

---

# Komplext regionalt smärtsyndrom (Complex regional pain syndrome, CRPS)

TARJA HEISKANEN

---

Komplext regionalt smärtsyndrom (Complex Regional Pain Syndrome, CRPS) kan utvecklas efter en skada eller operation, ibland också utan påtaglig skada. De centrala patofysiologiska mekanismerna är neurogen inflammation, autonom dysfunktion och maladaptiv neuroplasticitet. Det bästa sättet att behandla CRPS-patienter är genom multiprofessionellt samarbete, där det vid sidan av smärtbehandlingen är viktigt att förbättra extremitetens rörlighet och muskelstyrka. Till den farmakologiska behandlingen av CRPS hör läkemedelsbehandling mot smärta på samma sätt som vid övrig neuropatisk smärta (antidepressiva, antiepileptika, eventuellt också opioider). Det finns också vissa belägg för att kortikosteroider, NMDA-antagonister samt stimulering av ryggmärgens bakhorn har smärtlindrande effekt. Ju snabbare posttraumatiskt CRPS upptäcks och patienten hänvisas till adekvat behandling, desto bättre kan man förhindra att symtomen blir kroniska.

## Inledning

Komplext regionalt smärtsyndrom (complex regional pain syndrome, CRPS) är ett månfacetterat lokalt smärtsyndrom som tidigare var känt under benämningarna reflektorisk sympatisk dystrofi eller kausalgi. CRPS uppkommer vanligen som följd av akut skada på en extremitet, men kan förekomma också utan klar skada. Den första beskrivningen i litteraturen av symtom som tyder på CRPS är från 1864, när Silas Weir Mitchell beskrev perifera nervskador med ständig brännande

smärta och tydliga trofiska förändringar hos några soldater som han hade behandlat under amerikanska inbördeskriget (1). Som namnet säger är symtomen vid CRPS mångskiftande och varierande: förutom smärta, svettning, svullnad och färgförändringar blir rörligheten i CRPS-extremiteten klart inskränkt, och när symtomen drar ut på tiden medför de också ofta psykisk belastning för patienterna. Att känna igen CRPS och att hänvisa patienten till behandling i tid är av största vikt för att man genom aktiv behandling ska kunna förebygga kronisk smärta och allt vad den för med sig.

## FÖRFATTAREN

MD **Tarja Heiskanen** är specialist i anesthesiologi och arbetar som specialistläkare vid HUCS Smärt-klinik. Forskningsarbetet har koncentrerat sig på opioider och deras samverkan samt multiprofessionell behandling av kronisk smärta.

## Prevalens och riskfaktorer

CRPS indelas i två typer enligt eventuell nervskada: typ I utan dokumenterad nervskada och typ II där nervskada har konstaterats. Incidensen för CRPS har rapporterats vara 5–26 nya fall per 100 000 personer per år (2, 3). CRPS uppkommer oftare i övre än i nedre extremiteten (2:1) och syndromet är vanligare hos kvinnor än hos män (4:1) (2). Prevalensen

---

ökar med åldern upp till 70 år (4). Tvärt emot gängse uppfattning predisponerar depression, ångest och andra psykiska faktorer inte för CRPS (5).

Ärftliga faktorer kan inverka på risken att utveckla CRPS: i en holländsk undersökning har det beskrivits 31 familjer där CRPS förekommer hos flera familjemedlemmar (6). Risken för syskon till under 50-åriga CRPS-patienter att drabbas av CRPS var i ett stort undersökningsmaterial mer än tre gånger så stor som hos normalbefolkningen (7). I den första genundersökningen av CRPS har konstaterats att syndromet har ett klart samband med vissa HLA-alleler samt med en allel som inverkar på produktionen av TNF- $\alpha$ , men evidensen för inverkan av genetiska faktorer på uppkomsten av CRPS är ännu preliminär (8).

### Patofysiologi

CRPS utvecklas vanligen efter en fraktur, operation eller liten skada, men en del patienter (5–10 procent) kan få CRPS utan någon klar utlösande faktor (1). CRPS har enligt nutida uppfattning ingen klar och entydig uppkomstmekanism, utan många patofysiologiska mekanismer kan ge upphov till den kliniska symtombilden (8).

Neurogen inflammation är en viktig faktor vid uppkomsten av CRPS; en del smärtförmedlande nervfibrer har då vid sidan av sin afferenta funktion också en efferent neurosekretorisk inverkan. De neuropeptider som frigörs (bl.a. den med kalcitonin besläktade peptiden CGRP samt substans P) kan eventuellt förklara de trofiska och autonoma symtomen, så som svullnad, rodnad och riklig svettning. Vid kronisk CRPS blir extremiteten sval, vilket kan ha samband med den vasokonstriktiva inverkan av endotelin-1 (1).

Vid akut CRPS är extremiteten vanligen varm och rodnande, vilket kan förklaras dels av den neurogena inflammationen och dels av den alltför kraftiga vasodilatation som orsakas av den autonoma dysfunktionen. I en färsk dansk undersökning konstaterades CRPS-patienter ha hög hjärtfrekvens med nedsatt variabilitet jämfört med kontroller, vilket tyder på en allmän störning i autonoma nervsystemet (9). En tysk undersökning om det posttraumatiska förloppet hos patienter med radiusfraktur visade också att försvagad vasokonstriktiv reaktion, som tecken på bristfällig funktion i det autonoma nervsys-

temet, förutsåg utvecklingen av CRPS (10). Den autonoma dysfunktionen vid det akuta skedet av CRPS anses leda till att antalet perifera adrenerga receptorer kompensatoriskt ökar. Då CRPS övergår i det kroniska skedet reagerar dessa receptorer på cirkulerande katekolaminer, vilket ger kraftig svettning och vasokonstriktion i extremiteten. En extremitet med kronisk CRPS är också vanligen sval och blåaktig (8). Hos cirka en femtedel av CRPS-patienterna är extremiteten ända från akutskedet sval (11).

Till symtombilden vid CRPS hör i typiska fall motoriska och sensoriska avvikelser som tyder på förändringar i centrala nervsystemet. Nästan alla CRPS-patienter har en pares i den symtomgivande extremiteten som inte kan förklaras med svullnad eller kontraktur, och som är förenlig men en störning i centrala nervsystemet. Likaså förekommer sensoriska defekter som inte följer de perifera nervernas innerveringsområden (12). Genom funktionella bildiagnostiska metoder har det konstaterats att den kortikala representationen för en hand med CRPS-symtom i kontralaterala primära somatosensoriska cortex är dramatiskt mindre än för den friska handen, och att man vid återhämtningen från CRPS ser att dessa maladaptiva kortikala förändringar korrigeras (12). Dessa funktionella och strukturella förändringar i centrala nervsystemet leder till central sensitisering, där bl.a. aktivering av NMDA-receptorer har stor betydelse. Central sensitisering kan orsaka smärta, hyperalgesi och allodyni samt göra att smärtan breder ut sig från det skadade området till närliggande friska områden (4). CRPS-symtomen kan också sprida sig till den kontralaterala extremiteten eller till en annan extremitet. Detta har man ansett tyder på avvikande reglering av den neurogena inflammationen i centrala nervsystemet (13).

Det har föreslagits att den kortikala reorganisationen vid CRPS skulle förklara de neurokognitiva förändringar som man ser hos vissa CRPS-patienter (14). Också fynd vid magnetencefalografi, där man hos CRPS-patienter såg hjärnaktivitet av typ talamokortikal dysrytmi som avvek från kontrollerna, tyder på att förändringar i centrala nervsystemet ligger bakom symtomen vid CRPS. Liknande onormal rytmicitet i thalamus har tidigare registrerats hos patienter som lider av central neuropatisk smärta (15)

Man tror att viss grad av nervskada är den utlösande faktorn för CRPS-symtom också

---

Tabell I.  
Diagnostiska kriterier för CRPS ("The Budapest Criteria")

---

1. Ständig smärta som är oproportionerligt kraftig i förhållande till den eventuella utlösande faktorn
  2. Minst ett symptom i tre av följande fyra kategorier
    - a. Sensorisk: hyperestesi och/eller allodyni
    - b. Vasomotorisk: temperaturskillnad och/eller färgförändringar i huden och/eller osymmetrisk hudfärg
    - c. Sudomotorisk/svullnad: svullnad och/eller förändrad svettning och/eller osymmetrisk svettning
    - d. Motorisk/trofisk: rörelseinskränkning och/eller rörelsestörning (svaghet, tremor, dystoni) och/eller trofiska förändringar (behåring, naglar, hud)
  3. Minst ett fynd i två eller flera av följande kategorier
    - a. Sensoriska
    - b. Vasomotoriska
    - c. Sudomotoriska/svullnad
    - d. Motoriska/trofiska
  4. Det finns ingen annan diagnos som förklarar symptomen och fynden bättre
- 

hos patienter med CRPS av typ I, där det inte finns kliniska tecken på perifer nervskada, eftersom det i hudbiopsier från symptomgivande extremiteter har konstaterats märkbart svinn av nervfiber av både typ C och typ A $\delta$  (8). Tills vidare har man inte kunnat avgöra om minskningen av antalet nervfiber har samband med den skada som utlöser CRPS hos människan, på samma sätt som hos försöksdjur.

Psykiska faktorer som ökar utsöndringen av katekolaminer (t.ex. depression, ångest, ilska) kan i teorin tänkas öka de vasomotoriska symptomen vid CRPS och öka smärtans intensitet. Psykisk ångest ökar faktiskt smärtintensiteten hos CRPS-patienter betydligt mera än hos andra smärtpatienter (16). Dessutom korrelerar depression och psykisk belastning betydligt mera med högre halter av adrenalin och noradrenalin hos CRPS-patienter än hos kontroller (17).

### Klinisk bild

Det finns ingen objektiv diagnostisk metod för CRPS, så diagnosen ställs på basis av anamnes och klinisk status. De diagnostiska kriterier för CRPS som internationella föreningen för smärtforskning IASP har publicerat, förutsätter förutom smärta också både anamnestiska symptom och statusfynd inom vasomotorik, sensorik, sudomotorik och motorik (Tabell I) (18).

Största delen (75 procent) av CRPS-patienterna har smärta både vid rörelse och vid vila (19). Smärtan beskrivs som ständig, rivande, brännande eller stickande, med liknande termer som vid övrig neuropatisk smärta. Hos cirka hälften av patienterna konstateras hypoestesi för beröring eller stick på smärtområdet, medan hyperestesi ses hos cirka en tredjedel (19). Dynamisk allodyni (smärtförnimmelse när man stryker med en bomullssticka) som tyder på central sensitisering förekommer hos ca 30 procent av patienterna (20).

Vid akut CRPS är temperaturen i den distala delen av en extremitet med CRPS vanligen högre än på den friska sidan, vid kronisk CRPS däremot lägre. Temperaturskillnaden mellan extremiteterna kan vara två grader eller mera (21). Svullnaden i extremiteten är vanligen lokal, och den skiljer sig från den svullnad av pittingtyp som förekommer symmetriskt i nedre extremiteterna vid hjärtsvikt, eller den utbredda svullnaden i övre extremiteten efter avlägsnande av lymfknutorna i axelhålan. CRPS-extremiteten är vanligen svagare än den friska extremiteten, och rörelserna är inskränkta. Bradykinesi (t.ex. svårighet att snabbt knäppa med pekfingerspetsen mot tummen), dystoni (t.ex. krokställning i fingrarna eller inversion av vristen) och tremor är vanliga fynd (22).

Till differentialdiagnosen vid CRPS hör reumatiska och inflammatoriska sjukdomar,

---

tromboemboliska sjukdomar, kompartmentssyndrom samt vid typ II CRPS efterverkningar av nervskador (1).

## Behandling

### *Förebyggande möjligheter*

Eftersom orsaken till CRPS ofta är oklar, och kan uppstå t.o.m. utan en påvisbara vävnads- eller nervskada, kan det vara svårt att förebygga syndromets uppkomst. Trots det finns det klara bevis på nyttan av tillräcklig smärtlindrande medicinering redan i början av det akuta skedet, tidig mobilisering (även i det akuta skedet) samt regelbunden uppföljning särskilt efter en svår extremitetsskada för förhindrandet av att tillståndet blir kroniskt.

### *Farmakologisk behandling*

Den smärtlindrande verkan av läkemedel som vanligen används mot neuropatisk smärta (antidepressiva, antiepileptika, opioider) har undersökts rätt litet hos CRPS-patienter, men dessa läkemedel används allmänt också vid CRPS, enligt behandlingsrekommendationerna för övrig neuropatisk smärta (23). Gabapentin har konstaterats förbättra smärtbemästringen i en grupp CRPS-patienter som inte reagerar på andra behandlingsmetoder (24).

Det finns inte evidens för nyttan av starka opioider vid behandlingen av CRPS-smärta (25). Man har dock fått goda resultat av en kombination av en opioid (morfin) och en NMDA-antagonist (memantin) vid behandling av långvarig CRPS-smärta. Vid sidan av smärtlindring höjde morfin-memantinmedicineringen också de undersökta patienternas sinnesstämning och förbättrade funktionsförmågan (26). En annan NMDA-antagonist, ketamin, lindrade smärtan hos CRPS-patienter och förbättrade livskvaliteten, när man använde subanestetiska intravenösa doser polikliniskt (fyra timmars infusion under 10 dagar) och följde upp patienterna i tre månader (27). Tioprocentig ketaminsalva som applicerades på huden på CRPS-extremiteten lindrade inte smärtan, men minskade allodynin i extremiteten.

Flera antiinflammatoriska behandlingsmetoder för att lindra symtomen vid CRPS har undersökts. Såväl kortikosteroider som N-acetylcystein och DMSO (dimetyl sulfoxid), som fångar in fria radikaler, lindrade smärta och förbättrade CRPS-extremitetens rörlighet vid en klinisk prövning (29). I en liten

randomiserad undersökning på 13 patienter konstaterades att en intravenös engångsinfusion av immunoglobulin lindrade smärta och minskade de autonoma symtomen i extremiteten signifikant bättre än placebo under en två veckors uppföljning (30). Det behövs dock ytterligare undersökningar bl.a. om optimal dos och administreringssätt av antiinflammatoriska substanser, samt för att klarlägga vid vilken symtombild bland de heterogena CRPS-patienterna som antiinflammatorisk behandling är till den största nyttan.

I sin översikt över forskningsevidensen för behandling av CRPS hittade en kanadensisk arbetsgrupp 41 randomiserade undersökningar, och konstaterade att förutom de ovan nämnda har endast bifosfonater på ett övertygande sätt konstaterats lindra smärtan och svullnaden hos CRPS-patienter (31). Bisfosfonater motverkar osteoklastisk hyperaktivitet som kan orsaka lokal benresorption i CRPS-extremiteten. Kortikosteroider i korta kurer samt epiduralt klonidin kan vara till nytta, men ytterligare undersökningar behövs. Intratekalt baklofen lindrar eventuellt dystonin i samband med CRPS (32).

### *Övrig behandling*

Blockader av sympatiska nervsystemet (steltalumbedövning, lumbal sympatikusblockad) används mycket vid behandlingen av smärta hos CRPS-patienter, men i randomiserade prövningar har man inte fått övertygande belegg för deras nytta (31). I ett icke-randomiserat prospektivt arbete av holländska forskare uppnådde en tredjedel av patienterna minst 50 procentig smärtlindring under 2–7 dagar efter sympatikusblockad, men man fann inga faktorer som kunde förutse vilka patienter som hade nytta av ingreppet (33). En stor del (84 procent) av försökspatienterna fick övergående biverkningar av ingreppet. Sympatikusblockad rekommenderas därför bara vid sidan av rehabilitering vid behandlingen av CRPS-patienter som inte reagerar på övrig behandling, och man bör inte fortsätta med bedövningarna om patienten inte har klar nytta av blockaden (34).

Fysioterapi har traditionellt haft en central roll vid behandlingen av CRPS-patienter. Att inte använda extremiteten leder till att smärtan och de autonoma symtomen ökar, och man har tänkt sig att tidigt insatt fysioterapi förhindrar att CRPS-smärtan blir kronisk. I en undersökning som kartlade behandlingen av 135 CRPS-patienter lindrade fysioterapi

---

inte direkt smärtintensiteten, men patienterna valde färre ord för att beskriva smärtan i McGills smärtenkät, och extremitetens rörlighet förbättrades jämfört med kontrollgruppen (35). Med avseende på funktionsförmågan skilde sig fysioterapi, arbetsterapi och annan behandling dock inte från varandra (36). En holländsk arbetsgrupp har utvecklat ett fysioterapiprogram där belastningen progressivt ökas (pain exposure physical therapy) för patienter med CRPS. På samma gång försöker man med kognitivt-behavioristiska metoder minska smärtbeteendet och öka patienternas tillit till sin fysiska funktionsförmåga (37). Efter ett års uppföljning hade smärtan märkbart lindrats (57 procent från utgångsnivån), muskelstyrkan i CRPS-extremiteten ökats (52 procent) och patientens egen uppfattning om sitt hälsotillstånd förbättrats i denna lilla patientgrupp (20 patienter).

Stimulering av ryggmärgens bakhorn har konstaterats lindra CRPS-patienters smärta samt förbättra funktionsförmågan och livskvaliteten under flera års uppföljning (38). Den bästa nyttan av stimulationsbehandlingen hade CRPS I-patienter yngre än 40 år som fick stimulatoren installerad inom ett år efter symtomdebuten. Stimulatorerna är rätt dyra, och att installera dem kräver neurokirurgisk eller anesthesiologisk specialkunskap och uppföljning (batteribyten).

Icke-invasiv transkraniell stimulering av cortex med magnetstimulation (rTMS) har visat sig vara effektiv för att lindra smärtan hos vissa CRPS-patienter, så att smärtintensiteten efter 10 stimulationsgångar minskade med i medeltal 51 procent hos stimulationspatienterna och 25 procent hos kontrollerna (39). Det finns dock inte ännu forskningsresultat som visar hur länge den smärtlindrande inverkan av rTMS räcker, och metoden är tills vidare inte kliniskt tillgänglig i Finland.

#### Exempel

**CRPS typ I:** En ung kvinna fick ont i handen när hon ledde en hund och hunden ryckte till hårt i remmen. Radiologiskt konstaterades inget avvikande i handen och ENMG tydde inte på nervskada. Ett halvt år efter skadan var handen smärtsam, svullen och blåaktig. Patienten stödde handen med den friska handen eller använde mitella. Hon behövde hjälp i alla sysslor börjande med att klä på sig. Efter en serie stellatumblockader, långvarig och intensiv fysioterapi, medicinering med nortriptylin och pregabalin samt supportiva psykologiska

kontakter hade handens rörelsebanor efter ett halvt år nästan normaliserats och smärtan hade avtagit. Patientens syster hade ett år tidigare haft CRPS i övre extremiteten.

**CRPS typ II:** En ung mans parförhållande tog slut. Mannen drack rikligt med alkohol samt tog depressions- och sömnmediciner och låg över ett dygn i samma ställning på golvet i sin bostad. Rabdomyolys utvecklades i glutealregionen och en fasciotomi måste utföras. Fasciotomisåren slöts en vecka senare. I ENMG konstaterades höggradig ischiasskada, så att bara enstaka motoriska enheter kunde registreras i tibialis- och peroneusnerverna. I foten och vaden utvecklades intensiv smärta, svullnad och hyperestesi. Patienten kunde inte alls stöda på benet och behövde kryckor för att röra sig. Fysioterapi inleddes genast efter utskrivningen från sjukhuset, och depressionsbehandling sattes in. Ett halvt år efter skadan kunde patienten sova hela natten utan att väckas av smärtan, benet var inte mera svullet, patienten gick utan kryckor och hade börjat träna på gym. Tramadolmedicineringen sattes ut, men depressionsmedicineringen och psykiaterkontaktarna fortsattes.

#### Prognos

Det har publicerats bara några undersökningar om prognosen vid CRPS, och resultaten skiljer sig mycket från varandra. I en amerikansk retrospektiv undersökning baserad på sjukjournaluppgifter hade 74 procent av CRPS-patienterna tillfrisknat ett år efter diagnosen (2). I en holländsk undersökning, där man undersökte 102 CRPS-patienter i medeltal 5,8 år efter diagnosen, uppfyllde 64 procent av patienterna fortfarande kriterierna för CRPS (40). När patienterna själva bedömde sitt tillstånd ansåg 30 procent att de hade tillfrisknat helt, 54 procent tyckte att tillståndet var stabilt och 16 procent led av tilltagande symtom. Evidensen om tillfriskning från CRPS är svårtolkad eftersom patientmaterialet är heterogent, den diagnostiska precisionen varierar och det saknas konsensus om hur man definierar tillfrisknande (4).

#### Till slut

Det är viktigt att tänka på möjligheten av CRPS hos alla patienter som har ovanligt kraftiga smärtor efter en skada. Noggrann klinisk undersökning är nödvändig för att ställa

diagnosen CRPS. Smärtbehandlingen inleds enligt riktlinjerna för neuropatisk smärta och aktiv rehabilitering planeras för patienten. CRPS-patienterna bör redan i ett tidigt skede av symtombilden på lätta indikationer hänvisas till bedömning på en multiprofessionell smärtklinik eller fysiatrisk poliklinik.

Tarja Heiskanen  
HUCS Smärtkliniken  
PB 140  
00029 HNS  
tarja.heiskanen@hus.fi

---

## Summary

### **Complex regional pain syndrome, CRPS**

*Complex regional pain syndrome (CRPS) is a neuropathic, usually posttraumatic pain syndrome involving a limb. It may be classified as type I or II, on the basis of absence or presence of nerve injury. The main pathophysiologic mechanisms of CRPS include neurogenic inflammation, dysfunction of the autonomic nervous system, and maladaptive plasticity of the central nervous system. Pain in CRPS is treated according to pharmacological methods used in neuropathic pain (antidepressants, antiepileptics, opioids). Other methods that may be effective are intrathecal baclofen, corticosteroids, epidural clonidine, and spinal cord stimulation. Early physiotherapy to improve muscle strength and prevent contractures is mandatory.*

---

## Referenser

1. Maihofner C, Seifert F, Markovic K. Complex regional pain syndromes: new pathophysiological concepts and therapies. *European Journal of Neurology* 2010;17(5):649–660.
2. Sandroni P, Benrud-Larson LM, McClelland RL, Low PA. Complex regional pain syndrome type I: incidence and prevalence in Olmsted county, a population-based study. *Pain* 2003;103(1-2):199–207.
3. deMos M, de Bruijn AG, Huygen FJ, Dieleman JP, Stricker BH, Sturkenboom MC. The incidence of complex regional pain syndrome: a population-based study. *Pain* 2007;129(1-2):12–20.
4. Marinus J, Moseley GL, Birklein F, Baron R, Maihofner C, Kingery WS, et al. Clinical features and pathophysiology of complex regional pain syndrome. *Lancet Neurology* 2011;10(7):637–648.
5. Beerthuis A, Stronks DL, Huygen FJ, Passchier J, Klein J, Spijker AV. The association between psychological factors and the development of complex regional pain syndrome type 1 (CRPS1)—a prospective multicenter study. *European Journal of Pain*: Ejp 2011;15(9):971–975.
6. deRooij AM, de Mos M, Sturkenboom MC, Marinus J, van den Maagdenberg AM, van Hilten JJ. Familial occurrence of complex regional pain syndrome. *European Journal of Pain*: Ejp 2009;13(2):171–177.
7. deRooij AM, de Mos M, van Hilten JJ, Sturkenboom MC, Goso MF, van den Maagdenberg AM, et al. Increased risk of complex regional pain syndrome in siblings of patients?. *Journal of Pain* 2009;10(12):1250–55.
8. Bruhl S. An update on the pathophysiology of complex regional pain syndrome. *Anesthesiology* 2010;113(3):713–725.
9. Terkelsen AJ, Molgaard H, Hansen J, Finnerup NB, Kroner K, Jensen TS. Heart rate variability in complex regional pain syndrome during rest and mental and orthostatic stress. *Anesthesiology* 2012 ;116(1):133–146.
10. Schurmann M, Gradl G, Zaspel J, Kayser M, Lohr P, Andress HJ. Peripheral sympathetic function as a predictor of complex regional pain syndrome type I (CRPS I) in patients with radial fracture. *Autonomic Neuroscience-Basic & Clinical* 2000;86(1-2):127–134.
11. Eberle T, Doganci B, Kramer HH, Geber C, Fechir M, Magerl W, et al. Warm and cold complex regional pain syndromes: differences beyond skin temperature?. *Neurology* 2009;10:72(6):505–512.
12. Maihofner C, Peltz E. CRPS, the parietal cortex and neurocognitive dysfunction: an emerging triad. *Pain* 2011;152(7):1453–54.
13. Maleki J, LeBel AA, Bennett GJ, Schwartzman RJ. Patterns of spread in complex regional pain syndrome, type I (reflex sympathetic dystrophy). *Pain* 2000;88(3):259–266.
14. Robinson G, Cohen HJ, Groebel A. A case of complex regional pain syndrome with agnosia for object orientation. *Pain* 2011;152(7):1674–81.
15. Walton KD, Dubois M, Llinas RR. Abnormal thalamocortical activity in patients with Complex Regional Pain Syndrome (CRPS) type I. *Pain* 2010;(1):41–51.
16. Bruhl S, Chung OY, Burns JW. Differential effects of expressive anger regulation on chronic pain intensity in CRPS and non-CRPS limb pain patients. *Pain* 2003;104(3):647–654.
17. Harden RN, Rudin NJ, Bruhl S, Kee W, Parikh DK, Kooch J, et al. Increased systemic catecholamines in complex regional pain syndrome and relationship to psychological factors: a pilot study. *Anesthesia & Analgesia* 2004 table of contents; ;99(5):1478–85.
18. Harden RN, Bruhl S, Perez RS, Birklein F, Marinus J, Maihofner C, et al. Validation of proposed diagnostic criteria (the "Budapest Criteria") for Complex Regional Pain Syndrome. *Pain* 2010;150(2):268–274.
19. Birklein F, Riedl B, Sieweke N, Weber M, Neundorfer B. Neurological findings in complex regional pain syndromes—analysis of 145 cases. *ActaNeuroScand* 2000;101(4):262–269.
20. Oaklander AL, Rissmiller JG, Gelman LB, Zheng L, Chang Y, Gott R. Evidence of focal small-fiber axonal degeneration in complex regional pain syndrome-I (reflex sympathetic dystrophy). *Pain* 2006;120(3):235–243.
21. Wasner G, Schattschneider J, Baron R. Skin temperature side differences—a diagnostic tool for CRPS?. *Pain* 2002;98(1-2):19–26.
22. vanHilten JJ, van de Beek WJ, Vein AA, van Dijk JG, Middekoop HA. Clinical aspects of multifocal or generalized tonic dystonia in reflex sympathetic dystrophy. *Neurology* 2001;56(12):1762–65.
23. Attal N, Cruccu G, Haanpaa M, Hansson P, Jensen TS, Nurmikko T, et al. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. *European Journal of Neurology* 2006;13(11):1153–69.
24. van de Vusse AC, Stomp-van den Berg SG, Kessels AH, Weber WE. Randomised controlled trial of gabapentin in Complex Regional Pain Syndrome type I [ISRCTN84121379]. *BMC Neurology* 2004;4:13.

- 
25. Harden RN. Pharmacotherapy of complex regional pain syndrome. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation* 2005;84(3 Suppl):S17–28.
  26. Gustin SM, Schwarz A, Birbaumer N, Sines N, Schmidt AC, Veit R, et al. NMDA-receptor antagonist and morphine decrease CRPS-pain and cerebral pain representation. *Pain* 2010;(1):69–76.
  27. Schwartzman RJ, Alexander GM, Grothusen JR, Paylor T, Reichenberger E, Perreault M. Outpatient intravenous ketamine for the treatment of complex regional pain syndrome: a double-blind placebo controlled study. *Pain* 2009;147(1-3):107–115.
  28. Finch PM, Knudsen L, Drummond PD. Reduction of allodynia in patients with complex regional pain syndrome: A double-blind placebo-controlled trial of topical ketamine. *Pain* 2009;146(1-2):18–25.
  29. Fischer SG, Zuurmond WW, Birklein F, Loer SA, Perez RS. Anti-inflammatory treatment of Complex Regional Pain Syndrome. *Pain* 2010;151(2):251–256.
  30. Goebel A, Baranowski A, Maurer K, Ghiai A, McCabe C, Ambler G. Intravenous immunoglobulin treatment of the complex regional pain syndrome: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2010;152(3):152–158.
  31. Tran de QH, Duong S, Bertini P, Finlayson RJ. Treatment of complex regional pain syndrome: a review of the evidence. *Canadian Journal of Anaesthesia* 2010;57(2):149–166.
  32. van der Plas AA, Marinus J, Eldabe S, Buchser E, van Hilten JJ. The lack of efficacy of different infusion rates of intrathecal baclofen in complex regional pain syndrome: a randomized, double-blind, crossover study. *Pain Medicine* 2011;12(3):459–465.
  33. vanEijs F, Geurts J, van Kleef M, Faber CG, Perez RS, Kessels AG, et al. Predictors of pain relieving response to sympathetic blockade in complex regional pain syndrome type 1. *Anesthesiology* 2012;116(1):113–121.
  34. Sethna NF, Berde CB. Sympathetic nerve blocks, pragmatic trials, and responder analysis. *Anesthesiology* 2012;116(1):12–14.
  35. Oerlemans HM, Oostendorp RA, de Boo T, Goris RJ. Pain and reduced mobility in complex regional pain syndrome I: outcome of a prospective randomised controlled clinical trial of adjuvant physical therapy versus occupational therapy. *Pain* 1999;83(1):77–83.
  36. Oerlemans HM, Goris JA, de Boo T, Oostendorp RA. Do physical therapy and occupational therapy reduce the impairment percentage in reflex sympathetic dystrophy?. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation* 1999;78(6):533–539.
  37. van de Meent H, Oerlemans M, Bruggeman A, Klomp F, van Dongen R, Oostendorp R, et al. Safety of „pain exposure“ physical therapy in patients with complex regional pain syndrome type 1. *Pain* 2011;152(6):1431–38.
  38. Kumar K, Rizvi S, Bnurs SB. Spinal cord stimulation is effective in management of complex regional pain syndrome I: fact or fiction. *Neurosurgery* 2011 discussion 5578–80;69(3):566–578.
  39. Picarelli H, Teixeira MJ, de Andrade DC, Myczkowski ML, Luvisotto TB, Yeng LT, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation is efficacious as an add-on to pharmacological therapy in complex regional pain syndrome (CRPS) type I. *Journal of Pain* 2010;11(11):1203–10.
  40. deMos M, Huygen FJ, van der Hoeven-Borgman M, Dieleman JP, ChStricker BH, Sturkenboom MC. Outcome of the complex regional pain syndrome. *Clin J Pain* 2009;25(7):590–597.