanolamide and topical ketamine cream: modulation of nonneuronal cells*. *J Pain Res*, 2013. **6**: p. 239-45.
98. Bruehl, S. and O.Y. Chung, *Psychological and behavioral aspects of complex regional pain syndrome management*. *Clinical Journal of Pain*, 2006. **22**(5): p. 430-7.
99. Zollinger, P.E., et al., *Effect of vitamin C on frequency of reflex sympathetic dystrophy in wrist fractures: a randomised trial*. *Lancet*, 1999. **354**(9195): p. 2025-8.
100. Chen, S., et al., *Effect of Perioperative Vitamin C Supplementation on Postoperative Pain and the Incidence of Chronic Regional Pain Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis*. *Clin J Pain*, 2016. **32**(2): p. 179-85.
101. Sandroni, P., et al., *Complex regional pain syndrome type I: incidence and prevalence in Olmsted county, a population-based study*. *Pain*, 2003. **103**(1-2): p. 199-207.

102. de Mos, M., et al., *The incidence of complex regional pain syndrome: A population-based study*. Pain, 2007. **129**(1–2): p. 12-20.
103. Ott, S. and C. Maihofner, *Signs and Symptoms in 1,043 Patients with Complex Regional Pain Syndrome*. J Pain, 2018. **19**(6): p. 599-611.
104. de Rooij, A.M., et al., *Spontaneous onset of complex regional pain syndrome*. Eur J Pain, 2010. **14**(5): p. 510-3.
105. Wertli, M., et al., *Prognostic factors in complex regional pain syndrome 1: a systematic review*. Journal of Rehabilitation Medicine, 2013. **45**(3): p. 225-31.
106. Ehrler, S., A. Didierjean, and D.G. Foucher, *Evolution de l'algodystrophie de la main. Resultats a distance chez 47 patients*. Annales de Chirurgie de la Main et du Membre Superieur, 1995. **14**(2): p. 109-10.
107. Bean, D.J., M.H. Johnson, and R.R. Kydd, *The outcome of complex regional pain syndrome type 1: a systematic review*. Journal of Pain, 2014. **15**(7): p. 677-90.
108. Harden, R.N., et al., *Development of a severity score for CRPS*. Pain, 2010. **151**(3): p. 870-6.
109. Harden, R.N., et al., *A prospective, multisite, international validation of the Complex Regional Pain Syndrome Severity Score*. Pain, 2017. **158**(8): p. 1430-1436.
110. Fruhstorfer, H., U. Lindblom, and W.C. Schmidt, *Method for quantitative estimation of thermal thresholds in patients*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1976. **39**(11): p. 1071-5.
111. Dyck, P.J., et al., *Introduction of automated systems to evaluate touch-pressure, vibration, and thermal cutaneous sensation in man*. Ann Neurol, 1978. **4**(6): p. 502-10.
112. Rolke, R., et al., *Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): standardized protocol and reference values*. Pain, 2006. **123**(3): p. 231-43.
113. Bierbaumer, N. and R.F. Schmidt, *Biologische Psychologie*. 7 ed. Springer Lehrbuch. 2010, Heidelberg: Springer-Verlag.
114. Yarnitsky, D. and J.L. Ochoa, *Warm and cold specific somatosensory systems. Psychophysical thresholds, reaction times and peripheral conduction velocities*. Brain, 1991. **114 (Pt 4)**: p. 1819-26.
115. Campero, M., J. Serra, and J.L. Ochoa, *C-polymodal nociceptors activated by noxious low temperature in human skin*. J Physiol, 1996. **497 (Pt 2)**: p. 565-72.
116. Kilo, S., et al., *Different patterns of hyperalgesia induced by experimental inflammation in human skin*. Brain, 1994. **117 (Pt 2)**: p. 385-96.
117. Maier, C., et al., *Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): somatosensory abnormalities in 1236 patients with different neuropathic pain syndromes*. Pain, 2010. **150**(3): p. 439-50.
118. Palmer, S., et al., *Sensory Function and Pain Experience in Arthritis, Complex Regional Pain Syndrome, Fibromyalgia Syndrome and Healthy Volunteers: A Cross-sectional Study*. Clin J Pain, 2019.
119. Huge, V., et al., *Complex interaction of sensory and motor signs and symptoms in chronic CRPS*. PLoS One, 2011. **6**(4): p. e18775.

120. Enax-Krumova, E.K., et al., *Changes of the Sensory Abnormalities and Cortical Excitability in Patients with Complex Regional Pain Syndrome of the Upper Extremity After 6 Months of Multimodal Treatment*. *Pain Med*, 2017. **18**(1): p. 95-106.
121. Vaneker, M., et al., *Patients initially diagnosed as 'warm' or 'cold' CRPS 1 show differences in central sensory processing some eight years after diagnosis: a quantitative sensory testing study*. *Pain*, 2005. **115**(1-2): p. 204-11.
122. Hugel, V., et al., *Interaction of hyperalgesia and sensory loss in complex regional pain syndrome type I (CRPS I)*. *PLoS One*, 2008. **3**(7): p. e2742.
123. Reimer, M., et al., *Sensitization of the Nociceptive System in Complex Regional Pain Syndrome*. *PLoS One*, 2016. **11**(5): p. e0154553.
124. Eberle, T., et al., *Warm and cold complex regional pain syndromes: differences beyond skin temperature?* *Neurology*, 2009. **72**(6): p. 505-12.
125. Beck, A.S., RA; Brown, GK, *Beck Depression Inventory, 2nd edn. Manual*. The Psychological Corporation, San Antonio, 1996.
126. Sohn, H.S., et al., *Impaired Empathic Abilities among Patients with Complex Regional Pain Syndrome (Type I)*. *Psychiatry Investig*, 2016. **13**(1): p. 34-42.
127. Michal, M., et al., *Association of Neglect-Like Symptoms with Anxiety, Somatization, and Depersonalization in Complex Regional Pain Syndrome*. *Pain Med*, 2017. **18**(4): p. 764-772.
128. Bouhassira, D., et al., *Development and validation of the Neuropathic Pain Symptom Inventory*. *Pain*, 2004. **108**(3): p. 248-57.
129. Lewis, J.S. and P. Schweinhardt, *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): p. 1320-30.
130. Sommer, C., et al., *A modified score to identify and discriminate neuropathic pain: a study on the German version of the Neuropathic Pain Symptom Inventory (NPSI)*. *BMC Neurol*, 2011. **11**: p. 104.
131. Spielberger, C.D.G., R. L.; Luschem, R., *Test Manual for the State-Trait Anxiety inventory*. 1970, Palo Alto: CA: Consulting Psychologists Press.
132. Guillen-Riquelme, A. and G. Buela-Casal, *[Meta-analysis of group comparison and meta-analysis of reliability generalization of the State-Trait Anxiety Inventory Questionnaire (STAI)]*. *Rev Esp Salud Publica*, 2014. **88**(1): p. 101-12.
133. Lerman, S.F., et al., *Longitudinal associations between depression, anxiety, pain, and pain-related disability in chronic pain patients*. *Psychosom Med*, 2015. **77**(3): p. 333-41.
134. Von Korff, M., et al., *Grading the severity of chronic pain*. *Pain*, 1992. **50**(2): p. 133-49.
135. Pollard, C.A., *Preliminary validity study of the pain disability index*. *Percept Mot Skills*, 1984. **59**(3): p. 974.
136. Llewellyn, A., et al., *Are you better? A multi-centre study of patient-defined recovery from Complex Regional Pain Syndrome*. *Eur J Pain*, 2017.
137. Bean, D.J., et al., *Factors Associated With Disability and Sick Leave in Early Complex Regional Pain Syndrome Type-1*. *Clin J Pain*, 2016. **32**(2): p. 130-8.

138. Arnau, R.C., et al., *Psychometric evaluation of the Beck Depression Inventory-II with primary care medical patients*. Health Psychol, 2001. **20**(2): p. 112-9.
139. Bonilla, J., et al., *A revised Spanish version of the Beck Depression Inventory: psychometric properties with a Puerto Rican sample of college students*. J Clin Psychol, 2004. **60**(1): p. 119-30.
140. Wang, Y.P. and C. Gorenstein, *Psychometric properties of the Beck Depression Inventory-II: a comprehensive review*. Rev Bras Psiquiatr, 2013. **35**(4): p. 416-31.
141. Kühner, C., et al., *Reliability and validity of the Revised Beck Depression Inventory (BDI-II)*. Der Nervenarzt, 2007. **78**(6): p. 651-656.
142. Laux, L.G., P.; Schaffner, P.; Spielberger, C. D., *STAI - Das State-Trait-Angstinventar - Theoretische Grundlagen und Handanweisungen*. 1981, Weinheim: Beltz Testgesellschaft.
143. Turp, J.C., et al., *[Recommendations for the standardized evaluation and classification of patients with painful temporomandibular disorders]*. Schmerz, 2000. **14**(6): p. 416-28.
144. Rolke, R., et al., *Quantitative sensory testing: a comprehensive protocol for clinical trials*. Eur J Pain, 2006. **10**(1): p. 77-88.
145. Yarnitsky, D. and E. Sprecher, *Thermal testing: normative data and repeatability for various test algorithms*. J Neurol Sci, 1994. **125**(1): p. 39-45.
146. Rolke, R.A., K; Magerl, W.; Treede, R.-D., *Quantitativ sensorische Testung - Handlungsanweisung für den Untersucher. Eine Standardisierte Testbatterie für die Quantitativ sensorische Testung nach den Regeln des Deutschen Forschungsverbundes Neuropathischer Schmerz (DFNS)*. 2010.
147. Weinstein, S., *Intensive and extensive aspects of tactile sensitivity as a function of body part, sex and laterality*. The Skin Senses, 1968: p. 195-222.
148. Fruhstorfer, H., W. Gross, and O. Selbmann, *von Frey hairs: new materials for a new design*. Eur J Pain, 2001. **5**(3): p. 341-2.
149. Baumgärtner, U., et al., *Neurogenic hyperalgesia versus painful hypoalgesia: two distinct mechanisms of neuropathic pain*. Pain, 2002. **96**(1-2): p. 141-151.
150. Chan, A.W., et al., *Weighted needle pinprick sensory thresholds: a simple test of sensory function in diabetic peripheral neuropathy*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1992. **55**(1): p. 56-9.
151. Magerl, W., S.H. Wilk, and R.D. Treede, *Secondary hyperalgesia and perceptual wind-up following intradermal injection of capsaicin in humans*. Pain, 1998. **74**(2-3): p. 257-68.
152. LaMotte, R.H., et al., *Neurogenic hyperalgesia: psychophysical studies of underlying mechanisms*. J Neurophysiol, 1991. **66**(1): p. 190-211.
153. Ziegler, E.A., et al., *Secondary hyperalgesia to punctate mechanical stimuli. Central sensitization to A-fibre nociceptor input*. Brain, 1999. **122** (Pt 12): p. 2245-57.
154. Fagius, J. and L.K. Wahren, *Variability of sensory threshold determination in clinical use*. J Neurol Sci, 1981. **51**(1): p. 11-27.
155. Goldberg, J.M. and U. Lindblom, *Standardised method of determining vibratory perception thresholds for diagnosis and screening in neurological investigation*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1979. **42**(9): p. 793-803.

156. Kosek, E., J. Ekholm, and P. Hansson, *Pressure pain thresholds in different tissues in one body region. The influence of skin sensitivity in pressure algometry*. Scand J Rehabil Med, 1999. **31**(2): p. 89-93.
157. Fischer, A.A., *Pressure algometry over normal muscles. Standard values, validity and reproducibility of pressure threshold*. Pain, 1987. **30**(1): p. 115-26.
158. Mucke, M., et al., [*Quantitative sensory testing*]. Schmerz, 2014. **28**(6): p. 635-46; quiz 647-8.
159. Dietz, C., et al., *What is normal trauma healing and what is complex regional pain syndrome I? An analysis of clinical and experimental biomarkers*. Pain, 2019.
160. Feeney, S.L., *The relationship between pain and negative affect in older adults: anxiety as a predictor of pain*. J Anxiety Disord, 2004. **18**(6): p. 733-44.
161. Crawford, J., et al., *Percentile Norms and Accompanying Interval Estimates from an Australian General Adult Population Sample for Self-Report Mood Scales (BAI, BDI, CRSD, CES-D, DASS, DASS-21, STAI-X, STAI-Y, SRDS, and SRAS)*. Australian Psychologist, 2011. **46**(1): p. 3-14.
162. Oaklander, A.L., et al., *Evidence of focal small-fiber axonal degeneration in complex regional pain syndrome-I (reflex sympathetic dystrophy)*. Pain, 2006. **120**(3): p. 235-43.
163. Rasmussen, V.F., et al., *Bilaterally Reduced Intraepidermal Nerve Fiber Density in Unilateral CRPS-I*. Pain Med, 2018. **19**(10): p. 2021-2030.
164. Sethna, N.F., et al., *Cutaneous sensory abnormalities in children and adolescents with complex regional pain syndromes*. Pain, 2007. **131**(1-2): p. 153-61.
165. van Rooijen, D.E., J. Marinus, and J.J. van Hilten, *Muscle hyperalgesia is widespread in patients with complex regional pain syndrome*. Pain, 2013. **154**(12): p. 2745-9.
166. van Rooijen, D.E., et al., *Muscle hyperalgesia correlates with motor function in complex regional pain syndrome type 1*. J Pain, 2013. **14**(5): p. 446-54.
167. Grieve, S., et al., *What outcome measures are commonly used for Complex Regional Pain Syndrome clinical trials? A systematic review of the literature*. Eur J Pain, 2016. **20**(3): p. 331-40.
168. Grieve, S., et al., *Recommendations for a first Core Outcome Measurement set for complex regional PAin syndrome Clinical sTudies (COMPACT)*. Pain, 2017. **158**(6): p. 1083-1090.
169. Jeon, S.G., et al., *Do severity score and skin temperature asymmetry correlate with the subjective pain score in the patients with complex regional pain syndrome? Korean J Pain*, 2014. **27**(4): p. 339-44.
170. Marinus, J., et al., *The role of pain coping and kinesiophobia in patients with complex regional pain syndrome type 1 of the legs*. Clin J Pain, 2013. **29**(7): p. 563-9.
171. Cho, S., et al., *Pain acceptance-based coping in complex regional pain syndrome Type I: daily relations with pain intensity, activity, and mood*. J Behav Med, 2013. **36**(5): p. 531-8.

172. Adelus, M., et al., (118) *Physical and psychological predictors of dysfunction in complex regional pain syndrome (CRPS): a Collaborative Health Outcomes Information Registry (CHOIR) study*. J Pain, 2016. **17**(4s): p. S5.
173. Geertzen, J.H., et al., *Relationship between impairments, disability and handicap in reflex sympathetic dystrophy patients: a long-term follow-up study*. Clin Rehabil, 1998. **12**(5): p. 402-12.
174. Sehlmeier, C., et al., *Neural correlates of trait anxiety in fear extinction*. Psychol Med, 2011. **41**(4): p. 789-98.
175. Reissmann, D.R., et al., *Temporomandibular disorder pain is related to the general disposition to be anxious*. J Oral Facial Pain Headache, 2014. **28**(4): p. 322-30.
176. Zanini, S., et al., *Changes in Pain Perception following Psychotherapy: The Mediating Role of Psychological Components*. Pain Res Manag, 2018. **2018**: p. 8713084.
177. van Velzen, G.A., et al., *Health-related quality of life in 975 patients with complex regional pain syndrome type 1*. Pain, 2014. **155**(3): p. 629-34.
178. Hansson, P., M. Backonja, and D. Bouhassira, *Usefulness and limitations of quantitative sensory testing: clinical and research application in neuropathic pain states*. Pain, 2007. **129**(3): p. 256-9.
179. Shy, M.E., et al., *Quantitative sensory testing: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology*. Neurology, 2003. **60**(6): p. 898-904.
180. Backonja, M.M., et al., *Quantitative sensory testing in measurement of neuropathic pain phenomena and other sensory abnormalities*. Clin J Pain, 2009. **25**(7): p. 641-7.
181. Geber, C., et al., *[Procedure for certification of QST laboratories]*. Schmerz, 2009. **23**(1): p. 65-9.
182. Chong, P.S. and D.P. Cros, *Technology literature review: quantitative sensory testing*. Muscle Nerve, 2004. **29**(5): p. 734-47.
183. Geber, C., et al., *Test-retest and interobserver reliability of quantitative sensory testing according to the protocol of the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): a multi-centre study*. Pain, 2011. **152**(3): p. 548-56.
184. Schiff, E. and E. Eisenberg, *Can Quantitative Sensory Testing Predict the Outcome of Epidural Steroid Injections in Sciatica? A Preliminary Study*. Vol. 97. 2003. 828-32.
185. Dimova, V., et al., *Clinical phenotypes and classification algorithm for complex regional pain syndrome*. Neurology, 2019.
186. Baron, R., et al., *Peripheral neuropathic pain: a mechanism-related organizing principle based on sensory profiles*. Pain, 2017. **158**(2): p. 261-272.

7. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Symptome eines CRPS

Abbildung 2: Verminderung des Repräsentationsareals im sensorischen Cortex der betroffenen im Vgl. zur gesunden Hand

Abbildung 3: Untersuchungsset Quantitativ sensorische Testung

Abbildung 4: QST-Profile von CRPS-Patienten: klinisch betroffene vs. kontralaterale Extremität

Abbildung 5: QST-Profile von CRPS-II-Patienten: klinisch betroffene vs. kontralaterale Extremität

Abbildung 6: QST-Profile von CRPS-I-Patienten: klinisch betroffene vs. kontralaterale Extremität

Abbildung 7: Häufigkeit von pathologischer Plus-/ Minussymptomatik bei CRPS-Patienten im Seitenvgl.

Abbildung 8: Häufigkeit von pathologischer Plus-/ Minussymptomatik bei CRPS-I-Patienten im Seitenvgl.

Abbildung 9: Häufigkeit von pathologischer Plus-/ Minussymptomatik bei CRPS-II-Patienten im Seitenvgl.

Abbildung 10: Häufigkeit von pathologischer Plus-/ Minussymptomatik im Vgl. von CRPS I zu CRPS II

8. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Budapestkriterien zur Diagnose eines CRPS

Tabelle 2: Kriterien des CRPS severity scores

Tabelle 3: Epidemiologische, klinische und psychometrische Charakteristika der Stichprobe

Tabelle 4: Statistische Kennzahlen der QST-Parameter mit signifikanter Seitendifferenz von ipsi- und kontralateral (Gesamtkohorte)

Tabelle 5: Statistische Kennzahlen der QST-Parameter mit signifikanter Seitendifferenz von ipsi- und kontralateral (Patienten mit CRPS II)

Tabelle 6: Statistische Kennzahlen der QST-Parameter mit signifikanter Seitendifferenz von ipsi- und kontralateral (Patienten mit CRPS I)

Tabelle 7: Prädiktoren für den CRPS severity score (Gesamtkohorte)

Tabelle 8: Prädiktoren für den CRPS severity score (Patienten mit CRPS I)

Tabelle 9: Prädiktoren für den CRPS severity score (Patienten mit CRPS II)

Tabelle 10: Prädiktoren für den GCPS-score (Gesamtkohorte)

Tabelle 11: Prädiktoren für den GCPS-score (Patienten mit CRPS I)

Tabelle 12: Prädiktoren für den GCPS-score (Patienten mit CRPS II)

9. Abkürzungsverzeichnis

α : Cronbachs alpha

BDI-II: Beck depression inventory
(second edition)

CDT: cold detection threshold

CGRP: calcitonin gene-related peptide

CPT: cold pain threshold

CRPS: complex regional pain syndrom

CSS: CRPS severity score

DFNS: Deutscher Forschungsverbund
neuropathischer Schmerz

DMA: dynamic pain allodynia

DSM-IV: Diagnostic and Statistical
Manual of Mental Disorders

GCPS: Graded Chronic Pain Status

HLA: Human Leukocyte Antigen

HPT: heat pain threshold

IASP: International Association for the
Study of Pain

MDT: mechanical detection threshold

MPS: mechanical pain sensitivity

MPT: mechanical pain threshold

MW: Mittelwert

NPSI: Neuropathic Pain Symptom
Inventory

NPSI-G: Neuropathic Pain Scale
Inventory (German version)

NRS: numerische Ratingskala

PHS: paradoxical heat sensation

PPT: pressure detection threshold

QST: quantitativ sensorische Testung

r: Korrelationskoeffizient

RNA: ribonucleic acid

SD: Standardabweichung

SNS: sympathisches Nervensystem

STAI: State-Trait-Anxiety Inventory

STAIT: State -Trait-Anxiety Inventory
(Trait)

stand. Beta: standardisiertes Beta

VDT: vibration detection threshold

WDT: warm detection threshold

WUR: Wind-up ratio

ZNS: zentrales Nervensystem

10. Anhang

10.1. Ethikantrag

ANTRAG AUF BERATUNG

eines FORSCHUNGSVORHABENS nach § 15 der Berufsordnung für Ärzte in Bayern durch die Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Universität Würzburg

I. ALLGEMEINE ANGABEN

1	Datum der Antragstellung: 24.01.2014
2	Bezeichnung des Vorhabens: Nicht-kodierende RNAs bei neurogenen und neuropathischen Schmerzmechanismen und ihre Verwendung zur Risikoeinschätzung, Patientenstratifizierung und individualisierten Schmerzmedizin (EU Konsortium ncRNAPain)
3	Antragsteller Name: PD Dr. Heike Rittner Klinik/Institut: Klinik für Anästhesiologie Anschrift: Oberdürrbacher Str. 6 Tel.: 201-30254 Funk: 201-30254 Mail: rittner_h@ukw.de Daten zur Berufsausbildung Ort u. Zeitpunkt der Erteilung der Approbation als Arzt: 1.2.1997 München ggf. Zeitpunkt der Erteilung der Berufsausübungsgenehmigung: (gilt vor allem bei Ausländern) Studienerfahrung: 1 nicht-AMG-Studie und Prüfarztkurs 2012
4	weitere Untersucher vor Ort (Name, Klinik): Dr. med. Thomas Wobbe Dr. med. Sonja Maisch
5	Klinik, Institut, oder selbstständige Abteilung, wo das Vorhaben durchgeführt werden soll:

	Interdisziplinäres Schmerzzentrum, Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie Direktor/-in der Klinik, Leiter/-in des Instituts oder der selbstständigen Abteilung: Prof. Dr. Dr. h.c. N. Roewer
--	---

6	<input type="checkbox"/> monozentrisches Forschungsvorhaben <input checked="" type="checkbox"/> multizentrisches Forschungsvorhaben <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> der Antragsteller ist Leiter/Koordinator der Prüfung <input checked="" type="checkbox"/> Leiter der Prüfung: Frau Prof. Dr. Michaela Kress Department für Physiologie und Medizinische Physik Sektion für Physiologie Fritz-Pregl-Straße 3 A-6020 Innsbruck
---	---

7	Finanzierung durch: <input type="checkbox"/> Mittel aus dem Staatshaushalt Bayerns (z.B. Haushaltsmittel der Universitäten oder Ministerien), und zwar: <input checked="" type="checkbox"/> Mittel sonstiger Dritter, und zwar: Die Studie ist Teil eines europäischen Konsortiums (ncRNAPain), das im Rahmen des Rahmenprogramms FP7 von der EU gefördert wird (DFG analog). Für die Tätigkeit der Kommission werden - außer für den Freistaat Bayern selbst - Gebühren erhoben. Diese richten sich nach den gültigen Gebührentwerttabellen.
---	--

II. BESCHREIBUNG DES VORHABENS:

1	Zweck des Vorhabens: Bedeutung für die Heilkunde: Chronische Schmerzen sind in der Bevölkerung sehr häufig. Sie betreffen jeden fünften Europäer (Breivik et al., 2006) und sind mit immensen Kosten für das Gesundheitssystem verbunden (Phillips, 2006). Sie können durch unterschiedliche Auslöser verursacht werden und führen meist zu einer massiven Einschränkung der Lebensqualität durch hohe Schmerzintensitäten mit häufig begleitender Angst und Depression. Der Grund dafür, warum manche Menschen bei der selben Erkrankung Schmerzen entwickeln und andere nicht ist unklar. Beispielsweise kommt es als Komplikation eines Diabetes mellitus sehr häufig zu einer diabetischen Polyneuropathie, die in bis zu 20% der Fälle schmerzhaft verläuft. Nach traumatischen Nervenverletzungen z.B. nach Unfällen oder Operationen entwickelt etwa die Hälfte der Patienten chronische Schmerzen. Das komplexe regionale Schmerzsyndrom (complex regional pain syndrome, CRPS) ist ein weiteres Beispiel eines chronischen Schmerzsyndroms, das in ca. 30% der Fälle als Komplikation von Knochenbrüchen oder Weichteilverletzungen zurück bleiben kann. Allen drei Beispielen ist gemeinsam, dass bei der gleichen Ausgangslage nur ein Teil der Betroffenen Schmerzen entwickeln und dass
---	---

sich diese Schmerzen kaum behandeln lassen. Auch ist nicht klar, warum manche Patienten auf Schmerzmedikamente gut ansprechen, während der Schmerz anderer Patienten sich medikamentös kaum beeinflussen lässt.

In den letzten Jahren mehren sich Hinweise darauf, dass neuro-immunologische Prozesse im peripheren und zentralen Nervensystem für die Induktion und Aufrechterhaltung von neuropathischen und neurogenen Schmerzen eine wesentliche pathophysiologische Rolle spielen (Austin and Moalem-Taylor, 2010). Insbesondere den nicht-kodierenden RNA (ncRNA) wird bei diesen neuro-immunen Interaktionen eine wichtige Bedeutung sowohl bei physiologischen als auch pathologischen Prozessen zugeschrieben (Soreq and Wolf, 2011). Bei den ncRNA handelt es sich um kurze funktionelle RNA Sequenzen, die nicht in Proteine umgeschrieben werden, sondern selbst an sehr zahlreichen Regulationsmechanismen im Organismus wie z.B. Inflammation oder Tumorgenese beteiligt sind. Zu den Subgruppen der ncRNA gehören u.a. die micro RNA (miRNA) und die long-ncRNA (lncRNA). Im Tiermodell ist die grundsätzlich zentrale Rolle von miRNA bei der Entstehung von Schmerz gut bekannt. So konnte kürzlich gezeigt werden, dass miRNA bei der Fehlregulation von spannungsabhängigen Natrium- (Zhao et al., 2010) und Kalziumkanälen (Favereaux et al., 2011) in sensiblen Spinalganglienneuronen beteiligt sind, was einen entscheidenden Einfluss auf die Entwicklung von Schmerz hat. Auch kommt es bei Versuchstieren Schmerz-assoziiert zu einer differenziellen Expression von miRNA in sensiblen Spinalganglienneuronen (Aldrich et al., 2009; Kusuda et al., 2011). Die Bedeutung von ncRNA bei der Schmerzentstehung und -aufrechterhaltung beim Menschen ist hingegen bislang kaum untersucht. Es gibt nur wenige Studien, in denen die miRNA Expression aus humanen Proben analysiert und ein Schmerz-assoziiertes Expressionsprofil beschrieben wurde (Li et al., 2011; Orlova et al., 2011). Diese Daten weisen aber bereits darauf hin, dass miRNA als zentrale Schaltstellen insbesondere der neuro-immunen Interaktion vielversprechende Kandidaten für Biomarker sind (Kress et al., 2013). Die Bestimmung von systemischen und lokalen Expressionsprofilen bei definierten Schmerzerkrankungen mit potenziell neuro-immunologischer Pathophysiologie kann dazu beitragen die individuelle Schmerzsuszeptibilität zu bestimmen und eine auf den jeweiligen Patienten abgestimmte differenzielle analgetische Therapie anzubieten.

Zweck des Forschungsprojekts ncRNAPain ist daher die Identifizierung von spezifischen systemischen und lokalen ncRNA-Mustern und deren Polymorphismen als Biomarker für a) die Entwicklung chronischer Schmerzen, b) die interindividuellen Unterschiede in der Schmerzempfindung und c) das unterschiedliche Ansprechen auf Schmerzmedikamente. Diese Erkenntnisse sollen in die Entwicklung klinischer Hilfsmittel münden, die die Diagnostik und Patientenstratifizierung für Therapie und Prävention bei Schmerz verbessern. Hierzu sollen in einem zweistufigen Ansatz zunächst Patienten mit schmerzhafter und schmerzloser diabetischer Polyneuropathie; Patienten mit Schmerzen nach einer Nervenläsion und Patienten mit folgenlos abgeheilten Nervenläsion; Patienten mit einem CRPS nach Trauma und folgenlos abgeheiltem Trauma in der Vorgeschichte rekrutiert

werden. Diese Patienten werden anhand von standardisierten klinischen Untersuchungsprotokollen (standard operating procedure, SOP) genau charakterisiert werden. Aus Blutproben dieser Patienten sollen dann mittels spezieller Untersuchungstechniken (Deep Sequencing, Micorarray) miRNA Profile erstellt und mit dem klinischen Phänotyp verglichen werden. Die Studienergebnisse sollen mit den Werten gesunder Kontrollen verglichen werden. Die in dieser ersten Runde bestimmten Kandidaten-miRNA sollen dann an großen Patientenkohorten auf ihre Validität bezüglich diagnostischer Wertigkeit und Risikoeinschätzung untersucht werden. Hierzu werden die Daten von Patienten mit diabetischer Polyneuropathie und CRPS mit denjenigen von Patienten mit Polyneuropathien anderer Genese als Diabetes und von Patienten mit Kopfschmerzen verglichen. Zusätzlich soll aus Blutproben einer großen Studienkohorte mit ca. 6000 gesunden Kontrollen, >1500 Patienten mit diabetischer Polyneuropathie und >1500 Patienten mit CRPS eine DNA-Analyse erfolgen, bei der es um die Erkennung von Polymorphismen (small nucleotid polymorphism, SNP) geht, die bei jedem Menschen individuell die miRNA Expression verändern können. Diese Blutproben werden zum einen aus dem Bestand der oben beschriebenen ersten und zweiten Phase der Rekrutierung von Studienteilnehmern gewonnen. Zudem sind Kooperationen mit geeigneten Institutionen geplant, die bereits für analoge Zwecke über Blutbanken verfügen (Kooperative Gesundheitsforschung in der Region Augsburg, KORA; <http://www.helmholtz-muenchen.de/kora/>; Deutsches Zentrum für Diabetesforschung, DZD, <http://www.dzd-ev.de>; Deutscher Forschungsverbund Neuropathischer Schmerz e.V., DFNS e.V.; Trauma Related Neuronal Dysfunction, TREND <http://www.trendconsortium.nl/>).

Literatur:

Aldrich, B.T., et al., 2009. Changes in expression of sensory organ-specific microRNAs in rat dorsal root ganglia in association with mechanical hypersensitivity induced by spinal nerve ligation. *Neuroscience*. 164, 711-23.

Austin, P.J., Moalem-Taylor, G., 2010. The neuro-immune balance in neuropathic pain: involvement of inflammatory immune cells, immune-like glial cells and cytokines. *J Neuroimmunol*. 229, 26-50.

Breivik, H., et al., 2006. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain*. 10, 287-333.

Favereaux, A., et al., 2011. Bidirectional integrative regulation of Cav1.2 calcium channel by microRNA miR-103: role in pain. *EMBO J*. 30, 3830-41.

Ferreira, J.A., Zwinderman, A., 2006. Approximate Power and Sample Size Calculations with the Benjamini-Hochberg Method. *Int J Biostat*. 2.

Hulsmans, M., et al., 2012. Decreased miR-181a expression in monocytes of obese patients is associated with the occurrence of metabolic syndrome and coronary artery disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 97, E1213-8.

Kress, M., et al., 2013. microRNAs in nociceptive circuits as predictors of future clinical applications. *Front Mol Neurosci*. 6, 33.

Kusuda, R., et al., 2011. Differential expression of microRNAs in mouse

pain models. Mol Pain. 7, 17.

Li, X., et al., 2011. MicroRNA-146a is linked to pain-related pathophysiology of osteoarthritis. Gene. 480, 34-41.

Orlova, I.A., et al., 2011. MicroRNA modulation in complex regional pain syndrome. J Transl Med. 9, 195.

Phillips, C.J., 2006. Economic burden of chronic pain. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res. 6, 591-601.

Soreq, H., Wolf, Y., 2011. NeurimmiRs: microRNAs in the neuroimmune interface. Trends Mol Med. 17, 548-55.

van Iterson, M., et al., 2009. Relative power and sample size analysis on gene expression profiling data. BMC Genomics.

Zhao, J., et al., 2010. Small RNAs control sodium channel expression, nociceptor excitability, and pain thresholds. J Neurosci. 30, 10860-71.

2	<p>geplanter Beginn des Vorhabens:</p> <p>voraussichtliche Dauer des Vorhabens:</p> <p>Zahl der Versuchspersonen:</p>	<p>01.02.2014</p> <p>4 Jahre</p> <p>Phase 1 (Identifizierung von Kandidaten ncRNA im Vergleich zum klinischen Phänotyp):</p> <p>25 Patienten mit schmerzhafter Polyneuropathie</p> <p>25 Patienten mit schmerzloser Polyneuropathie</p> <p>25 Patienten mit CRPS</p> <p>25 Patienten mit komplikationslos abgeheilte traumatischer Verletzung</p> <p>25 Patienten mit schmerzhafter Nervenläsion</p> <p>25 Patienten mit schmerzlos verheilte Nervenläsion</p> <p>25 Patienten mit Kopfschmerzen</p> <p>25 gesunde Kontrollpersonen</p> <p>Phase 2 (Validierung der Kandidaten ncRNA):</p> <p>500 Patienten mit CRPS</p> <p>500 Patienten mit diabetischer Neuropathie</p> <p>100 Patienten mit Neuropathien anderer Genese</p> <p>100 Patienten mit Kopfschmerzen</p>
---	---	--

	<p>100 gesunde Kontrollpersonen Von diesen Studienteilnehmern sollen 350 in Würzburg rekrutiert werden.</p> <p>Geschlecht der Versuchspersonen: weiblich/männlich Alter der Versuchspersonen: ≥18 Jahre Die Versuchspersonen nehmen nicht an anderen Versuchsvorhaben teil.</p>
--	---

3	<p>Bei dem beantragten Vorhaben handelt es sich um ein/e/en</p> <p><input type="checkbox"/> diagnostische Prüfung <input checked="" type="checkbox"/> ausschließlich wissenschaftl. Versuch <input type="checkbox"/> therapeutische Prüfung <input type="checkbox"/> gemischtes Vorhaben <input type="checkbox"/> Verträglichkeitsprüfung</p>
---	---

4	<p>nein Die Strahlenschutzverordnung und/oder die Röntgenverordnung finden/findet Anwendung bei dem beantragten Forschungsvorhaben. Findet die StrSchV oder RöV Anwendung, dann hat der Antragsteller angemessen zu begründen, dass ein zwingendes Bedürfnis für die Durchführung der Studie besteht.</p> <p><input type="checkbox"/> ein Antrag beim Bundesamt für Strahlenschutz wurde am gestellt. <input type="checkbox"/> ein entsprechender Antrag wird beim Bundesamt für Strahlenschutz gestellt. <input type="checkbox"/> ein Bescheid des Bundesamts für Strahlenschutz liegt vor (Kopie ist als Anlage beigefügt).</p>
---	---

5 a	Steht das Vorhaben mit der aktuellen Fassung der Deklaration von Helsinki in Einklang?	ja
5 b	Könnte in bestimmter Hinsicht ein Grenzfall gegeben sein?	nein

6 a	<p>Gegenstand der Studie und ihre Ziele; Angabe der Hypothesen (Primär und ggf. Sekundärhypothesen), die untersucht werden sollen.</p> <p>Die primäre Hypothese lautet, dass spezifische systemische und lokale ncRNA-Muster als Biomarker für a) die Entwicklung chronischer Schmerzen, b) die interindividuellen Unterschiede in der Schmerzempfindung und c) das unterschiedliche Ansprechen auf Schmerzmedikamente verwendet werden können. Patienten (mit schmerzhafter und schmerzloser Polyneuropathie, CRPS, komplikationslos abgeheilte traumatische Verletzung, mit schmerzhafter Nervenläsion, mit schmerzlos verheilte Nervenläsion, mit Polyneuropathien anderer Ursache als Diabetes und mit Kopfschmerzen) und gesunde Probanden werden an dem interdisziplinären Schmerzzentrum der Klinik für Anästhesiologie rekrutiert. Alle geplanten Untersuchungen werden hier und in der Neurologischen Klinik durchgeführt. Zusätzlich zum Interdisziplinären</p>
-----	---

Schmerzzentrum sollen Patienten auch aus Nachbarkliniken (z.B. Unfallchirurgie, Diabetesambulanz im Hause), sowie durch Kooperationen mit niedergelassenen Neurologen und anderen Krankenhäusern in Würzburg und Umgebung rekrutiert werden, um die notwendigen Patientenzahlen erreichen zu können. Ein Informationsflyer wird sowohl als Aushang, als auch für Zeitungs- und Internetanzeigen verwendet werden, um Patienten auf unsere Studie aufmerksam zu machen. Der Informationsflyer liegt diesem Ethikantrag bei. Alle Studienteilnehmer werden nach einem standardisierten Protokoll untersucht. Nach einem ausführlichen Arzt-Patienten/Probanden-Gespräch erfolgt in Kooperation mit der Neurologischen Klinik eine körperliche neurologische Untersuchung und Befragung mittels standardisierter Fragebögen zu den Themen Schmerz, Depression, Angst und Körperwahrnehmung. Zudem werden je nach Diagnosegruppe spezielle Scores zur Erfassung der Symptomschwere angewendet. Dann erfolgen neurophysiologische Leitungsstudien der peripheren Nerven und eine quantitative sensorische Testung zur Erstellung eines Sensibilitätsprofils. Beide Untersuchungstechniken gehören zur Routinediagnostik in der Neurologischen Klinik. Den Patienten und Probanden wird dann zur Bestimmung systemischer ncRNA und zur Kontrolle von Routineparametern Blutproben entnommen. Aus den Blutzellen und Gewebeprobe wird ncRNA mittels kommerzieller Kits isoliert. ncRNA Expressionsprofile werden mit Hilfe von speziellen molekularbiologischen Verfahren analysiert (Deep Sequencing und Micro-Array Untersuchungen; Fa. Exiqon, Dänemark) und im Gesamtkonsortium in Bezug zu den klinischen Daten gebracht (Kooperationspartner Prof. Florian Kronenberg, Med. Genetik und Mol. und Klin. Pharmakologie, Univ. Innsbruck).

6 b 10.1.1. Angaben zu geplanten statistischen Analysen mit biometrischer Begründung der Fallzahlen.

Phase 1

Die Powerkalkulation für unterschiedliche Stichprobengrößen und falsch-positiv Raten (false positive rates, FDR) führten wir durch, indem wir die von Ferraira und Zwiderman beschriebene Formel (Ferreira and Zwiderman, 2006) und das R/Bioconductor package SSPA (van Iterson et al., 2009) auf den Microarray Datensatz einer Studie zur miRNA Analyse von zirkulierenden Blutmonozyten bei übergewichtigen Patienten (Hulsmans et al., 2012) anwendeten (s. Abbildung im Versuchsprotokoll). Dieser Microarray Datensatz wurde als für den „schlimmsten Fall“ geeignet herangezogen, da van Iterson et al. zeigten, dass im Hinblick auf die statistische Power die Ergebnisse von Next-Generation-Sequencing Untersuchungen denjenigen von Microarray Analysen überlegen sind (van Iterson et al., 2009). Da eine Stichprobengröße von n=25 für alle gewählten FDR (10%, 5%, 1%) eine statistische Power von >80% ergibt wurde diese Gruppengröße für Patienten und Kontrollen in der Phase 1 des Forschungsvorhabens als adäquat angenommen.

Phase 2:

Aufbauend auf diesen ersten Erkenntnissen sollen dann neue diagnostische Methoden entwickelt werden, die mittel- bis langfristig eine bessere Diagnostik, Therapie und Risikostratifizierung für Schmerzpatienten ermöglichen werden. Dazu werden die im ersten Studienteil determinierten Kandidaten-ncRNA aus Blut und Haut im klinisch einsetzbaren diagnostischen Instrument PAINdiag zusammengefasst werden. Die Validierung von PAINdiag erfolgt dann im zweiten Studienteil an großen Patientenkohorten, die analog zur Beschreibung oben rekrutiert werden. Die SOP werden sich hierbei um diejenigen Untersuchungen reduzieren, die sich im ersten Studienteil als nicht relevant herausstellen:

- 1) 500 Patienten mit CRPS
- 2) 500 Patienten mit diabetischer Polyneuropathie
- 3) 100 Patienten mit Neuropathien anderer Genese
- 4) 100 Patienten mit Kopfschmerzen
- 5) 100 gesunde Kontrollen

Die so ermittelten Daten sollen dann mit den zuvor identifizierten ncRNA Mustern korreliert werden. In den größeren Patientengruppen (n=500) kann mit einer Power von 80% und einem Bonferroni-korrigierten Signifikanzniveau von 0,0025 ein Effekt identifiziert werden, der ca. 3% der phänotypischen Varianz erklärt (Programm QpowR: https://www.msu.edu/~steibelj/JP_files/QpowR.html). In den kleineren Patientengruppen (n=100) wäre mit derselben Power nur ein Effekt von ca. 13% der phänotypischen Varianz detektierbar. Da es sich um die Validierung vorselektierter SNPs in einer hoch-selektierten Population handelt, wäre auch eine solch hohe Effektstärke vorstellbar.

10.1.2.

6 c 10.1.3. Datenschutzangaben (z.B. Angaben zum Schutz der Geheimhaltung der erhobenen und gespeicherten Daten, Dokumente und ggf. Proben).

10.1.4. Alle Patientendaten (demographische Daten, klinische Daten, Ergebnisse ncRNA-Analysen) werden separat pseudonymisiert gespeichert und sind nur den an der Studie beteiligten Personen zugänglich. Die externen Konsortiumsmitglieder erhalten nur die pseudonymisierten Daten.

6 d 10.1.5. Sind alle anderen für Menschen ungefährliche Erprobungsmöglichkeiten ausgeschöpft?
ja

6 e Wurden bereits oder werden z. Zt. gleichartige oder ähnliche Vorhaben durch Sie selbst oder durch andere ForscherInnen durchgeführt?
nein

Wenn ja, bitte Ergebnisse angeben.

10.1.6.

7 a	<p>Voraussichtlicher Nutzen des Vorhabens für die Heilkunde: Anhand der Ergebnisse erhoffen wir uns einen Einblick in die Faktoren, die zur Entstehung und Aufrechterhaltung von Schmerzen beitragen. Zudem möchten wir in der klinischen Routine einsetzbare Hilfsmittel generieren, die sowohl die Diagnostik von Schmerzen deutlich verbessern sollen, als auch eine Risikostratifizierung erlauben.</p>
7 b	<p>Voraussichtlicher Nutzen des Vorhabens für die Versuchspersonen: Die Versuchspersonen haben keinen direkten Nutzen.</p>

8 a	<p>Mögliche Komplikationen und Risiken für die Versuchspersonen, Abschätzbarkeit der Risiken: Alle durchgeführten Untersuchungen sind in der Neurologischen Klinik und der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie Teil der Routinediagnostik. Bei der elektroneurographischen Untersuchungen zur Überprüfung der Leitfähigkeit peripherer Nerven wird mit oberflächlichen Hautelektroden ein leichter Stromipuls abgegeben, um den jeweiligen Nerven zu stimulieren. Die Reizantwort wird vom versorgten Muskel wiederum mit Oberflächenelektroden abgeleitet. Die Methode ist nicht-invasiv und es sind bis auf vorübergehende leichte Schmerzen während der Stimulation (vergleichbar mit dem ungefährlichen Stromimpuls bei Kontakt mit einem elektrischen Weidezaun) keine Nebenwirkungen bekannt. Die QST ist ebenfalls nebenwirkungsfrei. Die Messung wird mit für Patientenuntersuchung zugelassenen Geräten durchgeführt, ist nicht invasiv und unbedenklich. Die Entnahme von Hautstanzbiopsien ist eine minimal-invasive Methode, die schmerzfrei in örtlicher Betäubung durchgeführt wird (keine Schmerzen während und nach der Entnahme). Um Entzündungen an der Entnahmestelle zu verhindern erfolgt der Eingriff unter sterilen Bedingungen. Studienteilnehmer mit Wundheilungsstörungen (z.B. Diabetes mellitus; Knöchelödeme bei Herzinsuffizienz) werden zur Minimierung von möglichen Komplikationen nicht biopsiert. Bei einer Blutentnahme kann es zu einer Infektion oder Nachblutung an der Einstichstelle kommen. Die Blutentnahme erfolgt daher nach örtlicher Desinfektion der Einstichstelle an der Haut und unter Verwendung von Einmalnadeln; nach der Blutentnahme wird die Einstichstelle komprimiert. Schwerwiegende Komplikationen sind nicht zu erwarten.</p>
8 b	<p>Kontrollmöglichkeiten und Gegenmittel; Möglichkeiten der Früherkennung von Komplikationen: entfällt</p>

9	<p>Auf welche Art (schriftlich/mündlich) und in welchem Umfang (insb. über Art und Wahrscheinlichkeit der Risiken; Rücktrittsrecht) erfolgt die Aufklärung der Versuchspersonen (erforderlichenfalls: und/oder der gesetzlichen Vertreter) bzw. ist bereits erfolgt? (Formblätter) Die Aufklärung der Patienten und Kontrollpersonen über die Studie und das jederzeitige Rücktrittsrecht erfolgt sowohl schriftlich als auch mündlich</p>
---	--

	vor Beginn der Untersuchungen. Die Teilnahme an der Studie kann jederzeit widerrufen werden.
10	Wie erfolgt die Einwilligung der Versuchspersonen und/oder, wenn nötig, der gesetzlichen Vertreter? (Formblätter vorlegen) Die Einwilligung erfolgt schriftlich und mündlich nach erfolgter Aufklärung auf beiliegenden Einwilligungsbögen.
11	Besteht eine Versicherung für die Studienteilnehmer? <input type="checkbox"/> ja; <input checked="" type="checkbox"/> nein; Für nicht schuldhaft verursachte Schäden, die im Zusammenhang mit der Studie auftreten können, besteht keine Versicherung. Es besteht nur dann ein Versicherungsschutz, wenn einem Arzt einer Ärztin oder einen anderen Mitarbeiter der Neurologischen Klinik der Vorwurf des schuldhaften Fehlverhaltens trifft. Im Zweifelsfall muss der sog. Entlastungsbeweis geführt werden, dass kein Verschulden vorliegt. Auch Wegeunfälle sind nicht versichert.
12	Anlagen Studienprotokoll Version/Datum: 02.01.2014 Patienteninformation Version/Datum: 02.01.2014 Einwilligungserklärung Version/Datum: 02.01.2014 Versicherungsnachweis: entfällt weitere Anlagen Informationsflyer Bitte ordnen und kennzeichnen Sie Ihre Unterlagen. Anträge sind in 3-facher Ausfertigung (jeweils kompletter Satz Antrag plus Unterlagen) vorzulegen. Heften Sie die Unterlagen in geeigneter Weise! Sammlungen loser Blätter gehen unbearbeitet an den Antragsteller zurück!

Ohne die folgenden Angaben und Unterschriften kann der Antrag nicht bearbeitet werden!

III. UNTERSCHRIFTEN:

Antragsteller
PD Dr. Heike Rittner

10.2. Patienteninformation

Version 1, 02.01.2014

Patienteninformation zur Teilnahme an der Studie

**Nicht-kodierende RNAs bei neurogenen und neuropathischen Schmerzmechanismen und ihre Verwendung zur Risikoeinschätzung, Patientenstratifizierung und individualisierten Schmerzmedizin (EU Konsortium ncRNAPain)
(Versuchsleiter/-in: Priv.-Doz. Dr. H. Rittner, Dr. T. Wobbe)**

0 Patienten mit CRPS

0 Patienten mit stattgehabter Verletzung, die ohne Komplikation verheilt ist

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

wir möchten Sie fragen, ob Sie interessiert sind, an der nachfolgend beschriebenen wissenschaftlichen Studie teilzunehmen. Diese Studie findet im Rahmen eines EU-weiten Forschungsprojektes statt, das sich „ncRNAPain“ nennt.

Sie haben in der Vergangenheit eine Verletzung erlitten. Bei der Mehrzahl der Menschen verheilen Verletzungen ohne wesentliche Folgen im Laufe der Zeit ab. Bei einem kleinen Anteil der Menschen aber bildet sich das sehr schmerzhaft komplexe regionale Schmerzsyndrom (englisch: complex regional pain syndrome, CRPS) aus. Hierbei handelt es sich um ein chronisches Schmerzsyndrom, bei dem es nach einer Verletzung zu einer Schwellung, Verfärbung, Temperaturänderung und zu ausgeprägten Funktionseinschränkungen der betroffenen Gliedmaße kommt. Die betroffenen Patienten können diese Gliedmaße nicht mehr im Alltagsleben einsetzen und der Schmerz lässt sich leider kaum beeinflussen.

Wir wissen nicht, warum manche Menschen nach Verletzungen ein CRPS entwickeln und andere nicht und möchten in unserem Forschungsprojekt genau dieser Frage nachgehen. Hierzu möchten wir Patienten mit CRPS und Patienten, die nach einer Verletzung kein CRPS entwickelt haben (diese Patienten dienen als Kontrollgruppe) untersuchen.

Wie läuft die Studie ab?

Zunächst erfolgen ein ausführliches Arzt-Patienten-Gespräch und eine körperliche neurologische Untersuchung. Zusätzlich bitten wir Sie verschiedene Fragebögen zu den Themen Schmerz, Depression, Angst und Körperempfinden für uns auszufüllen. Dann messen wir Ihre Hauttemperatur mit einem Thermometer, machen ein Foto Ihrer Hände bzw. Füße (je nachdem, welche Gliedmaße betroffen ist). Dann untersuchen wir die Leitfähigkeit Ihrer Nerven mittels elektrischer Messungen (= Elektroneurographie). Bei diesen elektrischen Messungen handelt es sich um nebenwirkungsfreie Untersuchungen, die routinemäßig vom Neurologen vorgenommen werden – so wie Sie sie möglicherweise bei früheren Untersuchungen durch Ihren Neurologen auch schon einmal erhalten haben. Alle diese Untersuchungen gehören zu den Routineuntersuchungen, die wir bei allen unseren Patienten mit stattgehabter Nervenverletzung durchführen, die bei uns behandelt werden.

Zusätzliche Untersuchungen bei unserer Studie sind:

- Blutentnahme (50 ml, entsprechend 5 Röhrchen)
- Testung der Empfindung (=Sensibilität) Ihrer Haut mittels quantitativer sensorischer Testung (QST)

Bei allen Patienten, bei denen eine Verletzung folgenlos verheilt ist führen wir die gleichen Untersuchungen durch. Diese Patienten dienen als Vergleichsgruppe. Die gesamte Untersuchung dauert 1,5 bis maximal 2 h.

Blutentnahme:

Sinn und Zweck der Blutentnahme

Wir möchten im entnommenen Blut Entzündungsstoffe und Regulationsbotenstoffe (so genannte ncRNA von English: non-coding ribonucleic acid = nicht-kodierende Ribonukleinsäure) untersuchen. Diese ncRNA sind kurze Genstücke, die die Produktion von z.B. Entzündungsstoffen im Körper überwachen und regulieren. Die ncRNA können nicht für genetische Untersuchungen im eigentlichen Sinne genutzt werden, da sie – wie der Name schon sagt – nc = nicht (c)kodierend sind. Außerdem kommen sie in verschiedenen Organen des Körpers in unterschiedlicher Zusammensetzung vor und werden z.B. auch über die Nahrung (auch über vegetarische Nahrung) aufgenommen und regulieren so Körperfunktionen. Zusätzlich möchten wir in Ihrem Blut untersuchen, wie Ihre ncRNA in Ihrem Erbgut verschlüsselt wird. Dies ist notwendig, damit wir verstehen können, ob die ncRNA

Muster, die wir in Ihrem Blut messen durch Umweltfaktoren oder Ihre angeborene Erbinformation bedingt ist.

Worum handelt es sich bei der Blutentnahme?

Die Blutentnahme erfolgt auf die gleiche Weise, wie Sie sie von Blutentnahmen beispielsweise bei ihrem Hausarzt kennen. Nach vorheriger Stauung am Oberarm mittels eines Stauschlauchs und örtlicher Desinfektion der Haut wird mit einer feinen Nadel in der Regel in die Ellenbogenvene eingestochen und Blut in spezielle Blutröhrchen abgenommen.

Ist bei der Blutentnahme irgendwelchen Nebenwirkungen zu rechnen?

Grundsätzlich besteht bei jeder Blutentnahme das Risiko einer Infektion oder einer Einblutung an der Einstichstelle. Eine Blutentnahme ist vorübergehend auch immer etwas schmerzhaft. Damit es zu keiner Infektion kommt erfolgt die Blutentnahme nach örtlicher Desinfektion der Einstichstelle an der Haut und unter Verwendung von Einmalnadeln. Damit es zu keinen Blutergüssen kommt wird die Einstichstelle nach der Blutentnahme komprimiert, d.h. es wird von außen entweder durch den Untersucher oder durch Sie selbst mit einem Finger für wenige Minuten auf die Einstichstelle gedrückt. Die Dauer der Druckausübung wird bei Patienten, die blutverdünnende Medikamente einnehmen (wie z.B. Aspirin oder Marcumar) entsprechend verlängert.

Was ist während der Blutentnahme zu tun?

Während der Blutentnahme sitzen Sie bequem auf einem Untersuchungsstuhl. Es wird am Oberarm ein Stauschlauch angelegt und somit der Blutrückfluss behindert. Dadurch füllen sich die Venen des Armes bzw. der Hand. Die Haut über der Ellenbeuge wird mit einem Desinfektionsspray desinfiziert und es wird mit einer feinen Blutentnahmenadel in die Ellenbogenvene eingestochen. Das Blut wird in spezielle Blutentnahmeröhrchen abgenommen und anschließend die Nadel entfernt. Die Blutentnahmestelle wird mit einem Pflaster bedeckt und zur Verhinderung eines Blutergusses wird für wenige Minuten Druck mit dem Finger auf die Blutentnahmestelle ausgeübt.

Was passiert mit den Blutproben?

Die entnommenen Blutproben werden zur Hälfte an unserer Klinik und zur anderen Hälfte in Speziallabors auf die oben beschriebenen ncRNA untersucht. Diese Labors sind Teil dieses EU-weiten Forschungsprojektes „ncRNAPain“. Die Probenlagerung und der Probenversand geschehen in pseudonymisierter Form, d.h. persönliche Identifikationsmerk-

male wie Name, Initialen etc. werden durch einen Zahlencode ersetzt. Die Blutproben werden bei diesen Spezialanalysen aufgebraucht.

Quantitative sensorische Testung (QST):

Sinn und Zweck der QST Untersuchung

Mittels QST können wir Wahrnehmungs- und Schmerzschwellen für Temperaturreize (wie z.B. warm und kalt) und für Berührungsreize (wie z.B. Berührung mit einem feinen Pinsel oder mit einem spitzen Gegenstand) an der Haut untersuchen.

Worum handelt es sich bei der QST?

QST ist ein nicht eingreifendes Untersuchungsverfahren, mit dem die Funktion derjenigen Nervenfasern untersucht werden kann, die für die Wahrnehmung von sensiblen Reizen aus der Umwelt verantwortlich sind. Die Studienteilnehmer werden an einem Testareal (betroffene Gliedmaße) und an einem Kontrollareale (nicht betroffene Gliedmaße auf der Gegenseite) mit Reizen wie warm, kalt oder spitz gereizt und sollen angeben, wann sie die jeweiligen Reize als solche wahrnehmen. Hieraus lässt sich ersehen, ob die Empfindlichkeit für unterschiedliche Sinnesqualitäten normal ist oder nicht.

Ist bei der QST Untersuchung mit irgendwelchen Nebenwirkungen zu rechnen?

QST ist ein nicht eingreifendes Verfahren, d.h. es finden keinerlei Eingriffe am Körper statt. Nach jahrelangen internationalen Erfahrungen und heutigem Stand der Wissenschaft sind bisher keine Nebenwirkungen aufgetreten und auch nicht zu erwarten.

Was ist während der QST Untersuchung zu tun?

Die Studienteilnehmer sitzen bequem auf einem Untersuchungsstuhl und es werden nacheinander am Test- und Kontrollareal unterschiedliche harmlose schmerzhaft und neutrale Reize aufgebracht. Diese beinhalten u.a. Wärme, Kälte, Spitz und Druck. Die Studienteilnehmer werden gebeten, bei der jeweiligen Empfindung anzugeben, wann sie diese verspüren. So können Wahrnehmungs- und Schmerzschwellen ermittelt werden.

Elektroneurographie:

Sinn und Zweck der Elektroneurographie

Die Elektroneurographie dient der Untersuchung der Leitfähigkeit der Nerven.

Worum handelt es sich bei der Elektroneurographie?

Die Elektroneurographie ist eine von Neurologen routinemäßig durchgeführte Untersuchung, bei der an geeigneten Hautstellen im Verlauf von Nerven nacheinander zwei kleine oberflächliche Elektroden aufgesetzt werden. Dann wird über die jeweilige Elektrode ein Stromimpuls abgegeben, der den Nerven erregt. Bei Nerven, die die Muskulatur versorgen kommt es dadurch im von diesem Nerven versorgten Muskel zu einer kleinen Zuckung. Hier lässt sich die Reizantwort dann mit Hilfe einer dort platzierten ebenfalls oberflächlichen Ableitelektrode aufnehmen und anschließend analysieren. Bei Nerven, die für die Gefühlswahrnehmung (=Sensibilität) zuständig sind führt die Reizung mit diesem Stromimpuls ebenfalls zu einer Nervenregung, die sich genauso mittels einer oberflächlichen Elektrode von der Haut ableiten lässt. Der verabreichte Stromimpuls hat eine Stärke von wenigen Milliampere vergleichbar mit der ungefährlichen Reizung z.B. an einem elektrischen Weidenzaun. Wir werden die Messung am Nervus tibialis und am Nervus suralis (jeweils am Unterschenkel) auf einer Seite vornehmen.

Ist bei der Elektroneurographie mit irgendwelchen Nebenwirkungen zu rechnen?

Außer, dass die elektrische Reizung wie oben beschrieben geringfügig schmerzhaft sein kann hat die Elektroneurographie keine Nebenwirkungen.

Was ist während der Elektroneurographie zu tun?

Während der Untersuchung liegen Sie bequem auf einer Untersuchungsfläche und wir legen die Oberflächenelektroden auf der Haut auf. Diese werden mit Klettbandern an der jeweiligen Gliedmaße befestigt. Dann werden leichte Stromimpulse abgegeben, mit denen der jeweilige Nerv erregt wird. Die Reizantwort wird mit einer Ableitelektrode, die auf die gleiche Weise an der Gliedmaße befestigt wird aufgenommen und analysiert.

Ist die Teilnahme freiwillig? Kann die Zustimmung widerrufen werden?

Die Teilnahme an dieser Studie ist **absolut freiwillig**. Die Teilnahme kann **jederzeit** und ohne Angabe von Gründen auch während der Untersuchung widerrufen werden, ohne dass Ihnen daraus irgendwelche Nachteile entstehen.

Datenschutzerklärung

Bei der Durchführung der Studie werden medizinische Befunde und teilweise persönliche Daten von Ihnen erhoben und dokumentiert. Diese Befunde und Daten werden unter Einhaltung der datenschutzrechtlichen Bestimmungen vertraulich behandelt. Durch Ihre Unterschrift auf der Einwilligungserklärung erklären Sie sich damit einverstanden, dass Ihre

behandelnde Ärztin/Ihr behandelnder Arzt personenbezogene Daten für Zwecke der Verwaltung und Durchführung der Studie sowie für Zwecke der Forschung und statistischen Auswertung verwenden darf. Alle bei der Durchführung unserer Studie beteiligten Personen unterliegen der Schweigepflicht und sind auf das Datengeheimnis verpflichtet. Die personenbezogenen Daten werden elektronisch gespeichert und nur von Personen eingesehen, die direkt oder indirekt mit der durchgeführten Studie in Bezug stehen. Ihre Daten werden nur in pseudonymisierter Form weiterverarbeitet (d.h. Ihre personenbezogenen Daten wie Name, Initialen etc. werden durch Zahlencodes ersetzt: Zentrums Code-Nummer und Patienten-Code-Nummer) bzw. falls erforderlich kooperierenden Studienzentren zugänglich gemacht. Auf den Codeschlüssel, der es erlaubt, die studienbezogenen Daten mit Ihnen in Verbindung zu bringen, haben nur die behandelnde Ärztin/der behandelnde Arzt und ihre/seine Mitarbeiter Zugriff. Die entnommenen Blut- und Hautproben werden bei der Durchführung der geplanten Experimente aufgebraucht. Bis zur Durchführung der jeweiligen Messungen werden sie – pseudonymisiert beschriftet – im Interdisziplinären Schmerzzentrum, Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie, Universitätsklinikum Würzburg gelagert. Die erhobenen Studienergebnisse werden in nationalen und internationalen Fachzeitschriften in anonymer Form veröffentlicht, d.h. es sind daraus keine Rückschlüsse auf Ihre Person möglich. Alle geltenden Datenschutzbestimmungen des Deutschen Datenschutzgesetzes werden berücksichtigt. Sie können jederzeit ohne Angaben von Gründen und ohne Nachteile Ihre Einwilligung ganz oder teilweise widerrufen. Wenn Sie Ihre Zusage zur Teilnahme an unserer Studie widerrufen können Sie uns angeben, ob wir a) dennoch mit den bis zu dem Zeitpunkt von Ihnen erhobenen Daten bzw. Proben weiter arbeiten dürfen, oder ob Sie b) die Vernichtung aller bis dahin erhobenen Daten und abgenommenen Proben wünschen.

Angaben zum Versicherungsschutz:

Wir möchten Sie vorsorglich darauf hinweisen, dass für nicht schuldhaft verursachte Schäden, die im Zusammenhang mit der Studie auftreten können, keine Versicherung abgeschlossen wurde. Es besteht daher nur dann ein Versicherungsschutz, wenn einen Arzt / eine Ärztin oder einen anderen Mitarbeiter der Neurologischen Klinik und der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie (Prüfstelle) der Vorwurf des schuldhaften Fehlverhaltens trifft. Im Zweifelsfall muss der sog. Entlastungsbeweis geführt werden, dass kein Verschulden vorliegt. Auch Wegeunfälle sind nicht versichert.

Falls Sie noch weitere Fragen haben können Sie diese gerne an Frau Priv.-Doz. Dr. Heike Rittner richten: Interdisziplinäres Schmerzzentrum, Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie, Josef-Schneider-Str. 6, 97080 Würzburg, rittner_h@ukw.de
Für Ihre Mitarbeit danken wir Ihnen recht herzlich!

10.3. Einwilligungserklärung

Version 1, 02.01.2014

Einwilligungserklärung für Patienten

(Original für den/die Studienteilnehmer/in, Kopie für die Krankenakte)

zur Teilnahme am Forschungsprojekt:

**Nicht-kodierende RNAs bei neurogenen und neuropathischen Schmerzmechanismen und ihre Verwendung zur Risikoeinschätzung, Patientenstratifizierung und individualisierten Schmerzmedizin (EU Konsortium ncRNAPain)
(Versuchsleiter/-in: Priv.-Doz. Dr. H. Rittner, Dr. T. Wobbe)**

Name, Vorname: _____

Geb.Datum: _____

Adresse: _____

UntersucherIn: _____

Ich bin durch den behandelnden Arzt/die behandelnde Ärztin _____ über Ablauf, Ziel, Wesen, Bedeutung und Tragweite der Studie sowohl mündlich als auch schriftlich aufgeklärt worden. Es wurde mir eine schriftliche Teilnahmeinformation ausgehändigt und ich hatte ausreichend Zeit, diese zu lesen. Den Inhalt habe ich verstanden. Ich weiß, dass ich weitere Informationen jederzeit bei den Versuchsleitern erfragen kann. Alle meine Fragen wurden ausreichend beantwortet. Ich wurde darüber informiert, dass die Teilnahme an dieser Studie absolut freiwillig ist und ich meine Zustimmung zur Teilnahme an dieser Studie jederzeit ohne Angabe von Gründen und ohne Nachteile widerrufen kann. Ich habe ein Exemplar der Studieninformation und Einwilligungserklärung erhalten, gelesen und verstanden.

Ich erkläre mich bereit, an der Studie teilzunehmen.

Ich bin damit einverstanden, dass meine Daten und Proben (Blut) im Zusammenhang mit dieser Studie in pseudonymisierter Form (d.h. verschlüsselt ohne Nennung von Namen, Anschrift, Initialen oder Ähnliches) im Interdisziplinären Schmerzzentrum, Klinik und Polklinik für Anästhesiologie, Universitätsklinikum Würzburg gespeichert bzw. gelagert und verarbeitet werden. Dabei werden die Bestimmungen des geltenden Datenschutzes und die ärztliche Schweigepflicht eingehalten.

- Ja
- Nein

Ich bin damit einverstanden, dass meine Daten und Blutproben im Zusammenhang mit dieser Studie in pseudonymisierter Form (d.h. verschlüsselt ohne Nennung von Namen, Anschrift, Initialen oder Ähnliches) an, an der Durchführung und Auswertung dieser Studie mitbeteiligte Personen bzw. Zentren weitergegeben werden. Diese Daten können nicht meiner Person zugeordnet werden. Dabei werden die Bestimmungen des geltenden Datenschutzes und die ärztliche Schweigepflicht eingehalten.

- Ja
- Nein

Ich bin damit einverstanden, dass meine Daten als Teil von wissenschaftlichen Publikationen in anonymer Form veröffentlicht werden. Diese Daten können dementsprechend nicht meiner Person zugeordnet werden. Dabei werden die Bestimmungen des geltenden Datenschutzes und die ärztliche Schweigepflicht eingehalten.

- Ja
- Nein

Ich bin damit einverstanden, dass meine Blutprobe auch bei späteren wissenschaftlichen Forschungsprojekten zur Untersuchung der Entstehungsgründe von Schmerzen am Interdisziplinären Schmerzzentrum, Klinik und Polklinik für Anästhesiologie, Universitätsklinikum Würzburg verwendet werden.

- Ja
- Nein

(Datum, Name, Unterschrift PatientIn)

Der Patient/die Patientin wurde von mir über Ziel, Wesen, Bedeutung, Tragweite sowie etwaige Risiken der Studie aufgeklärt.

(Datum, Name, Unterschrift Arzt/Ärztin)

Falls Sie noch weitere Fragen haben können Sie diese gerne an Frau Priv.-Doz. Dr. Heike Rittner richten: Interdisziplinäres Schmerzzentrum, Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie, Josef-Schneider-Str. 6, 97080 Würzburg, rittner_h@ukw.de

10.4. Beck depression inventory II

BDI II

Name: _____

Datum: _____

Anleitung: Dieser Fragebogen enthält 21 Gruppen von Aussagen. Bitte lesen Sie jede dieser Gruppen von Aussagen sorgfältig durch und suchen Sie sich dann in jeder Gruppe **eine Aussage** heraus, die am besten beschreibt, wie Sie sich **in der letzten zwei Wochen, einschließlich heute, gefühlt haben**. Kreuzen Sie die Zahl neben der Aussage an, die Sie sich herausgesucht haben (0, 1, 2 oder 3). Falls in einer Gruppe mehrere Aussagen gleichermaßen auf Sie zutreffen, kreuzen Sie die Aussage mit der höheren Zahl an. Achten Sie bitte darauf, dass Sie in jeder Gruppe nicht mehr als eine Aussage ankreuzen, das gilt auch für Gruppe 16 (Veränderung der Schlafgewohnheiten) oder Gruppe 18 (Veränderungen des Appetits).

1. Traurigkeit

- 0 Ich bin nicht traurig.
- 1 Ich bin oft traurig.
- 2 Ich bin ständig traurig.
- 3 Ich bin so traurig oder unglücklich, dass ich es nicht aushalte.

2. Pessimismus

- 0 Ich sehe nicht mutlos in die Zukunft.
- 1 Ich sehe mutloser in die Zukunft als sonst.
- 2 Ich bin mutlos und erwarte nicht, dass meine Situation besser wird.
- 3 Ich glaube, dass meine Zukunft hoffnungslos ist und nur noch schlechter wird.

3. Versagensgefühle

- 0 Ich fühle mich nicht als Versager.
- 1 Ich habe häufiger Versagensgefühle.
- 2 Wenn ich zurückblicke, sehe ich eine Menge Fehlschläge.
- 3 Ich habe das Gefühl, als Mensch ein völliger Versager zu sein.

4. Verlust von Freude

- 0 Ich kann die Dinge genauso gut genießen wie früher.
- 1 Ich kann die Dinge nicht mehr so genießen wie früher.
- 2 Dinge, die mir früher Freude gemacht haben, kann ich kaum mehr genießen.
- 3 Dinge, die mir früher Freude gemacht haben, kann ich überhaupt nicht mehr genießen.

5. Schuldgefühle

- 0 Ich habe keine besonderen Schuldgefühle.
- 1 Ich habe oft Schuldgefühle wegen Dingen, die ich getan habe oder hätte tun sollen.
- 2 Ich habe die meiste Zeit Schuldgefühle.
- 3 Ich habe ständig Schuldgefühle.

6. Bestrafungsgefühle

- 0 Ich habe nicht das Gefühl, für etwas bestraft zu sein.
- 1 Ich habe das Gefühl, vielleicht bestraft zu werden.
- 2 Ich erwarte, bestraft zu werden.
- 3 Ich habe das Gefühl, bestraft zu sein.

7. Selbstablehnung

- 0 Ich halte von mir genauso viel wie immer.
- 1 Ich habe Vertrauen in mich verloren.
- 2 Ich bin von mir enttäuscht.
- 3 Ich lehne mich völlig ab.

8. Selbstvorwürfe

- 0 Ich kritisiere oder tadle mich nicht mehr als sonst.
- 1 Ich bin mir gegenüber kritischer als sonst.
- 2 Ich kritisiere mich für alle meine Mängel.
- 3 Ich gebe mir die Schuld für alles Schlimme, was passiert.

9. Selbstmordgedanken

- 0 Ich denke nicht daran, mir etwas anzutun.
- 1 Ich denke manchmal an Selbstmord, aber ich würde es nicht tun.
- 2 Ich möchte mich am liebsten umbringen.
- 3 Ich würde mich umbringen, wenn ich die Gelegenheit dazu hätte.

10. Weinen

- 0 Ich weine nicht öfter als früher.
- 1 Ich weine jetzt mehr als früher.
- 2 Ich weine beim geringsten Anlass.
- 3 Ich möchte gern weinen, aber ich kann nicht.

11. Unruhe

- 0 Ich bin nicht unruhiger als sonst.
- 1 Ich bin unruhiger als sonst.
- 2 Ich bin so unruhig, dass es mir schwer fällt, stillzusitzen.
- 3 Ich bin so unruhig, dass ich mich ständig bewegen oder etwas tun muss.

12. Interessenverlust

- 0 Ich habe das Interesse an anderen Menschen oder an Tätigkeiten nicht verloren.
- 1 Ich habe weniger Interesse an anderen Menschen oder an Dingen als sonst.
- 2 Ich habe das Interesse an anderen Menschen oder an Dingen zum größten Teil verloren.
- 3 Es fällt mir schwer, mich überhaupt für irgendetwas zu interessieren.

13. Entschlussunfähigkeit

- 0 Ich bin so entschlussfreudig wie immer.
- 1 Es fällt mir schwerer als sonst, Entscheidungen zu treffen.
- 2 Es fällt mir viel schwerer als sonst, Entscheidungen zu treffen.
- 3 Ich habe Mühe, überhaupt Entscheidungen zu treffen.

14. Wertlosigkeit

- 0 Ich fühle mich nicht wertlos.
- 1 Ich halte mich für weniger wertvoll und nützlich als sonst.
- 2 Verglichen mit anderen Menschen fühle ich mich viel weniger wert.
- 3 Ich fühle mich völlig wertlos.

15. Energieverlust

- 0 Ich habe so viel Energie wie immer.
- 1 Ich habe weniger Energie als sonst.
- 2 Ich habe so wenig Energie, dass ich kaum noch etwas schaffe.
- 3 Ich habe keine Energie mehr, um überhaupt noch etwas zu tun.

16. Veränderungen der Schlafgewohnheiten

- 0 Meine Schlafgewohnheiten haben sich nicht verändert.
- 1a Ich schlafe etwas mehr als sonst.
- 1b Ich schlafe etwas weniger als sonst.
- 2a Ich schlafe viel mehr als sonst.
- 2b Ich schlafe viel weniger als sonst.
- 3a Ich schlafe fast den ganzen Tag.
- 3b Ich wache 1-2 Stunden früher auf als gewöhnlich und kann nicht mehr einschlafen.

17. Reizbarkeit

- 0 Ich bin nicht reizbarer als sonst.
- 1 Ich bin reizbarer als sonst.
- 2 Ich bin viel reizbarer als sonst.
- 3 Ich fühle mich dauernd gereizt.

18. Veränderungen des Appetits

- 0 Mein Appetit hat sich nicht verändert.
- 1a Mein Appetit ist etwas schlechter als sonst.
- 1b Mein Appetit ist etwas größer als sonst.
- 2a Mein Appetit ist viel schlechter als sonst.
- 2b Mein Appetit ist viel größer als sonst.
- 3a Ich habe überhaupt keinen Appetit.
- 3b Ich habe ständig Heißhunger.

19. Konzentrationsschwierigkeiten

- 0 Ich kann mich so gut konzentrieren wie immer.
- 1 Ich kann mich nicht mehr so gut konzentrieren wie sonst.
- 2 Es fällt mir schwer, mich längere Zeit auf irgendetwas zu konzentrieren.
- 3 Ich kann mich überhaupt nicht mehr konzentrieren.

20. Ermüdung oder Erschöpfung

- 0 Ich fühle mich nicht müde oder erschöpfter als sonst.
- 1 Ich werde schneller müde oder erschöpft als sonst.
- 2 Für viele Dinge, die ich üblicherweise tue, bin ich zu müde oder erschöpft.
- 3 Ich bin so müde oder erschöpft, dass ich fast nichts mehr tun kann.

21. Verlust an sexuellem Interesse

- 0 Mein Interesse an Sexualität hat sich in letzter Zeit nicht verändert.
- 1 Ich interessiere mich weniger für Sexualität als früher.
- 2 Ich interessiere mich jetzt viel weniger für Sexualität.
- 3 Ich habe das Interesse an Sexualität völlig verloren.

10.5. State-Trait-Anxiety-Inventory (trait)

Fragebogen zur Selbstbeschreibung (STAI-T)

Im folgenden Fragebogen finden Sie eine Reihe von Feststellungen, mit denen man sich selbst beschreiben kann. Bitte lesen Sie jede Feststellung durch und wählen Sie aus den vier Antworten diejenige aus, die angibt, wie Sie sich im Allgemeinen fühlen. Kreuzen Sie bitte bei jeder Feststellung die Zahl unter der von Ihnen gewählten Antwort an. Es gibt keine richtigen oder falschen Antworten. Überlegen Sie bitte nicht lange und denken Sie daran, diejenige Antwort auszuwählen, die am besten beschreibt, wie Sie sich im Allgemeinen .	FAST NIE	MANCHMAL	OFT	FAST IMMER
21. Ich bin vergnügt.	1	2	3	4
22. Ich werde schnell müde.	1	2	3	4
23. Mir ist zum Weinen zumute.	1	2	3	4
24. Ich glaube, mir geht es schlechter als anderen Leuten.	1	2	3	4
25. Ich verpasse günstige Gelegenheiten, weil ich mich nicht schnell genug entscheiden kann.	1	2	3	4
26. Ich fühle mich ausgeruht.	1	2	3	4
27. Ich bin ruhig und gelassen.	1	2	3	4
28. Ich glaube, dass mir meine Schwierigkeiten über den Kopf wachsen.	1	2	3	4
29. Ich mache mir zuviel Gedanken über unwichtige Dinge.	1	2	3	4
30. Ich bin glücklich.	1	2	3	4
31. Ich neige dazu, alles schwer zu nehmen.	1	2	3	4
32. Mir fehlt es an Selbstvertrauen.	1	2	3	4
33. Ich fühle mich geborgen.	1	2	3	4
34. Ich mache mir Sorgen über mögliches Missgeschick.	1	2	3	4
35. Ich fühle mich niedergeschlagen.	1	2	3	4
36. Ich bin zufrieden.	1	2	3	4
37. Unwichtige Gedanken gehen mir durch den Kopf und bedrücken mich.	1	2	3	4
38. Enttäuschungen nehme ich so schwer, dass ich sie nicht vergessen kann.	1	2	3	4
39. Ich bin ausgeglichen.	1	2	3	4
40. Ich werde nervös und unruhig wenn ich an meine derzeitigen Angelegenheiten denke.	1	2	3	4

10.6. Neuropathic Pain Symptom Inventory

FRAGEBOGEN NEUROPATHISCHE SCHMERZEN

Datum:

Vorname:

Name:

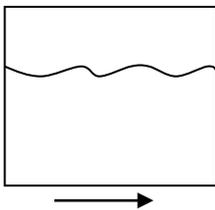
Geschlecht:

Alter:

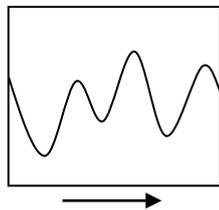
Sehr geehrte®, liebe® Patient(in),

Sie leiden an Schmerzen.

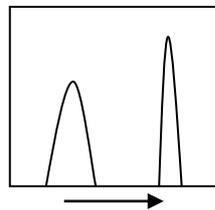
Möglicherweise haben Sie so genannte Spontanschmerzen, die ohne einen erkennbaren Auslöser auftreten. Diese sind entweder dauerhaft, d.h. ohne Unterbrechung ständig vorhanden, treten mit Unterbrechungen auf und/oder schwanken in ihrer Stärke. Zum besseren Verständnis haben wir versucht, dies anhand der folgenden Bilder deutlich zu machen:



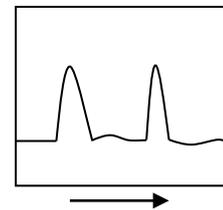
Dauerschmerzen
mit leichten Schwankungen



Dauerschmerzen
mit starken Schwankungen



Schmerzattacken (unterbrochener Schmerz)
dazwischen schmerzfrei



Schmerzattacken (unterbrochener Schmerz)
auch dazwischen Schmerzen

Vielleicht haben Sie auch Schmerzen, die durch bestimmte äußere Auslöser (Berührung, Druck, Kälte) hervorgerufen werden können.

Bei einem Patienten können gleichzeitig mehrere Arten von Schmerzen bestehen.

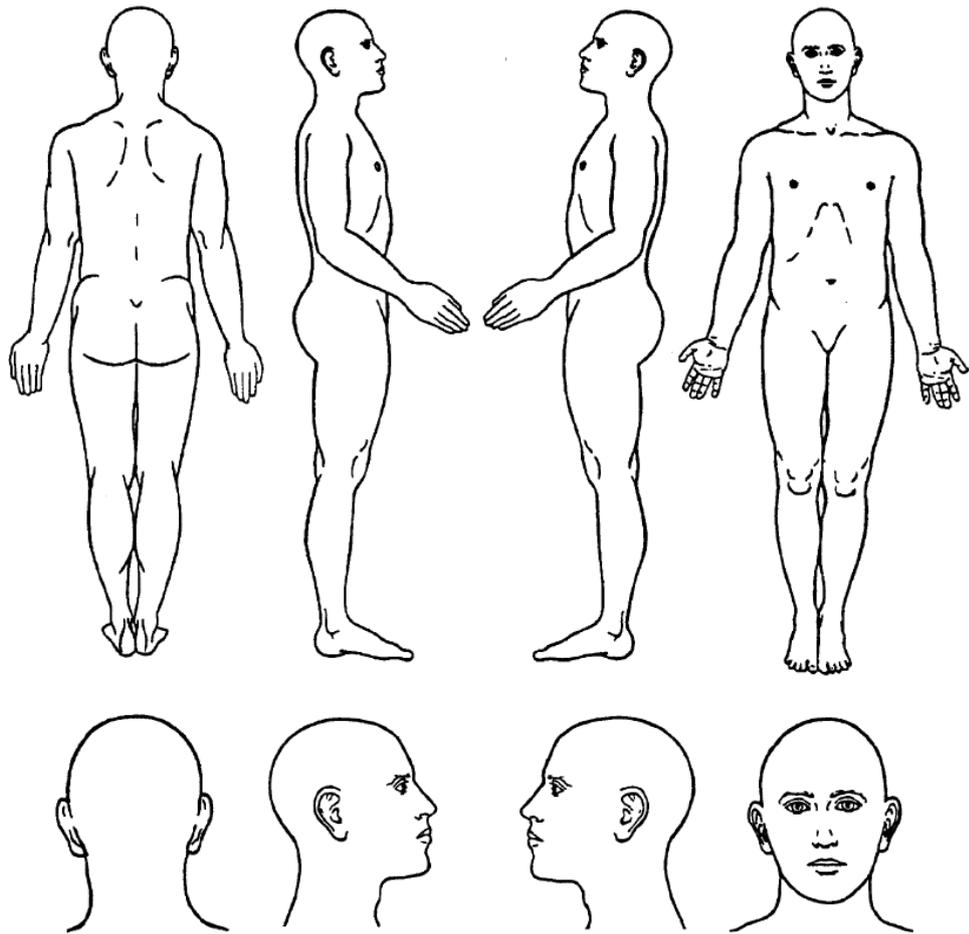
Schmerzen sind für Patienten oft schwer zu schildern und Ärzte haben häufig Schwierigkeiten diese richtig zu verstehen. Deswegen werden Fragebögen entwickelt, die den Ärzten helfen sollen, die Schmerzen ihrer Patienten auch im Einzelnen zu erfassen. Dieses ist ein neuartiger Fragebogen, dessen Nützlichkeit wir testen wollen. Dazu benötigen wir Ihre Hilfe.

Wo haben Sie Schmerzen ?

Vorab möchten wir Sie fragen, wo überall Sie unter Schmerzen leiden.

Malen Sie bitte in den nachfolgenden Körperschemata ein, wo Sie überall Schmerzen haben.

Bitte kennzeichnen Sie das ganze Schmerzgebiet (durch Schraffierung mit Bleistift oder Kugelschreiber), damit wir wirklich wissen, wo Sie überall Schmerzen haben.



Nehmen Sie Medikamente?

Haben Sie in den letzten 24 Stunden Medikamente gegen Ihre Schmerzen genommen?

- ja nein

Welche Medikamente haben Sie **in den letzten 24 Stunden** gegen Ihre Schmerzen genommen?

Name des Medikaments	Wie oft haben Sie das Medikament genommen?	Wie viele Tabletten/ Tropfen /Zäpfchen haben Sie genommen?
z.B. Paracetamol 500 mg	2 mal	jeweils 2 Tabletten

Sie werden, wie Sie es vielleicht schon aus anderen Fragebogen kennen, nach der Stärke ihrer Beschwerden gefragt. Da man die Stärke von Beschwerden nicht einfach messen kann, verwenden wir hier eine Skala von 0 bis 10. 0 bedeutet dabei immer, dass Sie die entsprechenden Beschwerden nicht haben. 10 bedeutet, dass Sie die Beschwerden in der für Sie schlimmsten vorstellbaren Stärke haben.

Spontanschmerzen

Die ersten Fragen beziehen sich nur auf Spontanschmerzen, d.h. solche Schmerzen die ohne äußere Auslöser auftreten.

Haben Sie **Spontanschmerzen**, d. h. Schmerzen, die ohne äußeren Auslöser auftreten?

Bitte kreuzen Sie für jede der folgenden Fragen die Ziffer an, die am besten der **Stärke Ihrer Spontanschmerzen im Mittel über die letzten 24 Stunden entspricht**. Kreuzen Sie „0“ an, wenn Sie diese Art Schmerz nicht verspürt haben. (kreuzen Sie bitte immer nur eine Ziffer an)

Q1. Ist Ihr Schmerz brennend?

kein Brennen

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

 schlimmstes vorstellbares Brennen

Q2. Fühlt sich Ihr Schmerz an wie eingeschnürt oder wie in einem Schraubstock eingeklemmt zu sein?

kein Einschnüren

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

 schlimmstes vorstellbares Einschnüren

Q3. Fühlt sich Ihr Schmerz wie ein Druck an?

kein Druck

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

 schlimmster vorstellbarer Druck

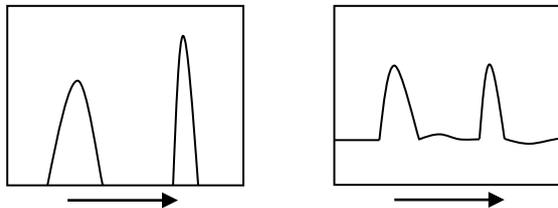
Q4. Wie lange dauerten Ihre Spontanschmerzen in den letzten 24 Stunden?

Kreuzen Sie die Antwort an, die der Dauer am besten entspricht:

- dauerhaft (mehr als 12 Stunden)
- zwischen 8 und 12 Stunden
- zwischen 4 und 7 Stunden
- zwischen 1 und 3 Stunden
- weniger als 1 Stunde

Schmerzattacken / unterbrochener Schmerz

Beschreibt eines der beiden Bilder die Schmerzen, wie Sie sie verspüren?



Schmerzattacken (unterbrochener Schmerz) dazwischen schmerzfrei

Schmerzattacken (unterbrochener Schmerz) auch dazwischen Schmerzen

Für jede der folgenden Fragen kreuzen Sie bitte die Ziffer an, die **am besten die mittlere Stärke Ihrer Schmerzattacken während der letzten 24 Stunden** angibt. Kreuzen Sie „0“ an, wenn Sie einen solchen Schmerz nicht verspürt haben. (kreuzen Sie bitte immer nur eine Ziffer an)

Q5. Empfinden Sie Ihre Schmerzattacken wie elektrische Schläge?

überhaupt nicht

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

schlimmste vorstellbare elektrische Schläge

Q6. Fühlt sich Ihr Schmerz stechend an?

kein Stechen

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

schlimmstes vorstellbares Stechen

Q7. Wie viele dieser Schmerzattacken hatten Sie **in den letzten 24 Stunden**?

Wählen Sie die Antwort, die am ehesten zutrifft:

- mehr als 20
- zwischen 11 und 20
- zwischen 6 und 10
- zwischen 1 und 5
- keine Schmerzattacken

Schmerzen, die durch bestimmte Auslöser hervorgerufen oder verschlimmert werden

Haben Sie Schmerzen, die durch bestimmte Auslöser hervorgerufen oder verschlimmert werden, z. B. durch Reiben, Druck, oder Kontakt mit kalten Gegenständen im schmerzhaften Bereich?

Für jede der folgenden Fragen kreuzen Sie bitte die Ziffer an, die am besten der Stärke der Schmerzen, die durch Auslöser hervorgerufenen oder verschlimmerten entspricht, die Sie **im Mittel in den letzten 24 Stunden** hatten. Kreuzen Sie „0“ an, wenn Sie diesen Typ Schmerz nicht verspürt haben. (kreuzen Sie bitte immer nur eine Ziffer an)

Q8. Haben Sie im schmerzhaften Bereich Schmerzen, die durch Reiben hervorgerufen oder verschlimmert werden?

kein Schmerz

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

 maximal vorstellbarer Schmerz

Q9. Haben Sie Schmerzen, die durch Druck auf den schmerzhaften Bereich hervorgerufen werden?

kein Schmerz

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

 maximal vorstellbarer Schmerz

Q10. Haben Sie Schmerzen, die durch Kontakt mit einem kalten Gegenstand im schmerzhaften Bereich hervorgerufen oder verschlimmert werden?

kein Schmerz

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

 maximal vorstellbarer Schmerz

Gefühlsstörungen

Haben Sie **im schmerzhaften Bereich** ungewöhnliche Gefühlsstörungen?

Für jede der folgenden Fragen kreuzen Sie bitte die Ziffer an, die **am besten der Stärke Ihrer ungewöhnlichen Gefühlsstörungen** entspricht, die Sie **durchschnittlich in den letzten 24 Stunden** hatten. Kreuzen Sie „0“ an, wenn Sie dieses Gefühl nicht hatten (kreuzen Sie immer nur eine Ziffer an).

Q11. Empfinden Sie ein Kribbeln?

kein Kribbeln

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

maximal vorstellbares Kribbeln

Q12. Empfinden Sie etwas, das sich anfühlt wie Ameisenlaufen?

kein Ameisenlaufen

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

maximal vorstellbares Ameisenlaufen

Diese Seite nicht an den Patienten austeilen.

Sie ist nur für den internen Gebrauch bestimmt.

ERGEBNISSE

<u>Summenschore</u>	<u>Subscore</u>
1- Q1 =	Brennen (spontaner Oberflächenschmerz): Q1) =...../10
2- (Q2 + Q3) =	Druck (spontaner Tiefenschmerz): (Q2 + Q3) /2 =...../10
3- (Q5 + Q6) =	Attackensartiger Schmerz: (Q5 + Q6) /2 =...../10
4- (Q8 + Q9 + Q10) =	Evozierter Schmerz: (Q8 + Q9 + Q10) /3 =...../10
5- (Q11 + Q12) =	Parästhesien/Dysästhesien (Q11 + Q12)/2 =/10
(1 + 2 + 3 + 4 + 5) =/100	

10.7. Graded Chronic Pain Status

Schmerzfragebogen (GCPS)

Wie würden Sie Ihren Schmerz **jetzt im Augenblick** auf einer Skala einschätzen, wenn 0 = *kein Schmerz* und 10 = *stärkster vorstellbarer Schmerz* bedeuten? **Bitte markieren Sie die für Sie zutreffende Zahl:**

0 — 1 — 2 — 3 — 4 — 5 — 6 — 7 — 8 — 9 — 10
kein Schmerz stärkster vorstellbarer Schmerz

Wie stark war der **stärkste Schmerz in den letzten 4 Wochen**, wenn 0 = *kein Schmerz* und 10 = *stärkster vorstellbarer Schmerz* bedeuten?

0 — 1 — 2 — 3 — 4 — 5 — 6 — 7 — 8 — 9 — 10
kein Schmerz stärkster vorstellbarer Schmerz

Wie stark war der Schmerz **in den letzten 4 Wochen im Durchschnitt**, wenn 0 = *kein Schmerz* und 10 = *stärkster vorstellbarer Schmerz* bedeuten?

0 — 1 — 2 — 3 — 4 — 5 — 6 — 7 — 8 — 9 — 10
kein Schmerz stärkster vorstellbarer Schmerz

An wie vielen Tagen der letzten 4 Wochen konnten Sie aufgrund der Schmerzen nicht Ihren **üblichen Aktivitäten** nachgehen (z.B. Arbeit, Schule, Haushalt, Hobby)?

an Tagen

In welchem Maße haben Schmerzen Ihre **alltäglichen Aktivitäten (Ankleiden, Waschen, Essen, Einkaufen etc.)** in den letzten 4 Wochen beeinträchtigt, wenn 0 = *keine Beeinträchtigung* und 10 = *keine Aktivitäten mehr möglich* bedeuten?

0 — 1 — 2 — 3 — 4 — 5 — 6 — 7 — 8 — 9 — 10
keine Beeinträchtigung keine Aktivität mehr möglich

Wie sehr haben Ihre Schmerzen während der letzten 4 Wochen Ihre **Freizeitaktivitäten** oder **Unternehmungen** im Familien - und Freundeskreis beeinträchtigt, wenn 0 = *keine Beeinträchtigung* und 10 = *keine Aktivitäten mehr möglich* bedeuten?

0 — 1 — 2 — 3 — 4 — 5 — 6 — 7 — 8 — 9 — 10
keine Beeinträchtigung keine Aktivität mehr möglich

In welchem Maße haben Ihre Schmerzen während der letzten 4 Wochen Ihre **Arbeitsfähigkeit (einschließlich Hausarbeit)** beeinträchtigt, wenn 0 = *keine Beeinträchtigung* und 10 = *keine Aktivitäten mehr möglich* bedeuten?

0 — 1 — 2 — 3 — 4 — 5 — 6 — 7 — 8 — 9 — 10
keine Beeinträchtigung keine Aktivität mehr möglich

10.8. QST-Dokumentationsbogen

Name: _____ Kontrollareal: _____
 Geburtsdatum: _____ Datum: _____ Testareal: _____
 Schmerzlokalisierung: _____ Schmerzstärke vor QST: _____ (0-100)
 Raumtemperatur: _____ °C Hauttemperatur Kontrollareal: _____ °C Testareal: _____ °C

Kontrollareal

CDT	WDT	TSL	CPT	HPT
°C	°C	°C	°C	°C
°C	°C	°C	°C	°C
°C	°C	°C	°C	°C
°C	°C	°C	°C	°C
°C	°C	°C	°C	°C
°C	°C	°C	°C	°C
°C	°C	°C	°C	°C
°C	°C	°C	°C	°C
°C	°C	°C	°C	°C

PHS: Autonome periphere Hauttemperatur

Testareal

CDT	WDT	TSL	CPT	HPT
°C	°C	°C	°C	°C
°C	°C	°C	°C	°C
°C	°C	°C	°C	°C
°C	°C	°C	°C	°C
°C	°C	°C	°C	°C
°C	°C	°C	°C	°C
°C	°C	°C	°C	°C
°C	°C	°C	°C	°C
°C	°C	°C	°C	°C

PHS: Autonome periphere Hauttemperatur

MDT; Mechanische Dehnungsschwelle (von Frey Haare)

Kontrollareal	Testareal
g	g
g	g
g	g
g	g
g	g
g	g
g	g
g	g
g	g

MPT; Mechanische Schmerzschwelle (Pinprick)

Kontrollareal	Testareal
g	g
g	g
g	g
g	g
g	g
g	g
g	g
g	g
g	g

QST - Dokumentationsbogen

SR-Funktion; MFS: Pinprick; DMA: Pinzel (BR), Q-Tip (QT), Wundebausch (CW) ^a

Kontrollareal				
128		CW		32
CW		256		128
32		128		BR
256		8		CW
BR		32		16
8		QT		256
16		BR		512
QT		64		8
512		16		64
64		512		QT

Testareal				
8		16		QT
QT		BR		64
256		512		512
64		32		QT
CW		64		16
512		128		8
128		QT		BR
16		CW		256
32		8		32
BR		256		CW

WUR; Wind-up ratio (Serie 10 Reize/Elizole) ^b

Kontrollareal	Testareal
g	g
g	g
g	g
g	g
g	g
g	g
g	g
g	g
g	g

VDT; Vibrationsdehnungsschwelle

Kontrollareal	Testareal
Hz	Hz
Hz	Hz
Hz	Hz

PPT; Druckschmerzschwelle

Kontrollareal	Testareal
kg/cm ²	kg/cm ²
kg/cm ²	kg/cm ²
kg/cm ²	kg/cm ²

Der (die) Patient(-in) hat die Instruktionen verstanden und befolgt.
 ja nein unsicher

^a Sollte ein Reiz mit "100" gemeldet werden, soll dieser Reiz in Laufe der weiteren Testung nicht wieder in betroffenen Areal angewandt und für jeden Reiz der betroffenen und höheren Distanz ein Rating von "100" eingetragen werden.
^b Falls die Verwendung der Niederfrequenzstimulation der Distanz 250 mN (120 mN im Gesicht) nicht toleriert wird, kann auf eine niedrigere Reizstärke ausgemacht werden. Dies muss jedoch im Bogen als auch bei der Dateneingabe vermerkt werden. Gegebenenfalls muss im Kontrollareal die Testung mit der niedrigeren Reizstärke wiederholt werden, um eine einheitliche Messung zu gewährleisten.

10.9. QST-Befundbogen

QST-Befundbogen		Screening-Nr.:		
Proband/Patient ID:		Areal (Gesicht/Hand/Fuß):		
Initialen:		sonstiges Areal:		
Datum:	dd.mm.yyyy	Kontroll-Seite (r/l):		
Geburtsdatum:	dd.mm.yyyy	Test-Seite (r/l):		
Alter (Jahre):		Diagnose:		
Test	Variablen	Modalität	Kontrollseite	Testseite
a.		Thermische Testung:		
	1.	Kaltschwelle (Differenz von der Basistemperatur)	°C	°C
	2.	Warmschwelle (Differenz von der Basistemperatur)	°C	°C
	3.	Unterschiedsschwelle (TSL)	°C	°C
	4.	Paradoxe Hitzeempfindung	/3	/3
	5.	Kälteschmerzschwelle	°C	°C
	6.	Hitzeschmerzschwelle	°C	°C
b.	7.	Taktile Detektionsschwelle	mN	mN
c.	8.	Mechanische Schmerzschwelle	mN	mN
d.		S/R-Funktion:		
	9.	Schmerzsensitivität für Nadelstiche (mittlere Empfindungsstärke)	0,00	0,00
	10.	Allodynie (mittlere Empfindungsstärke)	0,00	0,00
e.	11.	Wind-up (Ratio) (Empfindungsstärke der Reizserie 1Hz/Einzelreiz)		
f.	12.	Vibrationsschwelle	/8	/8
g.	13.	Druckschmerzschwelle über Muskel	kPa	kPa

Beurteilung:

10.10. Alters- und geschlechtsspezifische Normwerte für QST

		male: 95%-confidential values (original units)									
		20-30 Y.		30-40 Y.		40-50 Y.		50-60 Y.		>60 Y.	
		lower CI	upper CI	lower CI	upper CI	lower CI	upper CI	lower CI	upper CI	lower CI	upper CI
CDT	face	-0.4	-2.3	-0.4	-2.4	-0.4	-2.4	-0.4	-2.8	-0.4	-3.1
	hand	-0.4	-3.2	-0.5	-3.7	-0.5	-4.0	-0.5	-4.3	-0.6	-5.2
	feet	-0.5	-6.0	-0.7	-7.1	-0.8	-8.3	-0.7	-8.9	-0.5	-9.1
WDT	face	0.6	3.1	0.6	2.9	0.5	3.7	0.5	4.1	0.6	4.0
	hand	0.6	3.7	0.6	4.1	0.7	5.2	0.9	5.6	0.9	6.1
	feet	1.7	8.1	1.6	9.9	1.7	11.7	1.7	12.2	1.7	12.4
TSL	face	0.7	4.7	0.7	4.7	0.7	5.7	0.7	7.0	0.7	8.3
	hand	0.7	7.2	0.8	7.7	1.0	9.8	1.4	9.3	1.2	11.4
	feet	2.4	12.8	2.4	16.9	2.9	19.1	3.2	19.8	3.2	21.4
PHS	face	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.4
	hand	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.4
	feet	0.0	0.9	0.0	1.0	0.0	1.0	0.0	1.6	0.0	0.4
CPT	face	2.8	32.0	0.0	32.0	0.0	32.0	0.0	32.0	0.0	22.5
	hand	1.6	29.6	0.0	30.6	0.0	29.2	0.0	26.3	0.0	24.4
	feet	0.0	30.7	0.0	31.2	0.0	31.3	0.0	30.3	0.0	25.6
HPT	face	33.2	50.0	33.8	50.0	34.6	49.9	35.7	50.0	37.9	50.0
	hand	36.3	49.0	35.6	50.0	36.4	50.0	39.4	50.0	40.9	49.7
	feet	38.2	49.2	38.1	49.9	39.3	50.0	41.6	49.9	42.1	49.9
MDT	face	0.11	0.46	0.12	0.38	0.12	0.41	0.12	0.42	0.15	0.24
	hand	0.13	2.80	0.17	3.07	0.23	4.75	0.23	8.61	0.25	12.13
	feet	0.12	7.16	0.17	9.15	0.32	13.73	0.28	25.83	0.20	29.88
MPT	face	6.65	283.6	5.98	182.3	4.88	149.0	3.07	126.8	3.06	64.9
	hand	15.52	403.4	16.52	337.3	16.74	326.9	12.36	296.4	13.02	265.3
	feet	9.92	485.2	12.46	269.3	16.24	271.1	11.21	315.3	8.57	259.0
MPS	face	0.11	6.35	0.14	6.91	0.14	9.52	0.15	15.09	0.14	13.41
	hand	0.13	4.91	0.15	3.26	0.14	3.97	0.12	6.09	0.10	5.62
	feet	0.14	4.47	0.17	4.07	0.14	5.85	0.12	7.75	0.12	6.22
DMA	face	0.00	0.19	0.00	0.19	0.00	0.11	0.00	0.11	0.00	0.10
	hand	0.00	0.15	0.00	0.15	0.00	0.11	0.00	0.11	0.00	0.11
	feet	0.00	0.13	0.00	0.13	0.00	0.11	0.00	0.11	0.00	0.10
WUR	face	0.87	8.37	0.78	8.60	0.85	7.21	0.75	6.74	0.56	7.42
	hand	0.79	8.06	0.78	7.71	0.83	6.79	0.70	6.19	0.51	6.76
	feet	0.83	8.67	0.81	7.89	0.91	7.66	0.82	7.76	0.60	7.70
VDT	face	6.41	8.00	5.95	8.00	5.51	8.00	5.25	8.00	5.08	8.00
	hand	7.13	8.00	7.32	8.00	7.19	8.00	7.07	8.00	6.44	8.00
	feet	6.21	8.00	6.59	8.00	5.48	8.00	4.36	8.00	3.53	8.00
PPT	face	135	306	136	319	138	350	149	351	149	331
	hand	218	569	221	648	237	763	294	751	317	629
	feet	273	832	292	863	286	1036	254	1102	261	858

10.11. Abdruckgenehmigungen

WOLTERS KLUWER HEALTH, INC. ORDER DETAILS

Jul 12, 2020

Order Number	501583166
Order date	Jul 12, 2020
Licensed Content Publisher	Wolters Kluwer Health, Inc.
Licensed Content Publication	Neurology
Licensed Content Title	Cortical reorganization during recovery from complex regional pain syndrome
Licensed Content Author	Christian Maihöfner, Hermann O. Handwerker, Bernhard Neundörfer, Frank Birklein
Licensed Content Date	24.08.2004
Licensed Content Volume	63
Licensed Content Issue	4
Type of Use	Dissertation/Thesis
Requestor type	University/College
Sponsorship	No Sponsorship
Format	Print and electronic
Will this be posted on a password protected website?	No
Portion	Figures/tables/illustrations
Number of figures/tables/illustrations	1
Author of this Wolters Kluwer article	No
Will you be translating?	Yes
Number of languages	1
Intend to modify/adapt the content	No
Title	Klinische und psychologische Prädiktoren für Schmerz und Funktionseinschränkung bei Patienten mit komplexem regionalem Schmerzsyndrom
Institution name	Anästhesiologisches Institut Universitätsklinikum Würzburg
Expected presentation date	Sep 2020
Portions	Fig. 2
Specific Languages	German

Ms. Lisa-Maria Karch
Winterleitenweg 22

Requestor Location

Würzburg, 97082
Germany
Attn: Ms. Lisa-Maria Karch

Publisher Tax ID

EU826013006

Total

Not Available

SPRINGER NATURE LICENSE
TERMS AND CONDITIONS

Jul 12, 2020

This Agreement between Ms. Lisa-Maria Karch ("You") and Springer Nature ("Springer Nature") consists of your license details and the terms and conditions provided by Springer Nature and Copyright Clearance Center.

License Number	4866610147365
License date	Jul 12, 2020
Licensed Content Publisher	Springer Nature
Licensed Content Publication	Der Schmerz
Licensed Content Title	Das komplexe regionale Schmerzsyndrom (CRPS)
Licensed Content Author	Dr. phil. Dipl.-Psych. V. Dimova PhD et al
Licensed Content Date	Apr 17, 2018
Type of Use	Thesis/Dissertation
Requestor type	academic/university or research institute
Format	print and electronic
Portion	figures/tables/illustrations
Number of figures/tables/illustrations	1
Will you be translating?	no
Circulation/distribution	1 - 29
Author of this Springer Nature content	no

Title	Klinische und psychologische Prädiktoren für Schmerz und Funktionseinschränkung bei Patienten mit komplexem regionalen Schmerzsyndrom
Institution name	Anästhesiologisches Institut Universitätsklinikum Würzburg
Expected presentation date	Sep 2020
Portions	Fig. 1 Ms. Lisa-Maria Karch Winterleitenweg 22
Requestor Location	Würzburg, 97082 Germany Attn: Ms. Lisa-Maria Karch
Total	0.00 EUR

SPRINGER NATURE LICENSE
TERMS AND CONDITIONS
Jul 12, 2020

This Agreement between Ms. Lisa-Maria Karch ("You") and Springer Nature ("Springer Nature") consists of your license details and the terms and conditions provided by Springer Nature and Copyright Clearance Center.

License Number	4866620290465
License date	Jul 12, 2020
Licensed Content Publisher	Springer Nature
Licensed Content Publication	Der Schmerz
Licensed Content Title	Quantitative sensorische Testung
Licensed Content Author	M. Mücke et al
Licensed Content Date	Nov 19, 2014
Type of Use	Thesis/Dissertation
Requestor type	academic/university or research institute
Format	print and electronic

Portion	figures/tables/illustrations
Number of figures/tables/illustrations	2
Will you be translating?	no
Circulation/distribution	1 - 29
Author of this Springer Nature content	no
Title	Klinische und psychologische Prädiktoren für Schmerz und Funktionseinschränkung bei Patienten mit komplexem regionalen Schmerzsyndrom
Institution name	Anästhesiologisches Institut Universitätsklinikum Würzburg
Expected presentation date	Sep 2020
Portions	Fig. 1 a and c; Fig 2 a-d Ms. Lisa-Maria Karch Winterleitenweg 22
Requestor Location	Würzburg, 97082 Germany Attn: Ms. Lisa-Maria Karch
Total	0.00 EUR

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich herzlich bei Frau Professorin Heike Rittner bedanken für die Überlassung des Themas und die stets unterstützende und ermutigende Betreuung der Arbeit.

Weiterhin gilt mein Dank Frau Dr. sc. hum. Maike Müller, die mir insbesondere hinsichtlich der statistischen Auswertung wertvolle Ratschläge und Hinweise gegeben hat. Auch dem gesamten übrigen Team der Schmerztagesklinik sowie dem Team der Elektrophysiologie und QST der neurologischen Klinik gebührt mein Dank für die Unterstützung bei der Durchführung der Studie.

Ferner danke ich den zahlreichen Akteuren, die an der Aufbereitung und Bereitstellung der Daten im Rahmen der ncRNA Pain-Studie mitgewirkt haben, insbesondere auch Herrn Professor Frank Birklein und Frau Dr. phil. Violeta Dimova aus der Universitätsklinik Mainz für die gute Kooperation.

Ein großer Dank gebührt außerdem den Patientinnen und Patienten, die durch ihre Teilnahme an der Studie diese Arbeit erst möglich gemacht haben.

Nicht zuletzt bedanke ich mich von ganzem Herzen bei meinen Eltern, die mir meinen beruflichen Werdegang erst ermöglicht haben und mir jederzeit in jeder Hinsicht liebevoll zur Seite standen. Ebenso möchte ich ganz besonders meinem Partner Johannes danken, dafür dass er stets für technische Fragen ansprechbar war, vielmehr aber für die immer währende emotionale Unterstützung und Motivation.

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Lisa-Maria Karch
Geburtsdatum: 27.06.1991
Geburtsort: Tett nang

Schulbildung und Studium

10/2010 – 05/2017 Studium der Humanmedizin
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
08/2014 – 12/2014 Auslandssemester Umeå universitet, Schweden
09/2001 - 06/2010 Gymnasium Bad Königshofen, Allgemeine Hochschulreife

Beruflicher Werdegang

Seit 10/2017 **Assistenzärztin für Neurologie**
Caritas Krankenhaus Bad Mergentheim

Würzburg, den 28.09.2020