

KOMPLEKSNI REGIONALNI BOLEČINSKI SINDROM *CLINICAL GUIDELINES FOR REHABILITATION OF PATIENTS WITH COMPLEX REGIONAL PAIN SYNDROME TYPE II*

asist. Helena Jamnik, dr. med.

Univerzitetni rehabilitacijski inštitut Republike Slovenije – Soča, Ljubljana

Povzetek

Obravnava oseb s kompleksnim regionalnim bolečinskim sindromom je prednostno usmerjena v rehabilitacijo in funkcionalno obnovo. Biomedicinski ukrepi imajo predvsem vlogo lajšati vstop v rehabilitacijo in omogočati napredovanje skozi program rehabilitacije. Veliko bolnikov se odzove že na začetne standardne ukrepe (edukacija, fizioterapija), kar kaže na pomen zgodnjega odkrivanja in takojšnjega terapevtskega ukrepanja. Če z začetnimi standardnimi ukrepi ni zadostnega odziva, je treba poseči po invazivnejših postopkih ali intenzivnejšem zdravljenju z zdravili in izpeljati psihološko oceno v kombinaciji z izvajanjem izbranih psihoterapevtskih intervencij. Kompleksnejše obravnave je najbolje izvajati v okviru interdisciplinarne rehabilitacije oseb s kronično bolečino.

Ključne besede:

kompleksni regionalni bolečinski sindrom, rehabilitacija, smernice

Summary

Treatment of patients with complex regional pain syndrome is focused primarily on rehabilitation and functional restoration. The role of biomedical procedures is in helping patients start and progress through the rehabilitation program. Many patients respond favourably to the initial standard procedures (education, physiotherapy), which indicates the importance of early detection and immediate therapeutic intervention. In case of failure of the initial standard procedures, invasive procedures or more intensive pharmacological treatment is necessary. In such cases psychological evaluation in combination with the implementation of selected psychotherapeutic interventions should be considered. Complex treatment is therefore best carried out in the framework of the interdisciplinary rehabilitation of persons with chronic pain.

Key words:

complex regional pain syndrome, rehabilitation, guidelines

UVOD

V medicini ni veliko bolezenskih stanj, pri katerih bi se srečevali s toliko nejasnosti na področju etiopatogeneze, diagnostičnih kriterijev in dokazano učinkovitih postopkov zdravljenja, kot je to v primeru kompleksnega regionalnega bolečinskega sindroma. Trenutno veljavni diagnostični kriteriji so bili prvič objavljeni leta 2007 (1) in od leta 2012 jih priznava tudi svetovno združenje za zdravljenje bolečine (IASP). Velja delitev na dve obliki: kompleksni regionalni bolečinski sindrom tip 1, ki je povezan z anamnezo poškodbe, ter kompleksni regionalni bolečinski sindrom tip 2, ki je povezan z obstojem klinično zaznavne okvare

periferne živčevja. Za klinično sliko kompleksnega regionalnega bolečinskega sindroma je značilno, da pacienti poročajo o močni spontani bolečini v udu (zgornji ali spodnji ud), pridružene pa so še različne kombinacije spremljajočih senzornih, vazomotornih, sudomotornih in motoričnih simptomov ter znakov. Etiopatogeneza je nejasna, najverjetneje pa gre za kombinacijo vnetnega dogajanja s periferno in centralno senzibilizacijo (2). Bolečina lahko kaže naravo vnetne ali nevropatske bolečine, zaradi česar se med ukrepi zdravljenja z zdravili pojavljajo tako zdravila, ki vplivajo na vnetje (kortikosteroidi), kot tista, ki vplivajo predvsem na nevropatsko bolečino, na primer gabapentin (3, 4). Dokazov o učinkovitosti različnih terapevtskih ukrepov ni prav veliko, pri čemer moramo upoštevati, da so se v zadnjih letih vseskozi spreminjali tudi diagnostični kriteriji.

E-naslov za dopisovanje/E-mail for correspondence (HJ):
helena.jamnik@ir-rs.si

Prispevek podaja pregled možnih terapevtsko-rehabilitacijskih ukrepov (zdravljenje z zdravili, interventne metode zdravljenja, fizioterapija, delovna terapija, psihološke intervencije in ne nazadnje interdisciplinarne oblike rehabilitacije), razpoložljivih dokazov o njihovi učinkovitosti ter predlog kliničnih smernic, ki poleg moči dokazov upoštevajo tudi mnenja strokovnjakov.

ZDRAVLJENJE Z ZDRAVILI IN TOPIČNIMI SREDSTVI

Načela uporabe analgetikov pri zdravljenju kompleksnega regionalnega bolečinskega sindroma sledijo stopenjski analgeziji in težijo k časovno omejeni uporabi s ciljem podpreti rehabilitacijske in v obnavljanje funkcijskega stanja usmerjene ukrepe. Uporaba nesteroidnih antirevmatikov je razširjena, dokazi o njihovi učinkovitosti za zdravljenje kompleksnega regionalnega bolečinskega sindroma so si nasprotujoči (5). Pri bolnikih z močno izraženo alodinijo so manj učinkoviti (6). Ni dokazov o učinkovitosti paracetamola (7), močni opioidi pa niso priporočljivi (5, 8).

Uporaba dopolnilnih zdravil za obvladovanje nevropatske bolečine, vnetnega dogajanja in povečane osteoklastične aktivnosti, za odstranjevanje prostih radikalov ali obvladovanje motoričnih simptomov in znakov (distonija, mišični spazmi) je v klinični praksi razširjena, žal pa so dokazi o učinkovitosti teh ukrepov pomanjkljivi predvsem zaradi pomanjkanja dovolj kakovostnih raziskav (5). Iz raziskav lahko ugotovimo, da so nekateri ukrepi učinkovitejši v zgodnejši fazi razvoja kompleksnega regionalnega bolečinskega sindroma (do 6 mesecev), nekateri pa so primernejši za zdravljenje kronične oblike (5). Ni jasnih razmejitev učinkovitosti uporabe zdravil za kompleksni regionalni bolečinski sindrom tipa 1 ali tipa 2.

Nekaj dokazov je o učinkovitosti gabapentina v odmerkih od 600 do 1800 mg na dan v prvih osmih tednih, dokazov o učinkovitosti drugih antikonvulzivov pa ni (5). Žal ni raziskav o učinkovitosti antidepresivov, kljub temu pa nekatere smernice priporočajo uporabo tricikličnih antidepresivov, kot je amitriptilin (5). V primeru bolj izraženih vnetnih simptomov in znakov je priporočljiva uporaba odstranjevalcev prostih radikalov – 50-odstotne kreme DMSO (dimetilsulfoksid) (9). Učinkovitost bifosfonatov je potrjena v treh s placebom kontroliranih kliničnih raziskavah, predvsem v primerih z več vnetnimi znaki v zgodnejši fazi in s pozitivnimi najdbami rentgenskih preiskav ali scintigrafije skeleta (10). Intravenske infuzije nizkih koncentracij ketamina so lahko učinkovite v primeru kronične oblike kompleksnega regionalnega bolečinskega sindroma (10). Za obvladovanje motoričnih simptomov in znakov kompleksnega regionalnega bolečinskega sindroma se uporabljajo mišični relaksanti, botulin toksin in baklofen intratekalno (ta spada med interventne metode zdravljenja), ki pa niso dokazano učinkoviti oziroma so

dokazi nezadostni (10). Več raziskav je potrdilo učinkovitost kortikosteroidov v zgodnji fazi kompleksnega regionalnega bolečinskega sindroma z več vnetnimi znaki, manj je znanega o odmerkih in trajanju zdravljenja (8). Dodajanje višjih odmerkov vitamina C po poškodbi je dokazano učinkovito za preventivo razvoja kompleksnega regionalnega bolečinskega sindroma tipa 1 po zlomu koželjnice na značilnem mestu (5, 8, 10).

INTERVENTNE METODE ZDRAVLJENJA

Uporaba interventnih metod zdravljenja je namenjena predvsem podpori vključevanja v rehabilitacijske programe, še posebej takrat, ko je bolečina težko obvladljiva z manj invazivnimi ukrepi. Zaradi številnih metod vprašljive učinkovitosti, ki se v literaturi sicer pojavljajo, so v prispevku omenjene le tiste, za katere so dokazi o učinkovitosti ali jih priporočajo tudi tuje klinične smernice.

Blokade simpatičnega živčevja z lokalnim anestetikom priporoča več smernic predvsem v primerih, ki se kažejo z znaki vazokonstrikcije (5, 8), vendar rutinska aplikacija ni priporočljiva. Med minimalno invazivne metode spadajo še blokade perifernih živcev in intravenska regionalna analgezija z različnimi učinkovinami, ki so kljub šibkim dokazom vključene v smernice zdravljenja (8).

Invazivnejše interventne metode (nevrostimulacija, simpatetomija, intratekalno zdravljenje) so glede na sedanje smernice rezervirane za neodzivne primere, večinoma v kronični fazi (po šestih mesecih). Glede na dokazano dolgoročno učinkovitost stimulacije zadnjih stebričkov hrbtenjače pri bolnikih s kompleksnim regionalnim bolečinskim sindromom (11) se pojavljajo predlogi uporabe te metode v zgodnejših fazah bolezni (12).

V zadnjih letih se potrjuje učinkovitost uporabe repetitivne transkranijske magnetne stimulacije kot adjuvantne metode zdravljenja ob bok zdravljenju z zdravili in rehabilitacijskim ukrepom (8, 13, 14).

FIZIOTERAPIJA

Fizioterapevtski ukrepi spadajo po vseh smernicah v standardno obravnavo bolnikov s kompleksnim regionalnim bolečinskim sindromom in bi morali biti uvedeni, kolikor hitro je le mogoče (5, 8, 10). Manj je znano, katere komponente fizioterapevtske obravnave so bolj učinkovite (5). Največ dokazov je zbranih o učinkovitosti terapije z zrcali in »graded motor imagery« (15, 16). Ti pristopi temeljijo na predpostavkah centralne reorganizacije živčevja in maladaptivnih nevroplastičnih sprememb, ki jih ugotavljajo pri bolnikih s kompleksnim regionalnim bolečinskim sindromom in dokazano vplivajo tako na bolečino kot tudi na funkcijo. Predstavljajo najnižjo mogočo stopnjo gibanja

na ravni aktivacije premotorične in primarne motorične možganske skorje. Terapija z zrcali naj bi bila učinkovitejša v zgodnejših fazah razvoja kompleksnega regionalnega bolečinskega sindroma, »graded motor imagery« pa tudi v primerih kronične oblike kompleksnega regionalnega bolečinskega sindroma (8).

Glavne naloge fizioterapevta med obravnavo bolnika s kompleksnim regionalnim bolečinskim sindromom so povečati obseg gibanja, voditi program stopnjevanja vadbe za krepitev moči in vzdržljivosti ter izvajati trening hoje, ravnotežja in koordinacije (8). Pacienta uči iskanja »zlate sredine« aktivnosti in obremenitev ter spodbuja k vztrajanju v rehabilitacijskem procesu. V kontekstu interdisciplinarne rehabilitacije pomagajo ukrepi, kot so površinske tehnike desenzibilizacije in tehnike za zmanjšanje edema, ki v monomodalni obliki ali zgolj multimodalni obliki fizioterapije niso tako učinkoviti (8). Pasivni ukrepi namreč (npr. magnetoterapija ali limfna drenaža) niso dokazano učinkoviti (17, 18). Za učinkovitost TENS-a so omejeni dokazi (19).

V zadnjih letih se množijo dokazi o učinkovitosti stopnjevanje izpostavitvene terapije predvsem pri pacientih v kronični fazi kompleksnega regionalnega bolečinskega sindroma (20), ki temelji na modelu strahu pred bolečino oziroma gibanjem ter na izogibanju aktivnostim, ki ojačujejo občutke bolečine. Bolniki s kompleksnim regionalnim bolečinskim sindromom sčasoma razvijejo tako imenovano naučeno neuporabo uda, kar lahko samo po sebi povečuje bolečino in vodi v slabo funkcijsko stanje. Terapevtski program je sestavljen iz stopnjevanega programa telesnih vaj in aktivnosti, ki se jim pacient zaradi neustreznih prepričanj o bolečini in katastrofičnega doživljanja bolečine izogiba.

DELOVNA TERAPIJA

Vloga delovnega terapevta v procesu funkcionalne obnove in rehabilitacije je zelo pomembna predvsem pri vodenju zahtevnejših in na terapevtske ukrepe slabše odzivnih primerov pacientov s kompleksnim regionalnim bolečinskim sindromom. V procesu interdisciplinarne rehabilitacije (glej spodaj) tesno sodeluje s fizioterapevtom, s katerim usklajeno stopnjujeta rehabilitacijsko obravnavo glede na pacientove odzive in napredovanje skozi rehabilitacijski program. Sodelovati mora tudi z zdravstvenimi delavci, ki vodijo proces vračanja v delovno okolje (8). Pacienta podpira na področju osamosvajanja v aktivnostih vsakdanjega življenja, rekreacije in ne nazadnje tudi na področju poklicnega življenja.

Med specifične ukrepe spadajo nekateri, ki so že omenjeni med nalogami fizioterapevta (terapija z zrcali, »graded motor imagery«, površinska desenzibilizacija). Fizioterapevt in delovni terapevt si lahko naloge v procesu stopnjevanje aktivacije delita.

PSIHOLOŠKE INTERVENCIJE

V literaturi skorajda ni raziskav, ki bi utemeljevale učinkovitost psiholoških intervencij pri bolnikih s kompleksnim regionalnim bolečinskim sindromom (5, 8, 10). Kar precej teoretičnih predpostavk je, ki razlagajo možen vpliv psiholoških dejavnikov na razvoj bolečinske motnje, še posebej pa na njeno vzdrževanje (21, 22, 23). Pod vplivom občutkov bolečine naučena neuporaba udov lahko vpliva na akumulacijo kateholaminov, pronociceptivnih neuropeptidov in proinflammatoryh citokinov, kar med drugim vpliva na vzdrževanje simptomov in znakov kompleksnega regionalnega bolečinskega sindroma (24, 25, 26). Ta dejstva podpirajo obravnavanje stresa, negativnega čustvovanja in katastrofičnega doživljanja bolečine v klinični praksi. Učinkovitost stopnjevanje izpostavitvene terapije (glej zgoraj) je že podprta z dokazi, teoretične razlage te terapije pa spadajo na področje psiholoških funkcij (model strahu pred bolečino oziroma gibanjem in izogibanje aktivnostim, ki ojačujejo občutke bolečine).

Najnovejše klinične smernice za obravnavo bolnikov s kompleksnim regionalnim bolečinskim sindromom priporočajo vključitev psiholoških intervencij. Čeprav se večina pacientov ugodno odzove na preprostejši začetni ukrepi, ki vključujejo predvsem ukrepe fizioterapije, priporočajo v zgodnjih fazah razvoja sindroma ukrepe edukacije in motivacije pacientov za preprečevanje razvoja naučene neuporabe udov (8). V primeru neodzivanja na začetne preprostejši ukrepe je priporočljiva poglobljena psihološka ocena, ki vključuje ugotavljanje pridruženih anksiozno-depresivnih stanj, opredeljevanje trenutnih življenjskih stresorjev, opredeljevanje miselnih, vedenjskih in čustvenih odzivov na bolečino in odzivanje pomembnih drugih (8). Na podlagi psihološke ocene pa je smiselna uporaba relaksacijskih tehnik, vedenjsko-kognitivnega urjenja ali družinske terapije, podoba kot to velja tudi v primeru drugih kroničnih bolečinskih sindromov.

INTERDISCIPLINARNA REHABILITACIJSKA OBRAVNAVA

Interdisciplinarna rehabilitacija omogoča okolje varnega stopnjevanja aktivnosti, v katerem je mogoče obvladovati različne ovire, ki jih sicer skozi druge oblike obravnave (obravnavo v okviru ene medicinske discipline ali specialnosti) ni mogoče. Gre za timsko strnjeno obravnavo zdravnika, psihologa, fizioterapevta, delovnega terapevta in socialnega delavca, ki povezano, s postavljanjem enotnih ciljev, pacienta vodijo skozi proces rehabilitacije. Glavni cilj interdisciplinarne rehabilitacije oseb s kronično bolečino je funkcionalna obnova, ki jo v primeru kompleksnega regionalnega bolečinskega sindroma dosežemo stopenjsko skozi algoritem obravnave, ki je predstavljen v odstavku kliničnih smernic (glej spodaj). To ne pomeni, da je v vsakem primeru interdisciplinarna obravnav potrebna že od samega začetka,

gotovo pa v primeru, ko se bolnik ne odziva na standardne postopke (zdravljenje z zdravili v kombinaciji s fizioterapijo in minimalno invazivnimi postopki), v razumno dolgem času.

Neposrednih dokazov, da je interdisciplinarna rehabilitacija učinkovita za paciente s kompleksnim regionalnim bolečinskim sindromom, trenutno ni na voljo, ker takih raziskav v literaturi preprosto ni (5, 8, 10). Tuje klinične smernice utemeljujejo ukrepe interdisciplinarne rehabilitacije za osebe s kompleksnim regionalnim bolečinskim sindromom na podlagi njene siceršnje učinkovitosti za osebe s kronično bolečino (8, 27). Interdisciplinarna rehabilitacija je pravzaprav le strnjeno in povezano izvajanje posameznih ukrepov s področja fizioterapije in delovne terapije, za katere je dokazana učinkovitost v kombinaciji s psihološkimi intervencijami. Klinične izkušnje številnih strokovnjakov potrjujejo, da je to racionalen pristop tudi za bolnike s kompleksnim regionalnim bolečinskim sindromom, ko gre za bolj zapleten potek bolezni (7, 28, 29).

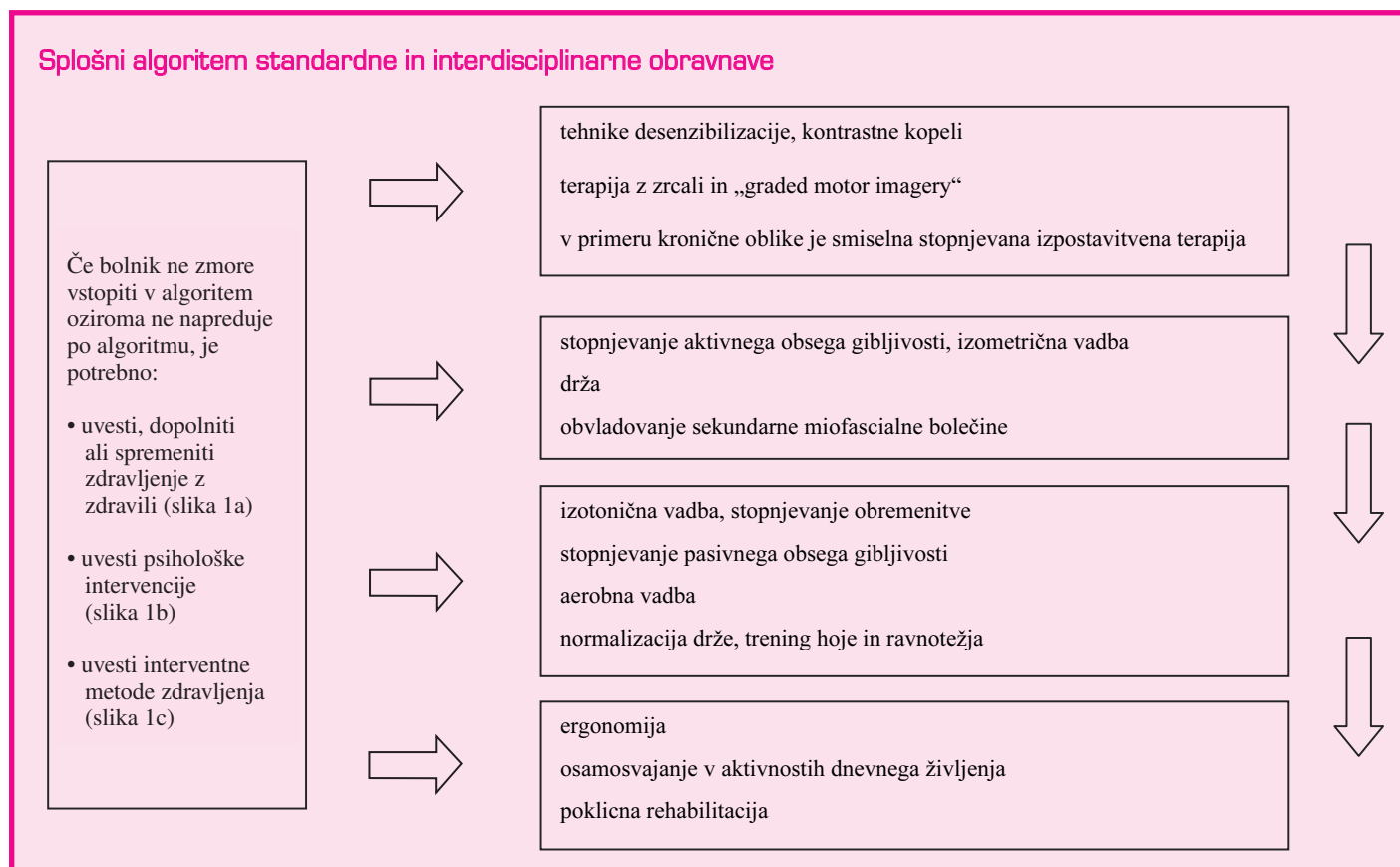
KLINIČNE SMERNICE

Predlog kliničnih smernic – algoritma obravnave bolnikov s kompleksnim regionalnim bolečinskim sindromom je bil pripravljen na podlagi tujih kliničnih smernic (7, 8, 28, 29),

ki temeljijo na funkcionalni obnovi kot primarnem cilju, stopenjski analgeziji za obvladovanje bolečine in v podporo rehabilitacijskim ukrepom, na prehajanju od minimalnih k bolj invazivnim metodam za obvladovanje bolečine in spremljajočih pojavov (vazomotorni in sudomotorni simptomi in znaki, motorični simptomi in znaki) ter vključevanju psiholoških intervencij (slika 1). Algoritem predpostavlja v primeru terapevtskega neuspeha enostavnejših začetnih standardnih postopkov (zdravljenje z zdravili v kombinaciji s fizioterapijo in minimalno invazivnimi postopki) prehod v interdisciplinarno rehabilitacijo. Taki pogoji zdravstvene oskrbe v Sloveniji niso vselej mogoči, zaradi česar se v primeru odpovedi enostavnejših začetnih standardnih postopkov svetuje vsaj dopolnitev teh z intervencijami kliničnega psihologa. Trenutno so v Sloveniji slabo dostopne ali nedostopne tudi nekatere interventne metode zdravljenja (draženje zadnjih stebričkov hrbtenjače, repetitivna transkranična magnetna stimulacija), za katere so v literaturi močni dokazi o učinkovitosti.

ZAKLJUČEK

Kompleksni regionalni bolečinski sindrom je bolezensko stanje nejasne etiopatogeneze s heterogeno klinično sliko. V literaturi je opisanih veliko oblik zdravljenja in rehabilitacije, premalo pa je podatkov o njihovi učinkovitosti. V



Slika 1: Algoritem obravnave oseb s kompleksnim regionalnim bolečinskim sindromom, povzet po predlogih tujih kliničnih smernic (7, 8, 28,29)

- blaga do srednje močna bolečina: nesteroidni antirevmatiki, šibki opiodi in/ali interventne manj invazivne metode [glej sliko 1b]
- močna bolečina: močni opiodi izjemoma, interventne metode zdravljenja [glej sliko 1b]
- vnetni znaki, oteklina: kortikosteroidi v zgodnji fazi, nesteroidni antirevmatiki za kronično obliko
- depresija, anksioznost, nespečnost: antidepresivi z analgetičnim učinkom, sedativni antidepresivi, psihoterapija [glej sliko 1c]
- močno izražena alodinija, hiperalgezija: antikonvulzivi, amitriptilin, antagonisti NMDA receptorjev (za kronično obliko)
- močna osteopenija, imobilizacija in trofične spremembe (ugotovljeno z rentgenom ali scintigrafijo skeleta): kalcitonin ali bifosfonati
- močno izražene vazomotorne spremembe: blokatorji kalcijevih kanalov (nifedipin), interventne metode [glej sliko 1b]

Slika 1a: Zdravljenje z zdravili

- Edukacija pacienta in njegovih bližnjih: laična razlaga patofiziologije in možnih psihofizioloških interakcij, pomen reaktivacije, mehanizmi naučene neuporabe uda zaradi bolečine, ukrepi samopomoči
- V primeru kronične oblike KRBS ali če bolnik ne napreduje po uvedbi standardnih postopkov:
 1. Poglobljena psihološka ocena: anksiozno depresivna stanja, postravmatska stresna motnja, opredeljevanje trenutnih življenjskih stresorjev, opredeljevanje miselnih, vedenjskih in čustvenih odzivov na bolečino in odzivanje pomebnih drugih
 2. Psihološke intervencije: učenje relaksacijskih tehnik, prestrukturiranje neustreznih prepričanj glede bolečine, obvladovanje katastrofičnega doživljanja bolečine, korigiranje miselnih procesov povezanih s strahom pred gibanjem, stopnjevana izpostavitvena terapija za obvladovanje strahu/averzije do bolečine, družinska terapija za obvladovanje medosebnih odnosov, ki ovirajo reaktivacijo.
 3. Psihološke intervencije v primeru ugotovljenih pomebnih življenjskih stresorjev ali anksiozno depresivnih stanj: vedenjsko kognitivno urjenje.

Slika 1b: Psihološke intervencije

- minimalno invazivne metode: simpatični bloki (močno izražene vazomotorne spremembe), blok perifernih živcev, i. v. regionalna anestezija
- invazivnejše metode zdravljenja za slabo obvladano bolečino: draženje zadnjih stebričkov hrbtenjače, blokada brahialnega pleteža, stimulacija perifernih živcev, intratekalno zdravljenje z zdravili (baklofen, opiodi, klonidin) za kronično obliko KRBS
- kirurške metode: simpatektomija, stimulacija globokih možganskih jeder
- manj uveljavljene interventne metode: repetitivna transkranijska stimulacija

Slika 1c: Interventne metode zdravljenja

zadnjih letih prevladujejo klinične smernice, ki temeljijo na rehabilitaciji in funkcionalni obnovi, na stopenjski analgeziji, uporabi dopolnilnih zdravil za obvladovanje posebnih kliničnih oblik ter možnosti vključevanja invazivnejših metod zdravljenja.

Za uspeh zdravljenja sta bistveni takojšnje odkrivanje in pravočasno terapevtsko ukrepanje.

Literatura/References:

1. Harden RN, Bruehl S, Stanton-Hicks M, Wilson PR. Proposed new diagnostic criteria for complex regional pain syndrome. *Pain Med* 2007; 8: 326–31.
2. Janig W, Baron R. Complex regional pain syndrome is a disease of the central nervous system. *Clin Auton Res* 2002; 12: 150–64.
3. Christensen K, Jensen EM, Noer I. The reflex dystrophy syndrome response to treatment with systemic corticosteroids. *Acta Chir Scand* 1982; 148: 653–5.
4. van de Vusse AC, Stomp-van den Berg SG, Kessels AH, Weber WE. Randomised controlled trial of gabapentin in Complex Regional Pain Syndrome type 1. *BMC Neurol* 2004; 4: 13.
5. Perez RS, Zollinger PE, Dijkstra PU, Thomassen-Hilgersom IL, Zuurmond WW, Rosenbrand KCJ, et al. Evidence based guidelines for complex regional pain syndrome type 1. *BMC Neurol* 2010; 10: 20.
6. Namaka M, Gramlich CR, Ruhlen D, Melanson M, Sutton I, Major J. A treatment algorithm for neuropathic pain. *Clin Ther* 2004; 26: 951–79.
7. Stanton-Hicks M, Baron R, Boas R, Gordh T, Harden

- N, Hendler N, et al. Complex regional pain syndromes: guidelines for therapy. *Clin J Pain* 1998; 14: 155–66.
8. Harden RN, Oaklander AL, Burton AW, Perez RSGM, Richardson K, Swan M, et al. Complex regional pain syndrome: practical diagnostic and treatment guidelines, 4th edition. *Pain Med* 2013; 14:180–229.
 9. Perez RS, Zuurmond WW, Bezemer PD, Kuik DJ, van Loenen AC, de Lange JJ, et al. The treatment of complex regional pain syndrome type I with free radical scavengers: a randomized controlled study. *Pain* 2003; 102: 297–307.
 10. Cossins L, Okell RW, Cameron H, Simpson B, Poole HM, Goebel A. The treatment of complex regional pain syndrome in adults: A systematic review of randomized controlled trials published from June 2000 to February 2012. *European Journal of Pain* 2013; 17:158–73.
 11. Kemler MA, De Vet HC, Barendse GA, Van Den Wildenberg FA, Van Kleef M. The effect of spinal cord stimulation in patients with chronic reflex sympathetic dystrophy: two years' follow-up of the randomized controlled trial. *Ann Neurol* 2004; 55: 13–8.
 12. Poree L, Krames E, Pope J, Deer TR, Levy R, Shultz L. Spinal cord stimulation as treatment for complex regional pain syndrome should be considered earlier than last resort therapy. *Neuromodulation* 2013; 16: 125–41.
 13. Pleger B, Janssen F, Schwenkreis P, Völker B, Maier C, Tegenthoff M. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex attenuates pain perception in complex regional pain syndrome type 1. *Neurosci Lett* 2004; 356: 87–90.
 14. Picarelli H, Teixeira MJ, de Andrade DC, Myczkowski ML, Luvisott 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 1. *J Pain* 2010; 11: 1203–10.
 15. McCabe CS, Haigh RC, Ring EF, Halligan PW, Wall PD, Blake DR. A controlled pilot study of the utility of mirror visual feedback in the treatment of complex regional pain syndrome (type 1). *Rheumatology (Oxford)* 2003; 42: 97–101.
 16. Moseley GL. Graded motor imagery is effective for long-standing complex regional pain syndrome: a randomised controlled trial. *Pain* 2004; 108: 192–8.
 17. Durmus A, Cakmak A, Disci R, Muslumanoglu L. The efficiency of electromagnetic fields treatment in complex regional pain syndrome type 1. *Disabil Rehabil* 2004; 26: 537–45.
 18. Duman I, Ozdemir A, Tan AK, Dincer K. The efficacy of manual lymphatic drainage therapy in the management of limb edema secondary to reflex sympathetic dystrophy. *Rheumatol Int* 2009; 29: 759–63.
 19. Kesler RW, Saulsbury FT, Miller LT, Rowlingson JC. Reflex sympathetic dystrophy in children: treatment with transcutaneous electric nerve stimulation. *Pediatrics* 1988; 82: 728–32.
 20. de Jong JR, Vlaeyen JW, Onghena P, Cuypers C, den Hollander M, Ruijgrok J. Reduction of pain-related fear in complex regional pain syndrome type I: the application of graded exposure in vivo. *Pain* 2005; 116: 264–75.
 21. Bruehl S. An update on the pathophysiology of complex regional pain syndrome. *Anesthesiology* 2010; 113: 713–25.
 22. Edwards RR, Kronfli T, Haythornthwaite JA, Smith MT, McGuire L, Page GG. Association of catastrophizing with interleukin-6 responses to acute pain. *Pain* 2008; 140: 135–44.
 23. Kaufmann I, Eisner C, Richter P, Hugel V, Beyer A, Chouker A, et al. Lymphocyte subsets and the role of TH1/TH2 balance in stressed chronic pain patients. *Neuroimmunomodulation* 2007; 14: 272–80.
 24. Drummond PD, Finch PM, Skipworth S, Blockey P. Pain increases during sympathetic arousal in patients with complex regional pain syndrome. *Neurology* 2001; 57: 1296–303.
 25. Weber M, Birklein F, Neundorfer B, Schmelz M. Facilitated neurogenic inflammation in complex regional pain syndrome. *Pain* 2001; 91: 251–7.
 26. Bruehl S. Do psychological factors play a role in the onset and maintenance of CRPS? In: Harden RN, Baron R, Janig W, eds. *Complex regional pain syndrome*. Seattle: IASP Press; 2001. p. 279–90.
 27. 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: 235–43.
 28. Harden RN. The rationale for integrated functional restoration. In: Wilson PR, Stanton-Hicks M, Harden RN, eds. *CRPS: current diagnosis and therapy*. Seattle: IASP Press; 2005. p. 163–71.
 29. Stanton-Hicks MD, Burton AW, Bruehl SP, Carr DB, Harden RN, Hassenbusch SJ, et al. An updated interdisciplinary clinical pathway for CRPS: report of an expert panel. *Pain Pract* 2002; 2: 1–16.