
Kompleksni regionalni bolni sindrom: nove spoznaje i klinički pristup

Valentina Delimar¹, Irena Tabak², Porin Perić³

¹Specijalna bolnica za medicinsku rehabilitaciju Krapinske Toplice,
Gajeva 2, 49217 Krapinske Toplice

²Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Šalata 2, 10000 Zagreb

³Klinika za reumatske bolesti i rehabilitaciju,
Klinički bolnički centar Zagreb, Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb

Autor za dopisivanje:

Valentina Delimar, dr. med.

Specijalna bolnica za medicinsku rehabilitaciju Krapinske Toplice, Gajeva 9, 49217 Krapinske Toplice

e-mail: valentina.delimar1@gmail.com

Primljen: 04.12.2017., Prihvaćen: 11.01.2018.

Sažetak

Kompleksni regionalni bolni sindrom (engl. complex regional pain syndrome, CRPS) stanje je koje karakterizira kombinacija osjetnih, motoričkih i autonomnih poremećaja, koji su u različitoj mjeri i vremenskom intervalu prisutni kod pojedinog bolesnika. CRPS nastaje uslijed djelovanja brojnih multifaktorijalnih centralnih i perifernih mehanizama te se danas smatra da postoje različiti klinički podtipovi CRPS-a, ovisno o dominantom podležećem patofiziološkom mehanizmu. S obzirom na to da CRPS može uzrokovati tešku funkcionalnu onesposobljenost bolesnika, liječenje je potrebno započeti što ranije i što individualnije. Dijagnoza je isključivo klinička, a proces liječenja izazovan. Glavni problem i dalje predstavlja neusuglašenost terapijskih preporuka, čemu je uzrok manjak visoko kvalitetnih, randomiziranih kontroliranih istraživanja, koja bi mogla takve preporuke i pružiti. Također, uzevši u obzir multifaktorijalnu patofiziologiju razvoja ove bolesti te shodno tome varijabilnu kliničku prezentaciju, ne možemo očekivati da isti terapijski modalitet bude primjenjiv na sve bolesnike. Ono što jest široko primjenjivo je prevencija samog razvoja CRPS-a korištenjem antioksidansa, na što je potrebno senzibilizirati kliničare. Bolesnika sa CRPS-om bitno je promatrati u cjelovitom kontekstu te u sklopu liječenja u svim stadijima bolesti implementirati aspekte fizikalne terapije, radne terapije, psihosocijalnog suporta i medikamentozne terapije, ovisno o individualnim potrebama.

Ključne riječi: kompleksni regionalni bolni sindrom, CRPS, bol, patofiziologija, liječenje

Summary

Complex regional pain syndrome (CRPS) is characterized by a combination of sensory, motor and autonomic symptoms which are differently expressed in each patient. Multiple multifactorial central and peripheral mechanism are involved in its origin, and depending on the dominant mechanism different clinical subtypes seem to exist. Considering that CRPS is a disabling disease which can cause severe functional disability, prompt and individual treatment is necessary. The diagnosis is purely clinical and the therapeutic approach challenging. The main problem is the lack of high quality, randomized controlled trials which could provide reliable therapeutic recommendations. Also, given the multifactorial pathologic pathways involved, it is highly unlikely for one therapeutic modality to fit all patients. A major issue for the clinicians to be aware of is a broadly applicable preventative therapy with anti-oxidants. CRPS patient overall needs to be thoroughly contemplated with therapy, including physical therapy, occupational therapy, psychosocial support and drug therapy, individually adjusted.

Key words: complex regional pain syndrome, CRPS, pain, pathophysiology, treatment

Uvod

Kompleksni regionalni bolni sindrom (engl. complex regional pain syndrome, CRPS) predstavlja miješani muskuloskeletni i neuropatski bolni poremećaj s čestim zahvaćanjem autonomne komponente. (1-3) Prvi puta je opisan 1864. godine, a u prošlosti je imao razne nazive, kao što su kauzalgija, sindrom šaka-rame, Sudeckova distrofija, neuroalgodistrofija i refleksna simpatička distrofija. (3, 4) Sam naziv CRPS službeno je prihvaćen tek 1993. godine te je podijeljen na tip I i tip II, ovisno o prisutnosti oštećenja perifernog živčanog sustava. (2, 5) Poznato je da može nastati nakon traume, operativnog zahvata, pa čak i nakon manje ozljede. Posebnost ovog sindroma leži u tome što kod njega dolazi do poremećaja u funkcioniranju multiplih centralnih i perifernih mehanizama te klinička slika može biti izuzetno varijabilna. Tijek bolesti kreće se od samoograničavajućeg do kroničnog i može uzrokovati tešku onesposobljenost bolesnika. (2) Liječenje je izazovno i zahtijeva multidisciplinarni pristup, kako bi se u što većem opsegu povratila funkcionalna i radna sposobnost te poboljšala kvaliteta života bolesnika.

Epidemiologija, etiologija i rizični faktori

Podaci o incidenciji CRPS-a u populaciji prilično su varijabilni. Primjerice, prema istraživanju Sandronija i sur. incidencija CRPS tipa 1 i 2 u SAD-u je iznosila 6,28/100 000 stanovnika godišnje, dok je u istraživanju De Mosa i sur.

u Nizozemskoj iznosila 26,2/100 000 stanovnika godišnje. (6, 7) Ove velike razlike u incidenciji pripisane su korištenju različitih dijagnostičkih kriterija te socioekonomske i etničkoj različitosti stanovništva. (2) S obzirom na to da su kroz godine razvijeni specifičniji i stroži dijagnostički kriteriji u odnosu na prvotne IASP (engl. International Association for the Study of Pain) kriterije iz 1994. godine, danas se postavljanje dijagnoze CRPS-a smanjilo za gotovo 50%. (1, 3). Poznato je da su žene do četiri puta podložnije razvoju CRPS-a, najčešće se javlja u dobi od 61 do 70 godina i češće zahvaća gornje ekstremitete. (2, 3, 7). Kao potencijalni rizični faktori izdvajaju se menopauza, osteoporoza, astma, migrena, korištenje ACE-inhibitora i dugotrajna sadrena imobilizacija. (2, 8, 9). Osim toga, danas se smatra da u patogenezi CRPS-a bitnu ulogu imaju čimbenici poput traumatskog oštećenja, postojanja abnormalnog simpatičkog refleksa te konstitucijske sklonosti, kao što su emocionalna nestabilnost, anksioznost i psihološka ovisnost. (2, 3)

Posebno je bitno skrenuti pozornost na incidenciju CRPS-a koji nastaje u sklopu traumatskih oštećenja, s obzirom na to da su istraživanja pokazala kako u više od 40% slučajeva CRPS nastaje nakon frakture, a u oko 20% slučajeva nakon operativnog zahvata na ekstremitetu. (3, 6, 7, 10) Podaci o incidenciji nakon određenih fraktura izuzetno su varijabilni i zavise o korištenim dijagnostičkim kriterijima. Tako je u istraživanju Beerthuizena i sur. incidencija CRPS-a tipa I nakon frakture ekstremiteta, ovisno o primijenjenim kriterijima, varirala od 7 do 48,5%. (11) Slična diskrepancija podataka vrijedi i za incidenciju CRPS-a nakon operativnog zahvata, gdje se u globalu kao najrizičniji izdvajaju zahvati na ramenu, distalnom radijusu, karpalnom kanalu, tibiji, gležnju i stopalu te operacija Dupuytrenove kontrakture. (2)

Patofiziologija

Ranije se smatralo kako postoji jedan patofiziološki mehanizam koji je odgovoran za nastanak CRPS-a, no danas zahvaljujući sve većem broju istraživanja molekularne osnove ove bolesti prevladava mišljenje kako se radi o interakciji brojnih multifaktorijalnih centralnih i perifernih mehanizama. Njihova interakcija te dominacija kod pojedinog oblika bolesti još uvijek nije do kraja razjašnjena, no poznato je da glavnu ulogu imaju imunološki posredovane reakcije, neurogena upala, periferna i centralna senzitivizacija, promjene u kutanoj inervaciji, autonomna disfunkcija te razni genetski i psihološki faktori.

Uloga imunološkog sustava i upale

Prvi patofiziološki korak kod CRPS-a pripada posttraumatskoj upali. (12) Smatra se da prilikom traume tkiva može doći do pretjeranog upalnog odgovora, pri čemu dolazi do oslobađanja velikog broja proupalnih citokina (IL-2, IL-6, IL-1 β), tumor nekrotizirajućeg faktora α (TNF α) i neuropeptida (kalcitonina,

bradikinina, supstance P) koji uzrokuju ekstravazaciju plazme i vazodilataciju. Djelovanjem ovog mehanizma može se objasniti tipična klinička slika akutnog CRPS-a, u kojem dominira bol, edem, eritem, povišena temperatura i poremećaj funkcije zahvaćenog ekstremiteta, odnosno pet kardinalnih znakova upale. (2, 13-15) Otkrivena je uloga i raznih drugih poremećaja imunološkog sustava u patogenezi CRPS-a. Primjerice, kod bolesnika sa CRPS-om zabilježena je poremećena aktivnost neutrofila i povećan broj proinflamatornih monocita i mastocita. (3, 16, 17) Zatim je kod jednog dijela bolesnika pronađena povišena razina autoantitijela na komponente autonomnog živčanog sustava, posebno β_2 adrenergičke receptore i muskarinske receptore tipa 2. (18, 19). Temeljem ovih spoznaja, u novije vrijeme se postavlja pitanje je li CRPS zapravo manifestacija autoimunog procesa u organizmu. (3, 20)

Uloga centralne i periferne senzitivizacije

Nakon što se dogodi ozljeda tkiva ili neuralna ozljeda, živčani sustav nastoji zaštititi ozlijeđeno područje. To se odvija na način da dolazi do promjena u funkcioniranju i centralnog i perifernog živčanog sustava, zbog čega dolazi do intenziviranja upale i pojačanog odgovora na bolni podražaj. (2, 3) Na periferiji zbog postraumatskog oštećenja i oslobađanja velike količine upalnih medijatora dolazi do snižavanja praga podražaja perifernih nociceptora koji postaju hiperekscitabilni te reagiraju i na podražaje nižeg intenziteta, što se naziva periferna senzitivizacija. Zbog kontinuiranog oslobađanja algogenih supstanci koje povećavaju aktivnost nociceptora, aferentnim vlaknima prenosi se ponavljajući podražaj do stanica stražnjih rogova leđne moždine i ostatka središnjeg živčanog sustava, što pak rezultira smanjenjem praga podražaja i povećanom aktivnosti stanica leđne moždine, odnosno centralnom senzitivizacijom. (2, 3, 21). Ovi procesi senzitivizacije posredovani su djelovanjem upalnih medijatora poput bradikinina, proupalnih citokina, pronociceptivnih neuropeptida poput supstance P te glutamata preko aktivacije N-metil-D-aspartat (NMDA) receptora. Uloga ovih mehanizama može objasniti neke od tipičnih simptoma CRPS-a – spontanu bol, alodiniju i hiperalgeziju. (2, 3, 22, 23)

Promjene u kutanoj inervaciji

Jedna od hipoteza nastanka hiperalgezije govori o promjenama koje zahvaćaju tanka vlakna u koži. Istraživanja su pokazala kako je u ekstremitetu zahvaćenom CRPS-om zabilježena smanjena gustoća A-delta i C vlakana, dok se s druge strane povećava broj aberantnih vlakana nepoznatog porijekla, a da je uzrok svega inicijalna neuralna ozljeda. Ove promjene zahvaćaju prvenstveno aferentna nociceptivna vlakna te se pretpostavlja da bi upravo poremećaji u funkcioniranju ovih vlakana mogli dovesti do hiperalgezije u CRPS-u. (24-26)

Autonomna disfunkcija i uloga cirkulirajućih katekolamina

Jedan od najstarijih naziva za CRPS tipa I bio je refleksna simpatička distrofija te se oduvijek smatralo kako upravo disfunkcija simpatičkog živčanog sustava igra glavnu ulogu u razvoju CRPS-a. Danas je poznato da autonomni simptomi ovise o stadiju bolesti. (3) Primjerice, u akutnom stadiju CRPS-a dolazi do inhibicije vazokonstrikcije, posljedične vazodilatacije te povišenja temperature i promjene boje zahvaćenog ekstremiteta. Osim toga, tokom akutnog stadija smanjena je količina cirkulirajućeg norepinefrina u zahvaćenom ekstremitetu, zbog čega dolazi do kompenzatornog porasta perifernih adrenergičkih receptora te preosjetljivosti na cirkulirajuće katekolamine u kroničnom stadiju. (2, 27, 28) Posljedično, dolazi do ekscesivne vazokonstrikcije, hladnoće i cijanoze kože zahvaćenog ekstremiteta. (2) Istraživanja su pokazala da nociceptivni neuroni u zahvaćenom području čak i kada nisu direktno oštećeni postaju ekscitabilniji kada se poveća aktivnost simpatikusa. (3, 29) Također može doći do povećanja samog broja katekolaminskih receptora na nociceptivnim vlaknima pa bi u situacijama snažne aktivacije simpatikusa i otpuštanja velike količine katekolamina moglo izravno doći do podraživanja nociceptora. (30, 31). Ova bi veza između eferentnih simpatičkih i aferentnih nociceptivnih vlakana mogla objasniti nastanak boli, jer bi ona bila izravno uzrokovana aktivacijom simpatikusa. (27, 29). Osim ove izravne veze simpatikusa i nociceptivnog sustava, moguće je i njihovo neizravno povezivanje preko promjena u tkivnoj cirkulaciji i funkciji endotela. Zbog poremećaja funkcije simpatikusa dolazi do poremećaja cirkulacije i kapilarne opskrbe tkiva, zatim poremećaja funkcije endotela uslijed dugotrajne vazokonstrikcije, pri čemu dolazi do tkivne hipoksemije i acidoze koja uzrokuje bolnost mišića i kože te hiperalgeziju. (3, 32)

Plastičnost mozga

Istraživanja su pokazala da bi za senzornu i motornu disfunkciju kod CRPS-a mogla biti odgovorna abnormalnost u centralnom aferentnom i motoričkom procesuiranju. (2, 3, 33-35) Slikovnim metodama analizirana je reprezentacija zdravog i oboljelog ekstremiteta u somatosenzornom korteksu te je pokazano da postoji smanjenje reprezentacije oboljelog ekstremiteta u primarnom i sekundarnom somatosenzornom korteksu. (34) Kasnije istraživanje ponudilo je iznenađujuće objašnjenje ovog fenomena, pokazano je da postoji pojačana somatosenzorna reprezentacija zdravog ekstremiteta. (36) Opseg reorganizacije somatosenzornog korteksa korelirao je s intenzitetom boli i stupnjem hiperalgezije u bolesnika, a nakon uspješnog liječenja sve su se ove promjene vratile u normalu. (35, 37, 38) Osim poremećaja funkcije, bitno je napomenuti da su zabilježene i strukturne promjene mozga u bolesnika sa CRPS-om. U područjima mozga odgovornima za afektivno procesuiranje boli zabilježen je smanjen volumen sive tvari. (39)

Uloga genetike i psiholoških faktora

Pojedina istraživanja upućuju na postojanje genetske predispozicije za razvitak CRPS-a, a također je otkriveno da su antigeni HLA sustava HLA-B62 i HLA-DQ8 značajno povezani s njegovim nastankom. (40, 41) S obzirom na to da kod bolesnika sa CRPS-om postoji veća prevalencija depresivnih poremećaja i anksioznosti, dugo se pretpostavljalo da su psihološki faktori uključeni u nastanak ove bolesti. No, novija istraživanja pokazuju da psihološki faktori sami po sebi ne uzrokuju CRPS, ali da s druge strane značajno utječu na bolesnikovu percepciju boli i težinu same bolesti. (3, 42). Još jedna stvar na koju je bitno obratiti pažnju kada govorimo o utjecaju psiholoških faktora jest nesvjesna „naučena“ pošteda zahvaćenog ekstremiteta, koja se tipično događa kada bolesnik radi straha od boli izbjegava koristiti ekstremitet. (43, 44) Ovu je situaciju bitno prepoznati i nastojati razriješiti, s obzirom na to da „naučena“ pošteda ekstremiteta pogoršava cjelokupno stanje bolesnika. Kod istraživanja na zdravim ljudima koji su nosili sadrenu imobilizaciju u trajanju od 28 dana pokazalo se da se razvila ne samo bol ekstremiteta, nego i neki klinički aspekti, poput promjene temperature kože, hiperalgezije i trofičkih promjena, koji su karakteristični za pravi CRPS. (45)

Klinička slika

Prema provedenim istraživanjima ustanovljeno je da postoji prozor od 3 do 4 mjeseca u okviru kojeg će se CRPS potencijalno razviti nakon inicijalne ozljede. (2, 3, 21, 46) Iako se ranije smatralo da postoje tri uniformna stadija u razvoju CRPS-a tokom kojih se javlja određeni set simptoma, novija istraživanja upućuju na to da zapravo postoje podtipovi CRPS-a. (2, 3, 47) Ovisno o podtipu, različita je patofiziološka podloga bolesti te time i klinička prezentacija. Klasična je podjela CRPS-a na akutni i kronični oblik. Akutnim CRPS-om smatra se trajanje bolesti do godinu dana, a istraživanja su pokazala da se kod iznenađujuće velikog postotka bolesnika, i više od 74%, događa spontana rezolucija bolesti. (3, 6). Kod kroničnog oblika CRPS-a rezolucija bolesti je pak mnogo rjeđa te i uz agresivne modalitete liječenja iznosi oko 30%, kod oko 16% dolazi do daljnje progresije, a kod oko 54% bolesnika bolest stagnira. (3, 46). Iako ne spada u službenu dijagnostičku kategorizaciju, daljnja podjela CRPS-a na „topli tip CRPS-a“ i „hladni tip CRPS-a“ opće je prihvaćena. Obilježja „toplog“ podtipa su povišena temperatura, crvenilo i edem ekstremiteta, a „hladnog“ snižena temperatura, plavičasta boja te pojačano znojenje ekstremiteta. Iako se oba podtipa bolesti mogu javiti kod bolesnika neovisno o dužini trajanja CRPS-a, „topli tip CRPS-a“ pretežno se javlja kod akutnog oblika bolesti, a „hladni tip CRPS-a“ kod kroničnog. (48) Inicijalna prezentacija „toplom tipom CRPS-a“ događa se u oko 70% bolesnika, što je i prognostički znatno bolje, s obzirom na to da su istraživanja pokazala kako je tada veća vjerojatnost rezolucije

simptoma. (3, 21, 48, 49) U kliničkoj praksi problem ponekad predstavlja diferencijacija između početnog razvoja CRPS-a i jednostavno problematike odgođenog cijeljenja, jer je u oba slučaja prisutna upala, crvenilo i bolnost ekstremiteta. (3, 50). Pretpostavka je da se, ako je intenzitet boli izraženiji i simptomatologija duže traje, s većom vjerojatnošću radi o CRPS-u te je potrebno započeti liječenje. (3)

Simptomi koji se javljaju u sklopu CRPS-a zapravo predstavljaju kombinaciju osjetnih, motoričkih i autonomnih poremećaja, koji su u različitoj mjeri i vremenskom intervalu prisutni kod pojedinog bolesnika (Tablica 1). (32, 51) Bol je primarni simptom, dubinski je lokalizirana i u početku zahvaća distalni dio ekstremiteta (šaku, stopalo), a s vremenom se može proširiti prema proksimalno. (52) U mirovanju je prisutna kod oko 77% bolesnika, potencira je anksioznost, pretjerana fizička aktivnost te promjene temperature zahvaćenog ekstremiteta. (10, 48) Opisano je da se u čak 94% bolesnika javlja hiperalgezija, koju posebice mogu provocirati hladni i periodični mehanički podražaji. (3, 53) S druge strane, deficit osjeta poput hipoestezije i hipoalgezije može se javiti u oko 69% bolesnika. (10, 54) Poremećaj motoričke funkcije može biti izazvan nedovoljnom mišićnom aktivnosti radi boli, zatim zbog poremećaja dubokog osjeta i na kraju radi neoplastičnih promjena u mozgu. Ovdje je bitno istaknuti pojavu sindroma zanemarivanja, koje se često navodi kao posljedica neuroplastične prilagodbe mozga na kroničnu bol. Zanemarivanje može biti kognitivno, pri čemu bolesnik zahvaćeni ekstremitet doživljava kao da nije dio njegova tijela, ili motoričko, kada bolesnik mora usredotočiti svu mentalnu i vizualnu pozornost na ekstremitet ne bi li ga pomaknuo. (55, 56) Prisutnost motoričkoga zanemarivanja može se provjeriti pri kliničkom pregledu tako da se bolesniku prvo kaže da pomakne ekstremitet ne gledajući u njega, a zatim dok gleda direktno u zahvaćeni ekstremitet. Ako su brzina i amplituda pokreta veći s fokusiranjem vizualne pažnje, onda se može reći da postoji motoričko zanemarivanje. Istraživanje na više od 200 bolesnika sa CRPS-om pokazalo je da se u 84% bolesnika pojavljuje bar jedan oblik zanemarivanja, dok se u njih 48% pojavljuju simptomi i motornog i kognitivnog zanemarivanja. (10, 55-57) Za autonomne simptome bitno je naglasiti da se javljaju regionalno u zahvaćenom području, a daleko je najčešći edem ekstremiteta. (3) U praćenju tijeka bolesti koristan je skor težine CRPS-a (engl. CRPS severity score, CSS) (Tablica 3). (58) Promjena skora za > 4,9 bodova s 95%-tnom sigurnošću ukazuje na stvarnu razliku u izraženosti simptoma. (59)

Tablica 1. Simptomi kod kompleksnog regionalnog bolnog sindroma/*Symptoms in complex regional pain syndrome*

Osjetni/ sensory	pozitivni: bol, alodinja, parestezije, hiperestezija / <i>positive: pain, allodynia, paresthesia, hyperesthesia</i>
	negativni: hipoalgezija, hipoestezija / <i>negative: hypoalgesia, hypoesthesia</i>
Motorički/ motor	distonija, smanjena pokretljivost uz kontrakturu, tremor, mioklonizmi / <i>dystonia, reduced range of motion with joint contractures, tremor, myoclonic twitches</i>
Autonomni, vazomotorni/ Autonomic, vasomotor	lokalizirani edem, promjena temperature i boje kože, trofičke promjene / <i>localised edema, skin temperature and color changes, trophic changes</i>

Dijagnoza

Dijagnoza CRPS-a temelji se prvenstveno na kliničkoj slici i detaljnoj anamnezi. Bilo kakva dijagnostička obrada (npr. laboratorijska obrada, radiološka obrada, doppler, termografija, scintigrafija) služi prvenstveno tome da bi se isključila druga stanja i bolesti koje mogu nalikovati na CRPS. (3) S obzirom na manjak specifičnosti prvotnih IASP dijagnostičkih kriterija iz 1994. godine, 2004. godine su predloženi novi kriteriji, popularno zvani „budimpeštanski“. Oni su istovremeno zadržali dobru osjetljivost starih kriterija (0,99 vs. 1,00), ali i podigli specifičnost (0,68 vs. 0,41) te su 2012. godine proglašeni i službenim IASP kriterijima (Tablica 2). (1, 3, 5) Osim u praćenju tijeka bolesti CSS može biti od pomoći i u dijagnostici, pri čemu vrlo nizak skor upućuje da se možda radi o nekoj drugoj bolesti (Tablica 3). (58)

Tablica 2. Budimpeštanski dijagnostički kriteriji za kompleksni regionalni bolni sindrom / *The Budapest criteria for complex regional pain syndrome*

<p>Kriteriji koji se moraju ispuniti da bi se donijela klinička dijagnoza / <i>Criteria necessary for clinical diagnosis</i></p> <p>1. kontinuirana bol nesrazmjerna bilo kakvom poticajnom događaju / <i>continuing pain, which is disproportionate to any inciting event</i></p> <p>2. prisutan barem jedan simptom u najmanje tri od četiri kategorije / <i>must report at least one symptom in three of the four following categories</i></p> <ul style="list-style-type: none"> – osjetna/sensory: hiperalgezija, alodinja / <i>hyperalgesia, allodynia</i> – vazomotorička/vasomotor: asimetrija temperature, promjena boje kože, asimetrija u boji kože / <i>temperature asymmetry, skin color changes, skin color asymmetry</i> – sudomotorička/edem/sudomotor/edema: edem, promjene u znojenju, asimetrija znojenja / <i>edema, sweating changes, sweating asymmetry</i>

– motorička/trofička/motor/trophic: smanjen opseg pokreta, motorička disfunkcija (slabost, tremor, distonija), trofičke promjene (kose, noktiju, kože) / *decreased range of motion, motor dysfunction (weakness, tremor, dystonia), trophic changes (hair, nails, skin)*

3. prisutan barem jedan znak u vrijeme procjene u najmanje dvije od navedenih kategorija / must display at least one sign at time of evaluation in two or more of the following categories

– osjetna/sensory: dokaz hiperalgezije (na ubod), alodinije (na lagani dodir, promjenu temperature, duboki pritisak i/ili pokret zgloba) / *evidence of hyperalgesia (to pinprick), allodynia (to light touch, temperature change, deep somatic pressure and/or joint movement)*

– vazomotorička/vasomotor: dokaz o asimetriji temperature ($> 1\text{ }^{\circ}\text{C}$), promjeni boje kože, asimetrija boje kože / *evidence of temperature asymmetry ($> 1\text{ }^{\circ}\text{C}$), skin color changes, skin color asymmetry*

– sudomotorička/edem/sudomotor/edema: dokaz edema, promjene znojenja, asimetrije znojenja / *evidence of edema, sweating changes, sweating asymmetry*

– motorička/trofička/motor/trophic: dokaz smanjenog opsega pokreta, motoričke disfunkcije (slabost, tremor, distonija), trofičkih promjena (kose, noktiju, kože) / *evidence of decreased range of motion, motor dysfunction (weakness, tremor, dystonia), trophic changes (hair, nails, skin)*

4. ne postoji nijedna druga dijagnoza koja bolje objašnjava znakove i simptome / there is no other diagnosis that better explains the signs and symptoms

Liječenje

Liječenje CRPS-a je multidisciplinarno, a danas se poseban naglasak stavlja na prevenciju razvoja ove bolesti, gdje se veoma bitnom pokazala primjena antioksidansa. Nova metaanaliza pokazala je kako je primjena vitamina C u dozi od 500 mg dnevno kroz 50 dana učinkovita u prevenciji razvoja CRPS tipa I nakon frakture ručnog zgloba. (60) Glavni problem kod liječenja CRPS-a leži u tome što, unatoč brojnim dosad provedenim istraživanjima, još uvijek nedostaje visoko kvalitetnih, randomiziranih kontroliranih istraživanja, koja bi pružila osnove za formiranje terapijskih smjernica. Također, s obzirom na multifaktorijalnu patofiziologiju razvoja ove bolesti, nije za očekivati da će jedan lijek biti primjeren za sve bolesnike. (21) Bitno je naglasiti kako je bolesnika sa CRPS-om potrebno promatrati u cjelovitom kontekstu te u sklopu liječenja u svim stadijima bolesti implementirati aspekte fizikalne terapije, radne terapije, psihosocijalnog suporta i medikamentozne terapije, ovisno o individualnim potrebama bolesnika.

Fizikalna i radna terapija

Fizikalna terapija i radna terapija ključne su komponente u rehabilitacijskom procesu bolesnika sa CRPS-om te se preporučaju kao prva terapijska linija. (2, 3, 21) Naglasak je na individualnoj prilagodbi rehabilitacijskog programa ovisno o zahtjevima i tegobama pojedinog bolesnika. Glavni terapijski ciljevi su smanjenje boli, očuvanje opsega pokreta, mišićne snage i funkcionalnosti zahvaćenog ekstremiteta te prevencija razvoja kineziophobia – straha od boli prilikom pokreta. Kako bi rehabilitacijski proces bio što učinkovitiji, potrebno je rano započeti s doziranim vježbama koje se postupno, sukladno mogućnostima bolesnika intenziviraju. Izvode se cirkulatorne vježbe, aktivno potpomognute vježbe opsega pokreta, te izometričke i izotoničke vježbe jačanja. Na ovaj način poboljšava se snaga i pokretljivost ekstremiteta, sprječava se atrofija i nastanak kontraktura. (2, 21, 61). Posebno je bitno da bolesnik sam aktivno izvodi vježbe, makar mu to i izazivalo kratkotrajnu neugodu ili bol. (21, 61) Za smanjenje edema koristi se krioterapija, ručna masaža te limfna drenaža. Od ostalih terapijskih procedura koriste se izmjenične kupke i transkutana električna živčana stimulacija (engl. transcutaneous electrical nerve stimulation, TENS). (2, 10, 32) Izmjenične kupke upotrebljavaju se zajedno s treningom taktilne diskriminacije (korištenje tkanina različitih tekstura od mekših prema grubljim) u svrhu desenzitizacije. (61) Randomizirano, dvostruko slijepo, placebo kontrolirano istraživanje na 30 bolesnika pokazalo je kako primjena TENS-a značajno doprinosi kliničkom oporavku. (62) S primjenom TENS-a treba pripaziti u slučaju bolesnika koji imaju alodiniju i hiperalgeziju, jer se često događa da ne toleriraju njegovu primjenu. (32) Pretpostavlja se da u tim slučajevima TENS aktivira A β vlakna i preko mehanizma centralne senzitivacije dolazi do nastanka boli. Kod takvih bolesnika poželjno je primijeniti sistem desenzitizacije, odnosno pokušati naći stimulacijske točke na ekstremitetu koje ne provociraju toliku neugodu i bol i primjenjivati TENS dozirano s postupnim povećanjem intenziteta. (63) Kroz radnu terapiju nastoji se povratiti bolesnikovu funkcionalnu sposobnost u aktivnostima svakodnevnog života. Od specifičnih vrsta terapija posebno se učinkovitom pokazala zrcalna terapija, kod koje se koristi zrcalo u kojem bolesnik promatra zdravi ekstremitet i radi kretnje zdravim ekstremitetom, dok je zahvaćeni ekstremitet s druge strane zrcala skriven od pogleda, a bolesnik zamišlja da iste kretnje radi i zahvaćenim ekstremitetom. Najbolji rezultati postižu se kod akutnog CRPS-a. (61, 64) Sličan oblik terapije koji je pokazao pozitivan učinak jest program postupnih motoričkih prikaza (engl. graded motor imagery, GMI). GMI se sastoji od tri stupnja, u prvom se procjenjuje razlikovanje lijeve i desne strane tijela, u drugom bolesnik zamišlja da postavlja svoj ekstremitet u zadani položaj, a treći stupanj obuhvaća zrcalnu terapiju. (61, 65) Tokom rehabilitacije izuzetno je bitan i suport psihologa, s obzirom na to da CRPS izrazito snižava kvalitetu života i predstavlja veliki

emocionalni i psihološki teret. Korisnim se pokazalo provođenje kognitivne bihevioralne terapije i tzv. graded exposure terapije, kod koje se bolesnika u kontroliranim uvjetima izlaže specifičnim trigerima straha, poput boli nastale prilikom nekog pokreta ili situacije. (2, 21, 66)

Medikamentno liječenje

Osnovni je cilj medikamentnog liječenja postizanje smanjenja boli. Mnogo je vrsta lijekova do sada implementirano u terapiju CRPS-a, što govori da nijedan nije bio u potpunosti uspješan. Preko raznih poznatih mehanizama nastanka boli pokušalo se preslikati terapijsko djelovanje lijeka, tako da se u liječenju CRPS-a danas koriste protuupalni lijekovi, lijekovi za neuropatsku bol, antire-sorptivni lijekovi, imunomodulatori te različite invazivne tehnike (Tablica 3).

Protuupalni lijekovi poput *glukokortikoida* i *nesteroidnih protuupalnih lijekova (NSAID)* osnovni su lijekovi kojima se pokušava smanjiti upala i bol, no na žalost ne djeluju kod svih bolesnika. (2, 3, 61) Liječenje glukokortikoidima ima smisla u akutnoj fazi CRPS-a, dok traje povećana produkcija proupalnih citokina. Doze prednizolona od 30-40 mg dnevno kroz 2 tjedna te daljnja titracija do isključenja iz terapije pokazale su se učinkovitima u akutnom obliku CRPS-a. (3, 67, 68)

Lijekovi koji se upotrebljavaju u liječenju neuropatske boli također su djelomično pokazali učinkovitost i u liječenju boli u sklopu CRPS-a. Od *antikonvulziva* u uporabi su gabapentin i pregabalin. Gabapentin se koristi u dozi od 100 mg do maksimalno 3600 mg dnevno, a zbog dobre podnošljivosti i minimalnih interakcija s drugim lijekovima vrlo se često upotrebljava. (10, 32). Pregabalin se obično koristi u terapijskoj dozi od 300 mg, a nuspojave koje se javljaju su slabost, vrtoglavica, problemi s vidom, znojenje i suhoća usta. (10, 69) Od *antidepresiva* koriste se najčešće dualni antidepresivi poput duloksetina. (3) Na bol se pokušalo djelovati i *opioidima*, no mišljenja o njihovoj uporabi prilično su oprečna. S jedne strane pokazali su se korisnima u akutnoj fazi CRPS-a, no upitna je korist kod dugoročne primjene s obzirom na to da su tada manje učinkoviti, a istovremeno su potrebne sve veće doze. (2, 3). Lokalno se upotrebljavaju 5%-tni *lidokainski flasteri*, s time da se u danu primjenjuje do tri flastera s maksimumom primjene od 12 sati i masna krema s 50% dimetil sulfoksida (DMSO) koja se nanosi 4 puta dnevno. (32, 69)

Budući da kod progresije CRPS-a neizbježno dolazi do smanjenja mineralne gustoće kostiju, što zbog inaktiviteta, što zbog lokalizirane resorpcije i remodelacije kosti zahvaćenog ekstremiteta, u liječenje su uključeni i *antiresorptivni lijekovi*. Za kalcitonin se pokazalo da, osim što čuva koštanu masu, također djeluje i na mikrovaskulaturu te ima antinociceptivni učinak pa može biti učinkovit u tretiranju i akutne i kronične boli. (2, 61, 70) Bisfosfonati preko

sprečavanja resorpcije kosti i povećanja mineralne gustoće kostiju smanjuju nociceptivni učinak te inhibiraju posttraumatsku upalu. (2, 61, 71) Do sada su u terapiji CRPS-a ispitivani gotovo svi bisfosfonati na tržištu, zapravo ih se smatra najispitivanijim lijekom što se tiče CRPS-a. (12) Uzimaju se kroz kraći vremenski period, primjerice: alendronat 40 mg/dan kroz 8 tjedana, klorodronat 300 mg i.v./10 dana, pamindronat 10 mg jednokratno, neridronat 100 mg u četiri navrata s razmakom od tri dana, čime je značajno smanjen rizik nuspojava. (12, 72) Patofiziološki, najveća korist od bisfosfonata bila bi u akutnom stadiju CRPS-a. (12)

Kod bolesnika za koje se smatra da je bol uzrokovana disfunkcijom simpatikusa, pokazali su se učinkovitima *blokatori adrenergičkih receptora* poput fenoksibenzamina i klonidina. (73-75) Kod kroničnog oblika CRPS-a *blokatori kalcijevih kanala* poput nifedipina pokazali su se dobrima u smanjivanju vazokonstrikcije (76), dok se baklofen, *agonist gama-aminomaslačne kiseline*, pokazao učinkovitim kod bolesnika s distonijom u kroničnom obliku CRPS-a. (77-79)

Za rezistentne slučajeve dolazi u obzir uporaba ketamina, a primjena se bazira na njegovom djelovanju kao *antagonista NMDA receptora* i inhibiciji ekscitatornih puteva posredovanih NMDA-om. I topikalna i intravenska primjena pokazale su se učinkovitim kod bolesnika rezistentnih na druge oblike terapije. (80, 81) No, ovdje je bitno napomenuti kako primjena ketamina nosi sa sobom i rizik od raznih ozbiljnih nuspojava, čime je njegova primjena u kliničkoj praksi ograničena. (82)

Uporaba *intravenskih imunoglobulina (IVIG)*, potentnih imunomodulatora, bazira se na otkriću autoantitijela u serumu bolesnika sa CRPS-om. Rezultati malog broja dosadašnjih istraživanja za sada su proturječni te su potrebna daljnja istraživanja kako bi se opravdala njihova primjena. Goebel 2017. (2, 83-85).

Invazivni pristup

Invazivne terapijske tehnike koje se primjenjuju liječenju CRPS-a obuhvaćaju primjenu simpatičkih blokova, neuromodulaciju stimulacijom leđne moždine, simpatektomiju i amputaciju ekstremiteta te se u osnovi primjenjuju samo kod progresivnih, terapijski rezistentnih oblika ove bolesti.

Za simpatičke blokove pretpostavlja se da mogu imati dijagnostičko-terapijski učinak kod bolesnika kod kojih je bol posredovana aktivnošću simpatikusa. Podaci iz literature o učinkovitosti ove terapije su nekonzistentni, istraživanja su većinom rađena na malom broju ispitanika te zapravo njihov terapijski učinak i primjena u kliničkoj praksi ostaju upitni te su potrebna daljnja istraživanja. (2, 86) U tom smislu, daljnji korak nakon simpatičkih blokova, kirurška

simpatektomija, može biti terapijski odabir kod bolesnika koji su imali dobar, ali kratkotrajan odgovor na primjenu simpatičke blokade te kod kojih su iscrpljene druge mogućnosti liječenja. Simpatektomija se može učiniti na nekoliko načina, uporabom kemijskih agensa, radiofrekvencijom ili otvorenom kirurškom tehnikom, a najbolji učinci pokazali su se kod radiofrekventne simpatektomije. (2, 87) Stimulacija kralježnične moždine također ostaje kao jedna od krajnjih intervencija za kojima se poseže u slučaju terapijski rezistentnog CRPS-a. Prema nedavnom pregledu literature ova se intervencija pokazala uspješnom u smanjenju boli, poboljšanju funkcionalnosti i poboljšanja kvalitete života bolesnika. (88) Uslijed jakih bolova, disfunkcije te razvijenih komplikacija poput infekcije, ulceracija i gangrene, postavilo se pitanje i terapijske amputacije ekstremiteta. Istraživanja su pokazala da kod većine bolesnika dolazi do smanjenja boli te poboljšanja funkcionalnosti i kvalitete sna, no kod mnogih se razvija fantomska bol ili pak dolazi do povrata CRPS-a u ostatnom dijelu ekstremiteta. (2, 89, 90)

Suvremeni pristup i buduće terapijske opcije

Imunomodulacija predstavlja jedan od novih terapijskih modaliteta kojim se nastoji djelovati na neurogenu upalu. Pokazalo se da lijekovi poput lenalidomida i talidomida posjeduju i protuupalni i imunomodulacijski učinak te su istraživanja pokazala da mogu utjecati na smanjenje boli u bolesnika s CRPS-om i, što je nadasve obećavajuće, u bolesnika refrakternih na drugu terapiju. (2, 91) Unatoč neuspjehu nedavnog istraživanja faze IIb s talidomidom, smatra se da je ipak još prerano da se imunomodulatori odbace kao moguća terapija. (2, 92). Antinociceptivni učinak hiperbarične oksigenacije (HBOT) potvrđen je na animalnim modelima, dok je kod ljudi randomizirano, kontrolirano istraživanje provedeno na uzorku od 71 bolesnika sa CRPS-om pokazalo dobar učinak HBOT-a na smanjenje boli, edema i povećanja opsega pokreta, s time da su pozitivni učinci nastupili već na kraju prvog terapijskog dana. Bitno je napomenuti da se s HBOT-om u ovom slučaju započelo unutar 1,5 mjeseca od inicijalne ozljede. (2, 93) S obzirom na to da se botulinom toksin A pokazao učinkovitim u liječenju neuropatske boli, pokušalo se s njegovom primjenom i u CRPS-u, i to kod bolesnika s fokalnom distonijom. U istraživanju Kharkara i sur. pokazao se učinkovitim te je kod 97% bolesnika došlo do smanjenja boli. (94) Ovakvi rezultati, zajedno s činjenicom da se radi o minimalno invazivnom zahvatu, potiču daljnja klinička istraživanja kako bi se formirao konsenzus o najboljem odabiru formulacije, doze i intervala primjene. (2, 12) Plazmafereza, terapija koja se uobičajeno koristi kod raznih autoimunih bolesti, pokazala se učinkovitom u smanjenju boli kod bolesnika u nekoliko manjih istraživanja te predstavlja dobro polazište za daljnja multicentrična istraživanja. (2, 95)

Tablica 3. Skala težine kompleksnog regionalnog bolnog sindroma (engl. complex regional syndrome severity scale, CSS) / *Complex regional syndrome severity scale, CSS*

subjektivni simptomi / self-reported symptoms	objektivni znakovi / objective signs
kontinuirana disproporcionalna bol / <i>continuing disproportionate pain</i>	Hiperalgezija na lagani ubod / <i>hyperalgesia to pinprick</i>
alodinija ili hiperalgezija / <i>allodynia or hyperalgesia</i>	Alodinija / <i>allodynia</i>
asimetrija temperature kože / <i>skin temperature asymmetry</i>	asimetrija temperature kože / <i>skin temperature asymmetry</i>
asimetrija boje kože / <i>skin color asymmetry</i>	asimetrija boje kože / <i>skin color asymmetry</i>
asimetrija u znojenju kože / <i>sweating asymmetry</i>	asimetrija u znojenju kože / <i>sweating asymmetry</i>
asimetrični edem / <i>asymmetric edema</i>	asimetrični edem / <i>asymmetric edema</i>
trofičke promjene / <i>trophic changes</i>	trofičke promjene / <i>trophic changes</i>
motoričke promjene / <i>motor changes</i>	motoričke promjene / <i>motor changes</i>

* maksimalni skor je 16, svaki simptom ili znak nosi 1 bod / *maximum score is 16, each sign or symptom is counted with a score of 1*

Zaključak

CRPS i dalje nastavlja predstavljati izazov za kliničare, iako se unazad nekoliko godina došlo do značajnih otkrića i boljeg razumijevanja patofiziološke osnove ove bolesti. Sve je očitije da postoje izvjesni podtipovi ove bolesti, shodno patofiziološkoj osnovi, koji se manifestiraju različitom kliničkom slikom i odgovaraju na različitu terapiju. U sklopu trenutno poznatih terapijskih modaliteta potrebno je motivirati bolesnika na suradnju i primijeniti individualni pristup kako bi se postigli najbolji rezultati

Autori izjavljuju da nemaju sukoba interesa.

Literatura

1. Harden RN, Bruehl S, Perez RS, Birklein F, Marinus J, Maihofner C, et al. Validation of proposed diagnostic criteria (the "Budapest Criteria") for Complex Regional Pain Syndrome. *Pain*. 2010;150(2):268-74.
2. Goh EL, Chidambaram S, Ma D. Complex regional pain syndrome: a recent update. *Burns Trauma*. 2017;5:2.
3. Bruehl S. Complex regional pain syndrome. *Bmj*. 2015;351:h2730.
4. Mitchell SW MG, Keen WW. Gunshot wounds and other injuries of nerves. JB Lippincot. 1864.
5. Merskey H BN. Classification of chronic pain: descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms 1994.

6. 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.
7. de Mos M, de Bruijn AG, Huygen FJ, Dieleman JP, Stricker BH, Sturkenboom MC. The incidence of complex regional pain syndrome: a population-based study. *Pain*. 2007;129(1-2):12-20.
8. de Mos M, Huygen FJ, Dieleman JP, Koopman JS, Stricker BH, Sturkenboom MC. Medical history and the onset of complex regional pain syndrome (CRPS). *Pain*. 2008;139(2):458-66.
9. de Mos M, Huygen FJ, Stricker BH, Dieleman JP, Sturkenboom MC. The association between ACE inhibitors and the complex regional pain syndrome: Suggestions for a neuro-inflammatory pathogenesis of CRPS. *Pain*. 2009;142(3):218-24.
10. Blazekovic I, Bilic E, Zagar M, Anic B. [Complex Regional Pain Syndrome]. *Lijec Vjesn*. 2015;137(9 10):297 306.
11. Beerhuizen A, Stronks DL, Van't Spijker A, Yaksh A, Hanraets BM, Klein J, et al. Demographic and medical parameters in the development of complex regional pain syndrome type 1 (CRPS1): prospective study on 596 patients with a fracture. *Pain*. 2012;153(6):1187-92.
12. Birklein F, Dimova V. Complex regional pain syndrome-up-to-date. *Pain reports*. 2017;2(6):e624.
13. Marinus J, Moseley GL, Birklein F, Baron R, Maihofner C, Kingery WS, et al. Clinical features and pathophysiology of complex regional pain syndrome. *The Lancet Neurology*. 2011;10(7):637-48.
14. Cheng JK, Ji RR. Intracellular signaling in primary sensory neurons and persistent pain. *Neurochemical research*. 2008;33(10):1970-8.
15. Birklein F, Schmelz M. Neuropeptides, neurogenic inflammation and complex regional pain syndrome (CRPS). *Neuroscience letters*. 2008;437(3):199-202.
16. Ritz BW, Alexander GM, Nogusa S, Perreault MJ, Peterlin BL, Grothusen JR, et al. Elevated blood levels of inflammatory monocytes (CD14+ CD16+) in patients with complex regional pain syndrome. *Clinical and experimental immunology*. 2011;164(1):108-17.
17. Birklein F, Drummond PD, Li W, Schlereth T, Albrecht N, Finch PM, et al. Activation of cutaneous immune responses in complex regional pain syndrome. *The journal of pain : official journal of the American Pain Society*. 2014;15(5):485-95.
18. Kohr D, Singh P, Tschernatsch M, Kaps M, Pouokam E, Diener M, et al. Autoimmunity against the beta2 adrenergic receptor and muscarinic-2 receptor in complex regional pain syndrome. *Pain*. 2011;152(12):2690-700.
19. Kohr D, Tschernatsch M, Schmitz K, Singh P, Kaps M, Schafer KH, et al. Autoantibodies in complex regional pain syndrome bind to a differentiation-dependent neuronal surface autoantigen. *Pain*. 2009;143(3):246-51.
20. Goebel A, Blaes F. Complex regional pain syndrome, prototype of a novel kind of autoimmune disease. *Autoimmunity reviews*. 2013;12(6):682-6.
21. Birklein F, O'Neill D, Schlereth T. Complex regional pain syndrome: An optimistic perspective. *Neurology*. 2015;84(1):89-96.
22. Wang H, Kohno T, Amaya F, Brenner GJ, Ito N, Allchorne A, et al. Bradykinin produces pain hypersensitivity by potentiating spinal cord glutamatergic synaptic transmission. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 2005;25(35):7986-92.
23. Ji RR, Woolf CJ. Neuronal plasticity and signal transduction in nociceptive neurons: implications for the initiation and maintenance of pathological pain. *Neurobiology of disease*. 2001;8(1):1-10.
24. Oaklander AL, Rissmiller JG, Gelman LB, Zheng L, Chang Y, Gott R. Evidence of focal small-fiber axonal degeneration in complex regional pain syndrome-I (reflex sympathetic dystrophy). *Pain*. 2006;120(3):235-43.

25. Siegel SM, Lee JW, Oaklander AL. Needlestick distal nerve injury in rats models symptoms of complex regional pain syndrome. *Anesthesia and analgesia*. 2007;105(6):1820-9, table of contents.
26. Albrecht PJ, Hines S, Eisenberg E, Pud D, Finlay DR, Connolly MK, et al. Pathologic alterations of cutaneous innervation and vasculature in affected limbs from patients with complex regional pain syndrome. *Pain*. 2006;120(3):244-66.
27. Baron R, Schattschneider J, Binder A, Siebrecht D, Wasner G. Relation between sympathetic vasoconstrictor activity and pain and hyperalgesia in complex regional pain syndromes: a case-control study. *Lancet*. 2002;359(9318):1655-60.
28. 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. *The Clinical journal of pain*. 1994;10(4):324-30.
29. Sato J, Perl ER. Adrenergic excitation of cutaneous pain receptors induced by peripheral nerve injury. *Science*. 1991;251(5001):1608-10.
30. Drummond PD. Neuronal changes resulting in up-regulation of alpha-1 adrenoceptors after peripheral nerve injury. *Neural regeneration research*. 2014;9(14):1337-40.
31. Drummond PD, Drummond ES, Dawson LF, Mitchell V, Finch PM, Vaughan CW, et al. Upregulation of alpha1-adrenoceptors on cutaneous nerve fibres after partial sciatic nerve ligation and in complex regional pain syndrome type II. *Pain*. 2014;155(3):606-16.
32. Bilic E, Zemba Cilic A., Delimar V. Kompleksni regionalni bolni sindrom. U: *Bolesti kralježnice u EMNG laboratoriju - multidisciplinarni pristup*. Ur. Bilic E, Zagar M. Zagreb: Medicinska naklada, 2016. str. 39-52.
33. Pleger B, Tegenthoff M, Schwenkreis P, Janssen F, Ragert P, Dinse HR, et al. Mean sustained pain levels are linked to hemispherical side-to-side differences of primary somatosensory cortex in the complex regional pain syndrome I. *Experimental brain research*. 2004;155(1):115-9.
34. Di Pietro F, McAuley JH, Parkitny L, Lotze M, Wand BM, Moseley GL, et al. Primary motor cortex function in complex regional pain syndrome: a systematic review and meta-analysis. *The journal of pain : official journal of the American Pain Society*. 2013;14(11):1270-88.
35. Maihofner C, Handwerker HO, Neundorfer B, Birklein F. Patterns of cortical reorganization in complex regional pain syndrome. *Neurology*. 2003;61(12):1707-15.
36. Di Pietro F, Stanton TR, Moseley GL, Lotze M, McAuley JH. Interhemispheric somatosensory differences in chronic pain reflect abnormality of the healthy side. *Human brain mapping*. 2015;36(2):508-18.
37. Pleger B, Tegenthoff M, Ragert P, Forster AF, Dinse HR, Schwenkreis P, et al. Sensorimotor retuning [corrected] in complex regional pain syndrome parallels pain reduction. *Annals of neurology*. 2005;57(3):425-9.
38. Maihofner C, Handwerker HO, Neundorfer B, Birklein F. Cortical reorganization during recovery from complex regional pain syndrome. *Neurology*. 2004;63(4):693-701.
39. Di Pietro F, McAuley JH, Parkitny L, Lotze M, Wand BM, Moseley GL, et al. Primary somatosensory cortex function in complex regional pain syndrome: a systematic review and meta-analysis. *The journal of pain : official journal of the American Pain Society*. 2013;14(10):1001-18.
40. de Rooij AM, de Mos M, van Hilten JJ, Sturkenboom MC, Gosso MF, van den Maagdenberg AM, et al. Increased risk of complex regional pain syndrome in siblings of patients? *The journal of pain : official journal of the American Pain Society*. 2009;10(12):1250-5.
41. de Rooij AM, Florencia Gosso M, Haasnoot GW, Marinus J, Verduijn W, Claas FH, et al. HLA-B62 and HLA-DQ8 are associated with Complex Regional Pain Syndrome with fixed dystonia. *Pain*. 2009;145(1-2):82-5.
42. Beerhuizen A, van 't Spijker A, Huygen FJ, Klein J, de Wit R. 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):52-9.

43. de Jong JR, Vlaeyen JW, de Gelder JM, Patijn J. Pain-related fear, perceived harmfulness of activities, and functional limitations in complex regional pain syndrome type I. *The journal of pain : official journal of the American Pain Society*. 2011;12(12):1209-18.
44. Marinus J, Perez RS, van Eijs F, van Gestel MA, Geurts JW, Huygen FJ, et al. The role of pain coping and kinesiophobia in patients with complex regional pain syndrome type 1 of the legs. *The Clinical journal of pain*. 2013;29(7):563-9.
45. Terkelsen AJ, Bach FW, Jensen TS. Experimental forearm immobilization in humans induces cold and mechanical hyperalgesia. *Anesthesiology*. 2008;109(2):297-307.
46. de Mos M, Huygen FJ, van der Hoeven-Borgman M, Dieleman JP, Ch Stricker BH, Sturkenboom MC. Outcome of the complex regional pain syndrome. *The Clinical journal of pain*. 2009;25(7):590-7.
47. Bruehl S, Harden RN, Galer BS, Saltz S, Backonja M, Stanton-Hicks M. Complex regional pain syndrome: are there distinct subtypes and sequential stages of the syndrome? *Pain*. 2002;95(1-2):119-24.
48. Birklein F, Riedl B, Sieweke N, Weber M, Neundorfer B. Neurological findings in complex regional pain syndromes--analysis of 145 cases. *Acta neurologica Scandinavica*. 2000;101(4):262-9.
49. Bruehl S, Maihofner C, Stanton-Hicks M, Perez RS, Vatine JJ, Brunner F, et al. Complex regional pain syndrome: evidence for warm and cold subtypes in a large prospective clinical sample. *Pain*. 2016;157(8):1674-81.
50. Harden RN, Bruehl S, Stanos S, Brander V, Chung OY, Saltz S, et al. Prospective examination of pain-related and psychological predictors of CRPS-like phenomena following total knee arthroplasty: a preliminary study. *Pain*. 2003;106(3):393-400.
51. Peric P. [Complex regional pain syndrome--pathophysiology, clinical presentation and treatment]. *Reumatizam*. 2013;60(2):67-80.
52. Maleki J, LeBel AA, Bennett GJ, Schwartzman RJ. Patterns of spread in complex regional pain syndrome, type I (reflex sympathetic dystrophy). *Pain*. 2000;88(3):259-66.
53. Perez RS, Collins S, Marinus J, Zuurmond WW, de Lange JJ. Diagnostic criteria for CRPS I: differences between patient profiles using three different diagnostic sets. *European journal of pain*. 2007;11(8):895-902.
54. 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.
55. Galer BS, Butler S, Jensen MP. Case reports and hypothesis: a neglect-like syndrome may be responsible for the motor disturbance in reflex sympathetic dystrophy (Complex Regional Pain Syndrome-1). *Journal of pain and symptom management*. 1995;10(5):385-91.
56. Galer BS, Jensen M. Neglect-like symptoms in complex regional pain syndrome: results of a self-administered survey. *Journal of pain and symptom management*. 1999;18(3):213-7.
57. Forderreuther S, Sailer U, Straube A. Impaired self-perception of the hand in complex regional pain syndrome (CRPS). *Pain*. 2004;110(3):756-61.
58. Harden RN, Bruehl S, Perez RS, Birklein F, Marinus J, Maihofner C, et al. Development of a severity score for CRPS. *Pain*. 2010;151(3):870-6.
59. Harden RN, Maihofner C, Aboussaad E, Vatine JJ, Kirsling A, Perez R, et al. A prospective, multisite, international validation of the Complex Regional Pain Syndrome Severity Score. *Pain*. 2017;158(8):1430-6.
60. Aïm F, Klouche S, Frison A, Bauer T, Hardy P. Efficacy of vitamin C in preventing complex regional pain syndrome after wrist fracture: A systematic review and meta-analysis. *Orthop Traumatol Surg Res*. 2017;103(3):465-470
61. Harden RN, Oaklander AL, Burton AW, Perez RS, Richardson K, Swan M, et al. Complex regional pain syndrome: practical diagnostic and treatment guidelines, 4th edition. *Pain medicine*. 2013;14(2):180-229.

62. Bilgili A, Cakir T, Dogan SK, Ercalik T, Filiz MB, Toraman F. The effectiveness of transcutaneous electrical nerve stimulation in the management of patients with complex regional pain syndrome: A randomized, double-blinded, placebo-controlled prospective study. *Journal of back and musculoskeletal rehabilitation*. 2016;29(4):661-71.
63. Thacker M, Gifford L. A review of physiotherapy management in complex regional pain syndrome. In: Gifford L, editor. *Topical Issues in Pain 3*. Bloomington: AuthorHouse UK Ltd. 2013. p. 119-141.
64. McCabe CS, Haigh RC, Ring EF, Halligan PW, Wall PD, Blake DR. 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):97-101.
65. Moseley GL. Graded motor imagery for pathologic pain: a randomized controlled trial. *Neurology*. 2006;67(12):2129-34.
66. de Jong JR, Vlaeyen JW, Onghena P, Cuyppers C, den Hollander M, Ruijgrok J. Reduction of pain-related fear in complex regional pain syndrome type I: the application of graded exposure in vivo. *Pain*. 2005;116(3):264-75.
67. Atalay NS, Ercidogan O, Akkaya N, Sahin F. Prednisolone in complex regional pain syndrome. *Pain physician*. 2014;17(2):179-85.
68. Kalita J, Vajpayee A, Misra UK. Comparison of prednisolone with piroxicam in complex regional pain syndrome following stroke: a randomized controlled trial. *QJM : monthly journal of the Association of Physicians*. 2006;99(2):89-95.
69. Dworkin RH, Backonja M, Rowbotham MC, Allen RR, Argoff CR, Bennett GJ, et al. Advances in neuropathic pain: diagnosis, mechanisms, and treatment recommendations. *Archives of neurology*. 2003;60(11):1524-34.
70. Perez RS, Kwakkel G, Zuurmond WW, de Lange JJ. Treatment of reflex sympathetic dystrophy (CRPS type 1): a research synthesis of 21 randomized clinical trials. *Journal of pain and symptom management*. 2001;21(6):511-26.
71. Wang L, Guo TZ, Hou S, Wei T, Li WW, Shi X, et al. Bisphosphonates Inhibit Pain, Bone Loss, and Inflammation in a Rat Tibia Fracture Model of Complex Regional Pain Syndrome. *Anesthesia and analgesia*. 2016;123(4):1033-45.
72. Chevreau M, Romand X, Gaudin P, Juvin R, Baillet A. Bisphosphonates for treatment of Complex Regional Pain Syndrome type 1: A systematic literature review and meta-analysis of randomized controlled trials versus placebo. *Joint, bone, spine : revue du rhumatisme*. 2017;84(4):393-9.
73. Ghostine SY, Comair YG, Turner DM, Kassell NF, Azar CG. Phenoxybenzamine in the treatment of causalgia. Report of 40 cases. *Journal of neurosurgery*. 1984;60(6):1263-8.
74. Malik VK, Inchiosa MA, Jr., Mustafa K, Sanapati MR, Pimentel MC, Jr., Frost EA. Intravenous regional phenoxybenzamine in the treatment of reflex sympathetic dystrophy. *Anesthesiology*. 1998;88(3):823-7.
75. 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.
76. Muizelaar JP, Kleyer M, Hertogs IA, DeLange DC. Complex regional pain syndrome (reflex sympathetic dystrophy and causalgia): management with the calcium channel blocker nifedipine and/or the alpha-sympathetic blocker phenoxybenzamine in 59 patients. *Clinical neurology and neurosurgery*. 1997;99(1):26-30.
77. 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.
78. van Rijn MA, Munts AG, Marinus J, Voormolen JH, de Boer KS, Teepe-Twiss IM, et al. Intrathecal baclofen for dystonia of complex regional pain syndrome. *Pain*. 2009;143(1-2):41-7.

79. van der Plas AA, van Rijn MA, Marinus J, Putter H, van Hilten JJ. Efficacy of intrathecal baclofen on different pain qualities in complex regional pain syndrome. *Anesthesia and analgesia*. 2013;116(1):211-5.
80. Sigtermans MJ, van Hilten JJ, Bauer MC, Arbous MS, Marinus J, Sarton EY, et al. Ketamine produces effective and long-term pain relief in patients with Complex Regional Pain Syndrome Type 1. *Pain*. 2009;145(3):304-11.
81. Finch PM, Knudsen L, Drummond PD. Reduction of allodynia in patients with complex regional pain syndrome: A double-blind placebo-controlled trial of topical ketamine. *Pain*. 2009;146(1 2):18 25.
82. Azari P, Lindsay DR, Briones D, Clarke C, Buchheit T, Pyati S. Efficacy and safety of ketamine in patients with complex regional pain syndrome: a systematic review. *CNS drugs*. 2012;26(3):215-28.
83. Goebel A, Misbah S, MacIver K, Haynes L, Burton J, Philips C, et al. Immunoglobulin maintenance therapy in long-standing complex regional pain syndrome, an open study. *Rheumatology*. 2013;52(11):2091-3.
84. Goebel A, Baranowski A, Ghiai A, Maurer K, McCabe C, Ambler G. Skepticism about intravenous immunoglobulin treatment in long-standing complex regional pain syndrome. *Ann Intern Med*. 2010;152(12):829-30; author reply 30.
85. 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.
86. Stanton TR, Wand BM, Carr DB, Birklein F, Wasner GL, O'Connell NE. Local anaesthetic sympathetic blockade for complex regional pain syndrome. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2013(8):CD004598.
87. Forouzanfar T, van Kleef M, Weber WE. Radiofrequency lesions of the stellate ganglion in chronic pain syndromes: retrospective analysis of clinical efficacy in 86 patients. *The Clinical journal of pain*. 2000;16(2):164-8.
88. Visnjevac O, Costandi S, Patel BA, Azer G, Agarwal P, Bolash R, et al. A Comprehensive Outcome-Specific Review of the Use of Spinal Cord Stimulation for Complex Regional Pain Syndrome. *Pain practice : the official journal of World Institute of Pain*. 2017;17(4):533-45.
89. Bodde MI, Dijkstra PU, den Dunnen WF, Geertzen JH. Therapy-resistant complex regional pain syndrome type I: to amputate or not? *J Bone Joint Surg Am*. 2011;93(19):1799-805.
90. Krans Schreuder HK, Bodde MI, Schrior E, Dijkstra PU, van den Dungen JA, den Dunnen WF, et al. Amputation for long-standing, therapy-resistant type-I complex regional pain syndrome. *J Bone Joint Surg Am*. 2012;94(24):2263-8.
91. Schwartzman RJ, Chevlen E, Bengtson K. Thalidomide has activity in treating complex regional pain syndrome. *Archives of internal medicine*. 2003;163(12):1487-8; author reply 8.
92. Manning DC, Alexander G, Arezzo JC, Cooper A, Harden RN, Oaklander AL, et al. Lenalidomide for complex regional pain syndrome type 1: lack of efficacy in a phase II randomized study. *The journal of pain : official journal of the American Pain Society*. 2014;15(12):1366-76.
93. Kiralp MZ, Yildiz S, Vural D, Keskin I, Ay H, Dursun H. Effectiveness of hyperbaric oxygen therapy in the treatment of complex regional pain syndrome. *The Journal of international medical research*. 2004;32(3):258-62.
94. Kharkar S, Ambady P, Venkatesh Y, Schwartzman RJ. Intramuscular botulinum toxin in complex regional pain syndrome: case series and literature review. *Pain physician*. 2011;14(5):419-24.
95. Aradillas E, Schwartzman RJ, Grothusen JR, Goebel A, Alexander GM. Plasma Exchange Therapy in Patients with Complex Regional Pain Syndrome. *Pain physician*. 2015;18(4):383-94.