



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ-ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΤΟΜΕΑΣ ΚΟΙΝΩΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΚΑΙ ΨΥΧΙΚΗΣ ΥΓΕΙΑΣ
ΨΥΧΙΑΤΡΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ-ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΨΥΧΟΛΟΓΙΑΣ

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ ΓΙΑ ΤΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΟΥ ΠΟΝΟΥ»
ΕΠΙΣΤ. ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ: Δ. ΔΑΜΙΓΟΣ, ΕΠΙΚΟΥΡΟΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ

**Σύνδρομο σύνθετου περιοχικού πόνου
(COMPLEX REGIONAL PAIN SYNDROME)**

Σπουδάστρια:

Καντή Στέλλα, Ιατρός (Α.Μ. 99)

Επιβλέπων καθηγητής:

Παπαδόπουλος Γεώργιος, Καθηγητής Ιατρικής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Τριμελής Επιτροπή Αξιολόγησης:

Δαμίγος Δημήτριος, Επίκουρος Καθηγητής Ιατρικής Ψυχολογίας, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

Ευαγγέλου Άγγελος, Ομότιμος Καθηγητής Φυσιολογίας, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων
Καλφακάκου Βασιλική, Καθηγήτρια Φυσιολογίας, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

Ιωάννινα, 2009

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΣΥΝΘΕΤΟΥ ΠΕΡΙΟΧΙΚΟΥ ΠΟΝΟΥ

1.1. ΓΕΝΙΚΑ

1.2. Η ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ ΤΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ ΣΥΝΘΕΤΟΥ ΠΕΡΙΟΧΙΚΟΥ ΠΟΝΟΥ

1.3. ΟΙ ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΤΟΥ CRPS

1.4. ΣΥΜΠΛΟΗΤΙΚΑ ΔΙΑΤΗΡΟΥΜΕΝΟΣ ΠΟΝΟΣ

1.5. Η ΨΥΧΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ CRPS

1.6. Η ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΟΥ CRPS

1.7. ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΟΥ CRPS

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

ΜΕΘΟΔΟΙ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΤΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ ΣΥΝΘΕΤΟΥ ΠΕΡΙΟΧΙΚΟΥ ΠΟΝΟΥ

2.1. ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΣ ΑΣΤΕΡΟΕΙΔΟΥΣ ΓΑΓΓΛΙΟΥ

2.2. ΔΕΡΜΑΤΙΚΗ ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΝΟΡΕΠΙΝΕΦΡΙΝΗΣ

2.3. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΟΥ CRPS ΜΕ ΤΗΝ ΧΡΗΣΗ ΜΑΝΝΙΤΟΛΗΣ

2.4. ΕΝΔΟΦΛΕΒΙΑ ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΗ ΓΟΥΑΝΕΘΙΔΙΝΗ

2.5. ΕΝΔΟΦΛΕΒΙΟ ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΟ ΒΡΕΤΥΛΙΟ ΚΑΙ ΛΙΔΟΚΑΪΝΗ

2.6. ΑΝΑΣΤΟΛΕΑΣ ΔΙΑΥΛΩΝ ΑΣΒΕΣΤΙΟΥ ΝΙΦΕΛΙΠΙΝΗ ΚΑΙ Α-ΣΥΜΠΛΟΗΤΙΚΟΣ ΑΝΑΣΤΟΛΕΑΣ ΦΑΙΝΟΞΥΒΕΝΖΑΜΙΝΗ

2.7. ΚΕΤΑΜΙΝΗ

2.8. ΔΙΕΓΕΡΣΗ ΤΟΥ ΝΩΤΙΑΙΟΥ ΜΥΕΛΟΥ

2.9. ΦΥΣΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

ΣΥΖΗΤΗΣΗ - ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ

3.1. ΚΛΙΝΙΚΗ ΚΑΙ ΨΥΧΟΛΟΓΙΚΗ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΟΥ ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΥ ΑΣΤΕΡΟΕΙΔΟΥΣ ΓΑΓΓΛΙΟΥ ΓΙΑ ΤΟ CRPS ΤΥΠΟΥ 1

3.2. ΕΝΔΟΦΛΕΒΙΟΣ ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΟΣ ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΣ ΜΕ ΓΟΥΑΝΕΘΙΔΙΝΗ

3.3. ΕΓΧΥΣΗ ΤΟΠΙΚΩΝ ΑΝΑΙΣΘΗΤΙΚΩΝ ΣΤΑ ΣΥΜΠΑΘΗΤΙΚΑ ΓΑΓΓΛΙΑ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

ΣΥΖΗΤΗΣΗ - ΤΥΧΑΙΟΠΟΙΗΜΕΝΕΣ ΣΥΓΚΡΙΤΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ

**4.1. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΣΥΜΠΑΘΗΤΙΚΗΣ ΑΝΤΑΝΑΚΛΑΣΤΙΚΗΣ ΔΥΣΤΡΟΦΙΑΣ (CRPS I):
21 ΤΥΧΑΙΟΠΟΙΗΜΕΝΕΣ ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ**

**4.2. ΕΝΔΟΦΛΕΒΙΟΣ ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΟΣ ΣΥΜΠΑΘΗΤΙΚΟΣ ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΣ:
ΤΥΧΑΙΟΠΟΙΗΜΕΝΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ**

4.3. ΤΟΠΙΚΟΣ ΑΝΑΙΣΘΗΤΙΚΟΣ ΣΥΜΠΑΘΗΤΙΚΟΣ ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5

ΣΥΖΗΤΗΣΗ - CASE REPORT

5.1. CASE REPORT 1: ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ ΣΥΝΘΕΤΟΥ ΠΕΡΙΟΧΙΚΟΥ ΠΟΝΟΥ ΤΥΠΟΥ I ΣΕ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΟ ΑΣΘΕΝΗ ΜΕ ΤΗΝ ΧΡΗΣΗ ΔΙΑΛΥΜΑΤΟΣ ΛΙΔΟΚΑΪΝΗΣ 5%

5.2. CASE REPORT 2: ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΣΥΝΘΕΤΟΥ ΠΕΡΙΟΧΙΚΟΥ ΠΟΝΟΥ (CRPS) ΜΕ ΑΝΤΙΣΤΑΣΗ ΣΤΟΝ ΠΕΡΙΟΧΙΚΟ ΣΥΜΠΑΘΗΤΙΚΟ ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟ

5.3. CASE REPORT 3: ΕΝΔΟΡΑΧΙΑΙΑ ΕΓΧΥΣΗ ΩΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΓΙΑ ΤΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ ΣΥΝΘΕΤΟΥ ΠΕΡΙΟΧΙΚΟΥ ΠΟΝΟΥ ΣΕ ΠΑΙΔΙ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Από τους πρώτους συλλογισμούς του Claude Bernard και των Γάλλων συνεργατών του κατά την διάρκεια της δεκαετίας του 1800, όσο αφορά στην σχέση ανάμεσα στον πόνο και το συμπαθητικό νευρικό σύστημα, το σύνδρομο του σύνθετου περιοχικού πόνου (CRPS – complex regional pain syndrome) γοητεύει και μπερδεύει τους επαγγελματίες υγείας (Harden R.N., 2001). Μερικές από τις πιο ξεκάθαρες και ενδιαφέρουσες περιγραφές της ‘καυσαλγίας’ προέρχονται από την περίοδο του Αμερικανικού Εμφυλίου Πολέμου από έναν μαθητή του Bernard, τον Silas Weir-Mitchell. Οι περιγραφές του Weir-Mitchell είναι ξεκάθαρες και το ίδιο καλές με οποιαδήποτε περιγραφή του αιώνα μας (Mitchell SW., 1872). Πολλά μεγάλα μυαλά πάλεψαν με την παθοφυσιολογία αυτού του συνδρόμου, που ονομάστηκε ‘συμπαθητική αντανακλαστική δυστροφία’ κατά την διάρκεια της δεκαετίας του 1900, το οποίο μετονομάστηκε σε σύνδρομο σύνθετου περιοχικού πόνου (CRPS) σε ένα εργαστήριο που πραγματοποιήθηκε το 1999 (Merskey H, Bogduk N, 1994, Stanton-Hicks M, Janig W, Hassenbusch S, Haddox JD, Boas R, Wilson P, 1995, Janig W, Stanton-Hicks M., 1996).

Από τον Leriche (Leriche R., 1944) και την θεωρία των φαύλων κύκλων προχωρήσαμε στους Livingston (Livingston WK., 1944) και Sunderland (Sunderland S., 1976) με την θεωρία της αναταραχής και τέλος στις αξιόπιστες φυσιολογικές πληροφορίες, οι οποίες παράγονται από ποικίλα μοντέλα ζώων για την καυσαλγία και ιδιαίτερα το μοντέλο CCI (Chronic Constriction Injury Model) των Bennett και Xie (Bennett GJ, Xie YK, 1988). Πρόσφατα, η προσπάθεια κατανόησης του συνδρόμου έχει στραφεί προς τα συμπόσια. Το πρώτο από αυτά αφορούσε την ταξινόμηση. Ένα δεύτερο συμπόσιο πραγματοποιήθηκε με θέμα τις οδηγίες της θεραπείας (Stanton-Hicks M, Baron R et al., 1998), ενώ πρόσφατα η Διεθνής Οργάνωση για την Μελέτη του Πόνου (IASP – International Association for the Study of Pain) χρηματοδότησε ένα συμπόσιο στο Cardiff της Ουαλίας το 2000 για την συζήτηση των ζητημάτων της παθοφυσιολογίας και για την βελτίωση των διαγνωστικών ζητημάτων (Stanton-Hicks M., 2000).

Η επιδημιολογία του συνδρόμου δεν είναι ξεκάθαρη. Αν και το σύνδρομο θεωρούνταν γενικά σπάνιο, η ‘ανακάλυψη’ του έχει προκαλέσει μία σημαντική αύξηση στις αναφερόμενες περιπτώσεις του (τουλάχιστον στις Ηνωμένες Πολιτείες). Τα τρέχοντα διαγνωστικά κριτήρια, όπως έχουν δημιουργηθεί από την Επιτροπή Ταξινόμησης του Χρόνιου Πόνου της IASP, έχουν συνεισφέρει στην φιλελευθεροποίηση της διάγνωσης (Merskey H, et al). Αυτή η προσπάθεια ήταν ιδιαίτερα σημαντική για την παροχή τυποποιημένων διαγνωστικών κριτηρίων και προκάλεσε σημαντική βελτίωση στην κλινική επικοινωνία και στην ομογένεια της έρευνας. Παρείχε επίσης την ελπίδα ότι τα αποτελέσματα μπορούν να γενικευτούν σε όλες τις μελέτες και η διευρυμένη χρήση αυτών των τυποποιημένων κριτηρίων έχει βοηθήσει σημαντικά σε όλα αυτά τα θέματα. Αυτά τα κριτήρια, αν και είναι ιδιαίτερα ευαίσθητα, δεν έχουν εξειδίκευση (Bruehl S et al, Galer et al, Harden RN et al).

Ο σκοπός του συνεδρίου στο Orlando το 1994 ήταν η εξέλιξη αυτών των κριτηρίων βάσει της εμπειρίας και του εμπειρικού ελέγχου και η υποβολή τους σε συστηματική έρευνα έγκρισης με την πάροδο του χρόνου (Janig Wet al, Merikangas KR et al, Stanton-Hicks Met al). Αν και τα αρχικά κριτήρια IASP απαιτούσαν μόνο υποκειμενικά και πιθανώς ιστορικά συμπτώματα και σημάδια, προτείνεται ότι πρέπει να συμπεριληφθεί κάποια αντικειμενικότητα και αποδείξεις για την βελτίωση τους. Έχει προταθεί επίσης η τροποποίηση των κριτηρίων ώστε να συμπεριλαμβάνουν τουλάχιστον ένα σύμπτωμα από την κάθε μία από τις τέσσερις διαγνωστικές κατηγορίες, οι οποίες προέρχονται από ανάλυση παραγόντων: αισθητητική (υπεραισθησία), αγγειοκινητική (ασυμμετρία στην θερμοκρασία και/ή στο χρώμα του δέρματος), ιδρώτας/οίδημα (αναφορές ασύμμετρου οιδήματος στο επηρεασμένο άκρο και/ή ασυμμετρία στον ιδρώτα) και μία νέα ομάδα συμπτωμάτων, η οποία αναγνωρίστηκε με ανάλυση παραγόντων: η κινητική/τροφική ομάδα (αναφορές κινητικών δυσλειτουργιών ή τροφικών αλλαγών) (Bruehl S et al, Galer BS et al, Harden RN et al). Τα δεδομένα υποδεικνύουν επίσης ότι ένας ασθενής πρέπει να παρουσιάζει τουλάχιστον ένα αντικειμενικό σύμπτωμα (παρατηρούμενο από τον ιατρό) σε δύο ή περισσότερες από αυτές τις κατηγορίες (Bruehl S et al, Harden RN et al., 1999).

Αυτή η διαγνωστική προσέγγιση έχει ευαισθησία 0.70, ενώ αύξησε την ειδικότητα στο 0.94. Αυτό το επίπεδο εξειδίκευσης είναι σημαντικό για την έρευνα. Παρόλα αυτά, τα αρχικά κριτήρια IASP μπορούν να χρησιμοποιηθούν, εάν είναι επιθυμητή μέγιστη κλινική ευαισθησία. Τέλος, έχει συζητηθεί μία ποικιλία σχεδίων, στα οποία ο ιατρός/ερευνητής μπορεί να θέσει την ευαισθησία και εξειδίκευση, ανάλογα με το διαγνωστικό σχέδιο που ακολουθεί (Bruehl S et al., 1999, Harden RN et al).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΣΥΝΘΕΤΟΥ ΠΕΡΙΟΧΙΚΟΥ ΠΟΝΟΥ

1.1. Γενικά

Το σύνδρομο σύνθετου περιοχικού πόνου (CRPS – complex regional pain syndrome, προηγουμένως γνωστά ως συμπαθητική αντανακλαστική δυστροφία και καυσαλγία) είναι διαταραχές νευροπαθητικού πόνου, οι οποίες αναπτύσσονται ως δυσανάλογη συνέπεια ενός επώδυνου τραυματισμού ή μίας κάκωσης νεύρου, που επηρεάζει τα άκρα, ή ενός κατάγματος οστού ή ως αποτέλεσμα απομακρυσμένης διαδικασίας, όπως το εγκεφαλικό επεισόδιο, ο τραυματισμός της σπονδυλικής στήλης και το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου (Wasner G et al).

Τα κλινικά χαρακτηριστικά που εμφανίζονται σε μία ακραία γενικευμένη κατανομή είναι ο αυτόματος πόνος, η αλλοδυνία (πόνος που εμφανίζεται από ερεθίσματα που δεν είναι επίπονα κανονικά), η υπεραλγησία και η αυτόνομη και κινητική δυσλειτουργία. Στις αρχές του τελευταίου αιώνα ο Paul Sudeck περιέγραψε παρόμοια συμπτώματα σε ένα σύνδρομο πόνου των άκρων, το οποίο αναπτυσσόταν μετά από περιφερικά κατάγματα χωρίς να επηρεάζει κάποιο περιφερικό νεύρο. Βάσει της εμπειρίας των ασθενών με σύνδρομο Sudeck, οι οποίοι ανακουφίστηκαν σημαντικά από τον πόνο μέσω του συμπαθητικού αποκλεισμού, εισήχθη από τον Evans το 1946 ο όρος συμπαθητική αντανακλαστική δυστροφία ώστε να συμπεριληφθεί ο προτεινόμενος παθοφυσιολογικός ρόλος του συμπαθητικού νευρικού συστήματος.

Βάσει των αυξανόμενων αποδείξεων των πρόσφατων ετών, σύμφωνα με τις οποίες ο συμπαθητικά διατηρούμενος πόνος (SMP – sympathetically maintained pain) είναι ακόμη ένα σημαντικό σύμπτωμα, αλλά όχι υποχρεωτικά απαραίτητο στην διάγνωση αυτών των διαταραχών, δημιουργήθηκε νέα ορολογία, η οποία βασίστηκε εξ ολοκλήρου σε στοιχεία του ιστορικού, των συμπτωμάτων και των ευρημάτων της κλινικής εξέτασης (Stanton-Hixks M et al).

Σύμφωνα με την Ταξινόμηση του Χρόνιου Πόνου της Διεθνούς Οργάνωσης για την Μελέτη του Πόνου (IASP), η συμπαθητική αντανάκλαστική δυστροφία και η καυσαλγία ονομάζονται πλέον σύνδρομο σύνθετου περιοχικού πόνου (CRPS). Στο CRPS Τύπου 1 (συμπαθητική αντανάκλαστική δυστροφία), ασήμαντοι τραυματισμοί του άκρου ή κακώσεις σε απομακρυσμένες περιοχές του σώματος προηγούνται της έναρξης των συμπτωμάτων. Το CRPS Τύπου 2 (καυσαλγία) αναπτύσσεται μετά από τραυματισμό ενός μείζονος περιφερικού νεύρου (Merskey H, Bogduk N, 1995).

Οι πρόσφατες έρευνες των αυτόνομων, κινητικών και σωματοαισθητικών διαταραχών υποδεικνύουν ότι ολόκληρη η εικόνα του CRPS θεωρείται ως μία νευρολογική διαταραχή που εμπλέκει το κεντρικό νευρικό σύστημα αλλά και μία περιφερική νευρογενής φλεγμονώδης διαδικασία (Harden RN et al 2001). Παρόλα αυτά, η γενική κατανόηση του CRPS είναι ακόμη ανεπαρκής, καθώς περίπου 30 μήνες περνούν πριν από την εισαγωγή των ασθενών σε ένα κέντρο πόνου για την κατάλληλη θεραπεία (Allen G et al 1999).

1.2. Η κλινική εικόνα του συνδρόμου σύνθετου περιοχικού πόνου

Την έναρξη του CRPS Τύπου 1 (συμπαθητική αντανάκλαστική δυστροφία) καθορίζουν συχνά ασήμαντοι τραυματισμοί (π.χ. στραμπουλήγματα, μώλωπες, τραυματισμοί του μαλακού ιστού, κρυσπαγήματα ή κακώσεις του δέρματος), κατάγματα των οστών ή χειρουργείο σε επηρεασμένο άκρο (Wasner Get al, 2003). Περιστασιακά, η ασθένεια εξελίσσεται μετά από άλλα ιατρικά γεγονότα, όπως ο τραυματισμός του ώμου, το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου ή η κάκωση του κεντρικού νευρικού συστήματος. Μία κάκωση του περιφερικού νεύρου δεν είναι ανιχνεύσιμη (Sudeck P, 1902), αν και μία ιστοπαθολογική μελέτη επέδειξε βλάβη των μικρών προσαγωγών ινών στο CRPS μετά από ακρωτηριασμό του ποδιού (Van der Laan L et al, 1998).

Η κλινική εικόνα του CRPS I χαρακτηρίζεται από αισθητητικές, τροφικές και κινητικές διαταραχές, από διαταραχές του αυτόνομου νευρικού συστήματος, καθώς και από φλεγμονώδη συμπτώματα (Scott GD 2001, Schwartzman RJ e al 1987, Oyen WJ et al., 1993, Blumberg H et al 1994, Veldman PHJM 1995).

Αισθητητικά συμπτώματα: Αυτά περιλαμβάνουν αυτόματο πόνο, κάψιμο, ο οποίος παρουσιάζεται στο περιφερικό τμήμα του επηρεασμένου άκρου (Galer BS, Jensen MP 1997). Ο πόνος είναι δυσανάλογος σε ένταση με το γεγονός που τον προκάλεσε. Ο πόνος που προκαλείται από ερεθίσματα, είναι ένα σημαντικό κλινικό χαρακτηριστικό και διακρίνεται σε μηχανική αλλοδυνία και σε θερμική αλλοδυνία και/ή σε υπεραλγησία. Αυτές οι αισθητητικές ανωμαλίες συχνά εμφανίζονται πρόωρα, είναι πιο έντονες περιφερικά και δεν έχουν σταθερή σχέση με συγκεκριμένες περιοχές νευρών ή με το σημείο της κάκωσης που τις προκάλεσε (Price DD et al 1989, Price DD et al 1992, Sieweke N et al., 1999. Rommel O et al 2001, Rommel O et al.,1999).

Διαταραχές του αυτόνομου νευρικού συστήματος: Αυτές περιλαμβάνουν το οίδημα και τις διαταραχές στην εφίδρωση και στην αιμάτωση του δέρματος (Chelimsky TC et al., 1995, Baron R, Maier C 1996, Wasner G et al 2001, Birklein F et al, 1998, Birklein F et al., 1997, Wasner G et al, 1999, Wasner G et al., 2001). Σε φυσιολογικές θερμοκρασίες δωματίου, η θερμοκρασία του δέρματος των άκρων παρουσιάζει μία διαφορά στο 30-80% των ασθενών, το επηρεασμένο άκρο είναι είτε πιο ζεστό είτε πιο κρύο. Διαταραχές της εφίδρωσης, όπως μειωμένη εφίδρωση ή συχνότερα υπερεφίδρωση παρουσιάζονται σχεδόν σε όλους τους ασθενείς με CRPS I (Chelimsky TC et al., 1995, Birklein F et al., 1997, Low PA et al., 1994). Το περιφερικό οίδημα του επηρεασμένου άκρου συχνά μειώνεται μετά από συμπαθητικούς αποκλεισμούς, είναι πιθανό ότι διατηρείται μέσω συμπαθητικής δραστηριότητας (Blumberg H, Janig W 1994).

Τροφικές αλλαγές: Μπορούν να εμφανιστούν τροφικές διαταραχές στο δέρμα (λεπτό γυαλιστερό δέρμα), στα νύχια, ατροφία κακή ανάπτυξη της τρίχας, οστεοπόρωση, ιδιαίτερα στις χρόνιες περιπτώσεις. Περιορισμός της κίνησης παρουσιάζεται επίσης αρκετά συχνά και μπορεί να σχετίζεται με λειτουργικές και τροφικές διαταραχές των αρθρώσεων και των τενόντων. *Κινητικά συμπτώματα:* Συχνά παρουσιάζεται αδυναμία όλων των μυών του επηρεασμένου περιφερικού άκρου (Schwartzman RJ et al 1990). Οι μικρές ακριβείς κινήσεις επηρεάζονται χαρακτηριστικά (Blumberg H et al, 1994).

Η ηλεκτρική αγωγιμότητα των νευρών και η ηλεκτρομυογραφία είναι φυσιολογικές, εκτός από την περίπτωση ασθενών με χρόνια και προχωρημένα

στάδια. Σχεδόν οι μισοί από τους ασθενείς παρουσιάζουν τρέμουλο κατά την στάση του σώματος ή την κίνηση, το οποίο αντιπροσωπεύει ένα αυξημένο φυσιολογικό τρέμουλο (Deuschl G et al, 1991). Περίπου στο 10% των περιπτώσεων αναπτύσσεται δυστονία του επηρεασμένου χεριού ή ποδιού (Bhatia KP et al, 1993, Marsden CD et al., 1984). Στο CRPS I η ένταση των συμπτωμάτων είναι δυσανάλογη με την σοβαρότητα του τραύματος. Έτσι, όλα τα συμπτώματα του CRPS I μπορεί να εμφανίζονται ανεξάρτητα από τον τύπο της κάκωσης (Evans JA 1946). Επιπροσθέτως, το σημείο της κάκωσης στο άκρο δεν καθορίζει την τοποθεσία των συμπτωμάτων (Pak TJ, Martin GM, Magness JL, Kavanaugh GJ 1970).

CRPS Τύπου 2 (Καυσαλγία)

Το CRPS II αναπτύσσεται στο περιφερικό άκρο μετά από τραυματική μερική κάκωση του περιφερικού νεύρου. Στην πρώτη συστηματική περιγραφή την καυσαλγίας, ο Weir Mitchell σημείωσε ότι εκτός από τον αυτόματο πόνο, οι ασθενείς αναφέρουν έντονη υπερευαισθησία του δέρματος στην μηχανική διέγερση (Mitchell SW 1865, Richards RI 1967). Επιπροσθέτως, η κίνηση, οι έντονοι θόρυβοι ή τα έντονα συναισθήματα μπορούν να προκαλέσουν τον πόνο. Παρουσιάζονται οίδημα στο περιφερικό άκρο, στιλπνότητα στο δέρμα και κηλίδες και σε ορισμένες περιπτώσεις έντονη αρθρίτιδα. Στις περισσότερες περιπτώσεις το άκρο ήταν κρύο και ιδρωμένο. Οι αισθητητικές και τροφικές διαταραχές επεκτείνονταν πέρα από την περιοχή παρέμβασης του τραυματισμένου περιφερικού νεύρου και έχουν περιφερική κατανομή. Καθώς όλα τα συμπτώματα παρουσιάζουν πολλές ομοιότητες με αυτά του CRPS I, αυτό το σύνδρομο ονομάζεται CRPS II.

CRPS μετά από εγκεφαλικό επεισόδιο και τραυματισμό της σπονδυλικής στήλης

Εγκεφαλικό επεισόδιο: Το CRPS μπορεί να αναπτυχθεί μετά από κεντρικές κακώσεις. Οι Gellman et al. ανέφεραν ότι το 12% των ασθενών με εγκεφαλικό τραυματισμό παραπονέθηκαν για συμπτώματα συμπαθητικής αντανεκλαστικής δυστροφίας (Gellman H et al., 1992). Η παρουσία του CRPS σε επηρεασμένο άνω άκρο με μερική παράλυση μετά από εγκεφαλικό κυμαίνεται από 1.5 έως 61% (Chalsen GG et al., 1987, Petchkrua W et al, 2000, Daviet JC et al., 2002, et al, 1977). Ένας λόγος για την μεγάλη ποικιλομορφία των δεδομένων είναι πιθανώς ότι

πολλά συμπτώματα του CRPS παρατηρούνται στους ασθενείς με εγκεφαλικό. Οι ασθενείς αυτοί εκτός από την παράλυση και τις σωματοαισθητικές διαταραχές παρουσιάζουν και συμπτώματα CPRS. (Wanklyn P et al. 1995, Korpelainen JT et al, 1995, Butler SH 2001). Η ανάπτυξη μονόπλευρων διαταραχών εφίδρωσης μετά το εγκεφαλικό οδήγησε στην υπόθεση ότι οι αυτόνομες διαταραχές στο εγκεφαλικό και στο CRPS μπορεί να έχουν κάποια κοινή κεντρική παθοφυσιολογία (Riedl B et al. 2001). Ο πόνος είναι επίσης ένα κοινό σύμπτωμα μετά από κεντρική κάκωση. Ο κεντρικός πόνος, π.χ. μετά από θαλαμική βλάβη, έχει χαρακτηριστικό καψίματος και συχνά σχετίζεται με την αλλοδυνία. Επιπροσθέτως, περιφερικός τραυματισμός του ώμου οδήγησε σε πόνο των άκρων σε ασθενείς με εγκεφαλικό, (Braus DF, et al, 1994). Η περιφερική κάκωση σε ασθενείς με εγκεφαλικό μπορεί να προκαλέσει ένα φαύλο κύκλο πόνου, ο οποίος ακολουθείται από την πλήρη εικόνα του CRPS (Braus DF et al, 1994). Παρομοίως, στους ασθενείς με εγκεφαλικό τραυματισμό ο σχετιζόμενος τραυματισμός του άκρου φαίνεται ότι αντιμετωπίζει μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης CRPS (Gellman H et al., 1992).

Τραυματισμός της σπονδυλικής στήλης: Αν και ο χρόνιος πόνος είναι ένα συχνό σύμπτωμα σε ασθενείς με τραυματισμό της σπονδυλικής στήλης, η συσχέτιση με το CRPS είναι σχετικά σπάνια με υπολογιζόμενη εμφάνιση περίπου 5-10% (Fenollosa P et al., 1993, Waring WP, Maynard FM 1991, Andrews LG, Armitage KJ 1971, Gellman H et al., 1988). Σε μία αναδρομική μελέτη 125 ασθενών με συμπαθητική αντανακλαστική δυστροφία μόνο δύο ασθενείς είχαν προηγούμενο τραυματισμό στον αυχένα (Subbarao J et al, 1981). Το CRPS εμφανίζεται μερικούς μήνες μετά τον τραυματισμό και πιο συχνά επηρεάζει μονόπλευρα το ένα άνω άκρο σε ασθενείς με τετραπληγία, ενώ η αμφίπλευρη εμπλοκή ή το CRPS στα κάτω άκρα έχει αναφερθεί σε σπάνιες περιπτώσεις (Gallien P et al., 1995, Philip PA et al, 1990, Lefkoe TP et al, 1996, Cremer SA et al, 1989). Όπως και στο εγκεφαλικό, οι περισσότεροι ασθενείς φαίνεται ότι έχουν χαρακτηριστικά του CRPS χωρίς να αναπτύσσουν το ολοκληρωμένο σύνδρομο (Aisen PS, Aisen ML 1994). Ένας σημαντικός παράγοντας προδιάθεσης είναι η μυελική πληγή από πυροβολισμό, αν και αντιπροσωπεύει μόνο το 10% της αιτιολογίας τραυματισμών στην σπονδυλική στήλη (Gallien P et al., 1995). Η συσχέτιση του CRPS στην τετραπληγία με το τραύμα του άκρου και τον πόνο του

ώμου μπορεί να υποδεικνύει ότι περιφερικοί μηχανισμοί εμπλέκονται στην έναρξη του CRPS, οι οποίοι είναι παρόμοιοι με αυτούς που περιγράφηκαν στο εγκεφαλικό (Braus DF et al, 1994, Waring WP et al., 1991, Gallien P et al., 1995). Το CRPS μπορεί να αποτελεί μία αιτία των συσπάσεων σε ασθενείς με τραυματισμό της σπονδυλικής στήλης (Dalyan M et al, 1998).

1.3. Οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί του CRPS

Το συμπαθητικό νευρικό σύστημα: Η κλινική εικόνα της αυτόνομης δυσλειτουργίας με τις διαταραχές της αιμάτωσης, της θερμοκρασίας, της εφίδρωσης καθώς και το ο συμπαθητικά διατηρούμενος πόνος υποδεικνύουν ότι το συμπαθητικό νευρικό σύστημα εμπλέκεται στην παθοφυσιολογία του CRPS. Φυσιολογικά, οι συμπαθητικοί προγαγγλιακοί νευρώνες, οι οποίοι εμπλέκονται στην ρύθμιση των κυττάρων στους σωματικούς ιστούς, προβάλλονται στα παρασπονδυλικά γάγγλια του συμπαθητικού κορμού και συνάπτονται στους μεταγαγγλιακούς νευρώνες. Αυτοί οι προγαγγλιακοί συμπαθητικοί νευρώνες βρίσκονται κάτω από κεντρικό έλεγχο και το πρότυπο των συνεχιζόμενων και αντανακλαστικών εκκενώσεων είναι χαρακτηριστικό για τον κάθε τύπο συμπαθητικής οδού, π.χ. αγγειοσυσταλτικό δέρματος και αγγειοσυσταλτικό μυός, και ποικίλει ανάλογα με τα ενεργοποιημένα κύτταρα στόχους (Janing W et al, 1999). Κάτω από φυσιολογικές συνθήκες, η συμπαθητική δραστηριότητα δεν αλληλεπιδρά με τους αισθητικούς νευρώνες στην περιοχή (Janig W et al., 1999).

Αυτόνομες διαταραχές: Μία κάκωση νεύρου είναι ένα σημαντικό αρχικό γεγονός για το CRPS. Έτσι, έχει γενικά υποτεθεί ότι οι διαταραχές στην αιμάτωση στο δέρμα μέσα στην περιοχή του επηρεασμένου νεύρου οφείλονται στην περιφερική βλάβη της συμπαθητικής λειτουργίας και της συμπαθητικής απονεύρωσης. Κατά την διάρκεια των πρώτων εβδομάδων μετά τομή των αγγειοσυσταλτικών ινών, παρουσιάζεται αγγειοδιαστολή στην απονευρωμένη περιοχή. Στην συνέχεια, η αγγείωση μπορεί να αναπτύξει αυξημένη ευαισθησία στις κατεχολαμίνες, ίσως λόγω προς τα άνω ρύθμισης (upregulation) των των αδρενο-υποδοχέων (Fleming WW et al, 1988).

Παρόμοιες παρατηρήσεις περιγράφηκαν πρόσφατα στο μοντέλο CCI (chronic nerve constriction model) σε ποντίκια (Kurvers HA et al., 1997, Wakisaka

S et al, 1991). Το δέρμα της περιοχής με κάκωση ήταν αφύσικα ζεστό σε όλη την διάρκεια της πρώτης μετεγχειρητικής εβδομάδας και στην συνέχεια εξελίχθηκε σε μία χρόνια κρύα κατάσταση. Το κρύο δέρμα παρατηρούνταν παρά την πλήρη απουσία φθορισμού για την νορεπινεφρίνη. Έτσι, σε αυτό το μοντέλο ζώων, το δέρμα είναι κρύο λόγω της υπερευαισθησίας μετά από την απονεύρωση των αδρενο-υποδοχέων και όχι λόγω της εκτεταμένης συμπαθητικής αγγειοσυσταλτικής δραστηριότητας. Η συμπαθητική απονεύρωση και η υπερευαισθησία μετά από απονεύρωση δεν μπορούν να εξηγήσουν πλήρως τις αγγειοκινητικές διαταραχές και τις διαταραχές στην εφίδρωση στο CRPS. Καταρχήν, στο CRPS I δεν υπάρχει φανερή κάκωση του νεύρου (Goldstein DS et al, 2000).

Μελέτες της αιμάτωσης του δέρματος και της θερμοκρασίας στο CRPS I απέδειξαν ότι το ζεστό επηρεασμένο άκρο κατά την οξεία φάση της ασθένειας (< 6 μήνες) οφείλεται στην λειτουργική αναστολή της δερματικής συμπαθητικής αγγειοσυσταλτικής δραστηριότητας, η οποία οδηγεί στην δερματική αγγειοδιαστολή (Wasner G et al, 1999, Wasner G et al., 2001). Οι άμεσες μετρήσεις των επιπέδων νορεπινεφρίνης από την φλεβική εκροή πάνω από την περιοχή του πόνου δείχνουν μία μείωση της στο επηρεασμένο άκρο (Wasner G et al, 1999, Wasner G et al., 2001, Drummond PD et al, 1991, Harden RN et al., 1994). Αυτά τα δεδομένα στηρίζουν την ιδέα ότι το CRPS I σχετίζεται με διαταραγμένα συμπαθητικά αντανακλαστικά πρότυπα στο επηρεασμένο άκρο (Baron R, et al, 1996, Birklein F et al, 1998).

Η τοποθεσία των παθοφυσιολογικών αλλαγών που υπογραμμίζουν αυτή την διαταραγμένη αντανακλαστική δραστηριότητα πρέπει να βρίσκεται στο κεντρικό νευρικό σύστημα. Οι ανωμαλίες στον κεντρικό αυτόνομο έλεγχο συμφωνούν με πειραματικά ευρήματα σε ζώα, τα οποία δείχνουν ότι το αντανακλαστικό πρότυπο σε μονούς δερματικούς αγγειοσυσταλτικούς νευρώνες μπορεί να αλλάξει μετά από τραυματισμό περιφερικού νεύρου (Janig W et al, 1991, Blumberg H et al, 1985).

Οι μετρήσεις της θερμοκρασίας του δέρματος και της αιμάτωσης με την πάροδο του χρόνου επέδειξαν μία αλλαγή ανάλογα με την διάρκεια του CRPS (Wasner G, Drummond P, Birklein F, Baron R 2001). Στα πιο προχωρημένα στάδια (> 6 μήνες), υπάρχει αυξημένος αριθμός ασθενών, στους οποίους η θερμοκρασία του δέρματος και η αιμάτωση στο επηρεασμένο άκρο μειώνονται (Wasner G et al.,

2001). Υπάρχουν αποδείξεις ότι η δερματική συμπαθητική αγγειοσυσταλτική δραστηριότητα επιστρέφει ανάλογα με την διάρκεια της ασθένειας (Wasner G, Heckmann K, Maier C, Baron R 1999).

Η αρχική λειτουργική αναστολή της αγγειοσυσταλτικής δραστηριότητας στην οξεία φάση μπορεί να οδηγήσει σε δευτερεύουσα υπερευαισθησία των οργάνων (υπερευαισθησία αποκέντρωση) κατά την απουσία δομικής βλάβης στις συμπαθητικές ίνες (Janig W et al, 1999, Fleming WW, et al, 1988, Goldstein DS et al, 2000, Bossut DF et al, 1996). Αυτή η υπερευαισθησία μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένη αγγειοσυστολή και μειωμένη θερμοκρασία του δέρματος, ακόμη και εάν η δραστηριότητα των συμπαθητικών μεταγαγγλιακών νευρώνων έχει μειωθεί. Στην πραγματικότητα, έχει αναφερθεί η αύξηση της πυκνότητας των α -αδρενο-υποδοχέων σε βιοψίες δέρματος ασθενών με CRPS (Drummond PD et al, 1996, Arnold JM et al., 1993). Ανάλογα, οι λίγες μελέτες μικρών συμπαθητικών δεσμών νευρών, οι οποίες έχουν πραγματοποιηθεί σε ασθενείς με χρόνια CRPS και κρύα επηρεασμένα άκρα, έδειξαν ότι η μέση συμπαθητική δραστηριότητα του δέρματος δεν ήταν διαφορετική ανάμεσα στην επηρεασμένη και στην ετερόπλευρη πλευρά (Casale R, Elam M 1992, Torebjork E 1989).

Περαιτέρω σημαντικά σημεία της συμπαθητικής δυσλειτουργίας στο CRPS είναι οι μονόπλευρες ανωμαλίες στην εφίδρωση (Birklein F et al., 2000). Ποσοτικές μετρήσεις την δραστηριότητας εφίδρωσης δείχνουν αυξημένη παραγωγή ιδρώτα στο επηρεασμένο άκρο στην οξεία και χρόνια φάση της ασθένειας σε πολλούς ασθενείς με CRPS (Birklein F et al., 1997, Low PA et al., 1994). Αυτή η μονόπλευρη υπερβολική εφίδρωση υποδεικνύει αυξημένη συμπαθητική δραστηριότητα εφίδρωσης.

Συμπερασματικά, ο συνδυασμός αυξημένης εφίδρωσης και μειωμένης δερματικής συμπαθητικής αγγειοσυστολής είναι μία γνωστή, κεντρικά ελεγχόμενη, θερμορυθμιστική λειτουργία, η οποία κρατά την θερμοκρασία του σώματος σταθερή σε διαφορετικά περιβάλλοντα. Παρόλα αυτά, κάτω από φυσιολογικές συνθήκες, εμπλέκονται όλα τα άκρα. Έτσι, η μονόπλευρη ενεργοποίηση της εφίδρωσης και η αναστολή των δερματικών συμπαθητικών αγγειοσυσταλτικών νευρώνων υποδεικνύουν μία κεντρικά τοποθετημένη θερμορυθμιστική δυσλειτουργία στο CRPS.

1.4. Συμπαθητικά διατηρούμενος πόνος

Κάτω από φυσιολογικές συνθήκες, δεν υπάρχει αλληλεπίδραση ανάμεσα στο συμπαθητικό και το σωματοαισθητικό προσαγωγό σύστημα. Η διέγερση του συμπαθητικού κορμού δεν προκαλεί κάποια δραστηριότητα των προσαγωγών νευρώνων (Baron R et al., 1999, Elam M et al, 1999). Παρόλα αυτά, κάτω από παθολογικές συνθήκες η κατάσταση αλλάζει δραματικά (Janig W et al, 1996). Νευροφυσιολογικά και νευροανατομικά πειράματα σε ζώα δείχνουν ότι η παθολογική σύζευξη της συμπαθητικής και προσαγωγούς δραστηριότητας μπορεί να ακολουθεί μία μηχανικά δημιουργημένη κάκωση περιφερικού νεύρου. Αυτό μπορεί να λάβει χώρα ανάμεσα στις συμπαθητικές ίνες και τις αναγεννημένες ή άθικτες σωματοαισθητικές C-ίνες στην περιφέρεια, ή ανάμεσα στις συμπαθητικές αγγειοσυσταλτικές ίνες και τα προσαγωγά σώματα μέσα στο νωτιαίο γάγγλιο της ρίζας (McLachlan EM et al, 1993). Η αλληλεπίδραση είναι χημική μέσω της νοραδρεναλίνης από τα συμπαθητικά άκρα και τους αδρενο-υποδοχείς, οι οποίοι εκφράζονται στους προσαγωγούς νευρώνες κάτω από παθολογικές συνθήκες.

Οι κλινικές μελέτες σε ανθρώπους στηρίζουν την ιδέα ότι οι αλγούποδοχείς αναπτύσσουν ευαισθησία στην κατεχολαμίνη μετά από ολοκληρωμένες ή μερικές κακώσεις νεύρου. Έχει αναφερθεί ότι μετά από ακρωτηριασμό ενός άκρου, η ένεση επινεφρίνης γύρω από το νεύρωμα του κολοβώματος είναι έντονα οδυνηρή (Chabal C et al, 1992, Raja SN et al, 1998).

Επιπροσθέτως, η ενδοεγχειρητική διέγερση της συμπαθητικής αλυσίδας προκαλεί μία αύξηση του αυτόματου πόνου σε ασθενείς αλλά όχι και σε ασθενείς με υπερβολική εφίδρωση (Walker AE et al, 1948, White JC et al, 1969). Στο CRPS και στις περισσότερες μετατραυματικές νευραλγίες, η ενδοδερμική εφαρμογή νορεπινεφρίνης στην συμπτωματική περιοχή προκάλεσε αυτόματο πόνο και δυναμική μηχανική υπεραλγησία, η οποία είχε αντιμετωπιστεί με την χρήση συμπαθητικού αποκλεισμού, γεγονός που στηρίζει την ιδέα ότι η νοραδρενεργική ευαισθησία των ανθρώπινων αλγούποδοχέων είναι παρούσα μετά από μία μερική κάκωση νεύρου (Torebjork E et al., 1995). Επίσης, στην μεθερπητική νευραλγία, ο αυτόματος πόνος και η μηχανική υπεραλγησία ενισχύονται μετά από ένεση επινεφρίνης ή φαινυλεφρίνης (Choi B et al, 1997).

Μία πιθανή κριτική των παραπάνω μελετών, στις οποίες ο πόνος προκαλούνταν από εξωγενείς αδρενεργικών αγωνιστών, είναι ότι οι δόσεις της νορεπινεφρίνης (NE) που χρησιμοποιήθηκαν ήταν πολύ υψηλότερες από αυτές που είναι πιθανό να υπάρξουν *in vivo*. Έτσι, τα αποτελέσματα πόνου της περιφερικής χορήγησης NE σε φυσιολογικά σχετικές δόσεις συγκρίθηκαν με ασθενείς με SMP και φυσιολογικά άτομα (Ali Z et al., 2000). Αποδείχθηκε ότι η διαδερμική NE σε φυσιολογικά σχετικές δόσεις προκάλεσε μεγαλύτερο πόνο στις επηρεασμένες περιοχές ασθενών με SMP σε σχέση με το ετερόπλευρο μη επηρεασμένο άκρο και με άτομα ελέγχου. Σε συμφωνία με αυτό, ο αυτόματος πόνος και η μηχανική υπεραλγησία αυξήθηκαν σε άτομα με CRPS I όταν οι συμπαθητικοί δερματικοί αγγειοσυσταλτικοί νευρώνες ενεργοποιήθηκαν φυσιολογικά μέσω θερμоруθμιστικού και αναπνευστικού στρες (Baron R et al., 2002, Drummond PD et al, 2001).

Είναι ενδιαφέρον το γεγονός ότι αυτό ισχύει και για τους ασθενείς με οξύ CRPS, οι οποίοι παρουσιάζουν μία λειτουργική αναστολή της δερματικής συμπαθητικής αγγειοσυσταλτικής δραστηριότητας στο επηρεασμένο άκρο. Αυτό δεν αποτελεί υποχρεωτικά παράδοξο, διότι μία μειωμένη συμπαθητική δραστηριότητα μπορεί να είναι επαρκής για την διατήρηση του πόνου και πιο συγκεκριμένα, εάν οι λειτουργικοί α -αδρενο-υποδοχείς στην μεμβράνη των άθικτων προσαγωγών ινών ρυθμίζονται έντονα προς τα άνω. Επιπροσθέτως, τα πειράματα σε ζώα υποδεικνύουν ότι η συμπαθητική επιρροή στις φλεγμονώδεις διαδικασίες δεν εξαρτάται από την συμπαθητική δραστηριότητα αυτή καθαυτή, αλλά από την ανατομική ακεραιότητα των μεταγαγγλιακών ινών (Green PG et al, 1997).

Περιφερική φλεγμονή: Ο Paul Sudeck διατύπωσε μία υπερβολική φλεγμονώδη αντίδραση ως σημαντικό παθοφυσιολογικό μηχανισμό στο CRPS (Sudeck P 1902). Πράγματι, ορισμένα από τα κλινικά χαρακτηριστικά του CRPS, ιδιαίτερα στα πρώτα του στάδια, μπορούν να εξηγηθούν από μία φλεγμονώδη διαδικασία (Leitha T et al., 1996, Calder JS et al, 1998, van der Laan L et al, 1997). Σύμφωνα με την ιδέα αυτή, τα κορτικοστεροειδή χρησιμοποιούνται συχνά με επιτυχία στο οξύ CRPS (Christensen K, et al, 1982).

Υπάρχουν ενδείξεις ότι μία εντοπισμένη νευρογενής φλεγμονή μπορεί να εμπλέκεται στην παραγωγή οξέος οιδήματος, αγγειοδιαστολής και αυξημένης

εφίδρωσης. Σπινθηρογραφικές μελέτες με ραδιοσημασμένες ανοσογλοβουλίνες δείχνουν εκτεταμένη εξαγγείωση πλάσματος σε ασθενείς με οξύ CRPS I (Oyen WJ et al., 1993). Βιοψίες στην άρθρωση και η ανάλυση των ενδοαρθρικών υγρών σε ασθενείς με CRPS έδειξαν αρθρική υπεραγγείωση και στην ουδετερόφιλη διήθηση αύξηση πρωτεϊνών (Renier JC et al., 1983, Kozin F et al, 1976, Hannington-Kiff JG 1977). Επιπροσθέτως, το αρθρικό υγρό αυξάνεται στις επηρεασμένες αρθρώσεις, όπως έχει μετρηθεί με την χρήση MRI (Graif M et al., 1998). Σε ασθενείς με οξύ CRPS που δεν λαμβάνουν αγωγή, η εξαγγείωση της πρωτεΐνης, η οποία προκλήθηκε από έντονη διαδερμική ηλεκτρική διέγερση, προκλήθηκε μόνο στο επηρεασμένο άκρο σε σχέση με την φυσιολογική πλευρά, γεγονός που υποδεικνύει ότι μπορεί να εμπλέκεται η ουσία P (Weber M et al, 2001).

Ως περαιτέρω στήριξη μίας νευρογενούς φλεγμονώδους διαδικασίας, οι συγκεντρώσεις ορού του σχετικού της καλσιτονίνης πεπτιδίου ήταν αυξημένες σε ασθενείς με CRPS ως δείκτης για νευρογενή φλεγμονή (Birklein F et al, 2001). Δείγματα φλεβικού αίματος του επηρεασμένου άκρου έδειξαν αυξημένα επίπεδα της κυτοκίνης, ιντερλευκίνη-6 και του παράγοντα νέκρωσης, ως απόδειξη της ύπαρξης τοπικής φλεγμονής (Huysen FJ et al., 2002). Η παραγωγή νιτρικού οξειδίου στα περιφερικά μονοκύτταρα του αίματος ήταν σημαντικά αυξημένη μετά την διέγερση με ιντερφερόνη-γ σε ασθενείς σε σύγκριση με άτομα έλεγχου (Hartrick CT 2002).

Έτσι, το μέγεθος των αποδείξεων υποδεικνύει ότι οι φλεγμονώδεις διαδικασίες εμπλέκονται στην παθογένεση του πρώιμου CRPS. Παρόλα αυτά, οι ακριβείς μηχανισμοί της έναρξης και της διατήρησης αυτών των φλεγμονωδών αντιδράσεων δεν είναι ακόμη ξεκάθαροι. Το κεντρικό ζήτημα είναι το εάν υπάρχει ένα συμπαθητικό και φλεγμονώδες στοιχείο και το εάν το συμπαθητικό νευρικό σύστημα μπορεί να συνεισφέρει στο πρώιμο στάδιο της φλεγμονής. Μελέτες σε ζώα έχουν αποδείξει ότι το συμπαθητικό νευρικό σύστημα μπορεί να επηρεάσει την ένταση της φλεγμονώδους διαδικασίας (Levine JD et al, 1986, Perl ER 1996), ενώ μελέτες υποδεικνύουν ότι οι συμπαθολυτικές διαδικασίες μπορούν να βελτιώσουν τον πόνο και την φλεγμονή στους ανθρώπους (Levine JD et al., 1986). Παρόλα αυτά, αυτή η ιδέα πρέπει να αποδειχθεί σε ασθενείς με CRPS.

Το κεντρικό νευρικό σύστημα: Οι αυτόνομες διαταραχές υποδεικνύουν μία κεντρικά εντοπισμένη θερμορυθμιστική δυσλειτουργία στο CRPS. Επίσης, άλλα συμπτώματα του CRPS I ευνοούν μία κεντρική προέλευση της διαταραχής, ή τουλάχιστον ένα σημαντικό ρόλο των κεντρικών οδών. Η βλάβη της μυϊκής δύναμης, η οποία εμπλέκει όλους τους μύες του επηρεασμένου άκρου και δεν οφείλεται σε πόνο, οίδημα ή απότμηση των περιφερικών νεύρων είναι πιθανό να αποτελεί αποτέλεσμα μίας κεντρικά προκαλούμενης ανωμαλίας. Επιπροσθέτως, οι ασθενείς αναφέρουν ένα σύνδρομο αμέλειας, το οποίο είναι υπεύθυνο για τις οξείες κινητικές δυσλειτουργίες (Galer BS et al, 1995, Galer BS et al, 1999). Περίπου στο 50% των ασθενών με αυξημένο φυσιολογικό τρέμουλο παρατηρείται ότι αυτό οφείλεται σε κεντρικές αλλαγές (Deuschl G et al, 1991). Η κινητική ανάλυση του άνω άκρου σε CRPS αποκάλυψε κινητικές δυσλειτουργίες, οι οποίες οφείλονταν σε ανεπαρκή ενσωμάτωση των οπτικών και αισθητητικών εισροών των προσαγωγών στον βρεγματικό φλοιό (Schattschneider J et al, 2001).

Βάσει σε πολλά πειραματικά ευρήματα σε ζώα, ο αυτόματος πόνος και οι ποικίλες μορφές της υπεραλγησίας στο περιφερικό άκρο (Sieweke N et al., 1999, Maleki J et al, 2000) θεωρείται ότι προέρχονται από διαδικασίες περιφερικής και κεντρικής ευαισθητοποίησης (Woolf CJ et al, 1999). Ο κλινικός και ποσοτικός αισθητηριακός έλεγχος του αισθητικού συστήματος επέδειξαν ημιαισθητική βλάβη και υπεραλγησία που επεκτεινόταν συχνά πέρα από την περιοχή που επηρεάζεται από τον αυτόματο πόνο, γεγονός που υποδεικνύει αλλαγές στην κεντρική λειτουργία των προσαγωγών, κάτι που έχει αποδειχθεί πρόσφατα από μελέτες λειτουργικής απεικόνισης (Sieweke N et al., 1999, Rommel I et al, 2001, Rommel O et al., 1999, Juottonen K et al., 2002, Thimineur M et al., 1998, Fukumoto M et al., 1999). Επιπροσθέτως, υποδεικνύεται ότι τα προμετωπιαία πλέγματα εμπλέκονται στο SMP σε ασθενείς με CRPS (Arkarian AV, Thomas PS, Krauss BR, Szeverenyi NM 2001). Σε έναν ασθενή με CRPS τα συμπτώματα επιλύθηκαν μετά από τραυματικό εγκεφαλικό μώλωπα στον αριστερό ακουστικό πόρο (Shibata M et al., 1999).

Όλα αυτά τα δεδομένα υποδεικνύουν ότι οι μετατροπές του κεντρικού νευρικού συστήματος παίζουν σημαντικό ρόλο στο CRPS. Παρόλα αυτά, δεν είναι ξεκάθαρο το εάν αυτές είναι κύριες ανωμαλίες στην ασθένεια ή εάν αποτελούν αλλαγές δευτερεύουσες στον πόνο.

Γενετικά ζητήματα: Η παρατήρηση ότι πολλοί ασθενείς αντιμετώπισαν παρόμοιο τραύμα στο περιφερικό άκρο, το οποίο ακολουθήθηκε μόνο σε λίγους από CRPS, δημιουργεί το ερώτημα εάν εμπλέκονται γενετικοί παράγοντες στην παθοφυσιολογία. Δύο μελέτες αποκάλυψαν διαφορές ανάμεσα στους ασθενείς CRPS και σε υγιή άτομα ελέγχου στα μόρια των τάξης II λευκοκυττάρων αντιγόνων, τα οποία κωδικοποιούνται από γονίδια του ανθρώπινου κυρίου συμπλόκου ιστοσυμβατότητας στο χρωμόσωμα 6 (Mailis A, Wade J 1994, Kemler MA et al., 1999, Mailis A, Wade JA 2001). Η έρευνα του έμφυτου προφίλ κυτοκίνης σε ασθενείς με CRPS για τον καθορισμό του πιθανού ρόλου του ανοσοποιητικού συστήματος στην παθοφυσιολογία της ασθένειας δεν κατόρθωσε να παρουσιάσει σημαντικά αποτελέσματα (Van de Beek WJ Remarque EJ, Westendorp RG, van Hilten J 2001).

Η κλινική σχετικότητα αυτών των ευρημάτων δεν είναι ξεκάθαρη. Οι αποδείξεις μίας υποβοηθούμενης νευρογενούς φλεγμονής και ενός αυξημένου επιπέδου ορού του νευρογενούς φλεγμονώδους πεπτιδίου καλσιτονίνη, ακόμη και σε μη επηρεασμένα άκρα, μπορεί να υποδεικνύει φαινοτυπικές διαφορές ανάμεσα στους ασθενείς με CRPS και στα άτομα ελέγχου (Weber M et al, 2001, Birklein F et al, 2001).

1.5. Η ψυχολογία του CRPS

Οι περισσότεροι ασθενείς με CRPS παρουσιάζουν σημαντικό ποσοστό συμπτωμάτων φυσιολογικού άγχους, με την κατάθλιψη και το άγχος να είναι τα πιο κοινά συμπτώματα. Πολλοί ασθενείς δεν μπορούν να αντιμετωπίσουν τον πόνο και τα σχετιζόμενα συμπτώματα. Χωρίς την επαρκή ψυχοκοινωνική στήριξη, οι ασθενείς μπορεί να αναπτύξουν ανεπαρκείς ικανότητες αντιμετώπισης. Αυτές οι παρατηρήσεις σε συνδυασμό με τα φυσιολογικά αποτελέσματα του φυσιολογικού τεστ στο CRPS I οδήγησαν στην υπόθεση ότι το CRPS είναι κυρίως μία ψυχογενής διαταραχή (Ochoa JL 1999, Verdugo RJ et al, 2000). Παρόλα αυτά, οι καλά σχεδιασμένες μελέτες και οι ανασκοπήσεις της διαθέσιμης βιβλιογραφίας έχουν υποδείξει ότι τα ψυχολογικά συμπτώματα αποτελούν το αποτέλεσμα και όχι την αιτία του CRPS (Ciccione DS et al, 1997, Van Houdenhove B et al., 1992, van der Laan L et al, 1999, Geertzen JH et al., 1998).

1.6.Η διάγνωση του CRPS

Ο ιατρός πρέπει να αναζητήσει σημεία αλλοδυνίας. Η αλλοδυνία ελεγχεται με την χρήση ελαφρού αγγίγματος ή τριψίματος στο επηρεασμένου τμήμα για τον έλεγχο της ύπαρξης πόνου. Πρέπει να αναζητηθεί αλλοδυνία θερμοκρασίας. Αυτό ελέγχεται εύκολα με την χρήση ζεστού, κρύου και μέτριας θερμοκρασίας νερού σε δοκιμαστικούς σωλήνες. Οι σωλήνες τοποθετούνται με συγκριμένη σειρά στο επηρεασμένο τμήμα. Ο ασθενής πρέπει να διακρίνει νοηματικά την αίσθηση από τον πόνο που προκαλεί ο σωλήνας . Για την αξιολόγηση του πόνου χρησιμοποιείται η κλίμακα Likert (0-10) . (Fowler CJ et al, 1987, Hansson P, Lindblom U 1992, Yamitsky D et al, 1994).

Ο ασθενής μπορεί επίσης να αναφέρει πόνο κατά την κίνηση των επηρεασμένων αρθρώσεων (είτε με παθητική είτε με ενεργή κίνηση). Μπορούν επίσης να ελεγχθούν και να καταγραφούν σημεία τροφικής αλλαγής στο δέρμα, στα νύχια ή στην τρίχα. Τα σημεία διαταραχής του αυτόνομου νευρικού συστήματος (ασυμμετρία στο χρώμα και την θερμοκρασία) πρέπει να μετρηθούν και να περιγραφούν βάσει της φαινομενικής αυτόνομης συμπαθητικής υπολειτουργίας (ζεστό, κόκκινο και στεγνό) ή της φαινομενικής συμπαθητικής υπερλειτουργίας (κρύο, μπλε, χλωμό ή με στίγματα και ιδρωμένο) (Harden RN 2001).

Δεν είναι ακόμη βέβαιο εάν αυτά τα σημεία αντικατοπτρίζουν την δραστηριότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος (Harden RN et al, 1994). Η θερμογραφία, ή τουλάχιστον η μέτρηση της θερμοκρασίας στο σημείο (με την χρήση θερμοευαίσθητης ταινίας ή συσκευής μέτρησης) τεκμηριώνει με τον καλύτερο τρόπο την αγγειοκινητική αυτόνομη διαταραχή (Bruehl S et al, 1996). Η μη φυσιολογική δραστηριότητα της εφίδρωσης πρέπει να αξιολογηθεί κλινικά με την χρήση αγγίγματος του ιατρού. Το σύρσιμο ενός εργαλείου με λεία λαβή στο επηρεασμένο και φυσιολογικό άκρο μπορεί να δώσει μία ιδέα για την εφίδρωση (το λείο αντικείμενο θα γλιστρήσει ευκολότερα στην ιδρωμένη περιοχή σε σχέση με την στεγνή). Οι ανωμαλίες στην εφίδρωση μπορούν να καταγραφούν με την χρήση του QSART (Quantitative Sudomotor Axon Reflex Testing) (Low P et al, 1983).

Η μειωμένη κλίμακα κίνησης, η αδυναμία, η δυστονία και το τρέμουλο μπορούν να παρατηρηθούν (Schwartzman RJ, Kerrigan J 1990), ενώ περιστασιακά

έχει παρατηρηθεί και μυοκλωνική δραστηριότητα (van der Laan L, Veldman P, Goris JA 1998). Παράλληλα, μερικές φορές παρατηρείται ένα ενδιαφέρον φαινόμενο φαινομενικής κινητικής αμέλειας (Galer BS, Bruehl S, Harden RN 1998). Η σάρωση οστών σε τρεις φάσεις δεν ήταν ιδιαίτερα εξυπηρετική (σε ορισμένες περιπτώσεις προκάλεσε σύγχυση) (Lee GW et al, 1995, Werner R et al, 1989). Παρόλα αυτά, ο έλεγχος της συμπαθητικής αντίδρασης του δέρματος είναι εξυπηρετικός, καθώς βοηθά στον καλύτερο ορισμό των μηχανισμών. Σε ορισμένες περιπτώσεις η αντίδραση μπορεί να είναι απύσχα ή μη φυσιολογική στο πρώιμο (ζεστό, κόκκινο, στεγνό) CRPS, αλλά είναι συνήθως φυσιολογική στο μετέπειτα (δροσερό, μπλε, ιδρωμένο) CRPS.

Διαγνωστικός έλεγχος

Η διάγνωση του CRPS βασίζεται στα κλινικά κριτήρια που έχουν περιγραφεί πιο πάνω. Οι διαδικασίες πρέπει να ξεκινήσουν με την συμπλήρωση ενός λεπτομερούς ιατρικού ιστορικού, όσο αφορά το αρχικό τραύμα και το ιστορικό αισθητηριακών, αυτόνομων και κινητικών διαταραχών. Ο ιατρός πρέπει να ρωτήσει για την ανάπτυξη, την χρονική πορεία, την κατανομή και τα χαρακτηριστικά του πόνου. Απαιτείται μία γενική νευρολογική εξέταση. Είναι σημαντική η ανίχνευση των όποιων ανωμαλιών στην εφίδρωση, στο πρήξιμο, στα τροφικά χαρακτηριστικά, στην θερμοκρασία και στην κίνηση. Πρέπει επίσης να μελετηθούν λεπτομερώς η μυϊκή δύναμη του επηρεασμένου άκρου και τα χαρακτηριστικά και η κατανομή των σωματισταθητηριακών διαταραχών.

Ο ιατρός πρέπει να ελέγξει εάν ο πόνος προκαλείται από κινήσεις και πίεση στις αρθρώσεις. Αυτή η προσέγγιση, σύμφωνα με τα τυποποιημένα διαγνωστικά κριτήρια για το CRPS, είναι σημαντική για την παροχή μίας ακριβούς και ολοκληρωμένης περιγραφής των χαρακτηριστικών του ασθενή (Van de Beek WJ et al., 2002).

Αν και δεν είναι διαθέσιμο κάποιο διαγνωστικό τεστ για το CRPS, αρκετά τεστ μπορούν να στηρίξουν την διάγνωση, αλλά ο σημαντικότερος ρόλος του ελέγχου είναι ο αποκλεισμός άλλων ασθενειών. Οι αγγειακές μελέτες για τον αποκλεισμό της αγγειακής αιτιολογίας πραγματοποιούνται, όταν τα αγγειοκινητικά συμπτώματα είναι έντονα. Οι ηλεκτροδιαγνωστικές μελέτες είναι χρήσιμες για τον αποκλεισμό συγκεκριμένων ασθενειών, όπως η περιφερική νευροπάθεια, ή ο

τραυματισμός του νεύρου. Οι ραδιογραφικοί έλεγχοι, συμπεριλαμβανομένης της Απεικόνισης Μαγνητικού Συντονισμού, είναι συχνά απαραίτητοι για τον αποκλεισμό της παθολογίας του οστού ή του μαλακού ιστού ως πηγή του πόνου. Οι εξετάσεις αίματος, συμπεριλαμβανομένης της ταχύτητας καθίζησης των ερυθρών αιμοσφαιρίων, της μέτρησης των κυττάρων του αίματος και του ρευματολογικού ελέγχου, μπορεί να είναι απαραίτητες για τον αποκλεισμό μόλυνσης ή ρευματισμού. Η διάγνωση του CRPS μπορεί να πραγματοποιηθεί μόνο κατά την απουσία κάποιας άλλης διάγνωσης, η οποία θα εξηγεί τα ευρήματα, π.χ. διαβητική περιφερική νευροπάθεια ή σύνδρομο θωρακικής εξόδου.

Εκτός από τα παραπάνω τεστ, ορισμένα άλλα τεστ μπορούν να βοηθήσουν στην διάγνωση του CRPS. Αυτά προσπαθούν να αναγνωρίσουν μη φυσιολογική συμπαθητική δραστηριότητα ή μη φυσιολογική ροή του αίματος στο άκρο, αλλά όπως έχει αναφερθεί παραπάνω, αυτά τα φαινόμενα δεν είναι πάντα παρόντα. Πολλά από αυτά τα τεστ μπορούν να χρησιμοποιηθούν για να βοηθήσουν στον έλεγχο της αντίδρασης στην θεραπεία. Παρόλα αυτά, η μείωση του πόνου και η διατήρηση της λειτουργίας του άκρου παραμένουν οι κύριοι δείκτες μίας επιτυχημένης θεραπείας. Παρακάτω παρουσιάζονται ορισμένα από συχνότερα χρησιμοποιούμενα τεστ (Richard H et al, 2002).

Θερμογραφία

Ένα υπέρυθρο θερμόμετρο (ακρίβεια $\pm 0.1^{\circ}\text{C}$) χρησιμοποιείται για την μέτρηση αρκετών συμμετρικών σημείων του επηρεασμένου και ετερόπλευρου άκρου, πραγματοποιώντας συγκρίσεις ανάμεσα στα δύο άκρα. Γενικά, σε ένα θερμοουδέτερο περιβάλλον, μία διαφορά των 0.5°C θεωρείται ήπια ασύμμετρη και μία διαφορά των 1.0°C θεωρείται σημαντική. Η διαγνωστική αξία αυτού του τεστ αυξάνεται εάν παρουσιαστεί ένας μεγάλος αριθμός ασύμμετρων θερμοκρασιών δέρματος. Σημειώνεται ακόμη το εάν το επηρεασμένο άκρο είναι θερμότερο ή δροσερότερο από το μη επηρεασμένο. Η θερμοκρασία του δέρματος είναι δυναμική και τα συμμετρικά θερμογραφικά ευρήματα δεν αποκλείουν υποχρεωτικά την διάγνωση του CRPS.

Έλεγχος εφίδρωσης

Η δυσλειτουργία της εφίδρωσης είναι κοινή σε ασθενείς με CRPS και μπορεί να αξιολογηθεί με την χρήση αρκετών τεστ, τα οποία μετρούν την παραγωγή

ιδρώτα. Ο υποκειμενικός έλεγχος εφίδρωσης μπορεί να πραγματοποιηθεί με την τοποθέτηση σκόνης με αμυλούχο δείκτη στα άκρα. Ο δείκτης αλλάζει χρώμα όταν το άκρο ιδρώνει. Έχει αποδειχθεί ότι τα ποσοτικά τεστ εφίδρωσης αντιστοιχούν με τα κλινικά σημάδια του CRPS (Sandroni P et al, 1998). Το τεστ της παραγωγής του ιδρώτα και το τεστ QSART (Quantitative Sudomotor Axon Reflex Test) είναι χρήσιμα για την μέτρηση της παραγωγής ιδρώτα στο επηρεασμένο και μη επηρεασμένο άκρο (Chelimsky TC et al, 1995). Όπως φαίνεται και από το όνομα του, το τεστ παραγωγής ιδρώτα κατά την ανάπαυση πραγματοποιείται για τον καθορισμό της παραγωγής ιδρώτα όταν τα άκρα βρίσκονται σε κατάσταση ανάπαυσης. Το τεστ QSART είναι ένας επιθετικός έλεγχος, ο οποίος καθορίζει την παραγωγή ιδρώτα ως αντίδραση σε μία χολινεργική πρόκληση ιονισμού, όπως η ακετυλοχολίνη ή η μεταχολίνη.

Ραδιογραφικός έλεγχος

Οι απλές ακτινογραφίες μπορούν να παρουσιάσουν την ανομοιογενή οστεοπόρωση μετά 2 εβδομάδες μετά την έναρξη του CRPS. Η μη χρήση και η ακινησία του άκρου μπορεί να συνεισφέρει σε αυτό το εύρημα. Καθώς το CRPS εξελίσσεται, οι δομές των οστών μπορεί να έχουν μία διαχεόμενη εικόνα θολής υάλου, ενώ μπορεί να παρουσιαστούν και φλοιώδεις φθορές. Το σπινθηρογράφημα οστού τριών φάσεων του επηρεασμένου άκρου με την χρήση σημασμένων με τεχνίτιο Tc 99m διφωσφονικών είναι ένα ευαίσθητο (αλλά γενικά μη συγκεκριμένο) τεστ, το οποίο μπορεί να ανιχνεύσει οστικές αλλαγές νωρίτερα από τις απλές ακτινογραφίες. Τα κλασικά ευρήματα περιλαμβάνουν την αυξημένη περιαρθρική πρόσληψη στις 3 φάσεις (δεξαμενή αίματος, φάση αίματος, φάση σπινθηρογραφήματος). Παρόλα αυτά, σε ορισμένους ασθενείς παρατηρείται ένα αντίστροφο ή μεικτό πρότυπο. Αυτή η ποικιλομορφία επηρεάζεται από την διάρκεια των συμπτωμάτων του ασθενή. Η οστική πυκνομετρία αντικατοπτρίζει συχνά μία μειωμένη οστική πυκνότητα σε ανόργανες ουσίες στα επηρεασμένα άκρα. Αυτοί οι δείκτες συχνά βελτιώνονται σε ασθενείς που ακολουθούν θεραπεία και μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τον έλεγχο της αποτελεσματικότητας της θεραπείας.

Ηλεκτροδιαγνωστικός έλεγχος

Η ηλεκτρομυογραφία μπορεί να είναι χρήσιμη σε ασθενείς με CRPS II, καθώς παρουσιάζει τις αλλαγές λόγω τραυματισμού του νεύρου. Μία σημαντική διαφορά ανάμεσα στο CRPS II και στην περιφερική μονονευροπάθεια είναι ότι στο CRPS II τα σωματοαισθητηριακά συμπτώματα επεκτείνονται πέρα από την κατανομή του επηρεασμένου περιφερικού νεύρου.

Συμπαθητικοί αποκλεισμοί

Σύμφωνα με το ονοματολογικό σύστημα (RSD αντί για CRPS), η αναλγησιακή αντίδραση σε ένα αποκλεισμό συμπαθητικού νεύρου θεωρούνταν σημαντική διαγνωστική πληροφορία. Στην πραγματικότητα, οι περισσότεροι ειδικοί της διαχείρισης του πόνου θεωρούσαν ότι μία θετική αντίδραση σε έναν συμπαθητικό αποκλεισμό (π.χ. ανακούφιση από τον πόνο και τα σχετιζόμενα συμπτώματα) είναι το πιο σημαντικό διαγνωστικό εργαλείο. Βάσει του νέου συστήματος (CRPS), η συμπαθητική δυσλειτουργία μπορεί να παίζει κάποιο ρόλο αλλά μπορεί και όχι. Έτσι, μία θετική αντίδραση σε έναν συμπαθητικό αποκλεισμό δεν απαιτείται για την διάγνωση του CRPS. Ορισμένοι ασθενείς δεν έχουν συμπαθητική δυσλειτουργία και η αναγνώριση τους είναι σημαντική, λόγω των θεραπευτικών συνεπειών.

Ο διαγνωστικός συμπαθητικός αποκλεισμός θα πρέπει να εξετάζεται για ασθενείς με κλινικές αποδείξεις κινητικής δυσλειτουργίας ή δυσλειτουργίας εφίδρωσης και έντονου πόνου. Οι ασθενείς που εμφανίζουν συμπτωματικές βελτιώσεις μετά από έναν συμπαθητικό αποκλεισμό μπορεί να χρειάζεται να ενσωματώσουν τους συμπαθητικούς αποκλεισμούς στο πρόγραμμα θεραπείας τους, ώστε να ελεγχθεί το συμπαθητικά διατηρούμενο στοιχείο του πόνου.

Ο φαρμακολογικός συμπαθητικός αποκλεισμός μπορεί να πραγματοποιηθεί με μία ενδοφλέβια έγχυση φαιντολαμίνης. Παρόλα αυτά, αυτή η τεχνική δεν έχει λάβει διαδεδομένη χρήση. Η πιο κοινή και χρησιμοποιούμενη τεχνική είναι η πραγματοποίηση ενός συμπαθητικού αποκλεισμού του κορμού με τοπικό αναισθητικό. Ο οσφυϊκός παρασπονδυλικός συμπαθητικός αποκλεισμός πραγματοποιείται για συμπτώματα των κάτω άκρων (συντά ονομάζεται αποκλεισμός αστεροειδούς γαγγλίου) και ο άνω θωρακικός συμπαθητικός αποκλεισμός πραγματοποιείται για συμπτώματα στα άνω άκρα. Είναι σημαντικό να

σημειώσουμε ότι οι διαγνωστικοί συμπαθητικοί αποκλεισμοί δεν έχουν την ίδια αξία.

Για να αποφευχθεί η παρερμηνεία και η λανθασμένη διάγνωση, η διαδικασία πρέπει να πραγματοποιηθεί με έναν προσεκτικά ελεγχόμενο τρόπο. Είναι σημαντικό να συγκεντρωθούν αποδείξεις ενός ικανοποιητικού συμπαθητικού αποκλεισμού (π.χ. θερμογραφία) και να αποδειχθεί η απουσία ενός σωματικού αποκλεισμού νεύρου. Το τελευταίο είναι ιδιαίτερα σημαντικό διότι η ανακούφιση του πόνου από έναν μη αναγνωρισμένο σωματικό αποκλεισμό νεύρου, η οποία αποδόθηκε λανθασμένα στον συμπαθητικό αποκλεισμό, μπορεί να οδηγήσει σε λανθασμένη διάγνωση και θεραπεία. Το τοπικό αναισθητικό μπορεί να εξαπλωθεί από τους συμπαθητικούς κορμούς στα διπλανά σωματικά νεύρα, διότι οι κορμοί των συμπαθητικών νεύρων που πραγματοποιούν την παροχή των άνω και κάτω άκρων βρίσκονται ανατομικά κοντά στα σωματικά νεύρα. Το αποτέλεσμα placebo μπορεί να είναι σημαντικό.

Σπινθηρογράφημα οστού

Το σπινθηρογράφημα του οστού μπορεί να παρέχει πληροφορίες σχετικές με τις αγγειακές οστικές αλλαγές (Kozin F et al., 1981), αλλά πρέπει να σημειωθεί ότι το σπινθηρογράφημα είναι θετικό μόνο για σημαντικές αλλαγές κατά την διάρκεια της υποξείας περιόδου (έως και 1 έτος). Πιο συγκεκριμένα, η παθολογική πρόσληψη στην μετακαρποφαλλαγγική και μετακαρπική άρθρωση στην τρίτη φάση του σπινθηρογραφήματος οστού τριών φάσεων περιγράφεται ως ευαίσθητη και συγκεκριμένη για το CRPS (Zyluk A 1999). Παρόλα αυτά, δεν υπάρχει κάποιο χρυσό πρότυπο για την σύγκριση αυτού του ελέγχου (Wasner G et al, 2003).

Ποσοτικό αισθητικό τεστ (QST – quantitative sensory testing)

Ο ποσοτικός αισθητικός έλεγχος της ουδού του θερμικού πόνου μπορεί να παράσχει πληροφορίες για την λειτουργία ή την δυσλειτουργία των μικρών προσαγωγών ινών, οι οποίες επεκτείνονται στην θαλαμονωτιαία οδό. Το QST μπορεί επίσης να αναλύσει την λειτουργική κατάσταση των μεγάλων ινών με μυελίνη, οι οποίες επεκτείνονται στις νωτιαίες στήλες μέσω του ελέγχου ‘vibratory threshold testing’ (Price DD et al, 1989), Price DD et al, 1992, Birklein F et al., 2000, Wahren LK et al, 1991, Wahren LK et al, 1992). Παρόλα αυτά, δεν υπάρχει κάποιο αισθητικό προφίλ χαρακτηριστικό του CRPS.

Λειτουργία αυτόνομου νευρικού συστήματος

Η λειτουργία αυτή μπορεί να ελεγχθεί με μία ποικιλία νέων και ανερχόμενων μεθόδων. Αυτές είναι η υπέρυθη θερμομετρία, η laser Doppler ροομετρία (Baron R et al, 1996, Birklein F et al, 1998, Schurmann M et al., 1999), η υπέρυθη θερμογραφία (Gulevich SJ et al., 1997, Bruehl S et al, Ivankovich O 1996) και το τεστ QSART (Chelimsky TC et al., 1995, Birklein F et al., 1997, Low PA et al., 1994). Οι διαφορές στην θερμοκρασία του δέρματος μπορεί να είναι χρήσιμες για την διάγνωση του CRPS. Αυτές οι τυπικές διαφορές στην θερμοκρασία των πλευρών δεν είναι στατικοί παράγοντες περιγραφής, αλλά περιλαμβάνουν δυναμικές αλλαγές, οι οποίες εξαρτώνται από την περιβαλλοντική θερμοκρασία και είναι πιο έντονες στο υψηλό/μέτριο επίπεδο συμπαθητικής αγγειοσυσταλτικής δραστηριότητας (Wasner G et al., 2001, Wasner G et al, 2002). Κάτω από συνθήκες ξεκούρασης, η ευαισθησία των ασυμμετριών της θερμοκρασίας του δέρματος ήταν μόνο 32% σε σύγκριση με άτομα ελέγχου. Παρόλα αυτά, κατά την διάρκεια πειραματικής αλλαγής της συμπαθητικής δραστηριότητας μέσω ψύξης και θέρμανσης ολόκληρου του σώματος με την χρήση θερμικής στολής, οι διαφορές της θερμοκρασίας ανάμεσα στις δύο πλευρές αυξήθηκαν δυναμικά στους ασθενείς με CRPS αλλά όχι και στα άτομα ελέγχου, έτσι ώστε η ευαισθησία αυξήθηκε στο 76%. Μία ασυμμετρία της θερμοκρασίας του δέρματος μεγαλύτερη των 2.2°C είχε εξειδίκευση του 93% σε σύγκριση με ασθενείς που αντιμετώπιζαν πόνο στα άκρα από άλλη αιτία (Wasner G et al, 2002).

1.7. Διαφορική διάγνωση του CRPS

Τα τρέχοντα διαγνωστικά κριτήρια του CRPS είναι επαρκών ευαισθητα (σπάνια χάνουν μία περίπτωση CRPS). Παρόλα αυτά, η εσωτερική και εξωτερική έρευνα έγκρισης υποδεικνύει ότι το CRPS λαμβάνει υπερβολικές διαγνώσεις, παρά την ανακολουθία που αναγνωρίζεται πολύ αργά από τους επαγγελματίες (Allen G et al, 1999, Harden RN et al., 1999, Bruehl S et al., 1999). Οι πιθανοί λόγοι είναι ότι δεν υπάρχει διαθέσιμο τεστ ως χρυσό πρότυπο και πολλές άλλες κλινικές διαταραχές περιλαμβάνονται σε αυτό (Galer BS et al, 1998, Schott GD 2001). Έτσι, πρέπει να αναζητούμε μία πλήρη εικόνα του CRPS, συμπεριλαμβανομένων όλων

των κλινικών κριτηρίων και του τυπικού ιατρικού ιστορικού που έχει περιγραφεί παραπάνω. Σε περίπτωση αμφιβολίας, πρέπει να αποκλειστούν οι άλλες ασθένειες που μπορεί να προκαλούν νευροπαθή πόνο.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

ΜΕΘΟΔΟΙ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΤΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ ΣΥΝΘΕΤΟΥ ΠΕΡΙΟΧΙΚΟΥ ΠΟΝΟΥ

2.1. Αποκλεισμός αστεροειδούς γαγγλίου

Το σύνδρομο σύνθετου περιοχικού πόνου (CRPS), είναι δύσκολο να θεραπευτεί. Δυσλειτουργία του συμπαθητικού νευρικού συστήματος παρατηρείται στους ασθενείς με CRPS (Drummond PD et al., 2001, Ramer MS et al, 1999). Η δυσλειτουργία αυτή προκαλεί αλλαγές στην θερμοκρασία του δέρματος σε πειραματικά μοντέλα (Bennett GJ, et al, 1991), γεγονός που θεωρείται ότι οφείλεται σε αλλαγές της μικροκυκλοφορίας, ως αποτέλεσμα της εκτεταμένης ανάπτυξης νοραδρενεργικών συμπαθητικών ινών στα αισθητικά γάγγλια και στα περιφερικά νεύρα (Chung K et al, 1996, McLachlan EM et al, 1993, Ramer MS et al, 2004).

Ο αποκλεισμός του αστεροειδούς γαγγλίου είναι μία ευρέως αποδεκτή πρακτική για την διαχείριση μίας ποικιλίας συνθηκών πόνου (Carron H et al, 1975, Hogan QH et al, 1997, Price DD et al., 1998, Wang JK et al, 1985, Bonelli S et al., 1983, Dunningham TH 1982, Hempel V 1993). Ο συμπαθητικός αποκλεισμός έχει έντονο αντίκτυπο στην διάγνωση του συμπαθητικά διατηρούμενου πόνου (SMP). Η μείωση του πόνου μετά τον αποκλεισμό δεν οδηγεί σε ένα αξιόπιστο συμπέρασμα σχετικά με την προέλευση του πόνου, διότι παράγοντες όπως η αντίδραση placebo, το άγχος και η επιθυμία για ανακούφιση από τον πόνο μπορεί να συνεισφέρουν στην κρίση του ασθενή (Price DD et al., 1998).

Η απουσία μείωσης του πόνου μετά από τον συμπαθητικό αποκλεισμό μπορεί να οφείλεται σε συμπαθητικά ανεξάρτητο πόνο (SIP) ή σε ανεπαρκή συμπαθητική διακοπή. Δεν έχει καθιερωθεί κάποιο τεστ για την αξιολόγηση της έκτασης του συμπαθητικού αποκλεισμού. Οι αλλαγές στην θερμοκρασία του δέρματος στην ομόπλευρη πλευρά χρησιμοποιούνται συχνά για την αξιολόγηση (Hogan QH et al., 1994, Erickson SJ 1993, Hardy PAJ 1989). Η ένταση του συμπαθητικού αποκλεισμού ποικίλει σημαντικά και ο χαρακτηρισμός ενός αποκλεισμού ως ‘επιτυχημένου’ ή ‘αποτυχημένου’ εξαρτάται από την επιλεγμένη ουδό θερμοκρασίας (Schurmann MD et al, 2001). Ο αποκλεισμός του αστεροειδούς γαγγλίου (SGB) δεν είναι μία πλήρως θετική διαδικασία, καθώς οι παρενέργειες

περιλαμβάνουν έπιληπτικές ατο, πνευμοθώρακα, παράλυση του παλίνδρομου λαρυγγικού νεύρου, παράλυση του βραχιόνιου πλέγματος και μία ενδοαγγειακή ή υπαραχοειδή ένεση. Επιπροσθέτως, δεν αντιδρούν όλοι οι ασθενείς με CRPS I σε αυτή την θεραπεία (Ackerman E et al, 2006).

Οι Ackerman και Zhang (2006) πραγματοποίησαν μία μελέτη με αποκλεισμού του αστεροειδούς γαγγλίου με σκοπό να καθορίσουν ποιοί ασθενείς ανταποκρίνονται στην θεραπεία. Μελετήθηκαν 25 ασθενείς με CRPS I του χεριού, οι οποίοι πληρούσαν τα κλινικά κριτήρια για CRPS της Διεθνούς Ένωσης για την Μελέτη του Πόνου (IASP).

Η αποτελεσματικότητα του αποκλεισμού ήταν υψηλή, όταν ο αποκλεισμός εφαρμοζόταν μέσα σε 12 εβδομάδες από την έναρξη των συμπτωμάτων. Στην μελέτη δεν χρησιμοποιήθηκε έλεγχος placebo, διότι η χρήση placebo δεν επιτράπηκε από την Ιδρυματική Επιτροπή Επισκόπησης. Ως αποτέλεσμα, υπάρχει η περίπτωση ότι ορισμένοι ασθενείς είχαν αντίδραση placebo στην θεραπεία SGB. Από την άλλη, αυτό είναι απίθανο, λόγω της παρατήρησης ότι οι διαφορές ανάμεσα στην διαπότιση με αίμα και στις θερμοκρασίες της επιφάνειας του δέρματος σημειώθηκαν ανάμεσα στις δύο ομάδες όσο αφορά τα φυσιολογικά χέρια και τα χέρια με CRPS I. Δεν αναμένεται ότι οι σημαντικές μονόπλευρες φυσιολογικές αλλαγές σχετίζονται με placebo. Για αυτόν τον λόγο επιλέχθηκε η μέτρηση των αλλαγών στην θερμοκρασία και την διαπότιση του δέρματος.

Η κλινική έρευνα έχει δείξει ότι ο τραυματισμός των νεύρων συνοδεύεται συχνά από δυσλειτουργία του περιφερικού συμπαθητικού νευρικού συστήματος, η οποία προκαλεί μικροκυκλοφορικές διαταραχές (Herrick A, el-Hadidy K, Marsh D et al., 1994, Bej MD, Schwartzman RJ 1991, Clinchot DM, Lorch F 1996, Kurvers HA, Jacobs MJ, Beuk RJ et al., 1995, Herrick A, el-Kadidy K, Marsh D, Jayson M 1994). Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης απέδειξαν ότι η πλειοψηφία των ασθενών με CRPS I είχαν εξασθενημένη συμπαθητική αντανακλαστική λειτουργία, γεγονός που συμφωνεί με προηγούμενη αναφορά ότι αυτόνομες ανωμαλίες στην δερματική αγγειακή λειτουργία εμφανίζονται σε ασθενείς με CRPS I λόγω των διαταραχών των συμπαθητικών παρεμβάσεων (Wasner G, Heckmann K, Maier C et al., 1999). Τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής υποδεικνύουν μία μείωση στην συμπαθητική εκροή κατά την αρχική έναρξη του CRPS I, γεγονός που αποδείχθηκε

από την αυξημένη ροή του αίματος στο χέρι, η οποία συσχετίστηκε με αύξηση στην συμπαθητική διέγερση με την πάροδο του χρόνου. Οι συγκεκριμένοι λόγοι αυτών των παρατηρήσεων πρέπει να καθοριστούν, αλλά μπορεί να εξηγηθούν από τα πιθανά αυξημένα επίπεδα του πεπτιδίου που σχετίζεται με το γονίδιο της καλσιτονίνης (CGRP) σε ασθενείς με CRPS I. Τα αυξημένα επίπεδα του CGRP υποδεικνύουν ότι η οξεία φλεγμονή, με επακόλουθη αγγειοσυστολή είναι ο παθοφυσιολογικός παράγοντας που συνεισφέρει στα αρχικά συμπτώματα του CRPS I (Birklein F, Schmelz M, Schifter S et al., 2001).

Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης στηρίζουν την ιδέα ότι υπάρχουν τρεις υποομάδες CRPS, κάτι που έχει περιγραφεί από τους Bruehl et al (Bruehl S, Harden RN, Galer BS et al., 2002). Η παρατηρούμενη μείωση στην ροή του αίματος στο χέρι, η οποία σημειώθηκε σε τμήμα του πληθυσμού των ασθενών της μελέτης, μπορεί να αποδοθεί στην πιθανή συμπαθητική ανάπτυξη ινών στις ρίζες των νωτιαίων γαγγλίων (DRG). Η υπόθεση της μελέτης στηρίζεται από μία εργαστηριακή μελέτη των Kim et al., οι οποίοι χρησιμοποίησαν τμηματική απολίνωση νεύρου ως πειραματικό μοντέλο για το CRPS. Η μελέτη τους απέδειξε εντεταμένη DRG συμπαθητική ανάπτυξη με την ανάπτυξη αδρενεργικής ευαισθησίας στα επηρεασμένα αισθητικά νεύρα (Kim HJ, Na HS, Sung B et al., 1999). Η μελέτη που αναλύουμε, χρησιμοποίησε λιδοκαΐνη, διότι η τοπική της χορήγηση σε τραυματισμένο νεύρο έχει αποδειχθεί από τους Zhang et al. ότι μειώνει σημαντικά της ανώμαλη DRG συμπαθητική ανάπτυξη (Zhang JM, Li H, Munir MA 2004). Τα αποτελέσματα της μελέτης υποδεικνύουν ότι η θεραπεία SGB με λιδοκαΐνη μπορεί να μειώσει την συμπαθητική δραστηριότητα και σε ανθρώπους.

Συμπεραίνουμε από τα αποτελέσματα της μελέτης ότι στο CRPS I μπορεί να εμφανιστεί και αυξημένη και μειωμένη αγγειοκινητική δραστηριότητα, ανάλογα με την διάρκεια των συμπτωμάτων. Επιπροσθέτως, συμπεραίνουμε ότι η θεραπεία SGB είναι περισσότερο αποτελεσματική με μειωμένη αγγειοκινητική δραστηριότητα, αλλά γίνεται λιγότερο αποτελεσματική με αυξημένη αγγειοσυστολή. Τα μεικτά αποτελέσματα SGB σχετίζονται και με την διάρκεια των συμπτωμάτων και με την διάχυση του αίματος στα επηρεασμένα χέρια.

2.2. Δερματική εφαρμογή νορεπινεφρίνης

Οι ασθενείς που αντιμετωπίζουν CRPS συχνά εμφανίζουν αυξημένη ή μειωμένη θερμοκρασία του δέρματος όταν συγκριθεί το επηρεασμένο άκρο με το ετερόπλευρο (Blumberg 1991, Low et al., 1994), ενώ η δυσδρωσία είναι ένα συχνό εύρημα. Βάσει αυτών των αλλαγών στον αυτόνομο έλεγχο, έχει αναφερθεί ότι το συμπαθητικό νευρικό σύστημα παίζει σημαντικό ρόλο στην παθογένεια του CRPS (Bonica 1979, Schwartzman & McLellan 1987). Επιπρόσθετη στήριξη για την υπόθεση αυτή έχει ληφθεί από την ανακούφιση των συμπτωμάτων της ασθένειας μετά από συμπαθητικό αποκλεισμό (Hannington-Kiff 1984, Raja et al., 1991, Abu-Rahma et al., 1994).

Στο παρελθόν, είχε υποτεθεί ότι μία αύξηση της συμπαθητικής ροής προκαλεί τα συμπτώματα του CRPS, όπως τον πόνο και την αυτόνομη δυσλειτουργία (Bonica 1979). Παρόλα αυτά, οι καταγραφές από μικροηλεκτρόδια αυτών των ασθενών αποκάλυψαν φυσιολογικά πρότυπα εκκένωσης των ιών των συμπαθητικών νεύρων που αναλαμβάνουν την παροχή του επηρεασμένου δέρματος (Wallin et al., 1976), ενώ η συγκέντρωση πλάσματος NE και νευροπεπτιδίου Y ήταν μειωμένη σε ασθενείς με χρόνια CRPS (Drummond et al., 1991, 1994, Harden et al., 1994a). Παρόμοια αποτελέσματα έχουν αποκτηθεί από μελέτες ζώων των τυποποιημένων κακώσεων νεύρων όσο αφορά στα επίπεδα αίματος NE (Raja et al., 1995).

Οι Birklein, Riedl, Claus, Neundorfer και Handwerker (1997) πραγματοποίησαν μία μελέτη ασθενών με CRPS με στόχο της έρευνα της δερματικής εφαρμογής νορεπινεφρίνης. Παρά το γεγονός ότι η καταγραφή της απόλυτης ροής του αίματος με laser-doppler υποδεικνύει μεγάλη ποικιλομορφία (Holloway & Watkins 1977, Johnson et al., 1984), στην παρούσα μελέτη, η LFD της γραμμής αναφοράς ήταν σημαντικά αυξημένη στο επηρεασμένο άκρο και τα θερμογραφικά δεδομένα απέδειξαν αυξημένη μονόπλευρη θερμοκρασία του δέρματος. Η διάχυση του δέρματος ήταν αυξημένη στην επηρεασμένη πλευρά της ομάδας των ασθενών. Στα υγιή άτομα ελέγχου, δεν υπήρχαν διαφορές ανάμεσα στην δεξιά και αριστερή πλευρά όσο αφορά στην ροή αίματος και στην θερμοκρασία του αίματος. Παρόμοια αποτελέσματα βρέθηκαν από τους Kurvers et al., (1995), οι οποίοι συμπέραναν αυξημένο LDF στα οξεία στάδια του CRPS. Αυτά

τα αποτελέσματα οδήγησαν στην υπόθεση ότι η συμπαθητική αγγειοσυσταλτική δραστηριότητα είναι μειωμένη και όχι αυξημένη στο επηρεασμένο άκρο (Kurvers et al., 1994).

Στην συγκεκριμένη μελέτη, η ιοντοφόρηση της νορεπινεφρίνης οδήγησε σε σημαντικά υψηλότερη μείωση της ροής του αίματος του δέρματος του επηρεασμένου άκρου σε σύγκριση με το άλλο άκρο. Κανένας από τους ασθενείς δεν ανέφερε πόνο ή υπεραλγησία. Η θερμοκρασία του δέρματος των ασθενών με CRPS ήταν σημαντικά υψηλότερη στο επηρεασμένο άκρο. Η πρώτη ομάδα ελέγχου δεν παρουσίασε κάποια διαφορά ανάμεσα στα δύο άκρα όσο αφορά στην NE-προκλημένη αγγειοσυστολή ή στην θερμοκρασία του δέρματος. Η δεύτερη ομάδα ελέγχου παρουσίασε αυξημένη μονόπλευρη θερμοκρασία του δέρματος μετά από ζέσταμα και σημαντικά αυξημένη αγγειοσυστολή στην πλευρά αυτή.

Παρόλα αυτά, καθώς η μελέτη ασχολούνταν μόνο με οξείες περιπτώσεις CRPS, κανένας ασθενής δεν ανέφερε αυτόματο πόνο ή υπεραλγησία μετά την ιοντοφόρηση της NE. Υπάρχουν αρκετές πιθανές εξηγήσεις για το γεγονός αυτό. Η πιο πιθανή είναι ότι η ανάπτυξη ανώμαλων αντιδράσεων των υποδοχέων ερεθισμάτων στις κατεχολαμίνες απαιτεί χρόνο (Bennet 1991). Στην ομάδα των ασθενών, η διάρκεια του CRPS ήταν σύντομη, ίσως τόσο σύντομη που δεν προκάλεσε αλλαγές στην έκφραση των υποδοχέων.

Το μακροχρόνιο CRPS με κρύο δέρμα και αλλοδυνία (Torebjork et al., 1995) αντικατοπτρίζει πιθανώς μία διαφορετική ύπαρξη της ασθένειας σε σχέση με το οξύ CRPS με αυξημένη θερμοκρασία δέρματος και έντονο πόνο χωρίς αλλοδυνία. Από την άλλη, το ποσό της χορηγούμενης νορεπινεφρίνης μπορεί να ήταν χαμηλό και να μην προκάλεσε δερματικό πόνο, ενώ είναι επίσης πιθανό ότι η NE έπρεπε να εισαχθεί σε βαθύτερους ιστούς για να προκαλέσει πόνο. Παρόλα αυτά, η αύξηση της δεν οδηγεί σε συγκεκριμένη αίσθηση πόνου στην ομάδα ασθενών. Βάσει αυτών των αποτελεσμάτων, η συνεισφορά του συμπαθητικού νευρικού συστήματος στον πόνο στο οξύ CRPS πρέπει να γίνεται μέσω έμμεσων μηχανισμών, όπως για παράδειγμα μικροαγγειακές διαταραχές (Blumberg 1991) και όχι μέσω της άμεσης ενεργοποίησης των οδών των προσαγωγών λόγω της απελευθέρωσης της NE.

2.3. Θεραπεία του CRPS με την χρήση μαννιτόλης

Η χρήση της μαννιτόλης στην θεραπεία του CRPS έχει μελετηθεί από τους Perez et al (2007). Τα αποτελέσματα της μελέτης τους δείχνουν ότι η θεραπεία με ενδοφλέβια 10% μαννιτόλη δεν είναι αποτελεσματική στο CRPS I. Εκτός από την σημαντική βελτίωση σε μία υποκλίμαμα του τεστ λειτουργίας του χεριού Jebsen-Taylor, δεν βρέθηκαν άλλες σημαντικές διαφορές ανάμεσα στην μαννιτόλη και τη θεραπεία placebo. Δεδομένης της γενικής έλλειψης σημαντικών διαφορών ανάμεσα στις δύο ομάδες και την πιθανότητα λάθους τύπου 1 κατά την πραγματοποίηση των πολλαπλών στατιστικών συγκρίσεων, η σημαντική διαφορά που παρατηρήθηκε στο τεστ Jebsen-Taylor μπορεί να θεωρηθεί ως τυχαία.

Αυτή η απουσία αποτελέσματος της μαννιτόλης έρχεται σε αντίθεση με τα θετικά αποτελέσματα άλλων ουσιών που δεσμεύουν τις ελεύθερες ρίζες (free radical scavenger) στην θεραπεία του CRPS I. Το 50% dimethylsulfoxide (DMSO) (Geertzen JH et al 1994, Goris RJet al 1987, Zuurmond WWet al 1996) και η n-acetylcysteine (Perez RSet al 2003) έχουν παράγει θετικά αποτελέσματα σε μελέτες. Το 50% DMSO, η μαννιτόλη και σε μικρότερο βαθμό η n-acetylcysteine, είναι συγκεκριμένοι δεσμευτές της ρίζας υδροξυλίου και έχουν διουρητικές ιδιότητες. Παρόλα αυτά, πέρα από αυτές τις ιδιότητες, το DMSO παρουσιάζει άλλες αντιφλεγμονώδεις, τοπικές αναισθητικές και (ήπιες) βακτηριοστατικές ιδιότητες (Reilly PM et al 1991, Yu ZW et al, 1994), ενώ η n-acetylcysteine μειώνει την απελευθέρωση του προφλεγμονώδη διαμεσολαβητή TNF- α (Cotgreave IA 1997) και βελτιώνει την αγγειακή λειτουργία προωθώντας την αγγειοσυμφορία που παράγεται από το ενδοθήλιο (Andrews NP et al, 2001). Πιθανώς, η διαφορά στην αποτελεσματικότητα μπορεί να εξηγηθεί λόγω της διαφοράς στον τρόπο δράσης αυτών των ουσιών. Παρόλα αυτά, η εξήγηση της απουσίας αποτελέσματος της μαννιτόλης με την χρήση μίας μηχανιστικής προσέγγισης είναι υποθετική.

Μία άλλη πιθανή εξήγηση της απουσίας αποτελέσματος σε αυτή την μελέτη μπορεί να είναι η διάρκεια των προβλημάτων των ασθενών στο δείγμα αυτό. Σε σύγκριση με άλλες μελέτες, οι οποίες αξιολογούσαν τα αποτελέσματα των εκκαθαριστών ελευθέρων ριζών και χρησιμοποίησαν ασθενείς με μικρή διάρκεια προβλημάτων (1 χρόνος ή και λιγότερο), η μελέτη αυτή χρησιμοποίησε 12 ασθενείς με CRPS I διάρκειας μεγαλύτερης του 1 έτους. Αν και η αξία της γρήγορης

παρέμβασης πρέπει να αξιολογηθεί, η γενική άποψη (Birklein F, et al, 1998) φαίνεται να την ευνοεί. Είναι λοιπόν πιθανό ότι ασθενείς με μικρότερη διάρκεια προβλημάτων μπορεί να αντιδράσουν πιο θετικά στην θεραπεία με μαννιτόλη σε σχέση με το συγκεκριμένο δείγμα. Το γεγονός ότι η πλειοψηφία των ασθενών στην μελέτη που αναφέρουμε, είχαν συμπτώματα διάρκειας μικρότερης του ενός χρόνου, και η μέση διάρκεια των προβλημάτων στην ομάδα μαννιτόλης ήταν 6.5 μήνες κάνει τα θετικά αποτελέσματα για τους ασθενείς με μεγαλύτερης διάρκειας CRPS λιγότερο πιθανά.

Ένα άλλο ζήτημα είναι το γεγονός ότι οι ασθενείς λάμβαναν αγωγή διάσωσης και φυσιοθεραπεία (Oerlemans HM et al 1999, Oerlemans HMet al, 2000). Καθώς τα ευνοϊκά αποτελέσματα της φυσιοθεραπείας έχουν καθιερωθεί, θα αναμέναμε μεγαλύτερη πρόοδο και στις δύο ομάδες της μελέτης. Παρά το γεγονός των ήπιων συμπτωμάτων των ασθενών, είναι πιθανό ότι οι ασθενείς δεν συμμορφώθηκαν πλήρως με την θεραπεία.

Συμπερασματικά, μπορούμε να πούμε ότι η ενδοφλέβια χορήγηση 10% μαννιτόλης δεν είναι περισσότερο αποτελεσματική από τα placebo στην μείωση των προβλημάτων ασθενών με CRPS I.

2.4. Ενδοφλέβια περιφερική χορήγηση γουανεθιδίνης

Η γουανεθιδίνη είναι εκλεκτικός αναστολέας του συμπαθητικού νευρικού συστήματος στο μεταγαγγλιακό άκρο του αδρενεργικού νευρώνα. Αναστέλλει την απελευθέρωση των κατεχολαμινών ως αντίδραση στην συμπαθητική διέγερση. Ο κύριος τρόπος δράσης της είναι η αναστολή της διάδοσης των νευρικών ερεθισμάτων στο επίπεδο των έξω νευρωνικών ή κυψελιδικών μεμβρανών.

Οι Ramamurthy, Hoffman και η ομάδα μελέτης Γουανεθιδίνης πραγματοποίησαν μία μελέτη του φαρμάκου στην αντιμετώπιση του CRPS (1995).. Στην μελέτη συμπεριλήφθηκαν ασθενείς με συμπτώματα διάρκειας μικρότερης των 3 μηνών. Στους ασθενείς έγιναν για 4 μέρες 4 διαδοχικά μπλοκ ή με γουανεθιδίνη ή με λιδοκαΐνη. Δεν υπήρχε στατιστικώς σημαντική διαφορά μεταξύ των αποτελεσμάτων (Blanchard J, Ramamurthy S, Walsh N et al., 1990).

Είναι πιθανό τα αποτελέσματα να οφείλονται στα φάρμακα, είναι επίσης πιθανό ότι η ανακούφιση του πόνου μπορεί να σχετίζεται με την υπεραϊμία και την

αναλγησία λόγω του αιμοστατικού επίδεσμου (Blanchard J, Ramamurthy S, Walsh N et al., 1990, Torebjork HE, Hallin RG 1979, Raja SN, Treede RD, Davis KD et al., 1991, Loh L, Nathan PW, Schott GD et al., 1980). Μία προσωρινή διακοπή του κύκλου του πόνου από τον αιμοστατικό επίδεσμο μπορεί να προκαλέσει την βραχυπρόθεσμη ανακούφιση που παρατηρήθηκε.

Στην μετέπειτα παρακολούθηση, οι ασθενείς παρουσίασαν σημαντική μείωση του πόνου σε σχέση με τα επίπεδα της γραμμής αναφοράς. Τα δεδομένα υποδεικνύουν βελτίωση με την πάροδο του χρόνου, γεγονός που φαίνεται από τις συνολικές αξιολογήσεις και την μείωση του οιδήματος και των άλλων συμπτωμάτων. Ένα μέρος αυτής της βελτίωσης οφείλεται στην φυσική πορεία της ασθένειας.

Είναι πιθανό να υπάρχουν υποομάδες ασθενών, οι οποίοι μπορεί να ανταποκρίνονται στην ενδοφλέβια περιοχική χορήγηση γουανεθιδίνης (IVRB), όπως έχει αναφερθεί από τον Arner (Arner S 1991).

Το 35% των ασθενών της μελέτης αυτής ανέφερε σημαντική ανακούφιση από τον πόνο κατά την τελική τους επίσκεψη. Το ποσοστό των ασθενών, οι οποίοι ανέφεραν σημαντική ανακούφιση κατά την ολική αξιολόγηση στην τελική επίσκεψη ήταν πολύ χαμηλό, δεδομένης της μέσης διάρκειας των συμπτωμάτων που ήταν 1.6 μήνες και της επιθετικής θεραπείας με τέσσερις IVRB. Αναφέρετε συχνά στην βιβλιογραφία ότι οι ασθενείς επιτυγχάνουν μακροπρόθεσμη ανακούφιση από τον πόνο εάν θεραπευτούν νωρίς, αν και υπάρχει έλλειψη μακροχρόνιων μελετών που να στηρίζουν αυτή την υπόθεση. Τα ευρήματα αυτής της μελέτης υποδεικνύουν ότι η γρήγορη θεραπεία των ασθενών δεν οδηγεί σε υψηλό δείκτη επιτυχίας.

Συμπερασματικά, τα θεραπευτικά οφέλη του IVRB γουανεθιδίνης δεν ήταν διαφορετικά από αυτά του IVRB με λιδοκαΐνη. Ενώ ο πόνος και τα άλλα συμπτώματα μειώθηκαν με την πάροδο του χρόνου, δεν υπήρξε σχέση ανάμεσα στο αριθμό των IVRB αποκλεισμών και την ανακούφιση των συμπτωμάτων.

2.5. Ενδοφλέβια περιφερική χορήγηση βρετυλίου και λιδοκαΐνης

Λόγω της ομοιότητας του βρετυλίου με την γουανεθιδίνη όσο αφορά στην χημική δομή, δεν είναι περίεργο ότι το βρετύλιο έχει χρησιμοποιηθεί επιτυχώς στην θεραπεία του CRPS. Το βρετύλιο, όπως η γουανεθιδίνη, αναστέλλει την

απελευθέρωση της νορεπινεφρίνης από τα αδρενεργικά νευρικά άκρα (Boura ALA, Green AF 1959). Χρησιμοποιήθηκε αρχικά κατά την διάρκεια της δεκαετίας του 1950 ως αντihuπερτασικός παράγοντας. Παρόλα αυτά, η χρήση του ήταν περιορισμένη λόγω της ανεπαρκούς απρόβλεπτης απορρόφησης μετά από την στοματική χορήγηση. (Lucchesi BR et al, 1984). Το βρετύλιο είναι διαθέσιμο σε ενδοφλέβια διάλυμα χωρίς συντηρητικά και έχει ελάχιστες γαστρεντερικές και νευρολογικές παρενέργειες λόγω της τεταρτογενούς του φύσης. Συσσωρεύεται στους μεταγαγγλιακούς αδρενεργικούς νευρώνες και αναστέλλει την αγωγιμότητα τους μέσω της αναστολής της απελευθέρωσης νορεπινεφρίνης. Η υπέρταση και η ταχυκαρδία είναι οι κύριες άμεσες συστηματικές παρενέργειες του βρετυλίου και προκαλούνται από την αρχική απελευθέρωση νορεπινεφρίνης. Αυτά ακολουθούνται από ορθοστατική υπόταση λόγω του χημικού συμπαθητικού αποκλεισμού (Weiner N 1985).

Οι Ford et al., (1988) χρησιμοποίησαν μία σχετικά μικρή δόση βρετυλίου 1 mg/kg για να αποτρέψουν την υπόταση και οδηγήθηκαν σε ικανοποιητικά αποτελέσματα. Επιπροσθέτως, οι Ford et al., ανέφεραν την χρήση 3 mg/kg χωρίς την ύπαρξη αυξημένων παρενεργειών, αλλά δεν ανέφεραν κάποια κλινικά αποτελέσματα. Πρότειναν ότι θα πρέπει να χρησιμοποιείται δόση μεγαλύτερη του 1 mg/kg. Παρόλα αυτά, αυτή η δόση μπορεί να μην είναι βέλτιστη και απαιτούνται περαιτέρω μελέτες για αυτό το ζήτημα.

Η μελέτη αυτή είναι η πρώτη που μελετά την αποτελεσματικότητα του IVR (ενδοφλέβιο περιφερικό) βρετυλίου στην θεραπεία του CRPS. Το βρετύλιο και η λιδοκαΐνη παρείχαν μέση τιμή 20.0 ημερών (\pm 17,5 μέρες) με σημαντική ανακούφιση, περισσότερο από 30% του πόνου σε σύγκριση με τις 2.7 ημέρες (\pm 3,7 ημέρες) μετά από την χρήση μόνο λιδοκαΐνης. Η διάρκεια του αναλγητικού αποτελέσματος του βρετυλίου στην μελέτη αυτή είναι παρόμοια με άλλες μελέτες περιπτώσεων του Ford et al., (1988). Οι Ford et al., ανέφεραν τέσσερις περιπτώσεις (case reports), που σημείωσαν ανακούφιση από τον πόνο, η οποία διαρκούσε από 7 έως 21 ημέρες μετά την πρώτη αγωγή με βρετύλιο και από 25 ημέρες έως 7 μήνες με περαιτέρω θεραπείες. Ο λόγος αυτής της μεγάλης διάρκειας της δράσης δεν είναι ξεκάθαρος. Η ημιζωή του βρετυλίου είναι 5-10 h και η φαρμακοκινητική του στην αδρενεργική σύναψη είναι άγνωστη.

Η αύξηση της θερμοκρασίας του δέρματος του επηρεασμένου άκρου 60 min μετά την χορήγηση βρετυλίου και λιδοκαΐνης, ήταν μεγαλύτερη από αυτή της χορήγησης μόνο λιδοκαΐνης. Αποδεικνύεται ένα στατιστικά σημαντικό συμπαθολυτικό αποτέλεσμα του IVR βρετυλίου.

2.6. Αναστολέας διαύλων ασβεστίου νιφεδιπίνη και α-συμπαθητικός αναστολέας φαινοξυβενζαμίνη

Οι Muizelaar, Kleyer, Hertogs και DeLange πραγματοποίησαν μία μελέτη συγκρίνοντας τα αποτελέσματα της νιφεδιπίνης και της φαινοξυβενζαμίνης στην αντιμετώπιση του CRPS (1996). Ο μηχανισμός της νιφεδιπίνης είναι καθαρά υποθετικός (Hooshmand H 1993, Hendler JH 1989, Bonica JJ 1990, Manciewicz R et al, 1985, Prough DS et al, 1985, Paulson RR 1987), ενώ η φαινοξυβενζαμίνη δρα ως συμπαθητικολυτικό.

Μετά την ολοκλήρωση της μελέτης οι ερευνητές προτείνουν το παρακάτω πρωτόκολλο θεραπείας. Για τα πρώιμα στάδια του CRPS, ο ασθενής μπορεί να λαμβάνει νιφεδιπίνη 10 mg για 2 ημέρες και στην συνέχεια 20 mg για 2 ημέρες. Εάν η δόση αυτή δεν είναι επιτυχής αλλά ανεκτή από τον ασθενή, η δοσολογία μπορεί να αυξηθεί σε 30 mg (Halsey JH 1995, Prough DS et al, 1985). Ο ασθενής μπορεί να λάβει επίσης μία ταμπλέτα 60 mg και να προστεθούν ανάλογα με τις ανάγκες τακτικές δόσεις των 10 ή 20 mg. Εάν μετά από 5-7 ημέρες χορήγησης της μέγιστης δόσης δεν παρουσιαστεί βελτίωση, ο ασθενής θα λάβει φαινοξυβενζαμίνη μετά από επίσκεψη στο ιατρό. Κατά την διάρκεια της αρχικής περιόδου δοκιμής της φαρμακευτικής αγωγής, η φυσιοθεραπεία και οι συμπαθητικοί αποκλεισμοί δεν είναι απαραίτητοι.

Για τις οξείες περιπτώσεις, ο ιατρός μπορεί να χορηγήσει απευθείας φαινοξυβενζαμίνη. Στην χρόνια φάση του CRPS, το πρόγραμμα και η δοσολογία της αγωγής παραμένουν ίδια, αλλά η φυσιοθεραπεία εκμεταλλεύεται τον μειωμένο πόνο για να βελτιώσει την λειτουργία. Τέλος, για να βελτιωθεί τα αποτελέσματα της αγωγής και να ενθαρρυνθεί ο ασθενής μπορούν να χρησιμοποιηθούν και συμπαθητικοί αποκλεισμοί.

2.7. Κεταμίνη

Οι Koffler, Hampstead, Irani, Tinker, Kiefer, Pohr και Schwartzman (2007) πραγματοποίησαν μία μελέτη της χρήσης του αναισθητικού κεταμίνη στην αντιμετώπιση του CRPS. Ο στόχος της μελέτης ήταν η αξιολόγηση της κλινικής αποτελεσματικότητας της βαθιάς αναισθησίας με κεταμίνη (3-7 mg/kg/ h) για τη θεραπεία του πόνου σε ασθενείς με CRPS I και των νευραλγητικών αποτελεσμάτων.

Η μελέτη αποκάλυψε ότι 5 ημέρες θεραπείας έγχυσης με το αναισθητικό κεταμίνη είναι μία αποτελεσματική θεραπεία για το CRPS I, γεγονός που αποδεικνύεται από τις σημαντικές μειώσεις του έντονου και συνολικού πόνου 6 εβδομάδες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας. Το εύρημα αυτό συμφωνεί και με άλλες δοκιμές της έγχυσης κεταμίνης σε ασθενείς CRPS I (Harbut & Correll 2002, Kiefer et al., 2003). Η μείωση που παρουσιάστηκε στην μελέτη ήταν και ποιοτική (διακοπή όλων των φαρμάκων) και ποσοτική (Ερωτηματολόγιο Πόνου McGill). Πριν το χειρουργείο, οι δύο κλίμακες του ερωτηματολογίου δεν σχετίζονταν, γεγονός που υποδεικνύει κάποιο βαθμό αστάθειας του πόνου, πιθανώς λόγω των έντονων αποτελεσμάτων των φαρμακευτικών αγωγών. Μετά την θεραπεία, παρόλα αυτά, οι δύο κλίμακες συσχετίστηκαν και τα επίπεδα τους ήταν ιδιαίτερα χαμηλά παρά το γεγονός ότι οι ασθενείς δεν χρησιμοποιούσαν κάποιο είδος φαρμακευτικής αγωγής. Αυτά τα ευρήματα είναι ιδιαίτερα ενθαρρυντικά, καθώς οι ασθενείς είχαν αποτύχει στην παραδοσιακή θεραπεία.

Σε γενικές γραμμές, η κεταμίνη δεν είχε αρνητικά νευραλγητικά αποτελέσματα 6 εβδομάδες μετά την θεραπεία, καθώς οι αποδόσεις των ασθενών σχεδόν σε όλα τα τεστ ήταν σταθερές ή βελτιωμένες. Οι πιο σημαντικές βελτιώσεις παρατηρήθηκαν στις μετρήσεις της ακουστικής προσοχής και της ταχύτητας επεξεργασίας. Επιπροσθέτως, η σχέση ανάμεσα στην διατηρούμενη προσοχή και στην γενική βαθμολογία του πόνου αποτελεί περαιτέρω απόδειξη της βελτίωσης της νοητικής λειτουργίας μετά την θεραπεία. Αυτό μας επιτρέπει να υποθέσουμε ότι οι βελτιώσεις στον πόνο μετά από θεραπεία κεταμίνης, μπορεί να σχετίζονται με βελτιώσεις στην ικανότητα προσοχής και γρήγορης επεξεργασίας των πληροφοριών. Παρόλα αυτά, μία άλλη πιθανή υπόθεση είναι ότι οι βελτιώσεις αυτές οφείλονται στην διακοπή της φαρμακευτικής αγωγής του πόνου, καθώς είναι

γνωστό ότι οι ναρκωτικοί παράγοντες επηρεάζουν αρνητικά την προσοχή και την ταχύτητα επεξεργασίας.

Όσο αφορά στο αρνητικό αποτέλεσμα της κεταμίνης στην κωδικοποίηση (Honey et al., 2005) και στην λεκτική μνήμη (Anand et al., 2000, Parwani et al., 2006), είναι σημαντικό να σημειώσουμε ότι δεν υπήρξαν αλλαγές στο ποσοστό πληροφοριών, τις οποίες οι ασθενείς μπορούσαν να μάθουν και να συγκρατήσουν μετά την θεραπεία.

Μόνο η κινητική δύναμη μειώθηκε σημαντικά μετά την θεραπεία, το οποίο μπορεί εν μέρει να αποδοθεί στις 5 ημέρες αδράνειας και τις παρενέργειες της κεταμίνης στην μυϊκή αδυναμία. Αυτή η μείωση περιορίστηκε στην δύναμη, καθώς η κινητική ταχύτητα βελτιώθηκε.

Συμπερασματικά, τα ευρήματα αυτής της μελέτης υποδεικνύουν ότι η θεραπεία ασθενών CRPS I με μεγάλες δόσεις του αναισθητικού κεταμίνη μειώνει σημαντικά τον πόνο και δεν οδηγεί σε νευρονοητική βλάβη, τουλάχιστον για 6 εβδομάδες μετά την θεραπεία. Αντίθετα, η θεραπεία οδηγεί σε βελτιώσεις των νοητικών πλευρών, όπως η σύντομη ακουστική προσοχή και η ταχύτητα επεξεργασίας. Μόνο η κινητική δύναμη μειώθηκε μετά την θεραπεία, γεγονός που μπορεί να οφείλεται στην αδράνεια και τις παρενέργειες της κεταμίνης.

2.8. Διέγερση του νωτιαίου μυελού

Η διέγερση του νωτιαίου μυελού (SCS – spinal cord stimulation) προέρχεται ως άμεση συνέπεια θεωρίας της πύλης εισόδου του πόνου (Gate Control Theory) (Mezack R et al, 1965). Η πύλη στο νωτιαίο κέρασ θεωρείται ότι ελέγχει την κεντρική διάδοση της νευρικής δραστηριότητας που μεταδίδει τον πόνο. Η υπερβολική δραστηριότητα των μεγάλων (Αβ) ινών σε σχέση με τις μικρές (C) ίνες οδήγησε στο κλείσιμο της πύλης και στην ανακούφιση του πόνου. Σε ένα μεικτό πληθυσμό ινών, οι μεγάλες ίνες είναι περισσότερο ευάλωτες σε σχέση με τις μικρές. Αυτό υποδεικνύει ότι οι μεγάλες ίνες μπορούν να χρησιμοποιηθούν επιλεκτικά και να κλείσουν την νωτιαία πύλη. Παρόλα αυτά, έχει αποδειχθεί ότι η υπεραλγησία μπορεί επίσης να διαδοθεί από τις μεγάλες ίνες. Ως αποτέλεσμα οι πραγματικοί μηχανισμοί της SCS είναι ακόμη άγνωστοι.

Έχει αποδειχθεί ότι η διέγερση του νωτιαίου μυελού ανακουφίζει από τον πόνο χρόνιων καταστάσεων, συμπεριλαμβανομένου και του CRPS I (Kemler MA, Barendse GAM, van Kleef M, de Vet HCW, Rijks CPM 2000). Αυτό το αποτέλεσμα της SCS έχει αποδειχθεί και σε ασθενείς με χρόνια νευροπαθητικό πόνο.

Οι Kemler, Reulen, Barendse, Kleef, de Vet και van den Wildenberg (2001) πραγματοποίησαν μία μελέτη των αποτελεσμάτων της διέγερσης νωτιαίου μυελού σε ασθενείς με CRPS. Η μελέτη αυτή αποδεικνύει ότι σε χρόνιους ασθενείς, η SCS δεν μειώνει τα επώδυνα αισθητηριακά συμπτώματα (δεν προκάλεσε αύξηση των ουδών του πόνου ή μείωση της υπεραλγησίας) και δεν παράγει μειωμένη ευαισθησία (δεν παρήγαγε μακροχρόνια αύξηση των ουδών διατήρησης). Μία ακόμη αναφορά της μελέτης είναι ότι μέσα από αυστηρές διαδικασίες επιλογής, η SCS μειώνει τον πόνο και βελτιώνει την ποιότητα της ζωής, αλλά δεν αλλάζει την λειτουργική κατάσταση (Kemler MA et al, 2000). Ο πόνος που προκαλείται από φυσιολογικά ανώδυνες διεγέρσεις (αλλοδυνία) αναφέρεται συχνά ως σύμπτωμα του CRPS I (Verdugo R et al, 1992). Το γεγονός ότι η SCS δεν ανακουφίζει την αλλοδυνία πρέπει να αναφέρεται στους ασθενείς πριν από την εφαρμογή της θεραπείας.

Καθώς η SCS διεγείρεται στις κύριες ίνες Αβ, είναι κατανοητό το ότι η θεραπεία επηρεάζει την φυσιολογική λειτουργία αυτών των αισθητηριακών ινών. Πράγματι, προηγούμενες μελέτες έχει αναφέρει μειωμένες αισθήσεις δόνησης και αγγίγματος κατά την διάρκεια θεραπείας SCS (Lindblom U, Meyerson BA 1975) και έχουν αποδείξει ότι κατά την διάρκεια της διέγερσης των περιφερικών νεύρων, το προκαλούμενο SSEP έχει μεγαλύτερη διάρκεια και μικρότερο εύρος, ενώ συνοδεύεται από αύξηση στην ουδό του αγγίγματος (Campbell JN, Taub A 1973). Παρόλα αυτές, αυτές οι έρευνες περιλάμβαναν μικρότερες ομάδες και εστίασαν μόνο στα βραχυπρόθεσμα αποτελέσματα. Η παρούσα μελέτη επιβεβαίωσε αυτά τα ευρήματα. Παρατηρήθηκε επίσης ότι η αρχική αύξηση της ουδού εντοπισμού της πίεσης της ομάδας SCS εξαφανίστηκε στους 3 μήνες και μετά από 6 και 12 μήνες οι ασθενείς SCS παρουσίαζαν ουδό εντοπισμού παρόμοια με τους ασθενείς ελέγχου. Η παρατήρηση αυτή υποδεικνύει ότι η SCS μπορεί να διεγείρει τις ίνες Αβ παρεμβαίνοντας αρχικά στην φυσιολογική τους λειτουργία. Με τον χρόνο όμως, οι ίνες αυτές προσαρμόζονται στον ηλεκτρισμό και η αρχική τους λειτουργία

επιστρέφει. Το γεγονός ότι η SCS δεν επηρέασε την ουδό θερμότητας μπορεί να θεωρηθεί έμμεση απόδειξη του ότι η ηλεκτρική διέγερση δεν επηρεάζει την λειτουργία των ινών Αβ ή C.

Αν και η SCS στην μελέτη αυτή στόχευε στην θεραπεία του ενός άκρου, η επιπρόσθετη διέγερση του άλλου άκρου συχνά δεν μπορούσε να αποφευχθεί. Αυτή η παρενέργεια δεν επηρέασε την φυσιολογική ευαισθησία, διότι η ουδός εντοπισμού του άλλου άκρου δεν άλλαξε σημαντικά κατά την διάρκεια των 12 μηνών παρακολούθησης.

Η ουδός του πόνου όσο αφορά στην πίεση, την θερμότητα και το κρύο αυξήθηκε σημαντικά σε όλους τους ασθενείς, αλλά οι διαφορές δεν ήταν σημαντικές ανάμεσα στους ασθενείς SCS και στους ασθενείς ελέγχου.

Η μηχανική υπεραλγησία ήταν το μόνο αισθητηριακό χαρακτηριστικό, το οποίο παρέμεινε μειωμένο στους ασθενείς SCS μετά από 12 μήνες. Παρόλα αυτά, η μείωση της δυναμικής και στατικής υπεραλγησίας ήταν μικρότερη του 0.5 σε κλίμακα 0-10 και κατά συνέπεια δεν ήταν σημαντική.

Συμπερασματικά, αν και έχει αποδειχθεί ότι η SCS παράγει σημαντική ανακούφιση του πόνου σε ασθενείς με CRPS I, η μελέτη αυτή επέδειξε ότι η θεραπεία δεν επηρεάζει τις ουδούς πόνου για την πίεση, την θερμότητα και το κρύο, ενώ επηρεάζει ελάχιστα την δυναμική και στατική υπεραλγησία. Τέλος η SCS δεν προκάλεσε μειωμένη υπεραλγησία σε κανένα από τα δύο άκρα.

2.9. Φυσιοθεραπεία

Αν και υπάρχουν ελάχιστες επιστημονικές αποδείξεις σχετικά με την αποτελεσματικότητα της φυσιοθεραπείας στους ασθενείς με CRPS, υπάρχουν αρκετές ενδείξεις ότι η φυσιοθεραπεία μπορεί να βοηθήσει παρόλα αυτά. Οι φυσιοθεραπευτές εστιάζουν σε βλάβες, λειτουργικούς περιορισμούς και ανικανότητες (American Physical Therapy Association, 2001). Η φυσιοθεραπεία ασχολείται με δυσλειτουργίες στην κίνηση, κάτι που υποδεικνύει την πιθανότητα ενός σημαντικού ρόλου στην θεραπευτική προσέγγιση ασθενών με CRPS. Οι περισσότεροι ασθενείς με CRPS αντιμετωπίζουν κινητική δυσλειτουργία και ανωμαλίες, ακόμη και εάν η κινητική δυσλειτουργία δεν συμπεριλαμβάνεται στα

διαγνωστικά κριτήρια για το CRPS (Galer and Harden 2001, Schwartzman and Kerrigan 1990).

Υπάρχει μία γενική συμφωνία ότι η πρώιμη φυσιοθεραπεία είναι ζωτική για την αποφυγή πολλών από τις επιπλοκές που σχετίζονται με το CRPS μεγαλύτερης διάρκειας, το οποίο περιλαμβάνει ακινησία και μηχανική αλλοδυνία (Harden 2002, Kemler et al., 2001, Lee and Kirchner 2002, Rho et al., 2002, Stanton-Kicks et al., 1998). Παρόλα αυτά, οι Scheele et al., ανέφεραν ότι δεν υπάρχουν πειστικές κλινικές αποδείξεις, οι οποίες να στηρίζουν την πρώιμη παρέμβαση, εν μέρει λόγω της μεροληψίας στην επιλογή των ασθενών. Σε μελέτες της πρώιμης παρέμβασης, είναι πρακτικά αναπόφευκτο ότι θα συμπεριληφθούν μόνο οι ασθενείς με ήπια μορφή CRPS, δεδομένης της προοδευτικής εξέλιξης της σοβαρότητας του συνδρόμου (Scheele et al., 2002). Λόγω της έλλειψης μελετών, οι οδηγίες για την χρήση της φυσιοθεραπείας είναι σχετικά υποθετικές (Thacker and Gifford, 2002).

Ανεξάρτητα από την ιατρική διάγνωση, οι απόψεις και προσδοκίες των ασθενών με χρόνια πόνο σχετικά με τον πόνο και το μέλλον τους σχετίζονται έντονα με την συμπεριφορά τους, την στάση τους απέναντι στην φυσιοθεραπεία, την συμμετοχή τους, την συμμόρφωση με τα προγράμματα άσκησης και την προθυμία εξερεύνησης νέων μεθόδων (Hellstrom et al., 2000, Jensen et al., 1999, Turk and Okifuji 1999). Οι Stanton-Hicks et al., ανέφεραν ότι απαραίτητη για κάθε πρόγραμμα θεραπείας του CRPS είναι η ανάπτυξη μίας θεραπευτικής σχέσης (Stanton-Hicks et al., 1998). Με την καθιέρωση μίας θεραπευτικής σχέσης, οι φυσιοθεραπευτές μπορούν να ενσωματώσουν μεθόδους, οι οποίες θα βελτιώσουν την αποτελεσματικότητα των ασθενών (Bandura et al., 1987, 1988). Πολλοί ασθενείς με χρόνια πόνο αναπτύσσουν φοβία της κίνησης και φόβο/αποφυγή (Crombez et al., 1999, Vlaeyen and Crombez 1999, Vlaeyen and Linton 2000). Η φυσιοθεραπεία παίζει σημαντικό ρόλο στην αντιμετώπιση του φόβου της κίνησης και στην διευκόλυνση της ενεργής κίνησης.

Οι επιθετικές κινήσεις και τα προγράμματα ενδυνάμωσης πρέπει να αποφεύγονται, καθώς μπορεί να συνεισφέρουν στην ανάπτυξη και την διατήρηση του φόβου της κίνησης. Η αλληλεπίδραση ανάμεσα στην ένταση του πόνου, στον φόβο λόγω του πόνου και στον φόβο της κίνησης είναι ζωτική για την κατανόηση της πολυπλοκότητας των ατόμων με σύνδρομο χρόνιου πόνου,

συμπεριλαμβανομένου του CRPS. Υπάρχουν αποδείξεις ότι ο φόβος που σχετίζεται με τον πόνο μπορεί να συνεισφέρει στην ανικανότητα περισσότερο από τον πόνο αυτό καθαυτό (Crombez et al., 1999). Η εξατομίκευση του φυσικού προγράμματος είναι σημαντική, καθώς οι ασθενείς παρουσιάζουν διαφορετικά προβλήματα και λειτουργικούς περιορισμούς. Είναι επίσης σημαντικό να κατανοήσουμε ότι οι ασθενείς με χρόνιες καταστάσεις πόνου έχει διαφορετικούς τρόπους κατανόησης και προσαρμογής στον πόνο τους (Eccleston et al., 2001, Turk and Rudy 1988). Με την χρήση συστηματικών παρεμβάσεων, ο βαθμός του φόβου μπορεί να μειωθεί (Vlaeyen et al., 2002).

Αρκετοί συγγραφείς έχουν τονίσει ότι κατά την έναρξη ενός προγράμματος θεραπείας, οι φυσιοθεραπευτές πρέπει να αξιολογούν τους ασθενείς για την παρουσία ενεργών σημείων πυροδότησης μυϊκής περιτονίας (MTrPs) (Allen et al., 1999, Harden 2000, Imamura et al., 1999, Rashiq and Galer 1999, Stanton-Hicks et al., 1998). Οι Rashiq et al, ανέφεραν ότι η θεραπεία του συνδρόμου περιτονιακού πόνου (MPS) σε ασθενείς με CRPS πρέπει να προηγείται των άλλων παρεμβάσεων (Rashiq et al, 1999). Η θεραπεία των MTrPs δεν βελτιώνει μόνο την κλίμακα της κίνησης αλλά μειώνει τα προβλήματα πόνου μέσω της άμεσης απενεργοποίησης των MTrPs, μέσω της διόρθωσης των μηχανικών παραγόντων που την προκάλεσαν ή μέσω της βελτίωσης των ιατρικών διαταραχών, οι οποίες προϋποθέτουν την ανάπτυξη ή διατήρηση των MTrPs (Gerwin and Dommerholt 2002).

Η φυσιοθεραπεία πρέπει να περιλαμβάνει μία κλίμακα ασκήσεων κίνησης, οι οποίες θα περιλαμβάνονται στα επίπεδα αντοχής του ασθενή. Η θεραπεία με την χρήση νάρθηκα, η οποία οδηγεί σε ακινησία, δεν συνιστάται, με εξαίρεση τις περιπτώσεις όπου είναι απαραίτητη η σταθεροποίηση ενός κατάγματος. Σε επιλεγμένες περιπτώσεις μπορεί να χρησιμοποιηθεί δυναμικός νάρθηκας. Συχνά προτείνονται ασκήσεις απευαισθητοποίησης ή φαρμακολογικές παρεμβάσεις πριν από τις ενεργές κινητοποιήσεις. Η σταδιακά αυξανόμενη κλίμακα κίνησης, δύναμης και ευλυγισίας είναι σημαντικοί παράμετροι για την βελτίωση ή την αποκατάσταση της λειτουργικότητας.

Η υδάτινη φυσιοθεραπεία μπορεί να είναι χρήσιμη για την ανύψωση βαρών για τους ασθενείς με CRPS στα κάτω άκρα. Μπορεί να είναι απαραίτητη η διόρθωση της στάσης του σώματος (Stutts et al., 2000). Οι Wu et al., συνέκριναν τα

αποτελέσματα του Qigong (είδος κινέζικης ιατρικής) σε ασθενείς με CRPS και συμπέραναν ότι το 91% των ασθενών qigong ανέφεραν αναλγησία σε σύγκριση με το 36% των ασθενών ελέγχου μετά την ολοκλήρωση του πρωτοκόλλου μελέτης, το οποίο αποτελούνταν από έξι συναντήσεις Qigong 40 λεπτών σε περίοδο 3 εβδομάδων και αξιολόγηση στις 6 και 10 εβδομάδες (Wu et al., 1999). Οι ηλεκτροθεραπευτικές μονάδες φυσιοθεραπείας, όπως το TENS, έχουν επίσης χρησιμοποιηθεί, αλλά δεν υπάρχει συμφωνία σχετικά με την αποτελεσματικότητά τους. Η ηλεκτροθεραπεία μπορεί στην πραγματικότητα να προκαλέσει περισσότερα συμπτώματα σε ασθενείς με μηχανική αλλοδυνία μέσω της διέγερσης των μεγάλων Α_ινών με στρώμα μυελίνης (Thacker and Gifford 2002, Jan Dommerholt 2003).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

ΣΥΖΗΤΗΣΗ - ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ

3.1. Κλινική και ψυχολογική αξιολόγηση του αποκλεισμού αστεροειδούς γαγγλίου για το CRPS τύπου 1

Οι Schurmann, Gradl, Wizgal, Tutic, Moser, Azad και Beyer (2000) πραγματοποίησαν μία αξιολόγηση του αποκλεισμού του αστεροειδούς γαγγλίου για την αντιμετώπιση του CRPS I. Το κύριο εύρημα αυτής της μελέτης ήταν η συχνή διαφορά ανάμεσα στις κλινικές αποδείξεις συμπαθηκόλυσης και τα αποτελέσματα του τεστ συμπαθητικής λειτουργίας μετά από αποκλεισμό του αστεροειδούς γαγγλίου. Μόνο οι μισοί περίπου από τους ασθενείς με κλινικά σημάδια συμπαθηκόλυσης παρουσίαζαν καταργημένη συμπαθητική λειτουργία.

Η κλινική παράμετρος της περιφερικής συμπαθηκόλυσης που επιλέχθηκε σε αυτή την μελέτη ήταν η αύξηση της διαφοράς θερμοκρασίας ανάμεσα στα δύο χέρια τουλάχιστον κατά 1.5°C (Hogan QH et al., 1994, Erickson SJ et al, 1993). Η αύξηση της θερμοκρασίας κατά 1° έως 3° C στο ομόπλευρο χέρι χρησιμοποιείται συνήθως ως τιμή ουδός για την επιβεβαίωση της έναρξης του συμπαθητικού αποκλεισμού (Carron H et al, 1975, Price DD et al, 1998, Wang JK et al, 1985, Hardy PAJ et al, 1989, Malmqvist EL et al, 1992). Σύμφωνα με τους Hardy και Wells (Hardy et al, 1989), ένας θετικός θερμογραφικός αποκλεισμός επιτυγχάνεται όταν παρουσιαστεί αύξηση της θερμοκρασίας του δέρματος μεγαλύτερη των 2° C 30 λεπτά μετά την έγχυση. Κατά την μελέτη 100 αποκλεισμών του αστεροειδούς γαγγλίου, οι Hogan et al. (1994) συμπέραναν ποσοστό 60% αύξησης της ομόπλευρης θερμοκρασίας του δέρματος κατά περισσότερο από 1.5° C. Χρησιμοποιώντας το κριτήριο ότι η αύξηση θερμοκρασίας στην ομόπλευρη πλευρά πρέπει να ξεπερνά την ετερόπλευρη πλευρά κατά 1.5°C ή περισσότερο, η επιτυχία του αποκλεισμού μειώθηκε στο 27% ως αποτέλεσμα της συχνής αύξησης της θερμοκρασίας του ετερόπλευρου χεριού μετά τον αποκλεισμό.

Έτσι, στην συγκεκριμένη μελέτη, η αύξηση της διαφοράς θερμοκρασίας ανάμεσα στα δύο χέρια περισσότερο από 1.5° C θεωρήθηκε το όριο για τον καθορισμό μίας κλινικά επιτυχούς συμπαθηκόλυσης. Αυτό το κριτήριο αποφεύγει την μεροληψία που παράγεται από την ετερόπλευρη αύξηση της θερμοκρασίας μετά

τον αποκλεισμό και δεν υπερεκτιμά τον βαθμό της κλινικής συμπαθηκόλυσης. Σε μία μελέτη των Malmqvist et al., (1992) τα ομόπλευρα χέρια του 48% των ασθενών δεν παρουσίασαν αύξηση της θερμοκρασίας μεγαλύτερη των 2° C μέσα σε 20 λεπτά και οι ασθενείς με αρχική αυξημένη θερμοκρασία παρουσίασαν μείωση μετά τον αποκλεισμό. Στην παρούσα μελέτη, παρόλα αυτά, η ομάδα χωρίς αντίδραση στην θερμοκρασία δεν παρουσίασε αύξηση στο ομόπλευρο χέρι πριν τον αποκλεισμό αστεροειδούς γαγγλίου. Επιπροσθέτως, δεν ανιχνεύθηκε συσχέτιση ανάμεσα στην αρχική θερμοκρασία και στο βαθμό ανταπόκρισης της θερμοκρασίας. Έτσι, μπορεί να αποκλειστεί η παρερμηνεία των αποτελεσμάτων της μελέτης, λόγω μικρών ανταποκρίσεων της θερμοκρασίας σε ασθενείς με αυξημένη αρχική θερμοκρασία χεριού.

Η μείωση του πόνου δεν θεωρείται αξιόπιστος δείκτης ενός επιτυχημένου συμπαθητικού αποκλεισμού, διότι οι ασθενείς μπορεί να αντιμετωπίζουν SIP ή άλλους παράγοντες όπως η αντίδραση placebo, οι οποίοι μπορεί να συνεισφέρουν σε λανθασμένη ερμηνεία της ανακούφισης του πόνου μετά από αποκλεισμό αστεροειδούς γαγγλίου. Έτσι, μόνο μία φυσιολογική μέτρηση της συμπαθητικής νευρικής λειτουργίας μπορεί να αποδείξει την αποτελεσματικότητα του συμπαθητικού αποκλεισμού.

Για την αξιολόγηση της συμπαθητικής νευρικής λειτουργίας αναπτύχθηκε ένα αξιόπιστο τεστ, το οποίο βασίστηκε σε πρόσφατες μελέτες υγιών ατόμων. Αποδείχθηκε ότι είναι μία αποτελεσματική μέθοδος προσδιορισμού της συμπαθητικής νευρικής δραστηριότητας στο χέρι (Svnhurmann M et al, 1996). Προηγούμενα ηλεκτροφυσιολογικά πειράματα έδειξαν μία στενή σχέση ανάμεσα στην διέγερση, στην βραχυχρόνια συμπαθητική ανταπόκριση και την αγγειοσυστολή (Bini G, Hagbarth KE, Hynninen P et al., 1980, Delius W, Hagbarth KE, Hongell A et al., 1972, Delius W et al, 1971, Hagbarth KE et al., 1972, Hallin RG et al, 1974). Στην τρέχουσα μελέτη, παρατηρήθηκε φυσιολογική συμπαθητική αντιδραστικότητα σε όλους τους ασθενείς χωρίς κλινικά σημάδια συμπαθηκόλυσης μετά από τον αποκλεισμό αστεροειδούς γαγγλίου. Τα κλινικά σημάδια ήταν παραπλανητικά σχεδόν στους μισούς ασθενείς, οι οποίοι υποτίθεται ότι είχαν κλινικές αποδείξεις συμπαθηκόλυσης (n = 23), παρόλα αυτά παρά την σημαντική αύξηση στην θερμοκρασία του χεριού, 11 από αυτούς τους ασθενείς (48%)

παρουσίασαν φυσιολογική αγγειοσυσταλτική ανταπόκριση μετά από την συμπαθητική διέγερση. Αυτή η ανακολουθία μπορεί να εξηγηθεί εάν ένας ανολοκλήρωτος συμπαθητικός αποκλεισμός μπορεί να προκαλέσει σημαντική αύξηση της θερμοκρασίας στο επηρεασμένο άκρο.

Στην περίπτωση των ασθενών με διατηρούμενη συμπαθητική νευρική λειτουργία μετά τον αποκλεισμό, είναι πιθανό ότι η τοπική αναισθητική λύση δεν έφτασε πλήρως στο αστεροειδές γάγγλιο ή όλα τα τμήματα του συμπαθητικού κορμού στο επίπεδο C6 ή C7 σε μία τέτοια συγκέντρωση ώστε να παράγει πλήρη συμπαθηκόλυση (Hogan QH et al, 1993).

Οι ασθενείς που δεν παρουσίασαν μείωση του πόνου μετά από έναν κλινικά επιτυχημένο αποκλεισμό αντιμετωπίζουν SIP. Στην τρέχουσα μελέτη, το 50% αυτών των ασθενών παρουσίασαν άθικτη συμπαθητική αντιδραστικότητα, κάνοντας έτσι την διάγνωση του SIP αμφισβητήσιμη.

3.2. Ενδοφλέβιος περιφερικός αποκλεισμός με Γουανεθιδίνη

Οι Livingstone και Atkins (2002) πραγματοποίησαν μία μελέτη του ενδοφλέβιου περιφερικού αποκλεισμού με γουανεθιδίνη στην θεραπεία του μετατραυματικού CRPS τύπου 1 στο χέρι. Η μελέτη ήταν σχεδιασμένη για να αξιολογήσει την αποτελεσματικότητα του περιφερικού συμπαθητικού αποκλεισμού σε σύγκριση με placebo στην θεραπεία του CRPS 1 στο άνω άκρο. Ο έλεγχος των ασθενών εννέα εβδομάδες μετά την αντιμετώπιση κατάγματος παρείχε πληθυσμό με πρώιμα μη αντιμετωπισμένα συμπτώματα. Η παρουσία του CRPS 1 ήταν παρόμοια με αυτή που είχε αναφερθεί σε προηγούμενες μελέτες, οι οποίες χρησιμοποίησαν αυτές τις μεθόδους αξιολόγησης, ενώ αποδείχθηκε και μία σχέση ανάμεσα στην αγγειοκινητική αστάθεια και στην ευαισθησία και ακαμψία των δακτύλων (Atkins RM et al, 1989, Bickerstaff DR et al, 1994).

Η ανάλυση των βραχυχρόνιων αποτελεσμάτων του IVRB με γουανεθιδίνη δεν παρουσίασε σημαντικό αναλγητικό πλεονέκτημα σε σύγκριση με αποκλεισμό με placebo φυσιολογικού ορού μία εβδομάδα μετά τον αποκλεισμό. Και οι δύο ομάδες παρουσίασαν σημαντική ανταπόκριση στην θεραπεία. Η δόση γουανεθιδίνης που χρησιμοποιήθηκε στην μελέτη ήταν 15 mg, δόση η οποία περιγράφεται στους αποκλεισμούς του άνω άκρου από τον Hannington-Kiff (Hannington-Kiff JG 1974).

Μπορούσαν να χορηγηθούν υψηλότερες δόσεις αλλά θα εμφανίζονταν παρενέργειες (Jadad AR et al, 1995). Έχουν υπάρξει πολλές διαφωνίες σχετικά με την φύση και την έκταση της ανταπόκρισης σε placebo στα σύνδρομα συμπαθητικά διατηρούμενου πόνου. Η ανταπόκριση αυτή μπορεί να φτάσει και το 40% (Campbell JN et al, 1995, Verdugo RJ et al, 1994). Η ισχαιμία του περιφερικού νεύρου κατά την διάρκεια χορήγησης αποκλεισμού Bierers μπορεί επίσης να έχει αναλγητικό αποτέλεσμα (Casale R, Glynn C, Buonocore M 1992).

Στην μακροχρόνια παρακολούθηση, και οι δύο ομάδες παρουσίασαν συνεχιζόμενη βελτίωση χωρίς καμία διαφορά όσο αφορά στον πόνο, στην ευαισθησία των δακτύλων, στην ακαμψία των δακτύλων ή στην δύναμη της λαβής έξι μήνες μετά το κάταγμα. Τα συμπτώματα αγγειοκινητικής αστάθειας ήταν πιο παρατεταμένα στην ομάδα γουανεθιδίνης, ενώ αυτό συνοδευόταν από σχετική αύξηση του πρηξίματος του χεριού σε σχέση με την ομάδα φυσιολογικού ορού. Έχει δοθεί ελάχιστη προσοχή στο αποτέλεσμα του συμπαθητικού αποκλεισμού στην συμπτωματική αγγειοκινητική αστάθεια στο CRPS τύπου I.

Οι μικροκυκλοφορικές διαταραχές εξελίσσονται από το στάδιο 1 με αύξηση της συνολικής ροής του αίματος του δέρματος, η οποία μπορεί να αντικατοπτρίζει μείωση της συμπαθητικής δραστηριότητας, σε μείωση στα στάδια 2 και 3, η οποία μπορεί να αντικατοπτρίζει αυξημένη ευαισθησία στις κυκλοφορούμενες κατεχολαμίνες (Kurvers HA et al., 1995). Στους φυσιολογικούς εθελοντές, η συμπαθεκτομή γουανεθιδίνης διαρκεί για τρεις με τέσσερις ημέρες (McKain CW et al, 1983). Σε ασθενείς με CRPS I, η ροή του αίματος στο χέρι παραμένει αυξημένη μία εβδομάδα μετά το IVRB με γουανεθιδίνη (Glynn CJ, Basedow RW, Walsh JA 1981). Η παρατεταμένη αγγειοκινητική αστάθεια και το πρήξιμο που παρατηρούνται σε αυτή την μελέτη υποδεικνύουν ένα παρατεταμένο αποτέλεσμα της γουανεθιδίνης, το οποίο πιθανώς οφείλεται σε αυξημένη περιφερική ευαισθησία στον α -αποκλεισμό σε CRPS I.

Δεν υπάρχουν αποδείξεις που να στηρίζουν την χρήση της γουανεθιδίνης στο CRPS I στην βιβλιογραφία. Η μελέτη αυτή υποδεικνύει ότι δεν υπάρχει όφελος από την χρήση αυτών των αποκλεισμών και ότι η χρήση τους μπορεί να καθυστερήσει την επίλυση ορισμένων χαρακτηριστικών της ασθένειας.

3.3. Έγχυση τοπικών αναισθητικών στα συμπαθητικά γάγγλια

Οι Price et al (1998) πραγματοποίησαν μία μελέτη της έγχυσης τοπικών αναισθητικών στα συμπαθητικά γάγγλια ασθενών με CRPS. Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης υποδεικνύουν ότι αυτοί οι αποκλεισμοί έχουν θεραπευτική αξία μεγαλύτερη από αυτή που παρέχεται από τα placebo και άλλους μη συγκεκριμένους παράγοντες της διαδικασίας αποκλεισμού. Αποδεικνύεται αρχικά ότι η χρήση ενεργών τοπικών αναισθητικών επεκτείνει την ανακούφιση από τον πόνο κατά 3-5 ημέρες. Επίσης, τα αποτελέσματα υποδεικνύουν την σημαντική ποικιλομορφία της διάρκειας της μείωσης του πόνου των ασθενών με CRPS. Ο συνδυασμός αυτών των δύο συμπερασμάτων υποδεικνύει την θεραπευτική αξία του προσεκτικού ελέγχου της έντασης του πόνου των ασθενών εάν πρόκειται να χρησιμοποιηθούν επαναλαμβανόμενοι αποκλεισμοί για την ανακούφιση του πόνου.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

ΣΥΖΗΤΗΣΗ - ΤΥΧΑΙΟΠΟΙΗΜΕΝΕΣ ΣΥΓΚΡΙΤΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ

4.1. Θεραπεία της συμπαθητικής αντανακλαστικής δυστροφίας (CRPS I): 21 Τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες

Οι ερευνητές Perez, Kwakkel, Zuurmond και de Lange (2001) πραγματοποίησαν μία μεταανάλυση 21 τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών που αφορούσαν την θεραπεία του CRPS I με στόχο την αξιολόγηση της μεθοδολογικής ποιότητας και του προσδιορισμού των αναλγητικών αποτελεσμάτων των διαφόρων θεραπειών. Χρησιμοποιώντας τις βάσεις δεδομένων Medline και Cochrane για την περίοδο 1980 έως 2000 και συμπληρώνοντας τις μελέτες με 22 άρθρα που αφορούσαν τον πόνο, την αναισθησιολογία και την ιατρική πρακτική (περίοδος Ιανουαρίου 2000 έως Μαΐου 2000), συνέλεξαν άρθρα ακολουθώντας τα παρακάτω κριτήρια:

1. Η μελέτη έπρεπε να είναι τυχαιοποιημένη πειραματική έρευνα γραμμένη στα αγγλικά, γερμανικά, ολλανδικά ή γαλλικά. Οι παρακάτω τίτλοι χρησιμοποιήθηκαν στην έρευνα: *τυχαιοποιημένη κλινική έρευνα, ελεγχόμενη έρευνα, διπλή τυφλή μέθοδος, τυχαιοποιημένη μελέτη.*
2. Οι ασθενείς που συμπεριλαμβάνονταν στην έρευνα έπρεπε να έχουν λάβει διάγνωση CRPS I ή κάποιου από τα συνώνυμα του (σύνθετος περιοχικός πόνος, ατροφία Sudeck, αλγοδυστροφία, μετατραυματική δυστροφία).
3. Οι ασθενείς της πειραματικής ομάδας έπρεπε να έχουν υποβληθεί τουλάχιστον σε μία ιατρική θεραπεία.

Παρακάτω παρουσιάζονται συνοπτικά τα αποτελέσματα αυτής της τυχαιοποιημένης συγκριτικής μελέτης.

Το αναλγητικό αποτέλεσμα των καταστολέων της συμπαθητικής δραστηριότητας είτε αυτό είναι γενικό είτε εφαρμοσμένο από τον ενδοφλέβιο αποκλεισμό, δεν επιβεβαιώθηκε από την στατιστική ανάλυση που πραγματοποιήθηκε για αυτή την ερευνητική σύνθεση. Η αναλγητική αποτελεσματικότητα ήταν χαμηλή και μόνο μία από τις μελέτες που αξιολογούσε τα αποτελέσματα των αναστολέων της συμπαθητικής δραστηριότητας έφτασε σε σημαντικό μέγεθος αποτελέσματος (Hord AH et al., 1992). Σε συμφωνία με την

έρευνα του Kingery, αυτή η μελέτη δείχνει ότι τα αποτελέσματα της ενδοφλέβιας περιοχικής χορήγησης γουανεθιδίνης δεν είναι σημαντικά στην μείωση του πόνου στο CRPS I σε σύγκριση με την θεραπεία placebo. Αυτό το αποτέλεσμα ενδυναμώνεται περαιτέρω από το γεγονός ότι το μέγεθος αποτελέσματος, όσο αφορά στην μεθοδολογική ποιότητα (Jadad AJ et al, 1995, Blanchard J et al, 1990, Ramammurthy S, Hoffman J, the Guanethidine Study Group 1995) δεν ήταν σημαντικό.

Αυτά τα ευρήματα δεν σημαίνουν ότι το συμπαθητικό νευρικό σύστημα δεν εμπλέκεται στην παθοφυσιολογία του CRPS I, αλλά ότι οι παρεμβάσεις που στοχεύουν στην μείωση της συμπαθητικής δραστηριότητας, οι οποίες αναλύθηκαν στην μελέτη, δεν είναι αποτελεσματικές στην μείωση του πόνου. Πρόσφατα, παρόλα αυτά, οι Harden et al., σημείωσαν ότι το επίπεδο της νορεπινεφρίνης ορού ήταν σημαντικά χαμηλότερο στο επηρεασμένο άκρο ασθενών με CRPS σε σχέση με το μη επηρεασμένο άκρο, ενώ τα επίπεδα επινεφρίνης ορού δεν διέφεραν σημαντικά ανάμεσα στα δύο άκρα (Arner S 1991). Οι Drummond et al., συμπέραναν επίσης ότι οι συγκεντρώσεις νοραδρεναλίνης πλάσματος ήταν χαμηλότερες στο επηρεασμένο άκρο (Drummond PD et al, 1991). Αυτά τα ευρήματα δεν στηρίζουν την γενικά αποδεκτή άποψη ότι οι αυτόνομες διαταραχές στο CRPS I οφείλονται σε συμπαθητική υπερδραστηριότητα.

Για να καθιερωθεί το εάν το συμπαθητικό νευρικό σύστημα εμπλέκεται στο CRPS I, προτείνεται το τεστ φαιτολαμίνης (Arner S 1991, Raja SN et al, 1991, Baron R et al, 1996). Ο αποκλεισμός των α-αδρενο-υποδοχέων μέσω της φαιτολαμίνης αποτρέπει την διέγερση των προσαγωγών από την νοραδρεναλίνη. Εάν η ανακούφιση του πόνου εμφανιστεί μετά την χορήγηση φαιτολαμίνης, είναι πιθανό ότι το συμπαθητικό νευρικό σύστημα είναι η αιτία του πόνου (Verdugo RJ et al, 1994). Παρόλα αυτά, όπως σημείωσαν οι Verdugo et al., σε 77 ασθενείς με CRPS I, ο φαρμακολογικός χειρισμός των αδρενεργικών-υποδοχέων είτε μέσω αγωνιστή είτε ανταγωνιστή δεν επηρεάζει τους νευροπαθητικούς πόνους των ασθενών (Verdugo RJ, Ochoa JL 1994). Είναι ξεκάθαρο ότι είναι απαραίτητη περισσότερη έρευνα για την καθιέρωση του τρόπου, με τον οποίο το συμπαθητικό νευρικό σύστημα εμπλέκεται στο CRPS I και του πως οι αυτόνομες διαταραχές μπορούν να μειωθούν..

Το κύριο πρόβλημα των περισσότερων μελετών ήταν η έλλειψη στατιστικής δύναμης λόγω των ετερογενών πληθυσμών ασθενών και των μικρών μεγεθών των δειγμάτων.

Μόνο τέσσερα από τα άρθρα (Gobelet C, Waldburger M, Meier JL 1992, Cherot A et al, 1983, Glynn CJ et al, 1993, Ramamurthy S, et al, 1995) χρησιμοποίησαν κατάλληλο μέγεθος δείγματος σύμφωνα με τους υπολογισμούς. Τα υπόλοιπα άρθρα είχαν δύναμη που κυμαινόταν από 26% έως 78%. Είναι πιθανό ότι το μικρό μέγεθος είναι η αιτία της έλλειψης αποτελέσματος σε ορισμένες μελέτες.

4.2. Ενδοφλέβιος περιφερικός συμπαθητικός αποκλεισμός: τυχαιοποιημένη κλινική ανασκόπηση

Οι Jaded et al, πραγματοποίησαν μία τυχαιοποιημένη σύγκριση μελετών σχετικά με τον ενδοφλέβιο περιφερικό συμπαθητικό αποκλεισμό (IRSB). Πραγματοποίησαν έρευνα στην βάση δεδομένων MEDLINE για την περίοδο 1966 έως 1993. Τα αποτελέσματα της έρευνας τους παρουσιάζονται παρακάτω.

Ο επίμονος πόνος είναι συνήθως δύσκολο να ελεγχθεί και μπορεί να δημιουργήσει ένα αίσθημα απογοήτευσης στους ασθενείς και στους ιατρούς. Τα αποτελέσματα των λίγων διαθέσιμων RCT είναι αντικρουόμενα. Δύο μικρές μελέτες, καμία από τις οποίες δεν χρησιμοποίησε γουανεθιδίνη, έδειξαν σημαντική ανακούφιση από τον πόνο (Hanna MH et al, 1989, Hord AH et al, 1992). Υπάρχει έτσι κάποια περιορισμένη στήριξη της τεχνικής, αλλά καμία μελέτη δεν αναφέρεται συγκεκριμένα στην χρήση γουανεθιδίνης. Μόνο μία RCT έχει παρουσιάσει αναλγητικά αποτελέσματα μετά από αποκλεισμό με γουανεθιδίνη (Levine JD et al, 1986). Παρόλα αυτά, δεν συμπεριλήφθηκε στην ανασκόπηση, διότι οι ασθενείς αντιμετώπιζαν ρευματοειδή αρθρίτιδα .

Αν και οι σημαντικές παρενέργειες οδήγησαν στην διακοπή της μελέτης, μπορούμε να οδηγηθούμε σε πολλά συμπεράσματα. Το πρώτο συμπέρασμα είναι ότι η τεχνική δεν είναι αβλαβής. Η παρατεταμένη αρτηριακή υπόταση μετά από επαναλαμβανόμενους IRSB έχει περιγραφεί (Sharpe E, Milaszkiwics R, Carli F 1987), αλλά οι δύο περιπτώσεις που περιλαμβάνονται σε αυτή την έρευνα δείχνουν ότι μπορεί να εμφανιστεί ακόμη και μετά από μία έγχυση. Το δεύτερο συμπέρασμα είναι ότι ορισμένοι ασθενείς με CRPS δεν ανταποκρίνονται στους IRSB. Δεν ήταν

δυνατό να αναγνωρίσουμε τους παράγοντες τις μειωμένης ανταπόκρισης. Ορισμένοι υποστηρίζουν ότι αυτοί οι ασθενείς δεν αντιμετώπιζαν CRPS, διότι δεν ανταποκρίθηκαν στο συμπαθητικό αποκλεισμό. Αυτό είναι ένα ατέρμονο επιχείρημα, διότι η αποτελεσματικότητα των IRSB στην ανακούφιση του πόνου από CRPS δεν έχει αποδειχθεί. Παραμένει ασαφές το εάν η συμπαθητική δυσλειτουργία είναι η αιτία ή το αποτέλεσμα του πόνου.

Η χρήση άλλων φαρμάκων στους IRBS μπορεί να παράγει ανακούφιση του πόνου. Δύο μελέτες, στις οποίες χρησιμοποιήθηκαν κεταμίνη και βρετύλιο, παρουσίασαν σημαντική ανακούφιση από τον πόνο. Η τεχνική αυτή καθαυτή μπορεί να παράγει ανακούφιση από τον πόνο, αν και τα αποτελέσματα δεν παρέχουν τις κατάλληλες αποδείξεις.

4.3. Τοπικός αναισθητικός συμπαθητικός αποκλεισμός

Οι ερευνητές Cepeda, Carr και Lau (2005) πραγματοποίησαν μία συγκριτική μελέτη της χρήσης του τοπικού αναισθητικού σε συμπαθητικό αποκλεισμό. Οι στόχοι της μελέτης αυτής ήταν: 1) ο καθορισμός της πιθανότητας ανακούφισης του πόνου μετά από συμπαθητικό αποκλεισμό με τοπικά αναισθητικά, 2) ο καθορισμός του χρονικού διαστήματος του οφέλους και 3) η ύπαρξη παρενεργειών. Τα αποτελέσματα της μελέτης παρουσιάζονται παρακάτω.

Ο πρώτος στόχος της ανασκόπησης ήταν ο καθορισμός της πιθανότητας της ανακούφισης από τον πόνο μετά από συμπαθητικό αποκλεισμό με τοπικά αναισθητικά. Στην μελέτη του Price (1998), οι ασθενείς πέτυχαν τουλάχιστον 50% ανακούφιση από τον πόνο είτε λάμβαναν λιδοκαΐνη είτε φυσιολογικό ορό. Στην μελέτη του Verdugo (1995), 12 από τους 16 ασθενείς παρουσίασαν τουλάχιστον 50% ανακούφιση από τον πόνο λαμβάνοντας bupivacaine σε αντίθεση με 8 ασθενείς που λάμβαναν φυσιολογικό ορό. Το συνδυασμένο αποτέλεσμα των δύο αυτών τυχαιοποιημένων μελετών παράγει έναν σχετικό κίνδυνο επίτευξης τουλάχιστον 50% ανακούφισης από τον πόνο 30 λεπτά έως 2 ώρες μετά τον συμπαθητικό αποκλεισμό.

Ο δεύτερος στόχος της μελέτης ήταν ο καθορισμός της χρονικής διάρκειας του οφέλους. Οι μελέτες αξιολόγησαν διαφορετικά μακροπρόθεσμα αποτελέσματα, τα οποία αποτρέπουν τον συνδυασμό των αποτελεσμάτων. Η μελέτη του Price

αξιολόγησε την διάρκεια της ανακούφισης από τον πόνο, ενώ η μελέτη του Verdugo αξιολόγησε τον αριθμό των ατόμων με τέτοια ανακούφιση. Η μελέτη του Verdugo συμπέρανε ότι 5 από τους 16 ασθενείς είχαν τουλάχιστον 50% ανακούφιση από τον πόνο μετά από τοπικό αναισθητικό σε αντίθεση με 8 ασθενείς που έλαβαν φυσιολογικό ορό. Η μελέτη του Price συμπέρανε, ότι όταν το τοπικό αναισθητικό χορηγούνταν η διάρκεια της ανακούφισης από τον πόνο ήταν μεγαλύτερη. Είναι ενδιαφέρον ότι σε αυτή την μελέτη η βραχυπρόθεσμη ανακούφιση ήταν παρόμοια και στις δύο ομάδες. Ο τρίτος στόχος της μελέτης ήταν η αξιολόγηση της ύπαρξης παρενεργειών. Παρόλα αυτά, καμία μελέτη δεν ανέφερε παρενέργειες ή επιπλοκές.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5

ΣΥΖΗΤΗΣΗ - CASE REPORT

5.1. Case Report 1: Θεραπεία του συνδρόμου σύνθετου περιοχικού πόνου τύπου I σε παιδιατρικό ασθενή με την χρήση επιθέματος λιδοκαΐνης 5%

Εισαγωγή

Το σύνδρομο σύνθετου περιοχικού πόνου τύπου I (CRPS I) ή συμπαθητική αντανακλαστική δυστροφία, ορίζεται ως ο συνεχής πόνος σε ένα τμήμα του άκρου μετά από τραυματισμό, ο οποίος μπορεί να περιλαμβάνει κάταγμα αλλά δεν εμπλέκει κάποιο κύριο νεύρο και ο οποίος σχετίζεται με συμπαθητική υπερδραστηριότητα (IASP Subcommittee of Taxonomy, 1986).

Η επιτυχημένη θεραπεία του CRPS I απαιτεί μία συντονισμένη, διεπιστημονική προσέγγιση, ο κύριος στόχος της οποίας είναι η λειτουργική αποκατάσταση του επηρεασμένου τμήματος του σώματος (Galer BS et al, 2000). Η φυσική αποκατάσταση αποτελεί ένα σημαντικό στοιχείο της μακροχρόνιας θεραπείας, κατά την διάρκεια της οποίας ο ασθενής μπορεί να υποβληθεί σε πολλές παρεμβάσεις, που στοχεύουν στην απευαισθητοποίηση, στην αποκατάσταση της κίνησης και στην ανάπτυξη αντοχής. Δυστυχώς, τα παιδιά με σημαντική αλλοδυνία ή υπεραλγησία, χαρακτηριστικά του CRPS I, συχνά δυσκολεύονται να ακολουθήσουν φυσιοθεραπεία (PT).

Ο Steven G. Frost (2003) παρουσίασε (case report), με χρήση επιθέματος λιδοκαΐνης 5% σε παιδιατρικό ασθενή και τα αποτελέσματα του στην μείωση του πόνου, στην βελτίωση της γενικής συμπεριφοράς του ασθενή και στην διευκόλυνση της συμμόρφωσης με την συνεχιζόμενη PT.

Ιστορικό και Φυσική Εξέταση

Η ασθενής εμφανίστηκε για πρώτη φορά στο Τοπικό Κέντρο Διαχείρισης Πόνου (Rapid City, South Dakota) τον Απρίλιο του 1998 όταν ήταν 10 ετών. Τον προηγούμενο χρόνο είχε υποστεί στραμπούληγμα του αστραγάλου, για τον οποίο υποβλήθηκε αργότερα σε αρθροσκοπική χειρουργική. Όταν αφαιρέθηκε ο ορθοπεδικός γύψος, η ασθενής ανέφερε αλλοδυνία με σημάδια πρηξίματος και αλλαγής χρώματος στο επηρεασμένο άκρο. Οι προσπάθειες PT, συμπεριλαμβανομένης της απευαισθητοποίησης δεν ήταν επιτυχείς. Η ασθενής

λάμβανε acetaminophen (500 mg), ibuprofen (400 mg) και διαδερμική ηλεκτρική διέγερση νεύρου για την ανακούφιση των συμπτωμάτων. Η φυσική εξέταση αποκάλυψε μέτριο πρήξιμο στα δάκτυλα του αριστερού ποδιού και αυξημένη ανάπτυξη των τριχών στο ίδιο πόδι. Σημειώθηκε ατροφία των μυών στην αριστερή γάμπα, ενώ παρουσιαζόταν αλλοδυνία από την γάμπα και κάτω. Η ασθενής περιορίστηκε σε αναπηρική καρέκλα. Ο στόχος της θεραπείας ήταν η ανάκτηση της χρήσης του αριστερού κάτω άκρου.

Θεραπεία

Ξεκίνησε θεραπεία με gabapentin (300 mg TID), amitriptyline (25 mg την ώρα του ύπνου) και tramadol (50 mg ανά 8h, όταν ήταν απαραίτητο). Κατά την διάρκεια του 1998, η ασθενής έλαβε αποκλεισμό νεύρου στο οσφυϊκό συμπαθητικό γάγγλιο. Ο αποκλεισμός αυτός και οι φαρμακολογικοί παράγοντες δεν παρείχαν σημαντική ανακούφιση από τον πόνο.

Τον Ιανουάριο του 1999, η ασθενής υποβλήθηκε σε χειρουργείο για την τοποθέτηση εμφυτευμένων ηλεκτροδίων νωτιαίου μυελού (SCS). Αρχικά, τα SCS παρείχαν τέλεια κάλυψη. Τον Φεβρουάριο, η ασθενής μπορούσε να βαδίσει με πατερίτσες. Συνέχισε να αντιμετωπίζει αλλοδυνία με αποχρωματισμό του άκρου, αλλά τα SCS βελτίωσαν την αντοχή της PT. Για να βελτιωθεί περαιτέρω η κινητικότητα της, η ασθενής έλαβε προσαρμοσμένη όρθωση αστραγάλου ποδιού με σύστημα αναπήδησης για την στήριξη της ραχιαίας κάμψης. Η αρχική συνάντηση με την χρήση της όρθωσης τον Ιούνιο του 2000 ήταν δύσκολη. Η συσκευή προκαλούσε αφόρητο πόνο και η πρόγνωση για επιτυχημένη αποκατάσταση ήταν 'επιφυλακτική'. Κατά την διάρκεια αυτού του χρονικού διαστήματος, η ασθενής λάμβανε σταθερή στοματική φαρμακευτική αγωγή, η οποία συμπεριλαμβανανε baclofen (10 mg), amitriptyline (25 mg την ώρα του ύπνου), carbamazepine (200) και clonazepam (0.5 mg την ώρα του ύπνου). Παρόλα αυτά, ανέφερε δυσκολία στον ύπνο και προβλήματα συμπεριφοράς και απόδοσης στο σχολείο.

Τον Οκτώβριο του 2000, ξεκίνησε μία δοκιμή φαρμακευτικών αγωγών – συμπεριλαμβανομένων των doxazosin mesylate (1 mg), zaleplon (5 mg PO την ώρα του ύπνου) για τον ύπνο και επιθέματος λιδοκαΐνης 5% (1 patch/d). Η μητέρα της ασθενούς τοποθετούσε το επίθεμα στο επηρεασμένο άκρο από την γάμπα και κάτω για 12h/d. Μία εβδομάδα μετά, ο φυσιοθεραπευτής σημείωσε ότι το θετικό

αποτέλεσμα του επιθέματος λιδοκαΐνης στην αλλοδυνία και την ουδό του πόνου είχε βελτιώσει την συμμετοχή της ασθενούς στην ΡΤ. Μετά από δύο εβδομάδες, ο θεραπευτής σημείωσε συνεχιζόμενη βελτίωση στην ανακούφιση του πόνου. Η ασθενής επέτρεπε στον θεραπευτή να αγγίξει την περιοχή κάτω από το γόνατο χωρίς παράπονα και απομάκρυνση. Ο θεραπευτής κατόρθωσε να ξεκινήσει μασάζ απευαισθητοποίησης και χειρωνακτική αποσυμφόρηση του οιδήματος γύρω από τα δάκτυλα, τα οποία δεν ήταν δυνατά πριν από την θεραπεία με λιδοκαΐνη. Η ασθενής ανέφερε επίσης ότι η απόδοση της σχολείο βελτιωνόταν.

Ένα μήνα μετά την έναρξη της θεραπείας με την λιδοκαΐνη, η ασθενής μπορούσε να ακουμπήσει το πόδι της, κάτι που δεν ήταν ικανή να κάνει μετά από το αρθροσκοπικό χειρουργείο. Η ασθενής και η μητέρα της συμφώνησαν ότι το επίθεμα λιδοκαΐνης παρείχε κλινικά σημαντική ανακούφιση του πόνου. Τον Ιανουάριο του 2001, η ασθενής συνέχιζε να αναφέρει όφελος από το επίθεμα λιδοκαΐνης, ιδιαίτερα όσο αφορά στην αλλοδυνία. Συνεχίζει να φορά 1 επίθεμα λιδοκαΐνης για 12 h/d.

Συζήτηση και συμπεράσματα

Ο πόνος κατά το φυσιολογικό άγγιγμα είναι το πιο σημαντικό πρόβλημα που πρέπει να αντιμετωπιστεί στο CRPS I. Στους ενήλικες μπορούν να χρησιμοποιηθούν οπιούχα και αποκλεισμοί νεύρων, αλλά αυτή δεν είναι η κύρια θεραπεία των παιδιών. Η λιδοκαΐνη είναι αποτελεσματική και ανεκτή θεραπεία για αυτόν τον τύπο πόνου και στους ενήλικες και στα παιδιά. Το επίθεμα λιδοκαΐνης παρέχει τοπική (όχι συστηματική) (Stanton-Hicks M, Baron R, Boas R et al., 1998) ανακούφιση από την ευαισθησία που σχετίζεται με το CRPS I και επιτρέπει την συμμετοχή του ασθενή σε ΡΤ.

Καθώς είναι μία τοπική, εντοπισμένη θεραπεία, δεν απαιτείται ο έλεγχος των επιπέδων λιδοκαΐνης στο αίμα, αλλά μόνο ο έλεγχος για συστηματικά αρνητικά αποτελέσματα της τοπικής τοξικότητας των αναισθητικών, όπως τα αρνητικά αποτελέσματα στο κεντρικό νευρικό σύστημα, συμπεριλαμβανομένης της εμβοής των αυτιών, της μεταλλικής γεύσης και/ή των κρίσεων, τα οποία είναι σπάνια (Stanton-Hicks M, Baron R, Boas R et al., 1998).

Αυτή η αναφορά του Frost (2003) είναι σημαντική για πολλούς λόγους. Πρώτον, η ασθενής είχε δοκιμάσει πολλές θεραπευτικές παρεμβάσεις,

συμπεριλαμβανομένων των διηθητικών χειρουργικών διαδικασιών, με μεικτή επιτυχία. Οι οδηγίες συστήνουν ότι η θεραπεία του CRPS I στα παιδιά πρέπει να ξεκινά με τα λιγότερο διηθητικά, αντιστρεπτά μέτρα και να ακολουθούνται οι περισσότερες διηθητικές τεχνικές εάν οι μη διηθητικές θεραπείες αποτύχουν (Stanton-Hicks M, Baron R, Boas R et al., 1998). Το επίθεμα λιδοκαΐνης 5% είναι ένα στοχευμένο περιφερικό αναλγητικό, το οποίο παρέχει τα φαρμακευτικά οφέλη της λιδοκαΐνης (δηλαδή, σταθεροποίηση των νευρικών μεμβρανών μέσω της αναστολής των καναλιών του νατρίου) με τοπικό τρόπο, χωρίς να επιτυγχάνει κάποια κλινικά σημαντικά συστηματικά επίπεδα αίματος (Gammaitoni AR, Alvarez NA, Galer BS 2002). Μετά την εφαρμογή της, η λιδοκαΐνη εισέρχεται στο δέρμα, στον μαλακό ιστό και στα περιφερικά νεύρα και παράγει τοπική αναλγησία χωρίς να προκαλεί μούδιασμα στο δέρμα. Τα επίπεδα ορού της λιδοκαΐνης παραμένουν κάτω από αυτά που είναι απαραίτητα για την παραγωγή καρδιακής δραστηριότητας ή τοξικότητας (Gammaitoni AR, Alvarez NA, Galer BS 2002). Έτσι, η πιθανότητα συστηματικών αρνητικών συνεπειών και αντιδράσεων στα φάρμακα είναι ελάχιστη (Gammaitoni AR, Alvarez NA, Galer BS 2002).

Το επίθεμα λιδοκαΐνης ήταν το πρώτο φάρμακο με εγκεκριμένη χρήση στην μεθερπητική νευραλγία και έχει αναφερθεί η πιθανή αποτελεσματικότητα του στην αντιμετώπιση άλλων τύπων νευροπαθητικού πόνου, συμπεριλαμβανομένου του CRPS I (Devers A, Galer BS 2000). Αυτή η αναφορά της ανεκτής και αποτελεσματικής χρήσης της σε παιδιατρικούς ασθενείς αποδεικνύει περαιτέρω τα πιθανά της οφέλη στην θεραπεία του CRPS I (Frost 2003).

5.2. Case Report 2: Σύνδρομο Σύνθετου Περιοχικού Πόνου (CRPS) με αντίσταση στον περιοχικό συμπαθητικό αποκλεισμό: Μελέτη Περίπτωσης

Εισαγωγή

Το σύνδρομο σύνθετου περιοχικού πόνου (τύπος I), επίσης γνωστό και ως συμπαθητική αντανάκλαστική δυστροφία, έχει αναφερθεί και σε παιδιά. Με την κατάλληλη θεραπεία, η συνήθης πορεία της ασθένειας στα παιδιά φαίνεται ότι είναι σχετικά ήπια. Οι θεραπευτικές προσεγγίσεις, οι οποίες οδηγούν στην σταδιακή αντιμετώπιση των συμπτωμάτων, περιλαμβάνουν την επιθετική φυσιοθεραπεία, τα μη οπιούχα αναλγητικά, τους αποκλεισμούς συμπαθητικών νεύρων και την

συμπεριφορική τροποποίηση (Wilder RT, Berde CB, Wolohan M, Vieyra MA, Masek BJ, Micheli LJ 1992, Ashwal S, Tomasi L, Neumann M, Schneider S 1988, Ruggeri SB, Athreya BH, Doughty R, Gregg JR, Das MM 1997).

Οι Maneksha, Mirza και Poppers (2000) αναφέρουν την περίπτωση CRPS σε ένα δωδεκάχρονο κορίτσι, το οποίο δεν ανταποκρίθηκε στην συνηθισμένη προσέγγιση θεραπείας. Αυτή η περίπτωση είναι αξιοσημείωτη λόγω της αντίστασης στο τοπικό αναισθητικό, το οποίο ήταν περιορισμένο στην περιοχή του πόνου και εισήχθη με επισκληρίδιο καθετήρα.

Ιστορικό και Φυσική εξέταση

Ένα δωδεκάχρονο προηγουμένως υγιές κορίτσι εισήχθηκε στην υπηρεσία χρόνιου πόνου για αξιολόγηση. Το παιδί αντιμετώπισε πτώση 5 μήνες πριν από την αρχική εξέταση και τραυματισμό του μαλακού ιστού του δεξιού αστραγάλου. Δεν υπήρχαν ραδιογραφικές αποδείξεις τραυματισμού στο οστό. Μία εβδομάδα μετά, άρχισε να παραπονιέται για χειροτέρευση του πόνου και μούδιασμα στο δεξί μεγάλο δάκτυλο του ποδιού. Ένας ορθοπαιδικός χειρουργός βρήκε μία μάζα στην περιοχή του σαφηνούς νεύρου. Η βιοψία της μάζας έδειξε ότι ήταν νεκρωτικός λιπώδης ιστός.

Τα συμπτώματα της ασθενούς χειροτέρευαν με το πέρασμα του χρόνου. Οίδημα και κυάνωση αναπτύχθηκαν στο δεξί πόδι και επεκτάθηκαν έως το μέσο της γάμπας. Το πόδι ήταν κρύο και η άσκηση βάρους σε αυτό προκαλούσε έντονο πόνο. Η κίνηση σε όλες τις αρθρώσεις του ποδιού και στον αστράγαλο ήταν έντονα περιορισμένη. Ο πόνος ήταν συνεχής και έμοιαζε με κάψιμο. Επιπροσθέτως, το κορίτσι είχε επεισόδια έντονου πόνου, ο οποίος συνοδευόταν από σπασμούς στην γάμπα και το πόδι. Η ασθενής δεν μπορούσε να φορέσει κάλτσες και παπούτσια λόγω του έντονου πόνου. Ο ύπνος της διακοπτόταν όταν το πόδι άγγιζε τα σκεπάσματα. Σε μία κλίμακα 0-10, ο μέσος πόνος της βαθμολογήθηκε 8/10 και 10/10. Ο ορθοπαιδικός χειρουργός χορήγησε 7.5 mg hydrocodone και 750 mg acetaminophen όταν ήταν απαραίτητα για τον έντονο πόνο και φυσιοθεραπεία, η οποία δεν ήταν επιτυχής, λόγω του αυξημένου πόνου κατά τον χειρισμό του ποδιού.

Το παιδί ήταν συναισθηματικά σταθερό, χωρίς ιστορικό ψυχολογικών προβλημάτων ή αποδείξεις συμπεριφοράς χρόνιου πόνου. Η εξέταση αποκάλυψε ένα υγιές, καλά αναπτυγμένο κορίτσι βάρους 52 kg, με οίδηματώδες, κυανωτικό και

κρύο δεξί πόδι και αστράγαλο με έντονη υπερευαισθησία και αλλοδυνία. Η μέγιστη ευαισθησία συγκεντρωνόταν στην περιοχή της μάζας στην μέση πλευρά του αστραγάλου. Η κίνηση ήταν περιορισμένη σε όλες τις αρθρώσεις και στον αστράγαλο λόγω του έντονου πόνου. Δεν ήταν δυνατή η άσκηση βάρους στο δεξί πόδι. Έντονοι αρτηριακοί σφυγμοί ήταν ψηλαφητοί και στα δύο κάτω άκρα. Πραγματοποιήθηκε διάγνωση CRPS (τύπου I) βάσει του ιστορικού και της φυσικής εξέτασης και αναπτύχθηκε ένα θεραπευτικό σχέδιο.

Το σχέδιο αποτελούνταν από την έναρξη χορήγησης gabapentin, το οποίο αυξήθηκε από 100 mg τρεις φορές την ημέρα σε 300 mg και 10 mg amitryptiline ανά ημέρα. Το hydrocodone αντικαταστάθηκε από 50 mg tramadol ημερησίως. Προγραμματίστηκε επίσης μία σειρά οσφυϊκών συμπαθητικών αποκλεισμών. Μελετήθηκε επίσης και η περίπτωση των ενδοφλέβιων (IV) τοπικών αποκλεισμών (αποκλεισμοί Bier) με bretteium ή ketorolac, αλλά θεωρήθηκε ότι η ασθενής δεν θα ήταν ικανή να αντέξει την διαδικασία, λόγω του έντονου πόνου στο πόδι. Συστήθηκε στους γονείς η ψυχολογική αξιολόγηση του παιδιού. Προγραμματίστηκε η επανέναρξη της φυσιοθεραπείας, όταν ο πόνος ελεγχόταν επαρκώς με συμπαθητικούς αποκλεισμούς.

Η φαρμακολογική θεραπεία παρείχε ελάχιστη ανακούφιση των συμπτωμάτων της ασθενούς σε περίοδο 2 εβδομάδων και προγραμματίστηκε οσφυϊκός συμπαθητικός αποκλεισμός. Αυτή η διαδικασία πραγματοποιήθηκε με ελαφριά νάρκωση σε επικλινή θέση στο επίπεδο του δεύτερου οσφυϊκού σπονδύλου. Ο αποκλεισμός προκάλεσε αύξηση της θερμοκρασίας στο δεξί πόδι από τους 29°C (κάτω από την ελάχιστη θερμοκρασία του ανιχνευτή δέρματος) στους 37°C. Το χρώμα του ποδιού βελτιώθηκε δραματικά όσο αυξανόταν η θερμοκρασία. Η ανακούφιση του πόνου ήταν ελάχιστη και η βαθμολογία του πόνου μειώθηκε από 10/10 σε 8/10. Η ασθενής αρνήθηκε αρχικά τον επαναλαμβανόμενο αποκλεισμό, λόγω της δυσφορίας της διαδικασίας, αλλά μετά από συζήτηση αποφασίστηκε η πραγματοποίηση δεύτερου αποκλεισμού 3 ημέρες μετά με βαθιά νάρκωση. Παρόλα αυτά, η ανακούφιση του πόνου ήταν ξανά ελάχιστη, παρά την δραματική αύξηση της θερμοκρασίας.

Λόγω της αποτυχίας των οσφυϊκών συμπαθητικών αποκλεισμών, χορηγήθηκε επισκληρίδιος τοπικός αναισθητικός αποκλεισμός μέσω καθετήρα, ο

οποίος τοποθετήθηκε στο επίπεδο L₂-L₃ κάτω από βαθιά νάρκωση. Μετά την ανάρρωση, το κορίτσι έλαβε ένα σύνολο 15 mL λιδοκαΐνης 0.5% μέσω του επισκληρίδιου καθετήρα, γεγονός που οδήγησε σε αύξηση της θερμοκρασίας κατά 5°C στο δεξί πόδι. Παρόλα αυτά, η ασθενής δεν ανακουφίστηκε από τον πόνο από αυτόν τον αποκλεισμό.

Αποφασίστηκε να χορηγηθεί bupivacaine 0.25% μέσω του επισκληρίδιου καθετήρα. Χορηγήθηκε σύνολο 20 mL σε τμήματα των 5 mL και σε περίοδο 15 λεπτών, τα οποία οδήγησαν σε αισθητηριακό αποκλεισμό. Η ασθενής αισθανόταν ακόμη πόνο στο δεξί πόδι και αστράγαλο. Μετά από εξέταση, το πόδι είχε άθικτη αισθητική λειτουργία έως και το μέσο της γάμπας, από όπου ξεκινούσε ο πόνος. Πάνω από αυτό το επίπεδο, είχε πλήρη αισθητηριακή απώλεια. Στο αριστερό κάτω άκρο, είχε πλήρη αισθητικοκινητικό αποκλεισμό. Ήταν ικανή να διαχωρίσει τις θερμοκρασίες σκουπίσματος με οινόπνευμα και βαμβάκι στο δεξί πόδι και αστράγαλο. Η ασθενής δεν ανέφερε επίσης μείωση των συμπτωμάτων πόνου.

Το συμπέρασμα στο οποίο οδηγήθηκαν οι ιατροί είναι ότι το πρόβλημα οφείλεται πιθανώς σε υπερευαισθησία, η οποία αναπτύχθηκε στο νωτιαίο κέρασ του νωτιαίου μυελού. Προγραμματίστηκε λοιπόν μία δοκιμαστική έγχυση λιδοκαΐνης, η οποία πιθανώς θα ακολουθούσαν από έγχυση κεταμίνης, σε μία προσπάθεια μείωσης της ευαισθησίας του νωτιαίου κέρατος. Έλαβε 250 mg λιδοκαΐνης σε περίοδο 10 λεπτών μέσω IV τοποθετημένο στο άνω δεξί άκρο της. Αυτή η δόση παρήγαγε ελάχιστα συμπτώματα τοξικότητας με περιστοματική φαγούρα αλλά καμία αλλαγή των συμπτωμάτων. Έτσι, 10 mg κεταμίνης εγχύθηκαν αργά προκαλώντας σημαντική νάρκωση αλλά καμία αλλαγή στα επίπεδα του πόνου. Μετά από την ανάρρωση από την κεταμίνη, χορηγήθηκε φεντανύλη 25 μg IV χωρίς αποτέλεσμα. Η ασθενής γινόταν πιο ενοχλημένη και ανέπτυξε έντονους σπασμούς στο πόδι της.

Η ασθενής υποβλήθηκε σε περαιτέρω ψυχολογική αξιολόγηση, η οποία ήταν φυσιολογική. Στην συνέχεια ανυπομονούσε να λάβει συνεχιζόμενο οσφυϊκό συμπαθητικό αποκλεισμό για 5 ημέρες με συνδυασμό φυσιοθεραπείας. Κατά την λήψη του εξιτηρίου, η βαθμολογία του πόνου μειώθηκε από 10/10 σε 7/10. Ήταν δυνατή η άσκηση βάρους με την χρήση πατεριτσών. Η ασθενής συνέχισε την θεραπεία με έντονη φυσιοθεραπεία και φαρμακοθεραπεία με gabapentin και

amitriptyline. Τώρα η κατάσταση της είναι καλή με βαθμολογίες πόνου 3/10 και 4/10 και έχει αυξήσει σημαντικά τις καθημερινές της δραστηριότητες.

Συζήτηση - συμπεράσματα

Η ανάπτυξη εντοπισμένης αντίστασης στα αισθητηριακά αποτελέσματα των τοπικών αναισθητικών κατά την πορεία της θεραπείας του CRPS δεν έχει αναφερθεί έως σήμερα και για τον λόγο αυτό αυτή η περίπτωση αξίζει να αναφερθεί.

Η θεραπεία του CRPS πρέπει να ξεκινά όσο το δυνατόν γρηγορότερα και να περιλαμβάνει πολλαπλές προσεγγίσεις. Η φυσιοθεραπεία (Cedalia A, Adar A, Kornmehl P 1990) παίζει σημαντικό ρόλο στην θεραπεία του CRPS. Καθώς η ασθένεια εξελίσσεται, είναι ιδιαίτερα σημαντικό να συνεχιστεί η φυσιοθεραπεία ώστε να διατηρηθεί η λειτουργία του επηρεασμένου άκρου. Όταν ο ασθενής δεν μπορεί να ανεχτεί την φυσιοθεραπεία λόγω έντονου πόνου, άλλες προσεγγίσεις, όπως η φαρμακευτική παρέμβαση και οι τοπικές αναισθητικές τεχνικές μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε συνδυασμό με αυτή, ώστε να μειωθεί ο πόνος.

Το ενδιαφέρον χαρακτηριστικό αυτής της περίπτωσης είναι ότι αναπτύχθηκε αντίσταση στον τοπικό αναισθητικό αποκλεισμό, ο οποίος ήταν εντοπισμένος στην περιοχή του πόνου. Ο επισκληρίδιος αποκλεισμός προκάλεσε αναισθησία (αισθητηριακή και κινητική) από το T₄ δερμοτόμιο έως το ιερό δερμοτόμιο. Παρόλα αυτά η περιοχή εντοπισμού του πόνου δεν επηρεάστηκε από τον αποκλεισμό και η αίσθηση του αγγίγματος, της πίεσης, του τρυπήματος και της θερμοκρασίας παρέμεινε άθικτη.

Μπορεί να υποστηριχθεί ότι η ασθενής είχε κάποια ανατομική ανωμαλία στην επισκληρίδιο περιοχή (Valley MA, Sheplock GJ, Rogers JN, 1994), η οποία απέτρεψε το τοπικό αναισθητικό φάρμακο να επηρεάσει τις εμπλεκόμενες ρίζες των νεύρων. Αυτό όμως βάσει του ιστορικού και της εξέτασης ήταν απίθανο.

Γενικά, εάν ο ασθενής δεν κατορθώσει να ανακουφιστεί από τον πόνο κατά την παρουσία ενός αποτελεσματικού σωματικού επισκληρίδιου αποκλεισμού, υποτίθεται ότι υπάρχει κάποια κάκωση στο κεντρικό νευρικό σύστημα (CNS) (Bonica J 1990). Παρατηρήθηκαν τρεις ασθενείς στο ίδιο κέντρο πόνου, στους οποίους ο διαγνωστικός διαφορικός επισκληρίδιος αποκλεισμός δεν οδήγησε σε πλήρη ανακούφιση του πόνου υπό την παρουσία υψηλού επιπέδου σωματικού αποκλεισμού. Θεωρήθηκε ότι αυτοί οι ασθενείς, για τους οποίους δεν υπήρχαν

αποδείξεις ασθένειας CNS, είχαν κάποιο βαθμό διαταραχής ψυχοσωματικού πόνου και έλαβαν αξιολόγηση από ψυχολόγο. Κατά την αξιολόγηση αυτή, οι δύο από τους τρεις ασθενείς είχαν ψυχοσυμπεριφορικά προβλήματα, τα οποία ήταν υπεύθυνα για τον πόνο τους και βελτιώθηκαν με περαιτέρω θεραπεία. Ο άλλος ασθενής αρνήθηκε την ψυχολογική αξιολόγηση. Στην περίπτωση αυτή, δεν υπήρχαν αποδείξεις CNS ή ψυχοσωματικών προβλημάτων.

Είναι γνωστό ότι ο χρόνιος νευροπαθής πόνος προκαλεί αλλαγές στο CNS, οι οποίες οδηγούν σε αντίσταση πολλών προσεγγίσεων θεραπείας. Πολλές από αυτές τις αλλαγές οφείλονται στο φαινόμενο που παρατηρείται όταν τα κανάλια NMDA-υποδοχέα ανοίγουν και προκαλούν δυσλειτουργία νευρώνων. Ως αποτέλεσμα, τα άλλα νευρικά συστήματα συμπεριφέρονται με μη φυσιολογικό τρόπο. Δεν μπορούσε να εξαιρέσουμε την πιθανότητα μίας τέτοιας αλλαγής στο CNS.

Αυτή η αναφορά περίπτωσης εγείρει αρκετά ερωτήματα, όπως: το φαινόμενο αυτό προκαλείται από το σύνδρομο χρόνιου πόνου και εάν ναι ποιος είναι ο μηχανισμός του και τι μπορεί να γίνει για να αντιστραφεί;

5.3. Case Report 3: Ενδοραχιαία έγχυση ως θεραπεία για το σύνδρομο σύνθετου περιοχικού πόνου σε παιδί

Ιστορικό

Ο Farid S (2007) αναφέρει την περίπτωση ενός υγιούς οκτάχρονου κοριτσιού βάρους 31 kg, το οποίο στάλθηκε σε Κέντρο Πόνου για την αξιολόγηση και θεραπεία του πόνου στο αριστερό της πόδι που διαρκούσε 6 εβδομάδες. Ο πόνος ξεκίνησε χωρίς κάποιον τραυματισμό, ατύχημα ή άλλο γεγονός. Ξύπνησε με αμφίπλευρο πόνο στο πόδι, ο οποίος σταμάτησε στο δεξί άκρο αλλά επεκτάθηκε στον αστράγαλο, στο πέλμα και στο οπίσθιο τμήμα του αριστερού άκρου. Ο πόνος περιγράφηκε σαν κάψιμο, μέτριος έως έντονος, συνεχής και αυξανόμενος σε περίπτωση αγγίγματος ή κίνησης. Ο πόνος ξυπνούσε το παιδί από τον ύπνο και δεν της επέτρεπε να χρησιμοποιήσει το πόδι της σε οποιαδήποτε δραστηριότητα. Τα σχετιζόμενα συμπτώματα συμπεριλάμβαναν οίδημα και αλλαγές στο χρώμα και στην θερμοκρασία. Σημειώθηκε από τον ορθοπεδικό χειρουργό ή ύπαρξη ορισμένων εκδορών στην μέση και πελματιαία περιοχή του ποδιού. Η μητέρα

ανέφερε ιστορικό διακεκομμένων χαμηλών θερμοκρασιών. Οι απλές ακτινογραφίες έδειξαν διαχεόμενη οστεοπενία. Τα σπινθηρογραφήματα του οστού αποκάλυψαν μειωμένη ροή του αίματος στον αριστερό αστράγαλο με μειωμένο ιχνηθέτη στα κέντρα οστέωσης στην δεξαμενή αίματος και ήπια συσσώρευση ιχνηθέτη στο ακραίο τμήμα της αριστερής κνήμης στην μεταφυσιακή και παρακείμενη διαφυσιακή περιοχή. Η απεικόνιση μαγνητικής τομογραφίας έδειξε ήπιο νωτιαίο οίδημα του μαλακού ιστού, το οποίο θεωρήθηκε αναπτυξιακό. Το ιστορικό της θεραπείας 6 εβδομάδων συμπεριλάμβανε την χρήση αερονάρθηκα και την φαρμακολογική θεραπεία με Tylenol, ibuprofen και Tylenol με κωδεΐνη, καμία από τις οποίες δεν έφερε ανακούφιση.

Μετά την εισαγωγή στο Κέντρο Πόνου, η ασθενής ήταν σε εγρήγορση και συνεργάσιμη. Απάντησε σε όλες τις ερωτήσεις σχετικά με τον πόνο της και δεν φάνηκε αγχωμένη ή μελαγχολική. Η γενική εξέταση δεν παρουσίασε κάτι σημαντικό και υποβλήθηκε σε πλήρη νευρολογική αξιολόγηση των άνω άκρων και του δεξιού κάτω άκρου. Το αριστερό κάτω άκρο εμφάνιζε σημάδια συμπαθητικά διατηρούμενου πόνου, συμπεριλαμβανομένης της απώλειας των τριχών, του γυαλιστερού δέρματος, της εκτεταμένης ξηρότητας, του αποχρωματισμού, της εκτεταμένης εφίδρωσης του πέλματος, καθώς και οίδημα, το οποίο περικύκλωνε ολόκληρο το αριστερό πόδι. Παρουσίαζε επίσης αλλοδυνία του αριστερού ποδιού και προσπάθεια προφύλαξης του άκρου. Βάσει του ιστορικού και της εξέτασης, καθιερώθηκε η διάγνωση του CRPS τύπου I.

Ξεκίνησε η χρήση nortriptyline, η οποία έφτασε στα 25 mg και στην συνέχεια αντικαταστάθηκε από 30 mg amitriptyline λόγω έντονων αρνητικών αποτελεσμάτων. Λόγω της απόλυτης αποφυγής αγγίγματος εξαιτίας του έντονου πόνου, η ασθενής δεν ήταν ικανή να αντέξει ακόμη και την ελάχιστη φυσιοθεραπεία. Έτσι, ο συνδυασμός της σοβαρότητα και γρήγορης εξέλιξης των συμπτωμάτων, οδήγησε στον προγραμματισμό επισκληρίδιου καθετήρα για την έγχυση τοπικού αναισθητικού, ώστε να επιτραπεί η καθημερινή φυσιοθεραπεία και το μασάζ. Ξεκίνησε επίσης γνωστική-συμπεριφορική παρέμβαση ως τμήμα μίας διεπιστημονικής προσέγγισης της θεραπείας.

Ανάμεσα στην αρχική εξέταση και την προγραμματισμένη περίθαλψη, η μητέρα της ασθενούς τηλεφώνησε για να αναφέρει την αυτόματη εξέλιξη του πόνου

στο δεξί πόδι, γεγονός που ακινητοποίησε το κορίτσι. Παρουσίαζε κηλίδες, ξηρότητα και οίδημα και στα δύο πόδια. Χορηγήθηκε 0.1 mg/kg/δόση oxycodone αλλά δεν επηρέασε τον πόνο του ασθενή.

Τοποθετήθηκε επισκληρίδιος καθετήρας στο τμήμα L₅-S₁ με την χρήση της τεχνικής απώλειας αντίστασης αέρα υπό νάρκωση. Ξεκίνησε έγχυση 0.2% Ropivacaine με fentanyl 2 mcg/mL μέχρι 0.4 mg/kg/h Ropivacaine. Η ασθενής συνέχισε να παραπονιέται για έντονο πόνο και στα δύο πόδια, αν και ήταν μουδιασμένη στην δεξιά πλευρά από το γόνατο έως τον μηρό. Η IV μορφίνη 5 cc στον επισκληρίδιο καθετήρα μαζί με 0.5% Ropivacaine δεν παρείχαν κάποια ανακούφιση και ο φυσιοθεραπευτής παρέμενε ανίκανος να ακουμπήσει το πόδι του παιδιού. Ο επισκληρίδιος καθετήρας τοποθετήθηκε στην περιοχή L4-5 για βελτιωμένη αμφίπλευρη αναισθητική κάλυψη. Αυτό παρείχε πλήρη ανακούφιση από τον πόνο στο δεξί πόδι, αλλά η κατάσταση του αριστερού ποδιού παρέμενε αμετάβλητη. Μετά από λεπτομερή συζήτηση με τους γονείς της ασθενούς σχετικά με τα οφέλη και τους κινδύνους, αποφασίστηκε η τοποθέτηση ενσωματωμένου ενδοραχιαίου καθετήρα στο νωτιαίο σημείο L4-5 με την χρήση βελόνας Touhy. Ο καθετήρας τοποθετήθηκε με μία παρακέντηση χωρίς την χρήση ακτινοσκόπησης. Χρησιμοποιήθηκαν αυστηρές ασηπτικές προφυλάξεις, τοποθετήθηκε αποφρακτική γάζα και το σημείο ελεγχόταν τουλάχιστον κάθε 8 ώρες. Επιτεύχθηκε αποκλεισμός στο T10 με 0.5% Ropivacaine, ο οποίος παρείχε πλήρη αναλγησία στο αμφίπλευρο πόδι με άθικτη κινητική λειτουργία και δύναμη. Η έγχυση 0.2% Ropivacaine στα 0.03 mg/kg/h συνεχίστηκε χωρίς επιπλοκή για 7 ημέρες. Η ασθενής συμμετείχε σε φυσιοθεραπεία δύο φορές την ημέρα και σε θεραπευτικό μασάζ καθημερινά, ενώ κινούνταν με την χρήση στηρίγματος βάδισης. Χορηγήθηκε επίσης gabapentin, το οποίο έφτασε στα 300 mg. Δεν παρουσίασε επιπλοκές λόγω της διαδικασίας ή της συνεχιζόμενης έγχυσης και έλαβε εξιτήριο μετά από την αφαίρεση του καθετήρα 7 ημέρες μετά την θεραπεία. Ο πόνος κατά την λήψη του εξιτηρίου βαθμολογήθηκε στα 0-3/10 και παρουσιαζόταν κυρίως κατά την βάδιση, αν και η ασθενής μπορούσε να αντέξει το βάρος της με την βοήθεια στηρίγματος βάδισης.

Μετά την λήψη του εξιτηρίου, η ασθενής συνέχισε την φυσιοθεραπεία τρεις φορές την εβδομάδα. Κατά την διάρκεια των δύο επόμενων μηνών, ανέκτησε την κίνηση, την δύναμη και την αίσθηση. Ολοκλήρωσε το σχολείο και επέστρεψε στις

καθημερινές της δραστηριότητας. Παρουσιάζει χωλότητα στο αριστερό πόδι, αλλά μόνο όταν τρέχει. Η βαθμολογία του πόνου είναι 2/10 για το αριστερό πόδι και 0/10 για το δεξί. Η φυσιοθεραπεία συνεχίζεται δύο φορές την εβδομάδα, ενώ η ψυχοθεραπεία έχει διακοπεί. Τα amitriptyline και gabapentin θα διακοπούν μετά από περίπου 6 μήνες.

Συμπεράσματα

Αυτή η μελέτη περίπτωσης παρέχει μία νέα προσέγγιση στην θεραπεία του CRPS σε παιδιά, στα οποία η συνηθισμένη θεραπεία δεν είναι επιτυχημένη. Λόγω της σοβαρότητας και γρήγορης εξάπλωσης των συμπτωμάτων, θεωρήθηκε σημαντική η άμεση χρήση διαμεσολαβητικής τεχνικής σε σχέση με την έναρξη μίας πιο συντηρητικής προσέγγισης αγωγών και φυσιοθεραπείας. Η επισκληρίδιος έγχυση, η οποία επιτυγχάνει συνήθως στην παροχή αναλγησίας για την φυσιοθεραπεία, δεν ήταν αποτελεσματική σε αυτή την περίπτωση. Η φύση του CRPS και η σοβαρότητα του πόνου με την μετέπειτα ακινησία υπέδειξαν την χρήση μίας περισσότερο επιθετικής τεχνικής. Η ενδοραχιαία έγχυση ήταν επιτυχής και το CRPS σχεδόν επιλύθηκε.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Το σύνδρομο σύνθετου περιοχικού πόνου (CRPS – complex regional pain syndrome), τα κλινικά του χαρακτηριστικά και οι παθοφυσιολογικοί του μηχανισμοί, έγιναν αντικείμενο μελέτης των ερευνητών. Οι τρόποι θεραπείας είναι πολλοί και ποικίλοι και τα αποτελέσματά τους έγιναν αντικείμενο πολλών συστηματικών και τυχαιοποιημένων μελετών με ποικίλα αποτελέσματα .

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. R.N. Harden. Complex regional pain syndrome. *British Journal of Anaesthesia* 87 (1): 99-106 (2001).
2. Bennett GJ, Xie YK. A peripheral mononeuropathy in rat that produces disorders of pain sensation like those seen in man. *Pain* 1988; 33: 87-107.
3. Bruehl S, Harden RN, Galer BS et al. External validation of IASP diagnostic criteria for complex regional pain syndrome and proposed research diagnostic criteria. *Pain* 1999; 81: 147-54.
4. Galer BS, Bruehl S, Harden RN. IASP diagnostic criteria for complex regional pain syndrome: a preliminary empirical validation study. *Clin J Pain* 1998; 14: 48-54.
5. Harden RN, Bruehl S, Galer B et al. Complex regional pain syndrome: are the IASP diagnostic criteria valid and sufficiently comprehensive? *Pain* 1999; 83: 211-9
6. Janig W, Stanton-Hicks M, eds. *Reflex Sympathetic Dystrophy: A Reappraisal*. Seattle: IASP Press, 1996.
7. Leriche R, De la causalgie envisage come une nevrite du sympathique et son traitement per la denudation et l'excision des plexus nerveux periarteriels. *Presse Med* 1916; 24: 178-80.
8. Livingston WK. *Pain Mechanisms: A Physiologic Interpretation of Causalgia and its Related States*. New York: Macmillan, 1994.
9. Merikangas KR, Dartigues JF, Whitaker A, Angst J. Diagnostic criteria for migraine: a validity study. *Neurology* 1994; 44: S11-S16.
10. Merskey H, Bogduk N. *Classification of Chronic Pain: Descriptions of Chronic Pain Syndromes and Definitions of Pain Terms*. Seattle: IASP Press, 1944.
11. Mitchell SW. *Injuries of the Nerves and their Consequences*. Philadelphia: J. B. Lippincott, 1872.
12. Stanton-Hicks M. A report on the 2nd IASP Research Symposium, Cardiff, Wales. Complex regional pain syndrome: current research on mechanisms and diagnosis. In: International Association for the Study of Pain. Special group on Pain and the Sympathetic Nervous System 2000; 1-2.
13. Stanton-Hicks M, Baron R et al. Consensus report: complex regional pain syndromes: guidelines for therapy. *Clin pain* 1998; 14: 155-66.

14. Sunderland S. Pain mechanisms in causalgia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1976; 39: 471-80.
15. Wasner G, Backonja MM, Baron R. Traumatic Neuralgias: Complex Regional Pain Syndromes (Reflex Sympathetic Dystrophy and Causalgia): Clinical Characteristics, Pathophysiological Mechanisms and Therapy. *Neurol Clin* 1998; 16: 851-868.
16. Stanton-Hicks M, Janig W, Hassenbusch S, Haddock JD, Boas R, Wilson P. Reflex sympathetic dystrophy: changing concepts and taxonomy. *Pain* 1995; 63: 127-133.
17. Merskey H, Bogduk N. Classification of chronic pain: descriptions of chronic pain syndromes and definition of terms. Seattle: IASP Press 1995.
18. Harden RN, Baron R, Janig W. Complex regional pain syndrome, Vol 22, Progress in Pain Research and Management. Seattle: IASP press, 2001.
19. Allen G, Galer BS, Schwartz L. Epidemiology of complex regional pain syndrome: a retrospective chart review of 134 patients. *Pain* 1999; 80: 539-544.
20. Sudeck P. Uber die acute (trophoneurotische) Knochenatrophie nach Entzündungen und Traumen der Extremitäten. *Deut Med Wschr* 1902; 28: 336-342.
21. Van der Laan L et al. Complex regional pain syndrome type I (RSD): pathology of skeletal muscle and peripheral nerve: *Neurology* 1998; 51: 20-25.
22. Schott GD. Reflex sympathetic dystrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 71: 291-295.
23. Schwartzman RJ, McLellan TL. Reflex sympathetic dystrophy. A review. *Arch Neurol* 1987; 44//; 555-561.
24. Oyen WJ et al. Reflex sympathetic dystrophy of the hand: an excessive inflammatory response? *Pain* 1993; 55: 151-157.
25. Blumberg H, Janig W. Clinical manifestation of reflex sympathetic dystrophy and sympathetically maintained pain. In: Wall and Melzack (Eds). *Textbook of Pain*. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1994; pp 685-697.
26. Veldman PHJM. Clinical aspects of reflex sympathetic dystrophy. Thesis, Nijmegen 1995.
27. Galer BS, Jensen MP. Development and preliminary validation of a pain measure specific to neuropathic pain: the Neuropathic Pain Scale. *Neurology* 1997; 48: 332-338.

28. Price DD, Bennett GJ, Rafii A. Psychophysical observations on patients with neuropathic pain relieved by a sympathetic block. *Pain* 1989; 36:273-288.
29. Price DD, Long S, Huitt C. Sensory testing of pathophysiological mechanisms of pain in patients with reflex sympathetic dystrophy. *Pain* 1992; 49:163-173.
30. Sieweke N et al. Patterns of hyperalgesia in complex regional pain syndrome. *Pain* 1999; 80: 171-177.
31. Rommel O, Malin JP, Zenz M, Janig W. Quantitative sensory testing, neurophysiological and psychological examination in patients with complex regional pain syndrome and hemisensory deficits. *Pain* 2001; 93: 279-293.
32. Rommel O et al. Hemisensory impairment in patients with complex regional pain syndrome. *Pain* 1999; 80: 95-101.
33. Chelimsky TC et al. Value of autonomic testing in reflex sympathetic dystrophy. *Mayo Clin Proc* 1995; 70: 1029-1040.
34. Baron R, Maier C. Reflex sympathetic dystrophy: skin blood flow, sympathetic vasoconstrictor reflexes and pain before and after surgical sympathectomy. *Pain* 1996; 67: 317-326.
35. Wasner G, Drummond P, Birklein F, Baron R. The role of the sympathetic nervous system in autonomic disturbances and 'sympathetically maintained pain' in CRPS. In: Harden RN, Baron R, Janig W (eds). *Progress in Pain Research and Management, Vol22, Complex regional pain syndrome*. Seattle: IASP Press, 2001; pp 89-118.
36. Birklein F, Riedl B, Neundorfer B, Handwerker HO. Sympathetic vasoconstrictor reflex pattern in patients with complex regional pain syndrome. *Pain* 1998; 75: 93-100.
37. Birklein F et al. Sudomotor function in sympathetic reflex dystrophy. *Pain* 1997; 69: 49-54.
38. Wasner G, Heckmann K, Maier C, Baron R. Vascular abnormalities in acute reflex sympathetic dystrophy (CRPS I): complete inhibition of sympathetic nerve activity with recovery. *Arch Neurol* 1999; 56: 613-620.
39. Wasner G et al. Laboratory findings in reflex sympathetic dystrophy: a preliminary report. *Clin J Pain* 1994; 10: 235-239.

40. Schwartzman RJ, Kerigan J. The movement disorder of reflex sympathetic dystrophy. *Neurology* 1990; 40: 57-61.
41. Deuschl G, Blumberg H, Lucking CH. Tremor in reflex sympathetic dystrophy. *Arch Neurol* 1991; 48: 1247- 1252.
42. Bhatia KP, Bhatt MH, Marsden CD. The causalgia-dystonia syndrome. *Brain* 1993; 116: 843-851.
43. Marsden CD et al. Muscle spasms associated with Sudeck's atrophy after injury. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1984; 288: 173-176.
44. Evans JA. Reflex sympathetic dystrophy. *Surg Clin North Am* 1946; 26: 435-448.
45. Pak TJ, Martin GM, Magness JL, Kavanaugh GJ. Reflex sympathetic dystrophy. Review of 140 cases. *Minn Med* 1970; 53: 507-512.
46. Mitchell SW. *Injuries of Nerves and their Consequences*. New York: Dover 1865.
47. Richards RL. Causalgia. A centennial review. *Arch Neurol* 1967; 16: 339-350.
48. Baron R, Janig W. Pain syndromes with causal participation of the sympathetic nervous system. *Anaesthesist* 1998; 47: 4-23.
49. Harden RN et al. Complex regional pain syndrome: are the IASP diagnostic criteria valid and sufficiently comprehensive? *Pain* 1999; 83: 211-219.
50. Galer BS, Bruehl S, Harden RN. IASP diagnostic criteria for complex regional pain syndrome: a preliminary empirical validation study. *International Association for the Study of Pain. Clin J Pain* 1998; 14: 48-54.
51. Bruehl S et al. External validation of IASP diagnostic criteria for Complex Regional Pain Syndrome and proposed research diagnostic criteria. *International Association for the Study of Pain. Pain* 1999; 81: 147-154.
52. Gellman H et al. Reflex sympathetic dystrophy in brain-injured patients. *Pain* 1992; 51: 307-311.
53. Chalsen GG et al. Prevalence of the shoulder-hand pain syndrome in an in-patient stroke rehabilitation population: a quantitative cross-sectional study. *J Neurol Rehab* 1987; 1: 137-141.
54. Petchkrua W, Weiss DJ, Patel RR. Reassessment of the incidence of complex regional pain syndrome type 1 following stroke. *Neurorehabil Neural Repair* 2000; 14: 59-63.

55. Daviet JC et al. Clinical factors in the prognosis of complex regional pain syndrome type I after stroke: a prospective study. *Am J Phys Med Rehabil* 2002; 81: 34-39.
56. Davis SW, Petrillo CR, Eichberg RD, Chu DS. Shoulder-hand syndrome in a hemiplegic population: a 5-year retrospective study. *Arch Phys Med Rehabil* 1977; 58: 353-356.
57. Wanklyn P, Forster A, Young J, Mulley G. Prevalence and associated features of the cold hemiplegic arm. *Stroke* 1995; 26: 1867-1870.
58. Korpelainen JT, Sotaniemi KA, Myllyla VV. Asymmetrical skin temperatures in ischemic stroke. *Stroke* 1995; 26: 1543-1547.
59. Butler SH. Disuse and CRPS. In: Harden RN, Baron R, Janig W (eds). *Progress in Pain Research and Management, Vol 22. Complex regional pain syndrome*. Seattle: IASP Press, 2001; pp 141-150.
60. Riedl B et al. Autonomic failure after stroke – is it indicative for pathophysiology of complex regional pain syndrome? *Acta Neurol Scand* 2001; 103: 27-34.
61. Braus DF, Krauss JK, Strobel J. The shoulder-hand syndrome after stroke: a prospective clinical trial. *Ann Neurol* 1994; 36: 728-733.
62. Fenollosa P et al. Chronic pain in the spinal cord injured: statistical approach and pharmacological treatment. *Paraplegia* 1993; 31: 722-729
63. Waring WP, Mayard FM. Shoulder pain in acute traumatic quadriplegia. *Paraplegia* 1991; 29: 37-42.
64. Andrews LG, Armitage KJ. Sudeck's atrophy in traumatic quadriplegia. *Paraplegia* 1971; 9: 159-165.
65. Gellman H et al. Reflex sympathetic dystrophy in cervical spinal cord injury patients. *Clin Orthop* 1988; 233: 126-131.
66. Subbarao J, Stillwell GK. Reflex sympathetic dystrophy syndrome of the upper extremity: analysis of total outcome of management of 125 cases. *Arch Phys Med Rehabil* 1981; 62: 549-554.
67. Gallien P et al. The reflex sympathetic dystrophy syndrome in patients who have had a spinal cord injury. *Paraplegia* 1995; 33: 715-720
68. Philip PA, Philip M, Monga TN. Reflex sympathetic dystrophy in central cord syndrome: case report and review of the literature. *Paraplegia* 1990; 28: 48-54.

69. Lefkoe TP, Cardenas DD. Reflex sympathetic dystrophy of the lower extremity in tetraplegia: case report. *Spinal cord* 1996; 34: 239-242.
70. Cremer SA, Maynard F, Davidoff G. The reflex sympathetic dystrophy dysndrome associated with traumatic myelopathy: report of 5 cases. *Pain* 1989; 37: 187-192.
71. Aisen PS, Aisen ML. Shoulder-hand syndrome in cervical spinal cord injury. *Paraplegia* 1994; 32: 588-592.
72. Dalyan M, Sherman A, Cardenas DD. Factors associated with contractures in acute spinal cord injury. *Spinal Cord* 1998; 36: 405-408.
73. Arner S. Intravenous phentolamine test: diagnostic and prognostic use in reflex sympathetic dystrophy. *Pain* 1991; 46: 17-22.
74. Raja SN, Treede RD, Davis KD, Campbell JN. Systematic alpha-adrenergic blockage with phentolamine: a diagnostic test for sympathetically maintained pain. *Anesthesiology* 1991; 74: 691-698.
75. Janig W, McLachlan EM. Neurobiology of the autonomic nervous system. In: Mathias CJ, Bannister Sir R (Eds). *Autonomic failure – a textbook of clinical disorders of the autonomic nervous system*. 4th edn. Oxford: Oxford University Press, 1999; pp 3-15.
76. Janig W, Habler HJ. Organization of the autonomic nervous system: structure and function. In: Vinken PJ, Bruyn GW (eds). *Handbook of Clinical Neurology – The Autonomic Nervous System, Part I: Normal Functions*. Amsterdam: Elsevier Science Publishers, 1999; pp 1-52.
77. Janig W, Koltzenburg M. Sympathetic reflex activity and neuroeffector transmission change after chronic nerve lesions. In: Bond MR, Charlton EJ, Woolf CJ (eds). *Proceedings of the VIth World Congress on Pain*. Amsterdam: Elsevier Science Publishers, 1991; pp 365-371.
78. Baron R et al. Effect of sympathetic activity on capsaicin-evoked pain, hyperalgesia and vasodilatation. *Neurology* 1999; 52: 923-932.
79. Fleming WW, Westfall DP. Adaptive supersensitivity. In: Trendelenburg U, Weiner N (Eds). *Handbook of Experimental Pharmacology, Vol 30/I, Catecholamines*. New York: Springer Verlag, 1988; pp 509-559.

80. Kurvers HA et al. Skin blood flow abnormalities in a rat model of neuropathic pain: result of decreased sympathetic vasoconstrictor outflow? *J Auton Nerv Syst* 1997; 63: 19-29.
81. Wakisaka S, Kajander KC, Bennett GJ. Abnormal skin temperature and abnormal sympathetic vasomotor innervations in an experimental painful peripheral neuropathy. *Pain* 1991; 46: 299-313.
82. Goldstein DS, Tack C, Li ST. Sympathetic innervations and function in reflex sympathetic dystrophy. *Ann neurol* 2000; 48: 49-59.
83. Drummond PD, Finch PM, Smythe GA. Reflex sympathetic dystrophy: the significance of differing plasma catecholamine concentrations in affected and unaffected limbs. *Brain* 1991; 114: 2025-2036.
84. Harden Rn et al. Norepinephrine and epinephrine levels in affected versus unaffected limbs in sympathetically maintained pain. *Clin J Pain* 1994; 10: 324-330.
85. Blumberg H, Janig W. Reflex patterns in postganglionic vasoconstrictor neurons following chronic nerve lesions. *J Auton Nerve Syst* 1985; 14: 157-180.
86. Bossut DF, Shea VK, Perl ER. Sympathectomy induces adrenergic excitability of cutaneous C-fiber nociceptors. *J Neurophysiol* 1996; 75: 514-517.
87. Drummond PD, Skipworth S, Finch PM. Alpha 1-adrenoceptors in normal and hyperalgesic human skin. *Clin Sci (Colch)* 1996; 91: 73-77.
88. Arnold JM et al. Increased venous alpha-adrenoceptor responsiveness in patients with reflex sympathetic dystrophy. *Ann Intern Med* 1993; 118: 619-621.
89. Casale R, Elam M. Normal sympathetic nerve activity in a reflex sympathetic dystrophy with marked skin vasoconstriction. *J Auton Nerv Syst* 1992; 41: 215-219.
90. Torebjork E. Clinical and neurophysiological observations relating to pathophysiological mechanisms of reflex sympathetic dystrophy. In: Stanton-Hicks M, Janig W, Boas RA (eds). *Reflex sympathetic dystrophy*. Boston, Dordrecht, London: Kluwer, 1989; pp 71-80.
91. Birkelein F et al. neurological findings in complex regional pain syndromes – analysis of 145 cases. *Acta Neurol Scand* 2000; 101: 262-269.
92. Elam M, Olausson B, Skarphedinsson JO, Wallin BG. Does sympathetic nerve discharge affect the firing of polymodal C-fibre afferents in humans? *Brain* 1999; 122: 2237-2244.

93. Janig W, Levine JD, Michaelis M. Interactions of sympathetic and primary afferent neurons following nerve injury and tissue trauma. *Prog Brain Res* 1996; 113: 161-184.
94. Mclachlan EM, Janig W, Devor M, Michaelis M. peripheral nerve injury triggers noradrenergic sprouting within dorsal root ganglia. *Nature* 1993; 363: 543-546.
95. Shi TS, Winzer-Serhan U, Leslie F, Hokfelt T. Distribution and regulation of alpha(2)-adrenoceptors in rat dorsal root ganglia. *Pain* 2000; 84: 319-330.
96. Chabal C, Jacobson L, Russell LC, Burchiel KJ. Pain response to perineuromal injection of normal saline, epinephrine and lidocaine in humans. *Pain* 1992; 49: 9-12.
97. Raja SN, Abatzis V, Frank SM. Role of α -adrenoceptors in neuroma pain in amputees. *Anesthesiology* 1998; 89: A1083.
98. Walker AE, Nulsen F. Electrical stimulation of the upper thoracic portion of the sympathetic chain in man. *Arch Neurol Psychiatr* 1948; 59: 559-560.
99. White JC, Sweet WH. *Pain and the neurosurgeon*. Illinois: Charles C. Thomas Springfield 1969.
100. Torebjork E et al. Noradrenaline-evoked pain in neuralgia. *Pain* 1995; 63: 11-20.
101. Choi B, Rowbotham MC. Effect of adrenergic receptor activation on post-herpetic pain and sensory disturbances. *Pain* 1997; 69: 55-63.
102. Ah Z et al. Intradermal injection of norepinephrine evokes pain in patients with sympathetically maintained pain. *Pain* 2000; 88: 161-168.
103. Baron R et al. Relation between sympathetic vasoconstrictor activity and pain and hyperalgesia in complex regional pain syndromes: a case-control study. *Lancet* 2002; 359: 1655-1660.
104. Drummond PD, Finch PM, Skipworth S, Blockey P. Pain increases during sympathetic arousal in patients with complex regional pain syndrome. *Neurology* 2001, 57: 1296-1303.
105. Green PG, Janig W, Levine ID. Negative feedback neuroendocrine control of inflammatory response in the rat is dependent on the sympathetic postganglionic neuron. *J Neurosci* 1997; 17: 3234-3238.

106. Leitha T et al. Five phase bone scintigraphy supports the pathophysiological concept of a subclinical inflammatory process in reflex sympathetic dystrophy. *Q J Nucl Med* 1996; 40: 188-193.
107. Calder JS, Holten J, McAllister RM. Evidence for immune system involvement in reflex sympathetic dystrophy. *J hand Surg (Br)* 1998; 23: 147-150.
108. Van der Laan I, Goris RJ. Reflex sympathetic dystrophy. An exaggerated regional inflammatory response? *Hand Clin* 1997; 13: 373-385.
109. Christensen K, Jensen EM, Noer I. the reflex dystrophy syndrome response to treatment with systemic corticosteroids. *Acta Chir Scand* 1982; 148: 653-655.
110. Renier JC et al. The joint in algodystrophy. Joint fluid, synovium, cartilage. *Rev Rhum Mal Osteoartic* 1983; 50: 255-260.
111. Kozin F, McCarty DJ, Sims J, Genant H. The reflex sympathetic dystrophy syndrome I. Clinical and histologic studies: evidence for bilaterality, response to corticosteroids and articular involvement. *Am J Med* 1976; 60: 321-331.
112. Hannington-Kiff JG. Relief of Sudeck's atrophy by regional intravenous guanethidine. *Lancet* 1977; 1: 1132-1133.
113. Graif M et al. Synovial effusion in reflex sympathetic dystrophy: an additional sign for diagnosis and staging. *Skeletal Radiol* 1998; 27: 262-265.
114. Weber M, Birklein F, Neundorfer B, Schmelz M. Facilitated neurogenic inflammation in complex regional pain syndrome. *Pain* 2001; 91: 251-257.
115. Birklein F, Schmelz M, Schifter S, Weber M. the important role of neuropeptides in complex regional pain syndrome. *Neurology* 2001; 57: 2179-2184.
116. Huygen FJ et al. Evidence for local inflammation in stimulated regional pain syndrome type I. *Mediators Inflamm* 2002; 11: 47-51.
117. Hartrick CT. Increased production of nitric oxide stimulated by interferon-gamma from peripheral blood monocytes in patients with complex regional pain syndrome. *Neurosci Lett* 2002; 323: 75-77.
118. Levine JD, Taiwo YO, Collins SD, Tam JK. Noradrenaline hyperalgesia is mediated through interaction with sympathetic postganglionic neurone terminals rather than activation of primary afferent nociceptor. *Nature* 1986; 323: 158-160.
119. Perl ER. Cutaneous polymodal receptors: characteristics and plasticity. *Prog Brain Res* 1996; 113: 21-37.

120. Levine JD et al. Clinical response to regional intravenous guanethidine in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1986; 13: 1040-1043.
121. Galer BS, Butler S, Jensen MP. Case reports and hypothesis: a neglect-like syndrome may be responsible for the motor disturbance in reflex sympathetic dystrophy (Complex Regional Pain Syndrome I). *J Pain Symptom Manage* 1995; 385-391.
122. Galer BS, Jensen M. Neglect-like symptoms in complex regional pain syndrome: results of a self-administered survey. *J Pain Symptom manage* 1999; 18: 213-217.
123. Schattschneider J, Wenzelburger R, Deuschl G, Baron R. Kinematic analysis of the upper extremity in CRPS. In: Harden RN, Baron R, Janig W (eds). *Progress in Pain Research and Management. Vol 22. Complex regional pain syndrome*. Seattle: IASP press 2001; pp 119-128.
124. Maleki J, LeBel AA, Bennett GJ, Schwartzman RJ. Patterns of spread in complex regional pain syndrome type I (Reflex sympathetic dystrophy). *Pain* 2000; 88: 259-266.
125. Woolf CJ, Mannion RJ. Neuropathic pain: aetiology, symptoms, mechanisms and management. *Lancet* 1999; 353: 1959-1964.
126. Juottonen K et al. Altered central sensorimotor processing in patients with complex regional pain syndrome. *Pain* 2002; 98: 315-323.
127. Thimineur M et al. Central nervous system abnormalities in complex regional pain syndrome (CRPS): clinical and quantitative evidence of medullary dysfunction. *Clin J Pain* 1998; 14: 256-267.
128. Fukumoto M et al. Contralateral thalamic perfusion in patients with reflex sympathetic dystrophy syndrome. *Lancet* 1999; 354: 1790-1791.
129. Apkarian AV, Thomas PS, Krauss BR, Szeverenyi NM. Prefrontal cortical hyperactivity in patients with sympathetically mediated chronic pain. *Neurosci Lett* 2001; 311: 193-197.
130. Shibata M et al. A case of reflex sympathetic dystrophy (complex regional pain syndrome type I) resolved by cerebral contusion. *Pain* 1999; 79: 313-315.

131. Mailis A, Wade J. Profile of Caucasian women with possible genetic predisposition to reflex sympathetic dystrophy: a pilot study. *Clin J Pain* 1994; 10: 210-217.
132. Kemler MA et al. HLA-DQ1 associated with reflex sympathetic dystrophy. *Neurology* 1999; 53: 1350-1351.
133. Mailis A, Wade JA. Genetic considerations in CRPS. In: Harden RN, Baron J, Janig W (eds). *Progress in Pain Research and Management. Vol 22, Complex regional pain syndrome*. Seattle: IASP press 2001; pp 227-238.
134. Van de Beek WJ, Remarque EJ, Westendorp RG, van Hilten JJ. Innate cytokine profile in patients with complex regional pain syndrome is normal. *Pain* 2001; 91: 259-261.
135. Ochoa JL. Truths, errors and lies around reflex sympathetic dystrophy and complex regional pain syndrome. *J Neurol* 1999; 246: 875-879.
136. Verdugo RJ, Ochoa JL. Abnormal movements in complex regional pain syndrome: assessment of their nature. *Muscle Nerve* 2000; 23: 198-205.
137. Ciccone DS, Bandilla EB, Wu W. Psychological dysfunction in patients with reflex sympathetic dystrophy. *Pain* 1997; 71: 323-333.
138. Van Houdenhove B et al. Etiopathogenesis of reflex sympathetic dystrophy: a review and biopsychosocial hypothesis. *Clin J Pain* 1992; 8: 300-306.
139. Van der Laan L, van Spaendonck K, Horstink MW, Goris RJ. Symptom Checklist-90 Revised questionnaire: no psychological profiles in complex regional pain syndrome-dystonia. *J Pain Symptom Manage* 1999; 17: 357-362.
140. Geertzen JH et al. Stressful life events and psychological dysfunction in Complex Regional Pain Syndrome type I. *Clin J Pain* 1998; 14: 143-147.
141. Wasner G, Schattschneider J, Binder A, Baron R. Complex regional pain syndrome – diagnostic, mechanisms, CNS involvement and therapy 2003.
142. Fowler CJ, Carrol MB, Burns D, Howe N, Robinson K. A portable system for measuring cutaneous thresholds for warming and cooling. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1987; 50: 1211-25.
143. Hansson P, Lindblom U. Hyperalgesia assessed with quantitative sensory testing in patients with neurogenic pain. In: Willis WD, ed. *Hyperalgesia and Allodynia*. New York: Raven Press, 1992; 335-43.

144. Yamitsky D, Sprecher E. Different algorithms for thermal threshold measurement. In: Biovi J, Hansson P, Linblum U, eds. *Touch, Temperature and Pain in Health and Disease: Mechanisms and Assessments*. Progress in Pain Research and Management. Vol 3. Seattle: IASP Press 1994: 105-12.
145. Harden Rn, Duc TA, Williams TR, Coley D, Cate JC, Gracely RH. Norepinephrine and epinephrine levels in affected versus unaffected limbs in sympathetically maintained pain. *Clin J Pain* 1994; 10: 324-30.
146. Bruehl S, Lubenow T, Nath H, Ivankovich O. Validation of thermography in the diagnosis of reflex sympathetic dystrophy. *Clin J Pain* 1996; 12: 316-25.
147. Low P, Caskey P, Tuck R, Fealey R, Dyck P. Quantitative sudomotor axon reflex test in normal and neuropathic subjects. *Ann Neurol* 1983; 14: 573-80.
148. Schwartzman RJ, Kerrigan J. The movement disorder of reflex sympathetic dystrophy. *Neurology* 1990; 40: 57-61.
149. Kori SH, Miller RP, Todd DD> Kinesiophobia: a new view of chronic pain behavior. *Pain Manag* 1990; 35-43.
150. Lee GW, Weeks PM. The role of bone scintigraphy in diagnosing reflex sympathetic dystrophy. *J Hand Surg* 1995; 20A: 458-63.
151. Sandroni P, Low PA, ferrer T, Opfer-Gehrking TL, Willer CL, Wilson PR. Complex regional pain syndrome I: prospective study and laboratory evaluation. *Clin J Pain* 1998; 14: 282-289.
152. Chelimsky TC, Low PA, Naessens JM, Wilson PR, Amadio PC, O'Brien PC. Value of autonomic testing in reflex sympathetic dystrophy. *Mayo Clin Proc* 1995; 70: 1029-1040.
153. Rho R, Brewer R, Lamer T, Wilson P. *Complex Regional Pain Syndrome* 2002.
154. Kozin F et al. Bone scintigraphy in the reflex sympathetic dystrophy syndrome. *Radiology* 1981; 138: 437-443.
155. Zyluk A. The usefulness of quantitative evaluation of three-phase scintigraphy in the diagnosis of posttraumatic reflex sympathetic dystrophy. *J Hand Surg (Br)* 1999; 24: 16-21.

156. Wahren LK, Torebjork E, Nystrom B. Quantitative sensory testing before and after guanethidine block in patients with neuralgia in the hand. *Pain* 1991; 46: 23-30.
157. Wahren LK, Torebjork E. Quantitative sensory tests in patients with neuralgia 11 to 25 years after injury. *Pain* 1992; 48: 237-244.
158. Schurmann M et al. Assessment of peripheral sympathetic nervous function for diagnosing early posttraumatic complex regional pain syndrome type I. *Pain* 1999; 80: 149-159.
159. Gulevich SJ et al. Stress infrared telethermography is useful in the diagnosis of complex regional pain syndrome type I (formerly reflex sympathetic dystrophy). *Clin J Pain* 1997; 13: 50-59.
160. Bruehl S, Lubenow TR, Nath H, Ivankovich O. Validation of thermography in the diagnosis of reflex sympathetic dystrophy. *Clin J Pain* 1996; 12: 316-325.
161. Wasner G, Schattschnaider J, Maier C, Baron R. Skin temperature side differences – a diagnostic tool for CRPS? *Pain* 2002; 98: 19-26.
162. Perez RS, Pragt E, Geurts J, Zuurmond WW, Patijn J, van Kleef M Treatment of patients with complex regional pain syndrome type I with mannitol: a prospective, randomized, placebo-controlled, double-blinded study. *J Pain*. 2008 Aug;9(8):678-86.
163. Somayaji Ramamurthy, MD, Joan Hoffman, RN, MSN, and the Guanethidine Study Group*, Intravenous Regional Guanethidine in the Treatment of Reflex Sympathetic Dystrophy/Causalgia: A Randomized, Double-Blind Study. *Anesth Analg* 1995;81:718-23
164. Allen H. Hord, MD, Michael D. Rooks, MD, Brian O. Stephens, MB, BCh, H. Gary Rogers, MD, and Lamar L. Fleming, MD. Intravenous Regional Bretylium and Lidocaine for Treatment of Reflex Sympathetic Dystrophy: A Randomized, Double-Blind Study. *Anesth Analg* 1992;74:81&21
165. J. Paul Muizelaar *, Mariska Kleyer, Ingrid A.M. Hertogs, Dominique C. DeLange Complex regional pain syndrome (reflex sympathetic dystrophy and causalgia): management with the calcium channel blocker nifedipine and/or the a-sympathetic blocker phenoxybenzamine in 59 patients *Clinical Neurology and Neurosurgery* 99 (1997) 26-30

166. Sandra P. Koffler , Benjamin M. Hampstead , Farzin Irani, Jennifer Tinker , Ralph-Thomas Kiefer , Peter Rohr , Robert J. Schwartzman. The neurocognitive effects of 5 day anesthetic ketamine for the treatment of refractory complex regional pain syndrome. *Archives of Clinical Neuropsychology* 22 (2007) 719–72
167. Kemler MA, de Vet HC, Barendse GA, van den Wildenberg FA, van Kleef Effect of spinal cord stimulation for chronic complex regional pain syndrome Type I: five-year final follow-up of patients in a randomized controlled trial. *M. J Neurosurg.* 2008 Feb;108(2):292-8.
168. Ford SR, Forrest WH, Eltherington L. The treatment of reflex sympathetic dystrophy with intravenous regional bretylium. *Anaesthesiology* 1988;68:13740.
169. William E. Ackerman, III, MD, Jun-Ming Zhang, MSc, MD. Efficacy of Stellate Ganglion Blockade for the Management of Type 1 Complex Regional Pain Syndrome *South Med J* 2006
170. Theodore S. Grabow, MD, Prabhav K. Tella, MBBS, MPH, and Srinivasa N. Raja, MD. Spinal Cord Stimulation for Complex Regional Pain Syndrome: An Evidence-Based Medicine Review of the Literature. *The Clinical Journal of Pain* 19:371–383