

LETTER NR. 32

Fibromyalgie – Eine aktuelle Standortbestimmung

D. Pongratz

Zusammenfassung

Für den klinischen Symptomenkomplex Fibromyalgie gelten seit 1990 unverändert die vom American College of Rheumatology formulierten Klassifikationskriterien. Brauchbare Diagnosekriterien sind bis heute nicht verfügbar, da alle routinemäßig zu erhaltenden technischen Untersuchungsbefunde jedenfalls bei der so genannten "primären Fibromyalgie" normal ausfallen. Umso wichtiger ist demgemäß eine sorgfältige Differenzialdiagnose sowohl aus internistisch-rheumatologischer, als auch aus neurologisch-myologischer und psychiatrischer Sicht, um so genannte "sekundäre Formen der Fibromyalgie" nicht zu übersehen.

Ätiologie und Pathogenese der Fibromyalgie sind bisher nur lückenhaft geklärt.

Ätiologisch gibt es Hinweise auf eine gewisse genetische Disposition. Als Umweltfaktoren sind psychosoziale Stressoren im Kindesalter von wohl erheblicher Zusatzbedeutung.

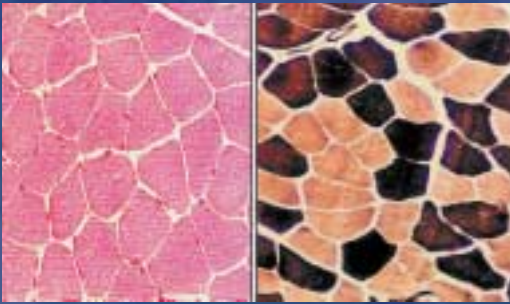
Pathogenetisch gibt es heute eine Reihe von Hinweisen auf neurobiologische Auffälligkeiten (Erhöhung von Substanz P im Liquor, Aktivierung kortikaler und subkortikaler Strukturen für die Schmerzempfindung und -verarbeitung in der funktionellen Kernspintomographie).

Alle verfügbaren Behandlungsmethoden sind bisher nur symptomatisch. Sie reichen von der Aufklärung über physikalische Therapie und medikamentöse Maßnahmen bis hin zur Psychotherapie.

In der medikamentösen Therapie gibt es wenig evidenzbasierte Daten. Die ausführlichsten Studien liegen zu trizyklischen Antidepressiva vor. Neuere Antidepressiva sind in den USA in Studien als teilweise wirksam erkannt. Möglicherweise kündigt sich für die Zukunft eine Differenzialtherapie hinsichtlich der noch besser zu definierenden Untergruppen oder Stadien der Fibromyalgie an.

Abbildung 1:
Normaler menschlicher Skelettmuskel (HE-Färbung, Vergr. 100fach)

Abbildung 2:
Myofibrilläre ATPase-Reaktion bei pH 9,4. Das histologisch uniforme Muskelparenchym zerfällt histochemisch in 2 Hauptfasertypen, nämlich die hier heller gefärbte Typ-I-Faser und die hier dunkler gefärbte Typ-II-Faser (Vergr. 100fach)



Einführung

In der Reihe "Management of Neuromuscular Diseases" erschien 1999 Letter Nr. 12: Fibromyalgie – Pathogenetische Aspekte, Klinik, Differenzialdiagnosen und therapeutische Ansätze von M. Späth und D. Pongratz [23].

Es ist an der Zeit die darin gemachten Ausführungen etwas zu aktualisieren und auch mögliche neuere therapeutische Ansätze aufzuzeigen.

Zur Ätiologie und Pathogenese der Fibromyalgie

Die Ätiologie der Fibromyalgie ist noch weitgehend offen. Ausgehend von der klinischen Beobachtung einer gewissen fami-

liären Häufung [13] weisen erste molekularbiologische Befunde auf genetische Besonderheiten bestimmter Allele von Serotoninpräkursorgen hin [3,4]. Weitere einschlägige Untersuchungen sind in ihrer Aussagekraft noch nicht abschließend zu beurteilen. Was die Pathogenese anlangt, sind sowohl Veränderungen im peripheren neuromuskulären und nozizeptiven System als auch in der Schmerzleitung und -verarbeitung auf spinaler und supraspinaler Ebene zu beachten [13]. Auch wenn kein Tiermodell der Fibromyalgie existiert, so sind doch tierexperimentelle Daten zur Chronifizierung muskuloskeletaler Schmerzen von entscheidender Bedeutung. In Untersuchungen von Zieglgänsberger und seiner Arbeitsgruppe zeigten sich aktivitätsabhängige Veränderungen der Schmerzmatrix [7]. So führt die repetitive synaptische Erregung oder die Applikation von Glutamat in die Gegend des Hinterhorns des Rückenmarks dazu, dass die Neurone spontan aktiv werden. In der Folge lässt sich eine Expansion der rezeptiven Felder im Cortex cerebri beobachten. Zusätzlich wird durch die Zunahme der Erregbarkeit dieser Neurone auch das periphere rezeptive Feld vergrößert.

Die neuronale Übererregbarkeit wird dabei vermittelt durch die Co-Aktivierung von Glutamatrezeptoren und Rezeptoren für Substanz P. Es kommt zu einer aktivitätsabhängigen Genexpression [19]. Die genannten Daten korrelieren auch mit ersten klinischen Untersuchungen bei der Fibromyalgie, welche hier vergrößerte Areale mit "Referred pain" (fortgeleiteter Schmerz) im Vergleich zu Kontrollen nachweisen konnten [29].

Eine wichtige Rolle spielen zusätzlich nach tierexperimentellen Untersuchungen von Mense [16] deszendierende schmerzmodulierende Systeme im Rückenmark, wobei sowohl eine reduzierte Aktivität des schmerzhemmenden antinozizeptiven Systems als auch eine gesteigerte Aktivität des schmerzfaszilitierenden pronozizeptiven Systems vorliegen kann. Jedenfalls kommt es im Tierversuch nach Unterbrechung des dorsalen deszendierenden Systems zu einer Hyperaktivität der spinalen nozizeptiven Neurone [16].

Myopathologisch ist die häufigste, allerdings sehr unspezifische Veränderung eine Typ-II-Faser-Atrophie, wie man sie bei allen Formen von Inaktivitätsatrophie findet und wie sie bei der Fibromyalgie nach schon längerer Vorgeschichte praktisch nie vermisst wird (Abb. 1 -3) [24, 25].

Häufig findet man auch relativ frühzeitig eine anderweitig nicht zu erklärende Mikroangiopathie (Abb. 4) sowie eine leichte Lipid- und Mitochondrienakkumulation im Fasertyp I (Abb. 5, 6), Befunde, welche auf eine Störung in der Mikroperfusion und im Intermediärstoffwechsel der oxydativ arbeitenden Typ-I-Fasern hinweisen können [30]. Nur in einem kleinen Prozentsatz findet man eine etwas deutlichere diffuse Lipidvermehrung, welcher biochemisch immer wieder ein Carnitinmangel zugeordnet werden kann [30]. Überdurchschnittlich häufig ist die Syntropie einer Fibromyalgie mit einem homozygoten Myoadenylat-Desaminase-Mangel [31], (Abb. 7 , 8).

Erste Untersuchungen in unserem eigenen Biopsiegut deuten eine vermehrte Produkti-

on von Substanz P im Muskel an [32], welche immunhistologisch zunächst in kleinen Muskelgefäßen sichtbar wird und von dort durch endomysiale Mesenchymspalten wohl zu den nozizeptiven freien Nervenendigungen gelangt.

Was die Bedeutung dieser myopathologischen Befunde für die Pathogenese der Fibromyalgie anlangt, so muss wohl zwischen frühen, möglicherweise an der Entstehung beteiligten Mechanismen wie der Erhöhung von Substanz P, späteren Epiphänomenen (z. B. Ragged Red Fibers) und begleitenden Faktoren (z. B. Myoadenylat-Desaminase-Mangel) unterschieden werden.

Unbestritten ist heute die zum Teil beträchtliche Erhöhung von Substanz P im Liquor cerebrospinalis sowie die Erniedrigung von Serotonin und Tryptophan in Serum und Liquor [26].

Abbildung 3:
Myofibrilläre ATPase-Reaktion bei pH 9,4. Ausgeprägte Typ-II-Faser-Atrophie, verursacht durch schmerzbedingte Inaktivität (Vergr. 100fach)



Zusätzlich ist aus neuroendokrinen Untersuchungen bekannt [18], dass im Rahmen der chronischen Stressreaktion bei Fibromyalgie hypothalamische CRH-produzierende Neurone aktiviert werden. CRH ist nicht nur für die Ausschüttung einer ganzen Reihe von Zytokinen wie Interleukin I, Interleukin IV und Tumornekrosefaktor verantwortlich, seine Aktivitätssteigerung führt auch zu Ängstlichkeit und Depressionen, was im Falle der Fibromyalgie die begleitenden psychischen Auffälligkeiten möglicherweise erklären könnte.

Die gegenwärtig attraktivste Interpretation all dieser Einzelbefunde besteht darin, dass aus chronischen, häufig lokalisierten Muskelschmerzen über spinale und supraspinale Mechanismen ein generalisiertes Muskelschmerzsyndrom entsteht und sich selbstständig.

Erste Daten mit funktioneller Kernspintomographie sowie Magnetresonanztomographie zeigen jedenfalls beim Phantom-

schmerz und beim chronischen unspezifischen Rückenschmerz, dass es in vivo bei chronischen, aus der Peripherie kommenden Schmerzen durch "Reorganisation" zu einer Vergrößerung kortikaler schmerzpräsentierender Rindenareale kommt [10]. Für die Fibromyalgie muss dies in der Zukunft noch bewiesen werden.

Symptomatik und Klassifikationskriterien:
Das Vollbild des klinischen Symptomenkomplexes ist an sich sehr typisch, auch wenn jedes einzelne Symptom unspezifisch ist. Die Voraussetzung für die Erfassung eines für wissenschaftliche Studien vergleichbaren Patientenkollektivs stellen ohne Zweifel die vom American College of Rheumatology 1990 formulierten Klassifikationskriterien (Tab. 1) dar, in deren Mittelpunkt 18 definierte Tender Points stehen, von welchen mindestens 11 bei der Palpation druckschmerzhaft sein müssen [33].

Dabei hat die Zahl von 18 Tender Points eine gewisse Willkür in sich, gibt es doch im Einzelfall sehr viel mehr Tender Points. Sie berücksichtigt jedoch die Forderung, dass generalisierte, weitgehend symmetrische Muskelschmerzen vorliegen müssen und ist die Voraussetzung für eine den Patienten nicht allzu sehr belastende, in kurzer Zeit durchführbare und reproduzierbare Befunderhebung.

Die meisten Tender-Punkte (Tender Points) sind in der Gegend des Muskel-Sehnen-Ansatzes lokalisiert. An dieser Stelle muss darauf geachtet werden, dass die klinisch diagnostische Säule der Fibromyalgie die Tender Punkte sind. Diese weisen eine hohe Schmerzhaftigkeit, jedoch keinen

Abbildung 4:
Elektronenmikroskopie. Mikroangiopathie bei Fibromyalgie.

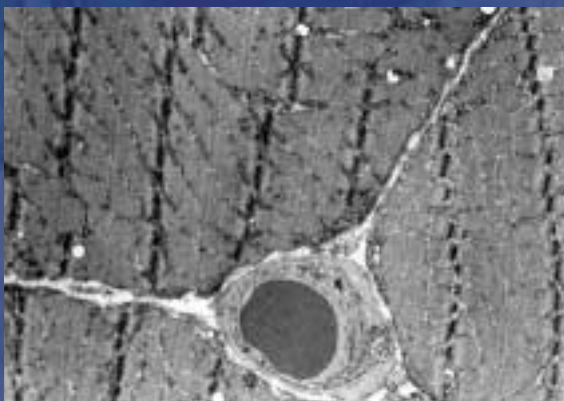


Tabelle 1:

Klassifikationskriterien der Fibromyalgie des American College of Rheumatology**Anamnese generalisierter Schmerzen**

Definition: Schmerzen mit der Lokalisation in der linken und rechten Körperhälfte, im Ober- und Unterkörper und im Bereich des Achsenskelettes (Halswirbelsäule, Brustwirbelsäule oder tief-sitzender Kreuzschmerzen) werden als generalisiert bezeichnet. Bei dieser Definition wird der Schulter- und Beckengürtelschmerz als Schmerz der jeweiligen Körperhälfte betrachtet.

Schmerzen an 11 von 18 definierten "Tender Points" auf Fingerdruck

Definition: Bei digitaler Palpation muss Schmerz in mindestens 11 von 18 der folgenden Tender Points (9 auf jeder Körperhälfte) als solcher palpierbar sein:

1. Ansätze der subokzipitalen Muskeln
2. Querfortsätze der Halswirbelsäule C5 bis C7
3. M. trapezius (Mittelpunkt der oberen Begrenzung)
4. M. supraspinatus
5. Knochen-Knorpel-Grenze der 2. Rippe
6. Epicondylus radialis (2 cm distal)
7. Regio glutea lateralis (oberer äußerer Quadrant)
8. Trochanter major
9. Fettpolster des Kniegelenks medial, proximal der Gelenklinie

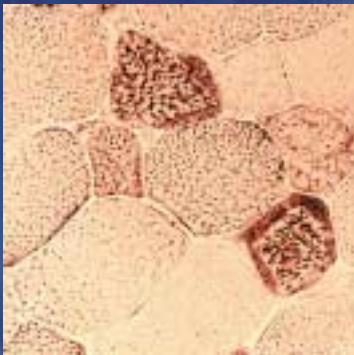
Bewertung: Für die Klassifikation einer Fibromyalgie müssen beide Kriterien erfüllt sein. Die generalisierten Schmerzen müssen für die Dauer von mindestens 3 Monaten bestanden haben. Der Nachweis einer weiteren klinischen Erkrankung darf die Diagnose einer Fibromyalgie nicht ausschließen.

abnormen Tastbefund auf. Das viel häufigere myofasziale Schmerzsyndrom dagegen, ist charakterisiert durch Trigger-Punkte (Trigger Points) mit dem Tastbefund eines verspannten Muskelbündels (Taut band). Zusätzlich führt die Palpation der Trigger-Punkte zu einem fortgeleiteten Schmerz (Referred Pain). Häufig kann eine Zuckungsreaktion (Twitch Response) sowie ein Abwehrzeichen (Jump Sign) beobachtet werden. Alle diese klinischen Charakteristika werden bei den Tender-Punkten vermisst. Für die Trigger-Punkte

kennt man gleichfalls häufige, aber individuell immer wieder variierende Vorzuglokalisationen [28].

Die Untersuchung der Tender-Punkte ist einfach, die der Trigger-Punkte erfordert insbesondere in tiefen Muskeln viel Erfahrung! Während man beim regionalen myofasziellen Schmerzsyndrom niemals positive Tender-Punkte findet, sind zusätzliche Trigger-Punkte bei der Fibromyalgie außerordentlich häufig, bei guter Untersuchungstechnik möglicherweise sogar obligat zusätzlich vorhanden.

**Abbildung 5:
Vermehrte Lipidbestäubung von
Typ-I-Muskelfasern (Sudan-Schwarz-
Färbung, Vergr. 400fach)**



Differenzialdiagnose

Die Differenzialdiagnose des Symptomenkomplexes Fibromyalgie muss sowohl aus organischer als auch aus psychiatrischer Sicht mit großer Sorgfalt erfolgen, geht es doch darum, dass bis auf die im Abschnitt zur Pathogenese erwähnten, derzeit noch weitgehend der Forschung und nicht der Routinediagnostik zuzuordnenden Befunde, die gängigen technischen Untersuchungsverfahren Anwendung finden.

Hier knüpft die organische Differenzialdiagnose an. Jedes bei der subtilen internistischen und neurologischen Untersuchung auffallende abnorme Symptom muss die Frage nach einer sog. Sekundären Fibromyalgie aufkommen und entsprechende technische Untersuchungen als indiziert erscheinen lassen. Die wichtigsten Differenzialdiagnosen aus internistischer Sicht sind in Tab. 2 zusammengefasst.

Aus neurologisch-myologischer Sicht sind

permanente Paresen, eine stärkere Muskelermüdbarkeit sowie deutlichere, vor allem lokalisierte Atrophien der Muskulatur stets verdächtig auf eine zugrunde liegende andere neuromuskuläre Erkrankung und bedürfen folgender ergänzender Diagnostik:

- a) Bestimmung der Kreatinkinase (CK im Serum)
- b) EMG-Untersuchung sowie
- c) ggf. Muskelbiopsie

Nur so kann im Einzelfall eine entzündliche oder metabolische Muskelkrankheit sicher nachgewiesen oder ausgeschlossen werden. Schwierig gestaltet sich zumindest in einem Teil der Fälle die psychiatrische Differenzialdiagnose. Unter den somatoformen Störungen wird im ICD-10 unter F 45.4 die anhaltende somatoforme Schmerzstörung beschrieben, wobei bei Schmerzen aufgrund bekannter medizinischer Krankheitsfaktoren oder auch nur aufgrund der anatomischen Lokalisation, selbst wenn der zugrunde liegende medizinische Krankheitsfaktor noch nicht klar angegeben werden kann, eine Zusatzkodierung durchgeführt werden soll. Damit wird das derzeit noch bestehende Dilemma in der nosologischen Bewertung der Fibromyalgie deutlich, wobei nach Ansicht der Autoren die klare Akzentuierung des Muskelschmerzes in bestimmten anatomischen Strukturen (Tender Points!) eher für einen medizinischen Krankheitsfaktor, eine generalisierte Schmerzhaftigkeit im Bewegungsapparat (positive Kontrollpunkte!) eher für eine primär somatoforme Störung sprechen.

Die meist deutliche Erhöhung von Substanz P im Liquor (höher als bei anderen chroni-

schen Schmerzerkrankungen) lässt in jedem Fall die Fibromyalgie auch im Formenkreis psychiatrischer Krankheitsbilder eine Sonderstellung einnehmen, welche sie biochemisch von anderen chronischen Schmerzerkrankungen und auch von der Depression abgrenzt.

Etablierte und neuere therapeutische Möglichkeiten bei der Fibromyalgie

Besonders wichtig sind erste Daten mit funktioneller Kernspin- und Magnetresonanztomographie, die eine Vergrößerung kortikaler schmerzrepräsentierender Rindenareale zeigen [12]. Darüber hinaus werden für die Schmerzwahrnehmung und -verarbeitung verantwortliche subkortikale Areale erheblich aktiviert.

Es ist wichtig, den Patienten von vorneherein klarzumachen, dass eine Heilung nicht erwartet werden kann, jedoch eine gute Zusammenarbeit zwischen Arzt und Patient üblicherweise zu einer erheblichen und anhaltenden Linderung der Beschwerden führt, welche in der Regel um so größer ist, je früher die Behandlungsmaßnahmen eingeleitet werden.

Das therapeutische Vorgehen beinhaltet grundsätzlich 4 Strategien:

- Aufklärung und Selbsthilfestrategien
- physikalische Behandlungsmaßnahmen
- medikamentöse Behandlungsmethoden
- psychotherapeutische Maßnahmen

Aufklärung und Selbsthilfestrategien

Die Therapie der Fibromyalgie beginnt wie bei vielen chronischen Erkrankungen mit

der Aufklärung. Ein Fehler in der Vergangenheit war es, mit Feststellungen wie "weitgehender Ausschluss einer entzündlich-rheumatischen Erkrankung" die Art des Beschwerdebildes über Jahre offen zu halten, so dass zahlreiche Untersuchungsmethoden mehrmals wiederholt wurden und beim Kranken der Eindruck entstand, eine große Zahl von Fachleuten wisse nicht, was ihm fehle, mit anderen Worten, es liege eine völlig rätselhafte Störung vor.

Nach sorgfältiger Differenzialdiagnose sollte spätestens ein halbes Jahr nach Genera-

Abbildung 6:
NADH-Reduktase-Reaktion. Leicht erhöhte mitochondriale Enzymaktivität in Typ-I-Muskelfasern (Vergr. 400fach)



lisation der Muskelschmerzen die richtige Zuordnung möglich sein. Dann folgt ein ausführliches, in der Regel wiederholtes Aufklärungsgespräch aus ärztlicher und möglichst auch aus psychosozialer Sicht unter Einschluss einer adäquaten psychologischen Betreuung und Beratung über das berufliche Umfeld. Selbsthilfegruppen können diese zeitaufwendige Beratung tatkräftig unterstützen, wobei auch der Kontakt zu

anderen Betroffenen eine große psychologische Bedeutung hat.

Physikalische Behandlung

Von Anfang an sollte der Patient auf die langjährige Notwendigkeit physikalischer Behandlungsmaßnahmen hingewiesen werden. Dabei sind bei starken Schmerzen zunächst analgetisch wirksame Verfahren zu bevorzugen, auch wenn sie meist nur von kurzer Dauer sind. Es geht dabei um die Anwendung von Kälte oder Wärme, Massagen, Lymphdrainagen oder vorsichtige Mobilisierung im warmen Bewegungsbad. So bald wie möglich sollten diese Prinzipien durch eine aktive Krankengymnastik ergänzt werden, um einer sich entwickelnden Inaktivitätsatrophie der Muskulatur so frühzeitig wie möglich entgegenzuwirken. Je länger der Zeitraum zwischen Diagnose und Thera-

pieeinleitung ist, desto vorsichtiger und individueller muss Krankengymnastik erfolgen. So bald wie möglich sollte ein Ausdauertraining beginnen, von dem aufgrund randomisierter, kontrollierter Studien die Wirksamkeit weitgehend belegt ist.

Prinzipien der Psychotherapie

In der Psychotherapie werden wiederum die nicht selten iatrogen mitverursachten Chronifizierungsfaktoren für psychoedukative Interventionen besonders wichtig. Es geht um Krankheitsinformation, Aufmerksamkeitslenkung und Schmerzattributierung.

Beim Nachweis einer erhöhten Stressvulnerabilität aufgrund emotionaler oder physischer Dramatisierungen, z. B. in der Kindheit, sollten einfache Schmerzbewältigungsprogramme überschreitende psychotherapeutische Maßnahmen durchgeführt werden, die auf eine erhöhte Stressresistenz abzielen. Dies kann in Form einer spezifischen kognitiven Stressimmunisierung oder psychodynamisch interaktioneller Gruppenpsychotherapie geschehen [20, 21].

Medikamentöse Therapie

Es existiert bis heute kein einziges, speziell für die Behandlung der Fibromyalgie in doppelblinden, plazebokontrollierten Studien ausreichend getestetes und mit dieser Indikation zugelassenes Medikament, sondern bisher nur ältere randomisierte prospektive Therapiestudien [27] mit häufig verwendeten Antidepressiva und Muskelrelaxanzien. Darüberhinaus gibt es Therapiestudien mit Steroiden und nichtsteroidalen Antirheumatika, die sich als unwirksam

Abbildung 7 und 8: Primärer Myoadenylat-Desaminase-Mangel

Abb. 7

Normale Kontrolle

Abb. 8

Fehlen der
Enzymaktivität

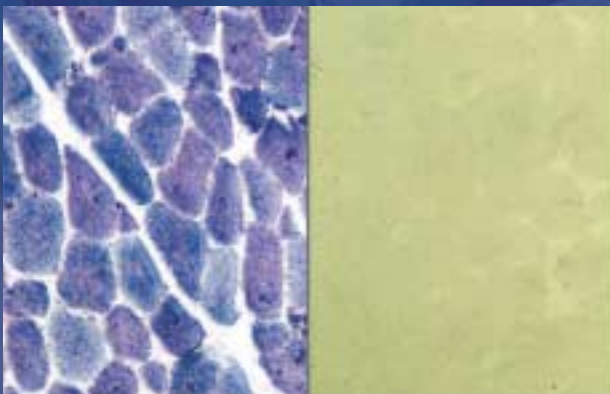


Tabelle 2:
Sekundäre Fibromyalgie

Entzündlich-rheumatische Systemerkrankungen.

Andere entzündliche Erkrankungen (z. B. Colitis ulcerosa).

Infektionskrankheiten.

Endokrine Störungen (insbesondere Hypothyreose, Hypo- und Hyperparathyreoidismus).

Maligne Tumoren.

Arzneimittelreaktion.

erwiesen haben. Auch für das häufig eingesetzte Amitriptylin ist die Zulassung heute nur unter der Diagnose "somatoforme Schmerzstörung" – nicht unter der Diagnose "Fibromyalgie" – gegeben.

Antidepressiva

Die ausführlichsten Daten liegen zu den trizyklischen Antidepressiva vor. Die ersten positiven Erfahrungen reichen in die 70er Jahre des 20. Jahrhunderts zurück [2,22]. Die trizyklischen Antidepressiva werden in der Vorstellung einer zentralen Dysregulation der Schmerzempfindung gegeben und erhöhen zumindest theoretisch die Bioverfügbarkeit von Serotonin. Im Gegensatz zur Anwendung in der Psychiatrie reichen in der Behandlung der Fibromyalgie deutlich niedrigere Dosierungen mit gleichzeitig rascherem Wirkungseintritt aus. Dies belegen zahlreiche Studien. Allerdings scheint sich nach einem längeren Beobachtungszeitraum der Effekt im Placebobereich zu nivellieren [5], so dass der Anteil der Patienten, die von einer medikamentösen Therapie profitieren, mit zunehmender Behandlungsdauer kleiner wird.

Die Anfangsdosis z. B. von Amitriptylin liegt zwischen 10 und 25 mg/d (abends verab-

reicht), welche man bis auf 50 mg/d steigern kann. Höhere Dosen sind bei der Fibromyalgie nicht geprüft.

Von den Serotonin-Wiederaufnahmehemmern sind Fluoxetin (20 mg/d) und Citalopram (20-40 mg/d) in kontrollierten Studien getestet worden, wobei die Unterschiede gegenüber Placebo mehrheitlich nicht bedeutend waren [17]. In einer kleineren plazebokontrollierten Studie im Cross-over-Design wirkte Fluoxetin ebenso gut wie Amitriptylin. Am besten half die Kombination der beiden Antidepressiva [12].

Neuere Studienergebnisse aus den USA liegen zu Duloxetin und Milnacipran vor [8].

Der Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer Duloxetin wurde getestet bei Patienten mit primärer Fibromyalgie sowohl mit als auch ohne Depression. Verglichen mit Placebo, zeigten die mit Duloxetin behandelten Patienten eine signifikante Verbesserung im Fibromyalgia-Impact-Questionnaire (FIQ). In der Endbeurteilung stellte sich eine 12-wöchentliche Behandlung mit Duloxetin (60 mg, 2x täglich) als eine effektive und nebenwirkungsarme Therapie der Fibromyalgie heraus, wobei sich sowohl die Fibromyalgie-assoziierten Symptome als auch die

depressiven Symptome zurückbildeten [1]. Man muss für die Zukunft gespannt auf die Entwicklung weiterer Antidepressiva warten und auch der Frage nachgehen, ob möglicherweise Untergruppen, die heute noch nicht klar definierbar sind, in der Therapie auf das eine oder andere Antidepressivum besonders gut ansprechen.

Analgetika

Obgleich die meisten Fibromyalgie-Patienten auf Analgetika angewiesen sind, liegen dazu nur sehr wenige kontrollierte Studien vor. Nichtsteroidale Antirheumatika wirken nicht besser als Placebo. Von anderen Analgetika ist lediglich Tramadol untersucht worden. Die relativ spärlich vorhandenen Daten lassen annehmen, dass Tramadol bei Fibromyalgie die Schmerzen stärker lindert als Placebo [14, 11].

Muskelrelaxanzien

Sie zeigen ebenfalls wenig Effekt. In Bezug auf die Fibromyalgie liegen erstaunlicherweise wenige Studien mit dieser Substanzgruppe vor. In der Praxis werden sie jedoch durchaus großzügig eingesetzt, was auf einen möglicherweise doch beschwerdelindernden Effekt der Muskelentspannung auch bei der Fibromyalgie hinweist.

Serotoninrezeptorantagonisten

Begründet durch Befunde im Serotoninmetabolismus bekommen die Serotonin-Rezeptor-Antagonisten möglicherweise einen neuen Stellenwert. In einer multizentrischen, plazebokontrollierten Studie mit dem oral verabreichten 5-HT₃-Rezeptorantagonisten Tropisetron zeigt sich bei einem

Teil der Patienten ein dramatisches Ansprechen, während andere Patienten als weitgehend therapieresistent eingestuft werden müssen [9].

Antikonvulsiva

Seit längerer Zeit gibt es Erfahrungsberichte, dass das im Grunde bei neuropathischen Schmerzen wirksame Gabapentin auch bei der Fibromyalgie erfolgreich eingesetzt werden kann. Studienergebnisse liegen jedoch nicht vor. Für das Nachfolge-Medikament Pregabalin existiert eine erste doppelblinde plazebokontrollierte Studie aus den USA [8, 15], die wiederum bei einem Teil der Patienten eine gute Wirksamkeit erkennen lässt.

Weitere Substanzen

Weitere erfolgreiche Therapiestudien liegen vor für 5-Hydroxytryptophan [6] sowie für die Malinsäure und Magnesium in relativ hohen Dosierungen (600-1200 mg, 2 x tgl.).

Abb. 1 – 8 aus Pongratz, D: Fibromyalgie. Klassifikation, Ätiologie, Pathogenese, Differenzialdiagnose. Internist. Praxis 44, 89-96 (2004); mit freundlicher Genehmigung: Hans Marseille Verlag GmbH München

Literatur

1. Arnold LM, Lu Y, Crofford LJ, Wohlreich M, Detke MJ, Ivengar S, Goldstein DJ: A double-blind, multicenter trial comparing duloxetine with placebo in the treatment of fibromyalgia patients with or without major depressive disorder. *Arthritis Rheum*, 2004; 50(9): 2974-84.
2. Balmer R, Bategay R, Labhard F, et al.: Weichteilrheumatische Erkrankungen und Depression. Ein Beitrag zur Psychopharmako- und Psychotherapie. *Akt. Rheumatol.*, 1978; 3: 97-105.
3. Bondy B, et al.: The T102C polymorphism of the 5-HT_{2A}-receptor gene in fibromyalgia. *Neurobiol Dis* 1999; 6: 433-439.
4. Buskila D: Fibromyalgia: Why is Pain Referred to the Musculoskeletal System? *Annal of the Rheumatic Diseases, Annual European Congress of Rheumatology, June 2003; Lisbon, Portugal, Abstracts, Vol 62, Supplement 1, SPO 138, S. 43.*
5. Crette S, McCain GA, Bell DA, et al.: Evaluation of amitriptyline in primary fibrositis : a double blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum.*, 1986; 29: 655-659.
6. Caruso I, Sarzi Puttini P, Cazzola M, et al.: Double-blind study of 5-hydroxytryptophan versus placebo in the treatment of primary fibromyalgia syndrome, 1990; *J Int Med Res* 18: 201-209.
7. Castro-Lopes JM, et al.: Expression of GAD mRNA in spinal cord neurons of normal and monoarthritic rats. *Molecular Brain Research* 1994; 26: 169-76.
8. Crofford L: Fibromyalgia: Novel Drug Therapies. *Journal of Musculoskeletal Pain, Haworth Medical Press USA, 2004; Vol. 12, Supp. No. 9: P 6(12).*
9. Färber L, Stratz T, et al.: Efficacy and tolerability of tropisetron in primary fibromyalgia – a highly selective and competitive 5-HT₃-receptor antagonist. *Scan. J Rheumatol* 2000; 29 Suppl 113: 49-54.
10. Flor H., et al.: Extensive reorganization of primary somatosensory cortex in chronic back pain patients. *Neurosci Lett* 1997; 224: 5-8.
11. Forseth KO, Gran JT: Management of fibromyalgia: what are the best treatment choices? *Drugs* 2002; 62: 577-92.
12. Goldenberg D, et al.: A randomized, double-blind crossover trial of fluoxetine and amitriptyline in the treatment of fibromyalgia. *Arthritis Rheum.* 1996; 39: 1852-9.
13. Henriksson KG, Mense S: Pain and nociception in fibromyalgia: clinical and neurobiological consideration on aetiology and pathogenesis. *Pain Rev* 1994; 1: 245-60.
14. Leventhal LJ: Management of fibromyalgia. *Ann Intern Med.* 1999; 7: 131, 850-858.
15. Mease PJ, Crofford LJ, et al.: Pregabalin improves pain, sleep and fatigue associated with fibromyalgia syndrome (FMS) in a multicenter, randomised, placebo-controlled, monotherapy trial, *EULAR Congress, June 2003; Abstract.*
16. Mense S: Neurobiological concepts of fibromyalgia – the possible role of descending spinal tracts. *Scand J Rheumatol* 2000; 29: 24-9.
17. Miller LJ, Kubes KL: Serotonergic agents in the treatment of fibromyalgia syndrome. *Ann Pharmacother.* 2002; 36:707-12.
18. Neeck G, Riedel W: Neuromediator and hormonal perturbations in fibromyalgia syndrome: results of chronic stress? *Baillieres Clin Rheumatol* 1994; 8: 763-75.
19. Neto FL, et al: Metabolic activity changes in the rat spinal cord during adjuvant monoarthritis. *Neuroscience* 1999; 94: 595-605.
20. Nickel R, Egle UT: Therapie der somatoformen Schmerzstörung, 1999; Schattauer Verlag, Stuttgart.
21. Nickel R, Egle UT: Manualisierte psychodynamisch-interaktionelle Gruppenpsychotherapie. *Störungsspezifische Behandlung somatoformer Schmerzstörungen, Psycho-*

therapeut, 2001; 46: 11-19.

22. Patrick M, Swannell A, Doherty M: Chlor-zemanone in primary fibromyalgia syndrome: a double-blind, placebo-controlled study. *Br J Rheumatol*, 1993; 32: 55-58.

23. Späth M, Pongratz D: Fibromyalgie - Pathogenetische Aspekte, Klinik, Differentialdiagnosen und therapeutische Ansätze. *Management of Neuromuscular Diseases*, 1999; Letter 12.

24. Pongratz D: Fibromyalgie. Klassifikation, Ätiologie, Pathogenese, Differenzialdiagnose. *Intern. Prax.* 2004; 44: 89-96.

25. Pongratz D, Späth M: Morphologic aspects of fibromyalgia. *Z Rheumatol* 1998; 47-51.

26. Russell IR, et al.: Elevated cerebrospinal fluid levels of substance P in patients with fibromyalgia syndrome. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 1593-601.

27. Simms RW: Controlled trials of therapy in fibromyalgia syndrome. *Baillieres Clin Rheumatol* 1994; 8: 917-934.

28. Simons DG: Clinical and etiological update of myofascial pain from trigger points. *J Musculoskeletal Pain* 1996; 4: 93-121.

29. Sorensen J, et al.: Hyperexcitability in fibromyalgia. *J Rheumatol* 1998; 25: 152-155.

30. Späth M, et al.: Carnitine deficiency and fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 150.

31. Späth M, et al.: Myoadenylate desaminase deficiency and fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 256.

32. Späth M, et al: Substance P in skeletal muscle of patients with fibromyalgia syndrome. *J Musculoskeletal Pain* 1998; 6: 78.

33. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, Bennett RM, Bombardier C, Goldenberg DL, et al.: The American College of Rheumatology 1990, Criteria for the Classification of Fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 160-72.

Impressum:



Deutsche Gesellschaft
für Muskelkranke e.V.

DGM · Deutsche Gesellschaft
für Muskelkranke e.V.
Im Moos 4 · 79112 Freiburg
Tel.: 07665/9 44 70

Anschrift des Verfassers und Kontaktadresse:

Prof. Dr. med. D. Pongratz
Friedrich-Baur-Institut der Medizinischen Fakultät
an der Neurologischen Klinik und Poliklinik der
Ludwig Maximilians Universität München
Ziemssenstraße 1
D-80336 München

Tel.: 0049-(0)-89-51 60-74 00,
Fax: 0049-(0)-89-51 60-74 02
E-Mail: dieter.pongratz@med.uni-muenchen.de

Hochrhein-Institut
Rheumaklinik Bad Säckingen GmbH
Bergseestraße 61
D-79713 Bad Säckingen
Tel.: 0049-(0)7761-5540
Fax: 0049-(0)7761-554909

Herausgeber der Schriftenreihe:

Prof. Dr. med. R. Dengler · Hannover
Prof. Dr. med. D. Pongratz · München

Verantwortlich für den Inhalt dieser Ausgabe:

Prof. Dr. med. Pongratz · München



sanofi aventis

Das Wichtigste ist die Gesundheit

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Geschäftseinheit Innere Medizin/ZNS
Potsdamer Str. 8
10785 Berlin
Tel.: 0 180/2 222 010

Fibromyalgie - Eine aktuelle Standortbestimmung

ARCIS Verlag GmbH · München 2006
ISSN 0949-1503

11. Jahrgang