

**Aus dem Institut für Medizinische Psychologie der Universität
Tübingen**

Direktor: Professor Dr. N. Birbaumer

**Auswirkungen von Katadolon® auf die funktionelle
Organisation des primären somatosensorischen Kortex
bei Fibromyalgie**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard -Karls -Universität
zu Tübingen**

vorgelegt von

Sonia Miriam Lamothe

aus

Kehl

2008

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Privatdozent Dr. C. Braun

2. Berichterstatter: Frau Professor Dr. D. Kloor

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	iii
I Theoretischer Teil	1
1 Fibromyalgie (www.fibromyalgie-fms.de/Moorahrend U, 1997)	2
1.1 Epidemiologie	2
1.2 Klassifikationskriterien für die Fibromyalgie (Conrad I, 2003)	3
1.3 Tender points (Sehneninsertionsstellen)	4
2 Die normale Schmerzentstehung und Schmerzverarbeitung	7
3 Pathophysiologie	10
3.1 periphere Pathophysiologie:	10
3.2 zentral (-nervöse) Pathophysiologie	11
3.3 Biochemische Faktoren	14
3.4 Zusammenfassung	16
4 Medizinisch-psychologische Therapie der Fibromyalgie	18
4.1 Medikamentöse Verfahren	18
4.2 physikalische Therapiemöglichkeiten	24
4.3 Psychologie	27
4.4 Zusammenfassung	29
II Experimenteller Teil	32
5 Fragestellung - Hypothesen	33
6 Methodik	34
6.1 experimentelles Design inkl. sensorischer Stimulation	34
6.2 Beschreibung der Stichprobe	34

Inhaltsverzeichnis

6.3	Prüfmedikation (unabhängige Variable)	34
6.4	Therapievertrag	35
6.5	Abhängige Variablen wie psychometrische Messinstrumente	35
6.6	QST (= Quantitative Sensorische Testung)	37
6.7	VAS, Tagebuch	37
6.8	MEG (=Magnetoencephalographie)	38
6.9	Ablaufplan	39
6.10	Vorauswertung und Datenreduktion	42
6.11	Statistische Analyse	43
7	Ergebnisse	44
7.1	Unterschiede der klinischen Schmerzstärken	44
7.2	Ergebnisse der subjektiven Einschätzung der Schmerzen	46
7.3	Ergebnisse der MEG-Messungen	48
7.4	Ergebnisse der Fragebögen	53
7.4.1	Auswertung des Edinburgh-Fragebogen zur Feststellung der Händigkeit	55
7.4.2	Auswertung des Fragebogen FIQ- G	55
7.5	Ergebnisse der Schmerztagebücher	56
7.5.1	Angaben zum Stuhlgang, Schlaf, Wohlbefinden sowie der Beeinträchtigung der Tagesaktivität durch Schmerzen	57
8	Diskussion	58
9	Zusammenfassung	64
10	Synopsis und Ausblick	65
A	Lebenslauf	79
B	Fragebögen	82
	Anamnesebogen für Fibromyalgie-Studie	82
	FIQ-G	84
	Edinburgh-Fragebogen	87
	Screening-Fragebogen Fibromyalgie	90

Abkürzungsverzeichnis

- **Abb.** Abbildung
- **bzw.** beziehungsweise
- **d.h.** das heißt
- **EEG** Elektroencephalographie/ Elektroencephalogramm
- **FIQ-G** Fibromyalgie Impact Questionnaire
- **FM** Fibromyalgie
- **fMRT** funktionelle Magnet-Resonanz-Tomographie
- **FMS** Fibromyalgie-Syndrom
- **ft3** freies Triiodthyronin
- **ft4** freies Tetraiodthyronin = Thyroxin
- **HPA** Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenachse
- **i.v.** intravenös
- **kg** Kilogramm
- **Ligg.** Ligamenta
- **M.** Musculus
- **MEG** Magnetoencephalographie
- **MRT** Magnet-Resonanz-Tomographie
- **MW** Mittelwert
- **Prä** vor der Medikamentengabe
- **Post** nach der Medikamentengabe

Inhaltsverzeichnis

- **QST** Quantitativ Sensorische Testung
- **s.c.** subcutan
- **SD Diff.** Standarddifferenz
- **SD Norm** Standard der Normgruppe
- **SP** Substanz P
- **s.u.** siehe unten
- **T3** Triiodthyronin
- **T4** Tetraiodthyronin = Thyroxin
- **u.a.** unter anderem
- **usw.** und so weiter
- **uvm.** und vieles mehr
- **VAS** Visuelle Analogskala
- **z.B.** zum Beispiel
- **ZNS** Zentrales Nervensystem
- **z.T.** zum Teil

Teil I.

Theoretischer Teil

1. Fibromyalgie (www.fibromyalgie-fms.de/Moorahrend U,

1997)

Fibromyalgie heißt übersetzt Muskelfaserschmerz und ist eine chronische nicht entzündliche Schmerzerkrankung. Die Schmerzen sind hauptsächlich in der Muskulatur und in den Sehnenansätzen lokalisiert. Neben den genannten Schmerzpunkten gibt es auch so genannte „Tender points“ (=Schmerzdruckpunkte), die sich überwiegend in Nacken, Hüften, Rücken und Schultern befinden. Charakteristisch bei dieser Erkrankung ist eine Herabsetzung der Schmerzschwelle sowie Schmerzen, die von wechselnder Lokalisation und Intensität sind. Diese beginnen meist monolokulär und breiten sich dann auf andere Körperpartien weiter aus.

Desweiteren leiden die Fibromyalgiepatienten oft auch an vegetativen Symptomen im kardiovaskulären und gastrointestinalen Bereich, neurologischen Symptomen, Schlafstörungen, schnelle Ermüdbarkeit, Kopfschmerzen (migräneähnlich), Kälteempfindlichkeit, Spannungs-/ Schwellungsgefühl und Schwellungen an den Gelenken mit Morgensteifigkeit und affektiven Störungen (z.B. Depressionen, Angst).

In der Folge der Erkrankung kommt es zum deutlichen Abfall der Leistungsfähigkeit.

1.1. Epidemiologie

Bei der Fibromyalgie sind Frauen im gebärfähigen Alter 9-mal häufiger betroffen als Männer. Das Hauptmanifestationsalter beträgt 35-50 Jahre. Derzeit sind nach Schätzungen und je nach Studie ca. 2-5% in Deutschland an Fibromyalgie erkrankt. Die Patienten haben oft einen langen Leidensweg hinter sich bis die Diagnose feststeht.

1.2. Klassifikationskriterien für die Fibromyalgie (Conrad I, 2003)

Das American College of Rheumatology (ACR) hat 1990 Klassifikationskriterien für die Fibromyalgie entwickelt. Demnach hat eine Person dann Fibromyalgie, wenn sie persistierende, sich ausbreitende Ganzkörperschmerzen hat, die seit mindestens 3 Monaten bestehen und 11 von 18 lokalen Druckschmerzpunkten („Tender points“) einer Körperseite bei digitaler Palpation positiv sind.

Außerdem sollten bilaterale Schmerzen oberhalb und unterhalb der Taille und so wie im Achsenskelett vorhanden sein. Sind die Schmerzen in der oberen und der unteren Körperhälfte lokalisiert, spricht man auch von generalisierten Schmerzen. Die Beschwerden sind bei Bewegung und Stress meist schlimmer und klingen in Ruhe oft ab.

Zusätzlich zur Schmerzanamnese ist natürlich auch eine eingehende klinische Untersuchung wichtig. Die Anamnese sollte jedoch nicht nur die Schmerzen betreffen, dabei müssen auch andere Erkrankungen im Vorfeld abgeklärt werden. Dabei ist es von großer Bedeutung, dass Ärzte aus verschiedenen Fachbereichen wie z.B. Neurologie, Orthopädie, Psychiatrie und Psychologie kooperieren. Bei Bedarf kann auch eine internistische Abklärung sinnvoll sein. Diese kann z.B. eine Laboruntersuchung beinhalten, bei der Rheumafaktoren, antinukleäre Antikörper (ANA), Serotoninstatus und ein Entzündungslabor (C-Reaktives Protein, Differentialblutbild, Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit) nicht fehlen sollten. Um andere Krankheiten ausschließen zu können, haben sich auch noch folgende Laborwerte bewährt: Um Prozesse am Knochen zu detektieren, haben sich die Bestimmung der Calcium-Konzentration und die Aktivität der alkalischen Phosphatase (AP) im Serum als nützlich erwiesen. Um andere besser behandelbaren Myopathien ausschließen zu können, ist es sinnvoll, die Kreatinkinase-Aktivität (CK) und eine elektromyographische Untersuchung zu fordern. Mit Hilfe einer Bestimmung des Thyroidea-stimulierenden Hormons (TSH) kann eine hypothyreote Myopathie, die ebenfalls zu Myalgien und abnormer Müdigkeit führen kann, als Differentialdiagnose zur Fibromyalgie ausgeschlossen werden.

Zu einer ausführlichen Untersuchung gehört auch eine Medikamentenanamnese. So gibt es beispielsweise auch Medikamente, die chronische Myalgien auslösen können. Zu dieser Gruppe gehören u.a. die Lipidsenker (HMG-CoA-Reduktase-Hemmer wie Lovastatin). Falls die Myalgien davon ausgelöst werden, genügt es meist diese Medikamente wieder abzusetzen. (Reimers CD, Staedt J, Kellner, H) Weitere Krankheiten, die ausgeschlossen werden müssen, sind virale und bak-

terielle Infekte, neurologische Erkrankungen, ein paraneoplastisches Syndrom, Kollagenosen und eine chronische Polyarthrit.

1.3. Tender points (Sehneninsertionsstellen)



Abbildung 1.1.: Dolorimetrie am Tender point.
Quelle: Deutsche Gesellschaft für Muskelkranke

Die Tender points sind hilfreich bei der Diagnosestellung der Fibromyalgie. Die Tender points liegen vor allem im Bereich von Muskelursprüngen, Muskelansätzen oder Muskelverläufen. Für die Untersuchung der Schmerzpunkte wird empfohlen, den Druck mit Hilfe des Daumens oder dem Druckgeber eines Dolorimeters mit $4kp/cm^2$ (= Tensiometerdruck) auszuführen. Ein Dolorimeter ist ein Druckaufnehmer, der eine Quantifizierung des lokal applizierten Druckes ermöglicht.

Die Unterscheidung ob ein Tender Point positiv oder negativ ist hängt einzig und allein von der Schmerzreaktion des Patienten ab.

Die nach ACR- Kriterien festgelegte Lage der Tender points bei Fibromyalgie (Wolfe et al.).

1. Ansätze der subokzipitalen Muskeln (Ansätze der Mm. semispinalis capitis)
2. Ligg. Transversaria (Ursprünge des M. scalenus anterior HWK 4-6)
3. M. trapezius am Schultersattel (Verlauf des M. levator scapulae)
4. M. supraspinatus (Ansatz der pars ascendens des M. trapezius)
5. Knorpel- und Knochengrenze der 2. Rippe (Ursprung der pars sternocostalis des M. pectoralis, Ursprung des caput sternale des M. sternocleidomastoideus nahe Ansatz M. subclavius)
6. Epicondylus- lateralis am Ellenbogen (Verlauf der Mm. extensor carpi radialis longus et brevis)
7. Glutaeus- medius- Ansatz am Beckenkamm (Verlauf des vorderen Anteiles des M.glutaeus medius)

1. Fibromyalgie (www.fibromyalgie-fms.de/Moorahrend U, 1997)

8. Trochanter major (Ansätze des M. piriformis und des M.obturatorius internus)
9. Pes anserinus am medialen Kniegelenk (Nähe des Ansatzes des M. sartorius)

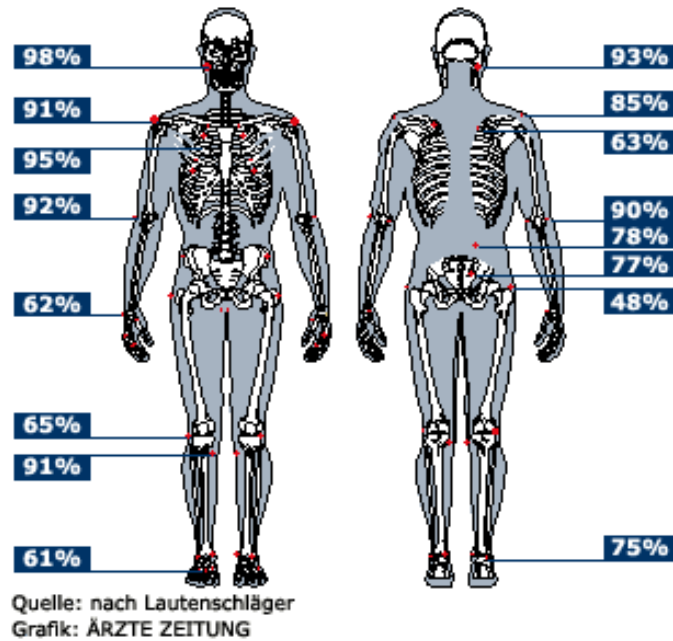


Abbildung 1.2.: Prozentuale Häufigkeit von druckschmerzhaften Reaktionen an typischen Druckpunkten bei Patienten mit FM aus: Ärztezeitung, 21.05.02

1. *Fibromyalgie* (www.fibromyalgie-fms.de/Moorahrend U, 1997)

Lokalisation der Kontrollpunkte:

1. Stirnmitte, 2 cm oberhalb des Orbitarandes
2. Clavicula, Übergang laterales/mittleres Drittel
3. Unterarmmitte zwischen Radius und Ulna
4. dorsal, 5 cm proximal des Handgelenks
5. Daumennagel
6. Thenarmitte
7. M. biceps femoris (Mitte des Oberschenkels)
8. Tuber calcanei (plantar, Mitte)

Die Kontrollpunkte sollen zeigen, wie es mit der Schmerzverarbeitung an den Körperstellen aussieht, die per Definitionem nicht zu den Tender points gehören. Im Normalfall verspüren die Patientinnen bei Druck auf diese Stellen des Körpers keine Schmerzen. Dennoch sollten positive Kontrollpunkte nicht zum Ausschluss der Diagnose Fibromyalgie führen, da man heute der Ansicht ist, dass bei der Fibromyalgie ein Schwellenproblem der Empfindung gegeben sein kann.

2. Die normale Schmerzentstehung und Schmerzverarbeitung

Schmerzen lassen sich zunächst in chronische und akute Schmerzen einteilen (Egle UT, 1999). Der akute Schmerz bietet für den Menschen einen Überlebensvorteil, da ihm bei Verletzungsgefahr und Schädigungen des Körpers eine Schutz- und Meldefunktion zukommt. Schmerzen, die länger als 6 Monate andauern und ihre Schutzfunktion verloren haben werden als chronischen Schmerzen bezeichnet. Diese Form des Schmerzes ist eher zermürend und kann unter Umständen zu einem schmerzbedingten Psychosyndrom mit depressiver Verstimmung führen. Bei der Schmerzentstehung unterscheidet man zwischen einem peripheren und einem Schmerzapparat im Rückenmark. Desweiteren unterscheidet man zwischen afferenten und efferenten Fasern, die die Reize vom Ort des Geschehens ans Rückenmark leiten und nach Prüfung im ZNS wieder zurück in die Peripherie, wo sie ursprünglich aufgenommen wurden. Diese Fasern sorgen für eine Weiterleitung von Reizen, die nicht zwangsweise mit Schmerzen verbunden sein müssen. Bei den Afferenten werden die Reize von außen an das ZNS geschickt, bei den Efferenten hingegen werden sie vom ZNS nach peripher also z.B. an die Muskeln geschickt. Ob Reize als Schmerzen empfunden werden, kann zum Beispiel Folge einer Verarbeitung im peripheren Schmerzapparat sein. Beim diesem nehmen die Rezeptoren (= freie Nervenendigungen) nozizeptive Reize in Haut, Muskeln, Knochen und Gelenken auf und verarbeiten diese. Dabei gibt es allein in der Haut schon 3 relevante Rezeptortypen:

Hochschwellige Mechanorezeptoren leiten die Reize über myelinisierte schnellleitende A-delta-Fasern zum Rückenmark und lösen einen hellen, spitzen und gut lokalisierbaren, den epikritischen Sofortschmerz aus.

Hochschwellige Thermorezeptoren leiten über marklose C- Fasern ins Rückenmark weiter und lösen einen dumpfen, schlecht lokalisierbaren und brennend-bohrenden Schmerz aus.

Polymodale Rezeptoren bestehen aus den beiden oben genannten Typen und leiten Impulse ebenfalls über marklose C- Fasern ins Rückenmark.

2. Die normale Schmerzentstehung und Schmerzverarbeitung

Bei der peripheren Schmerzentstehung spielen auch die endogenen chemischen Stoffe wie Bradykinin, Prostaglandin E₂, Serotonin und Substanz P eine entscheidende Rolle. Noxen unterschiedlichster Art haben zur Folge, dass diese Mediatoren aus den betroffenen Geweben abgegeben werden. Neben den oben genannten gehören Kalium und Wasserstoffionen sowie Histamin dazu. Substanz P wird aus afferenten Nervenendigungen abgegeben, Acetylcholin aus den efferenten. Bradykinin gelangt durch die Blutzirkulation an den Ort des Geschehens. Prostaglandine lösen selbst zwar keine Schmerzen aus, können jedoch die algogene Wirkung anderer Substanzen verstärken (Illes et al., 1996)

Damit die Schmerzen aber auch zentral also vom Gehirn verarbeitet werden können, müssen die Reize über afferente Fasern von peripher nach zentral geleitet werden. Im Rückenmark laufen die afferenten Fasern in der Substantia gelatinosa des Hinterhorns zusammen und werden bei ausreichender Erregung ins Gehirn, in die motorische Vorderhornzelle des Rückenmarks (zum Auslösen eines Vermeidungsreflexes) und auf die vegetativen Nervenfasern weitergeleitet. Die bewusste Wahrnehmung des Schmerzes geschieht erst in der sensomotorischen Hirnrinde. Hier wird der Schmerz räumlich und zeitlich interpretiert. Anhand des „Schmerzgedächtnisses“ kann der Schmerz unbewusst mit früheren Reizen verglichen und bewertet werden.

Hinsichtlich der Schmerzwahrnehmung kann man je nach Schmerzempfinden auch von einer Hyperalgesie bzw. einer Hypersensibilität sprechen. Die Hyperalgesie zeigt sich als ein gesteigertes Empfinden auf einen Schmerzreiz, wohingegen die Hypersensibilität eher als eine Überempfindlichkeit auf einen Reiz gesehen werden kann. Gieseke et al. (2006) haben eine vergleichende Untersuchung mit Patienten durchgeführt, die an idiopathisch chronischen Rückenschmerzen litten. Diesen gegenüber stand eine gesunde Kontrollgruppe. Sie kamen zu dem Schluss, dass bei den Patienten mit chronischen Rückenschmerzen eine verstärkte zentralnervöse Schmerzverarbeitung vor allem in den somatosensorischen Kortexarealen stattgefunden hat. Weitere anschließende Untersuchungen sollten die Pathomechanismen aufzeigen. Dazu wurden leichte Druckschmerzstimuli am linken Daumnagel durchgeführt und mittels fMRT (=funktioneller Magnet-Resonanz-Therapie) die Reaktion darauf im Gehirn untersucht. Daraufhin wurden die Unterschiede in der schmerzevozierten neuronalen Aktivierung beider Gruppen verglichen. Dabei fiel auf, dass bei den chronisch Kranken im Bereich des Hirnes wo eine Schmerz-inhibition (u.a. im periaquäduktalen Grau) stattfindet eine Funktionsminderung vorhanden war, wohingegen im Bereich S₁, S₂ (somatosensorischen Kortexarealen) eine im Vergleich der Kontrollgruppe hö-

2. Die normale Schmerzentstehung und Schmerzverarbeitung

here Schmerzverarbeitung stattfand. Deswegen kann bei Patienten mit chronischen Rückenschmerzen die zentrale Schmerzverarbeitung ein Hinweis auf eine verminderte Schmerzinhibition sein. Auch bei der Schmerzweiterleitung gibt es von Mensch zu Mensch beträchtliche Unterschiede. Die sogenannte Schmerzschwelle ist ebenfalls verschieden und hängt von verschiedenen Faktoren ab.

3. Pathophysiologie

Bei der Fibromyalgie wird eine multifaktorielle Pathogenese angenommen. Neben somatischen Störungen sind auch besonders psychosoziale Dauerbelastungen und psychische Stressreaktionen zu nennen. Diese bewirken wiederum zentrale endokrinologische und zentralnervöse sowie periphere muskel- und neurophysiologische Dysregulationen (Moorahrend U, 1997).

3.1. periphere Pathophysiologie:

Da sich die Fibromyalgie durch Schmerzen an Muskulatur und in den Sehnenansätzen bemerkbar macht, liegt es nahe, diese durch Biopsien eingehend zu untersuchen. Pongratz et al. (1991) führten Biopsien an 22 Personen durch und fanden Strukturveränderungen des Muskels, die abhängig von der Erkrankungsdauer waren. Bestand die Fibromyalgie erst kurze Zeit, so waren keine Veränderungen sichtbar. Nach ein paar Jahren jedoch fielen immer mehr Typ-II-Faser Atrophien auf und teilweise war auch eine vermehrte Fettbestäubung und eine Mitochondrienzeichnung der Typ-I-Fasern zu sehen. Darüber hinaus fand sich bei langer Dauer der Erkrankung auch eine Verdickung der basalen Lamina kleiner Muskelarteriolen, und in speziellen Kapillarfärbungen war eine Verminderung der Kapillarfläche zu vermerken. In allen untersuchten Präparaten fand sich kein Anhalt für Entzündung. Das erklärt auch, warum die Anwendung von nichtsteroidalen Antiphlogistika bei den Patienten nicht zur Schmerzlinderung führt, da diese Medikamente durch eine Hemmung der Cyclooxygenase entzündungshemmend wirken. Da es sich bei der Fibromyalgie aber nicht um eine Entzündung handelt, führen diese Medikamente nicht zur erwünschten Wirkung. In den letzten Jahren wurden weitere Biopsieuntersuchungen durchgeführt, die die Resultate früherer Studien bestätigten. Insgesamt wurden 50 Muskelproben untersucht, in 4 Präparaten fielen sogenannte „ragged red fibers“ auf, wie sie auch bei Mitochondriopathien auftreten können. Bei den „ragged red fibers“ handelt es sich um degenerierende Muskelfasern mit deutlich vermehrten Mitochondrienkonglomeraten und zerissen oder fragmentiert erscheinender myofibrillärer Binnenstruktur

3. Pathophysiologie

(Knop et al., 2004). Man sah, dass vor allem, wenn die Krankheit über Jahre hinweg bestand, es zu Mitochondrienveränderungen in Form von kleinen Deletionen kommen kann. Bei der Fibromyalgie ist die Durchblutung in Bindegewebe und Muskel herabgesetzt. Die Folge daraus ist, dass es in Sehnen und Kapselgewebe zur Fibroblastenwucherung und zum Kollagenuntergang kommt. In der Muskulatur kommt es zur Tonussteigerung. Folglich sollte die Therapie des FMS aus tonussenkenden Substanzen und aus Physiotherapie bestehen (Fassbender et al., 1973). Auch Fassbender et al. (1973) untersuchten Muskelpräparate. Im Rahmen dieser Studie wurden aber nicht nur aus den schmerzenden Muskeln Proben entnommen, sondern zum Vergleich auch noch aus den nicht betroffenen. Als Kontrollgruppe standen 4 Gewebestücke von Gesunden zur Verfügung. Das Resultat der Studie war, dass die Muskelstücke aus den nicht schmerzenden Muskelpartien sowie die der Gesunden völlig unauffällig waren, wohingegen die schmerzenden Muskeln alle Stufen eines Parenchymuntergangs zeigten. Es ist anzunehmen, dass die Hypoxie der Muskeln ein wichtiger Wegweiser für die Pathogenese der Fibromyalgie ist. In anderen Untersuchungen hat man mit polarographischen Feinnadelsonden den Sauerstoffpartialdruck (pO_2) in der Rückenmuskulatur von 20 Erkrankten und 10 Gesunden gemessen. Dies ergab, dass bei FMS-Patienten eine Hypoxie im Bereich der schmerzenden Körperpartien besteht, und im Bereich der flächenhaften Verspannungen (Myogelosen) um die Tender points herum, war der pO_2 erhöht. (Bückle und Arbeitsgruppe von Fleckstein 1990). Bei den Gesunden war der pO_2 -Wert überall gleich hoch. Vermutlich bedingt die Hypoxie bei den FMS-Patienten auch die Schmerzen. In den Myogelosen ist der Muskeltonus erhöht, was dazu führt, dass der Sauerstoffbedarf auch höher ist. Dabei entsteht ein Missverhältnis zwischen Sauerstoffangebot und Sauerstoffbedarf. Die Tatsache, warum der pO_2 in den verspannten Partien erhöht ist, lässt sich als Folge einer kompensierenden Aktivitätshyperoxie erklären.

3.2. zentral (-nervöse) Pathophysiologie

Neben den Auffälligkeiten in der Peripherie der Fibromyalgiepatienten gibt es auch einen Hinweis darauf, dass im Gehirn auch Veränderungen sichtbar sind. Gracely et al. (2002) stellten eine erhöhte Aktivierung im subkortikalen und kortikalen Bereich fest. Auch 2004 untersuchte ein Teil dieser Arbeitsgruppe den Zusammenhang zwischen Schmerzerleben und Schmerzverarbeitung im Gehirn (Gracely et al., 2004) und ob eine starke Verschlimmerung der Schmerzen zu

3. Pathophysiologie

einer verstärkten Hirnaktivität führt. Untersucht wurden 29 Patienten, wovon 19 weiblich waren und 10 männlich. Als Maßstab dafür, ob eine Depression vorhanden war, wurde die von Radloff 1977 entwickelte CES-Skala zur Vorlage genommen. Wie die Schmerzen bewältigt wurden, wurde an einem Bogen von Rosenstiel et al. (1983) nachvollzogen. Die Schmerzstärken wurden mit Hilfe einer visuellen Schmerzanalogskala angegeben. Die Untersuchung der Hirnaktivität wurde mit Hilfe der Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT) durchgeführt. Ergebnis der Studie war, dass verhängnisvolle Schmerzen unabhängig davon, ob der Patient depressiv ist oder nicht, zu einer erhöhten Hirnaktivität geführt haben. Mit Hilfe der Magnetresonanztomographie untersuchten Cook et al. (2004) Fibromyalgiepatienten. Die Fragestellung hierbei war, ob es Unterschiede im nozizeptiven System von Fibromyalgiekranken gibt. Die Stichprobe bestand aus 9 FMS- Patienten und 9 schmerzfreien Probanden. Die Patienten wurden verschiedenen Wärme- und Schmerzreizen ausgesetzt. Anhand der MRT- Bilder konnte gezeigt werden, dass FMS- Patienten sensibler auf Wärmereize reagieren als die Kontrollgruppe. Außerdem war eine höhere Hirnaktivität im Cortex (präfrontal, motorisch, insular, angular cingularer) im Bezug auf schmerzhafte und nicht schmerzhafte Wärmestimuli sichtbar. Eine erhöhte Aktivität in schmerz- assoziierten Arealen konnte erwartungsgemäß nur bei den Schmerzpatienten gefunden werden und nicht bei der Kontrollgruppe. Dass Fibromyalgie zu einer niedrigeren Schmerzschwelle bei Wärme führt, wurde auch von der Arbeitsgruppe von Lorenz et al. (1996) bestätigt. Zehn FMS- Patientinnen wurden mit der gleichen Anzahl an schmerzfreien Frauen verglichen. Es wurden bei beiden Gruppen die Laser-evozierten Gehirnpotentiale nach Handstimulation gemessen. Neben der niedrigeren Schmerzschwelle auf Wärme hatten die Schmerzpatientinnen auch höhere Amplituden bei den Laser- evozierten Gehirnpotentialen. Eine weitere Bestätigung dafür, dass die Schmerzschwellen für Wärme bei Fibromyalgie niedriger sind, hat die Arbeitsgruppe von Montoya et al. (2004) gefunden. Außerdem fanden sie Veränderungen in der kognitiven Schmerzverarbeitung beziehungsweise eine anormale Adaption an mechanische Stimuli (Montoya et al., 2005).

Wenn man sich die Frage stellt, ob bei Fibromyalgiepatienten neuroendokrine und endokrine Regulationsstörungen vorliegen, sollte man sich immer vergegenwärtigen, dass diese zwar Auslöser der Erkrankung sein können, jedoch genauso gut ein Zeichen für eine lange Erkrankungsdauer darstellen können. (Neeck und Riedel, 1994)

3. Pathophysiologie

Es gibt verschiedene endokrine und neuroendokrine Störungen, die vorliegen können. Bei an FMS Erkrankten wurde von Hyper- und Hypoaktivität in der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenachse (HPA) berichtet. Calis M. et al. (2004) haben in einer klinisch kontrollierten Studie Untersuchungen der HPA an FM- Erkrankten durchgeführt und festgestellt, dass diese eine bedeutende Rolle bei der Fibromyalgie zu spielen scheint. In die Studie eingeschlossen waren 22 Fibromyalgiepatienten. Im Rahmen der Studie bekamen die Patienten am Vorabend der Untersuchungen Metyrapon, ein 11 β -Hydroxylase-Hemmers, oral (30 mg/kg KG) verabreicht. Durch Metyrapon wird die enzymatische Umwandlung des Vorläufermoleküls 11-Desoxycortisol in Cortisol in der NNR blockiert. Damit hemmt Metyrapon die Glucocorticoid- Synthese. Aus diesem Grund eignet sich der Metapyron Test zur Beurteilung der durch Cortisol ausgeübten Feedback Wirkung der gesamten Hypothalamus-Hypophysen-Nebenniere-Achse (Fries 2005). Am darauf folgenden Morgen wurde in der Studie von Calis et al (2004) die Konzentration des Vorläufermolekül des Cortisons das 11-Desoxycortisol ermittelt. Anschließend wurde ACTH als Bolus (1 microg) i.v. gegeben und nach 0, 30 und 60 Minuten wurden Blutproben entnommen, in denen das Cortisol bestimmt werden sollte. Dabei zeigte sich, dass das Cortisol nach beiden Medikamentengaben (ACTH und Metyrapon) bei den FM- Erkrankten niedriger war als bei der gesunden Kontrollgruppe. Diese Studie zeigte also, dass die HPA bei FM- Erkrankten hypoaktiv ist. Das bedeutet, dass die Menge an Glucocorticoiden bei FMS- Erkrankten vermindert ist. Glucocorticoide hemmen die Synthese der Prostaglandine, welche wiederum bedeutsame Mediatoren der Schmerzwahrnehmung sind. Cortisol hat einen inhibitorischen Einfluss auf den Hippocampus und den Hypothalamus und wirkt somit wie eine Art „Stressbremse“. Beim Hypocortisolismus ist diese inhibitorische Wirkung eingeschränkt, was dann eine erhöhte Reizbarkeit und eine erhöhte Sensibilität für sensorische Reize zur Folge haben kann.

Eine weitere Untersuchung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenachse haben Mc Cain und Tilbe (1989) durchgeführt. In dieser Studie wurde mehrfach täglich das Cortisol bestimmt. Darüber hinaus wurde mittels eines Dexamethasonhemmtestes ein Funktionstest durchgeführt. Das Prinzip eines Dexamethasonhemmtestes ist die Überprüfung der Supprimierbarkeit der Cortisolsekretion durch Dexamethason, welches die ACTH-Freisetzung und damit die endogene Cortisolproduktion hemmt. Das Ergebnis war eine Abflachung der zirkadianen Rhythmik mit unphysiologischen hohen abendlichen Spiegeln von Cortisol. Obwohl jeden Abend Dexamethason gegeben wurde, waren die Spiegel am Morgen

3. Pathophysiologie

immer hoch, was für einen zu hohen Cortisolspiegel am Vorabend spricht.

Ebenfalls in Studien untersucht wurde die Hypothalamus-Hypophysen-Schilddrüsen-Achse. Bei der Fibromyalgie sind die Symptome wie hypotone Kreislaufdysregulation, Obstipation, die Kälteempfindlichkeit sowie die kalten Extremitäten besonders häufig (Müller, 1987; Neeck und Schmidt, 1990). Diese Beschwerden können für eine Mitbeteiligung der Schilddrüse sprechen. Eine in Kanada durchgeführte Studie hat 100 Patienten mit primärer Hypothyreose untersucht, da diese Erkrankung die oben aufgeführten Symptome hervorruft. Ergebnis der Studie war, dass nur 5 der Patienten die gleichen Schmerzen hatten, wie für das FMS-Syndrom bekannt. Daraus schlossen die Wissenschaftler, dass es kein Zusammenhang zwischen den beiden Erkrankungen gibt (Carette und Lefrancois, 1988). Es kann natürlich schon vorkommen, dass beide Erkrankungen zusammen auftreten, jedoch ist die eine Krankheit nicht Folge der anderen. Weiter wurde auch die Schilddrüsenfunktion der FMS-Patienten gemessen und mit einer Kontrollgruppe verglichen (Neeck und Riedel, 1992). Als Resultat ergaben sich für die Basalwerte keine signifikanten Unterschiede, jedoch die peripheren Schilddrüsenhormone waren im Vergleich zur Kontrollgruppe etwas erniedrigt, ebenso das TSH. Im dynamischen Test, d.h. durch die direkte Untersuchung der Laborwerte unter bestimmten Bedingungen, wurde dies noch verdeutlicht. Da war die stimulierbare TSH-Reserve deutlich niedriger als bei der Kontrollgruppe und der Anstieg der freien Hormone fT3 und fT4 war ebenfalls bemerkenswert erniedrigt. Bei fT3 und fT4 handelt es sich um die freie Form der Schilddrüsenhormone T3 (Triiodthyronin) und T4 (Tetraiodthyronin= Thyroxin). Biologisch aktiv ist das T3. T4 wird im Körper im T3 überführt. Das f steht für freies nicht an thyroxinbindendes Globulin gebundenes T3, T4. Grund dieser Störung könnten auch die oben schon beschriebenen hohen abendlichen Cortisolspiegel sein (Visser und Lamberts, 1981), da durch erhöhte Spiegel an Cortisol die Menge an Schilddrüsenhormonen vermindert sein kann.

3.3. Biochemische Faktoren

Die Ätiologie der Fibromyalgie ist trotz der oben genannten Denkansätze auch heute noch weitgehend unklar.

Eine weitere Ursache könnte der Serotonin-Metabolismus (5-Hydroxytryptamin; 5-HT) sein. Serotonin, ein Neurotransmitter, ist im Körper unter anderem vorhanden, um die Schmerzweiterleitung im Rückenmark zu hemmen. Bei zahlreichen

3. Pathophysiologie

Blut- und Liquorproben von Fibromyalgie- Erkrankten wurden erniedrigte Spiegel dieses Stoffes vorgefunden, was eine erhöhte Sensibilität gegenüber Schmerzen erklären kann (Modolfsky, 1982; Russell et al., 1992). Darüber hinaus wurden bei zahlreichen Patienten sogar Antikörper gegen diesen Botenstoff gefunden (Berg, 2002).

In allen oben genannten Studien kam heraus, dass das Serotonin bei FMS-Patienten erniedrigt ist. Modolfsky et al. (1982) machten hierfür die reduzierte Resorption der Aminosäure Tryptophan, einer Vorstufe des Serotonins, aus dem Darm verantwortlich. Die Tryptophan-Spiegel der Patienten im Liquor waren auch erniedrigt. Wenn nicht ausreichend Tryptophan aus der Nahrung aufgenommen wird, kann wenig Serotonin gebildet werden, da es sich bei Tryptophan, um deren Vorstufe handelt. Der hieraus entstandene Serotoninmangel führt seinerseits wiederum zu Störungen im Schlaf und in der Nozizeption. Tryptophan ist weiterhin Vorläufer des Melatonins. Ein Mangel dieses Stoffes macht sich als depressive Verstimmung bemerkbar. Auch die anderen essentiellen Aminosäuren werden weniger gut aus dem Darm resorbiert (Yunus et al. 1992), was jedoch auch an den gastrointestinalen Problemen liegen kann, die mit der Krankheit einhergehen.

Auch Störungen im Calciumhaushalt können verschiedene Symptome hervorrufen. Eine Hypocalciämie kann eine geschwächte und nicht entspannte Muskulatur, ein vermehrter Demografismus, kalte Extremitäten und eine allgemeine Erhöhung der Erregbarkeit des Nervensystems zur Folge haben. Auch hier handelt es sich um Beschwerden, wie sie gehäuft bei der Fibromyalgie auftreten. Aus diesem Grund haben Neck und Riedel das freie und das Gesamtcalcium von FMS-Patienten untersucht und dann mit einer Kontrollgruppe verglichen (Neeck und Riedel, 1992). Ergebnis war, dass der Calciumspiegel bei den FMS-Patienten unter die Norm erniedrigt war, wohingegen sich der Spiegel der Kontrollgruppe sich erwartungsgemäß im mittleren Normbereich ansiedelte. Auch die Calcitoninwerte waren zu niedrig, beim Großteil befanden sie sich sogar unter der Nachweisgrenze. Das Ergebnis der Studie wurde durch eine weitere bestätigt (Samborski et al., 1996) Calcitonin hat mehrere Wirkungen. Zum einen wirkt es analgetisch, indem es zu einer Erniedrigung der Schmerzschwelle führt. Außerdem wirkt es antidepressiv (Dupuy, 1983).

Faktoren, die zu einer Hypocalciämie führen können, sind z.B. das Cortisol, das sowohl die Calciumresorption hemmt als auch die Ausscheidung fördert. Auch das Wachstumshormon Somatomedin C ist reduziert. (Bennett et al., 1992), was durch Samborski et al. (1996) bestätigt wurde. Die Erklärung hierfür ist, dass das

3. Pathophysiologie

Wachstumshormon vor allem während des Schlafens ausgeschüttet wird. Da die Patienten aber häufig unter Schlafproblemen leiden, wird dieser Stoff nicht hinreichend vom Körper zur Verfügung gestellt.

Samborski et al. (1996) untersuchten auch die körpereigenen Opiate, Endorphine und Enkephaline, die vor allem bei akutem Stress gebildet werden. Die Werte waren unauffällig. Für die Substanz P, ein Neurotransmitter sowie ein Gewehshormon mit vielen Funktionen, hingegen waren sowohl im Serum als auch im Liquor erhöhte Werte gemessen worden.

3.4. Zusammenfassung

Aufgrund der oben genannten Fakten sollte die Therapie bei Fibromyalgie aus mehreren Komponenten bestehen. Zum einen ist eine Verminderung des pathologisch gesteigerten Muskeltonus mit Hilfe von Myotonolytika anzustreben. Begleitend dazu kann man Analgetika geben, um zu verhindern, dass eine Schonhaltung eingenommen wird, die zu weiteren Verspannungen führen kann. Um die bestehenden Myogelosen zu beseitigen, ist die physikalische Therapie sehr gut geeignet, evtl. sind auch psychotherapeutische Maßnahmen hilfreich.

Da nachgewiesen werden konnte, dass bei FM keine entzündlichen Prozesse vorliegen, sollte man von antiphlogistischen Substanzen Abstand nehmen.

Patienten mit FMS haben viele Abweichungen gegenüber gesunden Personen (Neck und Riedel 1994). Dabei können die Verschiebungen der neuroendokrino-logischen Homoöstase Ausdruck einer chronischen Stresssituation sein.

Bei akutem Stress steigen im Körper Cortisol und ACTH an. Chronischer Stress lässt sich jedoch nur unter Berücksichtigung der zirkadianen Rhythmik dieser Hormone und mit Hilfe von Funktionstests nachweisen z.B. der Dexamethason-Hemmtest.

Zur Stresstheorie bei Fibromyalgie gibt es zwei Ansätze: Entweder die Patienten haben eine niedrigere Stressschwelle, d.h. dass sie auf mäßigen Stress schon mit starken körperlichen Symptomen reagieren oder es liegt eine noch unbekannte Störung in der Stressverarbeitung vor.

Da es bei den FMS Patienten wie schon geschildert, oft Abweichungen zum normalen Blutbild gibt, sind folgende Werte immer als relevant anzusehen. Störungen im Serotoninstoffwechsel, ein Anstieg der Substanz P und ein Mangel an Calcitonin sollte immer in Betracht gezogen und untersucht werden. All diese

3. Pathophysiologie

Hormone haben wichtige Aufgaben im Körper und bei Mangel rufen sie Symptome hervor, die mit dem FMS- Syndrom übereinstimmen.

4. Medizinisch-psychologische Therapie der Fibromyalgie

Bei der Fibromyalgie gibt es zwar noch keine Standardtherapie jedoch, schon zahlreiche Ansätze für eine deutliche Schmerzreduktion. Im folgenden sollen nun ein paar der verschiedenen Therapieverfahren vorgestellt werden.

4.1. Medikamentöse Verfahren

Bevor man eine Therapie verordnet, sollte man sich überlegen, um welche Form der Fibromyalgie es sich handelt. Es gibt eine primäre und eine sekundäre Form. (Müller, W., 1987). Unter der sekundären Form versteht man eine Fibromyalgie, die durch andere Begleiterkrankungen ausgelöst wird. Dazu gehören z.B. entzündlich-rheumatische Systemerkrankungen, andere entzündliche Erkrankungen wie Sarkoidose oder Colitis Ulcerosa, Infektionskrankheiten, endokrine Störungen, maligne Tumoren und Arzneimittelreaktionen. Besteht diese Form der Fibromyalgie muss selbstverständlich die Grundkrankheit behandelt werden. Bei der überwiegenden Anzahl der Patienten handelt es sich jedoch um die primäre Form d.h. die Ursachen der Krankheit sind nicht bekannt.

Bislang wurden zur Behandlung der Schmerzen besonders Muskelrelaxanzien, nichtsteroidale Antiphlogistika (NSA) und lokale Injektionen von Lokalanästhetika verabreicht. Zur Standardtherapie gehören aber auch trizyklische Antidepressiva und selektive Serotonin-reuptake-Inhibitoren (SSRI), Nichtopiodanalgetika und Opioide.

Es wurden schon viele Medikamente in zahlreichen Studien auf ihre Wirksamkeit getestet. Schon Yunus et al. (1989) fanden heraus, dass Antiphlogistika wie Ibuprofen nicht wirksam in der Therapie des FMS sind. Naproxen, ebenfalls ein Antiphlogistikum welches die Ausschüttung der Prostaglandine hemmt, hat auch nicht wesentlich besser abgeschnitten als das Placebo (Goldenberg et al., 1986). Unwirksam war auch die Gabe von Cortison (Clark et al., 1985).

4. Medizinisch-psychologische Therapie der Fibromyalgie

Die besten Ergebnisse in den Doppelblind-Studien erzielten die tri- und tetrazyklischen Antidepressiva, die deutlich besser als das Placebo abschnitten. Hierbei war das Amitryptilin (trizyklisches Antidepressivum) besonders erfolgreich. (Carette et al., 1986; Goldenberg et al., 1986; Scudds et al., 1989; Jaeschke et al., 1991). Auch Cyclobenzaprin, ein Medikament aus der gleichen Stoffklasse, hat schmerzlindernd gewirkt (Bennett et al., 1988; Quimby et al., 1989; Carette et al., 1994). Die Einnahme trizyklischer Antidepressiva bewirkt schon nach einer kurzen Zeitspanne von ein bis zwei Wochen eine Schmerzlinderung und verbessert die Schlafqualität. Somit tritt die Wirkung wesentlich schneller ein als bei Depressionen. Nach sechs Wochen sieht man im Vergleich zum Placebo deutliche Unterschiede in der Schmerzeinschätzung und damit eine Verbesserung der Lebensqualität. Die angestrebte Dosis beträgt beim Amitryptilin 10-50mg/d und beim Cyclobenzaprin 10-30mg/d. Wenn man nun alle Studien im Gesamten betrachtet, ist eine Besserung der Beschwerden in einem Drittel der Fälle zu vermerken. Hierbei ist jedoch noch nicht eindeutig geklärt, wie die Medikamente genau wirken. Die Dosis ist wesentlich niedriger als sie bei Depressionen gegeben wird. Daher ist ein echter antidepressiver Effekt eher unwahrscheinlich. Vielleicht ist die Wirkung auf eine Verbesserung der Schlafqualität zurückzuführen, denn viele Patienten konnten aufgrund der Medikation wieder besser schlafen. Goldenberg et al. (1989) hatten jedoch keine Korrelation zwischen den Schlafstörungen und der Wirkung der Medikamente sehen können. Auch die Abweichungen im Schlaf-EEG zeigten keine Veränderung (Reynolds et al., 1991). Eine weitere Wirkung der trizyklischen Antidepressiva besteht in der Inhibition des Serotonin- Reuptakes, der wie oben genannt für die Schmerzen verantwortlich sein kann.

Denkbar in der Behandlung wäre auch die Gabe von langwirksamen Benzodiazepinen, denn diese wirken ebenfalls schmerzlindernd. Die Bindung an zentrale Benzodiazepinrezeptoren bedingt eine verlängerte Öffnung von Chlorid- Kanälen und hat somit eine verstärkte Wirkung des dämpfenden Transmitters GABA zur Folge. Neben der analgetischen Wirkung sei auch die anxiolytische, die antikonvulsive, die zentral muskelrelaxierende, die sedativ/hypnotische und die amnestische zu nennen (Karow, 2006). Wegen der Suchtgefahr und der Toleranzentwicklung muss die Indikation jedoch sehr streng gestellt werden. Um die Schlafprobleme besser in den Griff zu bekommen, eignen sich auf alle Fälle die trizyklischen Antidepressiva besser.

Es gibt in zahlreichen Studien Hinweise darauf, dass das Wachstumshormon IGF-1 im Blut von Fibromyalgiepatienten auch erniedrigt ist (Bennett et al., 1998). Aus diesem Grund gaben sie 50 FMS- Patienten täglich IGF-1 s.c. und stellten

4. Medizinisch-psychologische Therapie der Fibromyalgie

fest, dass nach neun Monaten eine signifikante Besserung der Beschwerden zu vermerken war. Die Wirkung setzte ab einer Therapie von 4-6 Monaten ein. Leider ist diese Art der Behandlung aber noch relativ teuer.

Wie schon erwähnt, gibt es bei der Fibromyalgie auch Veränderungen im Serotonin-Stoffwechsel, wobei das Serotonin erniedrigt ist (Yunus et al., 1992). Caruso et al. (1990) konnten in einem Doppelblindversuch mit 5-HT₂-hydroxytryptophan eine günstige Wirkung erzielen (Caruso et al., 1990).

Eine weitere Substanz, die eingesetzt werden kann, ist der 5-HT₂-Rezeptor-Antagonist Ketanserin, der in einer offenen Studie von Stratz et al. (1991) in Kombination mit Physiotherapie zur Schmerzlinderung geführt hat, als Doppelblindversuch jedoch nur zur Schlafverbesserung.

Aktuell werden 3 neuere Therapieoptionen verfolgt: (Späth M, 2003)

1. Substanz-P-Rezeptorantagonisten

Substanz P (SP) spielt eine zentrale Rolle an der Schaltstelle von Peripherie und Rückenmark. Zahlreiche Gruppen berichteten, dass SP im Liquor cerebrospinalis bei Fibromyalgie (FM) deutlich höher ist als bei anderen schmerzhaften Störungen. Aus diesem Grund erscheinen NK1-Rezeptorantagonisten (Neurokinin-1-Rezeptor-Antagonisten) für die Therapie sinnvoll. Es handelt sich hierbei um ein Medikament, welches zu einer neuen Klasse von antiemetischen Substanzen gehört, welche die Bindung von Mediatoren wie beispielsweise Substanz P an den NK1-Rezeptor verhindern (Bokemeyer C, 2004). Die NK1-Rezeptorantagonisten kommen jedoch im Körper auch natürlicherweise vor. Es gibt zu diesem Medikament erst eine placebokontrollierte Studie (Stand, 2003). Dabei erhielten 30 Patienten 2 mal 4 Wochen entweder einen NK1-Rezeptorantagonisten oder ein Placebo. Die Substanz wurde zwar gut vertragen, jedoch kam es zu keinen signifikanten Effekten hinsichtlich der Einschätzung des Schmerzes. Gemessen wurde dies auf einer visuellen Analogskala (VAS) für Schmerz, Schlafdauer, Morgensteifigkeit und Depression.

2. NMDA-Rezeptorantagonisten

Diese Substanzgruppe wirkt über eine Depolarisation der postsynaptischen Membran durch Aktivierung des Glutamat- und des NK1-Rezeptors, welche den Mg⁺⁺-Block beseitigen. Außer durch Mg⁺⁺ lässt sich der NMDA-Rezeptor auch durch die Substanzen Ketamin und Dextromethorphan/Dextrophan blockieren. In einer placebokontrollierten Studie bekamen 11 FM-Patienten Ketamin (i.v.). 8 Patienten hatten eine Schmerzreduktion von über

4. Medizinisch-psychologische Therapie der Fibromyalgie

50%, 6 davon hatten eine anhaltende Schmerzreduktion für die Dauer von 2-7 Tagen. 1 Patient sprach auf das Placebo an.

3. 5-HT₃-Rezeptorantagonisten

Der 5-HT₃-Rezeptor kommt sowohl peripher als auch zentral vor und ist auch in die Schmerzverarbeitung einbezogen. Die Stimulation dieses Rezeptors bewirkt eine Depolarisation des Neurons, einen raschen Anstieg des Ca²⁺-Konzentration im Zytosol und die Modulation der Freisetzung von Neuropeptiden und Neurotransmittern wie GABA, Cholecystokinin, Acetylcholin, Dopamin, Substanz P und/oder Serotonin.

Die 5-HT₃-Rezeptorantagonisten sind zur antiemetischen Therapie nach Chemotherapie, Strahlentherapie und operativen Eingriffen zugelassen. Die Substanz wurde von 403 Patienten einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Multicenterstudie eingenommen, wovon aber nur eine Untergruppe der FM-Patienten profitierte.

Auch Stratz et al. (1994) führten in einer offenen Studie Untersuchungen mit den 5-HT₃-Rezeptor-Antagonisten Ondansetron und Tropisetron durch. Bei 40% (18 von 40) der Behandelten verbesserten sich die Schmerzen, aber auch die vegetativen und funktionellen Störungen. Die Dosierung des Tropisetron lag bei 5-15mg/d. Schon nach 10 Tagen wurde bei 27 von 59 Patienten eine Schmerzlinderung von 40% und mehr erreicht. Gemessen wurde diese mit Hilfe der VAS und/oder dem Painscore. Außerdem kam es zu einem Anstieg der Schmerzschwelle und zu einem Abfall der Anzahl an Tender points. Bei lokal schmerzenden Stellen können auch Injektionen von Schmerzmittel in Betracht genommen werden. Bei lokal rezidivierenden Schmerzen ist die zusätzliche Gabe von Steroiden wirksam (Masi et Yunus, 1990). Schon wegen der Nebenwirkungen sollte von einer langfristigen Cortisongabe jedoch Abstand genommen werden.

Weiter gibt es noch die Möglichkeit durch regionale Sympathikusblockaden Schmerzlinderung zu verschaffen (Bengtsson et al., 1988). Eine 2005 in den USA veröffentlichte Studie hat gezeigt, dass Duloxetine auch ein wirksames Medikament in der Behandlung der Fibromyalgie ist (Arnold et al. 2005). Duloxetine ist ein selektiver Serotonin und Norepinephrin Wiederaufnahmehemmer, der in Europa bislang nur bei Harninkontinenz eingesetzt wurde.

Arnold et al. führten eine randomisierte, doppelblind und placebokontrollierte Studie an 354 Frauen durch, die an primärer Fibromyalgie leiden. Es wurden sowohl Patientinnen mit als auch ohne Depressionen zugelassen.

4. Medizinisch-psychologische Therapie der Fibromyalgie

Getestet wurde über einen Zeitraum von 12 Wochen. Dabei wurden 3 Gruppen gebildet. 118 Patientinnen bekamen eine einmalige Gabe 60mg Duloxetine, 116 bekamen zweimal am Tag 60mg Duloxetine und 120 Patientinnen bekamen Placebo. Das Ergebnis wurde mittels der Schmerzangaben eines Fragebogens, BPI (Brief Pain Inventory), ermittelt. Es fand sich bei dem Medikament eine Schmerzreduktion von mindestens 30% im Vergleich zum Placebo. Es gab keine signifikanten Unterschiede, egal ob die Medikamenteneinnahme einmal oder zweimal täglich stattfand. Es wurden als weitere Messinstrumente noch andere Fragebögen eingesetzt so z.B. der FIQ (Fibromyalgie Impact Questionnaire), der Global Impression of Severity Scale, der Patient Global Impression of Improvement Scale, der Quality of Life in Depression Scale, der Outcome Study Short Form 36 (SF 36) und der Sheehan Disability Scale, die ebenfalls eine Schmerzabnahme im Vergleich zu Placebo zeigten. Außerdem war die Therapie von der Stimmungslage der Patientinnen nicht abhängig und wirkte immer gleich gut.

Bei dieser Untersuchung wurde auch an den Tender points eine signifikante Schmerzminderung gemessen im Vergleich zu Placebo, jedoch nur bei der zweimal täglichen Einnahme. Die Therapie hatte auch Nebenwirkungen. So berichteten die behandelten Patientinnen signifikant häufiger über Nausea, Mundtrockenheit, Obstipation, Diarrhoe, Somnolenz, Appetitlosigkeit, Nasopharyngitiden, Hyperhidrosis, Anorexia und Nervosität als die Placebogruppe.

Als weiteres mögliches Medikament sei das Katadolon (Flupirtin) genannt, welches die unabhängige Variable unseres Experiments darstellte. Wir untersuchten bei unseren Patientinnen eine Schmerzreduktion unter dieser Medikation.

Aufbau des Flupirtins:

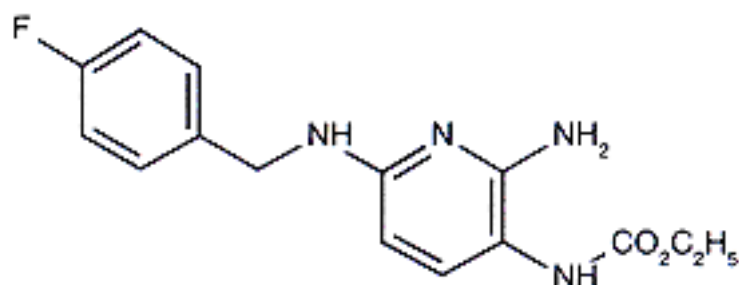


Abbildung 4.1.: Aufbau des Flupirtins

Flupirtin wurde bereits 1981 entwickelt (Bebenburg et al., 1981) und gehört zur

4. Medizinisch-psychologische Therapie der Fibromyalgie

Stoffgruppe der Triaminopyridinderivate. Flupirtin ist ein mittelstark wirkendes bis stark wirksames Analgetikum, welches im zentralen Nervensystem wirkt. Es eignet sich daher zur Therapie nicht-entzündlicher auch starker Schmerzen.

Flupirtin (Müller-Schwefe, 2003) öffnet spannungsunabhängige K^+ -Kanäle und erhöht damit deren Ausstrom (SNEPCO: Selective Neuronal Potassium Channel Opener). Dies führt zur Stabilisierung des Ruhemembranpotentials Schmerz verarbeitender Nervenzellen und hemmt dadurch indirekt die Aktivierung von NMDA-Rezeptoren.

Es verhindert auf diese Weise einen überschießenden NMDA-Rezeptor-vermittelten Ca^{2+} -Einstrom, schützt also gewissermaßen die Neurone vor einem Einstrom von Ca^{2+} -Ionen bei exzessiver neuronaler Erregung und dämpft somit diese Erregungsprozesse. Es kommt daraufhin zu einer Hemmung der Erregungsüberleitung an den Motoneuronen, was wiederum den Tonus der Skelettmuskulatur herabsetzt. Die verspannungslösende Wirkung des Medikamentes beugt so auch schmerzhaften Muskelverspannungen vor.

Flupirtin wirkt demnach analgetisch, muskelentspannend und neuroprotektiv. Es vermag darüber hinaus bei Chronifizierung eine „Löschung des Schmerzgedächtnisses“ und bewirkt eine Verminderung der Schmerzempfindlichkeit. Unter einem Schmerzgedächtnis versteht man die Fähigkeit des Nervensystems, sich Schmerzen zu merken und zu einem späteren Zeitpunkt wieder aufzuflammen zu lassen. Im Vorfeld des Schmerzgedächtnisses kommt es durch häufige meist akute Schmerzattacken zu Veränderungen der neuronalen Schmerzverarbeitung aufgrund einer erhöhten Empfindlichkeit des schmerzverarbeitenden Systems. Dies führt im Verlauf zu Dauerschmerzen, obwohl der akute Schmerzreiz längst abgeklungen ist. Außerdem werden dem Wirkstoff antikonvulsive (=antiepileptische) und antiparkinsonoide Wirkungen zugeschrieben. Aufgrund dieser beschriebenen Wirkungen wird deutlich, dass sich Katadolon® besonders zur Behandlung akuter und chronischer Schmerzzustände im Bereich des Bewegungsapparats eignet. Weitere Einsatzgebiete sind die Behandlung von Nervenschmerzen (Neuralgien), Schmerzen bei Krebserkrankungen und akute postoperative Schmerzzustände.

Flupirtin (Kornhuber, 1999) ist als Maleat-Salz in oralen Kapseln (100mg) oder als rektales Suppositorium (75 und 150mg) erhältlich. Die empfohlene Tagesdosis liegt bei 300 mg pro Tag, was 3 Mal täglich einer Kapsel entspricht. Bei Bedarf kann diese Dosis auf 600 mg also 6 Kapseln erhöht werden. Pharmakokinetik : (Szelenyi, 1990) Die absolute Bioverfügbarkeit beträgt bei oraler Gabe 90% und bei rektaler Applikation 72%. Die Halbwertszeit beträgt 10 Stunden. Ein pharma-

4. Medizinisch-psychologische Therapie der Fibromyalgie

kinetisches Gleichgewicht ist nach 2 Tagen zu erwarten.

Das Medikament wird in der Leber metabolisiert, weist jedoch keinen First-pass Effekt auf. Es entstehen mehrere Metabolite, von denen nur einer schwach aktiv ist und nicht kumuliert. Die Elimination erfolgt zu 70% renal wovon ein fünftel der Substanz unverändert ausgeschieden wird und der Rest als Metabolite. Ein wichtiger Vorteil ist auch, dass es unter der Flupirtineinnahme zu keiner Toleranzentwicklung bzw. körperlichen Abhängigkeit kommt. Katadolon ist ein sehr gut verträgliches Analgetikum. Nichts desto trotz treten natürlich auch bei diesem Medikament unerwünschte Nebenwirkungen auf. Dazu zählen hauptsächlich Müdigkeit, Schwindel und z.T. auch Übelkeit. In äußerst seltenen Fällen wurde ein Anstieg der Leberwerte bemerkt. Aus diesem Grund ist es ratsam, bei längerer Behandlung mit Katadolon® regelmäßige Kontrollen der Transaminasenwerte durchzuführen.

4.2. physikalische Therapiemöglichkeiten

Ziel der physikalischen Therapie ist eine Schmerzlinderung und eine Verbesserung der Lebensqualität. Dabei ist es darüber hinaus auch wünschenswert, dass die Zusatzbeschwerden wie Schlaflosigkeit und die intestinale Beschwerden nachlassen. Um die Schmerzen für die Patienten so gering wie möglich zu halten, kann es von Nutzen sein, die physikalische Therapie mit Hilfe einer medikamentösen Therapie zu unterstützen, da sich die Patienten bei Schmerzen weniger auf die Übungen bzw. die Anwendungen konzentrieren können und die erforderliche Entspannung nicht stattfinden kann. Dabei muss jeder Patient einen speziell auf ihn abgestimmten Therapieplan erstellt bekommen. Es kommen dabei interdisziplinäre Therapien, d.h. verschiedene Ansätze zum Tragen:

- **Physiotherapie**

Unter Physiotherapie versteht man Verfahren, die mit natürlichen Mitteln auf den Körper und seine Funktionen einwirken. Speziell bei der Fibromyalgie können sie schmerzhaftes Muskelverspannungen lockern und zu einem besseren Umgang mit der Erkrankung führen, in dem der Patient z.B. schmerzlindernde oder schmerzvermeidende Bewegungsmuster erlernt. Bei der Physiotherapie sind Einzel- als auch Gruppentherapien möglich. Erfolg versprechend ist, wenn die Übungen auch Zuhause durchgeführt werden. Um besser zu entspannen, könnten die Patienten auch ihre Lieblingsmusik einlegen, die von den Schmerzen ablenken kann.

4. Medizinisch-psychologische Therapie der Fibromyalgie

- Bewegungstherapie

Die Bewegungstherapie sowie Sport, soweit der Schmerz es zulässt, sind auch sehr gute Therapieansätze. Bewegung ist sehr wichtig, denn zuviel Schonung ist schlecht für die Muskeln. Oft führt die verminderte muskuläre Belastbarkeit zur vorzeitigen Erschöpfbarkeit, belastungsinduzierter Schmerz zur Muskelverspannung, was die Schmerzen dann noch weiter verstärkt. Bewegung ist Training für die Muskeln und kann im Fall bereits stattgefundenener Atrophie helfen, das Gewebe wieder aufzubauen. Außerdem kann sie zur Beseitigung von Fehl- und Schonhaltungen beitragen. Darüber hinaus kann die sportliche Betätigung dazu führen, dass sich die Patienten abends ausgepowert und müde fühlen, und damit die Einnahme von Schlafmitteln überflüssig wird. Zu Beginn der Bewegungstherapie sollte ein Trainingsplan erstellt werden. Dabei sollte mit einem niedrigen Belastungsniveau begonnen werden, das nach und nach gesteigert werden kann. Der Patient sollte dabei jedoch nicht an seine (Schmerz-) Grenzen stoßen, sondern sollte immer noch das Gefühl haben, dass er zu mehr Leistung im Stande wäre. Zu extremes Training kann zu nicht mehr endenden Schmerzattacken führen.

- Massagen

Da sich bei den Fibromyalgiepatienten durch die permanenten Schmerzen an den Muskeln diese anspannen, leiden die Patienten oft auch unter Verspannungen. Mit Hilfe von Massagen kann man dem durch eine Lockerung des Bindegewebes Einhalt gebieten. Dabei gibt es verschiedene Formen der Massage: z. B. die Rückenmassage, Schulter- und Nackenmassage, Armmassage, Beinmassage, Beckenmassage, Bauchmassage, Brustkorbmassage, Hand- und Fußmassage bzw. die Gesichts- und Kopfmassage. Durch das Kneten der schmerzenden Körperpartie kommt es zu einer lokalen Erwärmung, welche wiederum dazu führt, dass sich die Muskeln entspannen und eine schmerzlose Bewegung wieder möglich wird. Bei herkömmlichen Massagen kann es unter der Therapie zu starken Schmerzen kommen. Mit Hilfe einer Unterwassermassage könnte dem entgegen gewirkt werden. Ziel der manuellen Therapie ist neben der Wiederherstellung eines physiologischen Gelenkspiels und Bewegungsablaufes auch die Muskeldetonisierung und die Regulation der lokalen Durchblutung.

- Ultraschall

Die Wirkung von Ultraschallwellen ist einerseits eine mechanische Vibrationswirkung, andererseits wird ein Teil der Schallenergie in Reibungsenergie

4. Medizinisch-psychologische Therapie der Fibromyalgie

gie umgewandelt, was einen Wärmeeffekt mit Vasodilatation zur Folge hat. Die Schallwellen dringen bis zu 8 cm in den Körper ein und werden vom Knochen zurückreflektiert. Dabei beeinflussen sie die Nozizeptoren und die Schmerzleitung, was vermutlich dann zu einer analgesierenden, hyperämisierenden und muskelrelaxierenden Wirkung führt. Außerdem werden dem Ultraschall anregende Wirkung auf die Gewebsregeneration zugesprochen, sowie das Lösen von Verklebungen. Der große Vorteil ist, dass es keine Nebenwirkungen gibt. Die Behandlungsdauer beträgt zwischen 5 und 15 Minuten.

- Elektrotherapie

Bei der Elektrotherapie werden elektrische Ströme angewendet, die in der Folge auf die Funktion von Nerven und Muskeln sowie auf Stoffwechselprozesse im Gewebe einwirken sollen. Bei dieser Therapieform sind im Besonderen die schmerzlindernden, durchblutungsfördernden und die muskelentspannenden Wirkungen erwünscht.

- Wärmebehandlung

Bei der Wärmetherapie wird den schmerzenden Körperstellen Wärme zugeführt. Dies führt zu einer Erwärmung der Muskeln und in der Folge dann zu deren Entspannung. Da viele Patienten unter einer Morgensteifigkeit leiden und in Folge der Schmerzen die Muskeln auch weniger beanspruchen, hilft diese Entspannung der Muskeln durch die Wärme dabei, die Muskeln wieder dehnbarer und geschmeidiger zu machen. Auch warme Moorbäder haben schon gute Erfolge erzielt. Bei Begleiterkrankungen des Herzkreislauf-Systems sollte die Wärmetherapie nur unter sorgfältiger Abwägung von Nutzen und Risiken durchgeführt werden. Außerdem muss eine entzündliche Erkrankung ausgeschlossen sein, da diese sonst durch die Behandlung verstärkt werden kann.

- Kältetherapie

Wenn man die Fibromyalgiepatienten bezüglich der Vermeidung von Schmerzen befragt, so gibt es auch bei den Patientinnen von unserer Studie beträchtliche Unterschiede. Ein Teil der Patientinnen spricht auf die oben beschriebene Wärmetherapie an, während der andere Teil eher von der Kältetherapie profitiert. Bei dieser Art der Therapie befinden sich die Patienten in einer sogenannten Kältekammer, deren Lufttemperatur auf -60 bis zu -110°C heruntergekühlt wurde. Der Aufenthalt beträgt zwischen 1 und 3 Minuten. Aufgrund der Kälte gelingt es den Patienten die Extremitäten fast

4. Medizinisch-psychologische Therapie der Fibromyalgie

schmerzlos zu bewegen. Eine Behandlungsphase bei der Kältetherapie umfasst 10-12 Anwendungen.

Auch Samborski et al. (1992) haben der Kältetherapie einen hohen Stellenwert beigemessen. Sollten aber im Rahmen der Kältetherapie Schmerzen auftreten, muss diese sofort unterbrochen werden und durch Wärme ersetzt werden.

- Psychotherapie

Bei der Psychotherapie gibt es verschiedene Möglichkeiten diese durchzuführen. Es gibt zum einen Entspannungsverfahren wie die progressive Muskelentspannung nach Jacobsen und das Autogene Training. Besonders das Autogene Training lässt sich gut als Gruppentherapie durchführen und hat sich in einer Studie von FMS- Patienten mit akutem Schmerzbeginn, vorwiegend Lokalisation der Schmerzen am Rumpf sowie geringer Depressivität als sinnvoll erwiesen und hat dort zu einer deutlichen Schmerzverminderung geführt (Blumenstiel et al., 2003).

Das große Problem, warum psychotherapeutische Therapien nicht in ausreichendem Maße zum Tragen kommen, liegt daran, dass die Patienten glauben, man würde ihre Schmerzen nicht ernst nehmen. Die Gespräche können sowohl als Einzelsitzungen als auch als Gruppentherapien durchgeführt werden, was den Vorteil hat, sich mit Gleichbetroffenen auszutauschen zu können. Die Betroffenen können sich auch gegenseitig motivieren und Verhaltensvorschläge unterbreiten. Unter Umständen kann es auch sinnvoll sein, den Partner mit einzubeziehen, vor allem, wenn die Probleme im häuslichen Bereich anzusiedeln sind.

4.3. Psychologie

Man kann sich gut vorstellen, dass eine chronische Schmerzerkrankung mit der Zeit sehr zermürend sein kann und auf die Psyche schlägt. In gewisser Weise ähnelt das Krankheitsbild auch den somatoformen Schmerzstörungen (Blumenstiel et al., 2003). Unter einer anhaltenden Schmerzstörung nach ICD-10 F45.4 versteht man schwere und quälende anhaltende Schmerzen für die keine somatische Ursache gefunden werden kann und die Schmerzsymptomatik seit mindestens 6 Monaten besteht. Bei dieser Erkrankung werden emotiona-

4. Medizinisch-psychologische Therapie der Fibromyalgie

le und psychosoziale Belastungsfaktoren als Ursache angegeben (Henningsen, 2002). Auch bei der Fibromyalgie gilt es zu berücksichtigen, dass ein gewisser Prozentsatz der Erkrankten an psychischen Begleiterkrankungen leidet. Aber es gibt ebenso auch Patienten, wo dies keineswegs der Fall ist. Trotz allem spielt die psychologische Komponente beim FMS eine entscheidende Rolle bei der Diagnostik und sollte auch in die Therapieplanung miteinbezogen werden.

Unbestritten ist, dass die Prävalenzraten für Depression und Angsterkrankungen bei Fibromyalgiepatienten im direkten Vergleich mit gesunden Kontrollgruppen hoch sind. Dies gilt nicht nur für die aktuelle, sondern auch für die Lebenszeitprävalenz. Blumenstiel et al. führten 2003 eine Studie durch, bei der sie mit Hilfe von Zeitreihenanalysen die Zusammenhänge zwischen Schmerz, Depressivität, Schlaf und Selbstwirksamkeit untersuchten. Sie untersuchten zeitversetzt Zusammenhänge zwischen Depression und Schmerzen. Das bedeutet, sie untersuchten, ob auf einen Tag, an dem der Patient depressiv war ein Tag folgte, an dem die Schmerzen besonders ausgeprägt waren. Dabei stellten sie fest, dass die Patienten unterschiedlich reagierten. Bei manchen kam es nach einer Depression regelmäßig zu einer Schmerzzunahme, bei anderen war es genau umgekehrt. Es ist wichtig diese Aspekte in die Therapie mit einfließen zu lassen. Wenn ein Patient beispielsweise besonders starke Schmerzen nach einer Depression bekommt, wäre das Hauptziel, die Depressionen zu vermeiden z.B. durch trizyklische Antidepressiva. Wenn ein Auslöser bekannt ist, sollte dieser immer vorrangig behandelt werden.

Ein anderes Konzept vertritt Rudolf (1998). Er entwickelte ein psychodynamisches Modell, das den Zusammenhang von Schmerz und Depression als Prozess der depressiven Somatisierung beschreibt. Er geht davon aus, dass ein evtl. schon in der Kindheit stattgefundenes belastendes Ereignis einen depressiven Grundkonflikt auslösen kann und durch das Fehlen eines positiv-wohlwollenden Gegenübers gekennzeichnet ist. Das hat zur Folge, dass Sehnsüchte der Patienten nach einem übermächtigen Menschen entstehen, der das erlittene Unrecht wieder gut macht. Aus diesem Grund reagieren die FMS-Patienten oft mit hoher Leistungsbereitschaft und einer altruistischen Haltung, weil sie sich somit wünschen, von ihrem Gegenüber mit Zuwendung belohnt zu werden. Diese frustrane Situation führt zu Erschöpfung, in welcher eine unbedeutende Auslösesituation zum Symptomausbruch führen kann. Die frühe emotionale Traumatisierung kann aufgrund von sexuellen, physischen und emotionalen Ursachen entstanden sein, da diese bei Fibromyalgiepatienten auch mit einer erhöhten Lebenszeitprävalenz auftreten. Desweiteren wird noch eine posttraumatische Belastungsstörung als

4. Medizinisch-psychologische Therapie der Fibromyalgie

Ursache diskutiert.

Auch Egle et al. (2004) kamen zu der Ansicht, dass die Psyche bei dieser Erkrankung eine wesentliche Rolle spielt. Sie fanden in ihren Untersuchungen heraus, dass 50-70% der Fibromyalgie- Kranken oft schon in früher Kindheit, wenn die Stressverarbeitung noch nicht ausgereift ist, Schicksalsschläge oder Gewalt erleiden mussten. Das habe wiederum dazu geführt, dass die Erkrankten sensibler auf Stress reagieren und schwer mit Belastungen im Leben fertig werden. Die Patienten neigen zum Perfektionismus und zur Selbstüberforderung, was sich nicht selten in vegetativen Symptomen wie Magen- Darm- Beschwerden oder Schlafproblemen zeigt. Die Krankheit führt hier zum sekundären Krankheitsgewinn, d.h. sobald die Patienten über Schmerzen klagen, wird das Umfeld in besonderem Maße auf sie aufmerksam. Außerdem müssen sie dann nicht mehr den harten Anforderungen gerecht werden, die sie meist an sich selbst stellen. Montoya et al. (2004) führten Untersuchungen an FMS-Patientinnen durch und fanden heraus, dass die Schmerzstärken niedriger waren, wenn eine Bezugsperson bei den Messungen anwesend war. Sie verglichen 18 Frauen, die an Fibromyalgie erkrankt sind mit 18 Frauen mit Migräne. Eine Schmerzschwellenmessung mit Wärme und eine MEG- Untersuchung während einer taktilen Stimulation der Tender points am Ellenbogen und einer nicht schmerzhaften Stimulation am Daumen führten sie zu diesem Ergebnis. Das könnte man nun einerseits als sekundären Krankheitsgewinn auslegen als Signal, „wenn sich jemand um mich kümmert, geht's mir besser“, dass das Umfeld dazu bringen soll sich mehr um den Kranken zu kümmern. Andererseits könnte die geringere Schmerzschwelle auch ein Zeichen für den Perfektionismus sein. Die Patienten sind zu stolz sich die Schmerzen einzugestehen.

4.4. Zusammenfassung

Obwohl bereits viele Erkenntnisse gewonnen wurden, gibt es noch keine festgelegte medikamentöse Therapie, da die pathophysiologischen Mechanismen der Fibromyalgie nach wie vor unklar sind. Lautenschläger et al. (2000) fanden in einer Studie heraus, dass nur etwa ein Drittel der Patienten auf eine medikamentöse Therapie anspricht.

Bevor man eine medikamentöse Therapie einleitet, ist es notwendig, im Vorfeld zu untersuchen, welche Art der Fibromyalgie vorliegt, da man auf diese Weise

4. Medizinisch-psychologische Therapie der Fibromyalgie

gezielter vorgehen kann.

Trotz aller Versuche der Fibromyalgie medikamentös wirksam entgegen zu treten, sollten physiotherapeutische und psychotherapeutische Therapieansätze nicht außer Acht gelassen werden.

Es gibt neben der medikamentösen Therapie eine Vielzahl an alternativen Therapiemöglichkeiten, von denen etliche Patienten auch profitieren. Im Rahmen einer multizentrischen Studie in 6 Rheumakliniken in Heidelberg untersuchten Müller et al. (2000) die Inanspruchnahme medizinischer Versorgungsleistungen von 259 Fibromyalgiepatienten. Die Ergebnisse waren: Im Durchschnitt hatten die Patienten bereits 5,4 Jahre vor der Diagnosestellung chronisch generalisierte Schmerzen, denen meist lokalisierte Schmerzen vorausgingen, die seit etwa 10 Jahren bestanden. Gegen diese Schmerzen unternahmen die Patienten folgendes: 87% der Erkrankten nahmen Medikamente ein, von welchen viele auch mehrere Präparate gleichzeitig einnahmen. Aktive oder passive Physiotherapie wurde von 86% der Betroffenen in Anspruch genommen. 41% wurden psychologisch behandelt und bei 28% wurde aufgrund von Schmerzen eine Zahnbehandlung durchgeführt. Am wenigsten aber doch mit einem erschreckenden Anteil von 20% wurden orthopädische Operationen in Anspruch genommen, die jedoch nicht zu einer Schmerzlinderung führten, sondern oft noch die Beschwerden verschlimmerten.

Im Schnitt wurden Ärzte aus 5 verschiedenen Fachbereichen konsultiert. Aus Sicht der Patienten bewirkte die reine Medikamenteneinnahme am wenigsten, wobei die passive Physiotherapie neben den psychologischen Interventionen am effektivsten war. Die Tatsache, dass nur 8,5% der Patienten noch nie mit den oben genannten physikalischen Therapiemöglichkeiten in Kontakt gekommen sind, beweist, welch hohen Stellenwert diese Behandlungsmöglichkeiten einnehmen oder einnehmen sollten. Außerdem führten Maßnahmen wie Fango, Massagen und Wärmebehandlung zu einer deutlichen Schmerzminderung.

Schicksalsschläge, Gewalt und Missbrauch in der Kindheit können die verschiedensten Krankheitsbilder nach sich ziehen. Solch eine Ursache wird auch für viele der Fibromyalgiepatienten diskutiert. Aus diesem Grund sind psychische Auffälligkeiten und psychosozialer Stress bei ihnen durchschnittlich häufiger anzutreffen. Wolfe und Hawley (1998) untersuchten mehrere klinische und epidemiologische Studien und fanden heraus, dass der Bildungsgrad geringer, die Scheidungsrate höher ist und dass die Patienten vermehrt mit Nikotin und Adipositas

4. Medizinisch-psychologische Therapie der Fibromyalgie

zu kämpfen hatten. In der Anamnese fanden sich auch hier gehäuft Angaben über physische Gewalt und sexueller Missbrauch bei den FMS- Patienten.

Schlimme Erlebnisse in der frühen Kindheit können dazu führen, dass das Kind kein Urvertrauen entwickelt. Dies kann unterschiedliche Folgen haben. Menschen, die schon als Kind wenig beachtet werden, können Schwierigkeiten haben, genug Selbstvertrauen aufzubauen. Sie mögen sich selbst nicht und haben Schwierigkeiten eine Beziehung mit einem anderen Menschen einzugehen. Dies könnte auch die bei FMS- Patienten höheren Scheidungsraten erklären.

Auch verbissener Ehrgeiz und zu hohe Anforderungen an sich selbst können Symptome einer psychischen Komponente darstellen.

Bei Bestehen der oben genannten Symptome oder entsprechenden Hinweisen in der Anamnese, könnte die Einbeziehung eines Psychotherapeuten oder eines Psychologen sinnvoll sein.

Teil II.

Experimenteller Teil

5. Fragestellung - Hypothesen

Die Fragestellung meiner Arbeit war, herauszufinden, ob das Schmerzmedikament Katadolon[®], einen Effekt auf die zentrale Schmerzverarbeitung bei Fibromyalgie im Gehirn hat. Änderungen der zentralen Schmerzverarbeitung wurden dabei mit Hilfe der Magnetencephalographie erfasst. Messungen wurden vor und nach Gabe des Medikamentes durchgeführt.

6. Methodik

6.1. experimentelles Design inkl. sensorischer Stimulation

Bei der durchgeführten Studie handelte es sich um eine offene klinische Untersuchung. Ziel der Studie war die Untersuchung des Medikamentes auf die Schmerzverarbeitung im Gehirn. In der Studie ging es nicht um die Zulassung eines neuen Medikaments sondern um eine erweiterte Anwendung eines auf dem Markt befindlichen Pharmakons bei Fibromyalgie.

6.2. Beschreibung der Stichprobe

Die Stichprobe umfasste 12 Patientinnen im Alter von 41 bis 62 Jahren (Mittelwert 51,417 und Streuung des Mittelwerts 1,756). Die Erkrankungsdauer war unterschiedlich. In unserer Studie betrug sie zwischen 1,5 und 22 Jahren (Mittelwert 10,041 und Streuung des Mittelwerts 1,979). Anhand des Fragebogens zur Händigkeit ließ sich ablesen, dass der Großteil der Patientinnen überwiegend die rechte Hand einsetzt, um alltägliche Arbeiten zu verrichten. Der kleinere Teil benutzte beide Hände. Linkshänder gab es keine.

6.3. Prüfmedikation (unabhängige Variable)

Ziel unserer Studie war es, die Schmerzwahrnehmung und die Schmerzverarbeitung unter der Einnahme des Analgetikums Flupirtin (Katadolon®) zu untersuchen. Ich habe mich in meinem Teil der Arbeit auf die kortikale Verarbeitung konzentriert und Frau cand. med. Katrin Buck hat sich mit der Beeinflussung der Schmerzwahrnehmung unter diesem Medikament auseinandergesetzt. Mittels evozierter Magnetfelder wollten wir herausfinden, ob Flupirtin einen schmerzlindernden Effekt auf die Fibromyalgie hat. Flupirtin hat sich schon in zahlreichen anderen Studien als potentes Analgetikum bewährt.

6.4. Therapievertrag

Um die Patientinnen mit dem geplanten Ablauf unseres Projektes vertraut zu machen, haben sie einen Therapievertrag mit uns abgeschlossen, der ihnen die wichtigsten Informationen geben sollte. Außerdem war es auch für Teilnehmer wie auch für uns eine rechtliche Absicherung. Die Patientinnen bescheinigten uns mit ihrer Unterschrift das Einverständnis an der Studie teilzunehmen und wurden auf eventuelle Nebenwirkungen insbesondere des Prüfmedikaments hingewiesen. Wir hingegen garantierten unseren Patientinnen Anonymität und Schweigepflicht und eine Aufklärung über den Ablauf der Studie. Außerdem hatten die Patientinnen die Gewissheit, dass sie auch aus der Studie ausscheiden konnten, wenn sie eine weitere Teilnahme nicht mehr wünschten. Die wichtigsten Kernpunkte („Essentials“) des Therapievertrages waren: Ziel, Nutzen und Inhalt der Studie; Konzeption der Studie; Studiendurchführung; Kontraindikationen zur Teilnahme; Freiwilligkeit der Teilnahme, Angaben zum Datenschutz und der Umgang mit personenbezogenen Daten mit Informationen und einer Einverständniserklärung. Die Patientinnen mussten die Einverständniserklärung zur ersten Messung unterschrieben wieder mitbringen, um an der Studie teilnehmen zu dürfen.

6.5. Abhängige Variablen wie psychometrische Messinstrumente

Als psychometrische Messinstrumente standen unserer Arbeitsgruppe standardisierte Fragebögen zur Verfügung, anhand welcher wir die Depressivität und die Beeinträchtigung durch Schmerzen unserer Patientinnen ermittelt haben. Da ich mich in meinem Teil der Arbeit vor allem mit der zentralnervösen Schmerzverarbeitung beschäftigt habe, möchte ich nur die für mich relevanten Fragebögen herausgreifen:

- Screening- Fragebogen Fibromyalgie
Bei diesem Bogen handelt es sich um einen Screening- Fragebogen für Fibromyalgie. Er gibt einen guten Überblick über die Patientinnen unserer Stichprobe und besteht aus 10 Fragen, die sich auf die Hauptsymptome der Fibromyalgie beziehen. Dabei werden besonders die Punkte Krankheitsdauer, Schmerzstärke, Verteilung der Tender points, Vorerkrankungen, Schmerzen bei Bewegung, Schlafstörungen, Depressionen, Medikamente, Brille und Metall im Körper berücksichtigt.

6. Methodik

- Edingburgh- Fragebogen zur Feststellung der Händigkeit
Dieser Fragebogen ermittelt die Händigkeit der Patientinnen. Sie müssen dabei 22 Alltagssituationen derjenigen Hand zuordnen, mit der sie diese Aufgabe bewerkstelligen z.B. schreiben, zeichnen, werfen usw.
- FIQ-G (Fibromyalgie Impact Questionnaire)
FIQ steht für Fibromyalgie Impact Questionnaire und wurde zur Beurteilung des Gesundheitszustandes und des Krankheitsverlaufes entwickelt. Der Test konzentriert sich auf die bei der Fibromyalgie am häufigsten genannten Beschwerden. Für den deutschsprachigen Raum wurde dieser Bogen von Offenbächer et al. (2000) entwickelt. Der Fragebogen besteht aus 19 Fragen. 10 der 19 Fragen können mit einer vierstufigen Skala beantwortet werden. Dabei werden Aktivitäten des alltäglichen Lebens genannt und die Patientinnen müssen angeben, ob sie diese trotz vorhandener Schmerzen immer, meistens, gelegentlich oder nie ausführen konnten. Bei der Frage, wie sich die Patientinnen in den letzten 7 Tagen gefühlt haben, stehen 7 Felder zum Ankreuzen zur Verfügung. Als nächstes folgt eine Frage über die Beeinträchtigungen im Berufsleben, bei der 5 Felder zum Ankreuzen bereit stehen. Diese Frage muss bei nicht Berufstätigen entfallen und darf auch nicht zum Score dazu gerechnet werden. Abschließend werden noch 7 Fragen mit einer visuellen Analogskala dargestellt. Um den Fragebogen auswerten zu können, standen unserer Arbeitsgruppe so genannte Auswertungsschablonen zur Verfügung, anhand welcher die von den Patientinnen angegebenen Schmerzstärken besser mit einer Normgruppe verglichen werden konnten. Dazu war es nötig, die Schmerzstärken mit vorgegebenen Gewichten zu multiplizieren. Anhand dieser Gewichte bekamen die Fragen je nach Wichtigkeit einen verschiedenen Stellenwert. Es wurde dabei unterschieden, ob jemand bestimmte Tätigkeiten im Alltag aufgrund der Schmerzen nicht verrichten konnte z.B. Einkaufen zu gehen oder kochen, von dem subjektiven Befinden nach der Schmerzintensität und der Müdigkeit. Bei der Auswertung hat man bei den ersten 10 Fragen den Mittelwert errechnet und dann das Ergebnis mit 3,33 multipliziert. Bei den Fragen mit den 5 bzw. 7 Feldern wurde die Anzahl der Tage an denen es den Patientinnen nicht gut ging, von der Gesamtzahl abgezogen. Dieser Wert wurde dann mit 1,43 multipliziert wie es von der Auswertungsschablone vorgegeben ist.

6.6. QST (= Quantitative Sensorische Testung)

Unsere Studie untersuchte einerseits die zentral- nervöse Schmerzverarbeitung und andererseits die periphere Schmerzverarbeitung. Die QST stellt eine Methode dar, die periphere Schmerzwahrnehmung zu untersuchen. Wegen der Ergebnisse in diesem Bereich, möchte ich auf die Dissertation von Frau cand. med. Katrin Buck verweisen, die sich mit diesem Teil der Arbeit beschäftigt hat.

6.7. VAS, Tagebuch

Die Stärke des Schmerzes wurde von den Patientinnen mittels einer visuellen Analogskala eingeschätzt.



Abbildung 6.1.: Visuelle Analogskala (VAS) Quelle: Internetseite „WDR-Rund um gesund“

Mit der visuellen Schmerzanalogskala (VAS) lässt sich die Schmerzstärke gut bestimmen. Der Patient wird hierbei aufgefordert auf einer Skala von links(kein Schmerz) nach rechts (stärkster Schmerz) die aktuelle Schmerzstärke mit Hilfe eines Schiebers anzugeben. Die Patientinnen können dann, auf der Rückseite die aktuellen Schmerzen in cm ablesen und dies in ein Schmerztagebuch eintragen. 0 steht für kein Schmerz und 10 für stärksten Schmerz. Die Patientinnen führten dieses Tagebuch über einen Zeitraum von 28 Tagen. Die MEG- Messungen fanden alle vier Wochen oder genauer alle 28 Tage statt. In dem Tagebuch wurden zudem die dauerhaften Medikamenteneinnahmen mit Dosierung, Datum, Uhrzeit und Schmerzstärke erfasst. Die Schmerzstärken mussten morgens, mittags, abends und nachts eingetragen werden. Weitere relevante Angaben waren Wohlbefinden, Schlaf, Stuhlgang und die Beeinträchtigung der Tagesaktivität durch Schmerzen, die in drei Stufen gut, mittel und schlecht angegeben werden sollten.

6.8. MEG (=Magnetoencephalographie)

Allgemeines: Die Magnetoencephalographie stellt eine Möglichkeit dar, die Organisation des somatosensorischen Cortex zu erfassen (Kahkonen S, 2005). Dazu werden magnetische Signale aufgezeichnet, die durch die Aktivität der Nervenzellen des Gehirns generiert werden. Wenn im Gehirn Neuronen aktiviert werden, kann man diesen Strom durch elektrische Potentialänderungen messen, welche die charakteristischen Magnetfeldverteilungen in der Umgebung des Kopfes erzeugen. Durch die elektrische Aktivität des Gehirns werden elektrische wie auch magnetische Felder erzeugt. Elektrische Felder sind mit Hilfe einer Elektroencephalographie (EEG) messbar, wohingegen magnetische Felder mit der Magnetoencephalographie (MEG) dargestellt werden können. MEG- Mehrkanalsysteme (das Gerät, an dem die aktuelle Studie durchgeführt wurde, hat 151 Kanäle) messen den magnetischen Fluss an verschiedenen Positionen des Kopfes und ermöglichen so die Rekonstruktion magnetischer Felder mit hoher zeitlicher und räumlicher Auflösung. Das MEG stellt eine nicht-invasive Möglichkeit dar, diese magnetischen Felder des Gehirns mit Hilfe spezieller Sensoren sog. SQUIDS (Superconducting Quantum Interface Device) zu messen. Es handelt sich hierbei um sehr empfindliche supraleitende Detektoren, die durch flüssiges Helium mit einer Temperatur um -270°C gekühlt werden. Nur so lassen sich die im Bereich von mehreren hundert Femtotesla (Femtotesla = 10^{-15}) gelegenen magnetischen Felder nachweisen. Mit diesem Verfahren lassen sich Aussagen über die kortikale Verarbeitung schmerzhafter Reize treffen. Um eine Verfälschung der Messergebnisse durch Störquellen auszuschließen, ist es vorteilhaft, das Gerät in einem von Magnetfeldern abgeschirmten Raum zu betreiben.

Eine Messung im MEG umfasste mehrere Teiluntersuchungen: 4 somatosensorische Untersuchungen, in denen die Patientinnen mit taktilen Reizen stimuliert wurden. In den 5 motorischen Untersuchungen übten die Patientinnen eine Aufgabe aus, die die Kontrolle der Handmuskulatur überprüfte. Die Patientinnen saßen in einer magnetisch und elektrisch isolierten Messkammer. Der Kopf der Patientinnen befand sich in einer Art Messhelm, der sie Sensoren enthielt. Anhand dreier Spulen, die präaurikulär und an der Glabella befestigt wurden, konnte die Kopfposition in Bezug zu den Sensorpositionen errechnet werden. Dazu wurde jede der drei Spulen von einem Strom unterschiedlicher Frequenz vor und nach einem Messblock durchflossen. Das dadurch erzeugte Magnetfeld wurde gemessen und daraus die Spulenposition errechnet. Die Patientinnen durften den Kopf während der gesamten Messung nicht bewegen. Wenn die durchschnittliche Be-

6. Methodik

wegung des Kopfes zwischen dem Beginn und dem Ende eines Messblocks 0,5 cm überschritt, musste die Messung wiederholt werden. Die somatosensorischen Reize wurden an beiden Daumen und an beiden Ellenbogen, den Tender points, appliziert. Während der Stimulation wölbte ein Druckluftstoß eine am Daumen befestigte Membran auf die Fingeroberfläche und löste eine taktile Empfindung aus. Gleichzeitig bekamen die Patientinnen ein Rauschen präsentiert. Dadurch wurde das Geräusch der Luftstöße maskiert und akustisch-somatosensorisch evozierte Mischfelder verhindert. Anschließend wurden der andere Daumen und die Tender points auf beiden Seiten am Ellenbogen stimuliert. Im Anschluss an die somatosensorischen Untersuchungen folgten 5 Untersuchungen, die motorisch die Kontrolle der Handmuskulatur testeten. Hierbei mussten die Patientinnen einen Pinzettengriff mit einer Kraft von 1 N erzeugen. Den Patientinnen wurden dazu mittels Projektor zwei Quadrate präsentiert, wovon eines davon statisch war und das andere, je nachdem wie fest der Fingerdruck der Patientin war, seine Form änderte. Die Aufgabe bestand nun darin, die Quadrate kongruent erscheinen zu lassen. Die geforderte Kraft musste dabei über ca. 5 Minuten aufrechterhalten werden. Während der 10 sekündigen Messblöcke verschwanden die beiden Quadrate. Zwischen den Messblöcken tauchten sie jedoch für 2 Sekunden auf, damit die Patientinnen die Kraft wieder adjustieren konnten. Anschließend wurde die maximale Fingerkraft der Patientinnen bei diesem Griff gemessen, bei der die Patientinnen so fest wie möglich zudrücken mussten. Als letztes wurde dann noch eine Ruhemessung durchgeführt, bei der die Patientinnen einfach nur ruhig dazusitzen mussten. Dabei sollten sie ihre Fingermuskeln entspannen. Zusätzlich wurden die Patientinnen nach jeder Einzelmessung mittels VAS nach den aktuellen Schmerzen befragt.

6.9. Ablaufplan

In die Studie aufgenommen wurden 12 Patientinnen, welche alle von Fr. Dr. Kötter (Oberärztin der Rheumatologie in Tübingen) vor dem Beginn der Studie untersucht wurden, um die Diagnose Fibromyalgie zu prüfen. Außerdem wurden Patientinnen, die Ausschlusskriterien erfüllten, von der Studie ausgeschlossen. Zudem wurde in dieser Voruntersuchung ein Schmerzscore ermittelt, der Aufschluss über die Schmerzstärke gab, denn er zeigte anhand der Reaktion wie Wegziehen des Armes die Beeinträchtigung der Patientinnen durch die Schmerzen. Wir wollten bei unseren Patientinnen die Tender points nicht nur in „positiv oder negativ“ einteilen, sondern auch die Schmerzstärke an den Tender points

6. Methodik

erfassen. Untersucht wurden die üblichen Schmerzpunkte wie z.B. occipital, Processi transversi, M supraspinatus, M. trapezius, sternocostal, Epicondylus humeri caudolateral., Trochanter major, Knie craniomedial und gluteal. Weitere Druckpunkte waren: Thenar, Oberes Sprunggelenk (OSG) medial und am Bizeps. Fr. Dr. Kötter (Oberärztin der Rheumatologie in Tübingen) und andere Rheumatologen palpieren in einer Voruntersuchung, diese Schmerzpunkte und bestimmten auch deren Intensität. Im Rahmen dieser Untersuchung wurde die Diagnose noch einmal verifiziert und die Ausschlusskriterien (s.u.) wurden mit den Patientinnen besprochen.

Die folgende Skala zeigt, was die von den Patientinnen angegebenen Schmerzscores zu bedeuten haben. Das heißt 0 bedeutet kein Schmerz usw. Die Höhe der Zahl korreliert mit der Schmerzintensität.

Hier nun die möglichen Zahlenwerte, die genannt werden konnten und ihre daraus resultierende Schmerzstärke:

- 0= kein Schmerz
- 1= Schmerzäußerung
- 2= Schmerzäußerung und Mimik
- 3= Schmerzäußerung und Wegziehen
- 4= jump sign

Verdeutlichung an einem konkreten Beispiel:

Druckpunkt	Links	Rechts
Occipital	2	2
Processi transversi	3	3
M supraspinatus	2	2
M. trapezius	3	3
Sternocostal	2	2
Epicondylus humeri caudolateral	4	4
Trochanter major	1	1
Knie craniomedial	4	4
Gluteal	1	1

Tabelle 6.1.: Beispiel: Untersuchte Tender points

6. Methodik

Weitere Druckpunkte:

Druckpunkt	Links	Rechts
Thenar	1	1
OSG medial	1	1
Bizeps	1	1

Tabelle 6.2.: Beispiel: Untersuchte Tender points 2

Bei dieser Patientin ergab sich nach Addition aller Schmerzintensitäten ein Schmerzscore von 50.

Einschlusskriterien: Es wurden 12 Frauen mit chronischer Fibromyalgie im Alter zwischen 41 und 62 Jahren rekrutiert. Die Krankheitsdauer sollte mindestens 6 Monate betragen.

Ausschlusskriterien: Die Ausschlusskriterien richteten sich nach den Gegenanzeigen und Anwendungsbeschränkungen für Flupirtin (Rote Liste, 2003). Von der Teilnahme an der Studie wurden Personen mit kardiovaskulären Erkrankungen, epileptischen Anfällen, Psychosen (z.B. Schizophrenie), hepatische Enzephalopathie, Cholestase und Nierenkrankheiten (Pyelonephritis, Glomerulonephritis) sowie neurologischen Erkrankungen (Morbus Alzheimer, Zustand nach Schlaganfall, Demenz, Multiple Sklerose) und Myasthenia gravis ausgeschlossen. Desweiteren wurden schwangere und stillende Patientinnen nicht in die Studie einbezogen. Um vor Medikamentengabe zu gewährleisten, dass keine Schwangerschaft vorlag, wurde bei allen Patientinnen im gebärfähigen Alter ein Schwangerschaftstest durchgeführt. Patientinnen mit Metall im Körper wie z.B. Implantate, Metallsplitter, Piercing oder Herzschrittmacher konnten nicht in die Studie aufgenommen werden. FMS- Patientinnen mit einer Klaustrophobie durften ebenfalls nicht teilnehmen, da für sie eine Untersuchung in der engen MEG-Abschirmkammer möglicherweise nicht tolerabel gewesen wäre.

Nach Bestätigung der Diagnose wurde mit den Patientinnen ein Termin für die anstehenden Untersuchungen (MEG und QST) ausgemacht. Anschließend wurden die Patientinnen gebeten, die von unserer Arbeitsgruppe ausgehändigten Schmerzfragebögen zu Hause auszufüllen und am vereinbarten Termin wieder mitzubringen. (Beispiel siehe Anhang)

Bei der Basisuntersuchung wurde bei den Patientinnen die zentralnervöse Schmerzverarbeitung mittels Magnetoencephalogramm (MEG) gemessen und eine Bestimmung der thermischen Schwellen mittels QST durchgeführt. Darauf folgte eine vierwöchige Baseline- Phase, in der die Patientinnen dazu angehalten

6. Methodik

wurden, die Schmerzmedikation so weit es ihnen möglich erschien, einzustellen. Außerdem sollten sie täglich die Stärke ihrer Schmerzen morgens, mittags, abends und nachts in einem Schmerztagebuch notieren. Die Schmerzstärke ermittelten sie mit Hilfe der oben bereits beschriebenen visuellen Schmerzanalogskala. Neben den Schmerzen trugen die Patientinnen auch ihr vegetatives Befinden wie Schlafgüte, Verdauungsfunktion und Wohlbefinden ein.

Nach den 4 Wochen bekamen die Patientinnen dann das Verum oder das Placebopräparat. Um den Rosenthal-Effekt zu vermeiden, erfolgte die Zuteilung der Patientinnen zu Verum und Placebo per Zufall. Während der Einnahmephase notierten sie wieder die Schmerzstärke in einem Schmerztagebuch. Die positiven Wirkungen wie auch die Nebenwirkungen mussten genau erläutert und beschrieben werden. Diese Medikamenten- bzw. Placeboeinnahmephase dauerte weitere 4 Wochen. Abschließend wurden eine weitere MEG-Messung und eine Schmerzschwellenmessung durchgeführt. Zweck dieser Untersuchungen war zu sehen, ob sich in der zentralen und peripheren Schmerzverarbeitung etwas geändert hatte.

Erst nach Anamnese und Diagnostik (MEG und QST) wurde aufgedeckt, welche Patientinnen Verum bzw. Placebo erhalten hatten. Da wir den Patientinnen der Kontrollgruppe das Medikament nicht vorenthalten wollten, bekamen am Schluss alle Patientinnen das Verumpräparat. Nach weiteren 4 Wochen Medikamenteneinnahme und Aufzeichnung des Schmerztagebuches wurde eine erneute MEG-Messung durchgeführt. Um eine mögliche Schmerzreduktion durch das Prüfmedikament besser quantifizieren zu können, haben wir die prä- und post-Periode einander gegenübergestellt. Die Messung nach Placebogabe haben wir bei der Auswertung nicht berücksichtigt, da nicht alle Teilnehmer das Placebo, hingegen alle das Verumpräparat bekommen haben.

6.10. Vorauswertung und Datenreduktion

Die magnetische Hirnaktivität wurde in Bezug zur taktilen Stimulation aufgezeichnet. Dabei wurde ein Prästimulusintervall von 150 ms und ein Poststimulusintervall von 250 ms gewählt. Zur Verbesserung der Datenqualität wurden Durchgänge mit starken Augenbewegungen und Blinzlern verworfen. Reizdurchgänge mit Aktivitäten von über 2 pT in einem frontolateralen MEG-Kanal wurden als Artefakt gewertet und von der weiteren Verarbeitung eliminiert. Die evozierten Antworten der einzelnen Reizdurchgänge wurden entsprechend den Stimulationsorten sortiert und für jeden Reizort getrennt gemittelt. Im Durchschnitt wurde für

6. Methodik

jede Reizbedingung über ca. 400 Durchgänge gemittelt. Da sich bei der Datenanalyse abzeichnete, dass die evozierten Antworten für die Stimulation an den Tenderpoints bzw. den Ellenbogen Hirnantworten mit nur mäßiger Qualität ergaben, wurde die spektrale Verteilung der Hirnaktivität untersucht. Dazu wurde für jeden Reizdurchgang mittels einer FFT das Spektrum der magnetischen Hirnaktivität (Wurzel aus Powerspektrum) berechnet. Vergleichbar den evozierten Antworten wurden die Einzelspektren für jede Person, jeden Reizort und jeden Kanal getrennt gemittelt. Zur Präsentation der Ergebnisse wurde zudem ein Mittelwert über alle Patientinnen gebildet und dargestellt. Zur weiteren Quantifizierung der magnetischen Hirnaktivität wurde die spektrale Hirnaktivität über die Kanäle im Frequenzband von 8,5 bis 15,9 Hz gemittelt, so dass sich entsprechend der Stimulationsorte (Finger / Tenderpoint jeweils für die linke und rechte Körperseite) und der Messzeitpunkte (prä und post Medikation) für jede Patientin 8 Werte ergaben. Kanäle mit Störungen wurden bei der Berechnung der spektralen Aktivität nicht berücksichtigt.

6.11. Statistische Analyse

Nach den 4 Wochen Therapiephase wurden die Patientinnen nach den Wirkungen des Medikaments befragt. Erst danach wurde aufgedeckt, wer von den Patientinnen Verum und wer Placebo bekommen hatte. Zur Untersuchung, ob die Medikation statistisch signifikante Auswirkungen auf die erhobenen Schmerz- und Befindlichkeitsmaße hat, wurde mit dem Statistikprogramm SPSS berechnet. Als Signifikanzkriterium wurde dabei eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $\alpha \leq 5\%$ gewählt. Unterschiede der Hirnaktivität bezüglich der Untersuchungsbedingungen wurden mit Hilfe einer dreifaktoriellen Varianzanalyse (ANOVA) mit Messwiederholungen durchgeführt. Der Faktor REIZORT mit den Stufen Finger und Tenderpoint erfasste Unterschiede der magnetischen Hirnaktivität, die sich auf die Stimulation an den beiden Reizorten zurückführen ließ. Der zweistufige Faktor SEITE beschrieb Effekte der links- und rechtsseitigen Stimulation und der Faktor MESSZEITPUNKT mit den Stufen „prä“ und „post“ den Einfluss der Medikation. Wie bei der Untersuchung der Schmerz- und Befindlichkeitsmaße wurde das Signifikanzniveau auf $\alpha \leq 5\%$ festgelegt.

7. Ergebnisse

7.1. Unterschiede der klinischen Schmerzstärken

Im Rahmen jeder MEG-Messung wurden alle Patientinnen mittels einer visuellen Schmerzanalogskala nach der Schmerzstärke gefragt. Sie wurden hierbei aufgefordert, die Schmerzen vor der MEG-Messung, nach Stimulation des Fingers sowie des Ellenbogens auf der visuellen Analogskala anzugeben. Die Werte der Placebo-Phase zeigten keine Signifikanz bezüglich der Werte aus der Baseline- oder Verumphase. Die ANOVA ergab signifikante Haupteffekte für den Faktor BEHANDLUNG (Baseline versus Therapiephase) ($F[1,11]=5.49, P<.05$) mit einer Schmerzeinschätzung von $5,4 \pm 3$ für die baseline-Bedingung und einer Einschätzung von $4,4 \pm 3$ für die Verum-Bedingung. Auch der Faktor ZEITPUNKT der SCHMERZMESSUNG ($F[4,44]=6.53, P<.01$) zeigt signifikante Ergebnisse (siehe untenstehende Graphik).

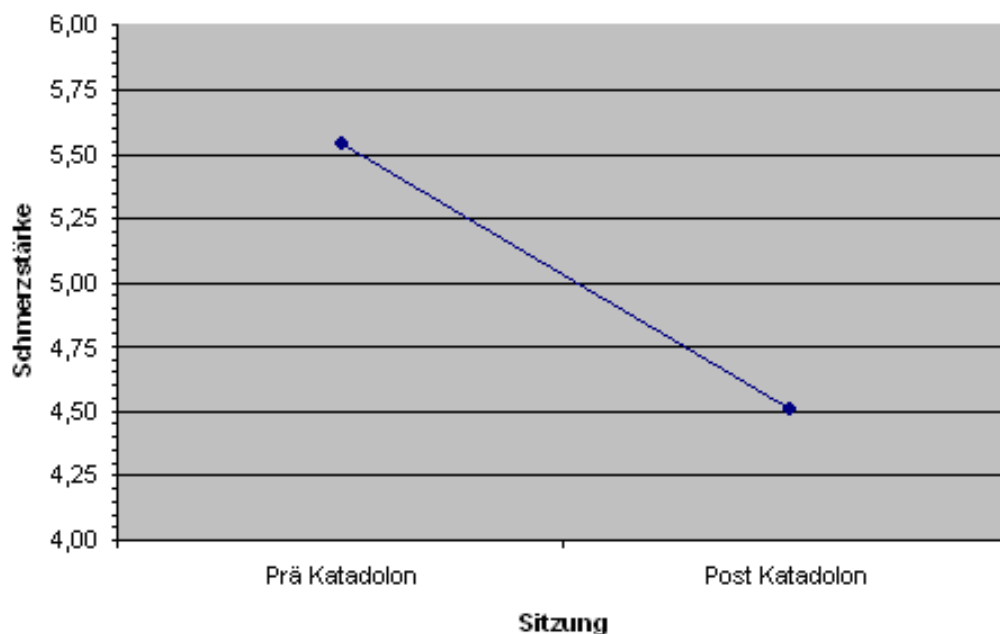


Abbildung 7.1.: Der Effekt BEHANDLUNG zeigt eine signifikante Schmerzreduktion im Verlauf von Baseline zu Verumphase.

7. Ergebnisse

Auch der Faktor ZEITPUNKT der SCHMERZMESSUNG ($F[4,44]=6.53$, $P<.01$) zeigt signifikante Ergebnisse (siehe untenstehende Graphik). Der Haupteffekt ZEITPUNKT der SCHMERZMESSUNG zeigt eine signifikante Schmerzzunahme vom Beginn der Untersuchung zur Stimulationsperiode hin. Die Schmerz einschätzung reichte hierbei von in der Baseline- Phase 5,1 vor der Untersuchung und stieg an zu einer Stärke von 6,5 am Ende der Untersuchung. Nach der Therapiephase betrug der Anfangsschmerz 3,35 und stieg im Verlauf auf Werte von durchschnittlich 5,4 an. Es konnte gezeigt werden, dass der Schmerzanstieg nach Stimulation der Tender points stärker war als nach der Fingerstimulation. Dieser Effekt war unabhängig von der SITZUNG, d.h. er wurde sowohl bei der Baseline- als auch nach der Verumphase beobachtet.

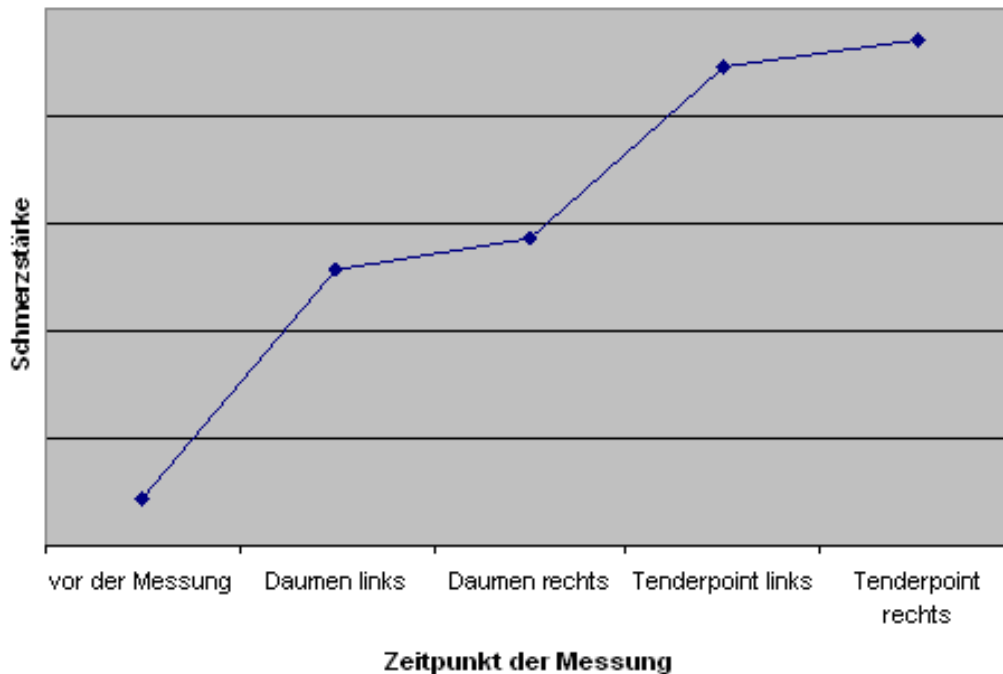


Abbildung 7.2.: Die y-Achse zeigt die von den Patientinnen angegebene Schmerzstärke mit Hilfe der VAS wieder. Die x-Achse zeigt die Häufigkeit. Die Patientinnen wurden nach jeder Teilmessung nach ihren Schmerzen befragt.

7.2. Ergebnisse der subjektiven Einschätzung der Schmerzen

Dabei berichteten ca. zwei Drittel der Patientinnen von einer geringen bis stark ausgeprägten Schmerzreduktion. Bei dem verbleibenden Drittel hatte die Medikation bezogen auf die Schmerzen keinen Effekt. Darüber hinaus berichteten 58,33% der Befragten über eine Verbesserung der Schlafprobleme.

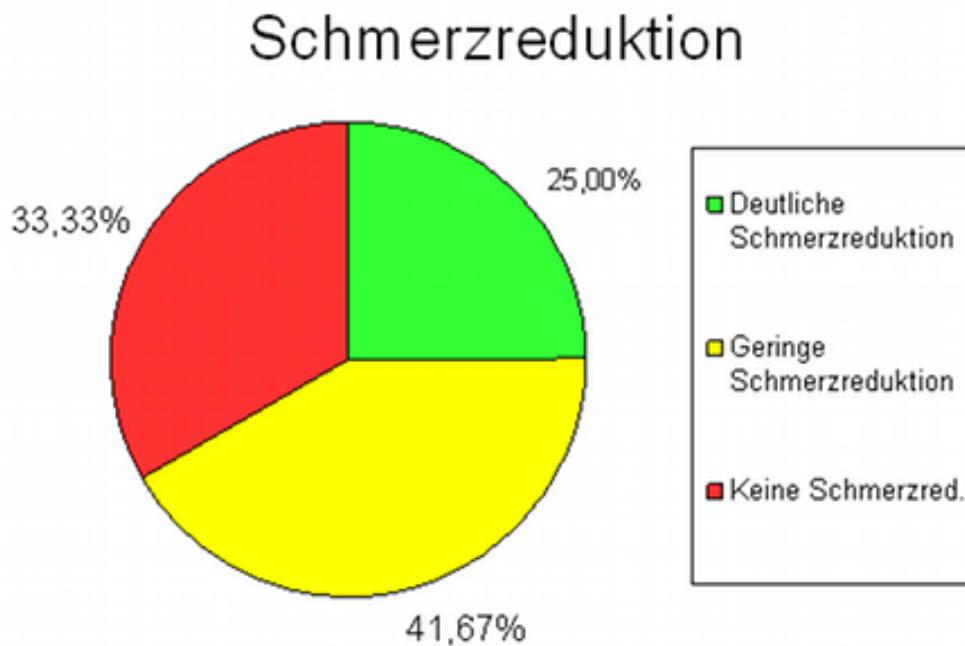


Abbildung 7.3.: Subjektive Einschätzung der Schmerzreduktion

7. Ergebnisse

Neben den genannten erwünschten Wirkungen kam es unter der Medikamenteneinnahme auch zu unerwünschten Nebenwirkungen. 7 der 12 Patientinnen waren völlig frei von Nebenwirkungen. Unter den verbleibenden 5 traten folgende Beschwerden auf:

Nebenwirkungen

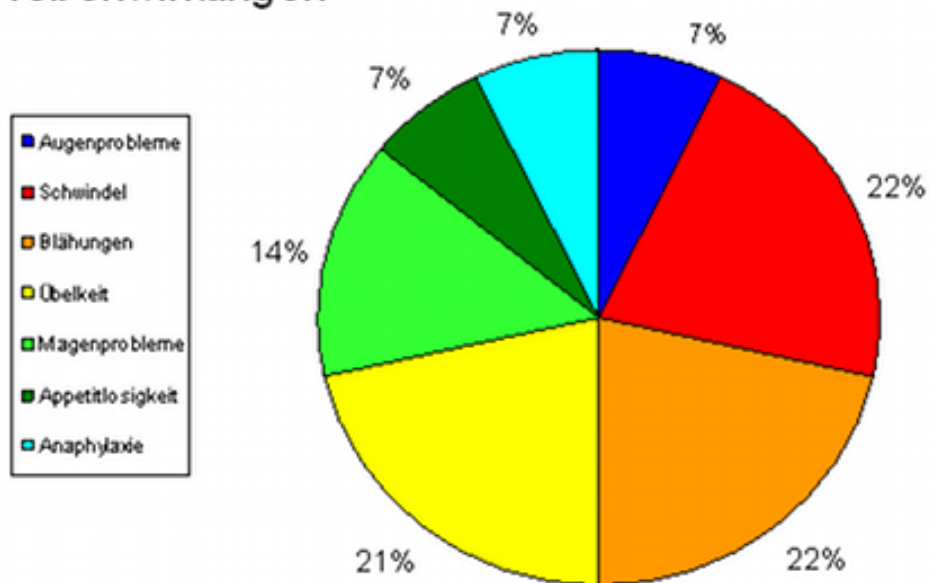


Abbildung 7.4.: Liste der angegebenen Nebenwirkungen

7.3. Ergebnisse der MEG-Messungen

Desweiteren wurde die Hirnaktivität bei somatosensorischer Stimulation mittels MEG gemessen.

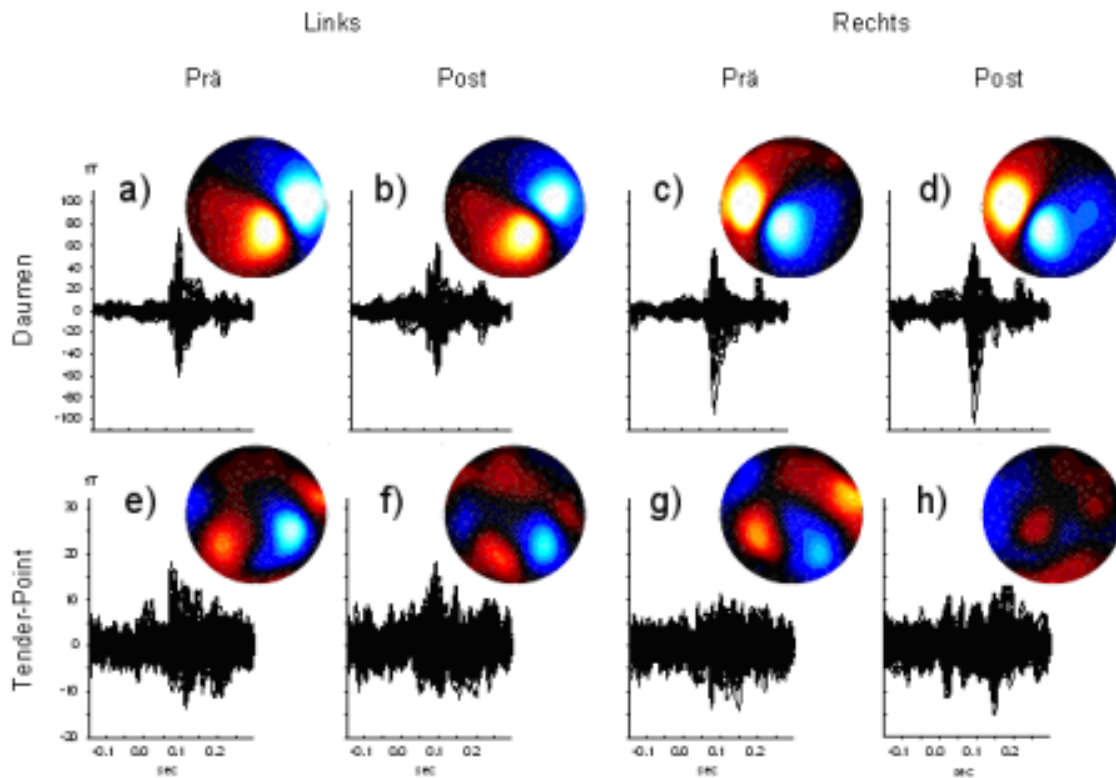


Abbildung 7.5.: Die obige Graphik zeigt die evozierten Antworten aller Personen im Durchschnitt. Aus dem Kopf austretende Magnetfelder sind blau und in den Kopf eindringende rot dargestellt. a), c), e) und g) zeigen die Hirnaktivität bei Stimulation vor der Medikamentengabe. b), d), f) und h) zeigen die Stimulation nach Medikamentengabe.

In Abbildung 7.5 sind die evozierten Antworten aller Personen im Durchschnitt und die topographische Verteilung zum Zeitpunkt 150ms dargestellt. Die obige Darstellung ist eine Ansicht des Kopfes von cranial. Die blauen Areale stehen für austretende Magnetfelder und die roten für eintretende Magnetfelder.

D.h. Entsprechend der Rechten-Hand-Regel ist die neuronale Quelle dazwischen lokalisiert. Die Kurven repräsentieren den Zeitverlauf der magnetischen Hirnaktivität. Die an den 151 Kanälen abgeleiteten Hirnantworten sind übereinander gezeichnet.

Links oben ist das MEG- Bild nach Stimulation des linken Fingers und links unten des linken Tender points vor Medikamenteneinnahme zu sehen. Rechts daneben

7. Ergebnisse

ist die Messung nach Verumphase zu sehen. In der dritten Spalte ist die Messung vor Medikamenteneinnahme des rechten Fingers zu sehen und darunter die des Tender points. Im letzten Feld ist das Bild nach Verumphase des rechten Fingers und unterhalb davon des rechten Tender points zu sehen. Ein MEG-Bild zeigt die Ansicht des Gehirns von oben. Das heißt, vorne ist die Nase und rechts und links sind die Ohren. Daher sieht man, dass bei der Stimulation des linken Daumens der somatosensorische Cortex der linken Seite aktiviert wurde. Die undeutliche Abbildung der Tender points ist auf die Repräsentation des Ellenbogens im Gehirn zurückzuführen. Da auf den zweifarbigen MEG-Karten die Aktivitätszunahme nicht ausreichend fassbar ist, bietet es sich an, die Ergebnisse mit Hilfe einer Spektrumanalyse besser darzustellen. Dies betrifft vor allem die Stimulation der Tender points, da die Aktivität bei Simulation der Finger sehr gut zu differenzieren ist. Die mangelhafte Darstellung der Tender points hingegen hängt mit der geringeren Aktivität und der zeitlich weniger genauen Synchronisation der Aktivität zusammen.

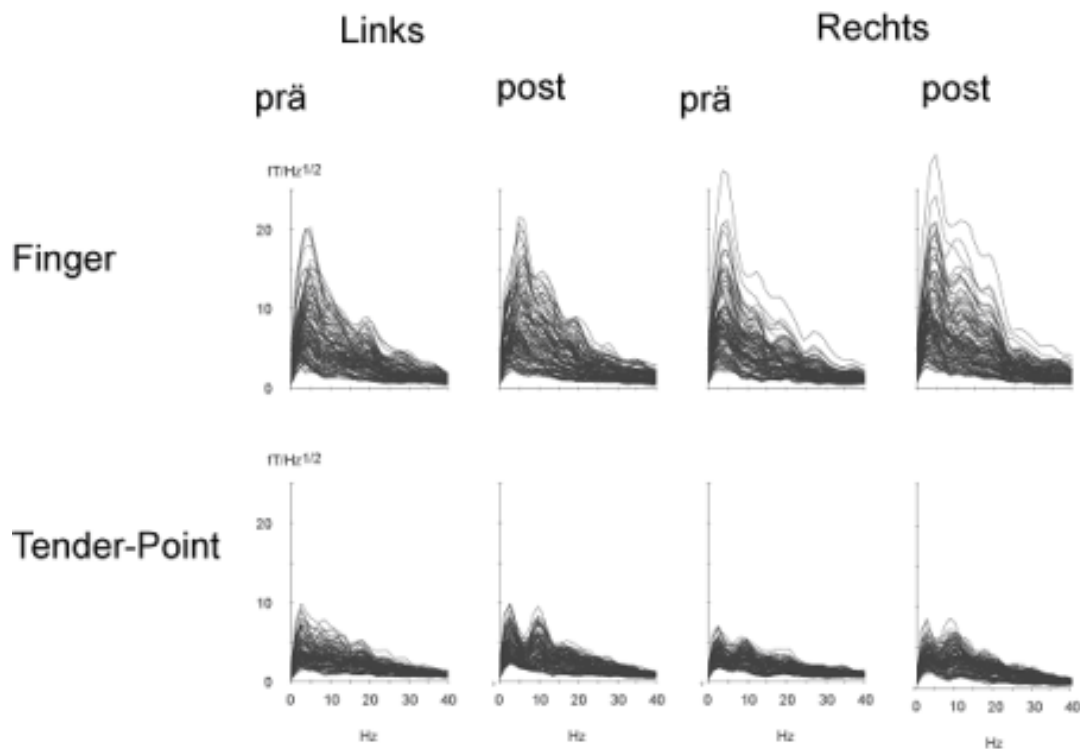


Abbildung 7.6.: In 7.6 sind die über Versuchspersonen gemittelten Spektren, die Zeitverläufe der somatosensorisch evozierten Magnetfelder für die Stimulation von Daumen und Tender points zu sehen, wobei die 151 Kanäle überlagert dargestellt sind. Auf diesem Bild ist die Aktivitätszunahme nach Medikamenteneinnahme ebenfalls sichtbar.

7. Ergebnisse

Es kann vermutet werden, dass die einzelnen Antworten bei Stimulation der Tender points eine hohe Variabilität hinsichtlich der Latenz der einzelnen Gipfel haben. Das führt bei einer Mittelung der Aktivitäten zu einer Verschmierung. Wird eine Frequenzanalyse durchgeführt, so ist die zeitliche Variabilität in den einzelnen Durchgängen ein geringeres Problem.

Anhand der Abbildung 7.7 kann man die Gehirnaktivitätszunahme von Baseline

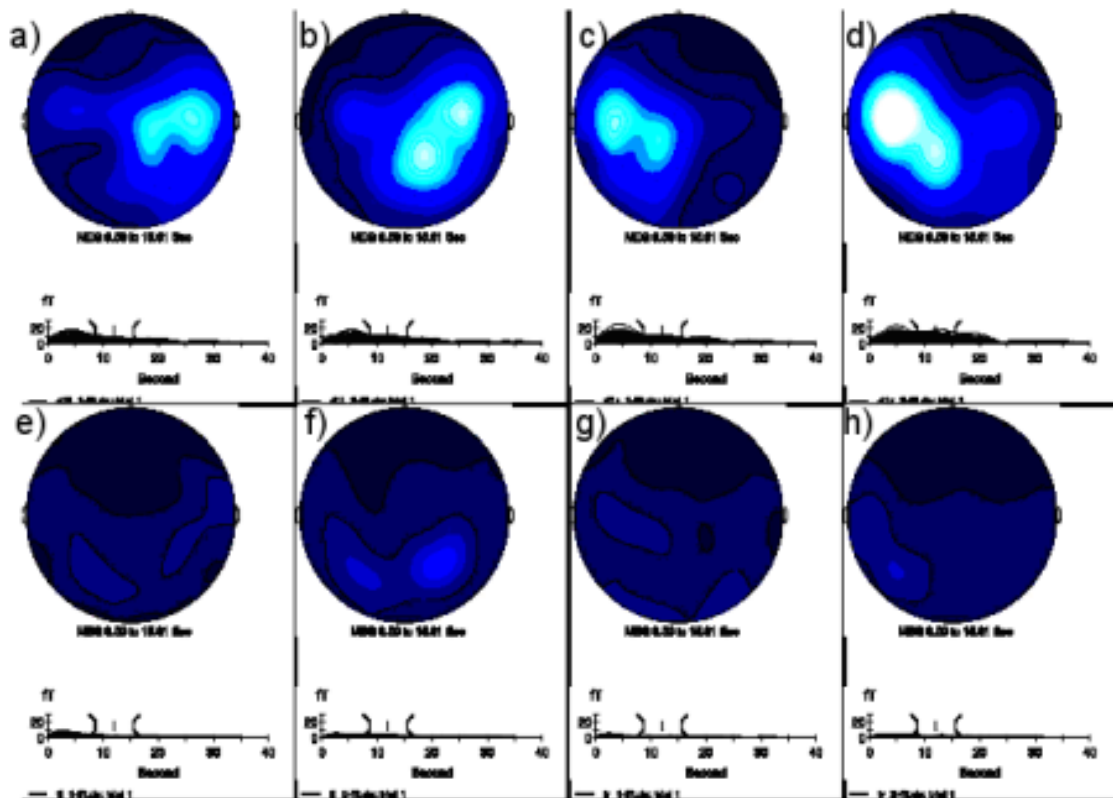


Abbildung 7.7.: Auch diese Bilder zeigen die Topographie der im Gehirn aktivierten Bereiche

- Phase (linker Teil der Abbildung) zu Therapiephase (rechter Teil der Abbildung) sehr gut erkennen. Links oben ist wieder der linke Finger und unterhalb der Tender point zu sehen, beginnend mit der prä- Messung. Im 2. Kästchen ist dann die post- Messung am linken Finger zu sehen gefolgt vom rechten Finger mit prä- Messung und im letzten Feld die post- Messung. Auf diesem Bild ist die Zunahme im Vergleich zu den zweifarbigen MEG-Bildern besser zu erkennen, da hier das RMS (Route, mean, square) Verfahren angewandt wurde, wohingegen bei dem

7. Ergebnisse

oberen bunten Schaubild die Werte nur gemittelt wurden und gegensätzliche Zahlenwerte wie positiv und negativ Null ergeben können. Die Intensität der blauen Farbe gibt einen Hinweis auf die Aktivität. Die Abbildung gibt Aufschluss über die Energiemenge, nicht jedoch ob über Ein- oder Austreten der Magnetfelder. Der Frequenzbereich beträgt 12 Hz. Zur Auswertung haben wir einen Hochpassfilter mit 2 Hz benutzt. Dieser sollte Frequenzen oberhalb ihrer Grenzfrequenz ungeschwächt passieren lassen und tiefere Frequenzen dämpfen. Dies führte zu einem Wegfallen der langsamen Anstiege. Der Tiefpassfilter mit 80 Hz ließ hingegen die tiefen Frequenzen durch, die schnellen schnitt er ab, was zur Abflachung der Kurven führte.

Aus den Spektren wurden die Werte für das folgende Balkendiagramm extrahiert und als spektrale Amplitude dargestellt.

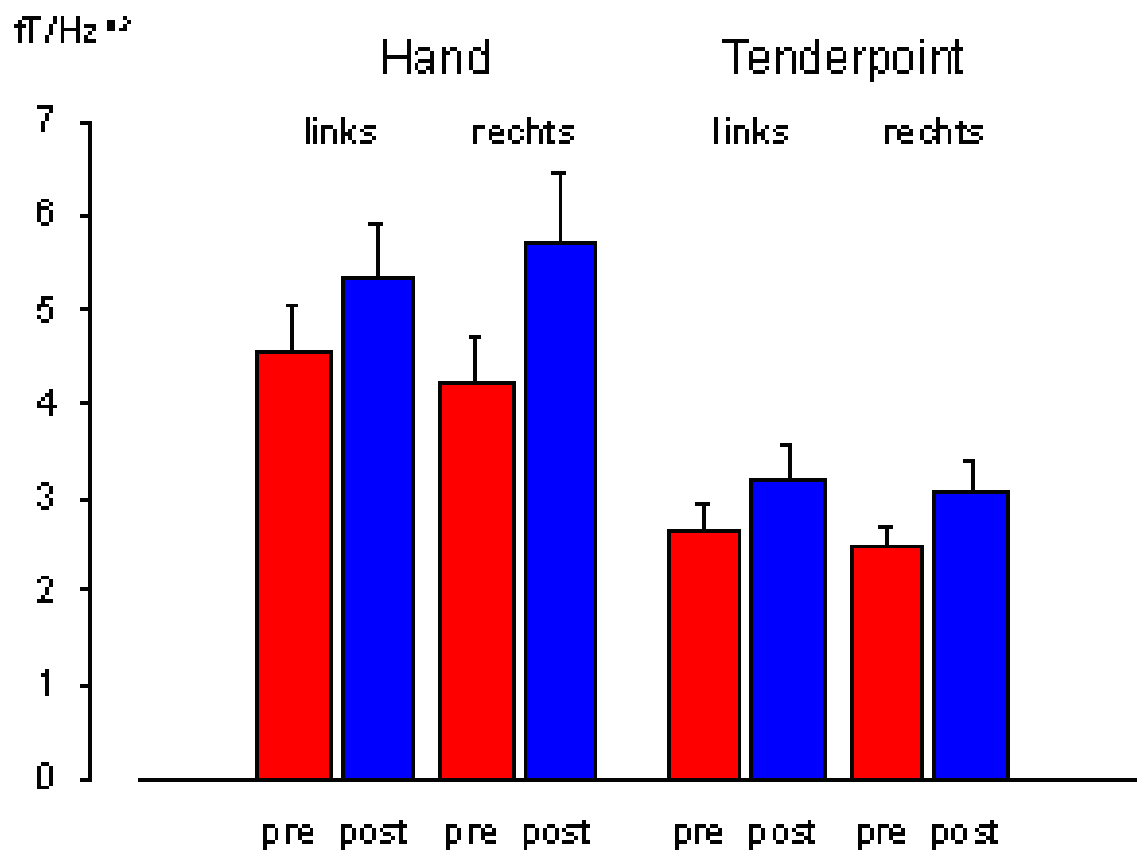


Abbildung 7.8.: Das obige Balkendiagramm gibt die Hirnaktivität im Verlauf der Therapie wider

Die Therapie hat auf jeden Fall die Gehirnaktivität verändert. Nach Medikamenteneinnahme hat die Aktivität signifikant zugenommen ($F[1,11]=9,23$, $P<.0113$). Darüberhinaus sieht man, dass die Hirnaktivität für die Stimulation der Hand grö-

7. Ergebnisse

Der Wert war als die für die Reizung der Tender points ($F[1,11]=32,93$, $P<.0001$). Die Stimulation der Reizortes bezüglich rechter oder linker Körperseite ergab jedoch keinen signifikanten Unterschied ($F[1,11]=0,163$, $P<.6937$).

7.4. Ergebnisse der Fragebögen

Auswertung des Fragebogen Screening- Fragebogen Fibromyalgie

Dieser Fragebogen besteht aus 10 Fragen, die die Hauptsymptome der Fibromyalgie betreffen. Mit diesem Bogen möchte ich einen Eindruck über unsere Stichprobe verschaffen. Er zeigt wie lange die Erkrankung besteht und wie stark das Fibromyalgiesyndrom bei unseren Patienten ausgeprägt ist. Es handelt sich hierbei um Durchschnittswerte aller Patientinnen.

7. Ergebnisse

	Mittelwerte
1.) Dauer der Erkrankung in Jahren	16,06
2.) Intensität der Schmerzen	
a) im Durchschnitt	5,15
b) bei stärkstem Schmerz	8,28
c) bei schwächstem Schmerz	2,91
3.) Schmerzende Körperstellen und deren Schmerzstärke	
4.) Zusätzlich vorhandene Erkrankungen in Prozent	
a) neurologisch	0
b) rheumatologisch	15,384 (2 Pat. mit chron. Polyarthritis)
c) Hypertonie	23,077 (3 Pat.)
5.) Stärkere Schmerzen bei Bewegung in Prozent	81,81
6.) Schlafstörungen in Prozent	100
7.) Depressionen in Prozent	41,66
8.) Medikamente	Novaminsulfon: 3 Patientinnen Celebrex: 1 Patientin Tramal: 1 Patientin Prothyrid: 1 Patientin Saroten: 1 Patientin Clomipramin: 1 Patientin Valoron: 2 Patientinnen Paroxetin: 1 Patientin Amytriptilin: 3 Patientinnen Neuralgin: 1 Patientin Diane: 2 Patientinnen Musaril: 1 Patientin Movicol: 1 Patientin Voltaren: 1 Patientin Ranitidin: 3 Patientinnen Mevalotin: 1 Patientin Citalopram: 1 Patientin Amineurin: 1 Patientin Sonstige: 2 Patientinnen
9.) Brille oder Kontaktlinsen	Ja (12 Pat.), Nein (1 Pat.)
10.) Metall im Körper	Ja (1 Pat.), Nein (11 Pat.)

Tabelle 7.1.: Auswertung des Fragebogens Screening-Fragebogens Fibromyalgie

7.4.1. Auswertung des Edinburgh-Fragebogen zur Feststellung der Händigkeit

Ergebnis dieses Fragebogens war, dass ca. 63% der Patientinnen rechtshändig sind und ca. 36% beide Hände gleichermaßen einsetzen. Linkshänder hatten wir in der Studie keine.

7.4.2. Auswertung des Fragebogen FIQ- G

FIQ steht für Fibromyalgie Impact Questionnaire und konzentriert sich auf die bei der Fibromyalgie am häufigsten genannten Beschwerden. Die in der Tabelle eingetragenen Normwerte stammen aus der Studie von Offenbacher et al., die diesen Bogen für den deutschsprachigen Raum entwickelt haben. Bei beiden von ihnen ermittelten Werten handelt es sich um die Mittelwerte von 55 Fibromyalgiepatienten.

FIQ Item	MW Norm	SD Norm	MW	SD Abw.
Körperliche Funktionsfähigkeit	3,5	2,3	2,94	0,7
Befinden der letzten 7 Tage	7,9	2,8	3	2,1
Anzahl der Krankheitstage der letzten 7 Tage	1,3	2,1	0,63	1,8
Arbeitsfähigkeit	6,5	2,6	5,4	3,5
Schmerzen	6,5	2,3	5,95	2,8
Müdigkeit	6,9	2,5	5,7	3,1
Morgenmüdigkeit	6,5	2,5	6,68	3,4
Steifigkeit	6	2,5	6,44	3,6
Nervosität und Aufregung	5	3	3,81	3,5
Depressivität	4,2	3,1	3,08	3,3
Total FIQ-G	46,1	13,7	35,55	16,1

Tabelle 7.2.: Auswertung des Fragebogens FIQ

7.5. Ergebnisse der Schmerztagebücher

Schmerz im Verlauf der Messungen

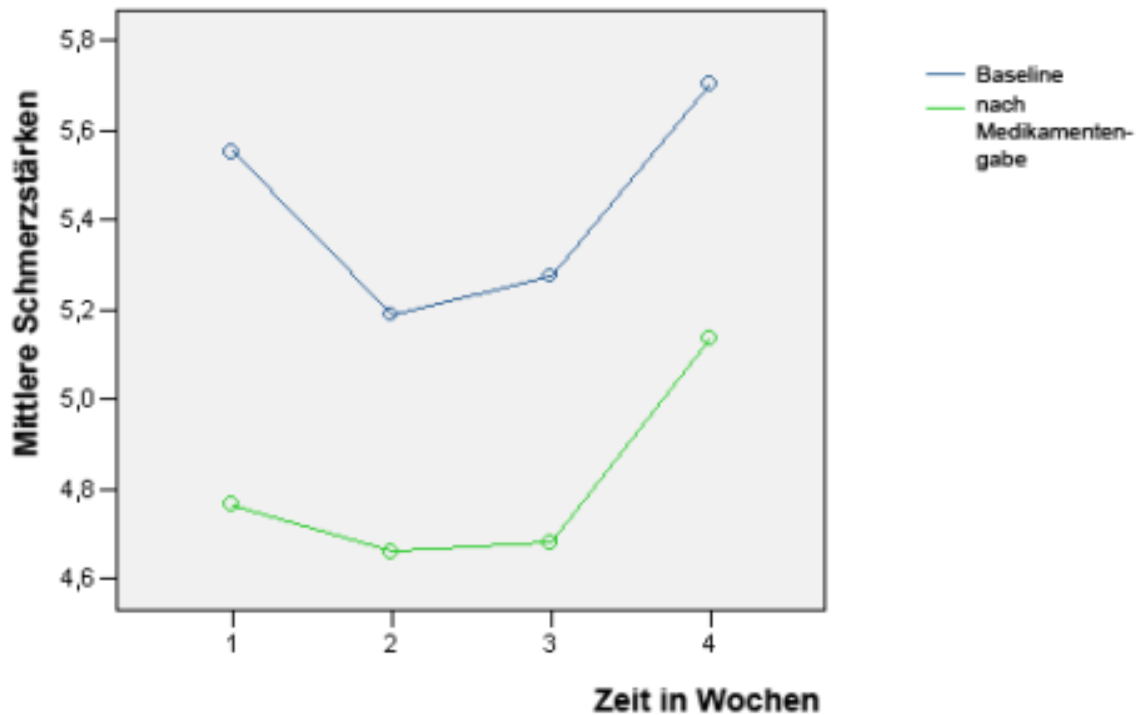


Abbildung 7.9.: Schmerz im Verlauf der Messungen

Abb. 7.9: Hieraus sind die mittleren Schmerzstärken, die in den Schmerztagebüchern vermerkt waren, von vor und nach der Medikamenteneinnahme sichtbar. Am Anfang der Studie (Baseline) lagen die Schmerzstärken bei 5,5 auf der VAS. Im Verlauf der Behandlung (Woche 3 und 4) fielen diese auf 5,2 ab, um dann in der 4. und letzten Woche wieder auf 5,7 anzusteigen. In der Prüfphase unter Behandlung mit Katadolon® lagen die Werte bezüglich der Schmerzstärke unter denen der Baseline. Die ersten 3 Wochen wurden mit einer Schmerzstärke von 4,6- 4,7 beschrieben, wohingegen die letzte Woche mit einer Schmerzstärke von 5,1 empfunden wurde.

7. Ergebnisse

Man sieht anhand der Kurven zwar, dass eine Schmerzabnahme stattgefunden hat, diese ist jedoch nicht signifikant.

($F[1,8] = 3.05$, $p = .119$)

7.5.1. Angaben zum Stuhlgang, Schlaf, Wohlbefinden sowie der Beeinträchtigung der Tagesaktivität durch Schmerzen

Hinsichtlich des Stuhlgangs, des Schlafes, des Wohlbefindens sowie der Beeinträchtigung durch Schmerzen zeigten sich keine signifikanten Verbesserungen nach der Medikamentengabe.

8. Diskussion

Obwohl die Diagnosekriterien für die Fibromyalgie schon seit längerer Zeit festgelegt sind (Wolfe et al. 1990), ist die Ätiologie nach wie vor ungeklärt. Sie ist vermutlich auf multifaktorielle Ursachen zurückzuführen. Dass die Ursache bislang noch nicht verstanden ist, erklärt auch, warum es derzeit noch keine Standardtherapie gibt, die allen Patienten zur Schmerzlinderung verhilft.

Die Hypothese, dass Katadolon[®] ein wichtiger Bestandteil der Therapie darstellen kann, konnte in der vorliegenden Untersuchung bestätigt werden. Es konnte anhand der Schmerzratings und der Schmerztagebücher eine leichte bis deutliche Schmerzminderung erreicht werden. Die Befragung der Patientinnen nach der Therapiephase erbrachte eine starke bis leichte, statistisch jedoch nicht relevante Schmerzminderung in zwei Dritteln der Fälle, in einem Drittel führte sie zu keiner Schmerzminderung. Dies liegt vor allem daran, dass der Schmerz oft subjektiv bewertet wird (Melzack et al, 1968). Neben der Schmerzreduktion gaben über die Hälfte der Patientinnen an, dass sich die Schlafbeschwerden im Verlauf der Therapie gebessert haben, was zwar nicht Hypothese war, aber ein erfreulicher Nebeneffekt darbot. Zu ähnlichen Ergebnissen kam auch Müller-Schwefe (2003), der im Rahmen einer Anwendungsbeobachtung 7806 Patienten mit muskuloskelettalen Schmerzen mit Flupirtin behandelt hat. Ein weiteres Ergebnis dieser Fremdstudie war auch, dass die Wirkung des Flupirtins in engem Zusammenhang mit der Anwendungsdauer steht. Besonders deutlich sah man dies an den chronischen Schmerzpatienten. Je länger die Anamnese der Schmerzen war, umso länger musste die Therapie durchgeführt werden, um eine vergleichbare Schmerz- und Spannungsreduktion zu erreichen als bei Akutschmerzkranken. Diese Entwicklung war bei unserer Studie leider nicht zu sehen. Die Patientinnen unserer Studie berichteten über einen Schmerzanstieg im Verlauf der Therapie. Katadolons[®] Wirkstoff Flupirtin hat in der Vergangenheit schon in vielen Studien Patientinnen zur Schmerzreduktion verholfen (Wörz 1995, Stoll 2000, Strumpf 2001). Hempel et al. (1990) konnten eine gute Analgesie bei postoperativen Schmerzen nachweisen, als sie Flupirtin mit einem Standardopioid verglichen. Auch bei Tumorschmerzen hat die Gabe von Flupirtin gut gewirkt, ohne die

8. Diskussion

opiattypischen Nebenwirkungen auszulösen (Müller 1990). In einer offenen multizentrischen Studie unter der Leitung von Prof. Dr. med. W.M. Herrmann (1993) wurde die Langzeitverträglichkeit des Flupirtins untersucht. Es handelte sich um eine einjährige Studie, in die 191 Patienten (161 Frauen und 30 Männer) mit chronischen Schmerzen eingeschlossen waren. An der Studie teilgenommen haben 10 Zentren (5 niedergelassene Ärzte, 4 Rheumaambulanzen und 1 städtisches Pflegeheim). Das Medikament wurde von den Patienten über einen Zeitraum von 52 Wochen mit der Dosis 300mg pro Tag eingenommen. Die Mindestdosis betrug 100mg und die Höchstdosis 600mg. An die einjährige Verumphase wurde eine zweiwöchige Placebophase angeschlossen, um eventuelle Entzugssymptome herausstellen zu können. Die häufigsten unerwünschten Wirkungen waren Müdigkeit, Schwindel und Übelkeit. Anhand der monatlich durchgeführten Untersuchungen der Ärzte und Angaben der Patienten konnte gezeigt werden, dass das Medikament sehr gut verträglich war und Zeichen für Toleranzentwicklung, Abhängigkeitspotential und relevante Interaktionen nicht bestanden. Somit fehlte ein opiattypisches Nebenwirkungsprofil (Toleranzentwicklung und Sucht) ebenso wie das der Prostaglandinsynthesehemmer (NSAR), wie z.B. Magengeschwüre. Bei unserer Stichprobe wurde die Schmerzreduktion aus den Schmerzeinschätzungen, die vor und nach jeder MEG-Messung ermittelt wurden und aus den Angaben in den Schmerztagebüchern abgeleitet. Bei den Schmerzeinschätzungen bei der MEG-Messung kam es beim Vergleich der Baseline und der Verumgabe zu einer signifikanten Abnahme des Schmerzes ($p < 0.05$). Die Auswertung der Schmerztagebücher ergab eine geringere ausgeprägte Schmerzreduktion ($p < 0,119$).

Nach der vierwöchigen Einnahmephase wurden die Patientinnen auch nach Nebenwirkungen gefragt. 41% der Patientinnen berichteten über unerwünschte Arzneimittelwirkungen. Es handelt sich hierbei um eine subjektive Einschätzung des Auftretens von Nebenwirkungen. Die Patientinnen wurden nach der 4-wöchigen Verumeinnahme diesbezüglich befragt. Die statistische Analyse hingegen ergab keine Signifikanz in dieser Fragestellung. Obwohl 41% der Patientinnen Nebenwirkungen angaben, lag die Zahl niedriger als die Patienten von Herrmann et al (1993), in der 60% der Nebenwirkungen angaben. Die vier häufigsten Nebenwirkungen unserer FMS-Patientinnen waren Schwindel, Blähungen, Übelkeit und Magenprobleme. Zu den häufigsten Symptomen bei Herrmann et al. (1993) zählten Müdigkeit, Schwindelgefühl und Übelkeit. Die Magenprobleme unserer Patientinnen überraschen etwas, da die Magenfreundlichkeit der Hauptvorteil des Flupirtins darstellt (Herrmann et al, 1993). Diese könnten damit zusam-

8. Diskussion

menhängen, dass der Magen durch die oft jahrelange Anwendung von nichtsteroidalen Antiphlogistika schon geschädigt ist, was bei einigen unserer Patientinnen der Fall war. Sie gaben auch vor der Katadoloneinnahme schon Magen- und Verdauungsprobleme an und nahmen auch Tabletten ein, die als Magenschutz eingesetzt werden. Bei Flupirtin gibt es keinen Anhalt für erosive Schleimhautschäden sowie Obstipation und Kreislaufeffekte, was allesamt gefürchtete Nebenwirkungen der Opiate und der nichtsteroidalen Antiphlogistika sind. Trotz der oben genannten Nebenwirkungen ist Flupirtin für die Langzeittherapie geeignet (Herrmann 1993, Wörz 2000), was ein entscheidendes Kriterium in der Therapie der Fibromyalgie ist. Besonders bei Schmerzen durch muskuläre Verspannungen kann Flupirtin gut wirken, da es motorische Systeme modulieren kann und somit über muskelrelaxierende Wirkung verfügt (Göbel, 1999).

Auch im MEG ließen sich Veränderungen nachweisen. Zum einen war erkennbar, dass die Stimulation von Finger und Tenderpoint zu einer unterschiedlich starken Aktivierung im Gehirn geführt haben. Dies liegt daran, dass die Hand und der Ellenbogen an verschiedenen Orten im somatosensorischen Cortex repräsentiert werden. Der somatosensorische Cortex weist eine somatotope Organisation auf, d.h. jedem Punkt der Körperoberfläche ist ein Punkt auf der Großhirnoberfläche zugeordnet.

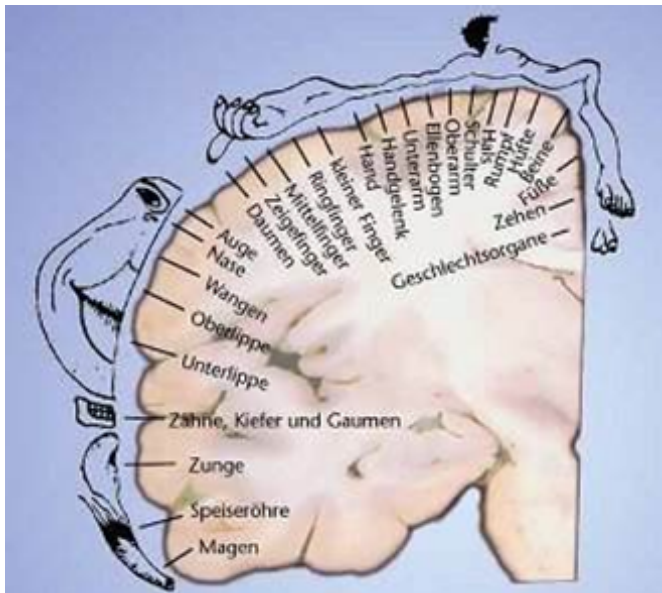


Abbildung 8.1.: Sensorischer Homunculus im Gyrus postcentralis des parietalen Cortex nach Penfield

Der sensorische Homunculus („Menschlein“) zeigt, an welcher Stelle im Gehirn die verschiedenen Körperpartien repräsentiert werden, d.h. welches Areal wann aktiviert werden sollte. Da nun die Finger im somatosensorischen Cortex viel stärker repräsentiert werden erklärt, warum die Hirnaktivität bei Fingerstimulation höher war als bei der Reizung Tender points. Außerdem ist auf den MEG-Bildern zu erkennen, dass die Aktivität immer kontralateral sichtbar ist. Das liegt daran, dass alle sensibel- sensorischen Zu-

flüsse aus der kontralateralen Körperhälfte stammen und im Verlauf über affe-

8. Diskussion

rente Bahnen auf ihrem Weg zum Thalamus auf die Gegenseite kreuzen. Weiter hat die Aktivität nach Medikamenteneinnahme deutlich zugenommen. Dies kann zum Teil auf eine Schmerzreduktion zurückgeführt werden, die wiederum bedingt, dass das Gehirn nicht mehr durch die Schmerzen „abgelenkt“ worden ist und die Patientinnen sich voll auf die Aufgaben konzentrieren konnten („pain beats pain“). Die Patientinnen gaben während der zweiten Messung signifikant niedrigere Schmerzscores an, was vermutlich auf die Medikation zurückgeführt werden kann. Aufmerksamkeit nimmt einen hohen Stellenwert in Bezug auf die Schmerzempfindung ein (Levine et al, 1982). Ebenfalls einen Zusammenhang zwischen Aufmerksamkeit und Schmerz konnten Miro et al. (1989) verdeutlichen. Sie untersuchten den Einfluss von Hypnose und Verhaltenstherapie bei Menschen und Affen. Außerdem stellten sie fest, dass Schmerz weniger stark empfunden wird, wenn sich der Mensch/ das Tier auf einen anderen Reiz konzentriert. Die Magnetencephalographie eignet sich außerdem für die Registrierung von schmerzrelevanter Aktivität im sekundär- somatosensorischen Kortex, welcher auch SII genannt wird. Besonders dieser Bereich soll laut Hari et al (1983) durch somatosensorische Schmerzreize aktiviert werden. Weiterer wichtiger Bestandteil bei der Untersuchung der Schmerzverarbeitung ist die „Gate Control Theory“, die von Melzack and Wall 1965 aufgestellt wurde. Nach dieser Theorie können die Weiterleitung der Schmerzimpulse im Rückenmark sowohl von absteigenden Bahnen des Gehirns als auch von peripheren Bahnen gehemmt werden. Es handelt sich hierbei um eine spinale Wechselwirkung zwischen den dicken delta-A-Fasern (akuter Schmerz) und den dünnen marklosen C- Fasern, die für den Tiefenschmerz verantwortlich sind. Dieses körpereigene Schmerzsystem ist sowohl situationsabhängig und individuell verschieden, weswegen Schmerz auch unterschiedlich stark empfunden wird. So kann eine im Rahmen eines Unfalls dort erlittene Verletzungen primär nicht schmerzhaft sein, die im weiteren Verlauf bei Stressminderung jedoch an Schmerzintensität zunehmen. Katadolon stabilisiert das Ruhemembranpotential Schmerz verarbeitender Nervenzellen und hemmt dadurch indirekt die Aktivierung von NMDA-Rezeptoren, was wiederum eine Hemmung der Erregungsüberleitung der Motoneuronen zur Folge hat. Dieser Zusammenhang kann die Schmerzminderung unter Katadolon zu einem gewissen Teil erklären.

Die Zunahme der Schmerzen im Verlauf der 4 somatosensorischen und der 5 motorischen MEG- Messungen stimmt mit Ergebnissen von Montoya et al. (2005) überein. Diese haben die Schmerzzunahme während ihrer Messungen mit Veränderungen in der kognitiven Schmerzverarbeitung erklärt. Eine weitere Erklärung

8. Diskussion

für die Schmerzzunahme während der MEG- Messungen hängt mit den stimulierten Punkten selbst zusammen. Zu Beginn der Messungen wurden die Schmerzstärken vor der Stimulation erhoben. Im Verlauf wurde erst der Daumen stimuliert und anschließend der Tender point. Da es sich hierbei um einen charakterischen Schmerzpunkt der Fibromyalgiepatientinnen handelt, lässt sich die Schmerzzunahme erklären.

Der Screening Fragebogen Fibromyalgie zeigt das Krankheitsspektrum. Bemerkenswert erscheint die Schlaflosigkeit, die von allen Patienten angegeben wird. Außerdem gibt er Auskunft über Erkrankungsdauer und die Menge an Medikamenten, die eingenommen werden müssen, da es leider keine adäquate Therapie gibt. Auffallend hierbei erscheint die Therapie mit Antidepressiva z.B. das Amitriptylin, welches schon in mehreren Studien als wirksam bewertet wurde (Carette et al., 1986 ; Goldenberg et al., 1986; Scudds et al., 1989; Jaeschke et al., 1991). Weitere von den Patientinnen eingenommene Präparate sind z.B. Antidepressiva vom Imipramin- Typ und sogenannte SSRI (Selektive Serotonin Reuptake Hemmer). Diese bereits vor der Untersuchung durchgeführte Therapie unterstreicht in gewisser Weise auch die von Blumenstiel et al. 2003 aufgestellte Hypothese, dass die Lebenszeitprävalenz für eine Depression bei diesen Patientinnen höher ist als bei Gesunden und dass eine antidepressive Therapie die Schmerzen lindern kann. In dem oben genannten Fragebogen sind außerdem Schmerzintensität und Begleiterkrankungen sichtbar. Ebenfalls hervorzuheben ist die Aussage, dass der Schmerz bei Bewegung stärker ist, was immerhin von mehr als 81% angegeben wurde. Diese Feststellung steht in gewissem Widerspruch zu der eingangs getroffenen Behauptung, dass Physiotherapie, Bewegungstherapie und Massage die Schmerzen lindern können. Hierbei gilt es zu berücksichtigen, dass man jeden Patienten individuell behandeln sollte. Es gibt Patienten bei denen diese Therapieansätze zu einer Linderung der Schmerzen geführt haben, unsere Stichprobe hingegen würde von einer Bewegungstherapie jedoch vermutlich nicht profitieren. Der FIQ (Fibromyalgie Impact Questionnaire)-Fragebogen sollte noch einmal einen Überblick über den Schweregrad der Fibromyalgie geben. Dabei stimmten die Werte überwiegend mit der Untersuchung der Vergleichsgruppe überein, was zu erwarten war, da es sich bei dieser auch um Fibromyalgiepatienten handelte (Offenbaecher et al. 2000). Lediglich bei den Items körperliche Funktionsfähigkeit und dem Befinden der letzten 7 Tage lagen unsere Patientinnen signifikant darunter, was man mit der Schwere der Fibromyalgie erklären kann. Unsere relativ strengen Einschlusskriterien führten dazu, dass die Fibromyalgie evtl. schon fortgeschrittener ist als in der Vergleichsprobe.

8. Diskussion

Die Schmerztagebücher gaben Aufschluss darüber, wie sich die Schmerzen, Stuhlgang, Schlaf und Wohlbefinden in der vierwöchigen Baseline bzw. Placebo- vs. Verumphase verhalten haben. Dabei spielt die Lebensweise der Patientinnen eine übergeordnete Rolle. So kann Stress im Privatleben sowie im Beruf zu höheren Schmerzscores führen. Einen Zusammenhang zwischen Stress und Schmerz wurde auch von Lariviere und Melzack (2000) gesehen, die die Wirkung des Corticotropin-Releasing-Faktor auf das Schmerzgeschehen untersuchten.

9. Zusammenfassung

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass es bis heute keine Standardtherapie bei der Fibromyalgie gibt. Es gibt jedoch zahlreiche supportive Maßnahmen, die alle zum Tragen kommen sollten, dazu zählen physikalische, medikamentöse sowie psychotherapeutische Verfahren. Katadolon[®] hat sich als wichtiges Medikament in der Therapie bestätigt und kann daher gut als Schmerzmedikation angewandt werden. Es eignet sich insbesondere bei Schlafstörungen und Muskelverspannungen. Da Katadolon[®] mit der Zeit immer besser wirkt, lohnt es sich das Medikament über einen längeren Zeitraum hinweg einzunehmen. Da die gute Verträglichkeit schon in vielen Studien nicht zuletzt auch in unserer nachgewiesen wurde, ist die Langzeitgabe ohne Bedenken möglich. Zeichen der Toleranzentwicklung und Abhängigkeit sowie gefährliche Veränderungen des Blutbildes sind von diesem Medikament nicht zu erwarten.

10. Synopsis und Ausblick

Auf dem Gebiet der Fibromyalgie sind viele Dinge noch nicht ausreichend erforscht, weswegen es sich immer lohnt noch weitere Untersuchungen durchzuführen. Das Schmerzmedikament Katadolon[®] kann dabei ein wichtiger Schritt in die richtige Richtung sein, da es auch in Zukunft vermutlich noch vielen Patienten zur Schmerzfreiheit verhelfen kann.

Abbildungsverzeichnis

1.1	Dolorimetrie am Tender point	4
1.2	Häufigkeit von druckschmerzhaften Reaktionen an typischen Druckpunkten	5
4.1	Aufbau des Flupirtins	22
6.1	Visuelle Analogskala	37
7.1	Effekt BEHANDLUNG	44
7.2	Haupteffekt ZEITPUNKT DER SCHMERZMESSUNG	45
7.3	Subjektive Einschätzung der Schmerzreduktion	46
7.4	Liste der angegebenen Nebenwirkungen	47
7.5	Evozierte Antworten aller Personen	48
7.6	Spektralaktivität	49
7.7	Topographie der im Gehirn aktivierten Bereiche	50
7.8	Hirnaktivität im Verlauf der Therapie	51
7.9	Schmerz im Verlauf der Messungen	56
8.1	Sensorischer Homunculus im Gyrus postcentralis des parietalen Cortex	60

Tabellenverzeichnis

6.1	Beispiel: Untersuchte Tender points	40
6.2	Beispiel: Untersuchte Tender points 2	41
7.1	Auswertung des Fragebogens Screening-Fragebogens Fibromyalgie	54
7.2	Auswertung des Fragebogens FIQ	55

Literaturverzeichnis

- [1] Arnold et al.
A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of duloxetine in the treatment of women with fibromyalgia with or without major depressive disorder.
Pain 2005 Dec 15;119(1-3):5-15.
- [2] Bebenburg W von, Thiele K, Engel J, Sheldrick WS.
Synthese und Molekülstruktur des konstitutionell neuartigen Analgetikums Flupirtin
Chem Z 1981; 105:77-81
- [3] Bengtsson A, Bengtsson M.
Regional sympathetic blockade in primary fibromyalgia.
Pain 1988 May;33(2):161-167.
- [4] Bennett RM et al.
A comparison of cyclobenzaprine and placebo in the management of fibrositis. A double-blind controlled study.
Arthritis Rheum. 1988 Dec;31(12):1535-1542.
- [5] Bennett RM.
Low levels of somatomedin C in patients with the fibromyalgia syndrome. A possible link between sleep and muscle pain.
Arthritis Rheum. 1992 Oct;35(10):1113-1116.
- [6] Bennett RM et al.
A randomized, double-blind, placebo-controlled study of growth hormone in the treatment of fibromyalgia.
Am J Med. 1998 Mar;104(3):227-231.
- [7] Berg PA, Klein R
Diagnostic relevance of antibodies to serotonin and phospholipids in fibromyalgia syndrome.
J Rheumatol. 2002 Feb;29(2):395-396
- [8] Blumenstiel K, Eich W.
Psychosomatische Aspekte in Diagnostik und Therapie der Fibromyalgie
Schmerz 2003 17:399- 404.

- [9] Bokemeyer C
Aprepitant- Die Rolle des neuen NK1- Rezeptorantagonisten in der antiemetischen Therapie
Arzneimitteltherapie 2004; 22: 129-135.
- [10] Brückle M et al.
Gewebe-pO₂-Messung in der verspannten Rückenmuskulatur (M.erector spinae)
Z Rheumatol 49 (1990): 208-216.
- [11] Calis M, Gokce C, Ates F, Ulker S, Izgi HB, Demir H, Kirnap M, Sofuoglu S, Durak AC, Tutus A, Kelestimur F.
Investigation of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis (HPA) by 1 microg ACTH test and metyrapone test in patients with primary fibromyalgia syndrome
J Endocrinol Invest. 2004 Jan;27(1):42-6.
- [12] Carette S, McCain GA, Bell DA, Fam AG.
Evaluation of amitriptyline in primary fibrositis. A double-blind, placebo-controlled study.
Arthritis Rheum. 1986 May;29(5):655-659.
- [13] Carette S, Lefrancois L.
Fibrositis and primary hypothyroidism.
J Rheumatol. 1988 Sep;15(9):1418-1421.
- [14] Carette S et al.
Comparison of amitriptyline, cyclobenzaprine, and placebo in the treatment of fibromyalgia. A randomized, double-blind clinical trial.
Arthritis Rheum. 1994 Jan;37(1):32-40.
- [15] Caruso I et al.
Double-blind study of 5-hydroxytryptophan versus placebo in the treatment of primary fibromyalgia syndrome.
J Int Med Res. 1990 May-Jun;18(3):201-209.
- [16] Clark S, Tindall E, Benett RM.
A double blind crossover trial of prednisone versus placebo in the treatment of fibrositis.
J Rheumatol. 1985 Oct;12(5):980-983.
- [17] Conrad I.
Diagnose und Klinik der Fibromyalgie
Schmerz 2003 17:464-474
- [18] Cook DB, Lange G, Ciccone DS, Liu WC, Steffener J, Natelson BH

- Functional imaging of pain in patients with primary fibromyalgia.**
J Rheumatol. 2004 Feb; 31(2): 364-378.
- [19] Dupuy B.
Antistress effects of calcitonin.
Biomed Pharmacother. 1983;37(2):54-57.
- [20] Egle UT, Derra C, Nix W, Schwab R.
Spezielle Schmerztherapie- Leitfaden für Weiterbildung und Praxis
Stuttgart: Schattauer, 1999
- [21] Egle UT et al.
Fibromyalgie als Störung der zentralen Schmerz- und Stressverarbeitung
Psychother Psych Med 2004; 54: 137-147
- [22] Fassbender HG, Wegner K.
Morphologie und Pathogenese des Weichteilrheumatismus
Z Rheumaforsch. 32 (1973): 355-374
- [23] Fries E
Ausgewählte Angststörung: PTSD
www.uni-trier.de/psychobiologie
- [24] Giesecke T et al.
Central pain processing in chronic low back pain: Evidence for reduced pain inhibition.
Schmerz online publiziert am 04.04.2006
- [25] Göbel H, Schmid J, Heinze A, Pergande G.
Reduction of spastic increased muscle tone in multiple sclerosis by the nonopioid analgesic flupirtine
Schmerz 1999 Oct 15;13(5):324-331.
- [26] Golden DL.
A randomized, controlled trial of amitriptyline and naproxen in the treatment of patients with fibromyalgia.
Arthritis Rheum. 1986 Nov;29(11):1371-1377.
- [27] Gracely RH, Petzke F, Wolf JM, Clauw DJ
Functional magnetic resonance imaging evidence of augmented pain processing in fibromyalgia.
Arthritis Rheum. 2002 May;46(5):1333-43.
- [28] Gracely RH, Geisser ME, Giesecke T, Grant MAB, Petzke F, Williams DA, Clauw DJ
Pain catastrophizing and neural responses to pain among

- persons with fibromyalgia.**
Brain 2004 Apr;127(Pt4):835-843.
- [29] Hari R et al.
Neuromagnetic responses from the second somatosensory cortex in man.
Acta Neurol Scand. 1983 Oct.; 68(4): 207-212.
- [30] Hempel V
Gute Analgesie bei postoperativen Schmerzen. Vortrag gehalten auf dem Flupirtin Symposium am 26. September 1990 (Vorsitz: R. Wörz)
Münch med Wschr, Sonderbeilage 109 vom 23.11.1990
- [31] Henningsen P, Hartkamp N, Loew T, Sack M, Scheidt C
Somatoforme Störungen. Leitlinien und Quellentexte.
Stuttgart: Schattauer, 2002.
- [32] Herrmann WM, Hiersemenzel R, Aigner M et al.
Long-term tolerance of flupirtine. Open multicenter study over one year
Fortschr Med 1993 May 30; 111(15):266-270.
- [33] Illes P, Jurna I, Kaever V, Resch K
Schmerzbekämpfung und antirheumatische Therapie
In Forth W, Henschler D, Rummel W, Starke K, Hrsg. Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. Heidelberg, Berlin, Oxford: Spektrum, Akademischer Verlag 1996, 201-225.
- [34] Jaeschke R.
Clinical usefulness of amitriptyline in fibromyalgia: the results of 23 N-of-1 randomized controlled trials.
J Rheumatol. 1991 Mar;18(3):447-451.
- [35] Kahkonen S.
Magnetoencephalography (MEG): a non-invasive tool for studying cortical effects in psychopharmacology.
Int J Neuropsychopharmacol. 2005 Sep 5;:1-6
- [36] Karow T
Allgemeine und Spezielle Pharmakologie
In Karow T, Lang- Roth R, Hrsg. Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie 2004;: 883-890.
- [37] Knop KC, Rosenkranz T, Vogel P
Muskelkrankheiten des Erwachsenenalters
Ärzteblatt Online 2004 Apr; 162-173.

- [38] Kornhuber J, Maler M, Wiltfang J, Bleich S, Degner D, Rütger E.
Neuronale Kaliumöffnung durch Flupirtin
Fortschr. Neurol. Psychiat. 67 (1999)
- [39] Lariviere WR, Melzack R
The role of corticotropin-releasing factor in pain and analgesia
Pain., 2000 Jan;84(1):1-12
- [40] Lautenschläger J.
Present state of medication therapy in fibromyalgia syndrome.
Scand J Rheumatol Suppl. 2000;113:32-326.
- [41] Levine JD et al.
Post-operative pain: effect of extent of injury and attention
Brain Res. 1982 Feb 25; 234(2):500-504
- [42] Lorenz J, Grasedyck K, Bromm B.
Middle and long latency somatosensory evoked potentials after painful laser stimulation in patients with fibromyalgia syndrome.
Electroencephalogr Clin Neurophysiol., 1996 Mar;100(2):165-168.
- [43] Masi AT, Yunus MB.
Fibromyalgia—which is the best treatment? A personalized, comprehensive, ambulatory, patient-involved management programme.
Baillieres Clin Rheumatol. 1990 Aug;4(2):333-370.
- [44] McCain GA, Tilbe KS.
Diurnal hormone variation in fibromyalgia syndrome: a comparison with rheumatoid arthritis.
J Rheumatol Suppl. 1989 Nov;19:154-157.
- [45] Melzack R, Wall PD
Pain mechanism: a new theory.
Science. 1965 Nov 19; 150 (699):971-979
- [46] Melzack R, Casey KL.
Sensory, motivational, and central control determinants of pain.
In: Kenshalo DR, ed. The Skin Senses. Springfield, IL: CC Thomas; 1968:423-39.
- [47] Miron D, Duncan GH, Bushnell MC
Effects of attention on the intensity and unpleasantness of

- thermal pain.**
Pain. 1989 Dec; 39(3):345-352.
- [48] Modolfsky H.
Rheumatic pain modulation syndrome: the interrelationships between sleep, central nervous system serotonin, and pain.
Adv Neurol. 1982;33:51-57.
- [49] Montoya P, Larbig W, Braun C, Preissl H, Birbaumer N
Influence of social support and emotional context on pain processing and magnetic brain responses in fibromyalgia.
Arthritis Rheum. 2004 Dec;50(12):4035-4044
- [50] Montoya P, Pauli P, Batra A, Wiedemann G
Altered processing of pain-related information in patients with fibromyalgia.
Eur J Pain. 2005 Jun;9(3):293-303.
- [51] Moorahrend U.
Die Fibromyalgie aus psychopathologischer und psychosomatischer Sicht.
In: Moorahrend U (Hrsg.) Problemdiagnose Fibromyalgie. Spitta, Balingen 1997- S.137- 144
- [52] Hrsg. v. Uwe Moorahrend u. J. Lautenschläger
Konsensus- Statement zur Fibromyalgie. Problemdiagnose „Fibromyalgie“ Grundlagen zu wissenschaftlichen Ansätzen über Diagnostik und Therapie.
Balingen: Spitta Verlag, 2002, 153-156
- [53] Müller A, Hartmann M, Eich W.
Inanspruchnahme medizinischer Versorgungsleistungen- Untersuchung bei Patienten mit Fibromyalgiesyndrom.
Schmerz 2000 14: S. 77-83
- [54] Müller H.
Krebsschmerz- Flupirtin im Vorfeld starker Opiate. Vortrag gehalten auf dem Flupirtin Symposium am 26. September 1990 (Vorsitz: R. Wörz)
Münch med Wschr, Sonderbeilage 109 vom 23.11.1990
- [55] Müller W.
Neue Aspekte in der medizinischen Behandlung der Fibromyalgie
In: Moorahrend U (Hrsg.) Problemdiagnose Fibromyalgie. Spitta, Balingen 1997- S.93-102

- [56] Müller-Schwefe G.
Flupirtin bei muskuloskelettalen Schmerzen
Fortschr Med Orig 2003;121(1):11-18.
- [57] Muller W.
The fibrositis syndrome: diagnosis, differential diagnosis and pathogenesis.
Scand J Rheumatol Suppl. 1987;65:40-53.
- [58] Neeck G, Riedel W.
Thyroid function in patients with fibromyalgia syndrome.
J Rheumatol. 1992 Jul;19(7):1120-1122.
- [59] Neeck G, Riedel W.
Neuromediator and hormonal perturbations in fibromyalgia syndrome: results of chronic stress?
In: Masi, A.T. (ed.), Fibromyalgia and Myofascial Pain Syndroms. Ballière's Clinical Rheumatology (1994): 7653-775.
- [60] Neeck G, Schmidt KL.
Das generalisierte tendomyotische Syndrom (Fibromyalgie-Syndrom)
Die Medizinische Welt 41 (1990): 341-345
- [61] Offenbaecher M, Waltz M, Schoeps P.
Validation of a German version of the Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ-G).
J Rheumatol. 2000 Aug;27(8):1984-1988.
- [62] Pongratz D, Hübner G, Bigiel C.
Zur Myopathie der generalisierten Tendomyopathie
In: Müller W(Hrsg.): Generalisierte Tendomyopathie. Darmstadt: Steinkopff Verlag, 1991, 145-152
- [63] Quimby LG et al.
A randomized trial of cyclobenzaprine for the treatment of fibromyalgia.
J Rheumatol Suppl. 1989 Nov;19:140-143.
- [64] Radloff LS.
The CES-D scale: A self-report depression scale for research in the general population.
Appl Psychol Meas 1977; (1): 385-401
- [65] Reimers CD, Staedt J, Kellner H.
Differentialdiagnose der generalisierten Fibromyalgie: Welche Zusatzuntersuchungen sind sinnvoll?
In: Moorahrend U, Lautenschläger J (Hrsg.): Problemdiagnose „Fibromyalgie“ Grundlagen zu wissenschaftlichen Ansätzen

- über Diagnostik und Therapie. Balingen: Spitta Verlag, 2002, 43-53
- [66] Reynolds WJ et al.
The effects of cyclobenzaprine on sleep physiology and symptoms in patients with fibromyalgia.
J Rheumatol. 1991 Mar;18(3):452-454.
- [67] Rosenstiel AK, Keefe FJ.
The use of coping strategies in chronic low back pain patients: relationship to patient characteristics and current adjustment.
Pain 1983; 17: 33-44.
- [68] Rudolf G.
Der Prozess der depressiven Somatisierung
In: Rudolf. G., Henningsen, P. (Hrsg.). Somatoforme Störungen. Therapeutisches Verständnis und therapeutische Praxis. Aktuelle Entwicklungen in der psychotherapeutischen Medizin , Stuttgart, Schattauer 1998, 171-184.
- [69] Russell IJ.
Platelet 3H-imipramine uptake receptor density and serum serotonin levels in patients with fibromyalgia/fibrositis syndrome.
J Rheumatol. 1992 Jan;19(1):104-109.
- [70] Samborski W.
Intraindividual comparison of whole body cold therapy and warm treatment with hot packs in generalized tendomyopathy
Z Rheumatol. 1992 Jan-Feb;51(1):25-30.
- [71] Samborski W.
Biochemische Veränderungen bei der Fibromyalgie
Z Rheumatol. 1996 May-Jun;55(3):168-173.
- [72] Scudds RA et al.
Improvements in pain responsiveness in patients with fibrositis after successful treatment with amitriptyline.
J Rheumatol Suppl. 1989 Nov;19:98-103.
- [73] Späth M.
Was gibt es neues in der Therapie der Fibromyalgie?
Schmerz 2003 17:437-440.
- [74] Stoll AL.
Fibromyalgia symptoms relieved by flupirtine: an open-label case series.
Psychosomatics 2000 Jul-Aug;41(4):371-372

- [75] Stratz et al.
Blocking of S2 receptors—a new treatment principle in generalized tendomyopathy (fibromyalgia)?
Z Rheumatol. 1991 Jan-Feb;50(1):21-22.
- [76] Stratz et al.
Therapy of generalized tendomyopathy (fibromyalgia) caused by blocking 5-HT3 receptors
Z Rheumatol. 1994 Nov-Dec;53(6):335-338.
- [77] Strumpf M, Linstedt U, Wiebalck A, Zenz M.
Treatment of low back pain—significance, principles and danger
Schmerz 2001 Dec; 15(6):453-460.
- [78] Szelenyi I.
Flupirtin- Schmerzdämpfung auf anderen Wegen. Vortrag gehalten auf dem Flupirtin Symposium am 26. September 1990 (Vorsitz: R. Wörz)
Münch med Wschr, Sonderbeilage 109 vom 23.11.1990
- [79] Visser TJ, Lamberts SW.
Regulation of TSH secretion and thyroid function in Cushing's disease.
Acta Endocrinol (Copenh). 1981 Apr;96(4):480-483.
- [80] Wolfe F et al.
The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the Classification of Fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee.
Arthritis Rheum. 1990 Feb;33(2):160-172.
- [81] Wolfe F, Hawley DJ.
Psychosocial factors and the fibromyalgia syndrome.
Z Rheumatol. 1998;57 Suppl 2:88-91
- [82] Wörz R.
Long-term treatment with flupirtine. 7 years continuous therapy of a chronic pain syndrome
Schmerz 2000 Feb; 14(1):29-32.
- [83] Wörz R, Lobisch M, Schwittmann B, Gessler M, Grotemeyer KH, Langohr HD et al.
Effectiveness of flupirtine in chronic tension headache. Results of a double-blind study versus placebo
Fortschr Med 1995 Nov 20;113(32):463-468
- [84] www.fibromyalgie-fms.de; Autor: Deutsche Fibromyalgie Vereinigung e.V.

Literaturverzeichnis

- [85] Yunus MB.
Short term effects of ibuprofen in primary fibromyalgia syndrome: a double blind, placebo controlled trial.
J Rheumatol. 1989 Apr;16(4):527-532.
- [86] Yunus MB.
Plasma tryptophan and other amino acids in primary fibromyalgia: a controlled study.
J Rheumatol. 1992 Jan;19(1):90-94.

Danksagung

Ganz besonders danken möchte ich Dr. Christoph Braun und Prof. Wolfgang Larbig für die freundliche Überlassung des Themas, für die Unterstützung bei der Auswertung und der Rekrutierung der Patientinnen. Ebenso danken möchte ich für die zahlreichen wertvollen Hinweise bei der Ausarbeitung.

Ebenso viel Dank gebührt Dr. Pedro Montoya, der mich in statistischen Fragen unterstützt hat und bei den MEG- Messungen unverzichtbar war.

Bei Frau Dr. Kötter und ihren Kollegen möchte ich mich für die Voruntersuchungen der Patientinnen bedanken.

Auch unseren Patientinnen ein Dank für die Kooperation und Teilnahme, mit der sie diese Studie möglich gemacht haben.

Meinem lieben Freund Oliver Schwarz danke ich ganz besonders für die technische Hilfe am PC und für die moralische Unterstützung, wenn es mal nicht so gut läuft.

Schließlich möchte ich noch meinen Eltern und meiner Oma ganz herzlich für die liebevolle und geduldige Unterstützung und Ermutigung während meines ganzen Studiums danken.

A. Lebenslauf

Lebenslauf

Persönliche Daten:

Name: Lamothe
Vorname: Sonia Miriam
Geburtsdatum, -ort: 15.06.1979 in Kehl

Schulbildung:

1986-1990 Grund- und Hauptschule Kork
1990-1999 Mädchengymnasium Unserer Lieben Frau in Offenburg
24.06.1999 Allgemeine Hochschulreife

Berufsausbildung:

1999-2000 Ausbildung zur Krankenpflegehelferin am Klinikum
Offenburg
30.09.2000 stattlich examinierte Krankenpflegehelferin

Hochschulbildung:

2001-2006 Medizinstudium an der Eberhard- Karls- Universität
Tübingen
2006-2007 Praktisches Jahr im Klinikum Friedrichshafen und C.H.U.
Strasbourg
Mai 2007 Approbation zur Ärztin

Berufstätigkeit:

Mai 2007- August 2007	Assistenzärztin in der Kardiologie des Klinikums Friedrichshafens
Seit September 2007	Assistenzärztin in der Gynäkologie in der Oberschwabenklinik Ravensburg

Praktische Tätigkeiten:

August 2003	Famulatur auf der Inneren im Klinikum Offenburg
März 2004	Famulatur in der chirurgischen Praxis, Dr. Luy in Kork
September 2004	Famulatur in der Allgemeinarztpraxis, Dr. Straub in Wendlingen
März / April 2005	Famulatur in der Gynäkologie und Geburtshilfe im Klinikum Friedrichshafen

Seit 1997 ehrenamtliches Mitglied im Deutschen Roten Kreuz

B. Fragebögen

Anamnesebogen für die Fibromyalgie-Studie

Geburtsdatum:

Wie hat die Fibromyalgie angefangen?

Welche Maßnahmen helfen bei Schmerzen (Wärme oder Kälte?)

Wann sind die Schmerzen besonders schlimm?

Sozialanamnese (Familienstand):

Zusätzliche Symptome zu den Schmerzen wie z.B. Schlafprobleme usw.

Vorerkrankungen:

Familienanamnese:

Aktuelle Medikation:

Code: _____

Datum: _____

FIQ-G

1. Vorgehensweise:

Für die Fragen 1-10 markieren Sie bitte jeweils die Nummer mit einem Kreis, die am besten Ihren Zustand der letzten Woche beschreibt. Falls Sie irgendeine der aufgeführten Tätigkeiten normalerweise nicht ausführen, so streichen Sie bitte die Frage.

Waren Sie in der Lage:

	immer	meistens	gelegentlich	nie
☉① Einkaufen zu gehen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b) Wäsche mit Waschmaschine und Trockner zu erledigen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
♏① Essen vorzubereiten	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
♌① Geschirr mit der Hand zu waschen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
♍① Teppichvorleger staub zu saugen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
♏① Betten zu machen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
♏① um einige Häuserblocks zu gehen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
♏① Freunde oder Verwandte zu besuchen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
♏① Hof- oder Gartenarbeit zu erledigen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
♏① Auto zu fahren	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

2. Von den 7 Tagen der letzten Woche: An wie vielen Tagen haben Sie sich wohl gefühlt? Bitte kreuzen Sie an.

0 1 2 3 4 5 6 7

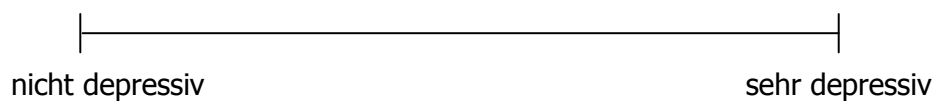
8. Wie schlimm war Ihre Steifigkeit?



9. Wie nervös oder aufgeregt haben Sie sich gefühlt?



10. Wie depressiv haben Sie sich gefühlt?



Vielen Dank!



EBERHARD-KARLS-UNIVERSITÄT
TÜBINGEN

**INSTITUT FÜR MEDIZINISCHE PSYCHOLOGIE UND
VERHALTENSNEUROBIOLOGIE**

Gartenstraße 29, D-72074 Tübingen

Leitung: Prof. Dr. Niels Birbaumer

Code-Nr.:	
Datum:	

Datum: _____

Code: _____

Edinburgh-Fragebogen zur Feststellung der Händigkeit

Bitte kreuzen Sie an, welche Hand Sie vorzugsweise für die folgenden Tätigkeiten verwenden.

Sollten Sie sich absolut sicher darüber sein, dass Sie für eine bestimmte Tätigkeit immer nur die eine Hand benutzen, so heben Sie dies bitte durch **zwei Kreuze** hervor. Wenn Sie sich nicht sicher sind, welche Hand Sie bevorzugen, kreuzen Sie **beide Spalten** an.

Einige der beschriebenen Tätigkeiten erfordern den Einsatz beider Hände. Für diese Fälle ist in Klammern angegeben, für welche Tätigkeit der Objekte eine Angabe über die bevorzugte Hand erfolgen soll.

Bitte versuchen Sie, alle Fragen zu beantworten. Bitte lassen Sie nur die Tätigkeiten aus, die Sie bisher noch nie ausgeführt haben.

	rechte Hand	linke Hand
1. Schreiben	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Zeichnen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Werfen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Benutzung einer Schere	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Kämmen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Zähneputzen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Benutzung eines Messers (ohne Gabel)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Benutzung eines Löffels	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Hämmern	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Benutzung eines Schraubenziehers	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Umgang mit einem Tennisschläger	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. Benutzung eines Messers (mit Gabel)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13. Umgang mit einem Cricket-Schläger	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14. Umgang mit einem Golf-Schläger	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15. Benutzung eines Besens (obere Hand)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16. Benutzung eines Rechens (obere Hand)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17. Anzünden eines Streichholzes	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

18. Kisten öffnen (Deckel abheben)

19. Karten austeilen (die ausgegebene Karte)

20. Einfädeln (Führungshand mit Faden)

21. Mit welchem Fuß treten Sie (z.B. Fußball)

22. Wenn Sie nur ein Auge benutzen, welches
bevorzugen Sie?

Name:

Geburtsdatum:

Datum:

Screening-Fragebogen Fibromyalgie

Um einen ersten Überblick über Ihre Beschwerden zu bekommen, möchten wir Sie bitten, die folgenden Fragen zu beantworten:

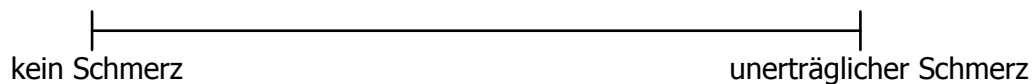
1. Seit wann bestehen Ihre Schmerzen? Seit ____ Jahren
und ____ Monaten
2. Die folgenden Fragen beziehen sich auf die Intensität ihrer Schmerzen.

Bearbeitungshinweis: Markieren Sie bitte auf der schwarzen Linie den Ort, der der Stärke Ihrer Schmerzen entspricht, z.B. für eine mittlere Schmerzstärke

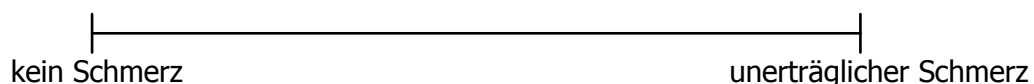
Beispiel



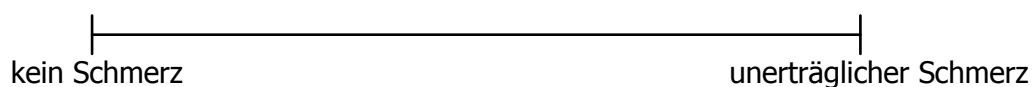
Welche Intensität haben Ihre Schmerzen **im Durchschnitt**?

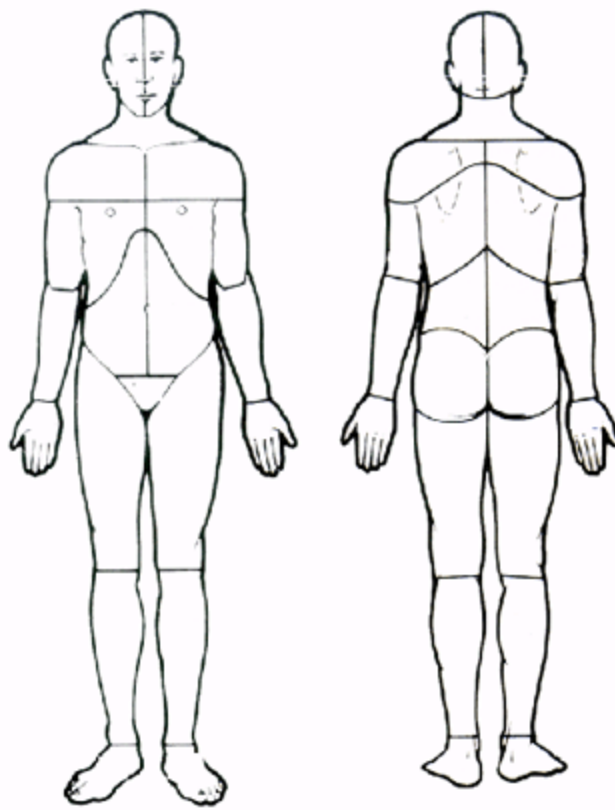


Welche Intensität haben Ihre **stärksten Schmerzen**?



Welche Intensität haben Ihre **schwächsten Schmerzen**?





3. Bitte markieren Sie auf der nachfolgenden Zeichnung die Stellen, an denen Sie Schmerzen empfinden und schreiben Sie an den markierten Ort, wie stark Ihre Schmerzen sind (1= leichter Schmerz, 2= mittlerer Schmerz, 3= starker Schmerz, 4= extrem starker Schmerz) .

4. Sind bei Ihnen zusätzlich folgende Erkrankungen festgestellt worden (bitte ankreuzen):

neurologische Erkrankungen z.B. Multiple Sklerose oder Epilepsie? **JA** **NEIN**

weitere rheumatologische Erkrankungen z.B. Chronische Polyarthritis,

Rheumatisches Fieber, differenzierte oder undifferenzierte Kollagenose? **JA** **NEIN**

Bluthochdruck? **JA** **NEIN**

5. Verstärken sich Ihre Schmerzen bei Bewegung? **JA** **NEIN**

6. Leiden Sie unter Schlafstörungen oder sind Sie außergewöhnlich oft müde?

JA NEIN

7. Leiden Sie unter Depressionen?

JA NEIN

8. Bitte schreiben hier alle Medikamente auf, die Sie momentan einnehmen:

9. Müssen Sie eine Brille oder Kontaktlinsen tragen?

JA NEIN

10. Haben Sie Metall im Körper? Z.B. Implantate (Knochenschrauben), Metallsplitter, Spirale, Piercing, Herzschrittmacher?

JA NEIN

Bitte schicken Sie diesen Fragebogen ausgefüllt an

Dr. med. Ina Kötter

Medizinische Klinik

Abteilung II

Otfried-Müller-Str.10

72076 Tübingen

Vielen Dank für Ihre Mitarbeit!