

ONDERZOEK

Incidentie en beloop van het complex regionaal pijnsyndroom type 1*

Annemerle Beerthuizen, Frank J.P.M. Huygen en Adriaan Van 't Spijker

- DOEL** Het beschrijven van de incidentie en het beloop van symptomen van het complex regionaal pijnsyndroom type 1 (CRPS1) bij patiënten met een enkelvoudige fractuur van de pols, hand, voet of enkel.
- OPZET** Multicentrisch, prospectief cohortonderzoek.
- METHODE** We includeerden 596 patiënten met een enkelvoudige fractuur van de pols, hand, voet of enkel uit 3 Rotterdamse ziekenhuizen. Aan patiënten werd gevraagd vragenlijsten in te vullen met betrekking tot demografische en medische parameters op 4 tijdstippen gedurende 1 jaar.
- RESULTATEN EN CONCLUSIE** Van de deelnemers aan dit cohort ontwikkelde 48,5% CRPS1 volgens de criteria van de International Association for the Study of Pain (IASP), 21,3% volgens de criteria van Veldman en 7,0% wanneer de criteria van Harden en Bruehl werden gehanteerd. Patiënten met CRPS1 hadden significant vaker een intra-articulaire fractuur, een dislocatie van de fractuur, reumatoïde artritis of musculoskeletale aandoeningen zoals rugpijn en artrose dan patiënten met een fractuur die geen CRPS1 ontwikkelden. Verder was 12 maanden na het initiële trauma geen enkele patiënt met CRPS1 klachtenvrij. Risicofactoren voor het ontwikkelen van CRPS1 waren een enkelfractuur, een gedislloceerde fractuur en een intra-articulaire fractuur.

Het complex regionaal pijnsyndroom type 1 (CRPS1) ontstaat na een trauma, zoals bij een fractuur, of na een chirurgische ingreep. Symptomen van CRPS1 zijn continue pijn en sensorische, vasomotorische, sudomotorische (toegenomen zweetsecretie), motorische en trofische stoornissen. CRPS1 is een invaliderende ziekte. Er is geen gouden standaard om de aandoening vast te stellen; er bestaan verschillende sets van diagnostische criteria die slechts gedeeltelijke overlap vertonen. Hierdoor laten de studies naar CRPS1 soms zeer verschillende resultaten zien en deze zijn daardoor lastig te interpreteren. Prospectieve studies naar de incidentie van CRPS1 zijn schaars. Vaak hebben deze studies weinig deelnemers,¹⁻⁶ zijn patiënten slechts in 1 centrum geworven, is slechts een aantal specifieke fracturen onderzocht,¹⁻¹³ wordt in het artikel niet duidelijk aangegeven welke diagnostische criteria zijn toegepast of hanteert men zelf opgestelde diagnostische criteria,^{4,6,14} of worden patiënten niet gevolgd in de tijd.^{3-5,13,14} Dit heeft tot gevolg dat de incidentiecijfers van CRPS1 met 0,9-51% sterk uiteenlopen. Demografische en medische parameters spelen mogelijk een rol bij het ontstaan van CRPS1. Het blijkt dat patiënten met een fractuur in een bovenste extremiteit een grotere kans hebben om CRPS1 te ontwikkelen en dat CRPS1 vaker bij vrouwen dan bij mannen voorkomt.¹⁵⁻¹⁹ Er is in de literatuur geen consensus over de relatie tussen het type fractuur en de kans op het ontwikkelen van CRPS1. Ook de leeftijd waarop CRPS1 wordt vastgesteld, verschilt met 37-65 jaar sterk in de studiepopulaties.¹⁸⁻²²

**Dit onderzoek werd eerder gepubliceerd in Pain (2012;153:1187-92) met als titel 'Demographic and medical parameters in the development of complex regional pain syndrome type 1 (CRPS1): prospective study on 596 patients with a fracture'.
Afdrukt met toestemming.*

Erasmus MC, Rotterdam.

Afd. Medische Psychologie & Psychotherapie:

dr. A. Beerthuizen, senior onderzoeker;

dr. A. Van 't Spijker, senior onderzoeker.

Afd. Anesthesiologie,

Centrum voor Pijn geneeskunde:

prof.dr. F.J.P.M. Huygen, anesthesioloog.

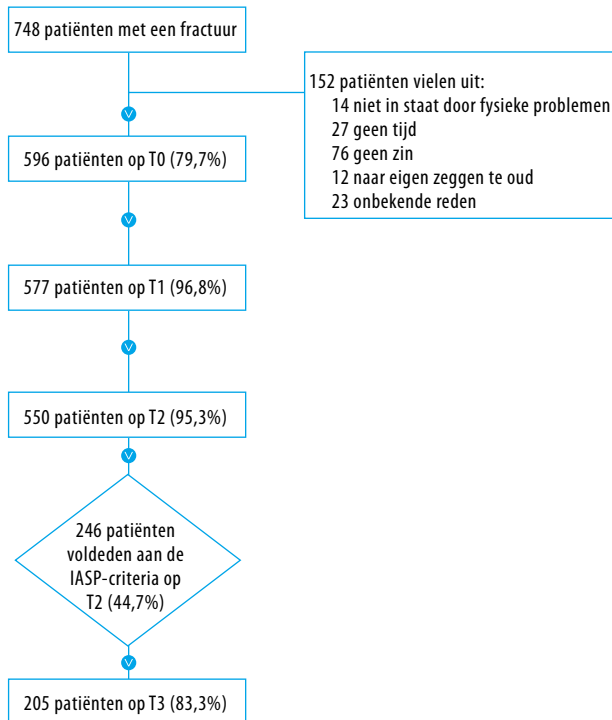
Contactpersoon: dr. A. Beerthuizen

(a.beerthuizen@erasmusmc.nl).

Het doel van dit onderzoek was (a) het bepalen van de incidentie van CRPS₁, waarbij verschillende sets van diagnostische criteria met elkaar werden vergeleken, en (b) het beschrijven van het beloop van CRPS₁ bij patiënten met een enkelvoudige fractuur van de pols, hand, voet of enkel. Ook onderzochten we het verband tussen zowel demografische als medische parameters en het ontstaan van CRPS₁.

PATIËNTEN EN METHODE

Het onderzoek werd goedgekeurd door de medisch-ethische toetsingscommissie van het Erasmus MC in Rotterdam (MEC 223.922/2003/18).



FIGUUR Stroomdiagram van de onderzoeksdeelname van patiënten met een enkelvoudige fractuur van de pols, hand, voet of enkel. Patiënten vulden direct na gipsafname (T1), 3 maanden (T2) en 12 maanden na het trauma (T3) een vragenlijst in over symptomen gerelateerd aan het complex regionaal pijnsyndroom type 1. Binnen 2 weken na het trauma (T0) en op tijdstip T2 vulden patiënten ook vragenlijsten in over demografische en medische parameters. Op tijdstip T2 werden alle sets van criteria gebruikt, maar alleen de IASP-criteria werden gehanteerd om patiënten te selecteren voor tijdstip T3. IASP = International Association for the Study of Pain

STUDIEPOPULATIE

In totaal werden 596 patiënten geïncludeerd in 3 Rotterdamse ziekenhuizen (Erasmus MC, St. Clara Ziekenhuis en het Zuiderziekenhuis; deze laatste 2 vormen tegenwoordig het Maasstad Ziekenhuis) in de periode februari 2002 tot en met april 2006. Patiënten van 18 jaar of ouder met een enkelvoudige fractuur van de pols, hand, voet of enkel konden deelnemen aan dit onderzoek. Patiënten die de Nederlandse taal niet voldoende machtig waren, meer dan 50 km van het ziekenhuis vandaan woonden, of een zenuwbeschadiging hadden die kon leiden tot CRPS type 2 of een fractuur in meer dan 1 extremiteit, werden geëxcludeerd.

ONDERZOEKSVARIABLEN

De deelnemers vulden op 3 tijdstippen een vragenlijst in over CRPS₁-gerelateerde symptomen: direct na gipsafname (T1), 3 maanden na het trauma (T2) en 12 maanden na het trauma (T3). Binnen 2 weken na het trauma (T0) en op tijdstip T2 vulden patiënten ook vragenlijsten in met betrekking tot demografische (leeftijd, geslacht) en medische (type fractuur, eerder gediagnosticeerd met CRPS₁, mate van pijn en comorbiditeit) parameters. Wanneer een deelnemer op een van de meetmomenten voldeed aan de criteria van de International Association for the Study of Pain (IASP),²³ dan werd hij of zij doorverwezen naar een anesthesioloog van het Erasmus MC die gespecialiseerd is in de behandeling van patiënten met CRPS₁. Indien een patiënt gediagnosticeerd werd met CRPS₁ volgens de criteria van Harden en Bruehl,²⁴ dan werd deze primair behandeld volgens de CBO-richtlijn 'Complex regionaal pijnsyndroom type 1' (te vinden op: www.cbo.nl). Dit betekent een lokale behandeling met dimethylsulfoxide in crème (DMSO) en fysiotherapie gericht op activatie en mobilisatie.²⁵ Tijdens de meetmomenten pasten we ook de criteria van Veldman toe en vergeleken de incidentiecijfers van de 3 sets van diagnostische criteria.¹⁹

STATISTISCHE ANALYSE

Om de frequenties vast te stellen gebruikten we beschrijvende statistiek. We analyseerden de verschillen in continue, niet normaal verdeelde variabelen tussen patiënten met en patiënten zonder CRPS₁ met de Mann-Whitney-U-toets. Verschillen in nominale variabelen tussen patiënten met en patiënten zonder CRPS₁ werden geanalyseerd met de Pearson- χ^2 -toets. We analyseerden de 2-bij-2-tabellen met behulp van de exacte toets van Fisher, die tweezijdig werd uitgevoerd. We voerden een binaire logistische regressieanalyse volgens de backward-Wald-methode uit om de waarde van de medische variabelen voor het voorspellen van de ontwikkeling van CRPS₁ te bepalen.

RESULTATEN

In totaal voldeden 748 patiënten aan de inclusiecriteria, waarvan 596 wilden deelnemen aan de studie: 217 (36,4%) mannen en 379 (63,6%) vrouwen. De mediane leeftijd was 52,8 jaar. Bij 311 deelnemers (52,2%) was de fractuur gelokaliseerd in de bovenste extremiteit en bij 285 (47,8%) deelnemers was er een fractuur van de onderste extremiteit. Op tijdstip T₂ vulden 550 (95,3%) patiënten de vragenlijsten in en op tijdstip T₃ was dit aantal 205 (83,3%) (figuur). Van de 596 deelnemers ontwikkelde 48,5% CRPS₁ tot en met 12 maanden na de fractuur volgens de IASP-criteria, 21,3% volgens de criteria van Veldman en 7,0% wanneer de criteria van Harden en Bruhl werden gehanteerd.

In de tabel worden de verschillen in demografische en medische parameters weergegeven tussen deelnemers die wel en deelnemers die geen CRPS₁ ontwikkelden tot en met 12 maanden na de fractuur, geclassificeerd volgens de criteria van Harden en Bruhl. Patiënten met CRPS₁ hadden significant vaker last van een intra-articulare fractuur, een dislocatie van de fractuur, reumatoïde artritis of een andere musculoskeletale aandoening zoals rugpijn en artrose dan patiënten met een fractuur die geen CRPS₁ ontwikkelden. Verder was 12 maanden na het initiële trauma geen enkele patiënt met CRPS₁ klachtenvrij.

Uit de binaire logistische regressieanalyse bleek dat een enkelfractuur ($p = 0,004$), een gedислоceerde fractuur ($p = 0,004$) en een intra-articulare fractuur ($p = 0,009$) risicofactoren waren voor het ontwikkelen van CRPS₁.

BESCHOUWING

Dit is een van de eerste grote prospectieve studies naar de incidentie van het complex regionaal pijnsyndroom type 1 na een fractuur. In dit onderzoek was de incidentie 7,0%, gebaseerd op de criteria van Harden en Bruhl. In de literatuur varieert de incidentie van CRPS₁ sterk van 0,9-51%.^{1-14,21,26} De lagere incidentie in de huidige onderzoekspopulatie kan mogelijk worden verklaard door de toepassing van diagnostische criteria met een hoge specificiteit (0,94).²⁷ Het gebrek aan een gouden standaard om CRPS₁ te diagnosticeren leidt tot grote verschillen in resultaten tussen de studies. Na de start van ons onderzoek zijn de Budapest-criteria gepubliceerd.²⁴ Deze criteria zijn conform de criteria van Harden en Bruhl, maar met als toevoeging allodynie (stoornis in de pijngewaarwording) bij diepe somatische druk en bij beweging van de gewrichten. Wij adviseren de toepassing van de Budapest-criteria voor het diagnosticeren van patiënten met CRPS₁, vanwege de hoge specificiteit en de indeling in klinische criteria en onderzoekscriteria.

TABEL Demografische en medische parameters van 495 patiënten die wel of geen CRPS₁ ontwikkelden tot en met 12 maanden na een enkelvoudige fractuur*

variabele	wel CRPS1 (n = 42)	geen CRPS1 (n = 453)	p-waarde
geslacht; n (%)			0,24
♂	11 (26,2)	162 (35,8)	
♀	31 (73,8)	291 (64,2)	
leeftijd in jaren; gemiddelde (spreiding; IQR)	54,0 (22-82; 40,2-67,4)	49,8 (18-90; 33,0-63,6)	0,18
lokalisatie fractuur; n (%)			0,002
enkel	21 (50,0)	117 (25,8)	
voet	3 (7,1)	100 (22,1)	
pols	18 (42,9)	209 (46,1)	
hand	0	27 (6,0)	
CRPS1 in het verleden; n (%)	2 (5,1)	8 (1,8)	0,20
intra-articulare fractuur; n (%)	21 (50,0)	131 (29,4)	0,006
fractuur gezet; n (%)	17 (40,5)	122 (27,1)	0,07
dislocatie; n (%)	27 (64,3)	177 (39,4)	0,003
aantal dagen in gips; gemiddelde (SD)	47,8 (17,5)	42,0 (13,6)	0,36
type behandeling; n (%)			0,41
gips	35 (83,3)	401 (88,5)	
operatie en gips	7 (16,7)	47 (10,4)	
tape	0	3 (0,7)	
onbekend	0	2 (0,4)	

Significante p-waarden zijn weergegeven in rood.

IQR = interkwartielafstand ('interquartile range')

* De diagnose 'complex regionaal pijnsyndroom type 1' (CRPS1) werd gesteld volgens de criteria van Harden en Bruhl.

Een andere mogelijke verklaring voor het feit dat in dit onderzoek minder mensen CRPS₁ ontwikkelden is de exclusie van comminutieve (gefragmenteerde) fracturen. In andere studies is namelijk aangetoond dat patiënten met een comminutieve fractuur een grotere kans hebben om CRPS₁ te ontwikkelen.^{21,28}

De meerderheid van de mensen die CRPS₁ ontwikkelden in dit onderzoek waren vrouw (73,8%). Dit is vergelijkbaar met de resultaten van andere studies.^{16,17}

In de literatuur suggereren de resultaten van verschillende studies een relatie tussen specifieke fracturen en het ontstaan van CRPS₁. Een Britse studie uit 1993 laat zien dat 30% van de deelnemers die een tibiafractuur hadden CRPS₁ ontwikkelden.⁵ In ons onderzoek vonden we een vergelijkbaar resultaat, namelijk 27,3%. Het percentage patiënten dat na een distale radiusfractuur CRPS₁ ontwikkelt, varieert in de literatuur van 0,9-18%.^{1,4,5,9,12,14} Het feit dat er verschillende definities voor een distale radiusfractuur bestaan – bijvoorbeeld met of zonder inclusie van een Colles-fractuur – maakt een vergelijking tussen deze incidentiecijfers lastig. In ons onderzoek ontwikkelde 8,3% van de patiënten met een distale radiusfractuur (inclusief Colles-fractuur) CRPS₁.

LEERPUNTEN

- Het complex regionaal pijnsyndroom type 1 (CRPS1) kan ontstaan na een trauma of een chirurgische ingreep.
- Risicofactoren voor het ontwikkelen van CRPS1 zijn een enkelfractuur, een gedислоceerde fractuur en een intra-artculaire fractuur.
- De incidentie van CRPS1 is sterk afhankelijk van de diagnostische criteria die zijn toegepast.
- Bij toepassing van de criteria van Harden en Bruehl, de stringentste van de beschikbare criteria, ontwikkelt 7% van de patiënten met een enkelvoudige fractuur CRPS1.
- Geen van de patiënten die gediagnosticeerd werden met CRPS1 is 12 maanden na het trauma klachtenvrij.

Het percentage patiënten dat CRPS1 krijgt na een Colles-fractuur ligt volgens de literatuur tussen de 1 en 37%.^{2,3,7,8,10,11,13} In het huidige onderzoek ontwikkelde 14% van de patiënten met een Colles-fractuur CRPS1; dit aantal ligt binnen de in de literatuur gevonden spreiding. Verder bleek uit het huidige onderzoek dat er een significant verschil is in de lokalisatie van de fractuur tussen mensen die later wel of geen CRPS1 ontwikkelden. Patiënten met een enkelfractuur hadden een grotere kans om CRPS1 te krijgen dan patiënten met een hand-, voet- of polsfractuur. Desondanks was er geen verschil tussen fracturen in de bovenste ten opzichte van fracturen in de onderste extremiteit. Dit resultaat wijkt af van de resultaten van eerdere onderzoeken, waarbij de fractuur vaker in de bovenste extremiteit was gelokaliseerd bij patiënten die later CRPS1 ontwikkelden dan patiënten die geen CRPS1 kregen.¹⁶⁻¹⁹

Er is geen consensus in de literatuur over de associatie tussen het type fractuur en het ontstaan van CRPS1. Hoewel meerdere studies geen verband vonden,^{3,6,10} concludeerden andere onderzoekers dat CRPS1 vaker voorkomt na ernstigere fracturen.^{8,21} Daarnaast is er ook geen consensus over de invloed van een gedислоceerde fractuur. Binnen ons onderzoek hadden patiënten met een gedислоceerde fractuur significant vaker CRPS1 dan patiënten zonder een gedислоceerde fractuur. Ook hadden deelnemers aan ons prospectieve onderzoek die CRPS1 ontwikkelden significant vaker een intra-articulaire fractuur. Dit resultaat is in overeenstemming met een Nederlands onderzoek gepubliceerd in 1999,²¹ maar niet met de resultaten van andere studies.^{3,13}

In dit onderzoek rapporteerden patiënten die later CRPS1 ontwikkelden vaker een musculoskeletale aandoening of reumatoïde artritis dan patiënten die later geen CRPS1 ontwikkelden. Met andere woorden, patiënten met deze aandoeningen lijken meer vatbaar om CRPS1 te ontwikkelen. Er zijn aanwijzingen voor een genetische vatbaarheid,²⁹ en er is toenemend bewijs in de literatuur dat immunologische factoren een rol spelen,³⁰ maar hier dient nog verder onderzoek naar gedaan te worden.

Spontaan herstel van CRPS1 is in verschillende studies beschreven.^{8,18} In het huidige onderzoek nam het gemiddeld aantal symptomen af tussen 3 en 12 maanden na de fractuur, maar geen enkele patiënt met CRPS1 was 12 maanden na de fractuur klachtenvrij. Dit is tegengesteld aan de bevindingen van de Britse studie uit 1993,⁶ waarin geconcludeerd werd dat 22% van de patiënten met CRPS1 nog steeds symptomen rapporteerde 1 jaar na het trauma.

Patiënten die later CRPS1 ontwikkelden, rapporteerden bij aanvang van de studie significant hogere pijnscores dan patiënten die later geen CRPS1 ontwikkelden. Ook omdat de pijnscores van patiënten met CRPS1 hoger bleven gedurende de duur van de studie, zou pijn een belangrijke voorspeller voor het ontwikkelen van CRPS1 kunnen zijn.

CONCLUSIE

In totaal ontwikkelden 42 patiënten (7,0%) van de deelnemers het complex regionaal pijnsyndroom type 1 volgens de criteria van Harden en Bruehl. Risicofactoren voor het ontwikkelen van CRPS1 zijn een enkelfractuur, een gedислоceerde fractuur en een intra-articulaire fractuur. Verder was 12 maanden na de fractuur geen enkele patiënt met CRPS1 klachtenvrij.

Belangenconflict: er zijn belangen gemeld (zie www.ntvg.nl, zoeken op A5180; klik op 'Belangenverstrengeling'). Financiële ondersteuning voor dit artikel: geen gemeld.

Aanvaard op 21 juni 2012

Citeer als: Ned Tijdschr Geneeskd. 2012;156:A5180

[Meer op www.ntvg.nl/onderzoek](http://www.ntvg.nl/onderzoek)

LITERATUUR

- 1 Schürmann 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. *Auton Neurosci*. 2000;86:127-34.
- 2 Field J, Protheroe DL, Atkins RM. Algodystrophy after Colles fractures is associated with secondary tightness of casts. *J Bone Joint Surg Br*. 1994;76:901-5.
- 3 Atkins RM, Duckworth T, Kanis JA. Features of algodystrophy after Colles' fracture. *J Bone Joint Surg Br*. 1990;72:105-10 Medline.
- 4 Dresing K, Peterson T, Schmit-Neuerburg KP. Compartment pressure in the carpal tunnel in distal fractures of the radius. A prospective study. *Arch Orthop Trauma Surg*. 1994;113:285-9.
- 5 Puchalski P, Zyluk A. Complex regional pain syndrome type I after fractures of the distal radius: a prospective study of the role of psychological factors. *J Hand Surg Br*. 2005;30:574-80.
- 6 Sarangi PP, Ward AJ, Smith EJ, Staddon GE, Atkins RM. Algodystrophy and osteoporosis after tibial fractures. *J Bone Joint Surg Br*. 1993;75:450-2.
- 7 Atkins RM, Duckworth T, Kanis JA. Algodystrophy following Colles' fracture. *J Hand Surg Br*. 1989;14:161-4.
- 8 Bickerstaff DR, Kanis JA. Algodystrophy: an under-recognized complication of minor trauma. *Br J Rheumatol*. 1994;33:240-8.
- 9 Dijkstra PU, Groothoff JW, ten Duis HJ, Geertzen JH. Incidence of complex regional pain syndrome type I after fractures of the distal radius. *Eur J Pain*. 2003;7:457-62.
- 10 Field J, Atkins RM. Algodystrophy is an early complication of Colles' fracture. What are the implications? *J Hand Surg Br*. 1997;22:178-82.
- 11 Field J, Gardner FV. Psychological distress associated with algodystrophy. *J Hand Surg Br*. 1997;22:100-1.
- 12 Hove LM. Nerve entrapment and reflex sympathetic dystrophy after fractures of the distal radius. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg*. 1995;29:53-8.
- 13 Roumen RM, Hesp WL, Bruggink ED. Unstable Colles' fractures in elderly patients. A randomised trial of external fixation for redisplacement. *J Bone Joint Surg Br*. 1991;73:307-11.
- 14 Spaendonck van K, Heusden van HA, Kampen C, Goris RJ. Posttraumatische dystrofie en persoonlijkheidstype. In: Goris RJ, red. *Posttraumatische dystrofie*. Nijmegen: Post-Academisch onderwijs, Geneeskunde KUN; 1992. p.39-43.
- 15 Goris RJ, Reynen JA, Veldman P. De klinische verschijnselen bij posttraumatische dystrofie. *Ned Tijdschr Geneesk*. 1990;134:2138-41.
- 16 De Mos 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;129:12-20.
- 17 Perez RS, Keijzer C, Bezemer PD, Zuurmond WW, de Lange JJ. Predictive value of symptom level measurements for complex regional pain syndrome type I. *Eur J Pain*. 2005;9:49-56.
- 18 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;103:199-207.
- 19 Veldman PH, Reynen HM, Arntz IE, Goris RJ. Signs and symptoms of reflex sympathetic dystrophy: prospective study of 829 patients. *Lancet*. 1993;342:1012-6.
- 20 Allen G, Galer BS, Schwartz L. Epidemiology of complex regional pain syndrome: a retrospective chart review of 134 patients. *Pain*. 1999;80:539-44.
- 21 Zollinger PE, Tuinebreijer WE, Kreis RW, Breederveld RS. Effect of vitamin C on frequency of reflex sympathetic dystrophy in wrist fractures: a randomised trial. *Lancet*. 1999;354:2025-8.
- 22 Maleki J, LeBel AA, Bennett GJ, Schwartzman RJ. Patterns of spread in complex regional pain syndrome, type I (reflex sympathetic dystrophy). *Pain*. 2000;88:259-66.
- 23 Stanton-Hicks M, Janig W, Hassenbusch S, Haddox JD, Boas R, Wilson P. Reflex sympathetic dystrophy: changing concepts and taxonomy. *Pain*. 1995;63:127-33.
- 24 Harden RN, Bruehl S, Stanton-Hicks M, Wilson PR. Proposed new diagnostic criteria for complex regional pain syndrome. *Pain Med*. 2007;8:326-31.
- 25 Zuurmond WW, Langendijk PN, Bezemer PD, Brink HE, de Lange JJ, van loenen AC. Treatment of acute reflex sympathetic dystrophy with DMSO 50% in a fatty cream. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1996;40:364-7.
- 26 Demir SE, Ozaras N, Karamehmetoglu SS, Karacan I, Aytakin E. Risk factors for complex regional pain syndrome in patients with traumatic extremity injury. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg*. 2010;16:144-8.
- 27 Bruehl S, Harden RN, Galer BS, 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;81:147-54.
- 28 Zyluk A. [Algodystrophy after distal radius fractures]. *Chir Narzadow Ruchu Ortop Pol*. 1996;61:349-55.
- 29 Hühne K, Leis S, Schmelz M, Rautenstrauss B, Birklein F. A polymorphic locus in the intron 16 of the human angiotensin-converting enzyme (ACE) gene is not correlated with complex regional pain syndrome I (CRPS I). *Eur J Pain*. 2004;8:221-5.
- 30 Kaufmann I, Eisner C, Richter P, et al. Lymphocyte subsets and the role of TH1/TH2 balance in stressed chronic pain patients. *Neuroimmunomodulation*. 2007;14:272-80.