

Porin Perić

Klinika za reumatske bolesti i rehabilitaciju
Klinički bolnički centar Zagreb

Kompleksni regionalni bolni sindrom - patofiziologija, klinička slika i liječenje

Complex regional pain syndrome - pathophysiology, clinical presentation and treatment

Adresa za dopisivanje:
doc.dr.sc. Porin Perić
Petrova 47 ♦ 10000 Zagreb
porin.peric@gmail.com

Sažetak

1994. godine skupina stručnjaka okupljena od strane Međunarodnog udruženja za proučavanje boli (eng. *International Association for the Study of Pain - IASP*) donijela je nove dijagnostičke kriterije za refleksnu simpatičku distrofiju (RSD) i kauzalgiiju i preimenovala ta stanja u kompleksni regionalni bolni sindrom (KRBS), tip I i tip II.

KRBS jest složeni patofiziološki entitet obilježen boli, oteklinom, trofičkim i vazomotornim promjenama, ograničenom funkcijom i relativno brzim razvojem osteoporoze zahvaćenog dijela.

U radu su detaljno opisani mogući patofiziološki mehanizmi nastanka boli, klinička slika i farmakološko liječenje uz intervencijske procedure.

Ključne riječi

kompleksni regionalni bolni sindrom (KRBS), bol, patofiziologija, liječenje

Summary

In 1994, a consensus group of experts gathered by the International Association for the Study of Pain (IASP) agreed on new diagnostic criteria for the reflex sympathetic dystrophy (RSD) and causalgia, and renamed them complex regional pain syndrome (CRPS) types I and II, respectively. CRPS is a complex pathophysiological entity characterised by pain, trophic and va-

somotoric changes, limited function of affected body part and relatively fast development of osteoporosis of affected region.

We described possible pathophysiological mechanisms which caused the pain, clinical presentation of the disease and treatment which includes all available pharmacological modalities as well as interventional procedures.

Keywords

complex regional pain syndrome (CRPS), pain, pathophysiology, treatment

Uvod

Kompleksni regionalni bolni sindrom (KRBS) poznat je u medicinskoj literaturi pod starim nazivima: algodistrofija ili algodistrofični sindrom, refleksna simpatička distrofija, Sudeckov sindrom, posttraumatski vazomotorički poremećaj, traumatski angiospazam ili neurovaskularna distrofija. Kompleksni regionalni bolni sindrom (KRBS) tip I najčešće je udružen s prethodnom traumom, dok je u tipu 2 KRBS prisutna i ozljeda perifernog živca. Bolest je prvi puta opisao Amerikanac S. Weir Mitchell 1864. godine u vojnika ranjenih vatrenim oružjem koji su se žalili na perzistirajuće žareće boli u udovima nakon ranjavanja. Weir je bolest prvotno nazvao kausalgijom,

Tablica. **Klinička dijagnoza KRBS postavlja se ako su zadovoljeni sljedeći kriteriji (7)**

Kontinuirana bol koja je neproporcionalna početnom zbivanju
Najmanje jedan opisan simptom u najmanje 3 navedene kategorije
Senzorni <ul style="list-style-type: none">■ hiperestezija■ alodinja Vazomotorni <ul style="list-style-type: none">■ razlika u temperaturi■ promjene boje kože■ asimetrija u boji kože Sudomotorni/edem <ul style="list-style-type: none">■ edem■ promjene znojenja■ asimetrija u znojenju Motorni/trofički <ul style="list-style-type: none">■ smanjen opseg kretnji■ motorna disfunkcija (npr. slabost, tremor, distonija)■ trofičke promjene (npr. kose, noktiju ili kože)
Najmanje jedan znak u vrijeme pregleda u najmanje 2 navedene kategorije
Senzorni <ul style="list-style-type: none">■ dokaz hiperalgezije (na ubod)■ alodinije (na lagani dodir, temperaturne senzacije, duboki pritisak ili pokret zgloba) Vazomotorni <ul style="list-style-type: none">■ dokaz temperaturne razlike (više od 1°C)■ promjene boje kože ili asimetrija Sudomotorni/edem <ul style="list-style-type: none">■ dokaz edema■ promjene znojenja■ asimetrija u znojenju Motorni/trofički <ul style="list-style-type: none">■ dokaz smanjenog opsega pokreta■ motoričke disfunkcije (npr. slabosti, tremora ili distonije)■ trofičke promjene (npr. kose, noktiju i kože).
Nijedna druga dijagnoza bolje ne objašnjava simptome i znake bolesti

kasnije su se javili ostali nazivi. Relativno noviji termin KRBS još uvijek nije općeprihvaćen, te se susreću u literaturi gotovi svi stari nazivi, od kojih su najučestaliji refleksna simpatička distrofija, algodistrofija i Sudeckova distrofija (1,2,3).

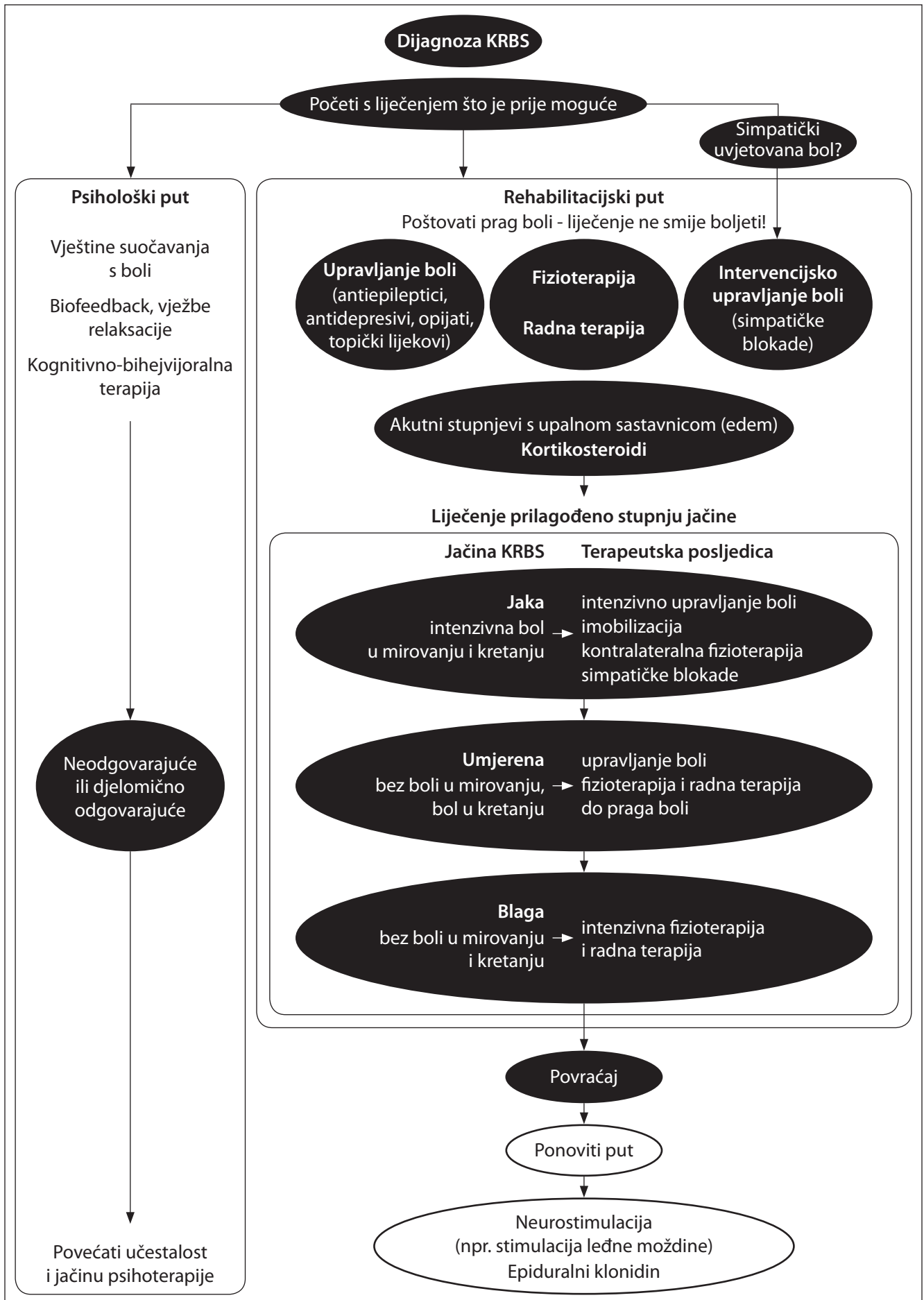
1994. godine skupina stručnjaka okupljena od strane Međunarodnog udruženja za proučavanje boli (eng. *International Association for the Study of Pain - IASP*) donijela je nove dijagnostičke kriterije za refleksnu simpatičku distrofiju (RSD) i kausalgiju i preimenovala ta stanja u kompleksni regionalni bolni sindrom, tip I i tip II. Podjela je bazirana više na osnovu načina početka bolesti, nego na razlici u kliničkoj prezentaciji ili patofiziologiji. Unatoč mišljenju nekih stručnjaka da su IASP kriteriji nepotpuni, razvijeni su kao početna točka s ciljem daljnje validacije tijekom kliničkih i istraživačkih studija (3,4,5).

KRBS jest složeni patofiziološki entitet obilježen boli, oteklinom, trofičkim i vazomotornim promjenama, ograničenom funkcijom i relativno brzim razvojem osteoporoze zahvaćenog dijela. Kompleksni regionalni bolni sindrom (KRBS) tip I najčešće je udružen s prethodnom traumom poput nagnječenja ili ozljede mekih tkiva ili imobilizacijom poput nošenja preuske longete ili kao posljedica smrznutoga ramena. KRBS tip II obilježen je prisutnošću ozljede živca. U oba tipa bolesti susrećemo zajedničke simptome poput kontinuirane boli, alodinije, hiperalgezije koji su uobičajeno disproporcionalni početnom oštećenju ili događaju. Tijekom bolesti u pojedinim trenucima u oba tipa KRBS javlja se edem, promjene krvnog protoka u koži koje se manifestiraju promjenama boje kože ili promjenama temperature kože većima za 1,1 °C u odnosu na suprotni zdravi dio tijela ili abnormalnom sudomotornom aktivnošću u bolnom području (3,4,6,7).

Od kada su uvedeni IASP dijagnostički kriteriji su se pokazali iznimno senzitivnima (što znači da se njihovom primjenom rijetko događalo neprepoznavanje KRBS). Kriteriji su od početka, dakle od 1994. kritizirani kao nedovoljno specifični (njihovom primjenom i neke bolesti koje nisu bile KRBS su bile svrstavane u skupinu KRBS). Već tijekom 1999. godine jedna mala studija u sklopu jednog centra pokazala da IASP kriteriji iz 1994. godine zbilja dovode do "pretjeranog" dijagnosticiranja KRBS (5).

Stoga je 2003. godine u Budimpešti održana radionica posvećena novoj kategorizaciji simptoma vezanih uz KRBS i njihovoj boljoj implementaciji unutar dijagnostičkih kriterija. Rezultati su objavljeni 2007. godine u jednom preglednom članku (8). Ti novi modificirani dijagnostički kriteriji omogućili su bolje razlikovanje između KRBS i neuropatske boli koja nije vezana uz KRBS, te

Slika. Dijagnoza i liječenje kompleksnog regionalnog bolnog sindroma - predloženi postupnik liječenja (7)



se na taj način postigla bolja točnost u odnosu na originalne kriterije. Povećana je specifičnost i nešto smanjena senzitivnost kriterija, što je doprinijelo boljem dijagnosticiranju KRBS (8).

Zbog navedene kombinacije (povećane specifičnosti i smanjene senzitivnosti), oko 15% bolesnika koji su pret-

hodno bili dijagnosticirani kao KRBS sada su ostali "bez dijagnoze". Stoga, je osim dva osnovna tipa KRBS, predloženo uvođenje trećeg tipa (nespecifični ili ne drugačije specifičniji KRBS) (9).

Unatoč svemu navedenom i unatoč velikom broju studija, zasada nema općenito prihvaćenih kriterija za bolest.

Epidemiologija KRBS

Populacijske studije (Sandroni et al.), pokazale su incidenciju od otprilike 5,5 na 100.000 bolesnikovih godina i prevalenciju od oko 21 na 100.000 za KRBS tip I (10). Ista studija pokazala je incidenciju od 0,8 na 100.000 i prevalenciju oko 4 na 100.000 za KRBS tip II (10,11). Incidencija KRBS tip I je znatno viša od tipa II (10,11). Opisana incidencija KRBS tip I nakon različitih fraktura iznosi 1-2% (11), dok za tip II iznosi oko 1-5% nakon ozljeda perifernog živca (11,12). Incidencija KRBS nakon ozljede mozga iznosi oko 12% (13), te 5% nakon infarkta miokarda (14).

KRBS se ne razlikuje u pojavnosti među različitim rasama. Javlja se u svim životnim razdobljima, osim u djece, ali najčešće između 37. i 50. godine života. Žene su 2-4 puta češće zahvaćene od muškaraca s učestalijom afekcijom gornjih udova, osobito šake u sklopu sindroma rame-šaka. KRBS se rjeđe pojavljuje na donjim udo-

vima, tada obično na potkoljenici i stopalu. KRBS tip I se pojavljuje u djece, ali znatno rjeđe nego u odraslih (3,10,11,15,16,17,18).

Precipitirajući čimbenici su brojni. Najčešća je prethodna trauma, koja može biti i minimalna. KRBS se javlja nakon operativnih zahvata, dijagnostičkih postupaka poput artroskopije, nakon dugotrajnog mirovanja ili imobilizacije. Često se javlja i nakon različitih bolesti poput: srčanog infarkta, u angini pectoris, TBC pluća, tumorima plućnog vrška, nakon moždanog udara, te pri uporabi nekih lijekova (tuberkulostatici, barbiturati, citostatici). KRBS je u do 25% slučajeva idiopatske naravi (3-5,10,11,15-18).

Frekvencija HLA-DQ1 antigena češća je u bolesnika s KRBS nego u kontrolnoj skupini, dok je HLA-DR13 antigen udružen s češćom multifokalnom ili generaliziranim distonijom u bolesnika s KRBS (19,20).

Patofiziologija KRBS

Patogeneza bolesti još sasvim nije jasna, postoje brojne teorije. Navest ćemo samo neke od mogućih hipotetskih mehanizama. U većini slučajeva, KRBS se razvija kada perzistirajući podražaj iz ozlijeđene regije u tijelu dovodi do periferne i centralne senzitivacije, dok u isto vrijeme primarni aferentni nociceptivni mehanizmi pokazuju abnormalno naglašene senzacije, koje uključuju spontanu bol i hiperalgeziju. Alodinija i hiperalgezija, prominentni simptomi svakog bolesnika s KRBS nastaju kada somatosenzorno procesuiranje unutar centralnog nervnog sustava (CNS-a) pogrešno interpretira normalne nebolne mehaničke podražaje, poput laganog dodira kože, kao bolne. Nadalje, koža u ozlijeđenoj regiji postaje više osjetljivija na sve po-

dražaje, pa tako i nebolne. Katkada se pojačana senzitivacija može proširiti izvan izvorno oštećene regije, te na taj način dodatno povećati područje aberantne percepcije boli (21).

Sličan obrazac oštećenja CNS procesuiranja dovodi do motornih poremećaja, poput slabosti ili tremora zahvaćene regije. Periferna i centralna senzitivacija koje su udružene s oštećenim procesuiranjem unutar CNS-a povezani su sa predloženim poremećajima unutar simpatičkog nervnog sustava koji dovodi do simpatičke hiperaktivnosti koja se odnosi na zahvaćenu izvornu regiju. Neke studije sugeriraju da pojačani upalni odgovor u kombinaciji s poremećenim cijeljenjem dodatno doprinosi refraktornoj naravi KRBS (5,22,23).

Periferna i centralna senzitivacija

Mehanički, termalni i kemijski podražaji aktiviraju periferne nociceptore koji prenose bolne poruke putem slabo mijeliniziranih A-delta vlakana i nemijeliniziranih C vlakana do Rexedovih I, II i V zona u području leđne moždine. Taj proces potom dovodi do oslobađanja ekscitatornih aminokiselina, poput glutamina i aspargina, koji potom djeluju preko N-metil-D-aspartatnih (NMDA) receptora, uzrokujući oslobađanje supstance P. Supstanca

P potom snižava prag za sinaptičku ekscitabilnost u normalno "mirnim" interspinalnim sinapsama drugoga reda. Periferna senzitivacija se događa kada perzistentni ili ponavljani štetni podražaj polimodalnih C vlakana s visokim pragom podražaja rezultira u pojačanoj senzitivnosti, smanjenju praga podražaja i prolongiranoj i pojačanoj aktivaciji stanica u stražnjim rogovima, posebice onih s glutamatnim receptorima. Vezano uz supstancu P, algo-

gene supstance koje su tipično uključene u oštećenje tkiva i koje su sposobne inducirati centripetalnu transdukciju uključuju kalij, serotonin, bradikinin, histamin, prostaglandine i leukotriene. Sami neuropeptidi poput supstance P i kalcitonin gen vezanog peptida (eng. *calcitonin gene-related peptide* - CGRP) također putuju prema krajevima nociceptivnih aferentnih vlakana gdje mogu potaknuti orto- i retrogradnu akciju uključujući, a istovremeno ne ograničavajući, neurogenu inflamaciju, koja može inicirati dodatne algogene mehanizme (24,25). Kronična CNS senzitivizacija se održava putem aferentnog procesuiranja od strane nociceptor-specifičnih neurona

Promijenjena aktivnost simpatikusa

Desteljećima se mislilo da je KRBS uzrokovan pojačanom aktivnošću simpatikusa, stoga je jedno vrijeme često korišten naziv refleksna simpatička distrofija, kako bi se opisali simptomi koje danas prepoznajemo kao KRBS. Mislilo se da je i bol u KRBS vezana uz hiperaktivnost simpatikusa. Zagovornici takvih mišljenja klinički su podupirali takve teze zbog prisutnosti abnormalnih obrazaca u temperaturi kože, promjenama boje kože i promjenama znojenja u zahvaćenim ekstremitetima. Kod nekih bolesnika kiruška ili kemijska simpatektomija dovodila je do umanjavanja boli. Međutim, u normalnim okolnostima, ne postoji interakcija između simpatičkih i periferalnih aferentnih nociceptivnih neurona (5,11,29,30). Nadalje, brojne diskrepance smanjuju mogućnost simpatičkog nervnog sustava u nastanku KRBS. Neke od diskrepanci su: razina katekolamina u krvi niža je u aficiranom ekstremitetu u bolesnika s KRBS (31,32), većina bolesnika s KRBS ne postiže značajno ili dugotrajno smanjenje boli nakon simpatičkih blokada (33), temperatura kože ne korelira a aktivnošću simpatičkih vazokonstriktornih neurona (34). U pokušaju objašnjavanja ovih neslaganja, postoji hipoteza kako je patofiziologija promijenjene aktivnosti simpatikusa vezana uz pojavu abnormalnih spojeva između simpatičkih aferentnih i nociceptivnih aferentnih vlakana (35). Dva su moguća razloga za pojavu ovakvih patoloških spojeva: interakcija između simpatičkih eferentnih i intaktnih ili regenerirajućih perifernih nociceptivnih C neurona, ili između simpatičkih vazokonstriktornih neurona i aferentnih stanica u području dorzalnih korjenskih ganglija (36). Spajanje je potaknuto norepinefrinom, koji se oslobađa iz novonastalih simpatičkih završetaka i adrenoreceptora na aferentnim nociceptivnim neuronima. Tome u prilog govore i pronađene povišene razine mRNA za alfa-2 adrenoreceptore u neuronima u području dorzalnih korjenskih ganglija nakon ozljede (37). Povećani broj ciljanih i hipersenzitivnih adrenoreceptora na oštećenim nociceptivnim aferentnim neuronima, također može objasniti kako reducirana simpatička aktivnost u bolesnika s KRBS može dovesti do pojave bolnosti (2,30).

drugoga reda i široko-dinamičkih (eng. *wide-dynamic-range* - WDR) neurona u spinalnoj moždini. WDR neuroni više doprinose senzitivnosti nego nociceptor-specifični neuroni.

Hiperalgija i alodinija se inicijalno razvijaju na mjestu ozljede. Međutim, nakon CNS senzitivizacije putem WDR neuronalne aktivnosti, područje boli širi se izvan inicijalnog patološkog područja. Opisane periferni promjene na poslijetku uzrokuju takvo okruženje unutar izvorne ozljede, gdje primarna aferentna vlakna, primarno nociceptivna pokazuju pojačanu senzitivnost na cirkulirajući ili eksperimentalno ubačeni potkožni norepinefrin (5,11,23-28).

Klinički dokazi ukazuju da rani autonomni simptomi KRBS upućuju na disfunkciju CNS-a (38). Wasner i suradnici misle da je pojava topline u zahvaćenom ud u ranijim stadijima KRBS-a uzrokovana funkcionalnom inhibicijom centralne kožne vazokonstriktivne aktivnosti, što dovodi do vazodilatacije u koži. Tijekom vremena, ovakva inhibicija može dovesti do adrenergičke hipersenzitivnosti zbog periferalne denervacije i/ili simpatičke denervacije (39).

Što to znači u kliničkom pogledu? U bolesnika s KRBS tip I, rana inhibicija centralne vazokonstriktivne aktivnosti dovest će do vazodilatacije denervirane regije uzrokujući osjećaj topline u toj regiji. U kasnijim stadijima, senzitivnost na cirkulirajuće katekolamine zbog hiperreakcije vezane uz kožne adrenoreceptore uzrokovat će vazokonstrikciju i osjećaj hladnoće. Tome u prilog govore i studije koje su uključile direktnu ozljedu živca (KRBS tip I). U početku, pojavljuje se vazodilatacija u oštećenom području koja dovodi do osjećaja topline u zahvaćenom dijelu, potom dolazi do promjena u kroničnoj fazi koje su obilježene osjećajem hladnoće i slabije cirkulacije (5,11,33,35-38).

Analizirajući novije studije koje su se bavile tom tematikom, bolesnici s neuropatskom boli i gotovo istom kliničkom slikom mogu se podijeliti u 2 skupine vezano uz pozitivne ili negativne učinke selektivnih simpatičkih blokada, selektivnu aktivaciju simpatičke aktivnosti i prema antagonizmu alfa-adrenergičkih receptora (40). Bol koja se ublažava primjenom simpatikolitičkih procedura najvjerojatnije je bol vezana uz promijenjenu aktivnost simpatikusa. U takvom slučaju simpatički uzrokovana bol definirana je kao simptom ili mehanizam u podlozi u podskupini bolesnika s neuropatskim bolovima. Dakle, radi se o simptomu ili mogućem mehanizmu nastanka, a ne o bolesti per se. S druge strane takav tip boli nije preduvjet za postavljanje dijagnoze KRBS, kako se ranije mislilo. Nadalje, pozitivan učinak simpatičke blokade nije ključan za postavljanje dijagnoze KRBS, kako se ranije također mislilo (41).

Senzorna ili motorna disfunkcija

U oba tipa KRBS, periferna i centralna senzitivizacija objašnjava patofiziologiju spontane boli i hiperalgezije (42). Klinički nalazi pak konzistentno pokazuju različite senzorne poremećaje koji se šire izvan oštećene regije i spontanu bol koja često zahvaća cijele kvadrante ili hemisenzorne regije. Pojava ovakvih abnormalnih obrazaca nastaje zbog promijenjenog centralnog aferentnog procesuiranja i jasno se oslikava na funkcionalnim slikovnim studijama (43,44). Dosada poznati podaci ukazuju da je prisutnost sličnih mehanizama koji uključuju

abnormalnosti CNS motoričkog procesuiranja (prije nego bol, edem, neuporaba ili trofičke promjene ili pak oštećenje živca) odgovorno za poremećaje mišićne snage u zahvaćenim distalnim dijelovima ekstremiteta. Kinematičke analize ukazuju da je motorni deficit nastao vjerojatno zbog oštećene integracije vizualnog i senzornog aferentnog "inputa" u području parijetalnog korteksa (45). Također pojava tremora vezana je uz CNS zbivanja i događa se u gotovo 50% bolesnika s dijagnozom KRBS (46).

Aberantno cijeljenje i pojačana upalna aktivnost

Nakon svake ozljede tkiva, tijelo je programirano tako da promovira cijeljenje, s ciljem postizanja ponovnog potpunog funkcioniranja dijela tijela kao prije ozljede. Neki autori smatraju da KRBS nastaje zbog aberantnog cijeljenja koje uključuje pojačani i perzistentni upalni odgovor. Na mjestu ozljede, nociceptori na perifernim C vlaknima prenose bolne informacije koje uzrokuju orto- i retrogradno oslobađanje supstance P i CGRP u oštećenom tkivu što dovodi do vazodilatacije, ekstrasvazacije pronociceptivnih medijato-

ra, reaktivacije i daljnje senzitivizacije C aferentnih vlakana, i povišenog komorbiditeta u oštećenom tkivu (11,23). Ovi neuropeptidi odgovorni su za fizičke znake upale poput crvenila, topline ili otekline, vrlo često su prisutni u ranim fazama KRBS. Paralelno se oslobađaju i algogene supstance s daljnjim porastom nocicepcije te potiču proces periferne senzitivizacije koji je ranije već opisan. Osjetljivost kože i bolnost na dodir šire se u okolne regije, što se vezuje uz sekundarnu hiperalgeziju zbog CNS promjena.

Zaštitna neuporaba

Smanjena uporaba nakon ozljede smatra se normalnom reakcijom na ozljedu zbog pokušaja optimizacije cijeljenja i prevencije ponovne ozljede. Misli se da pretjerana poštuda ili zaštita ekstremiteta poput longete ili raznih ortoza, povećava smanjeno korištenje zahvaćenog uda, te stvara strah od

njegove uporabe što može dovesti i do pravog neurološkog poremećaja (3). Ovakav scenarij viđen je u nekih bolesnika s KRBS (46) i može biti odgovoran za pojavu otekline uda (zbog edema), osjećaja hladnoće (smanjeni protok krvi) i trofičkih promjena (smanjeni protok krvi) (5,11).

Klinička slika KRBS

Postoje tri klinička stadija bolesti: akutni ili eksudativni, distrofični i konačno atrofični stadij.

Akutni ili eksudativni stadij počinje 7-10 dana nakon traume, traje 1-3 mjeseca. Bol je u ovom stadiju progresivna, poput žarenja i pečenja. Pojavljuje se otekline, crvenilo, hipertrihoza i hiperhidroza uz pojačani rast noktiju kao odraz vazomotornih promjena. Prisutna je hipersenzitivnost kože te ograničena pokretljivost u zglobovu uzrokovana primarno bolnošću.

Drugi ili distrofički stadij započinje nakon 2-4 tjedna i traje 3-6 mjeseci. Obilježen je jakim bolovima osobito pri pokušaju izvođenja pokreta. Otekline je trajno pri-

sutna, crvenilo kože postupno se smanjuje uz pojavu cijanoze i bljedila. Postupno dolazi do suhoće kože dlana i stopala, kasnije i do atrofije kože i potkožnog tkiva, osobito na vrpškovima prstiju. Zahvaćeni dio je disfunkcionalan. Pri kraju stadija pojavljuje se cijanoza kože, fibroza mekotkivnih struktura, zadebljanje zglobne čahure uz stalno prisutne bolove.

Treći ili atrofički stadij traje od nekoliko mjeseci do nekoliko godina. Postupno se gubi otekline, pojavljuje se sjajna, blijeda i atrofična koža uz pojavu hladnoće u ekstremitetu što sve dovodi do trajnih promjena u vidu kontraktura i deformacija zglobova.

Dijagnoza

Temelji prvenstveno na kliničkoj slici, prepoznavanju prethodne traume ili nekog drugog medicinskog zbivanja. Na radiogramima se pojavljuje osteoporoza koja je tipično "mr-ljastoga" izgleda poznata i kao Sudeckova atrofija, makar

nije tipična samo za ovu bolest, jer se pojavljuje i u drugim stanjima u kojima je prisutna dulja imobilizacija ili nekorištenje zgloba (47). Atrofija kasnije može biti i difuzna. Scintigrafija je važna pretraga koja potvrđuje dijagnozu KRBS.

Tipično se u nalazu troetape scintigrafije nalazi nakupljanje u sve 3 faze s tipičnim periartikularnim nakupljanje radioizotopa u trećoj fazi u zahvaćenom dijelu ekstremiteta (48-50). Korisna je i primjena termografije koja može otkriti i manje razlike u temperaturi zahvaćenog i zdravoga uda (51). Nedostatak joj je nespecifičnost pretrage.

Liječenje

Važno je što ranije započeti s liječenjem. Važna je i prevencija bolesti poput smanjenja boli nakon kirurških zahvata i ozljeda, adekvatna imobilizacija, antiedematozne mjere poput elevacije uda i što ranije aktivnosti zahvaćenog dijela. Rana mobilizacija i vertikalizacija bolesnika umanjuju mogućnost nastanka KRBS-a.

Liječenje u prva dva stadija je uspješno u 80% slučajeva i ne ostavlja nikakvih funkcijskih posljedica. Promjene u trećem stadiju su ireverzibilne i dovode do kontraktura, deformacija i invalidnosti bolesnika.

Najčešći lijekovi koji se koriste za liječenje kompleksnog regionalnog bolnog sindroma su analgetici, antiepileptici/neuromodulatori, kalcitonin, bifosfonati, glukokortikoidi te antidepresivi (52). Treba ipak reći da su dokazi o učinkovitosti farmakološkog liječenja još uvijek nedostatan konzistentni. Dosada provedena 4 pregleda literature fokusirana na liječenje KRBS su pokazala vrlo malo uvjerljivih podataka o učinkovitosti takvoga liječenja i preostalih vidova liječenja koji se aktualno koriste u liječenju KRBS.

Glukokortikoidi

Pulsne doze glukokortikoida (60-80 mg dnevno kroz 2 tjedna) pokazale su se korisnim za KRBS u malim, nekontroliranim studijama (53). Dva mala, jednostruko slijepa ispitivanja u 10 i 17 bolesnika s ranim stadijom KRBS (2-3 mjeseca nakon ozljede) pokazala su kliničko poboljšanje nakon 4-12 tjedana glukokortikoidne terapije (54,55). Nije bilo dugoročnih podataka u navedenim studijama.

Kliničko iskustvo nam govori da uporaba glukokortikoida u bolesnika s KRBS koji imaju simptome dulje od 6 mjeseci ima vrlo malu učinkovitost. Također, veliki broj bolesnika liječenih na taj način ukazuje na povratak boli i drugih simptoma nakon prekida takvoga liječenja. Unatoč tome, neki stručnjaci preporučuju uporabu glukokortikoida, posebice u ranim stadijima bolesti, pulsno na gore navedeni način ili oralno u dozama od početnih 10-40 mg uz postupnu redukciju doze. Jedna studija pokazala je da je oralno uzeti prednizon 10 mg dnevno bio učinkovit u poboljšanju cjelokupnog statusa (do 75%) akutnog KRBS trajanja manjeg od 13 tjedana (54). Nema podataka o učinkovitosti drugih imunomodulacijskih terapija u liječenju KRBS (47).

Kalcij-regulirajući lijekovi

Također se koristi i kalcitonin u dozi od 200 IJ nazalno ili intramuskularno kroz 4-6 tjedana. Pri tome je koristan nje-

Diferencijalna dijagnoza KRBS: kronična arterijska insuficijencija, tromboembolije, Raynaudov fenomen, upalni i infekcijski artritis, osteomijelitis, celulitis, metaboličke artropatije poput gihta i hondrokalciinoze, osteoartritis, polineuropatija, tbc kostiju i zglobova, koštani i metastatski tumori, frakture, osteonekroza.

gov centralno analgetski učinak te učinak na smanjenje resorpcije kosti (56). Intravenozni klodronat (300 mg dnevno) ili alendronat (ili 7,5 mg/dnevno i.v. ili 40 mg dnevno oralno) pokazali su značajno smanjenje boli, otekline i poboljšanje pokreta u bolesnika s akutnim KRBS (57,58). Mehanizam djelovanja bisfosfonata nije poznat.

Opijati

Opijati su vrlo učinkoviti u liječenju postoperativnih, upalnih i malignih bolova te različitih drugih bolnih stanja. Međutim, njihova primjena u KRBS dosada nije bila sistematski proučavana, pogotovo njihovi dugoročni učinci. Unatoč tome, makar bez solidne znanstvene podloge, većina stručnjaka se slaže da se opijati mogu dati u liječenju KRBS kao dio sveukupnog liječenja (47). Opijati se propisuju istog trenutka, kada drugi lijekovi ne dovode do dovoljne analgezije (47).

Analgetici

Bol se umanjuje primjenom čistih analgetika (vrlo rijetko u KRBS), potom nesteroidnih antireumatika (NSAR) samih ili u kombinaciji sa slabim opijatima u početku poput tramadola i kodeina.

NSAR dosada nisu bili sistematski istraživani u liječenju KRBS; međutim vrlo često s daju u liječenje blaže do umjerene boli kao dio ukupnog farmakološkog liječenja KRBS (47).

Triciklički antidepresivi (TCA) i

selektivni inhibitori preuzimanja serotonina (SSRI)

Triciklički antidepresivi su primjenjivani i postoje brojne studije o njihovim pozitivnim učincima u dijabetičkoj polineuropatiji i postherpetičnoj neuralgiji, ali ne i u KRBS.

Inhibitori preuzimanja serotonina i norepinefrina, poput amitriptilina i više selektivni inhibitori preuzimanja norepinefrina poput dezipramina, pokazali su učinkovitost u oba gore spomenuta modela neuropatske boli. Amitriptilin se pokazao aktivnim u liječenju centralne boli i bolne posttraumatske neuropatije. Uobičajeno, analgetske doze su niže od antidepresivnih doza (npr. 75-100 mg dnevno amitriptilina u početku kroz dva tjedna do postizanja smanjenja boli uz postupno titriranje doze kroz 4-6 tjedana). Učinak SSRI u smislu značajnog smanjenja neuropatske boli dosada nije evidentiran, niti je bilo takvih studija u KRBS (47).

Blokatori natrijskih kanala

Intravenska primjena infuzija lidokaina pokazala se u nekim nekontroliranim studijama učinkovita u smanjenju

spontane i evocirane boli u oba tipa KRBS. Meksiletin nije učinkovit u liječenju centralne boli i čini se da ima slabe rezultate u smanjenju boli u dijabetičkoj polineuropatiji (59,60). Uporaba meksiletina u oralnom obliku dosada nije bila proučavana, ali klinički podaci sugeriraju da mogu biti učinkoviti u nekih bolesnika s KRBS. Kontraindikacije uključuju nuspojave koje su uglavnom vezane uz smetnje srčane kondukcije, smanjenje funkcije lijevoga ventrikla i pojavu koronarne srčane bolesti (30). Topički 5% lidokainski flasteri pokazali su se učinkoviti u smanjenju boli u području aplikacije flastera u nekoliko bolesnika s KRBS u jednoj nekontroliranoj studiji (61).

Agonisti gama-aminobutirične kiseline (GABA)

Intratekalno primijenjen baklofen pokazao se učinkovitim u liječenju distonije i KRBS (62). Osim navedenoga istraživanja u literaturi nema podataka o korištenju drugih GABA agonista u liječenju KRBS. Nema dokaza koji bi podržali primjenu baklofena, valproične kiseline, vigabatrina ili benzodiazepina u smislu analgetskog učinka za KRBS ili druga neuropatska bolna stanja (47).

Antiepileptici

Pregabalin je antiepileptik koji se također često koristi u slučajevima neuropatske boli koja je posljedica oštećenja živaca uzrokovanih dijabetesom ili u slučajevima postherpetične neuralgije. Rizici koji mogu pratiti korištenje ovog lijeka su vrtoglavice, pospanost, problemi s vidom, dobivanje na tjelesnoj težini, slabost, pospanost, narušena koncentracija, znojenje i suhoća usta (47).

Gabapentin je antiepileptik koji se upotrebljava za liječenje epilepsije kod djece te dijabetičke neuropatije i postherpetične neuralgije u odraslih (63). Osim toga, nekoliko istraživanja pokazalo je obećavajuće rezultate u liječenju neuropatske boli u KRBS. Posebno je uspješan u olakšavanju alodinije i hiperalgezije (64,65). Mehanizam njegova djelovanja nije u potpunosti razjašnjen te ima nuspojave u vidu somnolencije, vrtoglavice i umora.

Blokatori kalcijских kanala

Nekoliko malih, nekontroliranih studija pokazalo je poboljšanje u bolesnika s KRBS pri uporabi nifedipina, međutim ne postoje dobro dizajnirane, kontrolirane studije, koje bi potvrdile te rezultate (5).

Beta blokatori

Kliničko iskustvo vrlo je oskudno; međutim u nekim slučajevima opisuje se poboljšanje. Placebo-kontrolirani pokus nije pokazao statistički značajnu učinkovitost za beta-blokator propranolol (66).

Oralni simpatikolitični agensi

Poput simpatetičkih blokada oralni simpatikolitični agensi bi teoretski trebali omogućiti smanjenje boli u bolesnika s KRBS i drugim oblicima neuropatske boli. Međutim, ne postoje randomizirane, prospektivne, kontrolirane studije koje bi ispitale učinkovitost ovih lijekova (5), iako postoje podaci iz literature (prikazi slučaje-

va ili nekoliko slučajeva) koji pokazuju pozitivne učinke prazosina (67), fenoksibenzamina (68) i terazosina (69). Klinička uporaba ovih lijekova je vrlo često otežana zbog značajnih nuspojava koje uključuju i pojavu ortostatske hipotenzije i depresije (5).

Klonidin

Mala, nekontrolirana studija primjene topičkog (transdermalnog) klonidina u bolesnika sa simpatičkom boli u bolesnika s KRBS dovela je do smanjenja alodinije, ali samo u području kože ispod primijenjenog flastera (70). Postoje i pokušaji primjene klonidina sistemskim putem, sa sporadično dobrim rezultatima, bez pojave štetnih učinaka (71,72). Nema dobro kontroliranih, long-term i/ili prospektivnih studija koje su ispitivale učinak sistemski primijenjenog klonidina. Nova formulacija topičkog klonidina s minimalnom sistemskom aktivnošću ispitivana je u otvorenoj, nekontroliranoj pilot studiji uz povoljan učinak na alodiniju i smanjenje hiperalgezije u bolesnika s KRBS (73).

Intervencijske procedure

Terapijske tehnike koje uključuju blokadu simpatičke aktivnosti uključuju: injekcije lokalnih anestetika oko simpatičkih paravertebralnih ganglija koji se projiciraju u zahvaćenu regiju tijela (simpatički ganglion blokovi) te regionalnu i.v. primjenu gvanetidina, bretilija ili rezerpina (svi dovode do deplecije norepinefrina u postganglijskim aksonima) putem izolirane blokade ekstremiteta s tourniquet tehnikom (intravenozna regionalna simpatikoliza).

U literaturi postoje brojne nekontrolirane studije koje su ispitivale učinak simpatičkih intervencija na KRBS i otprilike 70% bolesnika navodi potpuno ili djelomično poboljšanje (74). Međutim, učinkovitost ovih procedura još uvijek je predmet značajnih kontroverzi (75). Zapravo, njihova specifičnost i long-term rezultati, kao i same tehnike, nisu još bili adekvatno evaluirani.

Rezultati jedne kontrolirane studije u bolesnika s tipom I KRBS pokazali su da blokade simpatičkih ganglija primjenom lokalnog anestetika imaju promptni, ali isti učinak na bol kao injekcija fiziološke tekućine (76). Međutim, nakon 24 sata, bolesnici u skupini koja je primala lokalni anestetik navodili su značajno poboljšanje u odnosu na kontrolnu skupinu, ukazujući na odgođeni početak djelovanja. Za primjenu lokalnih anestetika meta analize su pokazale da nije moguće izvući nikakve konkretne zaključke u smislu dugotrajne učinkovitosti procedura, uglavnom zbog malih uzoraka bolesnika i nedostatka dugoročnog praćenja.

Gotovo slični rezultati su dobiveni za primjenu selektivnih blokova simpatičkih ganglija. Za tu tehniku, u literaturi nema uopće placebo-kontroliranih studija (77).

Intravenozni regionalni simpatički blokovi

Koristi se nekoliko lijekova s različitim uspjehom.

Gvanetidin, osim deplecije norepinefrina, posjeduje serotonergična i antikolinergička svojstva (78). Pregledom

literature, u 7 kontroliranih pokusa došlo se do zaključka da i.v. regionalni blokovi s gvanetidinom dovode do tek manjeg smanjenja boli u usporedbi s placebo ili s neliječenim bolersnicima (79-86). Jedna studija je pokazala da serija blokova s gvanetidinom ne dovodi do nikakvog većeg poboljšanja nego primjena samo jedne blokade (85).

Mehanizam djelovanja bretilija, koji se također koristi za iv. regionalne blokove sličan je onom gvanetidina. Jednostruka kontrolirana studija bez placebo uspoređivala je bretilij i lidokain u 12 bolesnika s neuropatskom boli (87). Pokazalo se da bretilij dovodi do značajno duljeg smanjenja boli u odnosu na lidokain (87).

Koriste se i drugi različiti lijekovi za regionalne blokade uglavnom s nikakvim ili blagim pozitivnim učincima. Spomenut ću droperidol (alfa-adrenergički antagonist) - jedna studija bez učinka na bol (88), ketanserin (serotonin tip 2 - antagonist) - jedna studija na 9 bolesnika s pozitivnim učincima na bol (89), rezerpin - 2 kontrolirane studije bez ikakvog učinka na bol (80,81) i atropin - također bez učinka na bol (82).

Ostaje nerazjašnjeno pitanje mehanizma djelovanja ovih lijekova. Korisni učinci ovakvih regionalnih blokova mogu biti vezani uz samu tehniku primjene (tourniquet ishemički blok) prije nego uz sami lijek (90). Pozitivni učinci na bol dokazani su samo primjenom tourniquet tehnike, bez primjene ikakvog lijeka.

Intravenozna primjena fentolamina

Misli se da se primarni mehanizam djelovanja fentolamina događa preko alfa-1 adrenergičkog antagonizma, iako lijek posjeduje i serotonergična, histaminergična i kolinergična svojstva skupa s lokalnim anestetičkim svojstvima (91). Kontrolirani klinički pokusi pokazuju miješane rezultate i slabu metodologiju studija (40,92). Jedna studija pokazala je da infuzije fentolamina mogu biti manje senzitivne, ali više specifične za dijagnozu simpatički uvjetovane boli u odnosu na blokade ganglion stellatuma. Jedna nekontrolirana studija bolesnika s KRBS pokazala je da dolazi do smanjenja boli već nakon prve infuzije fentolamina i da to poboljšanje može trajati danima ili tjednima, dok drugi bolesnici u istoj studiji ne primjećuju poboljšanje niti nekoliko dana nakon infuzije fentolamina (93).

Prednost primjene fentolamina u odnosu na blokade simpatikusa: radi se o neinvazivnoj tehnici, nije ovisna o izvođaču, i može imati sistemske učinke tako da je moguće liječiti više regija u tijelu primjenom jedne infuzije.

Infuzije ketamina

Ketamin je anestetik koji se koristi za opću anesteziju u medicini i veterini. Utječe na sva osjetila, a posebno na vid, ravnotežu i pojam o vremenu. Posljedice njegova korištenja su mučnina, opuštanje mišića te analgezija (94,95).

Ketamin se koristi i kao radikalno liječenje u kompleksnom regionalnom bolnom sindromu. Hipoteza je da ketamin utječe na receptore (NMDA receptore) i na taj

način umanjuje učinke senzitivacije (mehanizam djelovanja preko NMDA receptora opisan je detaljno u patofiziologiji bolesti).

Postoje dvije tehnike liječenja ketaminom: budna tehnika te medicinski inducirana ketaminska koma.

Budna tehnika

Ova tehnika podrazumijeva primanje niskih doza ketamina, 25-90 mg dnevno, kroz pet do deset dana. Prema Domsy i Scaringe, evaluacijom boli nakon desetodnevno primanja 40-80 mg ketamina intravenozno po četiri sata dnevno, dobiveni su vrlo dobri rezultati. Ovakav način liječenja rezultirao je značajnom redukcijom boli, povećanom mobilnošću i tendencijom smanjivanja autonomne disregulacije (96).

U Mackay Base Hospital u Queenslandu u Australiji, provedeno je istraživanje na 33 bolesnika oboljela od kompleksnog regionalnog bolnog sindroma koji su liječeni intravenoznom infuzijom ketamina. Dobiveni su sljedeći rezultati: 12 od 33 bolesnika dobili su drugi ciklus terapije, a 2 od 33 i treći ciklus. Kod 25 osoba (76%) došlo je do potpunog olakšanja boli, a kod njih 6 (18%) došlo je do djelomičnog olakšanja boli, a samo dva bolesnika nisu osjetila nikakvo olakšanje nakon ove terapije.

Stupanj olakšanja boli dobiven ponovljenom terapijom na onih 12 bolesnika se pokazao još višim jer je svih 12 bilo potpuno oslobođeno boli. Trajanje razdoblja bez boli nakon primljene terapije je također impresivno. Nakon prve terapije, 54% od 33 bolesnika nije osjećalo bol iduća tri mjeseca i duže, a 31% kroz 6 mjeseci i dulje. Nakon druge terapije, 58% od 12 bolesnika nije imalo problema s bolovima duže od jedne godine, dok je čak 33% funkcioniralo bez bolova više od tri godine.

Najčešće nuspojava ove terapije su halucinacije koje su se javile kod šest bolesnika. Nešto manje često javljale su se glavobolja, vrtoglavica i mučnina. Nisu zabilježene nikakve dugoročne posljedice ovog tretmana (96).

Medicinski inducirana ketaminska koma

Druga tehnika liječenja, još uvijek eksperimentalna, je izlaganje bolesnika medicinski induciranoj komi za vrijeme koje dobiva veoma visoke doze ketamina. One se kreću od 600-900 mg dnevno (97).

Ovo je najradikalnija vrsta liječenja, zbog čega se provodi samo u najozbiljnijim slučajevima kompleksnog regionalnog bolnog sindroma. Liječenje se provodi u strogo kontroliranim uvjetima jedinice intenzivne njege. Bolesnik je u medicinski induciranoj komi pet do sedam dana tijekom kojih prima visoke doze ketamina. Obično se počinje s startnom dozom od 20 mg/h, te se doza postupno podiže po 5 mg do maksimalno 40 mg/h. Paralelno se obično daje i klonidin 0,1-0,2 mg dnevno i lorazepam 1-2 mg u slučaju disforije ili halucinacija. Učinak ovog liječenja je "smirivanje" abnormalne aktivnosti živčanog sustava. Nakon postupnog buđenja bolesnici (ali ne svi) više ne osjećaju bol ili je njezin intenzitet značajno slabiji.

Djelovanje ove vrste liječenja često se uspoređuje s resetiranjem kompjutera jer se abnormalna aktivnost živčanog sustava prisutna prije kome, nakon nje normalizira.

Nakon kratkog oporavka u jedinici intenzivne njege gdje se bolesnik ponovno privikava na samostalno disanje i gutanje nakon mehaničke ventilacije za vrijeme kome, slijedi dvotjedni boravak na odjelu gdje se prate rezultati liječenja i rehabilitira bolesnika kako bi mogao samostalno funkcionirati. To se prvenstveno odnosi na osposobljavanje bolesnika za ustajanje iz kreveta, odnosno aktiviranje atrofiranih mišića, što se javlja kao posljedica sedmodnevne neaktivnosti. Nakon toga bolesnik se pušta kući, ali se i dalje provodi fizikalna terapija kako bi osigurali trajni oporavak (97,98). Naravno, ovaj oblik liječenja nije posve bezopasan, i primjenjuje se u najtežim slučajevima bolesti. Osobito je popularan u Njemačkoj.

Intravenozni imunoglobulin

Rezultati jedne manje studije sugeriraju da i.v. primijenjen imunoglobulin (IVIG) može dovesti do poboljšanja simptoma u bolesnika s KRBS. Trinaest bolesnika s dijagnozom KRBS trajanja od 6-30 mjeseci i jačinom boli od najmanje 5 na numeričkoj 11-točkastoj skali kroz 7 dana zaredom uključeni su u studiju. Jedan bolesnik isključen je iz studije zbog trudnoće. Od preostalih 12 bolesnika, 6 bolesnika primilo je infuziju IVIG od 0,5 grama, dok je pola bolesnika primilo fiziološku tekućinu. Šest dana nakon infuzije, 5 bolesnika u skupini IVIG navelo je smanjenje boli od barem 2 točke na numeričkoj skali, a 3 od 5 navelo je 50% sniženje jačine boli (99). Nedostaci studije: mali uzorak i skupoća lijeka. Pozitivni učinci navedenoga liječenja ukazuju na moguću važnost imunog sustava u nastanku mehanizma kronične boli (lučenje citokina i drugih proinflamatornih supstanci na mjestu ozljede) (100).

Epiduralni klonidin

Jedno dvostruko slijepo kontrolirano ispitivanje pokazalo je statistički značajno smanjenje boli putem primjene epiduralnih injekcija klonidina u bolesnika s simpatički uzrokovanom boli u KRBS. Međutim, studija je pokazala i značajne nuspojave pri primjeni takvoga načina liječenja (101).

Kiruška simpatektomija

Postoji malo dokaza o učinkovitosti ovakvog načina liječenja. Nekoliko studija je pokazalo određene, pa čak i

nešto dugoročnije pozitivne učinke kirurške simpatektomije u liječenju oba tipa KRBS-a (102,103,104). Najvažniji činitelj u postizanju dobrog odgovora bolesnika jest primjena liječenja unutar 12 mjeseci od inicijalnog događaja.

Stimulacija leđne moždine / neuromodulacija

Neurostimulacija je tip neuromodulacije. To je vrsta liječenja u kojoj se elektroimpulsi ili lijekovi primjenjuju direktno na živce u svrhu mijenjanja njihove aktivnosti. Neuromodulacija se može provesti na dva načina. Neurostimulacijom kojom se dovode elektroimpulsi direktno do mozga, leđne moždine ili živaca te ugradnjom pumpe koja postupno otpušta lijek koji mijenja aktivnost živaca.

Najčešće se primjenjuje epiduralna stimulacija leđne moždine. U epiduralno područje uvodi se tanki kabel čije elektrode na krajevima šalju električne impulse koji stimuliraju živce tako da blokiraju bolne signale. Kabel je povezan sa vanjskim stimulatorom pomoću kojeg se prilagođava jačina stimulacije i bira između različitih postavljenih programa. Većina autora i rezultati provedenih studija ukazuje na odlične ili barem dobre kratkoročne učinke na bol, osobito u slučaju KRBS na gornjim ekstremitetima, dok nakon 6 mjeseci praćenja nije bilo značajne razlike između aktivnih i kontrolnih skupina bolesnika (105,106). S druge strane jedan pregledni članak pokazuje da je čak 72% bolesnika ocijenilo neurostimulaciju kao odličnu ili barem dobru kroz različite periode od 8-40 mjeseci (106).

Vrlo važno mjesto u liječenju imaju i metode fizikalne terapije koje uključuju: cirkulatorne vježbe, aktivno potpomognute vježbe opsega pokreta, te vježbe jačanja izometričkog ili izotoničkog tipa (107,108). Vrlo je važna što ranija mobilizacija i vertikalizacija bolesnika, osobito nakon ozljeda i operacijskih zahvata.

Za smanjenje otekline primjenjuje se krioterapija, hladne kupke, ručna masaža te limfna drenaža. Pozitivne učinke pokazala je i primjena TENS-a lokalno.

U zadnjem stadiju bolesti kada su promjene nepovratne primjenjuju se razne udlage s ciljem prevencije kontraktura u nepovoljnim položajima.

Važnu ulogu u liječenju imaju: edukacija bolesnika, radna terapija i eventualno psihološko savjetovanje.

Zaključak

Kompleksni regionalni bolni sindrom je, kao što mu i samo ime govori, složena i teška bolest. Javlja se kao neadekvatan odgovor središnjeg živčanog sustava na primarnu ozljedu, a zabrinjavajuća je činjenica da okidač za nju može biti prijelom kosti, kao i ugriz pauka ili ubod igle ili akutni infarkt miokarda, moždani udar ili katkada nije moguće pronaći pravi razlog početka bolesti. Osim trofičkih, vazomotornih, sudomotornih i senzornih

poremećaja, prominentan simptom s kojim se bolesnik mora suočiti je pojava neizdržive, goruće boli koja se pogoršava čak i na lagani dodir zahvaćenog dijela tijela. Ozbiljnost stanja u kojem se nalaze osobe oboljele od kompleksnog regionalnog bolnog sindroma, dokazuje i njihova spremnost izvirgavanju vrlo radikalnoj i raskantnoj metodi liječenja kao što je medicinski inducirana ketaminska koma.

Kako bi spriječili funkcionalnu onesposobljenost i trajni hendikep, potrebno je što ranije postaviti ispravnu dijagnozu. Nakon toga započinje liječenje, u kojem se multidisciplinarni pristup nameće kao najlogični-

ji izbor. U liječenju se kombiniraju različite vrste farmakološkog i kirurškog liječenja, a nezaobilazan dio liječenja čini i primjena fizikalne terapije u svim stadijima bolesti.

Literatura

1. Dürriegl T. *Reumatologija*. Svezak 72. Zagreb: Sveučilište u Zagrebu - Medicinski fakultet. 1997:80-82.
2. Dommerholt J. Complex regional pain syndrome - 1: history, diagnostic criteria and etiology. *J Bodyw Mov Ther* 2004;8:167-177.
3. Fields HL. *Pain*. New York: McGraw-Hill. 1987.
4. Merskey H, Bogduk N. *Classification of Chronic Pain: Descriptions of Chronic Pain Syndromes and Definitions of Pain Terms*. Seattle: IASP Press. 1994.
5. Galer BS, Schwartz L, Allen RJ, Loeser JD, Butler SH, Chapman RC, Turk DC, eds. *Complex regional pain syndromes - Type I: reflex sympathetic dystrophy, and type II: causalgia, in: Bonica's management of pain*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2001:388-411.
6. Galer BS, Jensen M. Neglect-like symptoms in complex regional pain syndrome: results of a self-administered survey. *J Pain Symptom Manage* 1999;18(3):213-7.
7. Wheeler AH, Mendizabal JE. et al. *Complex regional pain syndromes*. <http://emedicine.medscape.com/article/1145318-overview>. Preuzeto 13.7.2013.
8. Harden RN, Bruhl S, Stanton-Hicks M, Wilson PR. Proposed new diagnostic criteria for complex regional pain syndrome. *Pain Medicine* 2007;6(4):326-31.
9. Wilson PR, Stanton-Hicks M, Harden RN. CRPS. In: *Current Diagnosis and Therapy. Progress in Pain Research and Management Series*. Seattle: IASP Press. 2005;vol 32.
10. Sandroni P, Benrud-Larson LM, McClelland RL, Low PA. Complex regional pain syndrome type I: incidence and prevalence in Olmsted county, a population-based study. *Pain* 2003;103(1-2):199-207.
11. Baron R, Binder A, Pappagallo M, eds. Complex regional pain syndromes. In: *The neurological basis of pain*. New York: McGraw-Hill. 2005:359-378.
12. Veldman PH, Reynen HM, Arntz IE, Goris RJ. Signs and symptoms of reflex sympathetic dystrophy: prospective study of 829 patients. *Lancet* 1993;342(8878):1012-6.
13. Gellman H, Keenan MA, Stone L, Hardy SE, Waters RL, Stewart C. Reflex sympathetic dystrophy in brain-injured patients. *Pain* 1992;51(3):307-11.
14. Rosen PS, Graham W. The shoulder-hand syndrome: historical review with observations on seventy-three patients. *Can Med Assoc J* 1957;77(2):86-91.
15. Veldman PH, Reynen HM, Arntz IE, Goris RJ. Signs and symptoms of reflex sympathetic dystrophy: prospective study of 829 patients. *Lancet* 1993;342(8878):1012-6.
16. Allen G, Galer BS, Schwartz L. Epidemiology of complex regional pain syndrome: a retrospective chart review of 134 patients. *Pain* 1999;80(3):539-44.
17. Low P, Wilson PR, Sandroni P, et al. Clinical characteristics of patients with reflex sympathetic dystrophy (sympathetically maintained pain) in the United States. In: Janig W, Stanton-Hicks M, eds. *Progress in Pain Research and Management: Reflex Sympathetic Dystrophy: A Reappraisal*. Seattle: IASP Press. 1996:49-66.
18. Baron R, Blimberg H, Janig W. Clinical characteristics of patients with complex regional pain syndrome in Germany, with special emphasis on vasomotor function. In: Janig W, Stanton-Hicks M, eds. *Progress in Pain Research and Management: Reflex Sympathetic Dystrophy: A Reappraisal*. Seattle: IASP Press. 1996:25-48.
19. Kemler MA, van de Vusse AC, van den Berg-Loonen EM, Barendse GA, van Kleef M, Weber WE. HLA-DQ1 associated with reflex sympathetic dystrophy. *Neurology* 1999; 53(6):1350-1.
20. Van Hilten JJ, Van De Beek WJ, Roep BO. Multifocal or generalized tonic dystonia complex regional pain syndrome: a distinct clinical entity associated with HLA-DR13. *Ann Neurol* 2000;48:113-116.
21. Jajić I, Jajić Z. *Algodistrofični sindrom*. 5. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada. 2003:17-20.
22. Baron R, Levine JD, Fields HL. Causalgia and reflex sympathetic dystrophy: does the sympathetic nervous system contribute to the generation of pain? *Muscle Nerve* 1999;22(6):678-95.
23. Giordano J, Boswell MV. Neurobiology of nociceptive and anti-nociceptive systems. In: Manchikanti L, Singh V, eds. *Interventional techniques in chronic spinal pain*. Paducah, Kentucky: ASSIP publishing. 2007:17-32.
24. Kawakami, Chatenia K, Weinstein JN. Anatomy, biochemistry, and physiology of low back pain. In: White AH, Schofferman JA, eds. *Spine Care: diagnosis and conservative treatment*. St. Louis: Mosby Press. 1995:84-103.
25. Wheeler AH, Murrey DB. Spinal pain: pathogenesis, evolutionary mechanisms and management. In: Pappagallo M, ed. *The Neurologic Basis of Pain*. New York: McGraw-Hill. 2003:421-52.
26. Bennett RM. Emerging concepts in the neurobiology of chronic pain: evidence of abnormal sensory processing in fibromyalgia. *Mayo Clin Proc* 1999;74(4):385-98.
27. Carlton SM, Zhou S, Coggeshall RE. Evidence for the interaction of glutamate and NK1 receptors in the periphery. *Brain Res* 1998;790(1-2):160-9.

28. Mendell LM, Wall PD. Responses of Single Dorsal Cord Cells to Peripheral Cutaneous Unmyelinated Fibres. *Nature* 1965;206:97-9.
29. Janig W, Koltzenberg M, Bond MR, Charlton EJ, Wolf CJ, eds. Sympathetic reflex activity and neuro-factor transmission change after chronic nerve lesions in *Proceedings of the VIth world Congress on pain*. Amsterdam: Elsevier Science. 1991:365-371.
30. Baron R, Wasner G, Borgstedt R. et al. Effects of sympathetic activity on capsaicin-evoked pain, hyperalgesia and vasodilation. *Neurology* 1999;52:923-932.
31. Drummond PD, Finch PM, Gibbins I. Innervation of hyperalgesic skin in patients with complex regional pain syndrome. *Clin J Pain* 1996;12(3):222-31.
32. Harden RN, Duc TA, Williams TR, Coley D, Cate JC, Gracely RH. Norepinephrine and epinephrine levels in affected versus unaffected limbs in sympathetically maintained pain. *Clin J Pain* 1994;10(4):324-30.
33. Chelimsky TC, Low PA, Naessens JM, Wilson PR, Amadio PC, O'Brien PC. Value of autonomic testing in reflex sympathetic dystrophy. *Mayo Clin Proc* 1995;70(11):1029-40.
34. Jänig W. Experimental approach to reflex sympathetic dystrophy and related syndromes. *Pain* 1991;46(3):241-5.
35. Jänig W, Levine JD, Michaelis M. Interactions of sympathetic and primary afferent neurons following nerve injury and tissue trauma. *Prog Brain Res* 1996;113:161-84.
36. McLachlan EM, Jänig W, Devor M, Michaelis M. Peripheral nerve injury triggers noradrenergic sprouting within dorsal root ganglia. *Nature* 1993; 363(6429):543-6.
37. Shi TS, Winzer-Serhan U, Leslie F, Hokfelt T. Distribution and regulation of alpha(2)-adrenoceptors in rat dorsal root ganglia. *Pain* 2000;84(2-3):319-30.
38. Janig W, Baron R. Complex regional pain syndrome is a disease of the central nervous system. *Clin Auton Res* 2002;12(3):150-64.
39. Wasner G, Schattschneider J, Heckmann K, Maier C, Baron R. Vascular abnormalities in reflex sympathetic dystrophy (CRPS I): mechanisms and diagnostic value. *Brain* 2001;124:587-99.
40. Raja AN, Treede RD, Davis KD. et al. Systemic alpha-adrenergic blockade with phentolamine: a diagnostic test for sympathetically maintained pain. *Anesthesiology* 1991;74:691-698.
41. Stanton-Hicks M, Janig W, Hassenbusch S, Haddox JD, Boas R, Wilson P. Reflex sympathetic dystrophy: changing concepts and taxonomy. *Pain* 1995; 63(1):127-33.
42. Woolf CJ, Mannion RJ. Neuropathic pain: aetiology, symptoms, mechanisms, and management. *Lancet* 1999;353(9168):1959-64.
43. Jutonen K, Gockel M, Silen T, Hurri H, Hari R, Forss N. Altered central sensorimotor processing in patients with complex regional pain syndrome. *Pain* 2002;98(3):315-23.
44. Fukumoto M, Ushida T, Zinchuk VS, Yamamoto H, Yoshida S. Contralateral thalamic perfusion in patients with reflex sympathetic dystrophy syndrome. *Lancet* 1999;354(9192):1790-1.
45. Schattschneider J, Wenzelburger R, Deuschl G. et al. Kinematic analysis of the upper extremity in CRPS. In: Harden RN, Baron R, Janig W, eds. *Progress in pain research and management: complex regional pain syndrome*. IASP Press: Seattle. 1999:119-128.
46. Deuschl, Blumberg S, Jensen M. Tremor in reflex sympathetic dystrophy. *Arch Neurol* 1999;48:1247-1252.
47. Stengel M, Binder A, Baron R. Update on the diagnosis and management of complex regional pain syndrome. *Adv Pain Manage* 2007;(3):96-104.
48. Todorovic-Tirnanic M, Obradovic V, Han R, Goldner B, Stankovic D, Sekulic D. Diagnostic approach to reflex sympathetic dystrophy after fracture: radiography or bone scintigraphy. *Eur J Nucl Med* 1995;22(10):1187-93.
49. Kozin F, Soin JS, Ryan LM, Carrera GF, Wortmann RL. Bone scintigraphy in the reflex sympathetic dystrophy syndrome. *Radiology* 1981;138(2):437-43.
50. Zyluk A. The usefulness of quantitative evaluation of three-phase scintigraphy in the diagnosis of post-traumatic reflex sympathetic dystrophy. *J Hand Surg (Br)* 1999;24:16-21.
51. Gulevich SJ, Conwell TD, Lane J, Lockwood B, Schwettmann RS, Rosenberg N. Stress infrared telethermography is useful in the diagnosis of complex regional pain syndrome, type I (formerly reflex sympathetic dystrophy). *Clin J Pain* Mar 1997;13(1):50-9.
52. Marko Pećina i sur. *Ortopedija*. 3. izmijenjeno i dopunjeno izdanje. Zagreb: Naklada Ljevak. 2004:123-127.
53. Kozin F, McCarty DJ, Sims J. et al. The reflex sympathetic dystrophy syndrome: I. Clinical and histological studies: evidence for bilaterality, response to corticosteroids and articular involvement. *Jam J Med* 1976;60:321-331.
54. Christensen K, Jensen EM, Noer I. The reflex dystrophy syndrome response to treatment with systemic corticosteroids. *Acta Chir Scand* 1982;148(8):653-5.
55. Braus DF, Krauss JK, Strobel J. The shoulder-hand syndrome after stroke: a prospective clinical trial. *Ann Neurol* 1994; 36(5): 728-33.
56. Gobelet C, Waldburger M, Meier JL. The effect of adding calcitonin to physical treatment on reflex sympathetic dystrophy. *Pain* 1992; 48(2):171-5.
57. Varenna M, Zucchi F, Ghiringhelli D, Binelli L, Bevilacqua M, Bettica P. Intravenous clodronate in the treatment of reflex sympathetic dystrophy syndrome. A randomized, double blind, placebo controlled study. *J Rheumatol* 2000;27(6):1477-83.
58. Manicourt DH, Brasseur JP, Boutsen Y, Depreux G, Devogelaer JP. Role of alendronate in therapy for posttraumatic complex regional pain syndrome type I of the lower extremity. *Arthritis Rheum* 2004;0(11):3690-7.

59. Galer BS, Miller KV, Rowbotham MC. Response to intravenous lidocaine infusion differs based on clinical diagnosis and site of nervous system injury. *Neurology* 1993;43(6):1233-5.
60. Glazer S, Portenoy RK. Systemic local anesthetics in pain control. *J Pain Symptom Manage* 1991;6(1):30-9.
61. Devers A, Galer BS. Topical lidocaine patch relieves a variety of neuropathic pain conditions: an open label pilot study. *Clin J Pain* (in press). 2000.
62. van Hilten BJ, van de Beek WJ, Hoff JI, Voormolen JH, Delhaas EM. Intrathecal baclofen for the treatment of dystonia in patients with reflex sympathetic dystrophy. *N Engl J Med* 2000;343(9):625-30.
63. Rowbotham M, Harden N, Stacey B, Bernstein P, Magnus-Miller L. Gabapentin for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomized controlled trial. *JAMA* 1998;280(21):1837-42.
64. Mellick GA, Mellicy LB, Mellick LB. Gabapentin in the management of reflex sympathetic dystrophy. *J Pain Symptom Manage* 1995;10(4):265-6.
65. Serpell MG. Neuropathic Pain Study Group. Gabapentin in neuropathic pain syndromes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pain* 2002;99:557-66.
66. Scadding JW, Wall PD, Parry CB, Brooks DM. Clinical trial of propranolol in post-traumatic neuralgia. *Pain* 1982; 14(3):283-92.
67. Abram SE, Lightfoot RW. Treatment of long-standing causalgia with prazosin. *Reg Anesth* 1981;6:79-81.
68. Ghostine SY, Comair YG, Turner DM, et al. Phenoxybenzamine in the treatment of causalgia. Report of 40 cases. *J Neurosurg* 1984;60:1263-1268.
69. Stevens DS, Robins VF, Price HM. Treatment of sympathetically maintained pain with terazosin. *Reg Anesth* 1993;18(5): 318-21.
70. Davis KD, Treede RD, Raja SN, Meyer RA, Campbell JN. Topical application of clonidine relieves hyperalgesia in patients with sympathetically maintained pain. *Pain* 1991;47(3):309-17.
71. Ziegler D, Lynch SA, Muir J, et al. Transdermal clonidine versus placebo in painful diabetic neuropathy. *Pain* 1992;48:403-8.
72. Byas-Smith MG, Max MB, Muir J, Kingman A. Transdermal clonidine compared to placebo in painful diabetic neuropathy using a two-stage 'enriched enrollment' design. *Pain* 1995;60(3):267-74.
73. Devers A, Galer BS. Open-label trials of topical clonidine gel for the treatment of postherpetic neuralgia and complex regional pain syndrome. Presented at the American Pain Society. November 1998.
74. Cepeda MS, Lau J, Carr DB. Defining the therapeutic role of local anesthetic sympathetic blockade in complex regional pain syndrome: a narrative and systematic review. *Clin J Pain* 2002;18(4):216-33.
75. Schott GD. Interrupting the sympathetic outflow in causalgia and reflex sympathetic dystrophy. *BMJ* 1998;316(7134):792-3.
76. Price DD, Long S, Wilsey B, Rafii A. Analysis of peak magnitude and duration of analgesia produced by local anesthetics injected into sympathetic ganglia of complex regional pain syndrome patients. *Clin J Pain* 1998;14(3):216-26.
77. Cepeda MS, Carr DB, Lau J. Local anesthetic sympathetic blockade for complex regional pain syndrome, *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;4:CD004598.
78. Furst CI. The biochemistry of guanethidine. *Adv Drug Res* 1967;4:133-161.
79. Bonelli S, Conoscente F, Movilia PG, Restelli L, Francucci B, Grossi E. Regional intravenous guanethidine vs. stellate ganglion block in reflex sympathetic dystrophies: a randomized trial. *Pain* 1983;16(3):297-307.
80. Rocco AG, Kaul AF, Reisman RM, Gallo JP, Lief PA. A comparison of regional intravenous guanethidine and reserpine in reflex sympathetic dystrophy. A controlled, randomized, double-blind crossover study. *Clin J Pain* 1989;5(3):205-9.
81. Blanchard J, Ramamurthy S, Walsh N, Hoffman J, Schoenfeld L. Intravenous regional sympatholysis: a double-blind comparison of guanethidine, reserpine, and normal saline. *J Pain Symptom Manage* 1990;5(6):357-61.
82. Field J, Atkins RM. Effect of guanethidine on the natural history of post-traumatic algodystrophy. *Ann Rheum Dis* 1993;52(6):467-9.
83. Geertzen JHB, deBruijn H, de Bruijn-Kofman AT, et al. Reflex sympathetic dystrophy: early treatment and psychological aspects. *Arch Phys Rehabil* 1994;75:442-446.
84. Jadad AR, Carroll D, Glynn CJ, et al. Intravenous regional sympathetic blockade for pain relief in reflex sympathetic dystrophy: a systemic review and a randomized double-blind crossover study. *J Pain Symptom Manage* 1995;0:13-20.
85. Ramamurthy S, Hoffman J, Group GS. Intravenous regional guanethidine in the treatment of reflex sympathetic dystrophy/causalgia: a randomized, double-blind study. *Anesth Analg* 1995;1:718-723.
86. Kingery WS. A critical review of controlled clinical trials for peripheral neuropathic pain and complex regional pain syndromes. *Pain* 1997;73(2):123-39.
87. Hord AH, Rooks MD, Stephens BO, Rogers HG, Fleming LL. Intravenous regional bretylium and lidocaine for treatment of reflex sympathetic dystrophy: a randomized, double-blind study. *Anesth Analg* 1992; 4(6):18-21.
88. Kettler RE, Abram SE. Intravenous regional droperidol in the management of reflex sympathetic dystrophy: a double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Anesthesiology* 1988; 9(6):33-6.

89. Hanna HM, Peat SJ. Ketanserin in reflex sympathetic dystrophy. A double-blind, placebo controlled, cross-over trial. *Pain* 1989;38:145-150.
90. Glynn CJ, Stannard C, Collins PA, Casale R. The role of peripheral sudomotor blockade in the treatment of patients with sympathetically maintained pain. *Pain* 1993;53(1):39-42.
91. Ramirez JM, French AS. Phentolamine selectively affects the fast sodium component of sensory adaptation in an insect mechanoreceptor. *J Neurobiol* 1990;21(6):893-9.
92. Verdugo R, Ochoa JL. Sympathetically maintained pain. I. Phentolamine block questions the concept. *Neurology* 1994;44:1003-1010.
93. Galer BS. Preliminary report: peak pain relief is delayed and duration of relief is extended following intravenous phentolamine infusion. *Reg Anesth* 1995;20:444-447.
94. Sang CN. NMDA-receptor antagonists in neuropathic pain: experimental methods to clinical trials. *J Pain Symptom Manage* 2000;19(1 Suppl):S21-5.
95. Admad M, Ackerman WE, Minur MA, Saleem M. NMDA Receptor Antagonists. Recent Advances in Chronic Pain. *The Pain Clinic* 2001;25-3.
96. Goldberg ME, Domskey R, Scaringe D. et al. "Multi-day low dose ketamine infusion for the treatment of complex regional pain syndrome". *Pain Physician* 2005;8(2):175-9.
97. Correll GE, Maleki J, Gracely EJ, Muir JJ, Harbut RE. Subanesthetic ketamine infusion therapy: a retrospective analysis of a novel therapeutic approach to complex regional pain syndrome. *Pain Med* 2004;5(3):263-75.
98. Schwartzman RJ, Alexander GM, Grothusen JR, Paylor T, Reichenberger E, Perreault M. Outpatient intravenous ketamine for the treatment of complex regional pain syndrome: a double-blind placebo controlled study. *Pain* 2009;147(1-3):107-15.
99. Goebel A, Baranowski A, Maurer K, Ghiai A, McCabe C, Ambler G. Intravenous immunoglobulin treatment of the complex regional pain syndrome: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2010;152(3):152-8.
100. Birklein F, Sommer C. Intravenous immunoglobulin to fight complex regional pain syndromes: hopes and doubts. *Ann Intern Med* 2010;152(3):188-9.
101. Rauck RL, Eisenach JC, Jackson K, Young LD, Southern J. Epidural clonidine treatment for refractory reflex sympathetic dystrophy. *Anesthesiology* 1993;79(6):1163-9.
102. Bandyk DF, Johnson BL, Kirkpatrick AF. et al. Surgical sympathectomy for reflex sympathetic dystrophy syndromes. *J Vasc Surg* 2002; 35:269-77.
103. Schwartzman RJ, Liu JE, Smullens SN, Hyslop T, Tahmouh AJ. Long-term outcome following sympathectomy for complex regional pain syndrome type 1 (RSD). *J Neurol Sci* 1997;150(2):149-52.
104. Singh B, Moodley J, Shaik AS, Robbs JV. Sympathectomy for complex regional pain syndrome. *J Vasc Surg* 2003; 37(3):508-11.
105. Kemler MA, Barendse GA, van Kleef M, de Vet HC, Rijks CP, Furnee CA. Spinal cord stimulation in patients with chronic reflex sympathetic dystrophy. *N Engl J Med* 2000;343(9):618-24.
106. Stanton-Hicks M. Spinal cord stimulation for the management of complex regional pain syndromes. *Neuromodulation* 1999;193-201.
107. Oerlemans HM, Oostendorp RA, de Boo T, Goris RJ. Evaluation of three methods to rate impairment in patients with complex regional pain syndrome I of one upper extremity. *Clin Rehabil* 2000;14(3):331-9.
108. Kemler MA, Rijks CP, de Vet HC. Which patients with chronic reflex sympathetic dystrophy are most likely to benefit from physical therapy? *J Manipulative Physiol Ther* 2001;24:272-8.