

Y. Wehnert · B. Müller · B. Larsen · D. Kohn

Universitätsklinik des Saarlandes, Orthopädische Klinik und Poliklinik, Homburg

Sympathisch unterhaltener Schmerz (SMP) – Phentolamintest vs. Sympathikusblockade

Vergleich zweier diagnostischer Methoden

Zusammenfassung

Ziel unserer Studie war es zu klären, ob der Phentolamintest, als wesentlich einfacheres Verfahren, zur Diagnostik eines sympathisch unterhaltenen Schmerzes bei chronischen Schmerzzuständen ebenso geeignet ist wie die Grenzstrangblockade, die mit einem hohen apparativen Aufwand verbunden und schwierig in der Durchführung ist. Dabei wurden die Spezifität und Sensitivität beider Verfahren in einer prospektiven, randomisierten Studie untersucht.

Bei 29 Patienten mit Ruheschmerzen wurden eine lokale Sympathikusblockade und ein i.v.-Phentolamintest durchgeführt. Als signifikante Besserung wurde eine Reduktion der Schmerzen um mindestens 50% gefordert. Wir fanden, dass beide Verfahren komplikationslos sind. Der Phentolamintest, wenn er positiv ist, den SMP gut erfasst (Spezifität 83%), allerdings mit 69% nur eine geringe Sensitivität hat. Aufgrund der vorliegenden Testergebnisse kann der Phentolamintest zur Primärdiagnostik des SMP (sympathetically maintained pain) Verwendung finden. Allerdings sollte bei allen negativ getesteten Fällen eine weitere Diagnostik z. B. mittels einer lokalen Sympathikusblockade angeschlossen werden.

Schlüsselwörter

Sympathisch unterhaltener Schmerz · Phentolamintest · Lokale Sympathikusblockade · CRPS

1995 wurden von der internationalen Gesellschaft zum Studium des Schmerzes (IASP, International Association for the Study of Pain) posttraumatische regionale Schmerzen deskriptiv als komplexes regionales Schmerzsyndrom zusammengefasst (CRPS, complex regional pain syndrome). Der Begriff des CRPS I ersetzt dabei die sympathische Reflexdystrophie ohne größere Nervenläsion und der Begriff des CRPS II das klassische, sympathikusabhängige Schmerzsyndrom nach Schädigung eines größeren Nervenstamms [14]. Bei beiden CRPS-Typen geht der posttraumatische regionale Schmerz mit vegetativen Dysfunktionen wie Durchblutungsstörungen, Hypo- oder Hyperhidrosis sowie Ödemen einher, die nicht durch das frühere Trauma oder eine andere Krankheit zu erklären sind [17].

Die klinische Diagnostik des CRPS I gestaltet sich aufgrund der vielen möglichen Symptome der Erkrankung in Form von Ruheschmerzen, Hyperämie, trophischen Hautveränderungen, Schwellungen, vermehrtes oder vermindertes Schwitzen, verändertes Berührungsempfinden und Kältehyperalgesie als äußerst schwierig [4]. Die unterschiedlichen Symptome können gleichzeitig oder auch nur vereinzelt auftreten. So finden sich z. B. Patienten mit trophischer Hautveränderung, aber ohne eine Temperaturdifferenz. Dies verdeutlicht, dass die klinische Diagnose des SMP aufgrund der vielen möglichen Sympto-

me und der unterschiedlichen Ausprägung sehr schwierig ist.

Bezüglich der Erkrankung CRPS I besteht keine allgemein gültige und akzeptierte Definition.

Stanton-Hicks et al. gehen in Ihrer Arbeit von 1995 [14] von einem CRPS I beim Vorliegen folgender Symptome aus: Spontan- oder Ruheschmerz oder Allodynie bzw. Hyperalgesie, die nicht auf ein Nervenversorgungsgebiet begrenzt ist, Ödeme, Durchblutungsstörungen. Sie schlossen die Diagnose aus, wenn es eine Erklärung für das Vorliegen der Symptome gab. Außerdem forderten sie ein initiales Trauma.

Dagegen fordern Veldman et al. 1996 [20] das Vorkommen von 4 der folgenden 5 Symptome: unklare diffuse Schmerzen, unterschiedliche Hautfarbe zur gesunden Seite, diffuse Ödeme, abnormale Hauttemperatur im Vergleich zur gesunden Extremität, eingeschränkte Beweglichkeit der betroffenen Extremität. Zusätzlich sollten die oben genannten Symptome unter Belastung an Intensität zunehmen. Des Weiteren durften die Zeichen und Symptome nicht auf das betroffene Nervengebiet nach Trauma oder Operation begrenzt sein, sondern sollten sich auch

© Springer-Verlag 2002

Dr. Yvonne Wehnert
Klinikum Saarbrücken, Orthopädische Klinik,
Postfach 102629, 66026 Saarbrücken
E-Mail: ywehnert@yahoo.de

Y. Wehnert · B. Müller · B. Larsen · D. Kohn

Sympathetically maintained pain (SMP): phentolamine test vs sympathetic nerve blockade.

Comparison of two diagnostic methods

Abstract

The objective of our study was to clarify whether the phentolamine test is as suitable as sympathetic blockade in diagnosing cases of sympathetically maintained pain. The specificity and the sensitivity of both procedures were examined within a prospective and randomized study.

Both a local sympathetic blockade and an intravenous phentolamine infusion were carried out in 29 patients with persistent pain in the area of the upper or lower extremities. A significant improvement was defined as reduction of pain of at least 50%. There were no complications in either test procedure. The phentolamine test registers sympathetically maintained pain well when it has a positive result (specificity of 83%). However, the phentolamine test shows only a low sensitivity of 69%. The phentolamine test, on the other hand, can be realized very easily and safely. Therefore, based on the results obtained, it is recommended that the phentolamine test be applied for primary diagnosis. In case of a negative result, further diagnosis should follow subsequently, for example with local sympathetic blockade.

Keywords

Sympathetically maintained pain ·
Phentolamine test · Local sympathetic
blockade · Complex regional pain syndrome

zusätzlich auf distalere Bezirke erstrecken. Demnach unterscheiden sich die beiden Definitionen der Erkrankung in wesentlichen Punkten. Stanton-Hicks [14] fordert ein auslösendes Trauma für die Entstehung des CRPS I, während Veldmann et al. [20] kein initiales Trauma fordert sondern nur eine distale Ausdehnung der Symptomatik. Für Stanton-Hicks ist das Vorliegen eines Ruhe- oder Spontanschmerzes ein wesentliches Kriterium, während Veldmann et al. dies nicht näher definieren und nur diffuse Schmerzen erwarten. Andere Autoren definieren andere Kriterien für das Vorliegen eines CRPS I [5].

1986 sprach Roberts [10] erstmals von SMP (sympathetically maintained pain) als ein Schmerz, der von der Aktivität des sympathischen Nervensystems aufrecht erhalten wird. Stanton-Hicks [15] und die IASP prägten den Begriff des SMP dann 1995 neu, indem sie den SMP nicht mehr als eigenständige Erkrankung ansahen, sondern als ein Symptom verschiedener Krankheiten.

Definiert wird der sympathisch unterhaltene Schmerz als der Teil des Schmerzes, der durch die lokale Sympathikusblockade in dem betroffenen Gebiet gelindert werden kann.

Somit kann der Schmerz bei einem Patienten sowohl sympathisch als auch vom Sympathikus unabhängig geprägt sein [5]. Da sowohl SMP als auch SIP bei einem Patienten vorkommen kann, sollte der SMP als ein Symptom und nicht als eine eigenständige Erkrankung verstanden werden [14]. Die eigentlichen pathophysiologischen Ursachen des SMP sind nach wie vor nicht endgültig geklärt [12, 22]. Zur Zeit werden Mechanismen der zentralen Sensibilisierung diskutiert [18].

Ähnlich wie bei dem CRPS I ist die Diagnose eines SMP klinisch sehr schwierig. Die Anamnese der Patienten ergibt nicht immer Hinweise auf einen SMP. Bei 10% der Patienten kann sich ein SMP entwickeln, ohne dass ein erweiterbares Trauma die Extremität beeinträchtigt hat [19]. Ein hilfreicher Hinweis in der Anamnese kann auch die Kälteempfindlichkeit der Patienten sein. So fand Campbell 1996 [5], dass insbesondere die Kältehyperalgesie ein sehr sensitives aber nicht spezifisches Merkmal ist. Er fand, dass zwar alle Patienten mit sympathisch unterhaltenem Schmerz eine Kältehyperalgesie aufwie-

sen, aber auch 50% der Patienten, bei denen der vorhandene Schmerz nicht sympathisch unterhalten war (SIP, sympathetically independent). Obwohl diese Kältehyperalgesie also nicht spezifisch für das Vorliegen eines SMP ist, kann sie trotzdem auf das Vorliegen eines SMP hinweisen.

Die Schmerzsymptomatik kann sich beim SMP völlig unterschiedlich manifestieren. Sie kann sowohl in der Intensität der Schmerzen als auch in der Kombination mit anderen Symptomen variieren. Dabei kann der SMP verschiedene Ausmaße annehmen, die von einer Teil- bis zur Hauptkomponente reichen können.

Auslösende Ursachen sind häufig Mikrotraumata oder Operationen an den Extremitäten. Auch Distorsionen, Kontusionen und Frakturen können einen SMP zur Folge haben [19].

Für die weitere Therapie der Erkrankung ist es wichtig zu klären, ob der Schmerz bei der zugrunde liegenden Erkrankung sympathisch unterhalten ist, da sich hieraus Konsequenzen für die weitere Behandlung ergeben [3]. Durch die Sympathikusblockade kann die Diagnose gesichert werden, da alle sonstigen Symptome wie mechanische Hyperalgesie, Kältehyperalgesie usw. nicht pathognomonisch für einen sympathisch unterhaltenen Schmerz sind [7].

Bei Schmerzsyndromen der oberen Extremität wird zur Diagnosesicherung die Stellatumblockade, bei betroffener unterer Extremität eine lumbale Grenzstrangblockade durchgeführt [7].

Die Sympathikusblockade mit Lokalanästhetikum ist ein Standardverfahren. Ein Nachteil ist allerdings ihre geringe Spezifität [21]. Da die Methode insgesamt mit einem hohen technischen Aufwand verbunden ist, kann es über den Placeboeffekt [21], über systemisch appliziertes Lokalanästhetikum [11] zu falsch-positiven Ergebnissen führen. Das Lokalanästhetikum kann die spinalen Nerven erreichen und so die nozizeptiven Afferenzen ausschalten.

Falsch-negative Befunde können durch eine nicht korrekte Position der Nadelspitze und somit einer unvollständigen Unterbrechung der sympathischen Innervation vorkommen. Durch die radiologische Kontrolle der Nadelposition mit Kontrastmittelgabe lässt sich diese falsche Positionierung der Nadel weitestgehend vermeiden. Dies bedeutet für den Patien-

ten eine Strahlenbelastung, sowie das Risiko einer möglichen allergischen Reaktion auf das applizierte Kontrastmittel.

Eine weitere Kontrollmöglichkeit der korrekten sympathischen Blockade ist die Temperaturmessung an der betroffenen Extremität. Die Hauttemperatur sollte unmittelbar nach der Blockade steil ansteigen [18].

Die Gefahr des falsch-negativen Befunds besteht bei der Stellatumblockade außerdem, wenn von einer Horner-Trias auf eine „gut sitzende“ Sympathikusblockade geschlossen wird. Hier ist der Beweis einer gelungenen Blockade nur durch Temperaturmessung am Arm möglich. Für die sichere Durchführung dieser lokalen Blockade ist viel Erfahrung nötig, sodass bei einer seltenen Anwendung dieses Verfahrens eine hohe Fehlerquote auftritt [17].

Aufgrund des insgesamt sehr hohen Aufwands der lokalen Sympathikusblockade wurden 1991 von Arner [1] und Raja [9] die i.v.-Sympathikusblockade mit Phentolamin beschrieben. Phentolamin ist ein unspezifischer α -Rezeptor-Antagonist. Chemisch handelt es sich um ein Imidazol-Derivat mit hoher Affinität zu α_1 - und α_2 -Adrenozeptoren ohne eigene agonistische Aktivität. Es ist ein kompetitiver und reversibler Antagonist von Noradrenalin und Adrenalin und führt über eine Hemmung der α_1 -Rezeptoren zu einer Vasodilatation. Da gleichzeitig α_2 -Rezeptoren blockiert werden, kommt es kompensatorisch zu einer vermehrten Noradrenalinfreisetzung mit überschießender Herzbeteiligung. Dadurch wird das Herzzeitminutenvolumen gesteigert und so der blutdrucksenkende Effekt, bewirkt durch die α_1 -Blockade, größtenteils wieder egalisiert.

Der Wirkstoff wird als Kurzinfusion außerhalb der betroffenen Extremität verabreicht. Dieses Verfahren ist für den Patienten wesentlich angenehmer und auch für den Untersucher leichter in der Durchführung, da nur ein peripherer i.v.-Zugang notwendig ist, über den das Phentolamin appliziert wird.

Ziel dieser Studie war es zu klären, ob der Phentolamintest zur Diagnostik eines sympathisch unterhaltenen Schmerz bei chronischen Schmerzzuständen ebenso geeignet ist, wie die Grenzstrangblockade. Dabei sollten die Spezifität und Sensitivität beider Verfahren in einer prospektiven, randomisierten Studie untersucht werden.

Material und Methodik

Patienten

In die Studie wurden Patienten mit unklaren postoperativen oder posttraumatischen chronischen Ruheschmerzen an den Extremitäten aufgenommen. Bei allen Patienten konnte durch sonstige Verfahren keine eindeutige Klärung der Schmerzen erfolgen. Auch die bis dahin durchgeführten Therapiemaßnahmen hatten zu keiner oder nur zu einer geringen Beschwerdebesse- rung geführt.

Als Einschlusskriterien wurden nach Campbell et al. 1996 [5] festgelegt, dass alle Patienten einen Ruheschmerz und außerdem 3 der folgenden 11 Symptome aufweisen mussten: unterschiedliche Hauttemperatur, Hyperämie in der betroffenen Extremität, Veränderungen der Hautfarbe in blass oder bläulich-livide, Destruktionen der Nagelstruktur, vermehrtes oder vermindertes Schwitzen, Schwellung der erkrankten Extremität, ein verändertes Berührungsempfinden oder eine Kältehyperalgesie, Zunahme der Symptome unter Belastung.

Beim Vorliegen folgender Erkrankungen wurden die Patienten von der Studie ausgeschlossen: Gerinnungsstörungen, Herzerkrankungen wie myokardiale Ischämie, Herzrhythmusstörungen oder eine Herzinsuffizienz, Ulcus ventriculi oder duodeni, eingeschränkte Leber- oder Nierenfunktion, bestehende Schwangerschaft.

In unserem Patientenkollektiv wurden die Schmerzdauer in Monaten, die genaue Schmerzlokalisierung, die mögliche Ausgangserkrankung sowie die Anzahl der wegen des Schmerzes durchgeführten Operationen erfasst.

Bei der Schmerzanamnese wurden die mögliche Ausgangserkrankung für die Entwicklung des SMP, die genaue Lokalisation des Schmerzes, der Schmerzcharakter, die Schmerzbeschreibung und der Zeitraum, wie lange der Schmerz schon bestand, erfasst.

Die Schmerzintensität wurde mit der visuellen Analogskala (VAS), [3] erfasst. Auf einer Skala konnte sie mit einem Wert zwischen 0 und 100 angegeben werden. Der Patient sollte bei der subjektiven Schmerzbeurteilung einen mittleren VAS-Wert über 24 h angeben und einen VAS-Wert bei Schmerzspitzen.

Durchführung der beiden Testverfahren

Die Patienten wurden randomisiert in 2 Gruppen eingeteilt. In der Gruppe I befanden sich die Patienten, bei denen mit der lokalen Sympathikusblockade als 1. diagnostischem Verfahren begonnen wurde und als 2. der Phentolamintest durchgeführt wurde. Die beiden Tests wurden jeweils an 2 aufeinanderfolgenden Tagen durchgeführt. In dieser Gruppe befanden sich 16 Patienten. In der Gruppe II wurde mit dem Phentolamintest begonnen und als 2. die Sympathikusblockade durchgeführt. In dieser Gruppe befanden sich 13 Patienten.

Bestimmung der Messparameter

In einer Vorlaufzeit von 20 min wurden 500 ml NaCl 0,9% infundiert und in 5-min-Abständen verschiedene Parameter bestimmt. Zur Kontrolle der Kreislaufsituation wurde der Blutdruck systolisch und diastolisch gemessen. Zusätzlich wurde ein Elektrokardiograph angeschlossen, um Rhythmus und Frequenz des Herzens sowie die Atemfrequenz zu messen. An der oberen Extremität wurde mit Pulsoxymetrie der Sauerstoffgehalt des Kapillarpulses gemessen (pO_2). Sowohl ipsilateral als auch kontralateral wurde distal an der zu untersuchenden Extremität mit auf der Haut aufgetragenen Temperatursonden die Hauttemperatur gemessen. Zusätzlich wurde an beiden Beinen die Sensibilität mit einem TENS- (transkutane elektrische Nervenstimulation) Gerät beurteilt.

Wir benutzten die konventionelle Reizmethode in Form von Reizung mit niedriger Intensität (10–30 mA) und gleichbleibender Frequenz (50–150 Hz) bei relativ kurzen Einzelreizen (10–300 μ s). Als Ausgangsparameter wurde auch die aktuelle Schmerzstärke mit einem Wert zwischen 0 und 100 auf der visuellen Analogskala erfasst. Die Reaktionen auf Kältereize in Form von Isopropanol und auf Bestreichen der Haut mit einem Pinsel wurden ebenfalls mit Werten der visuellen Analogskala angegeben.

Durchführung der lokalen Sympathikusblockade

Bei der lokalen Sympathikusblockade wurden jeweils 0,1 ml Bupivacain 0,25%/cm Körpergröße entweder im Bereich des Ganglion stellatum oder im

Tabelle 1

Übersicht der Tests insgesamt (Patienten n=29)

Unkorrekt durchgeführte lokale Blockaden	n=10 (kein Temperaturanstieg: n=9, Placebo: n=1)
Korrekt durchgeführte lokale Blockaden	n=19

Bereich des lumbalen Grenzstranges, hier unter radiologischer Kontrolle mit Kontrastmittelgabe, appliziert.

Durchführung des Phentolamintest

Die Messung der Ausgangsparameter sowie die 20 min Vorlaufzeit mit Infusion von 500 ml NaCl 0,9% war identisch mit der Durchführung der lumbalen Grenzstrangblockade und der Stellatumblockade. Nach etwa 20 min wurde der Perfusor für die Kurzinfusion des Phentolamins gestartet, ohne dass Patient und Untersucher den genauen Startzeitpunkt kannten. Der zu untersuchende Patient erhielt 0,5 mg/kg Körpergewicht (KG) an Phentolamin über einen Zeitraum von 15 min. Während dieser Zeit wurden, ebenfalls in 5-minütlichen Abständen die oben genannten Messparameter (identisch mit denen der lokalen Sympathikusblockade) bestimmt.

Posttestbeurteilung

Nach Beendigung der jeweiligen Messreihe wurden von dem Patienten stündlich über einen Zeitraum von 8 h die Wirkung der Blockadeform mit einer Note von sehr gut bis ungenügend, je nach persönlicher Einschätzung des Patienten, die Schmerzintensität in Ruhe auf der visuellen Analogskala, die Beweglichkeitsveränderungen (besser/unverändert/schlechter) und Besonderheiten (Schwindel, Kopfschmerzen, verstopfte Nase etc.) beurteilt und schriftlich erfasst. Diese Größen wurden von uns benutzt, um eine Aussage über den zeitlichen Rahmen der Blockadewirkung zu ermöglichen.

Ergebnisse**Patienten**

Insgesamt wurden 29 Patienten untersucht, von denen 21 Frauen und 8 Männer waren. Der jüngste Patient war zum Zeitpunkt der Untersuchung 23 Jahre und der älteste Patient 64 (Durchschnittsalter 43) Jahre. Die Schmerzdau-

er der Patienten betrug mindestens 2 Monate und höchstens 15 Jahre (durchschnittlich 27 Monate). Die obere Extremität war 12-mal betroffen und die untere 17-mal.

Anamnese

Als Hauptschmerzlokalisation wurde von allen Patienten ein Schmerz tief im Inneren angegeben. Lediglich bei 3 Patienten wechselte der Schmerz ab und an von tief nach oberflächlich. Kein Patient empfand den Schmerz als außerhalb des Körpers liegend. Als Hauptschmerzgebiet wurden von den Patienten 12-mal Schulter/Arm/Hand und 17-mal Hüfte/Beine/Füße angegeben. Bei der Schmerzcharakterisierung wurde der Schmerz 15-mal als ziehend/reißend angegeben, als stechend/bohrend beschrieben 14 Patienten ihren Schmerz, einen Berührungsschmerz empfanden 12 der Patienten, jeweils 10-mal gaben die Patienten an, die Schmerzen seien dumpf/drückend oder brennend/heiß, jeweils 6-mal wurde der Schmerz als pochend/klopfend oder elektrisierend/kribbelnd beschrieben; 2 Patienten empfanden den Schmerz als krampfartig/kolikartig, und nur 1 Patient zeigte einen einschießenden Schmerz. Der angegebene Schmerzzeitraum variierte von 2 Monate bis 15 Jahre (Durchschnitt 21,27 Monate). Mit der Schmerzdauer wurde erfasst, ob der Schmerz erst einmal aufgetreten ist (keine Patienten), dauernd vorhanden ist und kaum schwankt (7 Patienten) oder dauernd vorhanden ist und häufig schwankt (12 Patienten), ob er wiederholt auftritt mit (4 Patienten) und ohne (3 Patienten) Regelmäßigkeit, ob er anfallsweise auftritt (keine Patienten)

oder dauernd vorhanden ist und mit Attacken einhergeht (3 Patienten). Von den 29 untersuchten Patienten klagten alle über ständige Ruheschmerzen. Eine Schwellung der betroffenen Extremität zeigte sich bei 20 Patienten, in 23 Fällen fanden sich Temperaturunterschiede zwischen der erkrankten und der gesunden Extremität, bei weiteren 7 Patienten stellte man eine Hyper- bzw. Hypohidrosis fest. Eine blasse oder livide Hautfarbe zeigten 15 der untersuchten Patienten, trophische Veränderungen fanden sich bei 12 Personen.

Die Beweglichkeit der Extremität war bei 26 Patienten eingeschränkt und 23-mal war die grobe Kraft vermindert. In einem der untersuchten Fälle zeigte sich ein feinschlägiger Tremor der betroffenen Extremität. Störungen der Sensibilität fanden sich bei 15 Patienten in Form eines veränderten Hautschmerzempfinden, d. h. die Patienten empfanden einen geringsten Druck als schmerzhaft. Bei 20 Patienten zeigte sich ein verändertes Berührungsempfinden, und bei 13 der untersuchten Patienten zeigte sich eine Kältehyperalgesie.

Eine Differenz von $>2^{\circ}\text{C}$ der Hauttemperatur der erkrankten Extremität zur Gesunden konnten wir bei 16 Patienten messen, im Gegensatz zu 13 Patienten, bei denen die Hauttemperaturunterschiede $<2^{\circ}\text{C}$ betragen.

Testergebnisse

Bei 29 Patienten wurden von uns die Sympathikusblockade und der Phentolamintest durchgeführt, davon in 17 Fällen die lumbale Grenzstrangblockade und in 12 Fällen die Stellatumblockade.

Bei 9 untersuchten Patienten konnte keine objektivierbare lokale Sympathikusblockade erreicht werden. Als objektivierbares Zeichen einer korrekten Blockade wurde eine Temperaturerhöhung der blockierten Extremität nach Durchführung der lokalen Blockade herangezogen. Wenn kein Temperaturanstieg von $>2^{\circ}\text{C}$ nach der Blockade auftrat, wurde

Tabelle 2

Übersicht der Tests mit korrekt durchgeführter lokaler Blockade

	SMP (lokale Blockade positiv)	Non-SMP (lokale Blockade negativ)
Phentolamintest positiv	9	1
Phentolamintest negativ	4	5

Tabelle 3
Statistik zum Wilcoxon-Test (Z)

	PV – PN	SV – SN
Z	-2,453 ^a	-3,188 ^a
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	0,014	0,001

^aBasiert auf negativen Rängen.

SV VAS prä Sympathikusblockade, PV VAS prä Phentolamintest
SN VAS post Sympathikusblockade, PN VAS post Phentolamintest

diese als nicht korrekt durchgeführt gewertet. Diese Patienten wurden aus der statistischen Auswertung ausgeschlossen.

Ein Patient reagierte bei der luminalen Grenzstrangblockade schon 10 min vor Injektion des Lokalanästhetikums mit einer Schmerzreduktion von >50%. Dieser Fall wurde bei der statistischen Betrachtung nicht berücksichtigt. Somit konnten 19 Patienten zur statistischen Auswertung herangezogen werden (Tabelle 1).

Bei 13 von 19 Patienten konnte mit der lokalen Sympathikusblockade ein sympathisch unterhaltener Schmerz diagnostiziert werden. Bei 9 untersuchten Patienten war sowohl die lokale Sympathikusblockade als auch die systemische Blockade im Phentolamintest positiv. Bei 4 Patienten war nur die lokale Blockade positiv und der Phentolamintest negativ. Diese 4 Ergebnisse müssen als falsch-negativ betrachtet werden (30,76%).

Bei 6 Patienten konnte mit lokaler Blockade kein SMP diagnostiziert werden. Hier stimmten 5 von 6 Ergebnissen überein (lokale Blockade negativ/Phentolamintest negativ). In 1 Fall war die systemische Blockade mit dem Phentolamin positiv. Dieser wird als falsch-positiv gewertet (16,67%).

Die Ergebnisse des Phentolamintests stimmen insgesamt, sowohl bei den Patienten mit SMP als auch bei den Patienten mit Non-SMP, in 14 von 19 Fällen (73,68%) mit den Ergebnissen der lokalen Blockade überein.

Statistische Auswertung

Spezifität und Sensitivität

- Spezifität p (Phe neg./n-SMP):
5/6=0,83=>83%.
- Sensitivität p (Phe pos./SMP):
9/13=0,69=>69%.

Eine Spezifität von 83% zeigt, dass in 83% der Fälle ein nicht sympathisch unterhaltener Schmerz von dem Phentolamintest auch als nicht sympathisch unterhalten erkannt wird.

Eine Sensitivität von 69% beschreibt, dass der Phentolamintest in 69% der Fälle einen sympathisch unterhaltenen Schmerz auch als solchen erkennt (Tabelle 2).

Vergleich der Schmerzintensität vor, während und nach Medikamentengabe

Zum Vergleich der Schmerzintensität vor, während und nach Medikamentengabe wurde der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test als nicht parametrischer Test für 2 verbundene Stichproben, verwendet (Tabelle 3).

Bei 2 Patienten ist der Schmerz vor Phentolamingabe geringer als nach Phentolamingabe. Bei 12 Patienten ist der Schmerz vor Phentolamingabe größer als nach Medikamentengabe. In 5 der Fälle bleibt der Schmerz vor und nach Durchführung des Testverfahrens gleich. Bei 2 Patienten findet sich nach Durchführung der lokalen Sympathikusblockade eine Erhöhung der Schmerzen.

Eine Schmerzreduktion während der lokalen Sympathikusblockade konnte bei 17 Patienten erreicht werden. Ein

gleichbleibender Schmerz während der Sympathikusblockade wurde nicht gemessen. Die Schmerzreduktion ist bei beiden Verfahren statistisch signifikant ($p=0,014$ für den Phentolamintest und $p=0,001$ für die Schmerzreduktion unter lokaler Sympathikusblockade).

Vergleich der prozentualen Schmerzreduktion unter Phentolamin und lokaler Sympathikusblockade

Dieser Vergleich wurde ebenfalls unter Verwendung des Wilcoxon-Rang-Tests durchgeführt (Tabelle 4). Bei 4 Patienten war der Schmerz vor Durchführung des Phentolamintests größer als vor der lokalen Sympathikusblockade. Bei 6 Patienten war der Schmerz vor Durchführung der lokalen Blockade größer als vor dem Phentolamintest. In 9 Fällen war vor Durchführung der beiden Testverfahren die Schmerzintensität gleich; bei 9 Patienten ist die prozentuale Schmerzreduktion unter Phentolamin größer als unter lokaler Blockade; bei 2 Patienten war der Rückgang der Schmerzen unter lokaler Blockade größer als unter Phentolamingabe; bei 8 Patienten war die prozentuale Schmerzreduktion unter beiden Verfahren gleich.

Das Ergebnis ist nicht signifikant, bei $p_1=0,589$ und bei $p_2=0,075$; p_2 ist mit einem Wert von 0,075 nur knapp nicht-signifikant. Es ist zu vermuten, dass sich bei einem größeren Stichprobenumfang eine Signifikanz einstellt.

Zusammenhang zwischen der prozentualen Schmerzreduktion unter Phentolamingabe und lokaler Sympathikusblockade

In unserer Berechnung ergibt sich für den Korrelationskoeffizienten ein Wert von $r=0,641$ und bei einem $p=0,003$, ist

Tabelle 4
Statistik zum Wilcoxon-Test (Z)

	SV – PV	SNV – PNV
Z	-0,540 ^a	-1,778 ^b
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	0,589	0,075

^aBasiert auf negativen Rängen.

^bBasiert auf positiven Rängen.

PNV VAS post/VAS prä Phentolamintest, SNV VAS post/VAS prä Sympathikusblockade, SV VAS prä Sympathikusblockade, PV VAS prä Phentolamintest

Tabelle 5

Korrelationen zur Berechnung des Korrelationskoeffizienten für die prozentuale Schmerzreduktion unter Phentolamingabe und lokaler Sympathikusblockade

		SV – PV	SNV – PNV
Korrelationskoeffizient (Spearman-Rho)	PNV	1,000	0,641 ^a
SNV	0,641 ^a	1,000	
Signifikanz (2-seitig)	PNV	0,000	0,003
SNV	0,003	0,000	
N	PNV	19	19
SNV	19	19	

^aKorrelation ist auf dem Niveau von 0,01 signifikant (2-seitig).

PNV VAS post/VAS prä Phentolamintest, SNV VAS post/VAS prä Sympathikusblockade, SV VAS prä Sympathikusblockade, PV VAS prä Phentolamintest

der Wert signifikant. Dies bedeutet eine mittlere Korrelation (Tabelle 5).

Diskussion

Die Studie hat gezeigt, dass der Phentolamintest nur wenig sensitiv ist, mit 4 falsch-negativen Ergebnissen, aber auch sehr spezifisch. Es wurde nur ein falsch-positives Resultat erzielt. Er erfasst somit, wenn er positiv ist, sympathisch unterhaltene Schmerzsyndrome gut. Bei beiden Tests traten in unserer Studie keine therapiebedürftigen Komplikationen auf. Es fand sich kein signifikanter Unterschied in der Diagnostik des sympathisch unterhaltenen Schmerzes bei beiden Testverfahren.

Das Standardverfahren der diagnostischen Sympathikusblockade ist die Grenzstrangblockade mit Lokalanästhetika. Nachteile der lumbalen Grenzstrangblockade und der Stellatumblockade sind ihr hoher apparativer Aufwand sowie das nötige hohe Maß an Übung zur sicheren Durchführung.

Ein alternatives diagnostisches Testverfahren ist die systemische Gabe des α -Rezeptorblockers Phentolamin. Ein wesentlicher Vorteil der systemischen Phentolaminblockade liegt in der einfachen Anwendung. Das Medikament wird über einen peripheren Venenzugang mit Hilfe eines Perfusomaten als Kurzinfusion verabreicht. Diese Form der sympathischen Blockade ist für den Patienten deutlich angenehmer und für den Untersucher auch wesentlich einfacher durchzuführen als die lokale Grenzstrangblockade. Wir haben daher in unserer Studie die lokale Sympathikusblockade mit der systemischen

Phentolaminblockade im Hinblick auf ihre Wirksamkeit als diagnostischer Test verglichen. Hierfür wurden von uns bei 29 Patienten sowohl eine lokale Sympathikusblockade mit Lokalanästhetikum als auch eine systemische Blockade mit Phentolamin durchgeführt. Bei den 29 untersuchten Patienten wurde in 17 Fällen die lumbale Grenzstrangblockade und in 12 Fällen die Stellatumblockade durchgeführt. Bei 9 Patienten kam es nach Applikation des Lokalanästhetikums zu keinem Temperaturanstieg in der betroffenen Extremität, sodass das objektive Kriterium für die korrekte Sympathikusblockade nicht erfüllt war.

Hogan et al. fanden in ihrer Studie 1994 [6], dass ein Temperaturanstieg in der blockierten Extremität zwischen 1,0–3,0°C als Bestätigung einer lokalen Sympathikusblockade angenommen werden kann. Ist dies nicht der Fall, tritt also kein Temperaturanstieg auf, kann als Ursache eine falsche Nadellage vermutet werden. Für den Vergleich zwischen der lokalen Sympathikusblockade und dem Phentolamintest wurden nur die 19 Patienten mit einem Temperaturanstieg in der betroffenen Extremität ausgewertet. Von den 19 erfolgreich getesteten Patienten wurden bei 13 mit lokaler Blockade ein SMP und 6-mal ein Non-SMP diagnostiziert.

Beim Phentolamintest stimmten 14 von 19 Fällen (73,68%) mit der lokalen Blockade überein. Bei 4 Patienten konnten wir im Phentolamintest kein positives Resultat bei zuvor erfolgreichem und positiver lokaler Sympathikusblockade erzielen, sodass diese als falsch-negativ (21,05%) zu werten sind. Bei diesen 4 Patienten kam es auch zu keiner Kreislauf-

reaktion. In diesen Fällen muss davon ausgegangen werden, dass die Dosierung mit 0,5 mg/kg KG zu niedrig gewählt wurde. Arner et al. [1] sowie Raja et al. [9] bestätigten in ihrer Studie das Auftreten von falsch-negativen Ergebnissen bei zu niedrig gewählter Dosierung des Phentolamin.

Raja et al. führten bereits 1991 [9] bei 20 Patienten mit chronischen Schmerzen einen systemischen Phentolamintest mit einer nicht gewichtsadaptierten Dosierung durch. Das Problem der nicht gewichtsadaptierten Dosierung griffen Raja et al. [9] in einer anderen Studie auf, bei der 130 Patienten mit chronischen Schmerzen 117 Phentolamintests unterzogen wurden. Es wurden Dosierungen von 0,5 mg/kg KG über eine Zeit von 20 min und 1 mg/kg KG über 10 min gewählt. Sie zeigten, dass bei einer Dosierung von 0,5 mg/kg KG die vasodilatatorische Wirkung geringer ist als bei 1 mg/kg KG.

Die Autoren empfehlen für eine sichere Blockade der α -Rezeptoren für den diagnostischen Phentolamintests die höhere Dosierung von 1 mg/kg KG. Damit könnten falsch-negative Ergebnisse vermieden werden. Allerdings ist bei einer Dosierung von 1 mg/kg KG die sedierende Wirkung des Phentolamins ebenfalls erhöht, sodass eine korrekte Beurteilung des Schmerzes nicht sicher getroffen werden kann.

Wir hatten in unserer Studie 4 Patienten mit falsch-negativem Ergebnis. Dies kann möglicherweise durch die mit 0,5 mg/kg KG zu geringe Dosierung erklärt werden.

Arner et al. untersuchten in ihrer Studie 1991 [1] insgesamt 48 erwachsene Patienten. Sie verabreichten zwischen 5 und 15 mg Phentolamin i.v. über 5–10 min. Absolut gesehen verwendeten sie deutlich niedrigere Dosen als in unserer Studie. Die Autoren fanden in 16 Fällen von 48 (33%) einen SMP. Bei 20 Patienten (42%) konnte nur ein geringer Schmerzurückgang, d. h. <50% Schmerzlinderung nach Phentolamin erreicht werden. Die Autoren werteten diese Patienten als „unentschieden“. In 12 Fällen (25%) wurden gar keine Schmerzveränderungen auf Phentolamin beobachtet. Diese Fälle wurden als SIP, also als sympathisch unabhängig beurteilt.

Dass nur bei 33% der untersuchten Patienten ein SMP mit dem Phentolamintest diagnostiziert werden konnte,

könnte auch hier, wie in unseren 4 Fällen, an der zu gering gewählten Dosierung liegen, denn mit 5–15 mg Phentolamin als Gesamtdosis wurden bei einem Mann mit durchschnittlich 80 kg nur 0,1875 mg Phentolamin/kg KG gegeben.

Shir et al. [13] untersuchten 100 Patienten mit dem Phentolamintest und gaben zwischen 25 und 75 mg Phentolamin; 90 Patienten erhielten 35 mg, 2 Patienten bekamen 25 mg. Die anderen 8 untersuchten Patienten erhielten initial 35 mg, dann weitere 10–30 mg bis zu einer Reduktion der Schmerzen. In unserer Studie war die Dosierung von 0,5 mg/kg KG festgesetzt und wurde nicht bei Bedarf oder ausbleibender Wirkung erhöht. Trotz dieser z. T. sehr hohen Dosierungen von Shir et al. und der wiederholten Phentolaminapplikation konnten die Autoren nur in 25% der Fälle eine signifikante Schmerzlinde- rung feststellen. Sie schlossen trotzdem aus ihren Ergebnissen, dass der Phentolamintest bei Dosierungen von 35 mg/70 kg als sicherer Test zur Diagnostik des SMP herangezogen werden kann.

Wir legten in unserer Studie fest, dass bei der Durchführung des Phentolamintests eine Kreislaufreaktion, also entweder ein Absinken des systolischen Blutdruckes, eine Steigerung der Herzfrequenz nach Medikamentengabe oder das Guttmann-Zeichen (verstopfte Nase) als Zeichen der Wirksamkeit des Medikaments auftreten musste. Wir fanden in 20 von 29 Fällen eine solche Kreislaufreaktion oder das Guttmann-Zeichen.

Insgesamt konnte also bei 9 Patienten keine korrekte Blockadewirkung durch Phentolamingabe gefunden werden. Unter diesen 9 Patienten waren auch die 4 Patienten, die im Ergebnis nicht mit der lokalen Sympathikusblockade übereinstimmten.

Weder in den Studien von Arner et al. [1], Raja et al. [9] noch bei Shir et al. [13] wurden als Kriterien eine Kreislaufreaktion oder das Guttmann-Zeichen für eine korrekte Blockade herangezogen. Es wurde lediglich eine Schmerzreduktion gefordert. Die Autoren der oben genannten Studien erfassten diese von uns als objektive Kriterien gewählten Erscheinungen als Nebenwirkungen.

In unserer Studie kam es weder bei den 10 Patienten ohne korrekte Sympathikusblockade noch bei den 19 Patienten mit einer korrekten Sympathikus-

blockade zu einer therapiebedürftigen Komplikation, wie z. B. einer versehentlichen Punktion einer Niere mit starker Blutung.

Bei der Durchführung des Phentolamintests traten in wenigen Fällen Kopfschmerzen, nicht therapiebedürftige Tachykardien bis 120 Schläge/min, leichte Müdigkeit und Druckgefühl im Kopf oder auf den Augen auf. Obwohl Raja et al. in ihrer Studie [9] wesentlich geringere Dosierungen (durchschnittlich 3,3 mg/Patient) verabreichten, beobachteten die Autoren bei den ersten 8 untersuchten Patienten eine Tachykardie, sodass die folgenden 12 Patienten prophylaktisch 1–2 mg Propranolol erhielten. Diese Beobachtung konnten wir in unserer Studie nicht nachvollziehen. Wir fanden zwar bei 10 Patienten Tachykardien, die aber zum einen nicht höher als 120 Schläge/min stiegen und zum anderen von den untersuchten Patienten auch nicht als störend empfunden wurden. In unserer Untersuchung hatten wir festgelegt, eine Behandlung mit Propranolol bei einer Herzfrequenz von >130 Schlägen/min einzuleiten.

Arner et al. [1] fanden bei ihrer Untersuchung ebenso wie wir keine relevanten Nebenwirkungen, sodass keine medikamentösen Interventionen notwendig wurden. Geringfügige hypotone Phasen normalisierten sich innerhalb von 30 min, sodass die Patienten 60 min nach Abschluss der Testphase die Klinik wieder verlassen konnten. Wir konnten bei unserer Untersuchung die Patienten schon 30 min nach Beendigung der Überwachungszeit entlassen. Dass bei Arner et al. keine relevanten Nebenwirkungen auftraten, könnte wiederum mit der niedrigen Dosierung von 5–15 mg Phentolamin zusammenhängen.

Shir et al. [13] fanden in ihrer Studie mit 100 Patienten ebenfalls keine relevanten Nebenwirkungen. Allerdings behandelten diese Autoren die zu Untersuchenden vor Testbeginn mit einem β -Blocker zur Regulierung der Herzfrequenz. Danach trat lediglich in einem Fall eine Tachykardie von über 140 Schläge/min auf.

Der Schmerz wurde bei Arner et al. [1], wie auch in unserer Studie, über die visuelle Analogskala (VAS) klassifiziert. Sie beobachteten bei 16 der Untersuchten einen „deutlichen“ Schmerzrückgang unter Phentolamin. Bei diesen Patienten ging man vom Vorliegen eines

sympathisch unterhaltenen Schmerzes aus. Die Autoren hatten nicht festgelegt, wie hoch der prozentuale Schmerzrückgang sein muss, damit man von einem SMP sprechen kann. Wir legten die Grenze für ein positives Testergebnis bei 50% Schmerzreduktion während der Testphase fest.

Ein Nachteil der höheren Phentolamin-Dosierung ist die mögliche zentrale Sedierung. Eine genaue Unterscheidung der Ursache für die Schmerzreduktion ist dann nicht mehr möglich. Eine zentrale Sedierung, die mit einer starken Schläfrigkeit mit schwerer Erweckbarkeit einhergeht, konnte bei den von uns untersuchten Patienten nicht festgestellt werden. Wir fanden lediglich bei 10 Patienten eine leichte Müdigkeit, ohne dass die Patienten einschliefen oder ihren Schmerz nicht mehr beurteilen konnten.

Auch Raja et al. [9] und Arner et al. [1] fanden bei den von ihnen gewählten Dosierungen keine zentralen Nebenwirkungen. Sie bezeichneten den Phentolamintest, trotz der oben genannten teilweise unzureichenden Testdurchführung, als gutes, sicheres und leicht durchführbares Verfahren, mit dem wichtige diagnostische und prognostische Informationen gewonnen werden können. Ein positiver Phentolamintest sei ein klares Anzeichen dafür, dass mit Sympatholytika längerfristige schmerzreduzierende Effekte zu erzielen seien.

Unsere Studie hat gezeigt, dass die lokale Blockade in Form der Stellatum- oder der lumbalen Grenzstrangblockade ein in der Durchführung schwieriges Verfahren ist. Immerhin konnte in 9 von 29 Fällen (31%) keine objektivierbare lokale Blockade erzielt werden, obwohl die lokalen Blockaden von erfahrenen Ärzten unter radiologischer Kontrolle durchgeführt wurden. In 9 von 29 Fällen (31%) konnte beim Phentolamintest keine objektivierbare Blockadewirkung gefunden werden. Die Ursache hierfür war am ehesten die zu niedrige Dosierung.

Wir fanden in unserer Studie, dass der Phentolamintest im Gegensatz zur Sympathikusblockade leichter durchführbar ist. Trotz des erhöhten potentiellen Risikos bei der lokalen Sympathikusblockade gegenüber dem Phentolamintest traten bei beiden Verfahren in unserer Studie keine relevanten Nebenwirkungen auf.

Nach den Resultaten dieser Studie, die im Gegensatz zu den Vorgängerstudien wesentlich strenger und genaueren Richtlinien unterlegen war, ist der Phentolamintest eine sichere, einfache und komplikationslose Ergänzung der lokalen Sympathikusblockade und könnte als Verfahren der ersten Wahl zur Diagnostik des sympathisch unterhaltenen Schmerzes Anwendung finden. Der Phentolamintest wäre ein deutlicher Vorteil für Patienten, die nicht in der Lage sind längere Zeit auf dem Rücken oder auf der Seite zu liegen (Lagerungsprobleme) oder Patienten mit Gerinnungsstörungen, z. B. aufgrund medikamentöser Therapie. Der Phentolamintest könnte auch dann durchgeführt werden, wenn beispielsweise kein Bildwandler zur radiologischen Kontrolle der lumbalen Grenzstrangblockade zur Verfügung steht. Ein weiterer wichtiger Punkt für die Anwendung des Phentolamintestes ist die leichtere Durchführbarkeit. Es sind keine Erfahrungen mit lokalen Blockaden notwendig.

Wir fanden in unserer Studie eine Sensitivität von 69% und eine Spezifität von 83%. Würden sich die Sensitivität und die Spezifität für größere Fallzahlen bestätigen, könnte man sagen dass der Phentolamintest, wenn er positiv ist, den sympathisch unterhaltenen Schmerz gut erfasst. Denn es wurde nur ein falsch-positives Ergebnis produziert (Spezifität 83%). Allerdings weist der Phentolamintest mit 69% nur eine geringe Sensitivität auf. Der Test erfasst also jeden 3. Patienten mit sympathisch unterhaltenem Schmerz nicht. Insgesamt stellten wir bei 74% der Patienten mit dem Phentolamintest die richtige Diagnose und nur bei 26% der Patienten eine Fehldiagnose.

Die von uns als „golden standard“ verwendete Sympathikusblockade ist im Gegensatz zum Phentolamintest schwieriger durchzuführen und mit einem hohen apparativen Aufwand verbunden. Deshalb empfehlen wir aufgrund der vorliegenden Testergebnisse zur Primär-diagnostik eines sympathisch unterhaltenen Schmerzes den Phentolamintest durchzuführen und bei allen positiv getesteten Fällen eine weitere Diagnostik, z. B. eine lokale Sympathikusblockade anzuschließen.

Fazit für die Praxis

Beide Verfahren sind komplikationslos. Der Phentolamintest erfasst, wenn positiv, den sympathisch unterhaltenen Schmerz gut (Spezifität 83%). Er hat allerdings mit 69% nur eine geringe Sensitivität. Der Test erfasst also jeden 3. Patienten mit sympathisch unterhaltenem Schmerz nicht. Die lokale Sympathikusblockade (golden standard) ist schwieriger in der Anwendung und mit einem hohen apparativen Aufwand verbunden, während der Phentolamintest sehr einfach und sicher in der Durchführung ist. Deshalb empfehlen wir aufgrund der vorliegenden Testergebnisse zur Primär-diagnostik eines sympathisch unterhaltenen Schmerzes den Phentolamintest durchzuführen und bei allen negativ getesteten Fällen eine weitere Diagnostik, z. B. mittels einer lokalen Sympathikusblockade anzuschließen.

Literatur

- Arner S (1991) Intravenous phentolamine test: diagnostic and prognostic use in reflex sympathetic dystrophy. *Pain* 46: 17–22
- Baron R (1999) Causalgia and reflex sympathetic dystrophy: does the sympathetic nervous system contribute to the generation of pain? *Muscle Nerve* 22: 678–695
- Birklein F (2000) Neurological findings in complex regional pain syndromes – analysis of 145 cases. *Acta Neurol Scand* 101: 262–269
- Campbell JN (1988) Myelinated afferents signal the hyperalgesia associated with nerve injury. *Pain* 32: 89–94
- Campbell JN (1996) Complex regional pain syndrome and the sympathetic nervous system. *Pain* 68: 89–96

- Hogan Q (1994) Success rates in producing sympathetic blockade by paratracheal injection. *Clin J Pain* 10: 139–145
- Maier C (1998) Diagnostik und Therapie des sympathisch unterhaltenen Schmerzes. *Schmerz* 12: 282
- Price DD (1983) The validation of visual analogue scales as ratio scale measures for chronic an experimental pain. *Pain* 17: 45
- Raja SN (1991) Systemic alpha-adrenergic blockade with phentolamine: A diagnostic test for sympathetically maintained pain. *Anesthesiology* 74: 691–698
- Roberts WJ (1986) A hypothesis on the physiological basis for causalgia and related pains. *Pain* 24: 297–311
- Rowbotham MC (1991) Both intravenous lidocaine and morphine reduce the pain of postherpetic neuralgia. *Neurology* 41: 1024
- Schürmann M (1999) Assessment of peripheral sympathetic nervous function for diagnosing early post-traumatic complex regional pain syndrome type I. *Pain* 80: 149–159
- Shir Y (1993) The safety of intravenous phentolamine administration in patients with neuropathic pain. *Anesth Analg* 76: 1008–1011
- Stanton-Hicks M (1995) Reflex sympathetic dystrophy: changing concepts and taxonomy. *Pain* 63: 127–133
- Stanton-Hicks M (2000) Complex regional pain syndrome (type I, RSD; type II, causalgia): controversies. *Clin J Pain* 16 [Suppl 2]: 33–40
- Thoden U (1993) Transkutane elektrische Nervenstimulation (TENS) in der Schmerzbehandlung. In: Zenz M, Jurna I (Hrsg) *Lehrbuch der Schmerztherapie*. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart, S 319
- Treede R-D (1998) Pathophysiologie und Diagnostik von sensiblen Störungen bei sympathikusabhängigen Schmerzen. *Schmerz* 12: 250–260
- Treede R-D (1992) Peripheral and central mechanisms of cutaneous hyperalgesie. *Prog Neurobiol* 38: 397
- van der Laan L (1997) Sudeck-Syndrom. Hatte Sudeck recht? *Unfallchirurg* 100: 90–99
- Veldman PHJM (1996) Multiple reflex sympathetic dystrophy. Which patients are at risk for developing a recurrence of reflex sympathetic dystrophy in the same or another limb. *Pain* 64: 463–466
- Verdugo RJ (1994) Sympathetically maintained pain. I. Phentolamine block questions the concept. *Neurology* 44: 1003–1010
- Wilson PR (1999) Complex regional pain syndrome – reflex sympathetic dystrophy. *Curr Treat Options Neurol* 1: 466–472