

III-C. CRPS (complex regional pain syndrome)

1. 疾患概念

組織損傷後に創傷が治癒した後にも痛みが遷延するもので、一つの疾患というよりはむしろ病態と呼ぶべきものである¹⁾。複数の機序が関与しているため、個々の症例の治療に当たっては、それぞれの病態を推測して治療法を決定することが望ましい²⁾。

診断に関しては、厚生労働省の研究班（2005～2007年：班長 真下 節）が作成した「複合性局所疼痛症候群の判定指標」^{3,4)}（表1）を参考にして判定する。「診断基準」と呼ばずに「判定指標」と呼ぶのは、CRPSが疾患ではなく、複数の病態の集合体であり、診断すべき病気ではないという考えからである。判定指標の最後に「但し書き」として記載されているように、この指標はCRPSの診療に不案内な医師が専門の医療機関に紹介するかどうかの判断の目的や、臨床研究の対象を絞り込む目的で使用すべきものであって、具体的な治療方法の選択、補償や訴訟の判断、重症度の判定、などの目的で使用すべきものではない。

表1 2008年厚生労働省研究班による複合性局所疼痛症候群のための判定指標^{3,4)}

CRPS 判定指標（臨床用）

病気のいずれかの時期に、以下の自覚症状のうち2項目以上該当すること。ただし、それぞれの項目内のいずれかの症状を満たせばよい。

1. 皮膚・爪・毛のうちいずれかに萎縮性変化。
2. 関節可動域制限。
3. 持続性ないしは不釣合いな痛み、しびれたような針で刺すような痛み（患者が自発的に述べる）、知覚過敏。
4. 発汗の亢進ないしは低下。
5. 浮腫。

診察時において、以下の他覚所見の項目を2項目以上該当すること。

1. 皮膚・爪・毛のうちいずれかに萎縮性変化。
2. 関節可動域制限。
3. アロディニア（触刺激ないしは熱刺激による）ないしは痛覚過敏（ピンプリック）。
4. 発汗の亢進ないしは低下。
5. 浮腫。

CRPS 判定指標（研究用）

病気のいずれかの時期に、以下の自覚症状のうち3項目以上該当すること。ただし、それぞれの項目内のいずれかの症状を満たせばよい。

1. 皮膚・爪・毛のうちいずれかに萎縮性変化。
2. 関節可動域制限。
3. 持続性ないしは不釣合いな痛み、しびれたような針で刺すような痛み（患者が自発的に述べる）、知覚過敏。
4. 発汗の亢進ないしは低下。
5. 浮腫。

診察時において、以下の他覚所見の項目を3項目以上該当すること。

1. 皮膚・爪・毛のうちいずれかに萎縮性変化。
2. 関節可動域制限。
3. アロディニア（触刺激ないしは熱刺激による）ないしは痛覚過敏（ピンプリック）。
4. 発汗の亢進ないしは低下。
5. 浮腫。

表 1 2008 年厚生労働省研究班による複合性局所疼痛症候群のための判定指標^{3,4)}
(つづき)

<p>※但し書き 1 1994 年の IASP (国際疼痛学会) の CRPS 診断基準 (下記参照) を満たし、複数の専門医が CRPS と分類することを妥当と判断した患者群と四肢の痛みを有する CRPS 以外の患者とを弁別する指標である。臨床用判定指標を用いることにより感度 82.6%、特異度 78.8% で判定でき、研究用判定指標により感度 59%、特異度 91.8% で判定できる。</p> <p>※但し書き 2 臨床用判定指標は、治療方針の決定、専門施設への紹介判断などに使用されることを目的として作成した。治療法の有効性の評価など、均一な患者群を対象とすることが望まれる場合には、研究用判定指標を採用されたい。 外傷歴がある患者の遷延する症状が CRPS によるものであるかを判断する状況 (補償や訴訟など) で使用するべきでない。また、重症度・後遺障害の有無の判定指標ではない。</p> <p>1994 年の IASP (国際疼痛学会) の CRPS 診断基準</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 原因となる傷害と不釣り合いな強い持続痛, アロディニア, 痛覚過敏 2. 病期のいずれかの時期において疼痛部位に浮腫, 皮膚血流の変化, 発汗異常のいずれかが存在 3. 上記症状を説明できるほかの原因がないこと

治療における判定指標の意義は限定的なものであるが、判定指標を満たす症例においては後述の治療指針を参考にする。

従来、神経損傷が明らかでないものが CRPS type I (従来の反射性交感神経性ジストロフィー)、明らかなものが CRPS type II (従来のカウザルギー) と定義されてきた。近年の研究では、症状で分類すると両者の区別ができないこと、神経損傷の有無を判断できるバイオマーカーがないことから、神経損傷の有無で分類することに対して否定的な意見も存在する⁵⁾。しかしながら、治療を選択する際には、その病態に基づいた治療を選択することが望ましく⁶⁾、神経損傷があるかどうかの判断は重要である。

脊髄損傷後や脳卒中後に、痛みやしびれに加えて皮膚温や発汗の異常、浮腫などがみられる場合に CRPS に分類するかどうかについては、専門医の間でも意見の相違があるが、本指標では、脊髄損傷後や脳卒中後の痛みは、それぞれ脊髄損傷後痛、脳卒中後痛に分類した。ただし、頸髄損傷後の痛みを有する症例で手に浮腫がみられる場合など、末梢における炎症の関与が疑われる時には、局所静脈内ステロイド薬注入法を実施するなど、病態に応じた治療を選択することが重要である。

顔面や体幹など、四肢以外の部位の症例を CRPS に分類するかどうかについても専門家の中で意見の相違がある。顔面や体幹は、浮腫、発汗の左右差、萎縮性変化などの症状を評価しにくい部位であるため、CRPS に含めない方がよいとする意見と、四肢に限って発症するとは考えにくいので含めるべきとする意見とがある。本邦の判定指標、IASP の新しい診断基準の母体となった患者群は四肢罹患患者に限られている。したがって、判定指標の信頼度は顔面および体幹に関しては不明であるため、本指標においては、CRPS という病名は、四肢罹患の場合に限定して使用した (Ⅲ-B-1-2 外傷後 (術後含む) 末梢神経損傷後痛を参照)。

2. 評価

CRPS が一部の人のみに発症する理由は明らかではない²⁾。CRPS の発症と慢性化には、受傷様式、創傷の状態、遺伝的素因、ギプスなどの固定の程度と期間、心理的状态、治療意欲、理解度、疾病利得など複数の因子が関与する。それぞれの因子を考慮に入れ、症例ごとに治療目標を立てる²⁾。

1) 創傷の状態

創傷は1~2カ月で治癒するのが一般的であるが、骨癒合が得られておらず偽関節を形成する場合、組織が虚血状態にある場合、神経の圧迫が残存している場合などは、痛みがそれ以上遷延し、原因を外科的に修復可能である場合もある⁷⁾。痛みが遷延し得る器質的病態の遺残の有無を見極めて、手術適応の可否を判断することは非常に重要である⁸⁾。しかしながら、実際にその判断を正確に行うことは困難で専門医の中で意見が異なることも少なくない。受傷機転、経過、症状、その他の要因を総合的に考慮した上で、外科的修復の検討の余地がある場合には、当該専門医とともに集学的に治療を行う^{9,10)}。

2) 不動化

橈骨遠位端骨折後においては、ギプス固定の圧とCRPSの発症とは因果関係がある¹¹⁾。ギプス固定中に浮腫が出現し痛みを伴う場合には、ただちにギプスの抜去か修正が必要である。長期間の不動化もCRPSの原因となる。

創傷治癒の後に、患者が、「創傷が治癒した後も痛みがあるので動かしてはいけない」という誤った認識を持ち続けている場合には、「痛みはあっても我慢できる範囲で動かすことが治療につながる」ことを説明する。認識の修正にもかかわらず、痛みのために動きの制限があり、理学療法の妨げとなる場合には、温熱刺激法、マッサージ、低出力レーザー、各種神経ブロックの併用を検討する。いずれの方法を選ぶかは、痛みの部位、原因、性質、医療者の技量、患者の希望などを考慮して決定する。施行後はその効果を観察し、頻度や期間を決める。

3) 心理的社会的因子

CRPSの多くは外傷後に起こる。不安、抑うつ、不満、怒り¹²⁾などの感情が、痛み、痛みの表出、治療意欲に影響する。病歴を詳細に聴取し、症例ごとに感情面への配慮を十分に行うことが治療に影響する¹³⁾。患者が、労災事故、事故の被害者の場合は、補償の問題が診療に影響し得る。後遺症認定の際には、CRPSの医学的な判定と労働災害保険の基準とは別であることを銘記し、患者に説明しておくことが、その後の混乱を防止するために重要である¹⁴⁾。外傷後に通常より痛みの訴えが強い場合や、医学的に説明の困難な痛みを訴えた場合、患者に対して安易に「CRPSの疑いがあります」、「CRPSなので治療が難しいです」という説明をすると、不必要な不安や恐怖を呼び起こしたり、加害者に対する怒りや治療者に対する不信感を招く結果となり、痛みの遷延化や痛み顕示行動の強化につながるがあるので注意が必要である。

3. 治療指針

1) 理学療法

① 物理療法

患部への温熱刺激、温冷交代浴、低出力レーザー照射などを運動療法の前に実

施し、患部に刺激を与え、痛みの緩和や筋肉の弛緩を図る。

② 運動療法¹⁵⁾

運動療法には自動運動と他動運動がある。他動関節可動域訓練は、理学療法士が関節を動かすことによって可動域を増大、維持させることを目的に行う訓練である。患肢のアロディニアや痛覚過敏が強い症例では、患部より離れた場所に限られたり、自動運動だけしかできない場合もある。筋力強化訓練は、筋力の維持・増大および筋持久力を改善させるために行う。筋力強化を行う場所や時期を考慮して、痛みを誘発する危険性の少ない方法で行う。CRPSにおいては、協調運動障害など中枢神経系の機能異常も指摘されており、筋力そのものの強化よりはむしろ運動の再獲得を目標としたリハビリテーション計画が重要である。運動療法は「正常に治す」ことを目標にするのではなく、「より良い状態になる」ことを医療者と患者の共通の目的とすることが重要である。

③ 運動イメージ

段階的な運動イメージ訓練はCRPS type I患者の痛みの軽減と機能改善に有効である¹⁶⁾。

④ 鏡療法

脳卒中後のCRPS患者を対象とした研究では、運動イメージよりも効果があったとする報告がある¹⁷⁾。

2) 薬物療法

① 抗炎症薬

罹患部位皮膚温の上昇や浮腫など、炎症機転が関与していると考えられる急性期の症例では、NSAIDs¹⁸⁾、ステロイド薬^{19,20)}などの投与を行う場合がある。ステロイド薬の投与により浮腫の軽減効果が期待できる。急性期にのみ短期間検討する。効果がないと判断される場合には中止する。

② ノイロトロピン[®]

副作用が少ない薬物であり、著効症例の報告がある²¹⁾。

③ 抗うつ薬

CRPSに対する抗うつ薬の効果に関する報告はない。うつ病の合併、神経障害性疼痛と思われる場合には使用を検討する。

④ 抗痙攣薬

薬物としてはガバペンチン²²⁾の有効性のみ報告されている。

⑤ ビスホスホネート製剤

骨萎縮を伴う比較的早期のCRPS type I患者にビスホスホネート製剤の示す報告は複数あるが、実臨床での使用に関しての十分なエビデンスはまだない²³⁾。

⑥ オピオイド系鎮痛薬

CRPSに対するオピオイドの効果に関する報告はほとんどなく、強オピオイドの長期使用の副作用を考慮すると、オピオイドの使用は、トラマドールを除き勧められない。

CRPSに分類される症例のうち、外傷の程度と機能障害の解離が著しい症例では、心理的因子や背景因子に十分配慮し、治療が過剰にならないような注意が必要である。

⑦ ケタミン

治療抵抗性の CRPS に対して高用量、中等量²⁴⁾ および低用量²⁵⁻²⁷⁾ のケタミンが有効であったとする報告がある。ケタミンの全身投与は、肝機能障害の報告もあり注意が必要である²⁸⁾。ケタミン軟膏が有効だったとする報告がある²⁹⁾。長期効果も含め、その有効性についてはまだ確立していない³⁰⁾。

3) 神経ブロック法

① 局所静脈内ステロイド薬注入

ギプス固定の後など急性期で浮腫の強い症例に有効である³¹⁾。上肢の場合、1% [w/v] 塩酸リドカイン 20 ml にベタメタゾン 6~20 mg/回、下肢の場合 0.5% [w/v] 塩酸リドカイン 40 ml にベタメタゾン 6~20 mg/回を使用し、1~2 回/週の頻度で行う。ベタメタゾンの用量は症状に合わせて増減する。関節拘縮の著しい症例では、非観血的関節受動術を併用する。浮腫の軽減が得られれば、ステロイド薬の使用は中止する。

② 交感神経ブロック

CRPS の治療に以前から実施されているが、効果に関するエビデンスは十分に確立されていない³²⁾。効果は症例によって異なるので、効果を観察しながら継続して実施するか中止するかを決める³³⁾。具体的には、上肢罹患患者では、星状神経節ブロックないしは T₂ ないし T₃ レベルの胸部交感神経節ブロックを、1% [w/v] 塩酸リドカイン 5~12 ml あるいはそれと等価の薬物を用いて実施する。下肢罹患患者では、腰部交感神経ブロックを 1% [w/v] 塩酸リドカイン 5~20 ml あるいはそれと等価の薬物を用いて、L₂ ないしは L₃ レベルで実施する。超音波ガイド下³⁴⁾、持続法の報告もある^{25,35)}。神経ブロックの効果が発現している時に、自発痛の減少、運動時痛の減少、可動域の改善、筋力の改善のいずれかが観察されれば効果ありと判断する。実施回数は様々な要因を考慮して決定することになるが、可能なら連日実施する。1 週間ごとに効果判定し、改善がみられなくなったら中止する。

交感神経遮断：戦時においては銃弾による末梢神経損傷を原因とした CRPS type II が多く発生することが知られており、著効症例の報告が多い³⁶⁾。他にも有効とする報告があるが、いずれも医療先進国からのものではない³⁷⁻³⁹⁾。厚生労働省 CRPS 研究班の調査によると、全国 113 症例の CRPS 患者で、神経破壊薬を用いた神経ブロックや外科的交感神経切除を受けた症例は少数であった。経験豊かな痛み治療の専門医の未発表の経験、交感神経切除後神経痛の発生⁴⁰⁾、過去の報告がプラセボ効果であった可能性、代償性発汗の可能性、患者の精神的負担などを考慮すると、限られた症例に対して慎重に行うべき治療法である^{41,42)}。

③ その他の神経ブロック

CRPS 患者に対する交感神経ブロック以外の方法として、硬膜外ブロック⁴³⁾ と末梢神経ブロックとがある。上肢罹患患者に対して、腕神経叢ブロック⁴⁴⁾、正中神経ブロック、尺骨神経ブロック、下肢罹患患者に対して、坐骨神経ブロック、大腿神経ブロック、脛骨神経ブロック、腓骨神経ブロック、腓腹神経ブロックなどが適応となり得る。硬膜外ブロックは、1 回注入法とカテーテルを留置した持続法とがある。末梢神経ブロックは 1 回注入法が主流であったが、超音波ガイド下カテーテル留置法も開発されている^{44,45)}。施行頻度や期間は様々な要因を考慮

して症例ごとに決定する。リハビリテーションとの併用が重要である⁴⁴⁾。通常、2カ月以上継続しても効果が一時的な場合は中止する。CRPS患者に対して神経を直接穿刺する可能性のあるブロックを施行する場合には、新たな難治性の痛みの発症が懸念されるので、その適応の判断と実施に際しては細心の注意が必要である。

④ ボツリヌス毒素注入療法

痙縮やジストニアを伴う症例での有効例が報告されている⁴⁶⁾。

⑤ 硬膜外脊髄電気刺激法

硬膜外脊髄電気刺激法は、CRPSの治療に有効であることが報告されている⁴⁷⁾。まず、puncture trialを行い、効果があり、患者が積極的に運動療法を実施することができれば、継続して実施するか電極を皮下に埋め込む。継続して実施するか電極を埋め込むかの決定は、経過、重症度、効果、費用などを総合的に検討して決定する。慢性期の症例にも効果は期待できるが、長期的な追跡調査では効果が減弱することが報告されている⁴⁸⁾。

⑥ 大脳皮質運動野電気刺激法

治療抵抗性のCRPSに対する大脳皮質運動野電気刺激法の効果が報告されている⁴⁹⁾。

⑦ くも膜下バクロフェン投与

ジストニアを伴うCRPS患者に対するくも膜下バクロフェン治療は、合併症の率が高く適応患者の選定法が確立していないので推奨できない⁵⁰⁾。

参考文献

- 1) de Asla RJ: Complex regional pain syndrome type I: Disease or illness construction?: Commentary on an article by Marlies I. Bodde, MD, et al: "Therapy-resistant complex regional pain syndrome type I: to amputate or not?". J Bone Joint Surg Am 2011; 93: e116 (1)
- 2) Marinus J, et al: Clinical features and pathophysiology of complex regional pain syndrome. Lancet Neurol 2011; 10: 637-648
- 3) 柴田政彦, 他: CRPS. 臨床神経科学 27; 2009; : 490-491
- 4) Sumitani M, et al: Development of comprehensive diagnostic criteria for complex regional pain syndrome in the Japanese population. Pain 2010; 150: 243-249
- 5) Harden RN, et al: Complex regional pain syndrome: Are the IASP diagnostic criteria valid and sufficiently comprehensive? Pain 1999; 83: 211-219
- 6) Woolf CJ, et al: Mechanism-based pain diagnosis: Issues for analgesic drug development. Anesthesiology 2001; 95: 241-249
- 7) 稲田有史, 他: 神経障害性疼痛としてのCRPSの病態と治療: 治療: 末梢神経損傷に対する生体内再生治療. ペインクリニック 2009; 30 (Suppl): S396-S402
- 8) Birch R: Causalgia: A restatement. Neurosurgery 2009; 65: A222-A228
- 9) 井上隆弥, 他: 整形外科的手術の適応となったCRPS type I 8症例の検討. 日本ペインクリニック学会誌 (1340-4903) 2002. 10 9 (4) 2003118039; : 432-437
- 10) Inada Y, et al: Surgical relief of causalgia with an artificial nerve guide tube: Successful surgical treatment of causalgia (complex regional pain syndrome type II) by in situ tissue engineering with a polyglycolic acid-collagen tube. Pain 2005; 117: 251-258
- 11) Field J, et al: Algodystrophy after Colles fractures is associated with secondary tightness of casts. J Bone Joint Surg Br 1994; 76: 901-905
- 12) Bruehl S, et al: Differential effects of expressive anger regulation on chronic pain intensity in CRPS and non-CRPS limb pain patients. Pain 2003; 104: 647-654
- 13) 柴田政彦, 他: + α 精神科的対応. ペインクリニックにおける心理的対応. 日本

- ペインクリニック学会誌 2003;10:289
- 14) 三上容司 : CRPS の後遺障害認定. (真下 節, 他・編 : 複合性局所疼痛症候群. 東京, 真興交易医書出版部, 2009
 - 15) Agnati LF, et al: Neuropeptide Y in vitro selectively increases the number of α_2 -adrenergic binding sites in membranes of the medulla oblongata of the rat. *Acta Physiol Scand* 1983; 118: 293-295
 - 16) Moseley, GL: Graded motor imagery for pathologic pain: A randomized controlled trial. *Neurology* 2006; 67: 2129-2134. (G1)
 - 17) Cacchio A, et al: Mirror therapy for chronic complex regional pain syndrome type 1 and stroke. *N Engl J Med* 2009; 361: 634-636. (G1)
 - 18) Farah BA: Ketorolac in reflex sympathetic dystrophy. *Clin Neuropharmacol* 1993; 16: 88-89. (G3)
 - 19) Grundberg AB: Reflex sympathetic dystrophy: Treatment with long-acting intramuscular corticosteroids. *J Hand Surg* 1996; 21: 667-670. (G3)
 - 20) Braus DF, et al: The shoulder-hand syndrome after stroke: A prospective clinical trial. *Ann Neurol* 1994; 36: 728-733. (G1)
 - 21) 宗重 博, 他 : 上肢反射性交感神経性ジストロフィーの治療法の検討. *臨床整形外科* 1994; 29: 185-192. (G4)
 - 22) van de Vusse AC, et al: Randomised controlled trial of gabapentin in complex regional pain syndrome type 1 [ISRCTN84121379]. *BMC Neurol* 2004; 4: 13. (G1)
 - 23) Brunner F, et al: Biphosphonates for the therapy of complex regional pain syndrome I: Systematic review. *Eur J Pain* 2009; 13: 17-21. (G1)
 - 24) Goldberg ME, et al: Pharmacodynamic profiles of ketamine (R)- and (S)- with 5-day inpatient infusion for the treatment of complex regional pain syndrome. *Pain Physician* 2010; 13: 379-387. (G2)
 - 25) Agarwal-Kozlowski K, et al: Interventional management of intractable sympathetically mediated pain by computed tomography-guided catheter implantation for block and neuroablation of the thoracic sympathetic chain: Technical approach and review of 322 procedures. *Anaesthesia* 2011; 66: 699-708. (G2)
 - 26) Sigtermans MJ, et al: Ketamine produces effective and long-term pain relief in patients with complex regional pain syndrome type 1. *Pain* 2009; 145: 304-311. (G2)
 - 27) Schwartzman RJ, et al: Outpatient intravenous ketamine for the treatment of complex regional pain syndrome: A double-blind placebo controlled study. *Pain* 2009; 147: 107-115. (G1)
 - 28) Noppers IM, et al: Drug-induced liver injury following a repeated course of ketamine treatment for chronic pain in CRPS type 1 patients: A report of 3 cases. *Pain* 2011; 152: 2173-2178
 - 29) Finch PM, et al: Reduction of allodynia in patients with complex regional pain syndrome: A double-blind placebo-controlled trial of topical ketamine. *Pain* 2009; 146: 18-25. (G1)
 - 30) Azari P, et al: Efficacy and safety of ketamine in patients with complex regional pain syndrome: A systematic review. *CNS Drugs* 2012; 26: 215-228. (G3)
 - 31) Moriwaki K., et al: Neuropathic pain and prolonged regional inflammation as two distinct symptomatological components in complex regional pain syndrome with patchy osteoporosis: A pilot study. *Pain* 1997; 72: 277-82. (G2)
 - 32) Cepeda MS, et al: Local anesthetic sympathetic blockade for complex regional pain syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005 Oct 2005; 19: : CD004598. (G3)
 - 33) Boas RA: Sympathetic nerve blocks: In search of a role. *Reg Anesth Pain Med* 1998; 23: 292-305. (G5)
 - 34) Yoo SD, et al: Efficacy of ultrasonography guided stellate ganglion blockade in the stroke patients with complex regional pain syndrome. *Ann Rehabil Med* 2012; 36: 633-639. (G4)
 - 35) Toshniwal G, et al: Management of complex regional pain syndrome type I in upper extremity-evaluation of continuous stellate ganglion block and continuous infraclavicular brachial plexus block: A pilot study. *Pain Med* 2012; 13: 96-106.

- (G4)
- 36) AbuRahma AF, et al: Sympathectomy for reflex sympathetic dystrophy: factors affecting outcome *Ann Vasc Surg* 1994; 8: 372-379. (G3)
 - 37) Bosco Vieira Duarte J, et al: Endoscopic thoracic sympathectomy for the treatment of complex regional pain syndrome. *Clin Auton Res* 2003; 1 (Suppl 13) : I58-I62. (G3)
 - 38) Manchikanti L: The role of radiofrequency in the management of complex regional pain syndrome. *Curr Rev Pain* 2000; 4: 437-444
 - 39) Yucel I, et al: Complex regional pain syndrome type I: Efficacy of stellate ganglion blockade. *J Orthop Traumatol* 2009; 10: 179-183. (G2)
 - 40) Furlan AD, et al: Chemical sympathectomy for neuropathic pain: does it work?: Case report and systematic literature review. *Clin J Pain* 2001; 17: 327-336. (G3)
 - 41) Mailis A, et al: Sympathectomy for neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003; 2003; : CD002918. (G3)
 - 42) Straube S, et al: Cervico-thoracic or lumbar sympathectomy for neuropathic pain and complex regional pain syndrome. 10. 1002/14651858. CD002918. pub2 2010. (G2)
 - 43) Cicala RS, et al: Causalgic pain responding to epidural but not to sympathetic nerve blockade *Anesth Analg* 1990; 70: 218-219. (G4)
 - 44) Detaille V, et al: Use of continuous interscalene brachial plexus block and rehabilitation to treat complex regional pain syndrome of the shoulder. *Ann Phys Rehabil Med* 2010; 53: 406-416. (G4)
 - 45) Ifeld BM: Continuous peripheral nerve blocks: A review of the published evidence. *Anesth Analg* 2011; 113: 904-925. (G4)
 - 46) Kharkar S, et al: Intramuscular botulinum toxin in complex regional pain syndrome: Case series and literature review. *Pain Physician* 2011; 14: 419-424. (G4)
 - 47) Kemler MA, et al: Impact of spinal cord stimulation on sensory characteristics in complex regional pain syndrome type I: A randomized trial. *Anesthesiology* 2001; 95: 72-80
 - 48) Kemler MA, et al: 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. *J Neurosurg* 2008; 108: 292-298. (G2)
 - 49) Velasco F, et al: Motor cortex electrical stimulation applied to patients with complex regional pain syndrome. *Pain* 2009; 147: 91-98. (G4)
 - 50) van Rijn MA, et al: Intrathecal baclofen for dystonia of complex regional pain syndrome. *Pain* 2009; 143: 41-47. (G4)