

## Diagnostik

# Komplexes regionales Schmerzsyndrom (CRPS) – Teil 1

Dr. med. Michael Alexander Harnik<sup>a</sup>, PD Dr. med. Konrad Streitberger<sup>a</sup>, Prof. Dr. med. Florian Brunner<sup>b</sup>, Dr. scient. med. Kay-Uwe Hanusch<sup>c</sup>, Dr. med. Florian Reisig<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Universitätsklinik für Anästhesiologie und Schmerztherapie, Inselspital, Universität Bern, Bern; <sup>b</sup> Physikalische Medizin und Rheumatologie, Universitätsklinik Balgrist, Zürich; <sup>c</sup> Physiotherapie, Spital Emmental, Burgdorf

Das Editorial zu diesem Artikel finden Sie auf S. 207 in dieser Ausgabe.

Vordergründig unerklärliche, dysproportional auftretende posttraumatische Schmerzen beschäftigen Ärzte nach wie vor. Ein besonders anspruchsvoller Symptomkomplex ist das komplexe regionale Schmerzsyndrom, dessen Diagnostik und Therapie selbst für erfahrene Spezialisten schwierig sein können. Dieser zweiteilige Übersichtsartikel<sup>1</sup> stellt die wichtigsten aktuellen Erkenntnisse aus Diagnostik und Therapie sowie pragmatische Empfehlungen für die Praxis vor.

## Einleitung

Das komplexe regionale Schmerzsyndrom («complex regional pain syndrome» [CRPS]) ist eine schwere Komplikation von Extremitätentraumata (einfache Distorsionen, Frakturen, Operationen), die sich zu einer verheerenden, chronischen Schmerzerkrankung entwickeln kann. Die Inzidenz wird in den beiden meistzitierten Arbeiten mit 5–26/100 000 angegeben [1, 2]. Eine neuere Registeranalyse der «Nationwide Inpatient Sample Database» in den USA hat die Inzidenz eines CRPS Typ I bei 0,07% von sämtlichen hospitalisierten Patientinnen und Patienten zwischen 2007 bis 2011 festgehalten [3]. Ein häufiges Auftreten wird insbesondere nach Fussoperation (4,36% [4]), Handgelenks-, Skaphoid-, Malleolar- oder Metatarsale-V-Frakturen (7,0% [5]) oder distalen Radiusfrakturen (8,8% [6]) beobachtet. Bezeichnenderweise wird das CRPS fast ausschliesslich nach Verletzungen distal von Ellenbogen- und Kniegelenk diagnostiziert. Die Erkrankung proximal dieser Gelenke ist als Rarität zu betrachten und entsprechend sorgfältig muss die Diagnose überprüft werden. Weibliches Geschlecht sowie vorbestehende chronische Schmerzen sind weitere Risikofaktoren [5]. Als Leitsymptome imponieren anhaltende, dysproportionale Schmerzen sowie eine Schwellung distal der Verletzungsstelle. Im weiteren Verlauf können sich Dystrophie und Atrophie entwickeln [7]. Die nicht dermatombezogene Verteilung und die autonomen und inflammatorischen Veränderungen unterscheiden die Erkrankung von «normalen» Neuropathien.

Die Definition des CRPS hat sich im Laufe der Zeit immer wieder gewandelt und das Syndrom wurde unter vielfältigen Namen beschrieben (z.B. Algodystrophie, Morbus Sudek, Kausalgie, Schulter-Hand-Syndrom, «reflex sympathetic dystrophy», um nur ein paar zu nennen). Seit 2010 werden die aktuellen Budapest-Kriterien (Tab. 1) der «International Association for the Study of Pain» (IASP) angewandt.

Generell wird in zwei Unterformen unterteilt [8]:

- CRPS Typ I = ehemals «Sudeck Syndrom», das die Erkrankung ohne zugrunde liegende Nervenschädigung definiert;
- CRPS Typ II = ehemals «Kausalgie», das ein CRPS mit einer bestätigten Nervenläsion (die entsprechend auch nachgewiesen werden sollte) bezeichnet.

Eine weitere Unterteilung kann anhand der Symptome in ein primär kaltes und ein primär warmes CRPS erfolgen [9]. Das sehr unterschiedliche Ausmass der verschiedenen klinischen Befunde ist darauf zurückzuführen, dass verschiedene – teils simultan ablaufende – pathologische Prozesse unter demselben Krankheitsbild zusammengefasst werden. Dieses Symptommosaik erschwert die Beurteilung im Alltag. Die Pathogenese ist noch nicht abschliessend geklärt. Die verschiedenen krankheitsauslösenden und -unterhaltenden Faktoren treten bei jeder Patientin und jedem Patienten in unterschiedlicher Ausprägung auf. Dies ist eine Erklärung für das heterogene Erscheinungsbild eines CRPS und lässt verschiedene Untergruppen der Erkrankung vermuten. Es gibt Hinweise darauf, dass durch die initiale Verletzung periphere

<sup>1</sup> Der 2. Teil des Beitrags, «Komplexes regionales Schmerzsyndrom (CRPS) – Teil 2: Therapie», erscheint in der nächsten Ausgabe (15–16) des Swiss Medical Forum.



Michael Alexander Harnik

**Tabelle 1:** Modifizierte Budapest-Kriterien gemäss «International Association for the Study of Pain» (IASP) [8].

<b>1. Anhaltender Schmerz, der überproportional zum auslösenden Ereignis ist.</b>
<b>2. Der/Die Patient/in berichtet mindestens 1 Symptom aus 3 der folgenden 4 Kategorien:</b>
<i>Sensibel:</i> Hyperästhesie und/oder Allodynie
<i>Vasomotorisch:</i> Asymmetrie von Temperatur und/oder Veränderung/Asymmetrie der Hautfarbe
<i>Sudomotorisch/Ödem:</i> Ödem und/oder Veränderung/Asymmetrie der Schweisssekretion
<i>Motorisch/trophisch:</i> Bewegungseinschränkung und/oder motorische Dysfunktion (Schwäche, Tremor, Dystonie) und/oder trophische Störungen (Haare, Nägel, Haut)
<b>3. Der/Die Patient/in zeigt zum Untersuchungszeitpunkt mindestens je 1 Befund aus 2 oder mehr der folgenden Kategorien:</b>
<i>Sensibel:</i> Hyperalgesie und/oder Allodynie
<i>Vasomotorisch:</i> Temperaturseitendifferenz und/oder Veränderung/Asymmetrie der Hautfarbe
<i>Sudomotorisch/Ödem:</i> Ödem und/oder Veränderung/Asymmetrie der Schweisssekretion
<i>Motorisch/trophisch:</i> Bewegungseinschränkung und/oder motorische Dysfunktion (Schwäche, Tremor, Dystonie) und/oder trophische Störungen (Haare, Nägel, Haut).
<b>4. Es gibt keine andere Diagnose, die die Symptome und Befunde besser erklärt.</b>

und zentrale neuroinflammatorische Prozesse getriggert werden. In der Akutphase der Erkrankung werden erhöhte Werte des «calcitonin gene-related peptide» (CGRP) und der Substanz P [10] sowie von Interleukin-(IL-)8 und Tumornekrosefaktor (TNF) gemessen. In der chronischen Phase sind unter anderem TNF $\alpha$ , Bradykinin, IL-4, IL-7 und Interferon- $\gamma$  erhöht [11]. Beobachtet wird zudem eine Mastzelldegranulation [12]. Die zentralen Prozesse schliessen die kortikale Reorganisation und Verminderung der schmerzhemmenden Bahnen ein [13, 14]. In weiteren Arbeiten wird die Hypothese aufgestellt, dass die zentrale Schmerzsensibilisierung durch eine Autoimmunreaktion noch verstärkt wird [15]. Tatsächlich scheinen Autoimmunprozesse ein wichtiger Bestandteil der Pathogenese zu sein, was auch durch das Vorhandensein von Autoantikörpern gegen  $\beta$ 2-Adrenorezeptoren sowie Muscarin-2-Rezeptoren (bei 90% der CRPS-Probanden) gezeigt werden konnte [16]. Die jüngsten Erkenntnisse verbessern unser Verständnis, wie es zur autonomen Dysfunktion kommen kann, was auch die ausgeprägten trophischen Veränderungen (initial Schwellung, anschliessend Atrophie) erklärt. Obwohl das CRPS ein «Schmerzsyndrom» ist und manchmal auch als «Schmerzerkrankung» bezeichnet wird, handelt es sich somit um eine pathophysiologisch nachvollziehbare kausale Verkettung, deren Auslöser in der initialen Gewebeerletzung zu finden ist – damit ist das CRPS letztlich eine Traumafolge.

Die sozioökonomischen Kosten werden dabei oft unterschätzt: In einer 2013 veröffentlichten Stellungnahme der SUVA wurden die durch CRPS verursachten Folgeschäden bei im Schnitt CHF 150 000 pro Fall beziffert. Damit liegen sie 30-mal höher als die Kosten von Patientinnen und Patienten ohne CRPS [17]. Eine neuere Schweizer Studie von 2019 kam mit aktuelleren Zahlen zum Schluss, dass die Versicherungskosten um-

gerechnet im Schnitt zirka CHF 83400 und die Behandlungskosten CHF 22300 betragen – und in diesem Fall also 19- respektive 13-mal mehr als die durchschnittlichen Behandlungskosten eines/r Unfallpatienten/-patientin ohne CRPS [18]. Dass dabei ein Grossteil auf Geschädigte entfällt, die auch eine Invalidenversicherung (IV) beziehen [17], könnte ein Indikator für die hohe Invalidisierungsrate der Betroffenen sein. Das Beschwerdeausmass wird auch dadurch ersichtlich, dass innerhalb des ersten Jahres bei kaum einem Betroffenen eine komplette Remission beobachtet wird (d.h. bei nur 0–5% der Untersuchten) [5, 19, 20]. Diese konsternierende Erkenntnis unterstreicht die Ernsthaftigkeit der Erkrankung. Ein diagnostiziertes CRPS muss daher unbedingt Abklärungen zur beruflichen und finanziellen Absicherung nach sich ziehen (wie etwa frühe IV-Anmeldung, Sozialberatung).

## Diagnostik

«Unerklärlicher Schmerz», der über «das zu erwartende Mass und die zu erwartende Dauer» hinausgeht – typischerweise distal der Verletzungsstelle –, verbunden mit einer Schwellung [19], sollte an die Differentialdiagnose eines CRPS denken lassen. Ein klassisches Beispiel sind distale Radiusfrakturen: Schmerzen stärker als 5 auf der NRS («numeric rating scale» von 0–10) innerhalb der ersten fünf Tage sind mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung eines CRPS verbunden [21]. Generell treten die dysproportionalen Schmerzen innerhalb der ersten 2–6 Wochen auf [19] respektive verschwinden nach dem auslösenden Trauma nicht, sondern bleiben gleich oder nehmen zu. Die Klinik kann bereits initial imposant sein (Abb. 1 und 2) oder sich innerhalb von 2–3 Monaten langsam entwickeln. Danach sollten die Budapest-Kriterien (Tab. 1) erfüllt sein [22].



**Abbildung 1:** Beispiel eines von komplexem regionalem Schmerzsyndrom (CRPS) betroffenen Fusses (rechter Fuss).



**Abbildung 2:** Chronisches komplexes regionales Schmerzsyndrom (CRPS) der Hand.

**Tabelle 2:** Mögliche Differentialdiagnosen (Auswahl) eines komplexen regionalen Schmerzsyndroms (CRPS).

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

Wichtig ist hier zu betonen, dass das CRPS eine Ausschlussdiagnose ist. Der erste diagnostische Schritt sollte deshalb immer ein Ausschluss der wahrscheinlichsten Ursachen sein, wie die nicht abschliessende Auflistung von Beispielen in Tabelle 2 zeigt.

Wenn keine andere oder besser passende Ursache für die Schmerzen gefunden werden kann, sind im zweiten Schritt die Budapest-Kriterien zu erheben (Tab. 1). Bei Erfüllung aller Kriterien liegt mit hoher Wahrscheinlichkeit ein CRPS vor (Sensitivität 99%, Spezifität 68% [8]).

Es gibt keine apparative Diagnostik, die ein CRPS beweist – jedoch können gewisse Differentialdiagnosen apparativ ausgeschlossen werden [22, 23]. Die Bildgebung dient also primär dem Ausschluss von anderen Ursachen, die die Symptome erklären könnten. Ein 3-Phasen-Knochenszintigramm mit Technetium-99m-Diphosphonat zeigt eine sehr hohe Spezifität bis zu 100% (wenig falsch positive) bei einer schlechten Sensitivität von 31–50% (viele falsch negative) [24]. Röntgenbilder (in der Spätphase im Seitenvergleich, idealerweise auf derselben Aufnahme; Abb. 3) und vor allem die oben erwähnte Knochenszintigraphie sollten zudem bei absehbarer Begutachtung angefertigt werden [22, 25].

Technische Befunde, die die Diagnose eines CRPS stützen, sind unter anderem Temperaturunterschiede von 1–2 °C im Seitenvergleich (respektive Oszillationen der Temperatur) [26]. In der Praxis werden entweder eine transkutane Messung oder eine orientierende Thermographie durchgeführt (wobei viele Thermographiekameras keine Medizinprodukte sind, was eine transkutane Nachmessung bedingt). Besondere Aufmerksamkeit verdient eine mögliche posttraumatische Nervenkompression, die ein CRPS II verursacht und – wenn möglich – behoben werden sollte. Hier kann eine neuromuskuläre Abklärung weiterhelfen (mit unter anderem Elektroneuromyographie [ENMG], sensibel evozierten Potentialen [SEP] und gegebenenfalls Bildgebung wie Magnetresonanztomographie [MRT] oder Ultraschall).

Vor allem beim CRPS Typ II (also mit nachgewiesener Nervenverletzung) bereitet der Ausschluss einer «normalen» Neuropathie als Auslöser der Symptome regelmässig Schwierigkeiten. Im klinischen Alltag stellt die Unterscheidung zwischen CRPS II und einer Neuropathie oft eine Herausforderung dar.

Die zeitliche Dimension spielt eine wesentliche Rolle: Die klinische Präsentation entspricht einer Momentaufnahme, weswegen die Budapest-Kriterien bei Verdacht auf ein CRPS regelmässig erhoben und dokumentiert werden sollten. Die Diagnose eines CRPS



**Abbildung 3:** Generalisierte osteoporotische Veränderungen des linken Fusses im Seitenvergleich bei einem Patienten mit komplexem regionalem Schmerzsyndrom (CRPS); Differentialdiagnose: Inaktivitätsosteoporose.

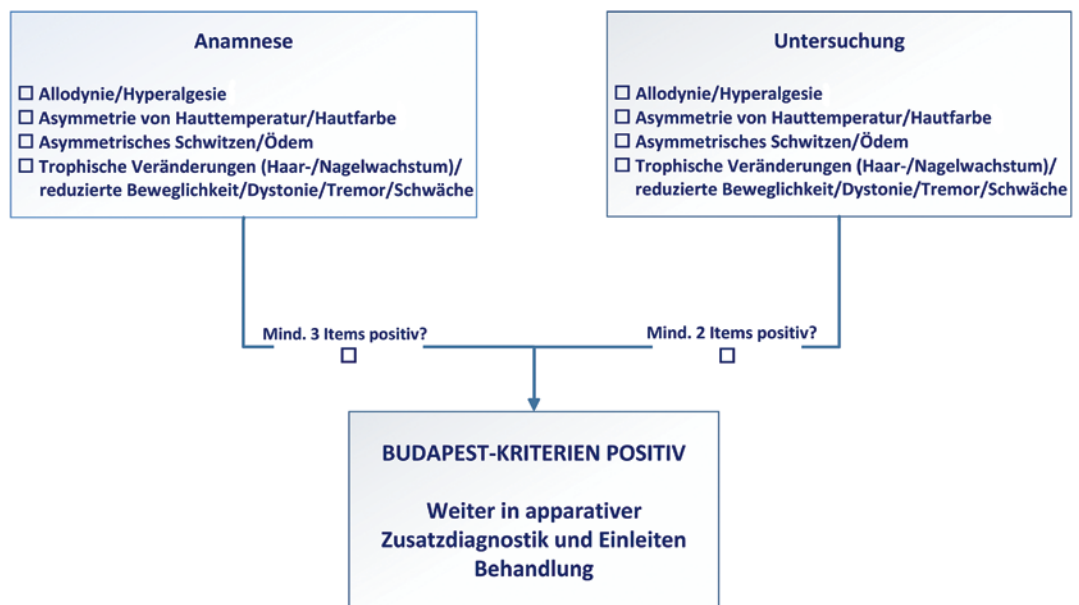
muss in zeitlichem Zusammenhang mit dem Auslöser stehen, das heisst die Symptome müssen innerhalb mehrerer Wochen bis zirka drei Monate nach dem Ereignis auftreten [22]. Auch wenn die Kriterien unmittelbar nach einem Trauma nicht vollständig erfüllt sind, kann sich immer noch später ein CRPS entwickeln oder umgekehrt bei bereits diagnostiziertem CRPS eine teilweise Heilung einstellen. In letzterem Fall kann man deshalb von einem «CRPS in partieller Remission» sprechen.

Eine Eigenheit der Budapest-Kriterien ist die dichotome Natur («ja/nein» oder «schwarz/weiss»): Sie geben keinen Aufschluss über den Schweregrad und Verlauf des CRPS. Eine internationale Arbeitsgruppe wählte deswegen einen neuen Ansatz. Sie schlug die Einführung eines Schweregrades vor, des sogenannten «CRPS Severity Score» (CSS) [27]. Dieser wurde erstmals 2010 präsentiert und 2017 validiert [28]. Er zeigt eine Assoziation zwischen hohen Werten und Schmerzstärke, Funktionseinschränkungen sowie Leidensdruck. Als Teilaspekt der Untersuchung zeigte sich, dass besonders zu Beginn der Erkrankung keine «Kardinalsymptome» zu finden sind. Insbesondere die immer wieder als führend postulierte Allodynie zeigte sich bei neu Erkrankten in nur gut 50% der Fälle. *Es ist deswegen notwendig, alle Items der Budapest-Kriterien*

Vorname: \_\_\_\_\_  
 Nachname: \_\_\_\_\_  
 Geburtsdatum: \_\_\_\_\_  
 Datum der Untersuchung: \_\_\_\_\_

**Verdacht auf CRPS**

- «Unerklärlicher, anhaltender Schmerz» posttraumatisch an distaler Extremität
- Überschreiten der Traumastelle nach distal
- Auftreten 2–6 Wochen posttraumatisch
- **DIFFERENTIALDIAGNOSEN AUSGESCHLOSSEN**



©michael.harnik@insel.ch

**Abbildung 4:** Diagnostischer Algorithmus auf Basis der modifizierten Budapest-Kriterien [8] mit den einzelnen Items in vereinfachter Ansicht (© michael.harnik@insel.ch). CRPS: komplexes regionales Schmerzsyndrom.

Korrespondenz:  
Dr. med.  
Michael Alexander Harnik  
Universitätsklinik für  
Anästhesiologie und  
Schmerztherapie  
Inselspital, Universität Bern  
Freiburgerstrasse 18  
CH-3010 Bern  
michael.harnik[at]insel.ch

respektive des CSS zu erheben – eine fehlende Allodynie spricht grundsätzlich nicht gegen das Vorhandensein eines CRPS.

Es empfiehlt sich, nebst den Budapest-Kriterien und dem CSS auch eine Fotodokumentation zur Verlaufsbeurteilung zu erstellen. Diese sollte während jeder Kontrolle durchgeführt und dokumentiert werden. Ein SPECT-CT (Kombination von Einzelphotonen-Emissions-Computertomographie und Computertomo-

graphie) kann innerhalb der ersten drei Monate zum Ausschluss von anderen Schmerzursachen (z.B. Low-Grade-Infektion, Pseudoarthrosen) durchgeführt werden. Vor allem aber können Differentialdiagnosen ausgeschlossen werden [22, 25].

Abbildung 4 zeigt einen möglichen diagnostischen Algorithmus in der Erstbeurteilung.

#### Verdankung

Wir danken Dr. med. Michael Gassmann, Allgemeine Innere Medizin, Praxis Dr. med. Gassmann Michael, Medizinische Praxis Bern, für das Gegenlesen des Artikels, Dr. med. Thomas Wilhelm, Abteilung Schmerzmedizin, Berufsgenossenschaftliche Unfallklinik Murnau, für die freundliche Bereitstellung der Abbildungen 1 und 2 sowie Dr. med. Andreas Grillhösl, Abteilung für Radiologie und Neuroradiologie, Berufsgenossenschaftliche Unfallklinik Murnau, für die Bereitstellung von Abbildung 3.

#### Disclosure statement

Die Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

#### Literatur

Die vollständige Literaturliste finden Sie in der Online-Version des Artikels unter <https://doi.org/10.4414/smfm.2021.08715>.

## Das Wichtigste für die Praxis

- Das komplexe regionale Schmerzsyndrom (CRPS) ist eine seltene, schwere Komplikation von Traumata – besonders betroffen sind distale Radiusfrakturen.
- Als Faustregel: In den 2–6 Wochen nach Operation oder Trauma der Extremitäten sollte eine Schmerzstärke von 5 auf der «numeric rating scale» (NRS) an ein CRPS denken lassen. Nach 2–3 Monaten sollten die Budapest-Kriterien erfüllt sein.
- Die Diagnosestellung erfordert bestmöglichen Ausschluss von Differentialdiagnosen (auch mit ergänzender Bildgebung) und Erfüllung der Budapest-Kriterien inklusive Fotodokumentation.