

Aus der Klinik für Anästhesiologie, Intensiv- und Schmerztherapie der  
Berufsgenossenschaftlichen Kliniken Bergmannsheil -Universitätsklinik-  
der Ruhr-Universität Bochum  
Direktor: Prof. Dr. med. M. Zenz

**Zur analgetischen Wirksamkeit des Bisphosphonats Ibandronat  
bei Patienten mit chronischem CRPS I**

Inaugural-Dissertation  
zur  
Erlangung des Doktorgrades der Medizin  
der  
Hohen Medizinischen Fakultät  
der Ruhr-Universität Bochum

vorgelegt von  
Sarah Friederike Geiseler  
aus Herdecke  
2004

Dekan: Prof. Dr. med G. Muhr  
Referent: Priv.-Doz. Dr. med. M. Strumpf  
Korreferent: Prof. Dr. med. C. Puchstein

Tag der mündlichen Prüfung: 19. April 2005

# Inhaltsverzeichnis

<b>VERZEICHNIS DER VERWENDETEN ABKÜRZUNGEN.....</b>	<b>V</b>
<b>1 EINLEITUNG .....</b>	<b>1</b>
1.1 Geschichte und Nomenklaturen .....	1
1.2 Definition des CRPS .....	2
1.3 Ätiopathogenese des CRPS I.....	3
1.3.1 Prinzip der positiven Schmerz-Rückkopplung (nach Blumberg).....	3
1.3.2 Neurophysiologische Entstehungshypothese (nach Baron).....	4
1.3.3 Inflammatorische Entstehungshypothese.....	5
1.3.4 Sympathikusabhängigkeit des Schmerzes.....	6
1.4 Klinik und Diagnostik des CRPS I.....	7
1.4.1 Somatosensorische Symptome und Schmerz .....	8
1.4.2 Autonome (sympathische) Symptome.....	9
1.4.3 Motorische Symptome .....	10
1.4.4 Trophische Störungen .....	11
1.4.5 Gelenk- und Knochenveränderungen .....	11
1.5 Untersuchung.....	12
1.5.1 Apparative Diagnostik.....	12
1.5.1.1 Radiologische Verfahren.....	12
1.5.1.2 Elektrophysiologische Untersuchungen.....	13
1.5.1.3 Temperaturmessung.....	13
1.6 Therapie .....	14
1.6.1 Physio- und Ergotherapie.....	16
1.6.2 Blockaden des sympathischen Nervensystems .....	16
1.6.3 Medikamentöse Therapie.....	17
1.6.4 Bisphosphonate .....	18
1.6.4.1 Chemische Struktur der Bisphosphonate .....	18
1.6.4.2 Wirkungsmechanismus der Bisphosphonate.....	19
1.6.4.3 Nebenwirkungen und Kontraindikationen der Bisphosphonate.....	20
1.6.4.4 Pharmakokinetik .....	21
1.7 Fragestellung und Zielsetzung .....	21
<b>2 PATIENTEN, MATERIAL UND METHODEN .....</b>	<b>24</b>
2.1 Patienten.....	24
2.1.1 Einschlußkriterien .....	25
2.1.2 Ausschlußkriterien .....	26
2.1.3 Abbruchkriterien.....	26
2.2 Studienaufbau und -durchführung.....	26
2.3 Material .....	27
2.4 Methoden .....	28
2.4.1 Fragebögen .....	28
2.4.1.1 Patienten-Aufnahme- und Entlassungsprotokoll .....	28
2.4.1.2 Verlaufsfragebogen.....	29
2.4.1.3 Pain Disability Index.....	29
2.4.1.4 Täglich zu beantwortender Fragebogen .....	29

---

<b>2.4.2</b>	<b>Statistische Auswertung.....</b>	<b>30</b>
2.4.2.1	Statistische Analyse der Dauerschmerzdaten.....	31
2.4.2.2	Statistische Analyse der Schmerzattackendaten.....	31
<b>3</b>	<b>ERGEBNISSE.....</b>	<b>33</b>
3.1	Vorbehandlungen.....	33
3.2	Schmerz.....	34
3.2.1	Statistische Ergebnisse zum Dauerschmerz.....	34
3.2.2	Statistische Ergebnisse zu den Schmerzattacken.....	36
3.3	Nebenwirkungen.....	38
3.3.1	Kalzium-Werte.....	39
3.3.2	Phosphor-Werte.....	39
3.4	Drop-outs.....	40
3.5	Zusammenfassung der wesentlichen Ergebnisse.....	41
<b>4</b>	<b>METHODENKRITIK.....</b>	<b>42</b>
4.1	Diagnosestellung.....	42
4.2	Patientenzahl.....	42
4.3	Nebenwirkungen.....	43
4.4	Statistische Analysen und Ergebnisse.....	44
<b>5</b>	<b>DISKUSSION.....</b>	<b>46</b>
5.1	Schmerzbeeinflussung durch Bisphosphonate beim CRPS I.....	46
5.2	Tagesverlauf der Dauerschmerzintensität.....	49
5.3	Nebenwirkungen.....	49
5.4	Mögliche Wirkungsmechanismen der Bisphosphonate beim CRPS I.....	50
5.4.1	Inflammatorische Prozesse und Bisphosphonate.....	50
5.4.2	Osteolysen und Bisphosphonate.....	51
5.4.3	Zytokine.....	52
5.5	Ausblicke.....	54
<b>6</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG.....</b>	<b>55</b>
<b>7</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS.....</b>	<b>56</b>

## Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen

CGA	clinical global assessment
CGRP	calcitonin-gene related peptide
CRPS	complex regional pain syndrome
CT	Computertomogramm
DD	Differentialdiagnose
EGF	epidermal growth factor
Gamma-GT	Gamma-Glutamyltransferase
GLOA	ganglionäre lokale Opioidanalgesie
IASP	International Association for the Study of pain
IL-1	Interleukin-1
IVRS	intravenöse regionale Sympathikolyse
KICK	Kieler CRPS Klassifikation
MRT	Magnetresonanztomogramm
NAS	numerische Analogskala
NSAR	Nicht-steroidale Antirheumatika
PDGF	platelet derived growth factor
PTH-rP	Parathyroid Hormone-related Protein
SIP	sympathetically independent pain
SMP	sympathetically maintained pain
SRD	sympathetic reflex dystrophy
TENS	transkutane elektrische Nervenstimulation
TGF	transforming growth factor
TNF	Tumor necrosis factor
VAS	visuelle Analogskala
V-ATPase	vacuolar-Adenosintriphosphatase
VRS	verbale Ratingskala

# 1 Einleitung

## 1.1 Geschichte und Nomenklaturen

Bereits 1864 beschrieb Mitchell ein Syndrom, das durch brennende Schmerzen und autonome Störungen einer Extremität gekennzeichnet war. Es trat nach peripheren Nervenläsionen bei verwundeten Soldaten auf und wurde von Mitchell wegen des typischen Brennschmerzes als *Kausalgie* (Brennschmerz) bezeichnet (KISSLING und SAGER, 1990; VAN DER LAAN und GORIS, 1997; MAIER, 1996; WASNER und BARON, 1998; WASNER et al., 2003; BARON et al., 2002 a, b; VAN DE BEEK et al., 2002; KÖCK et al., 2003).

Im Jahr 1902 wurde von Paul Sudeck ein ähnliches, zur Chronifizierung neigendes Krankheitsbild beschrieben, das ebenfalls mit Schmerzen einherging. Die Symptome entwickelten sich nach Extremitätentraumata und -entzündungen, jedoch im Gegensatz zur Kausalgie ohne größere Nervenläsion (SUDECK, 1902; VAN DE BEEK et al., 2002). Nach seinem Erstbeschreiber und in Abgrenzung zur Kausalgie wurde diese Schmerzerkrankung *Morbus Sudeck* genannt (WASNER und BARON, 1998; WASNER et al., 2003; BARON, 2002 a, b). Sudeck unterteilte den Krankheitsverlauf in drei Stadien: das akute Entzündungsstadium, das Dystrophiestadium und das Atrophiestadium (ROTHKIRCH et al., 1989; MAIER, 1996; WIPPERMANN und TSCHERNE, 1997).

1916 wies Leriche erstmals auf die Bedeutung des sympathischen Nervensystems bei der Pathophysiologie dieses Syndroms hin (VAN DER LAAN und GORIS, 1997; KÖCK et al., 2003).

1936 führte Evans den Namen *sympathische Reflexdystrophie* (SRD) ein (BARON et al., 1999; VAN DE BEEK et al., 2002). Bonica etablierte diesen Begriff in der Literatur (MAIER, 1996; WASNER und BARON, 1998; BARON, 2002 a, b).

1986 wurde die SRD von der International Association for the Study of Pain (IASP) erstmals einheitlich definiert (VAN DER LAAN und GORIS, 1997; MAIER, 1996). Inzwischen existierte eine Vielzahl von Namen für ein und dasselbe Krankheitsbild; eine Auswahl ist im Anhang A-1 einzusehen.

Die aktuelle Nomenklatur wurde 1995 von der IASP festgelegt. Es wurden die komplexen regionalen Schmerzsyndrome (complex regional pain syndrome,

CRPS) zusammengefaßt (STANTON-HICKS et al., 1995; SCHÄFER und STEIN, 1998; VAN DE BEEK et al., 2002; KÖCK et al., 2003). Das CRPS I entspricht der ehemaligen SRD und das CRPS II der früheren Kausalgie (STANTON-HICKS et al., 1995). Die aktuelle Definition basiert auf der Anamnese (traumatisches Ereignis), den Symptomen (Schmerz) und den klinischen Untersuchungsbefunden (veränderte sudomotorische Aktivität, abnormes Hautkolorit und -temperatur) (STANTON-HICKS et al., 1995; VAN DER LAAN und GORIS, 1997; BARON, 2002 a, b; WASNER et al., 2003).

Die Einteilung der Krankheitsstadien erfolgt heute anhand des Schweregrads (vgl. Kap. 1.6, Tab. 1).

Von Roberts wurde der Begriff des sympathikusabhängigen und sympathikus-unabhängigen Schmerzes (sympathetic maintained pain, SMP; sympathetic independent pain, SIP) eingeführt (MAIER und GLEIM, 1998).

Der SMP gilt heute nicht mehr als diagnostisches Kriterium, sondern als mögliches Symptom unterschiedlicher neuropathischer Schmerzerkrankungen, u.a. des CRPS I (WASNER et al., 2003; vgl. Kap. 1.3.4).

## **1.2 Definition des CRPS**

Das CRPS I und das CRPS II gehören zu den neuropathischen Schmerzsyndromen (WASNER et al., 2003).

Dem CRPS II geht eine partielle Nervenläsion voraus (WASNER et al., 2001; VAN DE BEEK et al., 2002; KÖCK et al., 2003). Die Symptome zeigen sich im Versorgungsgebiet des betroffenen peripheren Nerven (KÖCK et al., 2003).

Beim CRPS I liegt keine nachweisbare Nervenläsion vor (WASNER und BARON, 1998, WASNER et al., 2001; VAN DE BEEK et al., 2002). Die Symptome des CRPS I sind unabhängig von der Lokalisation des auslösenden Traumas distal an der betroffenen Extremität vorhanden (MAIER, 1996; MAIER und GLEIM, 1998; WASNER und BARON, 1998).

Das CRPS I entsteht als Komplikation eines Traumas oder Bagateltraumas einer Extremität (OYEN et al., 1993; MAIER, 1996; WASNER und BARON, 1998; KÖCK et al., 2003). Als weitere mögliche Auslöser gelten zentrale und vaskuläre Ereig-

nisse oder Überlastung. Immobilisation gilt ebenfalls als mögliches auslösendes Moment, differentialdiagnostisch ist die Immobilisationsatrophie abzugrenzen (OYEN et al., 1993; BLUMBERG, 1993; MAIER, 1996; WASNER und BARON, 1998; WASNER et al., 2001; WASNER et al., 2003; BARON et al., 2002 b).

Anamnestisch findet ein Symptomwechsel statt (ZENZ, 1995), der früher als *Schmerzwechsel* bezeichnet wurde (BLUMBERG, 1993; vgl. Kap. 1.4).

Das Ausmaß und die Dauer des CRPS I stehen in keinem Zusammenhang zu der Schwere des auslösenden Ereignisses (SUDECK, 1902; WASNER et al., 2001; KÖCK et al., 2003). Es kann zu einem kompletten Funktionsausfall der gesamten Extremität kommen (WASNER et al., 2003).

Kardinalsymptom ist der diffuse Tiefenschmerz, der sich unter orthostatischen Bedingungen verstärkt (MAIER, 1996). Klinische Merkmale des CRPS I sind definitionsgemäß ein Ödem, eine abnorme Hautdurchblutung und eine veränderte sudomotorische Aktivität. In ihrer Ausprägung sind die klinischen Zeichen variabel (STANTON-HICKS et al., 1995; MAIER, 1996; BECK, 1998; WASNER et al., 2001; BARON et al., 2002 a; KÖCK et al., 2003).

### **1.3 Ätiopathogenese des CRPS I**

In den vergangenen Jahren kam es zum Umdenken in der Ursachenforschung des CRPS I: Der von Blumberg postulierte *Circulus viciosus* wurde ohne echten Gegenbeweis von der Theorie der *zentralen Sensibilisierung* Barons et al. abgelöst. Im folgenden sind die unterschiedlichen Theorien der möglichen Pathogenesen dargestellt.

#### **1.3.1 Prinzip der positiven Schmerz-Rückkopplung (nach Blumberg)**

Durch Erregung von Nozizeptoren im Rahmen des primären Schmerzereignisses kommt es unter bestimmten Bedingungen zu einer Störung des sympathischen Nervensystems. Ein abnormes Reflexverhalten der sympathischen Vasokonstriktorneurone führt zu einer distalen Mikrozirkulationsstörung, die eine generalisierte Schwellung der betroffenen Extremität und eine Temperaturveränderung zur Folge

hat. Das entstehende Ödem betrifft außer den Weichteilen auch den Knochen, so daß es zu einem erhöhten Knocheninnendruck kommt, der als tiefer, diffuser Schmerz wahrgenommen wird, der sich bei Orthostase verstärkt. Diese neuartig entstandenen Schmerzen (*Schmerzwechsel*) unterhalten reflektorisch die abnorme sympathische Innervation im Sinne einer positiven Rückkopplung (KISSLING und SAGER, 1990; BLUMBERG, 1993).

### **1.3.2 Neurophysiologische Entstehungshypothese (nach Baron)**

Nozizeptive Afferenzen entwickeln nach dem initialen Schmerzereignis eine pathologische Spontanaktivität oder antworten verstärkt auf mechanische, thermische und chemische Reize (BARON et al., 2002 a, b; WASNER et al., 2003).

Infolge der gestörten Afferenzen in der Peripherie kann es zu pathologischen Kopplungen mit noradrenergen sympathischen und sudomotorischen Systemen oder anderen Afferenzen kommen (KISSLING und SAGER, 1990; ELAM, 1998; BARON et al., 2002 a, b; WASNER et al., 2003; KÖCK et al., 2003). Diese pathologischen Kopplungen können am Effektororgan, an den Neuronen selbst (v.a. bei Neuomen und CRPS II), auf Höhe des Rückenmarks und in supraspinalen Zentren stattfinden (KÖCK et al., 2003). Die Fehlverschaltungen finden beim CRPS I in der Regel auf Rückenmarksebene oder supraspinal statt und werden deshalb als *zentrale Sensibilisierung* bezeichnet. Sie haben hemisphärenbezogene Generalisierungstendenz (MICHAELIS und JÄNIG, 1998; ROMMEL et al., 1999; BARON, 2002 a, b). Als Folge der zentralen Umorganisation verändert sich das typische Reflexverhalten und die physiologische Spontanaktivität der fehlgeschalteten Neurone (ELAM, 1998; BARON, 2002 a, b).

Typisch für den sympathisch unterhaltenen Schmerz beim CRPS I ist eine afferent-sympathische Kopplung (MICHAELIS und JÄNIG, 1998). Katecholamine (v.a. Noradrenalin) spielen auf der Transmitterebene wahrscheinlich eine wichtige Rolle (SCHÄFER und STEIN, 1998).

Klinisch imponieren die oben beschriebenen Fehlverschaltungen, Umorganisationen und die veränderten Entladungsmuster der Neurone als Durchblutungsstörungen, trophische Störungen, veränderte Schweißproduktion, Paresen und als Tremor. Der Spontanschmerz, die Hyperalgesie und Allodynie (evozierte Schmer-

zen) sind einerseits durch pathologisch veränderte Afferenzen zu erklären, andererseits durch Fehlverschaltungen im Sinne der *zentralen Sensibilisierung* (BARON et al., 2002 a, b).

Der therapeutische Erfolg durch Sympathikusblockaden beim CRPS I ist durch Fehlverschaltungen von pathologischen Afferenzen mit dem rein efferenten sympathischen System zu erklären (WASNER und BARON, 1998; MAIER und GLEIM, 1998). Eine fehlende therapeutische Wirksamkeit von Sympathikusblockaden schließt Fehlverschaltungen mit anderen Fasern als den sympathischen nicht aus.

### **1.3.3 Inflammatorische Entstehungshypothese**

Die bereits von Sudeck vertretene Hypothese der Inflammation im Rahmen des CRPS I basiert auf dem Auftreten der klassischen Entzündungszeichen: Rubor, Calor, Dolor, Tumor, Functio laesa (OYEN et al., 1993; VELDMAN et al., 1993; BARON et al., 2002 a, b; WEBER et al., 2002; WASNER et al., 2003).

Während vieler Jahre wurde die Theorie eines entzündlich bedingten Ursprungs des CRPS I von den meisten Autoren abgelehnt entzündliche Komponenten der Erkrankung werden sogar als unwahrscheinlich deklariert (BARON et al., 2002 a, b).

Gerade in neuerer Zeit gibt es fundierte Hinweise auf entzündliche bzw. autoimmunologische Geschehen beim CRPS I (VELDMAN et al., 1993; MAIER und GLEIM, 1998).

Außer den oben genannten klassischen Entzündungszeichen sind eine Vielzahl von Symptomen, die für das CRPS I typisch sind, hinweisend auf einen entzündlichen Prozeß. Spezifische, aber wahrscheinlich nicht ausschließlich inflammatorisch bedingte Symptome des CRPS I sind die Erhöhung der Extremitätentemperatur im akuten Stadium der Erkrankung, die Schmerzen, das akute Ödem, die Vasodilatation, eine vermehrte Plasmaextravasation, eine erhöhte Kapillarpermeabilität, eine Infiltration neutrophiler Granulozyten und Hypervaskularisation der Synovia in den angrenzenden Gelenken mit Zunahme der Gelenkflüssigkeit und die Wirksamkeit von Kortikoiden im Akutstadium (OYEN et al., 1993; VELDMAN et al., 1993; BARON et al., 1999; WASNER et al., 2003).

Als spezifische Entzündungsmarker lassen sich beim akuten CRPS eine Erhöhung des calcitonin-gene related peptide (CGRP), des Interleukin-6, des Tumornekrosefaktors und der Substanz P im Serum nachweisen (WASNER et al., 2003).

Aktuell geht man von einer lokalen neurogenen Entzündung beim CRPS I aus (OYEN et al., 1993; KÖCK et al., 2003).

Eine Reihe von Autoren postulieren eine Induktion des CRPS I durch eine überschießende regionale Entzündungsreaktion als inadäquate Antwort auf ein leichtes Trauma (VELDMAN et al., 1993; KÖCK et al., 2003). Im Rahmen dieser Entzündungsreaktionen kann es zur Freisetzung von Substanzen (z.B. Bradykinin) kommen, die zu einer direkten Ausschüttung von Transmittern an sympathischen Synapsen führen kann (MICHAELIS und JÄNIG, 1998; BARON et al., 1999).

Daher steht die Theorie einer inflammatorischen Entstehung des CRPS I keinesfalls im Widerspruch zu der neurophysiologischen Entstehungshypothese (vgl. Kap. 1.3.2), sondern kann als Teil dieser verstanden werden (OYEN et al., 1993).

### **1.3.4 Sympathikusabhängigkeit des Schmerzes**

Lange Zeit ging man beim CRPS I von einem zwingenden Zusammenhang zwischen dem sympathischen Nervensystem und Schmerz aus. Die Sympathikusblockade galt während dieser Zeit als Diagnostikum (VON STEINERT und HAHN, 1996; BARTL und FRISCH, 2001).

Heute sieht man den sympathikusabhängigen Schmerz (*sympathetically maintained pain* (SMP)) als Symptom, das im Rahmen unterschiedlicher neuropathischer Schmerzen auftreten kann (MAIER und GLEIM, 1998; WASNER und BARON, 1998; WASNER et al., 2003; SCHÄFER und STEIN, 1998; KÖCK et al., 2003). Beispielsweise kann ein SMP außer beim CRPS I auch im Rahmen des CRPS II, des Herpes Zoster, des Phantomschmerzes, bei metabolisch bedingten Neuropathien und bei Neuralgien auftreten (MAIER und GLEIM, 1998; WASNER und BARON, 1998; KÖCK et al., 2003). Jede dieser Erkrankungen kann sich sympathikusabhängig oder sympathikusunabhängig zeigen.

Definitionsgemäß läßt sich der SMP durch Sympathikusblockaden beeinflussen und der SIP (*sympathetically independent pain*) nicht (MAIER und GLEIM, 1998; BARON und JÄNIG, 1998; KÖCK et al., 2003). Die Sympathikusabhängigkeit

eines Schmerzes ist ausschließlich durch selektive Sympathikusblockaden des Grenzstrangs zu diagnostizieren (STANTON-HICKS et al., 1995; MAIER und GLEIM, 1998; BARON und JÄNIG, 1998; BARON et al., 2002 a, b; WASNER et al., 2003).

In der Akutphase der genannten Erkrankungen ist der SMP viel häufiger als der primär auftretende SIP (MAIER und GLEIM, 1998). Beim CRPS I liegt die geschätzte Häufigkeit des SMP im akuten Stadium bei 80% (MAIER und GLEIM, 1998).

Im Verlauf einer Erkrankung kann ein SMP in einen SIP übergehen, seltener ein SIP in einen SMP (WASNER und BARON, 1998; MAIER und GLEIM, 1998; SCHÄFER und STEIN, 1998).

Darüber hinaus kann der SMP-Anteil am Gesamtschmerz erheblich und in jeder Phase der Erkrankung variieren (MAIER und GLEIM, 1998). Das heißt, daß der SMP und der SIP interindividuell und intraindividuell im zeitlichen Verlauf der Erkrankung variieren kann (WASNER und BARON, 1998; MAIER und GLEIM, 1998; SCHÄFER und STEIN, 1998).

Der exakte pathophysiologische Zusammenhang zwischen Sympathikusaktivität und SMP ist noch Gegenstand von Untersuchungen (ELAM, 1998).

## **1.4 Klinik und Diagnostik des CRPS I**

Das klinische Bild des CRPS I ist klassischerweise durch die typische Trias autonomer (sympathischer), sensorischer (Spontanschmerz und evozierte Schmerzen) und motorischer Störungen sowie durch Veränderungen an den distalen Gelenken charakterisiert (BLUMBERG, 1993; WASNER und BARON, 1998; WASNER et al., 2003; BARON, 2002 a, b; KÖCK et al., 2003).

Die Diagnose wird klinisch gestellt und stützt sich in erster Linie auf die Anamnese und den körperlichen Untersuchungsbefund (WASNER et al., 2001; PEREZ et al., 2002; KÖCK et al., 2003) (vgl. Kap. 1.5). Apparative Diagnostik (vgl. Kap. 1.5.1) kann wegweisend sein, hat aber ohne den klinischen Untersuchungsbefund keine Wertigkeit.

Das Ausmaß der durch das CRPS I entstandenen Beeinträchtigung steht in krassem Mißverhältnis zum Schweregrad des auslösenden Ereignisses (WASNER und BARON, 1998; BARTL und FRISCH, 2001; KÖCK et al., 2003).

Definitionsgemäß muß der Symptomatik des CRPS I ein Trauma vorausgegangen sein (BECK, 1998; BARON et al., 2002 a, b), dies ist in seltenen Fällen nicht erinnerlich (BLUMBERG, 1993; BARON et al., 2002 a, b; KÖCK et al., 2003).

Das CRPS I entwickelt sich häufig innerhalb von Stunden bis Tagen (MAIER, 1996). Spontanverläufe werden beobachtet, die Angaben zur Häufigkeit der Spontanremissionen sind widersprüchlich (ZYLUK, 1998; WASNER et al., 2003; KÖCK et al., 2003, vgl. Kap. 5.1)

Von einer zunehmenden Wahrscheinlichkeit einer Chronifizierung geht man aus, wenn die Erkrankung länger als sechs Monate besteht. Bis dahin spricht man vom akuten Stadium (WASNER et al., 2003).

Anamnestisch kommt es zu einer Veränderung des Schmerzcharakters und meistens auch der Schmerzlokalisierung (Symptomwechsel) (ZENZ, 1995):

Der Schmerz wird nicht mehr im traumatisierten Bereich angegeben, sondern als tiefer, diffuser Brennschmerz in der gesamten distalen Extremität (WASNER et al., 2003).

Per definitionem liegen der regionale Schmerz, sensorische Störungen, Veränderung der Hautfarbe, abnorme sudomotorische Aktivität oder ein Ödem vor. Zeitweise zeigen die Patienten inflammatorische Symptome an der betroffenen Extremität (WASNER et al., 2003).

#### **1.4.1 Somatosensorische Symptome und Schmerz**

Typisch sind der spontane Brennschmerz und die evozierten Schmerzen (*Plus-Symptomatik*) (MAIER und SENNE, 1998; WASNER und BARON, 1998; WASNER et al., 2003).

Der spontane Schmerz kann ständig vorhanden sein und wird von den meisten Patienten als brennend oder bohrend angegeben (WASNER und BARON, 1998; BARON et al., 1999; BARON et al., 2002 a, b; KÖCK et al., 2003). Lokalisiert wird er meist diffus und tief in der distalen Extremität (BARON et al., 1999; KÖCK et al.,

2003). Durch körperliche Belastung oder das Herabhängen der betroffenen Extremität wird er verstärkt (WASNER und BARON, 1998; WASNER et al., 2003; BARON et al., 1999; BARON et al., 2002 a, b; KÖCK et al., 2003).

Die evozierten Schmerzen äußern sich als thermische, taktile und mechanische Allodynie (MAIER und GLEIM, 1998; KÖCK et al., 2003), Hyperalgesie oder Dysästhesie (WASNER und BARON, 1998).

Pathognomonisch für die frühe Phase ist eine tiefe Allodynie, beispielsweise auslösbar durch Druck auf die kleinen Fingergelenke (MAIER, 1996; WASNER und BARON, 1998; WASNER et al., 2003; BARON et al., 1999, BARON et al., 2002 a). Bewegungen der distalen Extremität werden ebenfalls als schmerzhaft empfunden (WASNER und BARON, 1998; WASNER et al., 2003).

Zusätzlich können Defizite aller sensiblen Qualitäten auftreten (*Minus-Symptomatik*) (MAIER und GLEIM, 1998; WASNER et al., 2003).

#### **1.4.2 Autonome (sympathische) Symptome**

Als autonome Störungen gelten: eine Störung der Mikrozirkulation, der Sudomotorik und ödematöse Schwellungen (BARON et al., 1999; WASNER et al., 2003).

Durch einen häufig zu beobachtenden positiven Effekt von Sympathikusblockaden auf die autonomen Symptome kommt man zu der Annahme, daß diese Symptome auf eine abnorme sympathische Aktivität zurückzuführen sind (ELAM, 1998; WASNER et al., 2003).

Neue Ergebnisse deuten darauf hin, daß die autonomen Symptome Folge einer zentralen (Thermoregulations-) Störung sind, die sich nicht nur auf Rückenmarksebene, sondern im Gehirn abspielt (BIRKLEIN et al., 1999; WASNER et al., 1998; WEBER et al., 2002).

Die Mikrozirkulationsstörung bzw. eine vasomotorische Instabilität imponiert durch eine abnorme Hautdurchblutung (MAIER, 1996; WASNER et al., 2003). Dadurch unterscheidet sich die Hauttemperatur der betroffenen distalen Extremität in den meisten Fällen um mindestens zwei Grad Celsius von der gesunden (MAIER, 1996; WASNER und BARON, 1998; ELAM, 1998; KÖCK et al., 2003). In der Akutphase ist die betroffene Extremität meist die wärmere, dieses Verhältnis kann

sich im Verlauf umkehren (MAIER, 1996; WASNER und BARON, 1998; WASNER et al., 2001; WASNER et al., 2003; BARON et al., 2002 a, b).

Ebenfalls durch eine veränderte Hautdurchblutung kommt es zu einer Differenz der Hautfarbe zwischen betroffener und gesunder Extremität. In den meisten Fällen ist die betroffene Extremität in der frühen Phase hyperäm und dadurch livider, später stellt sie sich meist als blasser dar (VON STEINERT und HAHN, 1996; WASNER und BARON, 1998).

Die sudomotorische Störung äußert sich in den meisten Fällen als vermehrte Schweißproduktion (MAIER, 1996; WASNER und BARON, 1998; ELAM, 1998; WEBER et al., 2002; KÖCK et al., 2003). Dies gilt in Kombination mit der veränderten Hautdurchblutung als Zeichen einer gestörten zentralen Thermoregulation (MAIER und GLEIM, 1998; BARON et al., 1999; WEBER et al., 2002; WASNER et al., 2003).

Ödeme der betroffenen Extremität treten bevorzugt in der Frühphase auf und zeigen meist eine dorsale Ausprägung (MAIER, 1996; WASNER und BARON, 1998). Sie sind abhängig von orthostatischen Bedingungen (WASNER und BARON, 1998; WASNER et al., 2003; KÖCK et al., 2003).

### **1.4.3 Motorische Symptome**

Motorisch liegt in den meisten Fällen eine aktive und passive Funktionseinschränkung vor (BARON et al., 2002 a, b; KÖCK et al., 2003).

Bei einer großen Zahl der Patienten besteht eine peripher ausgeprägte Einschränkung der willkürlichen Kraft in der betroffenen Extremität (KÖCK et al., 2003). In erster Linie sind komplexe Bewegungsabläufe und die Feinmotorik eingeschränkt (MAIER, 1996; WASNER und BARON, 1998; WASNER et al., 2003; BARON et al., 2002 a, b). Im Extremfall kann es zu Paresen der Extremität kommen (WASNER et al., 2003; KÖCK et al., 2003).

Ein Halte- oder Aktionstremor kommen bei über der Hälfte der Patienten mit Befall der oberen Extremität im Sinne eines zentralnervös verstärkten, physiologischen Tremors vor (MAIER und GLEIM, 1998; WASNER und BARON, 1998; WASNER et al., 2003; BARON et al., 2002 a, b), eine Dystonie zeigt sich selten (BARON et al., 2002 a, b; WASNER et al., 2003; KÖCK et al., 2003).

Motorische Symptome treten beim CRPS I zwar häufig auf, gehören aber nach der Definition der IASP nicht zu den diagnostischen Kriterien (BECK, 1998).

#### **1.4.4 Trophische Störungen**

Bei weniger als der Hälfte der Patienten kommt es im fortgeschrittenen Stadium des CRPS I zu trophischen Störungen der Haut und der Hautanhangsgebilde (SUDECK, 1902; WASNER und BARON, 1998; BARON et al., 1999, 2002 a, b; KÖCK et al., 2003).

Beschrieben werden ein gestörtes Nagel- und Haarwachstum, Fibrosierungen, Hyperkeratosen und Hautatrophien (MAIER, 1996; WASNER und BARON, 1998, WASNER et al., 2003; BARON et al., 2002 a, b; KÖCK et al., 2003). Klinisch kann sich die typische „Glanz-“ oder „Wachshaut“ zeigen (KÖCK et al., 2003).

#### **1.4.5 Gelenk- und Knochenveränderungen**

Bereits in der Frühphase des CRPS I sind szintigraphisch periartikuläre Veränderungen des Knochenstoffwechsels unklarer Genese nachzuweisen (KÖCK et al., 2003).

Mögliche Ursachen sind einerseits ossäre Ödeme, die zeitgleich mit den Weichteilödemen der betroffenen Extremität einhergehen (BLUMBERG, 1993), denkbar ist andererseits auch ein verstärkter Knochenumbau durch eine erhöhte Osteoklasten- und Osteoblastenaktivität.

Radiologisch können nach Wochen bis Monaten gelenknahe, fleckige Knochenentkalkungen, typischerweise an den distalen Gelenken nachgewiesen werden (KISSLING und SAGER, 1990; VON STEINERT und HAHN, 1996; WASNER und BARON, 1998; BARON et al., 2002 a, b; KÖCK et al., 2003).

Im Verlauf der Erkrankung kommt es zu Sehnenverkürzungen und Muskelatrophien (WASNER und BARON, 1998). Klinisch zeigt sich beim Befall der oberen Extremität die sogenannte „Affenhand“ als charakteristisches Kontrakturmuster des CRPS I. Sie ist gekennzeichnet durch Beugekontrakturen im Handgelenk, überstreckte Fingergrundgelenke und Streckdefizite der Fingermittelgelenke (MAIER, 1996; BARON et al., 2002 a, b).

## 1.5 Untersuchung

Wesentlicher Bestandteil der Untersuchung ist die Anamnese. Sie muß das initiale Trauma, den Zeitverlauf, die Lokalisation bzw. die Ausbreitung und den Charakter des Schmerzes erfassen.

Bei der körperlichen Untersuchung sollte das Augenmerk auf die typische Trias des CRPS I - sensible, autonome und motorische Symptome - gerichtet sein.

Autonome Symptome können anhand von Ödemen, Hidrosis, trophischen Störungen und durch Messung der Hauttemperatur im Vergleich zur Gegenseite nachgewiesen werden.

Die Untersuchung der Motorik sollte die Überprüfung der passiven Beweglichkeit und der Kraft miteinbeziehen.

Eine ausführliche neurologische Untersuchung gehört selbstverständlich zur allgemeinen körperlichen Untersuchung bei jedem Verdacht auf CRPS I (WASNER et al., 2003).

### 1.5.1 Apparative Diagnostik

Technische Zusatzuntersuchungen können wegweisend und bei der Einschätzung des Stadiums hilfreich sein, ersetzen aber im Rahmen der CRPS I-Diagnostik nicht die körperliche Untersuchung und Anamnese. Im folgenden sind die wichtigsten genannt.

#### 1.5.1.1 Radiologische Verfahren

Durch die *Drei-Phasen-Skelett-Szintigraphie* kann im akuten und subakuten Krankheitsstadium des CRPS I eine Überaktivität des Knochenstoffwechsels in der erkrankten Extremität nachgewiesen werden (MAIER, 1996; WASNER und BARON, 1998; BARON et al., 1999; WASNER et al., 2002 a, b, 2000). Die Aussagen über Spezifität und Sensitivität dieser Untersuchung differieren stark (KISSLING und SAGER, 1990; MAIER, 1996; WASNER und BARON, 1998; BARON et al., 1999).

Die Drei-Phasen-Skelett-Szintigraphie kann einen differentialdiagnostischen Hinweis liefern, ob es sich um einen komplikationslosen Heilungsprozeß einer Fraktur oder ein CRPS I handelt, häufig sind die Befunde jedoch nicht eindeutig (SCHURAWITZKI et al., 1988; WASNER et al., 2003).

Im *Nativröntgen* lassen sich im fortgeschrittenen Stadium unspezifische, aber pathognomonische periartikuläre, herdförmige Demineralisationen an der distalen betroffenen Extremität nachweisen (MAIER, 1996; WASNER et al., 2003; KÖCK et al., 2003). Sie sind in vielen Fällen nicht eindeutig von der Immobilisationsosteoporose abzugrenzen.

Das *CT* bietet keinen wesentlichen Vorteil im Vergleich zum Nativröntgen (LINDECKEN et al., 1987).

Das *MRT* konnte sich im allgemeinen, in erster Linie wegen mangelnder Spezifität, nicht zur Verbesserung der Diagnostik bei CRPS I durchsetzen (SCHURAWITZKI et al., 1988; MAIER, 1996; WASNER und BARON, 1998; KÖCK et al., 2003).

### **1.5.1.2 Elektrophysiologische Untersuchungen**

Die konventionellen elektrophysiologischen Untersuchungen, wie die Messung der Nervenleitgeschwindigkeit oder evozierter Potentiale, zeigen beim CRPS I Normalbefunde (SUDECK, 1902; BARON, 2002 b; WASNER und BARON, 1998).

Sie dienen im Rahmen der CRPS I-Diagnostik dem differentialdiagnostischen Ausschluß von Nervenläsionen (WASNER et al., 2003).

### **1.5.1.3 Temperaturmessung**

Um die Temperaturdifferenz zwischen der betroffenen und der gesunden Extremität zu untersuchen, haben sich unterschiedliche Methoden, wie z.B. die Infrarotthermometrie (PEREZ et al., 2002) und die -thermographie, etabliert (KISSLING und SAGER, 1990; WASNER et al., 2003).

Eine Temperaturdifferenz von 2,2°C hat zwar eine Spezifität von 93% für das CRPS I, zeigt aber bei Raumtemperatur nur eine Sensitivität von 32% (WASNER et al., 2003).

Die Thermographie hat erst nach zweistündiger Akklimatisierung eine verwertbare Aussagekraft (KÖCK et al., 2003).

Dennoch ist es möglich, durch eindeutige Temperaturdifferenz der Extremitäten, gemessen unter streng standardisierten Bedingungen, ein CRPS I von Extremitätenschmerzen anderen Ursprungs abzugrenzen (WASNER et al., 2001).

## 1.6 Therapie

Eine frühe Diagnosestellung mit sofortiger therapeutischer interdisziplinärer Konsequenz verbessert den Therapieerfolg und reduziert die Häufigkeit der Chronifizierung (SCHURAWITZKI et al., 1988; ROTHKIRCH et al., 1989; MAIER, 1996; BECK, 1998; BARON, 1998; WEBER et al., 2002; WASNER et al., 2003; KÖCK et al., 2003).

Wichtigste Therapieziele sind die Schmerzfreiheit und eine Wiederherstellung der Extremitätenfunktion (ROTHKIRCH et al., 1989; MAIER, 1996; WEBER et al., 2002; WASNER et al., 2003; KÖCK et al., 2003).

Im Zusammenhang mit verschiedenen Therapieoptionen wurden im Laufe der Zeit unterschiedliche Einteilungen festgelegt.

Alte Einteilungen orientieren sich am zeitlichen Verlauf der Erkrankung, die aktuelle berücksichtigt den Schweregrad des Schmerzes (Stadium 0-3, siehe Tab. 1) (MAIER und GLEIM, 1998; BARON, 2002 a, b; WASNER et al., 2003; KÖCK et al., 2003).

**Tab. 1:** Kieler CRPS Klassifikation (KICK), ein therapierelevanter Schweregrad-Score (severity-score) beim CRPS (nach MAIER und GLEIM, 1998; BARON et al., 2002 a, b; WASNER et al., 2003; KÖCK et al., 2003).

Schmerzstadium (Pain)	Definition	Therapeutische Relevanz
P0	kein Ruheschmerz und kein Schmerz bei adäquater Belastung	ipsilaterale Physio- und Ergotherapie
P1	kein Ruheschmerz, aber Schmerz bei Bewegung oder geringer Belastung	Physio- und Ergotherapie bis zur Schmerzschwelle Schmerztherapie: Kortikoide Sympathikusblockaden nur bei Verbesserung der Mobilität/Funktion
P2	Ruheschmerz mit ausreichender Linderung bei Hochlagerung oder Belastungsreduktion	Schmerztherapie vorrangig (Lagerung, Analgetika, ggf. Sympathikusblockaden)
P3	Ruheschmerz ohne Linderung durch Hochlagerung oder Belastungsreduktion	Schmerztherapie vorrangig (u.a. frühzeitig Sympathikusblockaden)

Klinisch hat sich gezeigt, daß kein einheitlich standardisiertes Therapieschema zu entwickeln ist; die Therapie muß individuell auf die aktuelle Ausprägung der Symptome abgestimmt sein (VON LINDECKEN et al., 1987; ROTHKIRCH et al., 1989; KISSLING und SAGER, 1990; VON SCHIMMERL et al., 1991; MAIER, 1998; WASNER et al., 2003). Eine zu frühe Steigerung der Therapie bzw. eine schmerzhafteste Therapie provoziert eine Chronifizierung und kann die Symptomatik verschlimmern oder wieder aktivieren (BLUMBERG, 1993; BARON et al., 2002 a, b). Physikalische Therapien sind demzufolge in den meisten Fällen nur in Kombination mit analgetischen Maßnahmen durchzuführen (BARON et al., 2002 a, b; WASNER et al., 2003).

### 1.6.1 Physio- und Ergotherapie

Die frühzeitige physikalische Therapie bildet eine wichtige Grundlage der Behandlung des CRPS I (SUDECK, 1902; SCHURAWITZKI et al., 1988; MAIER, 1998; WASNER et al., 2003; KÖCK et al., 2003).

Aktive und passive Maßnahmen im Rahmen der Ergotherapie dürfen ausschließlich innerhalb der Schmerzgrenzen erfolgen, da es anderenfalls zu einer Verschlechterung des Krankheitsbildes kommen kann (ROTHKIRCH et al., 1989; KISSLING und SAGER, 1990; ZENZ, 1995; WEBER et al., 2002; WASNER et al., 2003; KÖCK et al., 2003). Im akuten Stadium kann es sogar indiziert sein, die betroffene Extremität zu schienen, analgetisch zu behandeln und die Gegenseite zu beüben (WASNER et al., 2003).

Zur Behandlung des Ödems können gute Erfolge durch Lymphdrainage erzielt werden (WEBER et al., 2002; KÖCK et al., 2003).

### 1.6.2 Blockaden des sympathischen Nervensystems

Sympathikusblockaden stellen heute eine Therapieoption dar, sie dienen nicht mehr der Diagnostik des CRPS I (vgl. Kap. 1.3.4).

Blockaden von sympathischen Leitungsstrukturen sind nur bei CRPS I mit SMP analgetisch wirksam (WEBER et al., 2002). Außer einer Schmerzreduktion können auch andere Symptome wie z.B. das Ödem durch Sympathikusblockaden positiv beeinflusst werden (WASNER und BARON, 1998).

Durchgesetzt hat sich die Sympathikolyse mittels *Grenzstrangblockaden* durch Lokalanästhetika (LINDECKEN et al., 1987; MAIER, 1996; MAIER und GLEIM, 1998; BECK, 1998; WASNER et al., 2003).

Bei guter Wirksamkeit kann eine kontinuierliche Applikation über einen Katheter erwogen werden (MAIER, 1996).

Im Einzelfall kann eine *Sympathektomie* indiziert sein (MAIER, 1996; MAIER und GLEIM, 1998; WASNER et al., 2003; KÖCK et al., 2003).

Eine ebenso wirksame, aber risikoärmere Methode ist die *ganglionäre lokale Opioidapplikation* (GLOA). Bei einer Fehlinjektion würde nicht wie durch Lokal-

anästhetika eine akute respiratorische Insuffizienz drohen (MAIER, 1996; MAIER und GLEIM, 1998; WASNER et al., 2003; KÖCK et al., 2003).

Die Wirksamkeit und damit die Indikation zur *intravenösen regionalen Sympathikolyse* (IVRS) mit Guanethidin respektive Reserpin sind umstritten (LINDECKEN et al., 1987; ZENZ, 1995; BECK, 1998; MAIER, 1998; WASNER et al., 2003).

### 1.6.3 Medikamentöse Therapie

Zur Behandlung des CRPS I ist im Laufe der Zeit eine große Zahl an Medikamenten untersucht worden (MAIER, 1996).

Grundsätzlich hat sich der Einsatz von Analgetika nach dem WHO-Stufenschema bewährt (KÖCK et al., 2003).

Es folgt ein Überblick über die wesentlichen medikamentösen Therapieoptionen:

- Die analgetische Wirkung von *nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR)* für das CRPS I ist bisher noch nicht in kontrollierten Studien nachgewiesen worden, ein Therapieversuch scheint bei akutem Schmerz dennoch gerechtfertigt (MAIER, 1996; BARON et al., 2002 a; WASNER et al., 2003; KÖCK et al., 2003).
- Die Wirksamkeit von *Opioiden* gilt bei neuropathischen Schmerzen als gesichert (BARON et al., 2002 a; WASNER et al., 2003). Ihre Verordnung ist v.a. in der akuten Phase sinnvoll (MAIER, 1996; WEBER et al., 2002; KÖCK et al., 2003).
- *Glucocortikoide* reduzieren in hoher Dosierung nachgewiesenermaßen die Entzündungssymptome im akuten Stadium des CRPS I (LINDECKEN et al., 1987; MAIER, 1996; BARON et al., 2002 a; WASNER et al., 2003; KÖCK et al., 2003) und wirken der Entwicklung neuropathischer Schmerzen entgegen (WEBER et al., 2002).
- Trizyklische *Antidepressiva*, z.B. Noradrenalin- und Serotoninwiederaufnahmehemmer zeigen in einer subantidepressiven Dosierung einen analgetischen Effekt bei neuropathischen Schmerzen (BARON et al., 2002 a; WEBER et al., 2002; WASNER et al., 2003; KÖCK et al., 2003). Die Wirkung setzt nach einigen Tagen bis Wochen nach Therapiebeginn ein (BARON et al., 2002 a;

WASNER et al., 2003). Eine Kombinationstherapie mit primären Analgetika scheint sinnvoll (MAIER, 1996; WASNER et al., 2003). Das ursprüngliche Wirkungsspektrum dieser Medikamentengruppe, d.h. die verbessernde Wirkung auf Schlaf und Stimmung, hat einen als allgemein positiv anzusehenden Effekt bei Schmerzpatienten (KÖCK et al., 2003).

- *Kalzitinin* zeigt einen nachgewiesenen, aber geringen Effekt auf den Spontanschmerz (LINDECKEN et al., 1987; GOBELET et al., 1992; MAIER, 1996, MAIER und SENNE, 2002; WASNER et al., 2003; KÖCK et al., 2003) und kann der Demineralisierung des Knochens entgegenwirken (WEBER et al., 2002; KÖCK et al., 2003).

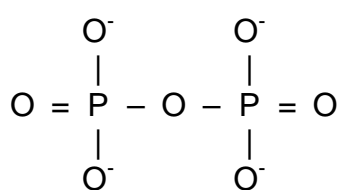
### 1.6.4 Bisphosphonate

Die Therapie des CRPS I mit Bisphosphonaten ist zentrales Thema dieser Arbeit. Aus diesem Grund wird diese Substanzgruppe im folgenden ausführlich dargestellt.

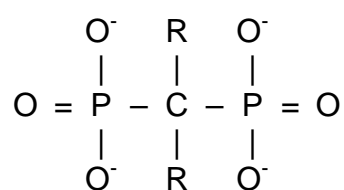
In aktuellen Übersichtsartikeln werden Bisphosphonate als Therapieoption beim CRPS I erwähnt (WEBER et al., 2002; WASNER et al., 2003).

#### 1.6.4.1 Chemische Struktur der Bisphosphonate

Bisphosphonate sind eine Gruppe von Präparaten, deren chemisches Grundgerüst dem des Pyrophosphats ähnelt. Die chemisch und enzymatisch leicht zu spaltende Sauerstoffbrücke des Pyrophosphats wurde durch eine stabile Kohlenstoffbrücke ersetzt (REGINSTER, 1995; DEVOGELAER et al., 1996; FLEISCH, 1997; ORR-WALKER et al., 1997; RAUE, 1999).



Pyrophosphat



Bisphosphonat

Die Strukturunterschiede der verschiedenen Bisphosphonate betreffen ausschließlich die Seitenketten (R). Dadurch unterscheiden sie sich in ihrer Potenz, ihrer biologischen Eigenschaft, Aktivität, Pharmakokinetik und Toxizität (DEVOGELAER et al., 1996; FLEISCH, 1997; WEGENER und ADAMEK, 1995).

Als Indikationen für Bisphosphonate gelten Erkrankungen mit erhöhtem lokalen oder generalisierten Knochendichteverlust bzw. Erkrankungen mit erhöhtem Knochenumbau (REGINSTER et al., 1989).

#### **1.6.4.2 Wirkungsmechanismus der Bisphosphonate**

Die chemiko-physikalischen Effekte der Bisphosphonate sind weitgehend bekannt. Sie binden, wie das Pyrophosphat, an Kalziumphosphatkristalle, hemmen ihre Bildung und Aggregation und verzögern ihre Auflösung. Durch ihre starke Affinität zu Kalziumphosphat binden Bisphosphonate an Hydroxylapatitkristalle in der Knochenmatrix. Zonen mit erhöhtem Knochenumbau zeigen eine besonders hohe Affinität zu Bisphosphonaten und begünstigen ihre Akkumulation (ADAMI et al., 1994; FLEISCH, 1997).

Sowohl in vitro als auch in vivo haben sich Bisphosphonate als starke Knochenresorptionshemmer erwiesen (ADAMI et al., 1994; ADAMI, 1997; REGINSTER, 1995; FLEISCH, 1997). Entscheidend für diesen antiresorptiven Effekt ist die direkte Wirkung auf zellulärer Ebene, unter anderem durch eine Hemmung der membranständigen V-ATPase (DAVID et al., 1996).

Osteoklasten erfahren durch Bisphosphonate eine direkte Hemmung ihrer Aktivität und eine Änderung ihrer Morphologie (FLEISCH, 1997; VAN DER PLUIJM et al., 1996). Untersuchungen zeigen in vitro eine durch Bisphosphonate bedingte Proliferationshemmung der Osteoklasten und einen direkten zytotoxischen Effekt auf diese (THURO, 1995; ROGERS et al., 1996; WÜSTER und HEILMANN, 1997).

Die Wirksamkeit von Bisphosphonaten ist bei Hyperkalzämie aufgrund von erhöhtem Knochenabbau bzw. Knochenumbau wesentlich besser als bei Hyperkalzämien anderer Ätiologie, wie z.B. beim primären Hyperparathyreoidismus, denn Bisphosphonate binden nicht an Serum-Kalzium, sondern vermindern die Herauslösung von Kalzium aus dem Knochen durch dessen Resorptionshemmung. Dies ist unter anderem durch eine Hemmung osteoklastenstimulierender

Zytokine durch Bisphosphonate zu erklären (MUNDY, 1995; ADAMI et al., 1994; THURO, 1995).

Die Osteoblasten-Proliferation wird vermutlich ebenfalls durch eine Zytokin-hemmung durch Bisphosphonate inhibiert und damit auch die Osteoklasten-stimulierende Aktivität der Osteoblasten (THURO, 1995; DEVOGELAER et al., 1996; MCCLUNG, 1996). Der hemmende Effekt auf die Osteoblasten ist bei der Anwendung der meisten Bisphosphonate weniger relevant als der hemmende Effekt auf die Osteoklasten. Deshalb nimmt unter der Behandlung der meisten Bisphosphonate die Knochenmasse geringfügig zu (MAIER und SENNE, 2002).

#### **1.6.4.3 Nebenwirkungen und Kontraindikationen der Bisphosphonate**

Die hohe Selektivität und starke Affinität der Bisphosphonate zu Kalziumphosphatkristallen erklärt ihr kleines Nebenwirkungsspektrum und macht sie zu sicheren und gut verträglichen Präparaten (FULFARO et al., 1998).

Bei intravenöser Gabe kann es zu akuten Hypokalzämien und Hypophosphatämien kommen (LANDMANN et al., 1994; PECHERSTORFER et al., 1996 a, b; Fachinformation Bondronat<sup>®</sup>, 1997; DOOLEY und BALFOUR, 1999). Daher wird von einigen Autoren eine begleitende Kalziumsubstitution empfohlen.

Zu rasche Infusion oder Bolusgaben können Komplexbildungen begünstigen, die schlimmstenfalls zum Nierenversagen führen können. Eine vorbestehende Nierenschädigung stellt bei empfohlener Infusionsgeschwindigkeit und angepaßter Dosis keine Kontraindikation dar (O'DOHERTY et al., 1992; MUNDY, 1995; THURO, 1995; RAUE, 1999).

Bei Langzeitanwendung mit hoher Dosierung kann sich bei der Anwendung von Etidronat, Tiludronat und Pamidronat eine Osteomalazie entwickeln, in empfohlener Dosierung scheint dies nicht aufzutreten.

Intravenös applizierte Aminobisphosphonate können im Zusammenhang mit der ersten Applikation eine passagere Akute-Phase-Reaktion mit Fieberanstieg und Blutbildveränderungen verursachen (DEVOGELAER et al., 1996; MAIER und SENNE, 2002).

Bei oraler und auch bei intravenöser Applikation kann es zu gastrointestinalen Beschwerden kommen (Fachinformation Bondronat<sup>®</sup>, 1997; DOOLEY und BALFOUR, 1999; MAIER und SENNE, 2002; RINGE et al., 2003).

Bisphosphonate sollten nicht bei akuten Entzündungen des Gastrointestinaltraktes, Ösophagusstrikturen, bei frischen Frakturen, sowie bei Schwangeren und Stillenden verwendet werden (MUNDY, 1995; Fachinformation Bondronat<sup>®</sup>, 1997; KIRK und SPRANGLER, 1996; MAIER und SENNE, 2002).

#### **1.6.4.4 Pharmakokinetik**

Bisphosphonate werden nicht metabolisiert und primär zu 25-40% renal ausgeschieden (MUNDY, 1995; KIRK und SPRANGLER, 1996; FULFARO et al., 1998; MAIER und SENNE, 2002). Die Halbwertszeit im Plasma liegt im Minutenbereich (FLEISCH, 1997).

Der im Körper verbleibende Anteil akkumuliert im Knochen und wird erst mit der physiologisch stattfindenden Knochenresorption nach Monaten bis Jahren abgebaut und ausgeschieden (ADAMI et al., 1994; MUNDY, 1995; KIRK und SPRANGLER, 1996; FULFARO et al., 1998; MAIER und SENNE, 2002). Die orale Bioverfügbarkeit aller Bisphosphonate ist sehr gering und schwankt zwischen 1% und 10%. Zusammen mit kalziumhaltiger Nahrung eingenommene Bisphosphonate können unwirksam werden (DEVOGELAER et al., 1996; MAIER und SENNE, 2002).

## **1.7 Fragestellung und Zielsetzung**

In zahlreichen Studien konnte eine analgetische Wirksamkeit von Bisphosphonaten bei knochenabhängigem (ADAMI, 1997; SCHOTT, 1997) und inzwischen auch bei knochenunabhängigem Schmerz (GOICOECHEA et al., 1999; BONABELLO et al., 2001; WALKER et al., 2002) nachgewiesen werden. In der Literatur wird an unterschiedlicher Stelle immer wieder eine Schmerzreduktion durch Bisphosphonate beim CRPS I vermutet (ADAMI et al., 1997; GOICOECHEA et al., 1998).

Sicher nachgewiesen ist, daß Bisphosphonate die Demineralisation effektiv hemmen, bei Erkrankungen denen ein erhöhter Knochenumsatz zugrunde liegt (vgl. Kap. 1.6.4.2).

Pathognomonisch für das CRPS I ist eine schon im Frühstadium skelettszintigraphisch darstellbare Überaktivität des Knochenstoffwechsels der erkrankten Extremität (MAIER, 1996; WASNER und BARON, 1998; BARON et al., 2002 a, b; WASNER et al., 2003) (vgl. Kap. 1.4.5 und 1.5.1.1). Im fortgeschrittenen Stadium sind fleckförmige ossäre Entmineralisationen der distalen Extremität durch Nativröntgenaufnahmen nachzuweisen (MAIER, 1996).

Die Therapie des CRPS I mit Kalzitonin hat bereits bedingte Anerkennung gefunden (MAIER und SENNE, 2002). Es zeigt einen nachgewiesenen, aber geringen Effekt auf den Spontanschmerz (LINDECKEN et al., 1987; GOBELET et al., 1992; MAIER, 1996, MAIER und SENNE, 2002; WASNER et al., 2003; KÖCK et al., 2003) und kann der Demineralisierung des Knochens entgegenwirken (WEBER et al., 2002; KÖCK et al., 2003)(vgl. Kap. 1.6.3).

Da das Wirkungsspektrum des Kalzitonins und das der Bisphosphonate eng beieinander liegen, ist es denkbar, daß auch Bisphosphonate einen positiven Effekt beim CRPS I zeigen (SCHURAWITZKI et al., 1988; KISSLING und SAGER, 1990; MUNDY, 1995).

Der letztlich nicht bis ins Detail geklärte Pathomechanismus und die ebenfalls nicht abschließend untersuchte Unterhaltung des Schmerzes in Kombination mit Umbauprozessen des Knochens beim CRPS I rechtfertigen aus unserer Sicht einen Therapieversuch mit Bisphosphonaten.

Wir wählten das Drittgenerations-Bisphosphonat Ibandronat (Bondronat<sup>®</sup>, Firma Boehringer Mannheim, heute Boehringer Ingelheim) als das zur Zeit der Untersuchung am besten verträgliche und potenteste verfügbare Aminobisphosphonat (ADAMI, 1999; DIEL, 1999; RINGE et al., 2003).

Durch eine intravenöse Applikation hofften wir, mögliche Complianceprobleme bei einer oralen Applikation zu umgehen. Außerdem vereinfachten wir die Placeboapplikation (RINGE et al., 2003).

Bei dem untersuchten Patientenkollektiv handelt es sich um Patienten mit einer fortgeschrittenen Chronifizierung des CRPS I, die als therapieresistent im Rahmen

der bis dahin durchgeführten, klassischen Therapieoptionen galten. (WASNER et al., 2003).

Ausgeschlossen waren Patienten mit frischem CRPS I (Krankheitsdauer kürzer als sechs Monate), weil zum Zeitpunkt der Untersuchung Therapiealgorithmen galten, die eine Durchführung von Sympathikusblockaden in der Frühphase der Erkrankung forderten. Sympathikusblockaden zu Studienzwecken vorzuenthalten war ethisch nicht vertretbar.

Außerdem wäre im Rahmen einer Kombinationstherapie mit Sympathikusblockaden und Ibandronat eine Schmerzreduktion keiner der beiden Therapien eindeutig zuzuordnen gewesen.

Ziel der Studie war es zu klären, ob Patienten mit einem CRPS I mit einer Erkrankungsdauer von mindestens einem halben Jahr durch die Behandlung mit Ibandronat eine Reduktion des Dauerschmerzes erfahren und ob sie eine Verringerung der Schmerzattacken hinsichtlich Dauer, Anzahl und Intensität erleben.

## 2 Patienten, Material und Methoden

Die vorliegende Studie „Zur analgetischen Wirksamkeit des Bisphosphonats Ibandronat bei Patienten mit chronischem CRPS I“ wurde in der Schmerzambulanz der Universitätsklinik für Anaesthesiologie, Intensiv- und Schmerztherapie der Berufsgenossenschaftlichen Kliniken Bergmannsheil Bochum durchgeführt, nachdem sie durch die zuständige Ethikkommission genehmigt wurde.

### 2.1 Patienten

Rekrutiert werden konnten 13 Patienten, davon sieben weibliche und sechs männliche. Sämtliche Patienten waren bereits in der Schmerzambulanz der Universitätsklinik für Anaesthesiologie, Intensiv- und Schmerztherapie der Berufsgenossenschaftlichen Kliniken Bergmannsheil Bochum bekannt und erfüllten die Einschlusskriterien (vgl. Kap. 2.1.1).

Von den 13 Patienten des rekrutierten Kollektivs wurden 12 (sieben weibliche und fünf männliche) eingeschlossen. Sie nahmen vollständig an der Eingangsuntersuchung teil und gaben ihre schriftliche Einwilligung.

Zwei dieser 12 Patienten fielen aufgrund von Ausschlusskriterien (vgl. Kap. 2.1.2) nach der Eingangsuntersuchung aus der Studie aus.

Zwei weitere Patienten fielen nach der ersten Infusionsgabe aus der Studie aus, beide Patienten hatten eine Verum-Infusion erhalten. Einer dieser beiden Patienten hatte einen punktionswürdigen, sterilen Sprunggelenkerguß, mit einer Erhöhung der Körperkerntemperatur auf 38°C entwickelt. Die Patientin mußte stationär aufgenommen werden und wurde unter Berücksichtigung der Abbruchkriterien (vgl. Kap. 2.1.3) aus der Studie ausgeschlossen. Der andere dieser beiden Patienten brach die Studie selbst ab, indem er seine Einwilligung zurückzog.

Aufgrund fehlender Daten, zu denen es durch mangelnde Compliance seitens einer weiteren Patientin nach der zweiten Infusion (Verum) kam, konnte der komplette Datensatz dieser Patientin in der statistischen Auswertung nicht berücksichtigt werden.

Letztlich konnte eine Stichprobe von sieben Patienten (drei männliche und vier weibliche) ausgewertet werden.

Die durchschnittliche Erkrankungsdauer der sieben Patienten lag bei 44,86 Monaten; mit einer kürzesten Erkrankungsdauer von zehn Monaten und einer längsten bei zwei Patienten von 84 Monaten.

Bei allen Patienten war dem CRPS I ein Trauma vorausgegangen.

Bei sechs Patienten war eine obere Extremität und bei einem Patienten ein Fuß betroffen.

### **2.1.1 Einschlußkriterien**

- Die Diagnose des CRPS I ist nach den allgemein geltenden Kriterien der IASP zu stellen, die im folgenden noch einmal stichpunktartig aufgeführt sind:
  - Vorausgegangenes Trauma
  - Allodynie oder Hyperalgesie
  - Verstärkung von Schmerz und Ödem durch Orthostase
  - Trias aus autonomen, sensorischen und motorischen Störungen
  - anamnestischer Schmerzwechsel
  - Symptome an distaler Extremität, nicht auf den Versorgungsbereich eines Nerven bezogen
  - Ausschluß von Differentialdiagnosen  
(STANTON-HICKS et al., 1995; VAN DE BEEK et al., 2002; WEBER et al., 2002)(vgl. Kap. 1.4)
- Das CRPS I muß sechs Monate oder länger bestehen
- Die schriftliche Einverständnis des Patienten muß unterschrieben und datiert vorliegen

### **2.1.2 Ausschlußkriterien**

- Es wurde eine Bisphosphonatbehandlung in den letzten drei Monaten durchgeführt.
- Es wurde eine Kalzitoninbehandlung in den letzten vier Wochen durchgeführt.
- Es liegt anamnestisch, klinisch und/oder laborchemisch eine Leberinsuffizienz vor.
- Es liegt anamnestisch, klinisch und/oder laborchemisch eine Niereninsuffizienz vor.
- Es liegt laborchemisch eine Elektrolytstörung vor.
- Zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses und/oder zeitgleich zum gesamten Studienverlauf läuft ein Rentenverfahren.

### **2.1.3 Abbruchkriterien**

- Eine neu aufgetretene Leberinsuffizienz
- Eine neu aufgetretene Niereninsuffizienz
- Schwere Elektrolytstörungen
- Auftreten erheblicher Nebenwirkungen unter Veruminfusion

## **2.2 Studienaufbau und -durchführung**

Das Studiendesign wurde doppelblind, randomisiert, placebokontrolliert und als Cross-over-Studie durchgeführt.

Das Cross-over-Studien-Design bietet gegenüber anderen randomisierten Studien-Designs den Vorteil, daß die Stichprobe gleichzeitig als Kontrollgruppe fungiert. Dadurch entfällt das Prozedere, eine vergleichbare Kontrollgruppe zusammen zu stellen.

Die Eingangsuntersuchung erfolgte standardisiert anhand eines Fragebogens (siehe Kap. 2.4.1.1 und Anhang C-1 bis C-3) eine Woche vor Gabe der ersten Infusion. Im Rahmen des Eingangsgesprächs erfolgte eine detaillierte Aufklärung über Wirkung und Nebenwirkung des Bisphosphonats Ibandronat. Eine

vorgefertigte Einverständiserklärung (siehe Anhang B-1) war vom Patienten aus juristischen Gründen zu unterzeichnen.

Im Abstand von drei Wochen bekam jeder Patient jeweils eine Verum- und eine Placeboinfusion, die von einer dritten Person zubereitet wurde. Zwischen den Infusionsgaben lag ein Zeitraum von drei Wochen bei einer medianen Wirkungs-dauer von mehr als drei Wochen für Ibandronat (PECHERSTORFER et al., 1996 a, b; Fachinformation Bondronat<sup>®</sup>, 1997).

Als Veruminfusion wurden 2mg Ibandronat in 250ml NaCl 0,9% über 15-20 Minuten als Kurzinfusion infundiert. Die Dosierung von 2mg entsprach den zur Untersuchungszeit geltenden Empfehlungen für die Behandlung von Tumorosteolysen (Fachinformation Bondronat<sup>®</sup>, 1997; RAUE und GRAUER, 1997).

Opioide mußten, auch im Fall einer Dauermedikation, für den Tag der Studienmedikationsgabe abgesetzt werden. Der Grund war die Gefahr einer relativen Überdosierung im Fall einer guten analgetischen Wirksamkeit durch Bisphosphonate.

Eine Woche vor und eine Woche nach jeder Infusion erfolgten Laborkontrollen. Kontrolliert wurden das Differenzialblutbild, die Leber- und Nierenfunktionsparameter und der Kalzium-, Phosphat- und Magnesiumspiegel.

Das Abschlußgespräch und die abschließende Untersuchung erfolgten vier Wochen nach der zweiten Infusion anhand eines Fragebogens (siehe Anhang G-1).

## 2.3 Material

Die Verbrauchsmaterialien setzten sich im wesentlichen aus dem Bestand der Schmerzambulanz der Universitätsklinik für Anaesthesiologie, Intensiv- und Schmerztherapie der Berufsgenossenschaftlichen Kliniken Bergmannsheil Bochum zusammen. Im Einzelnen handelte es sich um:

- 18 -17 GA Venenverweilkanülen
- Standard-Infusionssysteme
- 250ml NaCl 0,9%
- Infrarotthermograph

Das Präparat Bondronat® wurde freundlicherweise von der Firma Boehringer Mannheim, heute Boehringer Ingelheim zur Verfügung gestellt.

## 2.4 Methoden

### 2.4.1 Fragebögen

Die Fragebögen sind im einzelnen im Anhang (B-1 bis G-1) einzusehen.

#### 2.4.1.1 Patienten-Aufnahme- und Entlassungsprotokoll

Das initiale Patientengespräch und die Eingangsuntersuchung für die Studie erfolgte anhand des *Patienten-Aufnahmeprotokolls* (siehe Anhang C-1 bis C-3) zum Studienbeginn eine Woche vor Gabe der ersten Infusion.

Anamnestisch wurde erfaßt, durch welche Untersuchungsmethoden die Diagnose CRPS I gesichert worden war, ob ein Trauma bzw. eine Operation vorausgegangen war und wie lange die Erkrankung bis zum Zeitpunkt der Befragung bestand (ZENZ, 1995).

Vormedikationen und bereits angewandte Therapien bzw. Therapieversuche wurden auf dem Fragebogen notiert.

Mittels Infrarotthermograph wurde die Hauttemperatur jedes Fingers oder Zehs sowie die betroffene und nicht betroffene Extremität von volar bzw. plantar und dorsal gemessen.

Erfaßt wurde das Vorliegen von Schwellung und Ödem der betroffenen Extremität. Der Umfang der betroffenen und der gesunden Extremität wurde mit einem Zentimetermaß gemessen.

Das Auftreten von Tremor, Parästhesien und Allodynien wurden aufgrund von Inspektion bzw. Angaben des Patienten mit ja oder nein beantwortet.

Um die Schmerzqualität zu erfassen, standen acht Felder mit vorgegebenen Schmerzqualitäten sowie ein freies Feld zur eigenen Beschreibung zur Verfügung.

Das *Patienten-Entlassungsprotokoll* (siehe G-1) entspricht im wesentlichen dem Patienten-Aufnahmeprotokoll.

### **2.4.1.2 Verlaufsfragebogen**

Zusätzlich wurde vor der ersten und nach der letzten Infusion der *Verlaufsfragebogen* (siehe Anhang D-1 und D-2) vom Patienten ausgefüllt. Der erste Teil (Anhang D-1) entsprach dem in der Schmerzambulanz gängigen Verlaufsfragebogen.

Im zweiten Teil (Anhang D-2) sollten die Schmerzintensität der Hauptschmerzen und die Stärke der Schmerzattacken jeweils anhand einer visuellen Analogskala (VAS) vom Patienten selbst eingeschätzt werden.

Die Schmerzqualität der Hauptschmerzen und der Schmerzattacken wurden separat erfragt.

Die Anzahl der schmerzfreen Tage im letzten Monat und die Intensität der Begleiterscheinungen wurden ebenfalls anhand dieses Bogens erfragt.

### **2.4.1.3 Pain Disability Index**

Der in der Schmerzambulanz übliche „*Behinderungsfragebogen*“ (Anhang E-1) wurde von den Patienten im Rahmen der Eingangs- und Ausgangsuntersuchung beantwortet. Er erfaßt standardisiert und anhand einer numerischen Skala („0“ bedeutet keine Behinderung, „10“ bedeutet völlige Behinderung) die subjektiv empfundene Beeinträchtigung durch die Schmerzerkrankung bei alltäglichen Tätigkeiten.

### **2.4.1.4 Täglich zu beantwortender Fragebogen**

Vom Tag der ersten Infusion bis zum 35. Tag nach der ersten Infusion, d.h. bis zum 14. Tag nach der zweiten Infusion, wurde täglich von jedem Patienten ein Fragebogen ausgefüllt. Diese Fragebögen erfaßten die Schmerzintensität um 9.00 Uhr, 15.00 Uhr und 21.00 Uhr anhand der visuellen Analogskala (VAS).

Für die schmerzauslösenden Faktoren waren acht mögliche Ursachen und zusätzlich ein freies Feld zur eigenen Beschreibung angegeben.

Außerdem wurden die Anzahl, die Dauer und die Intensität (VAS von 0-10) der Schmerzattacken erfaßt.

Das nächtliche Erwachen wurde binär abgefragt, die Häufigkeit des Aufwachens mußte gegebenenfalls als numerischer Wert angegeben werden.

Die für Ibndronat typischen Nebenwirkungen waren aufgelistet und sollten mit einem Schweregrad (0-4) angegeben werden.

## 2.4.2 Statistische Auswertung

Zur statistischen Auswertung des Datenmaterials wurde das Softwarepaket BMDP (DIXON, 1992) verwendet.

Zur Datenverarbeitung für Einzelfallbetrachtungen wurden die Statistikprogramme *Stat View* (Version 5.0) und *Excel* verwendet.

Ausgewertet wurden Daten von 12 aufeinander folgenden Tagen nach Ibndronat- und Placeboinfusion, jeweils beginnend am zweiten Tag post infusionem.

In einem ersten Schritt wurden fehlende Daten mit dem BMDP-Programm AM (estimation of missing data) geschätzt. Zur Verfügung standen die Angaben von sieben Patienten mit je 168 Variablen. Als Variable wird hier jede Befragungssituation bezeichnet, d.h. 12 „Verum-“ und 12 „Placebo-Tage“ mit je drei Dauerschmerzeinschätzungen (9.00 Uhr, 15.00 Uhr, 21.00 Uhr) und mit je vier Angaben zu Schmerzattacken (Attacken ja/nein, Anzahl, Dauer und Intensität der Attacken). Daraus ergibt sich die Zahl von 168 Variablen ( $2 \times 12 \times (3+4)$ ). Für die sieben Patienten sollten damit insgesamt 1176 Einzeldaten erhoben werden. Es fehlten, zufällig verteilt, insgesamt zehn Einzeldaten (fünf zum Dauerschmerz und fünf zu den Schmerzattacken), die mit Hilfe eines Korrelationsverfahrens geschätzt wurden. In diesem Verfahren werden die Einzeldaten der sieben Patienten jeder Variablen mit den Einzeldaten jeder anderen korreliert und jeweils die Regressionsgerade berechnet. Fehlt bei einer Variable ein Einzelwert, so wird er mit Hilfe der Regressionsgeraden mit derjenigen Variable geschätzt, die mit der unvollständigen Variable am höchsten korreliert ist.

Im nächsten Schritt wurde eine deskriptive Analyse der Ergebnisse des Dauerschmerzes und der Anzahl, Dauer und Intensität der Schmerzattacken mit den Programmen *BMDP 2D* und *BMDP 3D* (und teilweise *BMDP 3S*) durchgeführt. Die Reihenfolge, in der bei den einzelnen Patienten die Placebo- bzw. die Verumgabe durchgeführt wurde, fand in den weiteren Analysen keine Berücksichtigung.

Mit Hilfe des Programms 2D wurde für jede der 168 Variablen die Verteilung der Einzelwerte der Patienten ermittelt.

#### **2.4.2.1 Statistische Analyse der Dauerschmerzdaten**

Mit Hilfe von 3D wurden die Einzeldaten für den Dauerschmerz jeweils über die 12 Verum- und die 12 Placebo-Tage zusammengefaßt. Es bleiben damit sechs Befragungsbedingungen übrig (siehe Anhang H-1 und H-2): Verum: 9.00 Uhr (D\_VOR\_VE), 15.00 Uhr (D\_MIT\_VE), 21.00 Uhr (D\_ABE\_VE) und Placebo: 9.00 Uhr (D\_VOR\_PL), 15.00 Uhr (D\_MIT\_PL), 21.00 Uhr (D\_ABE\_PL). Für diese sechs Bedingungen wurden die Verteilungen über sieben Patienten sowie die Mittelwerte (means), Standardabweichungen (standard deviations) und Standardfehler der Mittelwerte (standard errors of means) berechnet. Zusätzlich wurden orientierend t-Tests für die Mittelwertsunterschiede der drei Verum- versus Placebo-Bedingungen ermittelt (siehe Anhang H-1 und H-2).

Für die Dauerschmerzdaten der sieben Patienten wurde eine Friedman-Zwei-Weg-Varianzanalyse (Friedman-Two-Way-ANOVA; BMDP 3S) durchgeführt (siehe Anhang I-2). Es handelt sich hierbei um eine nicht-parametrische Analyse mit gepaarten Daten (within design: alle Daten bei allen Patienten unter allen Bedingungen erhoben). Auf die Gründe, die zur Wahl einer nicht-parametrischen Analyse führten, wird in Kap. 4.4 eingegangen.

Die Faktoren waren: Medikation (mit zwei Stufen: Placebo, Verum) und Tageszeit (mit drei Stufen: 9.00 Uhr, 15.00 Uhr, 21.00 Uhr).

#### **2.4.2.2 Statistische Analyse der Schmerzattackendaten**

Bezüglich der Schmerzattacken wurden die vervollständigten Datensätze von vier Patienten analysiert; die drei anderen Patienten des siebenköpfigen Kollektivs hatten keine Schmerzattacken angegeben.

Für die „Anzahl der Attacken“ wurde jeweils die Summe der Attacken über die 12 ausgewerteten Verum- und die 12 ausgewerteten Placebo-Tage für jeden der vier Patienten gebildet. Für die „Dauer“ und die „Intensität“ wurde jeweils der Mittelwert über dieselben zwei mal 12 Tage berechnet. Es ergeben sich hier ebenfalls sechs

Befragungsbedingungen: Placebo: Anzahl (ANZ\_P), Dauer (DAU\_P), Intensität (INT\_P) und entsprechend Verum: Anzahl (ANZ\_V), Dauer (DAU\_V), Intensität (INT\_V).

Mit Hilfe des Programms 3S wurden u.a. die Mittelwerte und Standardabweichungen für diese sechs Bedingungen berechnet (siehe Anhang I-1). Mit den diesbezüglichen Datensätzen der vier Patienten, die Schmerzattacken angegeben hatten, wurden drei Friedman-Tests der Rangsummen (BMDP 3S) mit dem Faktor Medikation (Stufen: Placebo, Verum) und den abhängigen Variablen Anzahl, Dauer, Intensität gerechnet.

### 3 Ergebnisse

Wie bereits in Kap. 1.7 erwähnt, wurde in der vorliegenden Studie die Reduktion der Schmerzintensität im Rahmen eines CRPS I, das länger als sechs Monate bestand, unter der Behandlung mit Ibandronat untersucht.

Ferner wurde der Frage nachgegangen, ob es bei dem untersuchten Patientenkollektiv zu einer Verringerung der Schmerzattacken hinsichtlich der Dauer, Anzahl und Intensität durch die Behandlung mit Ibandronat kommt.

Hinsichtlich der Verträglichkeit von Ibandronat wurden täglich die für Ibandronat typischen Nebenwirkungen erfaßt. Es folgt eine deskriptive Auswertung anhand tabellarisch aufgeführter und graphisch dargestellter Ergebnisse.

#### 3.1 Vorbehandlungen

Das Patientenkollektiv setzte sich aus Patienten mit einem länger als sechs Monate bestehenden CRPS I zusammen, die bereits in der Schmerzambulanz der Universitätsklinik für Anaesthesiologie, Intensiv- und Schmerztherapie der Berufsgenossenschaftlichen Kliniken Bergmannsheil Bochum bekannt waren (vgl. Kap. 2.1).

**Tab. 2:** Anamnestisch erfaßte Vorbehandlungen.

In der oberen Zeile sind die anamnestisch erfaßten Behandlungen (Verfahren) angegeben, in der unteren Zeile sind die Häufigkeiten der angegebenen Behandlungen pro sieben Patienten (n=7) eingetragen.

Verfahren	Plexus	GLOA	Opioide	Antikonvulsiva	Kalzitonin	Amitriptylin	TENS	NSAID	Paraffin	Ergotherapie	Lymphdrainage	Interferenzstrom	Zweizellenbad
n=7	3	2	3	1	1	2	2	2	1	3	2	1	1

## 3.2 Schmerz

**Tab. 3:** Häufigkeit der angegebenen Schmerztrigger an insgesamt 24 erfaßten Tagen (jeweils 12 unter Ibandronat und 12 unter Placebo).

Die Zahlen geben die Anzahl der Tage an, an denen die Patienten 1-7 Schmerzen durch den genannten Trigger angegeben hatten.

Patient	Bewegung	Belastung	Lage	Berührung	Temperatur	Lärm	Streß	einfach so
1	24	24	0	18	0	0	1	23
2	24	19	6	24	18	0	0	24
3	0	0	0	24	17	0	0	7
4	0	2	0	5	5	0	5	15
5	22	22	1	12	22	0	1	0
6	24	3	3	24	2	0	4	9
7	23	22	1	2	7	0	0	6
Summe absolut	117	92	11	109	71	0	11	84
prozentuale Nennung der einzelnen Schmerztrigger	23,63%	18,59%	2,22%	22,02%	14,34%	0%	2,22%	17%

Als häufigster Schmerztrigger mit 23,63% wurde Bewegung genannt. In 17% der Angaben trat der Schmerz „einfach so“ auf. Lärm wurde bei den sieben Patienten des ausgewerteten Kollektivs nicht als Schmerztrigger angegeben.

### 3.2.1 Statistische Ergebnisse zum Dauerschmerz

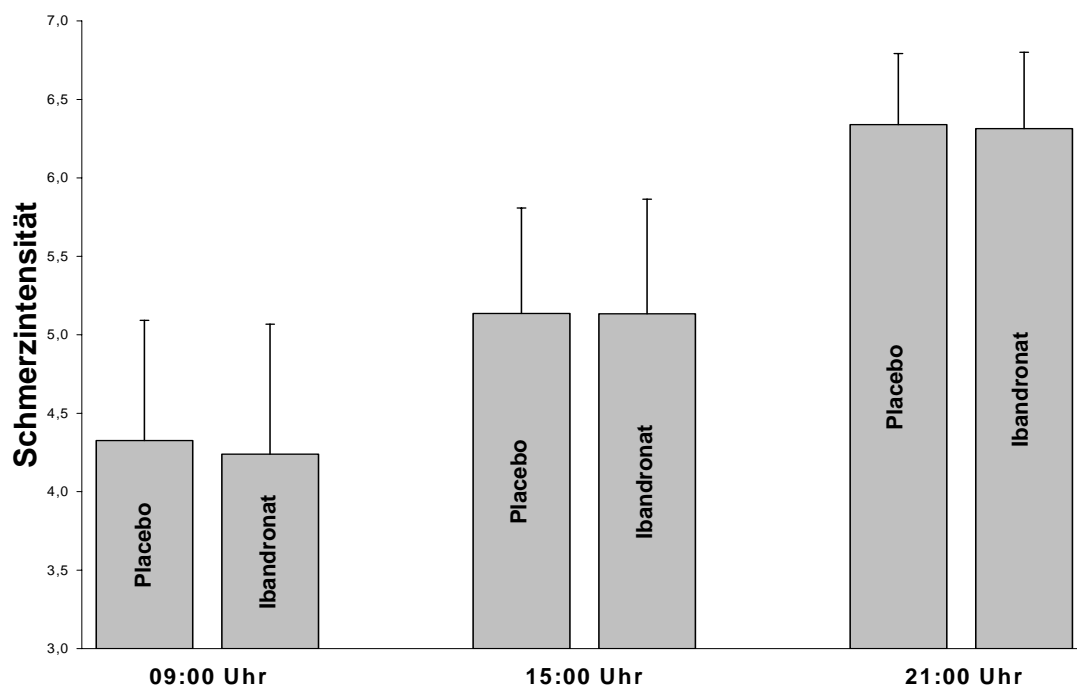
Die Schätzung der zehn fehlenden Einzelwerte (vgl. Kap. 2.4.2) war erfolgreich: Die Korrelationen zwischen den unvollständigen Variablen und den zur Schätzung herangezogenen Variablen waren sämtlich  $> 0,92$ .

Damit lagen für die Daten zum Dauerschmerz von sieben Patienten vervollständigte Datensätze vor.

Die Bestimmung der Verteilungen der Einzelwerte der Patienten bei allen 168 Variablen (mit BMDP 2D; vgl. Kap. 2.4.2) ergab für eine Vielzahl der Variablen signifikante Abweichungen von der Normalverteilung.

Die Mittelwerte für den Dauerschmerz zu den drei unterschiedlichen Tageszeiten (9.00 Uhr, 15.00 Uhr, 21.00 Uhr) unterscheiden sich zwischen Placebo und Verum nur sehr geringfügig. Die t-Tests zur Prüfung der Mittelwertsunterschiede zwischen Placebo und Verum zeigen dementsprechend keinen Trend zu Signifikanz (9.00 Uhr:  $p=0,9174$ ; 15.00 Uhr:  $p=0,9968$ ; 21.00 Uhr:  $p=0,8901$ , siehe Anhang H-1 und H-2).

Ergebnisse zum Dauerschmerz mit der *Friedman-ANOVA* finden sich im Detail im Anhang (H-1, H-2 und I-2). Der wichtigste Befund ist ein negativer: Der Faktor Medikation zeigt zu keiner Tageszeit einen auch nur trendweise signifikanten Unterschied in den Dauerschmerzangaben ( $p>0,1$ ). Der Haupteffekt in der Analyse ( $T=13,47$ ,  $df=5$ ,  $p=0,0194$ ; siehe Anhang I-2) deutet jedoch auf bestehende Signifikanz von Unterschieden hin. Tatsächlich findet sich ein Trend und eine signifikante Differenz: Der Dauerschmerz war morgens (9.00 Uhr) unter Verum tendenziell niedriger als abends (21.00 Uhr) ( $4,3095<6,3143$ ;  $p<0,10$ ) und morgens unter Placebo signifikant niedriger als abends unter Verum ( $4,3262<6,3143$ ;  $p<0,05$ ). Siehe dazu folgende Abbildung:



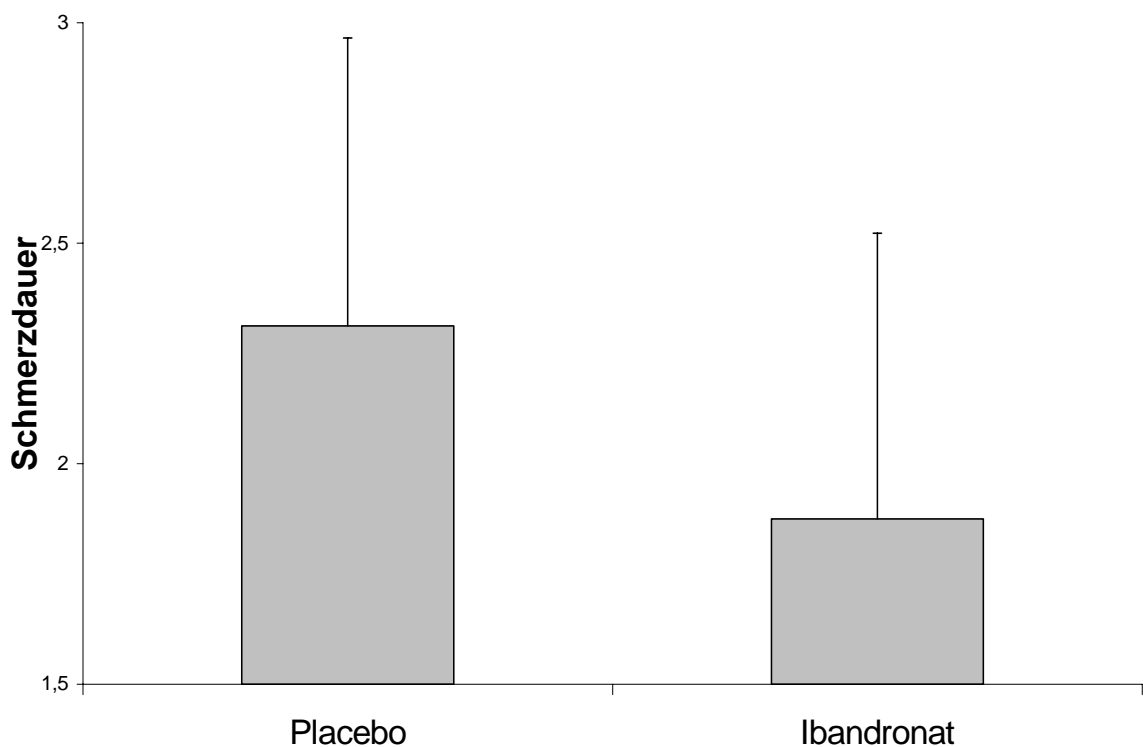
**Abb. 1:** Dauerschmerzangaben für Placebo und Ibuprofen zu den unterschiedlichen Tageszeiten

Die Schmerzintensität ist anhand der Werte der VAS (Visuelle Analogskala von 1-10) auf der y-Achse dargestellt, auf der x-Achse sind die jeweiligen Tageszeiten (9.00 Uhr, 15.00 Uhr, 21.00 Uhr) jeweils für Placebo und Ibuprofen aufgetragen (mean±S.E.M).

### 3.2.2 Statistische Ergebnisse zu den Schmerzattacken

Drei von den sieben Patienten hatten keine Schmerzattacken angegeben, so daß letztlich für die Schmerzattacken vervollständigte Datensätze von vier Patienten zur Verfügung standen (vgl. Kap. 2.4.2)

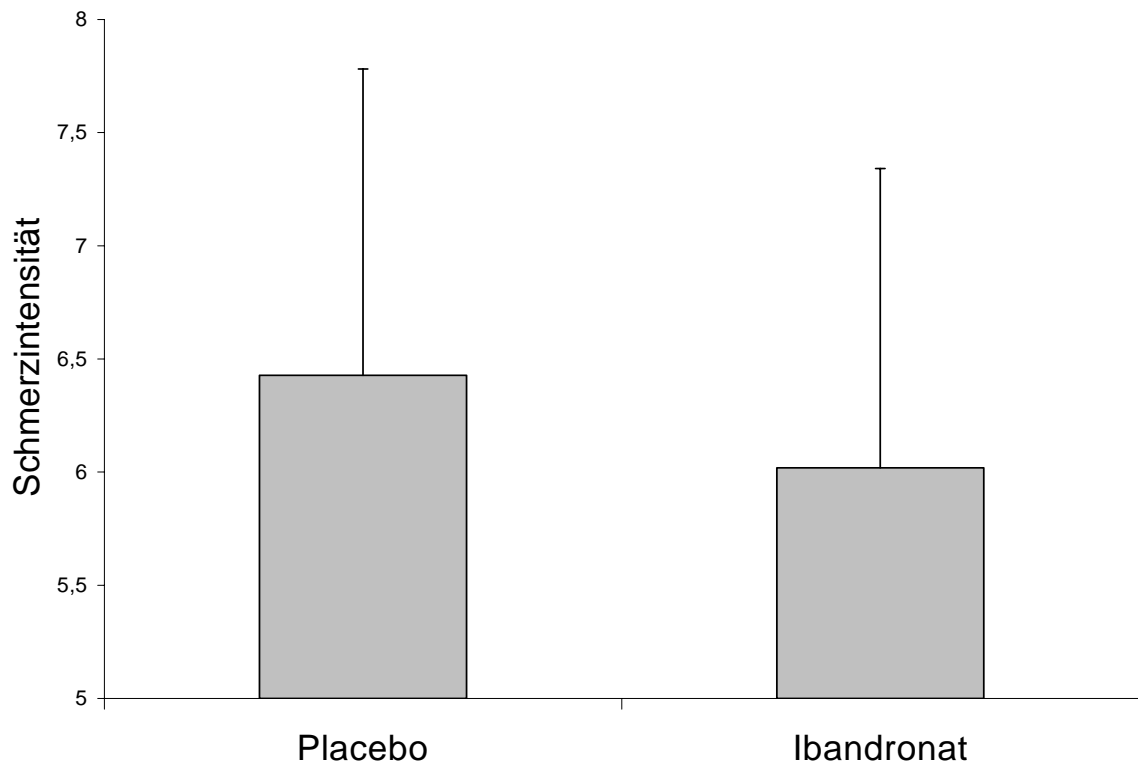
Ergebnisse der Friedman-Analysen zu den Schmerzattacken finden sich im Detail im Anhang. Keiner der medikationsbezogenen Unterschiede ist auch nur tendenziell signifikant (Anzahl der Attacken:  $p=0,3173$ ; Dauer:  $p=0,6171$ ; Intensität:  $p=0,3173$ ). Siehe dazu folgende Abbildungen:



**Abb. 2:** Dauer der Schmerzattacken nach Ibandronat- und Placebo-Applikation.

Die Dauer der Schmerzattacken ist auf der y-Achse in Minuten aufgetragen.

Die Dauer der Schmerzattacken wird durch die Behandlung mit Ibandronat weder statistisch signifikant ( $p=0,6171$ ) noch klinisch relevant verkürzt ( $\text{mean} \pm \text{S.E.M}$ ).



**Abb. 3:** Intensität der Schmerzattacken unter Ibandronat und unter Placebo.

Die Schmerzintensität ist anhand der Werte der VAS (Visuelle Analogskala von 0-10) auf der y-Achse dargestellt (mean±S.E.M).

Die Reduktion der Schmerzintensität der Schmerzattacken ist weder statistisch signifikant ( $p=0,3173$ ) noch als klinisch relevant anzusehen.

### 3.3 Nebenwirkungen

**Tab. 4:** Nebenwirkungen nach Ibandronat-Infusion (I) und nach Placebo-Infusion (P), erfaßt an jeweils 12 Tagen.

Die Summe bezeichnet die kumulative Häufigkeit der jeweils genannten Nebenwirkungen unter Ibandronat und unter Placebo.

Die Prozentangabe bezieht sich auf den Anteil der einzelnen erfaßten Nebenwirkungen, anteilig unter Ibandronat (I) und unter Placebo (P)

Patient	Unwohlsein		Übelkeit		Erbrechen		Fieber		Muskel-schmerz		Knochen-schmerz	
	I	P	I	P	I	P	I	P	I	P	I	P
<b>1</b>	0	9	5	0	0	0	0	0	12	12	12	12
<b>2</b>	6	0	6	0	0	4	0	0	0	0	0	0
<b>3</b>	9	6	0	0	0	0	0	0	0	0	9	0
<b>4</b>	0	1	0	0	0	0	0	0	12	12	12	12
<b>5</b>	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>6</b>	3	8	3	3	0	0	0	0	9	12	5	12
<b>7</b>	12	11	11	12	0	0	0	0	0	2	0	1
Summe	30	35	26	15	0	4	0	0	33	38	38	37
Prozent	46,15%	53,85%	63,41%	36,59%	0%	100%	0%	0%	46,48%	53,52%	50,67%	49,33%

Im wesentlichen sind die Unterschiede der einzelnen erfaßten Nebenwirkungen nach Ibandronat- und Placebo-Infusion klein, d.h., daß das Nebenwirkungsspektrum von Ibandronat und Placebo fast deckungsgleich ist. Lediglich Übelkeit zeigte sich als Nebenwirkung wesentlich häufiger nach Ibandronat-Infusion als nach Placebo-Infusion. Erbrechen trat nur bei einem Patienten nach Placebo-Infusion auf (siehe dazu Kap. 4.3 und 5.3).

### 3.3.1 Kalzium-Werte

Als Normalwerte für das gesamte Serum-Kalzium galten 2,1-2,6 mmol/l.

**Tab. 5:** Kalzium-Werte in mmol/l für Patienten, die als erste Infusion Verum und als zweite Infusion Placebo erhielten

Patient	prae Ibandronat	post Ibandronat	prae Placebo	post Placebo
2	2,61	2,41	2,37	2,27
3	2,41	2,41	2,32	2,4
4	2,51	2,34	2,28	2,59

**Tab. 6:** Kalzium-Werte in mmol/l für Patienten, die als erste Infusion Placebo und als zweite Infusion Verum erhielten

Patient	prae Placebo	post Placebo	prae Ibandronat	post Ibandronat
1	2,48	2,4	2,48	2,22
5	2,25	2,51	2,46	2,47
6	2,25	2,27	2,34	2,21
7	2,3	2,33	2,21	2,28

Eine relevante, behandlungsbedürftige Abnahme des Serum-Kalziums durch Ibandronat zeigte sich bei keinem Patienten.

### 3.3.2 Phosphor-Werte

Als Normalwerte für Phosphor galten 2,5-5,6 mg/dl.

**Tab. 7:** Phosphor-Werte in mg/dl für Patienten, die als erste Infusion Verum und als zweite Infusion Placebo erhielten

Patient	prae Ibandronat	post Ibandronat	prae Placebo	post Placebo
2	4,0	3,9	4,0	3,7
3	3,2	3,8	3,6	3,7
4	3,8	3,7	3,8	3,9

**Tab. 8:** Phosphor-Werte in mg/dl für Patienten, die als erste Infusion Placebo und als zweite Infusion Verum erhielten

Patient	prae Placebo	post Placebo	prae Ibandronat	post Ibandronat
1	2,8	3,4	3,5	3,7
5	4,0	4,1	4,5	3,5
6	4,0	4,0	3,8	3,2
7	3,9	3,4	3,5	4,1

Es kam durch die Behandlung mit Ibandronat bei keinem Patienten zu einem wesentlichen Abfall des Phosphor-Wertes.

### 3.4 Drop-outs

Eine vertretbare statistische Auswertung einer Vielzahl von erfaßten Daten der vorliegenden Studie ließ die geringe Zahl der untersuchten Patienten und die daraus resultierende geringe Anzahl an Meßpunkten nicht zu.

Fast vollständig wurden die Daten des von den Patienten täglich zu beantwortenden Fragebogens (Anhang F-1) ausgewertet. Lediglich die Erfassung des nächtlichen Erwachens wurde nicht berücksichtigt.

Anhand des Aufnahme- und Entlassungsprotokolls (Anhang C-1 bis C-3 und G-1) wurden klinische Daten (Tremor, Parästhesie, Allodynie, Hautfarbe, Umfang, Temperatur) zu der betroffenen Extremität abgefragt. Bereits während der Untersuchungsphase wurde deutlich, daß diese Parameter stark von äußerlichen Einflüssen (Wetter, psychische Verfassung des Patienten, vorhergegangene körperliche Belastung) beeinflußt waren. In Folgestudien sollten diese Daten unter streng standardisierten Bedingungen erhoben werden.

Der in der Schmerzambulanz der Berufsgenossenschaftlichen Kliniken Bergmannsheil Bochum üblicherweise im Rahmen jedes Behandlungstermins vom Patienten auszufüllende Verlaufsfragebogen (Anhang D-1 und D-2) wurde der Vollständigkeit halber auch im Rahmen der Studientermine in erweiterter Form (vgl. Kap. 2.4.1.2) ausgefüllt. Er liefert keine zusätzlichen Daten bezüglich der Schmerzreduktion für die vorliegende Studie.

Auch der Pain Disability Index (vgl. Kap. 2.4.1.3) gehört zum allgemeinen Standard jedes Behandlungstermins in der Schmerzambulanz.

Die Auswertung dieser Fragebögen hätte uns keine wesentlichen zusätzlichen Ergebnisse im Hinblick auf die Fragestellung geliefert.

### **3.5 Zusammenfassung der wesentlichen Ergebnisse**

Die Behandlung mit Ibandronat führt weder zu einer statistisch signifikanten noch zu einer klinisch relevanten Änderung des Dauerschmerzes bei dem von uns untersuchten Patientenkollektiv (vgl. Kap. 3.2.1).

Auch die Schmerzattacken stellen sich durch Ibandronat-Gabe in ihrer Intensität, ihrer Dauer und ihrer Anzahl statistisch und klinisch als unbeeinflusst dar (vgl. Kap. 3.2.2).

Die Dauerschmerzintensität nimmt im Tagesverlauf (unabhängig von der Behandlung mit dem Bisphosphonat Ibandronat) zu (vgl. Kap. 3.2.1).

Das Bisphosphonat Ibandronat zeigt eine gute Verträglichkeit im Vergleich zu Placebo (vgl. Kap. 3.3).

## 4 Methodenkritik

### 4.1 Diagnosestellung

Die Rekrutierung der Patienten in der Schmerzambulanz der Universitätsklinik für Anaesthesiologie, Intensiv- und Schmerztherapie der Berufsgenossenschaftlichen Kliniken Bergmannsheil Bochum fand im Jahr 1998 statt.

Die Diagnose war nach den damals geltenden Kriterien als gesichert anzusehen. Als Leitlinie galt der 1993 im Rahmen eines Workshops in Orlando festgelegte Algorithmus (vgl. Kap. 1.4 und 2.1.1) (STANTON-HICKS et al., 1995).

Einige der von uns untersuchten Patienten waren bereits zum Zeitpunkt der Rekrutierung so lange erkrankt, daß die primäre, posttraumatische Diagnosestellung vor der Formulierung der aktuellen Diagnosekriterien im Jahr 1993 lag.

Selbstverständlich wurde jeder Patient vor Einschluß in die Studie erneut und im Hinblick auf die oben genannten Kriterien untersucht und die Diagnose verifiziert.

Bis heute wurde jedoch nicht abschließend festgelegt, ob die aktuellen diagnostischen Kriterien (STANTON-HICKS et al., 1995) für das chronifizierte Stadium des CRPS I gelten (VAN DE BEEK, 2002).

Darüber hinaus ist es denkbar, daß sich anamnestisch erhobene Daten nach langer Krankheitsdauer anders darstellen, als sie sich initial gezeigt haben. Zum Tragen käme dies bei Patienten, bei denen die primäre Diagnose in einer anderen Klinik gestellt wurde und bei denen wir auf anamnestische Angaben seitens der Patienten angewiesen waren.

### 4.2 Patientenzahl

Ursprünglich geplant war eine Stichprobe aus 20 Patienten.

Trotz großer Bemühungen, weitere Patienten für die Studie zu rekrutieren, blieb die Patientenzahl mit 13 der Studie zugeführten Patienten relativ gering.

Eine Ursache für die niedrige Patientenzahl liegt in den eng gesteckten Ein- und Ausschlußkriterien (vgl. Kap. 2.1).

Die Datenlage zur allgemeinen Inzidenz des CRPS I ist uneinheitlich (BLUMBERG, 1993; BARON et al., 1999; KÖCK et al., 2003). Zur Chronifizierung der Erkrankung kommt es wahrscheinlich relativ selten, so daß auch dies als erschwerend für die Rekrutierung angesehen werden muß.

Des weiteren ist die Rekrutierung von chronisch schmerzgeplagten Patienten durch die individuelle Belastungssituation der Patienten erschwert. Schmerzpatienten haben während ihrer oft langen Krankengeschichte keinen oder nur einen geringen Therapieerfolg erlebt. Dadurch sind viele der Patienten nicht bereit, sich auf einen weiteren, alternativen Therapieversuch einzulassen.

Wissenschaftlich unklar ist das auslösende Moment des CRPS I (BLUMBERG, 1993). Viele Patienten bedurften nach dem initialen Trauma einer Akutversorgung. Als auslösendes Moment kommen daher das Trauma selbst sowie die Behandlung des Traumas wie z.B. chirurgische Intervention, Verband, schmerzhaftes Fäden ziehen, schmerzhafte Übungsbehandlung für das CRPS I in Betracht (BLUMBERG, 1993).

Gewiß gehen viele Patienten von einer iatrogenen Ursache ihrer Schmerzerkrankung aus, da es während der primären Therapie zu einer Verstärkung und Änderung des Schmerzes („Schmerzwechsel“ vgl. Kap. 1.2) kommt. Im Verlauf wird das dadurch entstandene Mißtrauen häufig auf weiterbehandelndes medizinisches Personal übertragen, was Folgetherapien erschweren und Therapieversuche im Rahmen einer Studie unmöglich machen kann.

Die von uns letztlich ausgewertete Stichprobe war mit sieben Patienten klein. Wünschenswert wäre daher eine Replikationsstudie mit einem größeren Patientenkollektiv.

### **4.3 Nebenwirkungen**

Bei den für Ibandronat typischen Nebenwirkungen handelt es sich um unspezifische Beschwerden (vgl. „täglich zu beantwortender Fragebogen“ Anhang F-1).

Im Rückblick besteht aufgrund der Datenlage der Verdacht, daß einige Patienten nicht zwischen den typischen Nebenwirkungen des Präparats Ibandronat, den Nebenwirkungen anderer Medikamente und andererseits den typischen Symptomen des CRPS I unterschieden haben.

## 4.4 Statistische Analysen und Ergebnisse

Die Bestimmung der Verteilungen der Einzelwerte der Patienten bei allen 168 Variablen (mit BMDP 2D; vgl. Kap. 3.2.1) ergab für eine Vielzahl der Variablen signifikante Abweichungen von der Normalverteilung, was den Einsatz nicht-parametrischer Verfahren für die statistische Auswertung notwendig machte. Da auch die Patientenmittelwerte (Mittelungen über je 12 Tage nach Ibandronat- und nach Placebo-Infusion) überwiegend nicht-normalverteilt sind, können die Ergebnisse der parametrischen t-Tests zur Prüfung der Signifikanz der Mittelwertsunterschiede zwischen Verum und Placebo nur als orientierend betrachtet werden.

Aufgrund der zahlreichen Ausfälle bei der Datenerhebung konnte die Reihenfolge der Applikation von Verum bzw. Placebo nicht berücksichtigt werden. Sie war allerdings vom ursprünglichen Untersuchungsplan her balanciert. Bei dem Kollektiv von sieben Patienten (Dauerschmerz) bzw. vier (Schmerzattacken) Patienten wäre eine sinnvolle statistische Auswertung durch die Berücksichtigung der Applikationsreihenfolge noch schwieriger als ohnehin gewesen. Mit Hilfe des aufwendigen Verfahrens zur Schätzung der zehn fehlenden Einzeldaten konnten die Datensätze für die sieben bzw. vier Patienten sinnvoll komplettiert und den weiteren Analysen zugeführt werden (vgl. Kap. 2.4.2).

Wie erwähnt machen die Abweichungen von Normalverteilungen im wesentlichen den Einsatz nicht-parametrischer, also verteilungsfreier statistischer Testverfahren (insbesondere Friedman-ANOVA) notwendig. Parametrische ANOVAs sind zwar trennschärfer, durften aber wegen der gravierenden Verletzungen der Voraussetzungen nicht zur Anwendung kommen. Da aber die in dieser Untersuchung interessierenden Unterschiede (Placebo versus Verum) klinisch ohnehin nicht bedeutsam sind, wie schon die deskriptiven Befunde zeigen (vgl. Kap. 3.2.1 mit Abb. 1, 2 und 3), ist der Einsatz der konservativen nicht-parametrischen Verfahren akzeptabel. Die klinische Irrelevanz der medikationsbedingten Unterschiede bezüglich des Dauerschmerzes und bezüglich allen Parametern der Schmerzattacken wird durch die statistische Insignifikanz unterstrichen. Dies gilt im Hinblick auf die Dauerschmerzeinschätzungen sowohl für die orientierenden t-Tests, wie auch für die Friedman-ANOVA. Die einzigen tendenziell bzw. tatsächlich signifikanten Unterschiede bei den Dauerschmerzeinschätzungen sind unabhängig von der Medikation, sie sind offenbar tageszeitbedingt (Kap. 3.2.1, Abb.1).

Daher lässt sich mit der vorliegenden Untersuchung keine Wirksamkeit des Präparats Ibandronat zur Schmerzreduktion, bei einem länger als sechs Monate bestehendem CRPS I, nachweisen. Trotz der relativ größeren Wahrscheinlichkeit für einen  $\beta$ -Fehler bei nicht-parametrischen Tests, d.h. hier, die statistische Signifikanz der Wirksamkeit zu verneinen, obwohl sie tatsächlich zu bejahen wäre, dürfte die klinische Irrelevanz der Unterschiede diese Aussage zusätzlich rechtfertigen.

## 5 Diskussion

Die vorliegende Arbeit hat die Zielsetzung, die therapeutischen Effekte durch das Bisphosphonat Ibandronat für Patienten mit einem sechs Monate oder länger bestehendem CRPS I zu untersuchen.

Im Fokus der Untersuchung standen der Dauerschmerz und die Schmerzattacken im Hinblick auf Dauer, Anzahl und Intensität.

Erfaßt wurden ferner die für Ibandronat typischen Nebenwirkungen.

Nachfolgend werden die Ergebnisse dieser Untersuchung diskutiert, interpretiert und mit Ergebnissen anderer Studien verglichen oder ihnen gegenübergestellt.

### 5.1 Schmerzbeeinflussung durch Bisphosphonate beim CRPS I

In den Abschlußgesprächen bzw. -untersuchungen der einzelnen Patienten des Kollektivs konnte keiner der Patienten über eine anhaltende Besserung des Spontanschmerzes oder über eine Besserung der Schmerzattacken berichten.

Ein Patient wies auf eine am Folgetag nach Verum-Infusion einsetzende, mehrstündig anhaltende, seit Beginn der Erkrankung noch nie erlebte Schmerzfremheit hin. Der Spontanschmerz setzte anschließend wie zuvor erlebt ein und bestand weiter unverändert bis zum Ende der Studie. Das vorliegende Datenmaterial erfaßte diese kurze schmerzfreie Episode nicht.

Wie in Kap. 3.2.1 dargestellt, ergibt sich keine statistische Signifikanz für die Reduktion des Dauerschmerzes für das von uns untersuchte Patientenkollektiv durch die Applikation des Bisphosphonats Ibandronat.

Ebenso konnte keine statistisch signifikante Reduktion der Schmerzattacken dargestellt werden, weder für die Dauer noch für die Anzahl oder die Intensität der Attacken.

Die bisher veröffentlichten Untersuchungen, im Rahmen derer Patienten mit CRPS I mit Bisphosphonaten behandelt wurden, kamen zu gegensätzlichen Ergebnissen (DEVOGELAER et al., 1988; CORTET et al., 1995; ADAMI, 1997; VARENNA et al., 2000).

Die ersten veröffentlichten, nicht kontrollierten Untersuchungen wurden von DEVOGELAER et al. (1988) und CORTET et al. (1995) durchgeführt. Beide Untersuchungen wurden mit dem Bisphosphonat Pamidronat in unterschiedlicher Dosierung durchgeführt. Beschrieben wurden beeindruckende Schmerzreduktionen (DEVOGELAER et al., 1988; CORTET et al., 1995).

Die erste und vielfach zitierte randomisierte Studie zum Thema „Bisphosphonate bei CRPS I“ wurde von Adami et al. (1997) veröffentlicht. Die Studie wurde doppelblind, placebokontrolliert und mit 20 Patienten durchgeführt. Die Placebogruppe und die Verumgruppe erhielten nach Abschluß der eigentlichen Studie eine offene Applikation Alendronat (ADAMI et al., 1997). Die Ergebnisse der Studie von Adami et al. (1997) zeigen eine signifikante Abnahme des Spontanschmerzes, der Hyperalgesie und der Schwellung der betroffenen Extremität durch Alendronat bei CRPS I. Die Besserung des Spontanschmerzes war in der Verumgruppe nach zweimaliger Bisphosphonatgabe ausgeprägter als in der Placebogruppe nach einmaliger Applikation.

Einige Jahre später wurde von VARENNA et al. (2000) eine doppelblind durchgeführte, placebokontrollierte Folgestudie veröffentlicht. Das Patientenkollektiv bestand aus 32 Patienten. Nachgewiesen werden konnte eine Abnahme der Schmerzintensität und eine Verbesserung der allgemeinen klinischen Beurteilung (clinical global assessment, CGA).

Ein wesentlicher Unterschied der beiden italienischen Studien (ADAMI, 1997; VARENNA et al., 2000) zu der hier vorliegenden Studie ist die wesentlich kürzere Erkrankungsdauer der eingeschlossenen Patienten.

In der Studie von VARENNA et al. (2000) waren die Patienten  $4 \pm 2,3$  Monate erkrankt, in der Studie von ADAMI (1997) 5-34 Wochen, was einer Erkrankungsdauer von ca. 1,2-8,5 Monaten entspricht.

Einschlußkriterium unserer Studie war eine Erkrankungsdauer von mehr als sechs Monaten (vgl. Kap. 2.1.1). Im Mittel war die Erkrankungsdauer bei den Patienten der vorliegenden Studie 44,86 Monate, mindestens 10 und maximal 84 Monate.

Wir haben uns bewußt dafür entschieden, Patienten mit einer Erkrankungsdauer von weniger als sechs Monaten nicht in die Studie aufzunehmen, um ihnen gerade in der Frühphase keine Behandlungsoptionen vorzuenthalten. Entscheidend für die Forderung der frühen Diagnosestellung und einer frühzeitig begonnenen

multidisziplinären Therapie des CRPS I (SUDECK, 1902; SCHURAWITZKI et al., 1988; MAIER, 1996; BECK, 1998; BARON, 1998; WEBER et al., 2002; WASNER et al., 2003; KÖCK et al., 2003) ist der dadurch verbesserte Therapieerfolg.

Möglicherweise ist aber der erfahrungsgemäß gute Therapieerfolg durch unterschiedliche Methoden in der Frühphase auf einen hohen Prozentsatz an spontanen Besserungen, zum Teil sogar bis hin zu einer restitutio ad integrum zurückzuführen (ZYLUK, 1998).

Im Hinblick auf die Studien von ADAMI (1997) und VARENNA et al. (2000) könnte dies bedeuten, daß Spontanremission und der Behandlungserfolg durch Bisphosphonatgabe nicht klar voneinander abzugrenzen wären, weil der hohe Anteil der Spontanverläufe als Therapieerfolg fehlgedeutet würde.

Der wahrscheinlich hohe Anteil an Spontanremissionen in der Frühphase war also ein weiterer Grund, Patienten mit einer Erkrankungsdauer von weniger als sechs Monaten auszuschließen. Mit zunehmender Erkrankungsdauer sinkt die Wahrscheinlichkeit einer Spontanremission. Bei einer Erkrankungsdauer von mehr als sechs Monaten geht man von einer fortgeschrittenen Chronifizierung aus (WASNER et al., 2003), die eine Spontanremission unwahrscheinlich macht.

Zur Ursachenforschung der Chronifizierung des CRPS I liegen bisher keine aussagekräftigen Ergebnisse vor.

Denkbar sind primär spontane und primär chronische Verläufe, die im Frühstadium durch die bisher zur Verfügung stehenden Untersuchungsmethoden nicht differenziert werden können.

Ein weiterer Unterschied der drei oben genannten Studien (ADAMI, 1997; VARENNA et al., 2000 und der in unserer Klinik durchgeführten) besteht in der unterschiedlichen Wahl der Bisphosphonate:

Alendronat (ADAMI, 1997) und Ibandronat gehören zu der Gruppe der Amino-Bisphosphonate. Clodronat (VARENNA et al., 2000) hingegen hat keine Amino-Gruppe.

Da jedes einzelne Bisphosphonat durch sein eigenes Wirkungsprofil charakterisiert ist, kann nicht mit Sicherheit von der analgetischen Wirksamkeit des einen auf eine ähnliche Wirksamkeit des anderen geschlossen werden (vgl. Kap.

1.6.4.1). Dies gilt auch für strukturell sehr ähnliche Präparate aus der gleichen Gruppe (FLEISCH, 1997).

Dennoch haben alle Bisphosphonate wesentliche Gemeinsamkeiten (Kap. 1.6.4), die den Vergleich der Wirksamkeiten untereinander rechtfertigen.

Auszuschließen ist dennoch nicht mit Sicherheit, daß das Ergebnis der vorliegenden Arbeit mit dem von uns untersuchten Patientenkollektiv anders ausgefallen wäre, hätten wir Alendronat oder Clodronat appliziert.

## 5.2 Tagesverlauf der Dauerschmerzintensität

Wie in Kap. 3.2.1 bereits erwähnt, nimmt die Intensität des Dauerschmerzes im Tagesverlauf zu.

Eine mögliche Erklärung ist die, daß am Tag die wesentlichen schmerzauslösenden Faktoren den Schmerz rezidivierend triggern und nachts diese Trigger fehlen.

Es sei in diesem Zusammenhang auf Tab. 3 hingewiesen, die für unser Patientenkollektiv zeigt, daß der Schmerz am häufigsten von Bewegung, Berührung und Belastung der Extremität ausgelöst wird.

Möglicherweise kommt es durch die nächtliche Erholung zu einer verminderten Schmerzstärke am Morgen.

## 5.3 Nebenwirkungen

Die von uns erfaßten Nebenwirkungen entsprechen den für Ibandronat typischen Nebenwirkungen (vgl. Anhang F-1; Fachinformation Bondronat<sup>®</sup>, 1997).

Die Erfassung der Nebenwirkungen unter Ibandronat wie auch unter Placebo zeigt ein fast deckungsgleiches Nebenwirkungsprofil. Insgesamt traten bei dem von uns untersuchten kleinen Patientenkollektiv Nebenwirkungen selten auf (vgl. Tabelle 4 und 5), so daß, in Übereinstimmung mit Datenmaterial zu dem Präparat Ibandronat, von einer guten Verträglichkeit des Medikaments ausgegangen werden kann (Fachinformation Bondronat<sup>®</sup>, 1997).

Erklärungsansätze für Nebenwirkungen unter Placebo ergeben sich aus der Durchsicht der Daten.

Zwei Patienten gaben als Begleiterscheinung Übelkeit gleichermaßen nach Verum- und nach Placebo-Applikation an. Beide Patienten hatten eine Opiat-Dauermedikation, so daß vermutet werden kann, daß diese Beschwerden eher eine Opiatnebenwirkung als eine Begleiterscheinung des Bisphosphonats Ibandronat waren. Mit hoher Wahrscheinlichkeit bestand bei diesen Patienten kein kausaler Zusammenhang zwischen Ibandronat und Übelkeit, bzw. Placebo und Übelkeit.

Bei einem Patienten kam es an den folgenden Tagen nach Placebo zu Erbrechen. Wahrscheinlich war dies im Sinne einer Gastroenteritis zu werten, da weitere Familienmitglieder die gleichen Symptome zeigten.

Auffällig bei der Durchsicht der Daten einer weiteren Patientin war, daß sie vom ersten Tag der Befragung an jeden Tag „Muskel- und Knochenschmerz“ in der Rubrik „Nebenwirkungen“ angab. Auch hier handelte es sich wahrscheinlich nicht um Nebenwirkungen von Ibandronat, zumal die erste Infusion Placebo enthielt.

## **5.4 Mögliche Wirkungsmechanismen der Bisphosphonate beim CRPS I**

Das CRPS I ist durch zahlreiche Symptome charakterisiert (vgl. Kap. 1.4).

Im Hinblick auf die Frage nach möglichen Wirkungsmechanismen der Bisphosphonate beim CRPS I soll an dieser Stelle das Augenmerk auf zwei dieser Symptome gerichtet werden: Einerseits auf die (neurogene) Entzündungskomponente und andererseits auf die fleckförmigen Osteolysen.

Eventuell gibt es eine Wechselwirkung zwischen diesen beiden Symptomen, auf die im Verlauf dieses Kapitels eingegangen wird.

### **5.4.1 Inflammatorische Prozesse und Bisphosphonate**

Zweifelsohne weist das CRPS I zumindest in der akuten Phase eine inflammatorische Komponente auf (OYEN et al., 1993; VELDMANN et al., 1993; KÖCK et al., 2003; WASNER et al., 2003), die eventuell mitverantwortlich für die Unterhaltung des Schmerzes ist.

Wie bereits in Kap. 1.3.3 beschrieben, gibt es Hinweise dafür, daß eine Ursache für die Entstehung des CRPS I in einer überschießenden regionalen bzw. neurogenen Entzündung bestehen könnte.

Aufgrund des Schmerzcharakters könnte der für das CRPS I typische evozierte Schmerz im Zusammenhang mit der entzündlichen Komponente des Krankheitsbildes gesehen werden.

In kontrollierten Studien konnte eine Schmerzreduktion des inflammatorisch bedingten Schmerzes durch hochpotente Bisphosphonate nachgewiesen werden (BONABELLO et al., 2001; WALKER et al., 2002). Möglicherweise liegt dieser Schmerzreduktion eine Hemmung der Zytokine durch Bisphosphonate zugrunde (WALKER et al., 2002).

Ob die Reduktion des Schmerzes durch Bisphosphonate für die entzündliche Komponente des CRPS I gilt, wurde bisher nicht untersucht.

#### **5.4.2 Osteolysen und Bisphosphonate**

Wie in Kap. 1.4.5 beschrieben kommt es typischerweise im Verlauf des CRPS I bzw. im fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung zu fleckförmigen Osteolysen (KÖCK et al., 2002).

Bisphosphonate haben sich im Rahmen diverser Erkrankungen als effektive Knochenresorptionshemmer bei osteoporotischen Veränderungen erwiesen (ADAMI et al., 1994; REGINSTER, 1995; FLEISCH, 1997) und darüber hinaus in mehreren Studien analgetische Wirksamkeit gezeigt (WEGENER et al., 1995; ADAMI, 1997; ADAMI et al., 1997; WALKER et al., 2002; FULFARO et al., 1998; GOICOCHEA et al., 1999; VARENNA et al., 2000; BONABELLO et al., 2001). Bisphosphonate gehören daher zur gut verträglichen Standardtherapie dieser Erkrankungen (SCHOTT, 1997).

Der Hemmung des vermehrten Knochenabbaus bzw. Knochenumbaus durch Bisphosphonate im Zusammenhang mit diversen knochendestruierenden Erkrankungen wie z.B. der postmenopausalen Osteoporose, dem Morbus Paget und malignen Osteolysen liegt eine Hemmung von osteoklastenstimulierenden Zytokinen durch Bisphosphonate zugrunde (MUNDY, 1995; THURO, 1995).

Ein reproduzierbarer Zusammenhang zwischen Markern der Knochenresorption und der Schmerzreduktion konnte nicht nachgewiesen werden (ADAMI, 1997; MAIER und SENNE, 2002). Diskutiert wird ein potenzierender Effekt der Bisphosphonate für Analgetika (WALKER et al., 2002).

Bis heute konnte nicht abschließend geklärt werden, wodurch es zu den fleckigen, gelenknahen Osteolysen beim CRPS I kommt. Möglicherweise kommt es zu intraossären Volumenänderungen. Diese entstehen entweder durch ein „Knochenödem“ (BLUMBERG, 1993), das parallel zum Weichteilödem entsteht (SCHIMMERL et al., 1991), durch intraossäre Gefäßerweiterung oder durch vermehrten Knochenumbau (STEINERT und HAHN, 1996) durch Änderung der osteoklastischen oder osteoblastischen Aktivität (LINDECKEN et al., 1987; SCHURAWITZKI et al., 1988; SCHIMMERL et al., 1991; STEINERT und HAHN, 1996).

Jede intraossäre Volumenänderung äußert sich als Schmerz, weil der Knochen intratrabekulär nozizeptiv versorgt ist und darüber hinaus das Periost sensibel versorgt ist.

Möglicherweise ist der für das CRPS I typische spontane Tiefenbrennschmerz ossären Veränderungen zuzuordnen, denn typischerweise wird der Knochenschmerz als dumpf und sein Auftreten meist als spontan beschrieben. Eine Verstärkung des Knochenschmerzes erfahren die Patienten typischerweise durch Bewegung (vgl. Kap. 1.4.1) (WALKER et al., 2002).

Die Lokalisation der Knochenveränderungen beim CRPS I stimmen mit der Lokalisation der Schmerzangaben der Patienten überein (STEINERT und HAHN, 1996).

### **5.4.3 Zytokine**

Ein plausibler Zusammenhang zwischen der entzündlichen Komponente und den osteolytischen Prozessen beim CRPS I könnte sich durch den Nachweis von Zytokinen ergeben.

Die als Entzündungsmarker geltenden Zytokine IL-6, CGRP, TNF und die Substanz P können beim CRPS I in erhöhter Konzentration nachgewiesen werden (WASNER et al., 2003).

Beschrieben ist eine osteoklasten-stimulierende Eigenschaft einiger Zytokine (WEGENER und ADAMEK, 1995; FULFARO et al., 1998), die die fleckförmigen Osteoporoseherde beim CRPS I erklären könnten.

Unklar bleibt an dieser Stelle, ob dieselben Zytokine, die (evtl. entzündungsbedingt) beim CRPS I nachweisbar sind, osteoklasten-stimulierende Eigenschaften besitzen. Die Spezifizierung und Übereinstimmung der Zytokine könnte Gegenstand zukünftiger Forschung sein.

Bisphosphonate hemmen in ihrer komplexen Wirksamkeit die Produktion von bestimmten Zytokinen, v.a. IL-6 und Prostaglandin E2 (MUNDY, 1988; FULFARO et al., 1998; WALKER et al., 2002). Daraus könnte sich ein Erklärungsansatz für die mögliche Wirksamkeit von Bisphosphonaten beim CRPS I ergeben. Auch an dieser Stelle bleibt unklar, ob es sich um dieselben Zytokine handelt, deren Ausschüttung durch Bisphosphonate gehemmt wird und die beim CRPS I vermehrt nachgewiesen werden können.

Die Hemmung von Zytokinen durch Bisphosphonate ist im Zusammenhang mit schmerzhaften Knochenmetastasen, bzw. Tumorosteolysen nachgewiesen worden. Tumorzellen scheinen unterschiedliche Zytokine zu produzieren, die ihrerseits für den Knochenabbau verantwortlich gemacht werden (WEGENER und ADAMEK, 1995; FULFARO et al., 1998).

Bisphosphonate hemmen nicht nur die Produktion von Zytokinen, sondern darüber hinaus die Adhäsion und damit die Infiltration von entarteten Zellen (VAN DER PLUIJM et al., 1996; FULFARO et al., 1998; WALKER et al., 2002).

Sowohl aus diesem Grund als auch aufgrund der osteoprotektiven Wirksamkeit der Bisphosphonate gelten schmerzhafte Knochenmetastasen inzwischen als Indikation für den Einsatz von Bisphosphonaten.

Der Schmerz im Rahmen von Knochenmetastasen wird durch Bisphosphonate signifikant gesenkt (HORTOBAGYI et al., 1996; ADAMI, 1997; PATERSON, 1997).

## 5.5 Ausblicke

Klärungsbedarf besteht hinsichtlich der Spontanremission des CRPS I (BARON, 1998; ZYLUK, 1998).

Eine Differenzierung und Spezifizierung der Zytokine, die beim CRPS I vermehrt nachgewiesen werden, und derer, die durch Bisphosphonate gehemmt werden, könnte zumindest einen theoretischen Beweis einer Wirksamkeit auf dieser Ebene liefern. Der in Kapitel 5.4.3 vermutete Zusammenhang zwischen einer Wirksamkeit von Bisphosphonaten und CRPS I durch Zytokine ist spekulativ.

Grundsätzlich wünschenswert wäre eine Folgestudie mit ähnlichem Studiendesign wie das der vorliegenden Studie, aber mit einem größeren Patientenkollektiv.

## 6 Zusammenfassung

- Problem:** Ziel der Studie war es zu klären, ob Patienten, die ein halbes Jahr oder länger an einem CRPS I litten, durch eine einmalige Applikation des Bisphosphonats Ibandronat eine Schmerzreduktion erfuhren.
- Erfaßt wurden im wesentlichen der Dauerschmerz und die Häufigkeit, Dauer und Intensität der Schmerzattacken.
- Methode:** Die vorliegende Arbeit basiert auf einer doppelblinden, randomisierten und placebokontrollierten Cross-over-Studie. Jeder Patient erhielt eine Ibandronat-(2mg) und eine Placebo-Infusion im Abstand von drei Wochen.
- Der Dauerschmerz und die Schmerzattacken wurden täglich über einen Zeitraum von insgesamt 42 Tagen, d.h. bis zwei Wochen nach der zweiten Infusion, anhand von Fragebögen erfaßt.
- Standardisierte Angaben der Schmerzstärke- sowohl des Dauerschmerzes (erfaßt zu jeweils drei verschiedenen Tageszeiten) als auch der Schmerzattacken- erfolgten anhand einer VAS (visuelle Analogskala von 0-10).
- Ergebnis:** Es zeigte sich weder eine Reduktion des Dauerschmerzes noch eine Verminderung der Schmerzattacken hinsichtlich Anzahl, Dauer und Intensität.
- Nebenbefundlich fiel eine medikationsunabhängige Dauerschmerzzunahme im Tagesverlauf auf.
- Diskussion:** Bei dem von uns untersuchten Patientenkollektiv handelt es sich um CRPS I-Patienten im fortgeschrittenen Stadium, in dem von einer Chronifizierung und dadurch bedingter Therapieresistenz ausgegangen werden muß.
- Die Schmerzreduktionen durch Bisphosphonate bei CRPS I-Patienten in anderen Studien könnten durch die im Frühstadium der Erkrankung wahrscheinlich häufig auftretenden Spontanremissionen zurückzuführen sein.

## 7 Literaturverzeichnis

Adami, S. (1997). Bisphosphonates in Prostate Carcinoma. *Cancer* **80**, 1674-1697

Adami, S. (1999). Ibandronate. A Viewpoint. *Drugs* **57**, 109

Adami, S., Braga, V., Fracassi, E., Fossaluzza, V., Gatti, D. (1997).  
Bisphosphonate therapy of reflex sympathetic dystrophy syndrome. *Ann. Rheum. Dis.* **56**, 201-204

Adami, S., Bertoldo, F., Braga, B., Dorizzi, R., Gatti, D., Locascio, V., Mian, M.,  
Rossini, M., Zamberlan, N. (1994). Duration of the effects of intravenous  
alendronate in postmenopausal women and in patients with primary  
hyperparathyroidism and Paget's disease of bone. *Bone Miner.* **25**, 75-82

Baron, R. (1998). "The natural history of post-traumatic reflex sympathetic  
dystrophy". *Schmerz* **12**, 304-305

Baron, R., Binder, A., Maier, C., Ulrich, W. (2002 a). Komplexe regionale  
Schmerzsyndrome. *Nervenarzt* **73**, 305-320

Baron, R., Jänig, W. (1998). Schmerzsyndrome mit kausaler Beteiligung des  
Sympathikus. *Anästhesist* **47**, 4-27

Baron, R., Fields, H.L., Levine, J.D. (1999). Causalgia and Reflex Sympathetic  
Dystrophy: Does the Sympathetic Nervous System Contribute to the Generation  
of Pain? *Muscle Nerve* **22**, 678-695

Baron, R., Maier, C., Ulrich, H.W. (2002 b). Komplexe regionale  
Schmerzsyndrome (CRPS) – Sympathische Reflexdystrophie und Kausalgie. In  
Zenz M, Jurna I (Hrsg.): Lehrbuch der Schmerztherapie. Wissenschaftliche  
Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart 625-642

Bartl, R., Frisch, B. (2001). Das Bisphosphonat-Manual. Blackwell Wissenschafts-  
Verlag Berlin 98-102

- Beck, H. (1998). Sympathische Reflexdystrophie - prophylaktische und therapeutische Möglichkeiten. Refresher Course. Aktuelles Wissen für Anästhesisten **24**, 65-67
- Beek van de, W.-J.T., Delhaas, E.M., Hilten van, J.J., Nes van, S.I., Schwartzman, R.J. (2002). Diagnostic criteria used in studies of reflex sympathetic dystrophy. *Neurology* **58**, 522-526
- Birklein, F., Griessinger, N., Neundörfer, B., Riedl, B. (1999). Komplexes regionales Schmerzsyndrom. Klinik und autonome Störung während akuter und chronischer Krankheitsstadien. *Nervenarzt* **70** (4), 335-341
- Blumberg, H. (1993). Sympathische Reflexdystrophie. In Zenz M, Jurna I (Hrsg.): *Lehrbuch der Schmerztherapie*. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart 369-376
- Bonabello, A., Bruzzese, T., Galmozzi, M.R., Zara, G.P. (2001). Analgesic effect of bisphosphonates in mice. *Pain* **91**, 269-275
- Cortet, B., Delcambre, B., Guyot-Drouot, M.-H. (1995). Traitements médicamenteux des algodystrophies rebelles. *Rhumatologie* **47**, 209-212
- David, P., Barbier, A., Baron, R., Nguyen, H. (1996). The Bisphosphonate Tiludronate Is a Potent Inhibitor of the Osteoclast Vacuolar H<sup>+</sup>-ATPase. (1996). *J. Bone Mineral Res.* **11**, 1498-1507
- Devogelaer, J.P. (1996). Clinical use of Bisphosphonates. *Curr. Opin. Rheumatol.* **8**, 384-391
- Devogelaer, J.P., Dall'Armellina, S., Huaux, J.P., Nagant de Deuxchainaisnes, C. (1988). Dramatic improvement of intractable reflex sympathetic dystrophy syndrome by intravenous infusion of the second generation bisphosphonate APD. *J. Bone Miner. Res.* **3** (1), 122
- Diehl, I.J. (1999). Ibandronate. A Viewpoint. *Drugs* **57**, 109-110

Dixon, W.J. (1992). BMDP statistical software manual. Berkeley: University of California Press

Dooley, M., Balfour, J.A. (1999). Ibandronate. *Drugs* **57**, 101-106

Elam, M. (1998). Sympathisch unterhaltene Schmerzen, Störungen der Hautdurchblutung und Aktivität sympathischer Nervenfasern. *Schmerz* **12**, 272-275

Fachinformation Bondronat<sup>®</sup>. (1997). Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Boehringer Mannheim

Fleisch, H. (1996). The Bisphosphonate Ibandronate, Given Daily as Well as Discontinuously, Decreases Bone Resorption and Increases Calcium Retention as Assessed by <sup>45</sup>Ca Kinetics in the Intact Rat. *Osteoporos. Int.* **6**, 166-170

Fleisch, H. (1997). Bisphosphonate bei Knochenerkrankungen. Verlag Hans Huber. Bern

Fulfaro, F., Casuccio, A., Ripamonti, C., Ticozzi, C. (1998). The role of bisphosphonates in the treatment of painful metastatic bone disease: a review of phase III trials. *Pain* **78**, 157-169

Gobelet, C., Meier, J.L., Waldburger, M. (1992). The effect of adding calcitonin to physical treatment on reflex sympathetic dystrophy. *Pain* **48**, 171-175

Goicoechea, C., Alfaro, M.J., Martin, M.I., Porras, E. (1999). Alendronat Induces Antinociception in Mice, Not Related With Its Effect in Bone. *Jpn. J. Pharmacol.* **79**, 433-437

Hortobagyi, G.N., Blayney, D., Heffernan, M., Knight, R.D., Lipton, A., Porter, L., Reitsma, D.J., Seaman, J., Simeone, J.F., Sinoff, C., Theriault, R.L., Wheeler, H. (1996). Efficacy of pamidronate in reducing skeletal complications in patients with breast cancer and lytic bone metastases. *N. Engl. J. Med.* **335**, 1785-1791

Kirk, J.K., Sprangler, J.G. (1996). Alendronate: A Bisphosphonate for Treatment of Osteoporosis. *Am. Fam. Physician* **54**, 2053-2060

Kissling, R., Sager, M. (1990). Morbus Sudeck - Erscheinungsbild und Therapie. *Unfallchirurg* **16**, (2) 88-94

Köck, F.X., Borisch, N., Grifka, J., Köster, B. (2003). Das komplexe regionale Schmerzsyndrom I (CRPS I). *Orthopäde* **32**, 418-431

Laan, van der, L., Goris, R.J.A. (1997). Sudeck-Syndrom. *Unfallchirurg* **100**, 90-99

Landmann, J.O., Frölich, M., Hamdy, N.A.T., Papapoulos, S.E., Schweitzer, D.H. (1995). Recovery of Serum Calcium Concentrations following Acute Hypocalcemia in Patients with Osteoporosis on Long-Term Oral Therapy with the Bisphosphonate Pamidronate. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **80**, 524-528

Lindecken, K.D., Krawzak, H.W., Kukulies, R., Schmidt, W.G.H., Strosche, H. (1987). Densitometrische Verlaufskontrolle der Algodystrophie mit Hilfe der Computertomographie. *Zentralbl. Chir.* **112**, 760-768

Maier, C. (1996). Ganglionäre lokale Opioidanalgesie (GLOA) - Ein neues Therapieverfahren bei persistierenden neuropathischen Schmerzen. Thieme. Stuttgart

Maier, C., Gleim, M. (1998). Diagnostik und Therapie des sympathisch unterhaltenen Schmerzes. *Schmerz* **12**, 282-303

Maier, C., Senne, I. (2002). Calcitonin und Bisphosphonate. In Zenz M, Jurna I (Hrsg.): *Lehrbuch der Schmerztherapie*. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH. Stuttgart 309-321

McClung, M.R. (1996). Current Bone Mineral Density Data on Bisphosphonates in Postmenopausal Osteoporosis. *Bone* **19** (5) Suppl. 195-198

- Michaelis, M., Jänig, W. (1998). Pathophysiologische Mechanismen und Erklärungsansätze aus der tierexperimentellen Forschung. *Schmerz* **12**, 261-271
- Mundy, G. (1988). Hypercalcaemia of Malignancy Revisited. *J. Clin. Invest.* **82**, 1-6
- Mundy, G.R. (1995). Bone remodeling and its disorders. Verlag Martin Dunitz 68-71
- O'Doherty, D.P., Gertz, B.J., Kanis, J.A., Sciberras, D.G., Survill, T.T., Tindale, W. (1992). Effects of Five Daily 1h Infusions of Alendronate in Paget's Disease of Bone. *J. Bone Miner. Res.* **7**, 81-87
- Orr-Walker, B., Evans, M.C., Reid, I.R., Wattie, D.J. (1997). Effects of prolonged bisphosphonate therapy and its discontinuation on bone mineral density in post-menopausal osteoporosis. *Clin. Endocrinol.* **46**, 87-92
- Oyen, W.J.G., Arntz, I.E., Claessens, R.A.M.J., Meer, van der, J.W.M., Corstens, H.M., Goris, R.J.A. (1993). Reflex sympathetic dystrophy of the hand: an excessive inflammatory response? *Pain* **55**, 151-157
- Paterson, A.H.G. (1997). Should bisphosphonates be standard therapy for bone pain? *Support Care Cancer (scand.)* **5**, 200-204
- Pecherstorfer, M., Body, J.J., Clemens, M.R., Degardin, M., Eijkeren, van, M., Herrmann, Z., Huss, H.J., Manegold, C., Steinhauer, E.U., Thiebaud, D. Thürlimann, B., Tubiana-Hulin, M. (1996 a). Randomized Phase II Trial Comparing Different Doses of the Bisphosphonate Ibandronate in the Treatment of Hypercalcaemia of Malignancy. *J. Clin. Oncol.* **14**, 268-276
- Pecherstorfer, M., Body, J.J., Buck, S., Huss, H.J., Ludwig, H., Schlosser, K. (1996 b). Administration of the Bisphosphonate Ibandronate (BM 21.0955) by Intravenous Bolus Injection. *J. Bone Miner. Res.* **11**, 587-593

Perez, R.S.G.M., Burm, P.E.T., Dasselaar, van, N.T., Giezemann, M.J.M.M., Lange, de, J.J., Vranken, J., Zuurmond, W.W.A. (2002). Interrater reliability of diagnosing complex regional pain syndrome type I. *Acta Anaesthesiol [Scand.]* **46**, 447-450

Pluijm, van der, G., Beek, van, E., Löwik, C., Vloedgaven H., Wee-Pals, van der, L. (1996). Bisphosphonates Inhibit the Adhesion of Breast Cancer Cells to Bone Matrices in Vitro. *J. Clin. Invest.* **98**, 698-705

Raue, F. (1999). Bisphosphonate, ein neues Therapieprinzip bei Kalzium- und Knochenstoffwechselerkrankungen. *Internist* **40**, 448-455

Raue, F., Grauer, A. (1997). Bisphosphonate bei Knochenstoffwechselerkrankungen. *Arzneimitteltherapie* **6**, 180-187

Reginster, J.Y. (1995).

The Role of Bisphosphonates in the Prevention and Treatment of Osteoporosis. *Clin. Rheumatol.* **14**, Suppl. 3, 22-25

Reginster, J.Y., Collette, J., Denis, D., Deroisy, R., Ethgen, D., Franchimont, P., Lecart, M.P., Sarlet, N. (1989). Prevention of Postmenopausal Bone Loss by Tiludronate. *Lancet* **23/30**, 1496-1471

Reid, I.R., Cornish, J., Evans, M.C., Gamble, G.D., Stapleton, J.P., Wattie, D.J. (1994). Continuous Therapy with Pamidronate, a Potent Bisphosphonate, in Postmenopausal Osteoporosis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **79**, 1595-1599

Ringe, J.D., Dorst, A., Faber, H., Ibach, K., Preuss, J. (2003). Three-monthly ibandronate bolus injection offers favourable tolerability and sustained efficacy advantage over two years in established corticosteroid-induced osteoporosis. *Rheumatology* **42**, 743-749

- Rogers, M.J., Chilton, K.M., Coxon, F.P., Lawry, J., Russel, R.G.G., Smith, M.O., Suri, S. (1996). Bisphosphonates Induce Apoptosis in Mouse Macrophage-like Cells In Vitro by a Nitric Oxide-Independent Mechanism. *J. Bone Miner. Res.* **11**, 1482-1491
- Rommel, O., Gehling, M., Dertwinkel, R., Jänig, W., Malin, J.-P., Witscher, K., Zenz, M. (1999). Hemisensory impairment in patients with complex regional pain syndrome. *Pain* **80**, 95-101
- Rothkirch, von, T., Blauth, W., Helbig, B. (1989). Das Sudeck-Syndrom der Hand. *Handchir. Mikrochir. Plast. Chir.* **21**, 115-126
- Schäfer, M., Stein, C. (1998). Sympathisches Nervensystem und Schmerz. *Anaesthesist* **47**, 2-3
- Schimmerl, S., Canigiani, G., Fialka, V., Imhof, H., Kramer, J., Schurawitzki, H. (1991). Morbus Sudeck – MRT als neues diagnostisches Verfahren. *Fortschr. Röntgenstr.* **154** (6), 601-604
- Schott, G.D. (1997). Bisphosphonates for pain relief in reflex sympathetic dystrophy? *Lancet* **350**, 1117
- Schurawitzki, H., Fezoulidis, I., Fialka, V., Sadil, V., Wickenhauser, J. (1988). Das Sudeck-Syndrom - eine kombinierte klinisch-röntgenologisch-nuklearmedizinische Studie. *Unfallchirurg* **14** (5), 238-246
- Stanton-Hicks, M., Boas, R., Haddock, J.D., Hassenbusch, S., Jänig, W., Wilson, P. (1995). Reflex sympathetic dystrophy: changing concepts and taxonomy. *Pain* **63**, 127-133
- Steinert, von, H., Hahn, K. (1996). Wertigkeit der Drei-Phasen-Skelettszintigraphie zur Frühdiagnostik des Morbus Sudeck. *Fortschr. Röntgenstr.* **164** (4), 318-323
- Sudeck, P. (1902). Ueber die akute (trophoneurotische) Knochenatrophie nach Entzündungen und Traumen der Extremitäten. *Dtsch. Med. Wochenschr.* **28**, 336-338

Thuro, H. (1995). Bisphosphonate: Wann, wie und bei wem? *Onkologe* **1** (4) Suppl, 1-4

Varenna, M., Bettica, P., Bevilacqua, M., Binelli, L., Ghiringhelli, D., Sinigaglia, L., Zucchi, F. (2000). Intravenous Clodronate in the Treatment of Reflex Sympathetic Dystrophy Syndrome. A Randomized, Double Blind, Placebo Controlled Study. *J. Rheumatol.* **27**, 1477-1483

Veldmann, P.H.J.M., Arntz, I., Goris, R.J.A., Reynen, H.M. (1993). Signs and symptoms of reflex sympathetic dystrophy: prospective study of 829 patients. *Lancet* **342**, 1012-1016

Walker, K., Bowes, M., Chan, O., Fox, A.J., Glatt, M., Green, J., Kestingland, A., Kidd, B.L., McNair, K., Medhurst, S.J., Patel, S., Urban, L.A. (2000). Disease modifying and anti-nociceptive effects of the bisphosphonate, zoledronic acid in a model of bone cancer pain. *Pain* **100**, 219-229

Wasner, G., Baron, R. (1998). Das Problem von Sympathikus und Schmerz. *Schmerz* **12**, 276-281

Wasner, G., Baron, R., Binder, A., Maier, C., Schattschneider, J., Siebrecht, D., (2003). Das komplexe regionale Schmerzsyndrom. *Anaesthesist* **52**, 883-895

Wasner, G., Baron, R., Heckmann, K., Maier, C., Schattschneider, J. (2001). Vascular abnormalities in reflex sympathetic dystrophy (CRPS I): mechanisms and diagnostic value. *Brain* **124**, 587-599

Weber, M., Birklein, F., Neundörfer, B. (2002). Morbus Sudeck - Pathophysiologie und Therapie eines komplexen Schmerzsyndroms. *Dtsch. Med. Wochenschr.* **127**, 384-389

Wegener, M., Adamek, R.J. (1995). Osteoporose-Therapie mit Bisphosphonaten. Effektive Schmerzreduktion bei intermittierender Applikation. *Krankenhaus Arzt* **68** (10), 453-457

Wippermann, B., Tscherne, H. (1997). Editorial. *Unfallchirurg* **100**, 89

Wüster, C., Heilmann, P. (1997). Bisphosphonat-Therapie der Osteoporose. Fortschr. Med. **115** (29), 3-8

Zenz, M. (1995). Taschenbuch der Schmerztherapie. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH. Stuttgart .

Zyluk, A. (1998). The natural history of post-traumatic reflex sympathetic dystrophy. J. Hand Surg. [Br] **23**, 20-23

## **Auswahl geschichtlich genutzter Begriffe für das CRPS I**

Algodystrophie

Algoneurodystrophie

Sudeck-Syndrom

Sudeck´s Atrophie

Schulter-Hand-Syndrom

peripheral trophoneurosis

Babinsky-Froment sympathetic paralysis

Postinfarkt-Sklerodaktylie

posttraumatische Dystrophie

posttraumatische Neuralgie

posttraumatisches Ödem

chronisch-traumatisches Ödem

Poufour-du-Petit-Syndrom

Complex Regional Pain Syndrome

reflex neurovascular dystrophy

reflex sympathetic dystrophy

sympathische Reflexdystrophie

sympathetic reflex algodystrophy

sympathische Dystrophie

## Einverständniserklärung

Bisphosphonate sind eine Gruppe von Medikamenten, die seit vielen Jahren bei knochenabbauenden Krankheiten und damit verbundenen Schmerzen eingesetzt werden. Die Sympathische Reflexdystrophie weist im fortgeschrittenen Stadium osteoporoseähnliche Strukturen in den befallenen Extremitäten auf, damit verbunden ist wahrscheinlich ein Knochenschmerz. Auf diese Schmerzkomponente wurde in der Vergangenheit wenig eingegangen. Wir wollen nun untersuchen, ob der Schmerz durch ein knochenaufbauendes Medikament reduziert werden kann.

Seit Juli 1996 ist ein neues Bisphosphonat auf dem Markt, das die herkömmlichen Bisphosphonate in ihrer relativen Wirkungsstärke um ein Vielfaches übersteigt und gleichzeitig ein sehr viel kleineres Nebenwirkungsspektrum hat. Als Nebenwirkung tritt am häufigsten ein Anstieg der Körpertemperatur auf. Gelegentlich kommt es zu Grippe-ähnlicher Symptomatik mit Fieber, Schüttelfrost, Knochen- und/oder muskelkaterähnlichen Schmerzen, in den meisten Fällen gehen die Symptome von selbst zurück. Außerdem kann es zu einer Hypokalzämie und einer Magen-Darm-unverträglichkeit kommen.

Der Vorteil der hohen relativen Wirkungsstärke besteht darin, daß das Medikament in niedrigeren Dosierungen und seltener gegeben werden muß als die bisher bekannten Bisphosphonate. Durch die intravenöse Gabe ist es für den Magen-Darmtrakt besser verträglich als oral verabreichte Bisphosphonate.

Unsere Studie untersucht die Schmerzreduktion bei Sympathischer Reflexdystrophie durch Ibandronat.

Sie werden zwei Infusionen im Abstand von drei Wochen erhalten, und zur Kontrolle eine Woche vor und eine Woche nach jeder Infusion Blut abgenommen bekommen, da es in seltenen Fällen zu Blutbildveränderungen kommen kann. Vor der ersten und nach der letzten Infusion wird Ihre betroffene Extremität (Arm oder Bein) geröntgt werden.

Wir bitten Sie, die ihnen ausgehändigten Fragebögen jeden Tag gewissenhaft zu beantworten. Nur so kann situationsabhängig der augenblickliche Schmerzzustand getestet werden.

Durch die nachfolgende Unterschrift erklären sie sich freundlicherweise bereit, an dieser Untersuchung mitzuwirken. Die Daten werden nicht Unbefugten weitergegeben und werden anonymisiert ausgewertet.

Ich bin bereit, an der oben beschriebenen Untersuchung teilzunehmen. Ich hatte ausreichend Gelegenheit, Fragen zu stellen und habe keine weiteren Fragen. Mir ist bekannt, daß ich meine Zusage jederzeit widerrufen kann, ohne daß mir hierdurch Nachteile entstehen. Alle auf meine Person bezogenen identifizierenden und medizinischen Daten unterliegen sowohl der ärztlichen Schweigepflicht, als auch den Bestimmungen des Bundesdatenschutzgesetzes. Ich bin damit einverstanden, daß die studienbezogenen Daten ggf. einem Sponsor und / oder den Gesundheitsbehörden bei Bedarf zur Einsicht ausgehändigt werden. Mein Name wird hierbei nicht erfaßt.

.....  
Unterschrift des Patienten

.....  
Unterschrift des Untersuchers

.....  
Ort, Datum

# Patienten - Aufnahmeprotokoll

\_\_\_\_\_  
Name des Untersuchers, Datum

Aufkleber mit Patientendaten

## Anamnese:

Diagnose gesichert durch:

- Röntgendiagnostik
- Drei Phasen Skelettszintigramm
- Klinik
- \_\_\_\_\_

**Erkrankungsdauer** der SRD: \_\_\_\_\_

**Trauma** vorausgegangen?  ja  nein      wenn ja, wann und was? \_\_\_\_\_

**OP** vorausgegangen?       ja  nein      wenn ja, wann und was? \_\_\_\_\_

**Betroffene Extremität:**

- rechte Hand
- linke Hand
- rechter Fuß
- linker Fuß

**andere Vorerkrankungen und Operationen:**

## Vormedikation und Therapien:

	genaue Bezeichnung	Zeitraum	Tagesdosis
<input type="checkbox"/>	GLOA _____	von _____ bis _____	_____ mg/
<input type="checkbox"/>	IVRSB _____	von _____ bis _____	_____ mg/
<input type="checkbox"/>	kontinuierliche Regionalanästhesie _____	von _____ bis _____	_____ mg/
<input type="checkbox"/>	Opioide _____	von _____ bis _____	_____ mg/
<input type="checkbox"/>	Bisphosphonate _____	von _____ bis _____	_____ mg/
<input type="checkbox"/>	Kalzitonin _____	von _____ bis _____	_____ mg/
<input type="checkbox"/>	Kortikoide _____	von _____ bis _____	_____ mg/
<input type="checkbox"/>	NSAID _____	von _____ bis _____	_____ mg/
<input type="checkbox"/>	TENS _____	von _____ bis _____	_____ mg/
<input type="checkbox"/>	Akupunktur _____		
<input type="checkbox"/>	$\alpha$ -Agonisten _____	von _____ bis _____	_____ mg/
<input type="checkbox"/>	Antiarrhythmika _____	von _____ bis _____	_____ mg/
<input type="checkbox"/>	Tranquilizer _____	von _____ bis _____	_____ mg/
<input type="checkbox"/>	Antidepressiva _____	von _____ bis _____	_____ mg/
<input type="checkbox"/>	Antiepileptika _____	von _____ bis _____	_____ mg/
<input type="checkbox"/>	Neuroleptika _____	von _____ bis _____	_____ mg/
<input type="checkbox"/>	_____	von _____ bis _____	_____ mg/
<input type="checkbox"/>	_____	von _____ bis _____	_____ mg/

## Temperatur im Vergleich:

Betroffene Extremität:

	palmar:	dorsal:
DI:	____ °C	____ °C
DII:	____ °C	____ °C
DIII:	____ °C	____ °C
DIV:	____ °C	____ °C
DV:	____ °C	____ °C

Gesunde Extremität:

	palmar:	dorsal:
DI:	____ °C	____ °C
DII:	____ °C	____ °C
DIII:	____ °C	____ °C
DIV:	____ °C	____ °C
DV:	____ °C	____ °C

Schwellung  ja  neinÖdeme  ja  nein

**Umfang:**

betr. Extremität: \_\_\_\_\_ cm

ges. Extremität: \_\_\_\_\_ cm

**Hautfarbe:** seitengleich betr. Extremität  
heller betr. Extremität dunklerTremor  ja  neinParästhesie  ja  neinAllodynien  ja  nein**Schmerzqualität:** dumpf klopfend brennend drückend einschießend ziehend bohrend stechend \_\_\_\_\_**Sonstiges:**

Datum: \_\_\_\_\_

## Verlaufsfragebogen

Auszufüllen vor der ersten und nach der letzten Infusion

Name: \_\_\_\_\_

Bitte beantworten Sie jede Frage. Immer nur eine Antwort ankreuzen.

1. Wie **häufig** treten Ihre Hauptschmerzen auf?
  - ! entfällt, da überwiegend schmerzfrei
  - ! wenige Male pro Monat
  - ! mehrmals pro Monat
  - ! täglich, aber schmerzfreie Phasen
  - ! andauernd vorhanden
  - ! nur bei körperlicher oder seelischer Belastung
2. Wie **erträglich** sind die Schmerzen für **Sie**?
  - ! entfällt, da keine Schmerzen
  - ! sehr gut erträglich
  - ! gut erträglich
  - ! schlecht erträglich
  - ! sehr schlecht erträglich
3. Wie beurteilen Sie Ihr **körperliches** Befinden?
  - ! sehr gut
  - ! gut
  - ! mittelmäßig
  - ! schlecht
  - ! sehr schlecht
4. Wie beurteilen Sie den **bisherigen Behandlungserfolg**?
  - ! sehr gut
  - ! gut
  - ! mittelmäßig
  - ! schlecht
  - ! sehr schlecht
5. Wie **stark** sind Ihre Schmerzen in der letzten Zeit?
  - ! keine Schmerzen
  - ! geringe Schmerzen
  - ! mittel starke Schmerzen
  - ! starke Schmerzen
  - ! sehr starke Schmerzen
6. Wie beurteilen Sie Ihre Schmerzen im **Vergleich zum Therapiebeginn**?
  - ! deutlich gebessert
  - ! leicht gebessert
  - ! unverändert
  - ! leicht verschlechtert
  - ! deutlich verschlechtert
7. Wie beurteilen **Sie** Ihr **seelisches** Befinden?
  - ! sehr gut
  - ! gut
  - ! mittelmäßig
  - ! schlecht
  - ! sehr schlecht

Bitte schätzen Sie die **Schmerzintensität** Ihrer Hauptschmerzen ein

keine Schmerzen

stärkste vorstellbare  
Schmerzen

| \_\_\_\_\_ |

Beschreiben Sie die **Schmerzqualität** Ihrer Hauptschmerzen (mehrere Antworten möglich)

! dumpf

! einschießend

! drückend

! stechend

! bohrend

! brennend

! klopfend

! \_\_\_\_\_

Wenn Sie **Schmerzattacken** hatten, wie stark waren sie?

keine Schmerzen

stärkste vorstellbare  
Schmerzen

| \_\_\_\_\_ |

Bitte beschreiben Sie die **Schmerzqualität** während der **Schmerzattacken**

! dumpf

! einschießend

! drückend

! stechend

! bohrend

! brennend

! klopfend

! \_\_\_\_\_

Wie viele **Tage** waren Sie **im letzten Monat schmerzfrei**? \_\_\_\_\_

Geben Sie bitte die **Intensität** folgender möglichen **Begleiterscheinungen** an, indem Sie die entsprechende Zahl eintragen:

0=gar nicht, 1=leicht, 2=mittel, 3=schwer, 4=sehr schwer

! Unwohlsein

! Muskelschmerzen

! Übelkeit

! Knochenschmerzen

! Erbrechen

! \_\_\_\_\_

! Fieber

**Pain Disability Index**<sup>1)</sup>

**Bitte geben Sie an,  
wie stark Sie durch Ihre Schmerzen beeinträchtigt sind.**

Familiäre und häusliche Verpflichtungen (Dieser Bereich bezieht sich auf Tätigkeiten, die das Zuhause oder die Familie betreffen. Er umfaßt Hausarbeit und Tätigkeiten rund um das Haus bzw. die Wohnung, auch Gartenarbeiten)

(0) (1) (2) (3) (4) (5) (6) (7) (8) (9) (10)  
keine Behinderung völlige Behinderung

Erholung (Dieser Bereich umfaßt Hobbies, Sport und Freizeitaktivitäten)

(0) (1) (2) (3) (4) (5) (6) (7) (8) (9) (10)  
keine Behinderung völlige Behinderung

Soziale Aktivitäten (Dieser Bereich bezieht sich auf das Zusammensein mit Freunden und Bekannten, wie z.B. Feste, Theater- und Konzertbesuche, Essen gehen und andere soziale Aktivitäten)

(0) (1) (2) (3) (4) (5) (6) (7) (8) (9) (10)  
keine Behinderung völlige Behinderung

Beruf (Dieser Bereich bezieht sich auf Aktivitäten, die ein Teil des Berufes sind oder unmittelbar mit dem Beruf zu tun haben; gemeint sind auch Hausfrauen(männer)tätigkeiten)

(0) (1) (2) (3) (4) (5) (6) (7) (8) (9) (10)  
keine Behinderung völlige Behinderung

Sexualleben (Dieser Bereich bezieht sich auf die Häufigkeit und die Qualität des Sexuallebens)

(0) (1) (2) (3) (4) (5) (6) (7) (8) (9) (10)  
keine Behinderung völlige Behinderung

Selbstversorgung (Dieser Bereich umfaßt Aktivitäten, die Selbstständigkeit und Unabhängigkeit im Alltag ermöglichen, wie z.B. sich waschen und anziehen, ohne dabei auf fremde Hilfe angewiesen zu sein)

(0) (1) (2) (3) (4) (5) (6) (7) (8) (9) (10)  
keine Behinderung völlige Behinderung

Lebensnotwendige Tätigkeiten (Dieser Bereich bezieht sich auf absolut lebensnotwendige Tätigkeiten wie Essen, Schlafen und Atmen)

(0) (1) (2) (3) (4) (5) (6) (7) (8) (9) (10)  
keine Behinderung völlige Behinderung

Körperliche Beweglichkeit / Belastbarkeit bei alltäglichen beruflichen und privaten Anforderungen (z.B. Treppensteigen, Bücken, Gehen, Stehen, Sitzen)

(0) (1) (2) (3) (4) (5) (6) (7) (8) (9) (10)  
keine Behinderung völlige Behinderung

<sup>1)</sup> Überschrift fehlte auf den Patientenbögen

**Tag x****Bitte täglich beantworten****Name:** \_\_\_\_\_ **Datum:** \_\_\_\_\_

Bitte geben Sie zu den vorgegebenen Zeiten Ihre Schmerzintensität an:

	keine Schmerzen	stärkste vorstellbare Schmerzen
9.00 Uhr	_____	
15.00 Uhr	_____	
21.00 Uhr	_____	

Wovon waren die Schmerzen abhängig? (mehrere Antworten möglich)

- |                                    |                                     |                                     |
|------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Bewegung  | <input type="checkbox"/> Berührung  | <input type="checkbox"/> Streß      |
| <input type="checkbox"/> Belastung | <input type="checkbox"/> Temperatur | <input type="checkbox"/> einfach so |
| <input type="checkbox"/> Lage      | <input type="checkbox"/> Lärm       | <input type="checkbox"/> _____      |

Hatten Sie heute Schmerzattacken?  ja  nein

Wenn ja wie oft? \_\_\_\_\_ Mal

Wie lange dauerten die Attacken an? \_\_\_\_\_ Minuten

Bitte geben Sie die Schmerzintensität bei den Attacken an:

keine Schmerzen	stärkste vorstellbare Schmerzen
_____	

Sind Sie in der Nacht aufgrund von Schmerzen aufgewacht?  ja  nein

Wenn ja wie oft? \_\_\_\_\_ Mal

Hatten Sie heute Begleiterscheinungen? (mehrere Antworten möglich)

- |                                     |                                    |   |
|-------------------------------------|------------------------------------|---|
| <input type="checkbox"/> Unwohlsein | <input type="checkbox"/> Erbrechen | <input type="checkbox"/> Muskelschmerzen  |
| <input type="checkbox"/> Übelkeit   | <input type="checkbox"/> Fieber    | <input type="checkbox"/> Knochenschmerzen |

# Patienten - Entlassungsprotokoll

\_\_\_\_\_  
Name des Untersuchers, Datum

Aufkleber mit Patientendaten

## Temperatur im Vergleich:

Betroffene Extremität:

	palmar:	dorsal:
DI:	___°C	___°C
DII:	___°C	___°C
DIII:	___°C	___°C
DIV:	___°C	___°C
DV:	___°C	___°C

Gesunde Extremität:

	palmar:	dorsal:
DI:	___°C	___°C
DII:	___°C	___°C
DIII:	___°C	___°C
DIV:	___°C	___°C
DV:	___°C	___°C

Schwellung  ja  nein

Ödeme  ja  nein

## Umfang:

betr. Extremität: \_\_\_cm

ges. Extremität: \_\_\_cm

## Hautfarbe:

seitengleich

betr. Extremität  
heller

betr. Extremität dunkler

Tremor  ja  nein

Parästhesie  ja  nein

Allodynien  ja  nein

## Schmerzqualität:

dumpf

klopfend

brennend

drückend

einschießend

ziehend

bohrend

stechend

\_\_\_\_\_

## Sonstiges:



D\_MIT\_PL- D\_MIT\_VE (VAR. NO. 173 - 176)  
 \*\*\*\*\*

		D_MIT_PL- D_MIT_VE	TEST STATISTICS		P-VALUE	DF	
		MEAN	-0.0012	MATCHED T	0.00	<u>0.9968</u>	6
		STD DEV	0.7462				
		S.E.M.	0.2821				
		SAMPLE SIZE	7				
H		MAXIMUM	1.0417	CORRELATION	0.9222	0.0021	5
H H H H H H		MINIMUM	-0.8417				
M-----M		Z MAX	1.40				
I AN H=	1 CASES A	Z MIN	-1.13				
N (N=	7) X	CASE (MAX)	5				
		CASE (MIN)	2				

Page 12 3D SAHRA

**21.00 Uhr-Daten:**

D\_ABE\_PL VS. D\_ABE\_VE (VAR. NO. 174 VS. 177)  
 \*\*\*\*\*

D_ABE_PL		D_ABE_VE		D_ABE_PL		D_ABE_VE	
				MEAN	<u>6.3393</u>	<u>6.3143</u>	
				STD DEV	1.1985	1.2876	
				S.E.M.	0.4530	0.4867	
				SAMPLE SIZE	7	7	
H		X	X	MAXIMUM	7.3917	7.7750	
H H H H H H		X	X X	MINIMUM	3.9750	3.9000	
M-----M		M-----M		Z MAX	0.88	1.13	
I AN H=	1 CASES A	I AN X=	1 CASES A	Z MIN	-1.97	-1.88	
N (N=	7) X	N (N=	7) X	CASE (MAX)	1	7	
				CASE (MIN)	4	4	

D\_ABE\_PL- D\_ABE\_VE (VAR. NO. 174 - 177)  
 \*\*\*\*\*

		D_ABE_PL- D_ABE_VE	TEST STATISTICS		P-VALUE	DF	
		MEAN	0.0250	MATCHED T	0.14	<u>0.8901</u>	6
		STD DEV	0.4589				
		S.E.M.	0.1735				
		SAMPLE SIZE	7				
H		MAXIMUM	0.7250	CORRELATION	0.9343	0.0014	5
H H H H H H		MINIMUM	-0.6250				
M-----M		Z MAX	1.53				
I AN H=	1 CASES A	Z MIN	-1.42				
N (N=	7) X	CASE (MAX)	1				
		CASE (MIN)	7				

NUMBER OF INTEGER WORDS USED IN PRECEDING SUBPROBLEM 5211

**Auszug der *Friedmann-ANOVA* (zu den Schmerzattacken-Daten):**

(wesentliche Werte fett und unterstrichen)

VARIABLE NO. NAME	MEAN	STANDARD DEVIATION	MINIMUM	MEDIAN	MAXIMUM	COUNT
172 ANZ_P	29.0000	19.2007	8.0000	27.5000	53.0000	4
173 ANZ_V	31.2500	22.6918	5.0000	30.5000	59.0000	4
174 DAUER_P	2.3125	1.3055	0.8333	2.3958	3.6250	4
175 DAUER_V	1.8750	1.2955	0.8333	1.4583	3.7500	4
176 INT_P	6.4271	2.7092	2.5833	7.2792	8.5667	4
177 INT_V	6.0187	2.6456	2.1750	6.8375	8.2250	4

Page 7 3S FRIEDANZ

## FRIEDMAN TWO-WAY ANALYSIS OF VARIANCE TEST RESULTS

VARIABLE NO. NAME	RANK SUM
172 ANZ_P	5.0
173 ANZ_V	7.0

FRIEDMAN TEST STATISTIC = 1.00. P-VALUE = **0.3173**  
 ASSUMING CHI-SQUARE DISTRIBUTION WITH 1 DEGREES OF FREEDOM

KENDALL COEFFICIENT OF CONCORDANCE = 0.2500

NUMBER OF INTEGER WORDS USED IN PRECEDING PROBLEM 5204

## FRIEDMAN TWO-WAY ANALYSIS OF VARIANCE TEST RESULTS

VARIABLE NO. NAME	RANK SUM
174 DAUER_P	5.5
175 DAUER_V	6.5

FRIEDMAN TEST STATISTIC = 0.25. P-VALUE = **0.6171**  
 ASSUMING CHI-SQUARE DISTRIBUTION WITH 1 DEGREES OF FREEDOM

KENDALL COEFFICIENT OF CONCORDANCE = 0.0625

## FRIEDMAN TWO-WAY ANALYSIS OF VARIANCE TEST RESULTS

VARIABLE NO. NAME	RANK SUM
176 INT_P	7.0
177 INT_V	5.0

FRIEDMAN TEST STATISTIC = 1.00. P-VALUE = **0.3173**  
 ASSUMING CHI-SQUARE DISTRIBUTION WITH 1 DEGREES OF FREEDOM

KENDALL COEFFICIENT OF CONCORDANCE = 0.2500

**Auszug der *Friedmann-ANOVA* (Dauerschmerz-Daten):**

(wesentliche Werte fett und unterstrichen)

## FRIEDMAN TWO-WAY ANALYSIS OF VARIANCE TEST RESULTS

VARIABLE	RANK
NO. NAME	SUM
172 D_VOR_PL	14.5
173 D_MIT_PL	24.0
174 D_ABE_PL	30.0
175 D_VOR_VE	16.0
176 D_MIT_VE	27.0
177 D_ABE_VE	35.5

FRIEDMAN TEST STATISTIC = 13.47. P-VALUE = 0.0194  
 ASSUMING CHI-SQUARE DISTRIBUTION WITH 5 DEGREES OF FREEDOM

KENDALL COEFFICIENT OF CONCORDANCE = 0.3848

## MULTIPLE COMPARISONS

THE NULL HYPOTHESIS IS REJECTED IF ZSTAT IS LARGER THAN THE CRITICAL VALUE ZC, WHERE  $1-\Phi(ZC) = \alpha / (K(K-1))$ ,  $\Phi$  IS THE CUMULATIVE STANDARD NORMAL DISTRIBUTION FUNCTION,  $\alpha$  IS THE DESIRED OVERALL SIGNIFICANCE LEVEL, AND K IS THE NUMBER OF GROUPS COMPARED.

WITH 6 GROUPS, THE CRITICAL Z VALUES ARE:

2.71 FOR OVERALL ALPHA OF .10 (\*)  
2.94 FOR OVERALL ALPHA OF .05 (\*\*)

COMPARISONS	ZSTAT	DIF	SE
D_VOR_PL - D_MIT_PL	1.36	-9.50	7.00
D_VOR_PL - D_ABE_PL	2.21	-15.50	7.00
D_VOR_PL - D_VOR_VE	0.21	-1.50	7.00
D_VOR_PL - D_MIT_VE	1.79	-12.50	7.00
<u>D_VOR_PL - D_ABE_VE</u>	<u>3.00**</u>	-21.00	7.00
D_MIT_PL - D_ABE_PL	0.86	-6.00	7.00
D_MIT_PL - D_VOR_VE	1.14	8.00	7.00
D_MIT_PL - D_MIT_VE	0.43	-3.00	7.00
D_MIT_PL - D_ABE_VE	1.64	-11.50	7.00
D_ABE_PL - D_VOR_VE	2.00	14.00	7.00
D_ABE_PL - D_MIT_VE	0.43	3.00	7.00
D_ABE_PL - D_ABE_VE	0.79	-5.50	7.00
D_VOR_VE - D_MIT_VE	1.57	-11.00	7.00
<u>D_VOR_VE - D_ABE_VE</u>	<u>2.79*</u>	-19.50	7.00
D_MIT_VE - D_ABE_VE	1.21	-8.50	7.00

## **Danksagung**

Herrn Priv.-Doz. Dr. M. Strumpf danke ich für die Betreuung und die Überlassung des Themas dieser Arbeit.

Herrn Professor Dr. M. Zenz danke ich für seinen fachlichen Rat zur rechten Zeit.

Herrn Dipl.-Ing. J. Hoormann möchte ich für die fachliche Betreuung des statistischen Teils dieser Arbeit danken.

Meinem Bruder David danke ich dafür, daß er mir trotz eigener Prüfungsvorbereitung jederzeit mit seinem Computerwissen zur Seite stand.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. J. Hohnsbein, der mich während der entscheidenden Zeit unterstützt, motiviert und beraten hat.

## Lebenslauf

### Personalien

Vor- und Zuname: Sarah Friederike Geiseler  
Geburtstag und -ort: 13. September 1973 in Herdecke  
Wohnort: Rellinger Str. 69, 20257 Hamburg  
Telefon: 040-85 50 76 30

### Schulbildung

1980-1990 Rudolf Steiner Schule Witten  
1990-1993 Hildegardis-Schule Bochum  
1993 Abitur

### Studium

1993-2000 Studium der Humanmedizin an der Ruhr-Universität  
Bochum  
1999-2000 Praktisches Jahr im Knappschafts-Krankenhaus  
Recklinghausen

### Beruflicher Werdegang

2000-2001 Ärztin im Praktikum in der Abteilung für  
Anaesthesiologie und operative Intensivmedizin im AK-  
Harburg, Hamburg  
2001 Übernahme als Assistentin in derselben Abteilung

Hamburg, den 15. Oktober 2004