

**Aus dem Institut für Medizinische Psychologie
der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. N. Birbaumer**

**Veränderung der peripheren Schmerzempfindung bei
Fibromyalgie–Patientinnen durch Flupirtin**

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

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

**vorgelegt von
Katrin Buck
aus
Biberach**

2007

Dekan:

Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter:

Privatdozent Dr. C. Braun

2. Berichterstatter:

Professor Dr. H. Oßwald

I. Einleitung	4
II. Theoretischer Teil	5
1. Definition der Fibromyalgie	5
2. Nomenklatur	5
3. Epidemiologie	6
4. Pathogenese	7
4.1. Myopathologisches System	7
4.2. Virale Genese	8
4.3. Endokrinologische Störungen	8
4.4. Neuronale und immunologische Veränderungen	9
4.5. Zusammenhang mit psychiatrischen Erkrankungen	10
5. Klinik der Fibromyalgie	10
6. Diagnosestellung	12
7. Differentialdiagnose	13
8. Therapie	14
8.1. Medikamentöse Therapien	15
8.1.1. Analgetika	15
8.1.2. Psychopharmaka	15
8.1.3. Muskelrelaxantien	16
8.1.4. Sedativa (Benzodiazepine)	16
8.1.5. Andere Medikamente	16
8.2. Physiotherapie	17
8.3. Psychotherapie	18
III. Experimenteller Teil	19
1. Zielsetzung der Studie	19
2. Methodik	20
2.1. Experimentelles Design	20
2.2. Beschreibung der Stichprobe	21
2.2.1. Ein- und Ausschlusskriterien	21
2.3. Prüfmedikation	22
2.3.1. Analgetische Wirkung	24

2.3.2. Muskelverspannungslösende Wirkung.....	24
2.3.3. Beeinflussung von Chronifizierungsprozessen	25
2.3.4. Gegenanzeigen und Nebenwirkungen	25
2.3.5. Darreichungsform.....	26
2.4. Therapievertrag	26
2.5. Psychometrische Messinstrumente	27
2.5.1. Allgemeine Depressions- Skala Kurzform (ADS-K).....	27
2.5.2. Fragebogen zur Erfassung schmerzbezogener Selbstinstruktionen (FSS)	27
2.5.3. Kurzer Fragebogen zu Belastungen (KFB)	27
2.5.4. Multidimensional pain inventory (MPI)–deutsche Version.....	28
2.5.5. Pain Anxiety Symptoms Scale (PASS)	28
2.5.6. Fragebogen zu schmerzbezogener Vigilanz und Aufmerksamkeit	28
2.5.7. Edinburgh-Fragebogen zur Feststellung der Händigkeit.....	28
2.6. Quantitative Sensory Testing (QST)	29
2.7. VAS-Tagebuch	32
2.8. MEG (=Magnetenzephalographie).....	33
2.9. Ablaufplan.....	36
2.10. Drop outs	40
2.11. Vorauswertung und Datenreduktion	40
2.12. Statistische Analyse.....	42
3. Ergebnisse	42
3.1. QST	42
3.1.1 Nacken.....	42
3.1.2. Unterarm	45
3.1.3. Thenar.....	46
3.2. Dolorimetrie	47
3.2.1. Nacken.....	47
3.2.2. Unterarm	48
3.2.3. Thenar.....	50
3.3. Psychometrische Messinstrumente	50
3.3.1. Edinburgh-Fragebogen zur Feststellung der Händigkeit.....	50

3.3.2. Multidimensional pain inventory (MPI)–deutsche Version.....	51
3.3.3. Fragebogen zur Erfassung schmerzbezogener Selbstinstruktionen (FSS)	53
3.3.4. Allgemeine Depressions- Skala Kurzform (ADS-K).....	54
3.3.5. Zusammenfassung.....	54
3.4. Schmerztagebücher.....	55
3.4.1. Angaben zur Schmerzstärke.....	56
3.4.2. Angaben zum Stuhlgang, Schlaf, Wohlbefinden sowie der Beeinträchtigung der Tagesaktivität durch Schmerzen.....	57
4. Diskussion.....	57
4.1. Psychometrische Messinstrumente	58
4.1.1. Multidimensional Pain Inventory	58
4.1.2. Fragebogen zur Erfassung schmerzbezogener Selbstinstruktionen	59
Allgemeine Depressions- Skala Kurzform (ADS-K)	59
4.2. Effekt von Flupirtin auf die periphere Schmerzempfindung	59
4.3. Effekt von Flupirtin auf die thermischen Schwellen.....	61
4.4. Effekt von Flupirtin auf die Druckschmerzschwellen.....	62
5. Synopsis und Ausblick	65
6. Literatur	67
7. Anhang	78
7.1. Abkürzungsverzeichnis.....	78
7.2. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis	79
7.3. Informationsblatt zur Studie	80
7.4. Prüfplan zur Vorlage bei der Ethik-Kommission.....	86
7.5. Fragebögen	93

I. Einleitung

Die Fibromyalgie ist ein chronisches, nicht-entzündliches Schmerzsyndrom mit diffusen muskuloskelettalen Schmerzen, chronischer Müdigkeit sowie vegetativen und funktionellen Beschwerden (Wolfe, 1989; Yunus et al. 1981, Müller und Lautenschläger, 1990). Des Weiteren zeigen Fibromyalgie-Patienten eine herabgesetzte Temperatur- sowie Schmerzschwelle. Die Diagnosestellung der Fibromyalgie erfolgt hauptsächlich nach klinischen Gesichtspunkten, da histologische sowie laborchemische Befunde fehlen. Vom American College of Rheumatology (ACR) wurden hierfür Diagnosekriterien festgelegt (Wolfe et al. 1990).

Ebenso ist die Ätiologie der Fibromyalgie weitgehend ungeklärt, sodass keine kausalen sondern hauptsächlich symptomatische Therapien eingesetzt werden können.

Das in der vorliegenden Studie eingesetzte Prüfmedikament Flupirtin wird in der Klinik seit vielen Jahren eingesetzt. Seine Wirkungen wie zentrale Analgesie, Neuroprotektion, Muskelrelaxation sowie Beeinflussung von Chronifizierungsprozessen erklären seinen Einsatz bei akuten und chronischen Schmerzen, sowie schmerzhaften Muskelverspannungen.

In der vorliegenden Studie wurde der Einfluss von Flupirtin auf die periphere Schmerzempfindung bei Fibromyalgie untersucht. Hierbei wurde angenommen, dass die Gabe von Flupirtin die thermischen und dolorimetrischen Schmerzschwellen erhöht, sowie das psychische Befinden der Patientinnen verbessert. Diese Hypothesen wurden anhand eines Quantitative Sensory Testing, einer Dolorimetrie und mit psychometrischen Fragebögen untersucht.

II. Theoretischer Teil

1. Definition der Fibromyalgie

Das Fibromyalgiesyndrom ist eine chronische, nicht-entzündliche Schmerzerkrankung aus dem rheumatischen Formenkreis, die 1990 vom American College of Rheumatology durch zwei Kriterien definiert wurde. Es werden generalisierte Schmerzen („wide spread pain“) mit einer Dauer von mindestens drei Monaten, sowie eine Druckschmerzhaftigkeit an mindestens 11 von 18 charakteristischen Stellen, den sogenannten Tender Points, gefordert (Wolfe et al., 1990).

In der vorliegenden Studie soll die Wirksamkeit von Flupirtin auf die periphere Temperatur- und Schmerzempfindung bei Fibromyalgie-Patientinnen untersucht werden.

2. Nomenklatur

In der Literatur findet man verschieden Synonyme für das Fibromyalgiesyndrom. Tabelle 1 zeigt eine Übersicht über die verwendeten Begriffe. Im Folgenden soll kurz die Namensgebung erläutert werden.

Sir William Gowers beschrieb 1904 den Begriff der Fibrositis, wobei er die Symptome als einen Entzündungsprozess deutete (Gowers, 1904). Bis heute am gebräuchlichsten ist allerdings die von Hench 1977 eingeführte Bezeichnung „Fibromyalgie“ (Hench, 1977). Ebenfalls zu finden ist der Begriff der generalisierten Tendomyopathie der von Müller geprägt wurde (Müller et al., 1981).

Yunus sprach beim Vorliegen von chronischen Myalgien, charakteristischen Tender Points und vegetativen, funktionellen und psychischen Symptomen vom Fibromyalgiesyndrom. Er unterteilt dieses weiter in ein primäres, idiopathisches

Fibromyalgiesyndrom sowie in ein sekundäres Fibromyalgiesyndrom, welches auf dem Boden einer Grunderkrankung entsteht (Yunus et al. 1981).

In einem gemeinsamen Zusammenhang kann man das Fibromyalgiesyndrom und das chronische Müdigkeits-Syndrom (CFS) sehen, da diese eine starke klinische Ähnlichkeit aufweisen (Goldenberg, 1989; Block, 1993; Salit et al., 1996; Wolfe et al., 1996).

Fibrositis
Fibromyalgiesyndrom
Generalisierte Tendomyopathie
Weichteilrheumatismus
Fibromyositis
Myofaszielles Syndrom
Myofaszielles Schmerzsyndrom
Spannungsrheumatismus
Myofasziitis
Muskulärer Rheumatismus
Myofibrilitis

Tabelle 1: Synonyme für Fibromyalgie

3. Epidemiologie

In deutschsprachigen sowie in internationalen Studien liegt die Prävalenz der Fibromyalgie bei etwa 2%, wobei Frauen öfters betroffen sind als Männer. Die Angaben reichen im Vergleich zwischen Frau und Mann von 5:1 bis 8:1. Der Krankheitsbeginn liegt zwischen dem 20. und 55. Lebensjahr, wobei das durchschnittliche Erkrankungsalter bei 35-40 Jahren liegt. Die Fibromyalgie kann aber ebenso bei Kindern, Jugendlichen und älteren Patienten auftreten (Campbell et al., 1983; Jacobsen et al., 1989; Yunus et al., 1981; Müller et al., 1990).

4. Pathogenese

Zur Entstehung der Fibromyalgie bestehen trotz intensiven Bemühungen der Forschung bislang nur Hypothesen, sodass das Fibromyalgie-Syndrom immer noch als eine systemische Erkrankung unklarer Genese betrachtet werden muss. Zu berücksichtigen sind dabei Veränderungen im neuronalen, endokrinologischen, myopathologischen und immunologischen System.

4.1. Myopathologisches System

Von Awad und Fassbender wurden 1973 verschiedene histologische Veränderungen in den schmerzhaften Muskelpartien nachgewiesen (Awad, 1973; Fassbender et al., 1973). Diese erwiesen sich leider als unspezifisch, da sie auch bei Gesunden zu finden waren. Histochemisch wurde eine Verminderung der energiereichen Phosphate, vor allem des ADP, nachgewiesen (Bengtsson et al., 1986). 1986 fand Lund eine verminderte O₂-Spannung in den betroffenen Muskeln, was die Hypothese einer relativen Hypoxie untermauerte (Lund et al.; 1986). Bennett stellte 1989 die Hypothese auf, dass die Fibromyalgie durch Überforderung und Mikrotraumen des untrainierten Muskels verursacht wird. Diese Hypothese stützte er auf die Ergebnisse von Lund und Bengtsson, sowie auf eigene Untersuchungen, in denen er feststellte, dass Fibromyalgie-Patienten einen reduzierten Blutfluss im aktiven Muskel aufweisen und zu 80% nicht belastungsfähig im aeroben Bereich sind (Bennett et al., 1989).

In der Elektromyographie (EMG) fand man bei Fibromyalgie-Patienten in Ruhe keine erhöhte Muskelaktivität (Bengtsson et al., 1986), jedoch konnte unter Belastung bzw. einem Ischämietest eine signifikant erhöhte Muskelaktivität nachgewiesen werden (Elert et al., 1989; Vitalli et al., 1989).

4.2. Virale Genese

Aufgrund der sich stark ähnelnden Symptomatik der Fibromyalgie und des chronischen Müdigkeitssyndroms, welches gehäuft durch Virusinfekte auftritt, wird von einigen Autoren eine virale Genese diskutiert (Goldenberg et al., 1989; Fukuda et al., 1994). Auch wurden bei Patienten mit Fibromyalgie erhöhte Titer für Viren der Herpes-Gruppe nachgewiesen (Naides et al., 1990; Akira und Kishimoto, 1992). Allerdings fanden sich diese Infektionen nur bei einem Teil der Fibromyalgie-Patienten, und in anderen Untersuchungen wiederum konnten keine erhöhten Antikörpertiter nachgewiesen werden (Wallace et al., 1989; Berg und Klein, 1993).

4.3. Endokrinologische Störungen

Im Serum der Fibromyalgie-Patienten wurden erniedrigte Werte der Schilddrüsenhormone T3 und T4 gefunden (Travell und Simons, 1982). Ebenso entdeckte man einen erniedrigten Spiegel von TSH, der auf TRH- Stimulation nicht in adäquatem Ausmaß ansteigt, sowie einen erniedrigten Kalziumspiegel (Neek, 1991). Diese Befunde passen zu einer latenten Hypothyreose bei Fibromyalgie- Patienten.

Störungen der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse werden in der Pathogenese der Fibromyalgie ebenfalls diskutiert. So führt die Gabe von Corticotropin-Releasing Hormon zwar zu einer Ausschüttung von ACTH, jedoch spricht die Nebennierenrinde nur vermindert darauf an (Griep et al., 1993). McCain und Mitarbeiter fanden heraus, dass bei Fibromyalgie-Patienten das Kortisol-Tagesprofil aufgehoben ist. Es zeigte sich ein pathologischer Dexamethason-Hemmtest (McCain et al., 1989), der allerdings durch andere Untersuchungen nicht bestätigt werden konnte (Griep, 1993).

4.4. Neuronale und immunologische Veränderungen

Der Neurotransmitter Serotonin spielt eine wichtige Rolle beim Fibromyalgie-Syndrom. Es fand sich ein verminderter Serotonin- und Tryptophan-Spiegel bei Fibromyalgie-Patienten. Ebenso besteht eine Überexpression von Serotoninrezeptoren auf den Thrombozyten (Russel et al., 1987,1989; Vaeroy et al., 1988; Hrycaj et al., 1993; Legangneux et al 2001). Der erniedrigte Serotoninspiegel könnte ursächlich sein für Veränderungen der Tiefschlafphase bei diesen Patienten, sowie einer erhöhten Empfindlichkeit gegenüber Schmerzreizen, die 1987 von Murphy und Zelman nachgewiesen wurde. Serotoninrezeptoren finden sich auch an vielen anderen Organen wie Darm, Uterus, Gefäße und glatte Muskulatur, was eine Reihe von weiteren Symptomen der Fibromyalgie erklären würde (Fuller, 1991). Neuere Studien zeigten einen Zusammenhang zwischen der Fibromyalgie und einem Polymorphismus einer Promoterregion des Serotonintransportergens (Cohen et al., 2002). Dies würde einen pathologischen Serotonin-Metabolismus erklären. Im Liquor konnten erhöhte Werte für Substanz P nachgewiesen werden, welches zusammen mit Serotonin für die Schmerzwahrnehmung verantwortlich ist (Vaeroy et al., 1988; Russel et al., 1992; Wessendorf et al., 1987; Bradley et al., 1996).

Immunologisch fand sich bei Fibromyalgie-Patienten ein gehäuftes Auftreten von Antikörpern gegen Serotonin, Ganglioside und Phospholipide (Klein et al., 1992; Berg und Klein, 1994; Bündel und Fischer, 1999; Bänsch 2001). Auch der Nachweis von Autoantikörpern gegen Kerne (antinukleäre Antikörper, ANA), gegen DNA und Histone, sowie gegen glatte und quergestreifte Muskulatur werden als Argumente für einen autoimmunen Prozess gesehen (Spivak et al., 1996; Jacobsen et al., 1990).

4.5. Zusammenhang mit psychiatrischen Erkrankungen

Fibromyalgie-Patienten haben ein erhöhtes Risiko im Laufe ihres Lebens an einer Depression, einer Angststörung oder einer Panikattacke zu erkranken (Ahles et al., 1987; Hudson, 1992; Hudson und Pope, 1994; Goldenberg et al., 1986; Russel et al., 1992). Dabei können psychiatrische Krankheiten als Auslöser oder als Folge gesehen werden (Yunus, 1994). Depressionen werden daher in der Pathogenese als bedeutsam angesehen.

Eine Verbindung zwischen beiden Erkrankungen stellen dabei der verminderte Serotoninspiegel sowie die Antikörper gegen Serotonin dar (Schott et al., 1992; Klein et al., 1992).

5. Klinik der Fibromyalgie

Das Fibromyalgie-Syndrom ist charakterisiert durch eine erhöhte Druckempfindlichkeit im Bereich definierter Schmerzpunkte (sog. Tender Points).

Am Beginn der Erkrankung steht meist ein monolokuläres Schmerzsyndrom, vor allem im lumbalen oder cervikalen Bereich, welches nach durchschnittlich 7 Jahren in das Vollbild der Fibromyalgie übergeht. Als mögliche Auslöser wurden von den Patienten Traumen, andere Erkrankungen wie grippale Infekte und psychische Belastung angegeben (Müller et al., 1981; 1990).

Im Vordergrund der Erkrankung stehen diffuse Muskelschmerzen im Bereich der Lumbal- und Cervikalregion. Sie können aber auch an den Extremitäten, vorrangig an den Sehneninsertionsstellen und im periartikulären Bereich (Fingergrund- und Mittelgelenke) auftreten (Müller, 1991; Wolfe, 1989).

Zusätzlich finden sich beim Vollbild der Fibromyalgie fast immer Morgensteifigkeit, chronische Müdigkeit, Antriebsmangel, Migräne und Spannungskopfschmerzen, Schlafstörungen und Nervosität. Als weitere Beschwerden zeigen sich funktionelle Symptome wie Colon irritabile, Dysurie und Dysmenorrhoe sowie vegetative Störungen wie Demographismus, Tremor, ein Raynaud-Syndrom, kalte Akren und Parästhesien (Wolfe, 1989; Yunus et

al., 1981; Yunus et al., 1989; Romano, 1988; Berg und Klein, 1994; Müller und Lautenschläger, 1990). Psychopathologisch neigen Fibromyalgie-Patienten zu Stimmungsschwankungen und Neurosen. Es besteht eine ausgeprägte Ordnungsliebe und Perfektionismus mit Neigung zu Konversionsneurosen und Hypochondrie (Ahles et al., 1984; Goldenberg et al., 1986; Alfici et al., 1989; Müller et al., 1981).

Die Fibromyalgie lässt sich in drei verschiedene Verlaufsformen einteilen. Am häufigsten beobachtet man die chronisch-progrediente Form, dann die schubförmig-progrediente und die rezidivierende Form. Als Auslöser der Symptomatik treten kaltes und feuchtes Wetter, Stress, Inaktivität, aber auch übermäßige Aktivität und Schlafstörungen auf. Auch live events spielen bei vielen Patienten eine wichtige Rolle (Yunus et al., 1981; Yunus, 1991; Bengtsson et al., 1994; Felson and Goldenberg, 1986).

Funktionelle und vegetative Symptome bei Fibromyalgie (Müller, 1976)

Funktionelle Symptome

- Vegetative Symptome
- Dysmenorrhoe
- Migräne
- Spannungskopfschmerz
- Colon irritabile
- Impotenz
- Libidostörungen
- Schlafstörungen
- Funktionelle Herzbeschwerden
- Funktionelle Atembeschwerden
- Magenbeschwerden

Vegetative Symptome

- Demographismus
- kalte Akren
- trockener Mund
- Tremor
- Orthostatische Hypotonie
- Respiratorische Arrhythmie
- Hyperhidrosis

Tabelle 2: Symptome bei Fibromyalgie nach Müller, W. 1976

6. Diagnosstellung

Zur Diagnosstellung der Fibromyalgie wurden anhand einer Multicenterstudie 1990 vom American College of Rheumatology (ACR) zwei Klassifikationskriterien festgelegt, die erfüllt sein müssen (Wolfe et al., 1990). Großflächiger Schmerz am Bewegungsapparat für mindesten drei Monate sowie Druckschmerzhaftigkeit an mindestens 11 von 18 Tender Points werden von der ACR gefordert. Die Diagnose der Fibromyalgie ist eine Ausschlussdiagnose. Entgegen vorheriger Veröffentlichungen anderer Autoren werden Schlafstörungen, chronische Müdigkeit und Morgensteifigkeit nicht mehr als Diagnosekriterien gefordert.

Im Labor von Fibromyalgie-Patienten lassen sich keine spezifischen Laborparameter nachweisen, es ist weitgehend normal (Müller et al., 1990).

Diagnose- Kriterien (ACR)

1. Großflächiger Schmerz am Bewegungsapparat für mindesten drei Monate (Muskelschmerzen der oberen und unteren Extremität und der rechten und linken Körperhälfte, des Rückens und der vorderen Thoraxwand)
2. Druckschmerz bei digitaler Palpation mit einem Daumendruck von 4 kg an mindestens 11 von 18 definierten Schmerzpunkten (sog. Tender Points)

Lokalisation der Tender Points

- Okziput: bilateral, suboccipitaler Muskelansatz des Musculus trapezius
- Untere Halswirbelsäule: bilateral, ventraler Anteil der Querfortsätze C5- C7
- Musculus trapezius: bilateral, Mitte des Oberrandes
- Musculus supraspinatus: bilateral, am Ursprung, mediale Spina scapula
- Zweite Rippe: bilateral, osteochondrale Verbindung Oberrand
- Epicondylus lateralis (Ellenbogen): bilateral, 2 cm distal

- Gluteal: bilateral, oberer, äußerer Quadrant des Gesäßes, vordere Muskelfalte
- Trochanter major: bilateral, posterior dem Trochantervorsprung
- Knie: bilateral, medialer Fettkörper des Knies, proximal des Gelenkspaltes

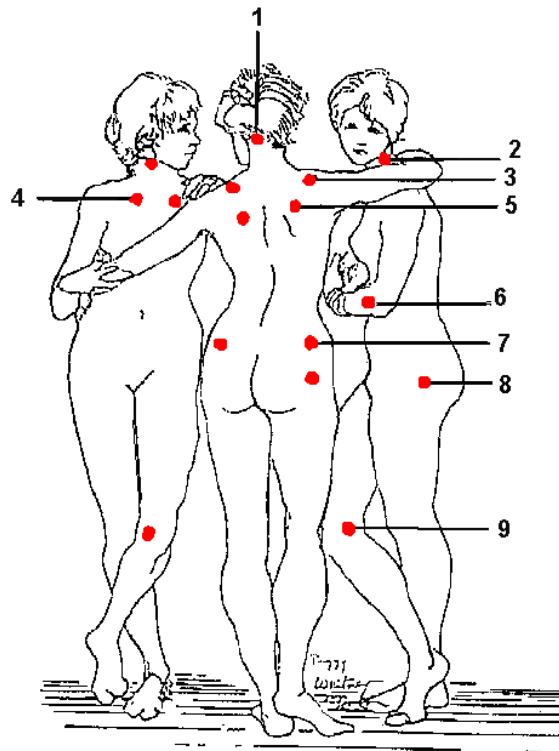


Abbildung 1 : Die drei Grazien nach Baron Jean-Baptiste Regnault, 1773

7. Differentialdiagnose

Differentialdiagnostisch in Betracht gezogen werden müssen regionale und myofasziale Schmerzsyndrome sowie alle chronischen Schmerzsyndrome. Ähnliche Symptome gibt es ebenfalls beim Chronischen Fatigue Syndrom und den Myositiden. Nicht ausgeschlossen werden darf die Möglichkeit von medikamentös-toxischen, endokrinen oder mitochondrialen Myopathien.

8. Therapie

Da die Ursachen der Fibromyalgie noch weitgehend unbekannt sind, gibt es keine ursachenspezifische Therapie. Vielmehr handelt es sich bei der Therapie um ein multimodales Konzept, das vorwiegend auf die symptomatische Therapie ausgerichtet ist. In der medikamentösen Therapie kommen vor allem Analgetika, trizyklische Antidepressiva, selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI), Muskelrelaxantien und Sedativa zum Einsatz. Begleitend zur medikamentösen Therapie werden die Patienten mit Physio- und Psychotherapie behandelt. Am Anfang ist es wichtig den Patienten über seine Erkrankung aufzuklären. Dies schafft eine Basis des Vertrauens zum Arzt und der Patient fühlt sich ernst genommen. Des Weiteren sollte das soziale Umfeld miteinbezogen werden und eventuelle Konflikte in der Familie, Partnerschaft oder am Arbeitsplatz gelöst werden. Bei den sekundären Formen der Fibromyalgie sollte die Grunderkrankung therapiert werden.

Therapieprinzipien

1. Medikamente

- a) Analgetika
- b) Psychopharmaka
- c) Myotonolytika

2. Topische Anwendungen

(Lokalanästhetika, Kortikosteroide, Rheumasalben)

3. Physikalische Therapie

aktiv und passiv

4. Psychische Therapie und Führung

(Konfliktlösung, Gesprächstherapie, Entspannungstherapie, Schmerzbewältigungstherapie)

5. Allgemeinmaßnahmen (zweckmäßige Kleidung usw.)

Tabelle 3: nach W. Müller und J. Lautenschläger (1990)

8.1. Medikamentöse Therapien

8.1.1. Analgetika

Für die Schmerztherapie der Fibromyalgie werden Analgetika wie nicht-steroidale Antiphlogistika oder bei stärkeren Schmerzzuständen auch Opiode verwendet. Die alleinige Behandlung mit Analgetika und nicht-steroidalen Antiphlogistika zeigt keine guten Effekte. In zwei placebokontrollierten Studien (Goldenberg et al. 1986, Yunus et al. 1989b) zeigte sich keine Verbesserung der Fibromyalgie nach alleiniger Therapie mit NSAR.

8.1.2. Psychopharmaka

Die besten Ergebnisse in Studien erzielten die tri- und tetrazyklischen Antidepressiva. Hierbei konnte in verschiedenen Studien vor allem die Wirksamkeit von Amitriptylin belegt werden (Carette et al. 1986; Goldenberg et al. 1986; Scudds et al. 1989; Jawschke et al. 1991). Bibolotti et al. (1986) verglichen die Wirkung von Maprotilin und Clomipramin. Maprotilin zeigte hierbei bessere Ergebnisse als Clomipramin. Imipramin erzielt in der Therapie der Fibromyalgie kaum Wirkung und hat Probleme aufgrund der Compliance der Patienten (Wysenbeeck et al. 1985).

Die genaue Wirkung der Antidepressiva ist noch nicht geklärt. Da die Dosis deutlich geringer ist (Amitriptylin 10-50 mg/d) als bei der Therapie von Depressionen, ist ein antidepressiver Effekt nicht anzunehmen. Viele Patienten geben an, nach der Einnahme der Antidepressiva besser schlafen zu können. Allerdings wurde von Goldenberg et al. (1989) keine Interaktion zwischen den Schlafstörungen und den Antidepressiva gefunden.

Als weitere Gruppe der Psychopharmaka werden selektive Serotonin Reuptake Hemmer in der Therapie der Fibromyalgie eingesetzt. Diese hemmen die Aufnahme von Serotonin im synaptischen Spalt und erhöhen somit die Konzentration von Serotonin. Wie in der Pathogenese schon beschrieben wird diskutiert, dass die erniedrigte Konzentration von Serotonin Ursache für die vermehrte Schmerzempfindlichkeit bei Fibromyalgie sein könnte. In mehreren

Studien erwies sich Duloxetin als wirksam in der Behandlung von Fibromyalgie, da es ein selektiver Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer ist (Arnold et al. 2005, Arnold et al. 2004, Goldstein et al. 2004).

8.1.3. Muskelrelaxantien

Muskelferspannungen führen bei Fibromyalgie-Patienten oft zu einer Verstärkung der Schmerzen. Daher erscheint es sinnvoll, in ihrer Therapie Muskelrelaxantien einzusetzen. In Studien mit Cyclobenzaprin zeigten sich die gleichen Wirkungen wie mit Amitriptylin (Tofferi et al., 2004; Honda et al., 2003).

8.1.4. Sedativa (Benzodiazepine)

Benzodiazepine wirken muskelrelaxierend, sedativ und antikonvulsiv. Daher könnte man sie in der Therapie der Fibromyalgie einsetzen. Allerdings sollte man aufgrund des Abhängigkeitspotentials vorsichtig mit der Indikationsstellung sein. Ebenfalls liegen keine Studiendaten für die Therapie der Fibromyalgie mit Benzodiazepinen vor.

8.1.5. Andere Medikamente

Da in verschiedenen Studien eine Erhöhung von Substanz P im Liquor nachgewiesen wurde, sind Substanz-P-Rezeptorantagonisten für die Therapie der Fibromyalgie in Diskussion. Nur eine Studie (Littmann et al.1999) wurde hierzu bisher durchgeführt und erzielte keine signifikanten Ergebnisse in Hinblick auf den Schmerz, die Schlafdauer sowie die Morgensteifigkeit. Lediglich die Depressionsscores hatten sich normalisiert.

NMDA-Rezeptoren kommen auf zahlreichen Zellen im ZNS vor. Bei normalem Ruhepotential wird der Ionenkanal durch Mg^{2+} blockiert. Wird der Mg^{2+} -Block durch eine Depolarisation oder Glutamat beseitigt, kommt es zum Einstrom von Kalzium und dies verändert die Erregbarkeit der Neurone. Ketamin blockiert den NMDA- Rezeptor. In verschiedenen Studien wurde Ketamin i.v. injiziert und die Wirkung bei Fibromyalgie untersucht (Henriksson and Sörensen, 2002;

Sörensen et al., 1997; Graven-Nielsen et al., 2000). Es zeigte sich eine deutliche Reduktion der Schmerzen nach Gabe von Ketamin.

Stratz et al. führten 1991 eine Studie mit 5-HT₃-Rezeptorantagonisten durch. Es kam zu einer Schmerzlinderung, einem Anstieg der Schmerzschwelle und zu einer Reduktion der Anzahl der Tender Points.

8.2. Physiotherapie

Die Physiotherapie kommt bei Fibromyalgie-Patienten ebenfalls zum Einsatz. Mit ihrer Hilfe kann man den Schmerz lindern, die Muskulatur entspannen, das Bindegewebe auflockern, die Gelenkfunktion und Kondition verbessern, Fehl- und Schonhaltung beseitigen und Überlastungen vorbeugen. Tabelle 4 gibt einen Überblick über die verschiedenen Interventionsmöglichkeiten der Physiotherapie bei Fibromyalgie.

Physiotherapie bei Fibromyalgie

- | | |
|-------------------------------|------------------------------|
| • Aerobic- Konditionstraining | • Isometrisches Training |
| • Bewegungsbad | • Kälteanwendung |
| • Bewegungstraining | • Klassische Massage |
| • Bindegewebsmassage | • Reizstromtherapie |
| • Funktionsgymnastik | • Stretching |
| • Haltungstraining | • Wärme- oder Kälteanwendung |
-

Tabelle 4: Physiotherapie bei Fibromyalgie

Bewegungstherapie ist zwar ein wichtiger Inhalt der Fibromyalgie-Therapie, jedoch sind die Patienten durch ihre Schmerzen in ihrer Beweglichkeit eingeschränkt. Deshalb benötigt jeder Patient einen individuellen Therapieplan. Begonnen werden sollte mit einer niedrigen Belastungsstufe mit langsamer Steigerung bis zur Schmerzgrenze. Oft ist eine begleitende medikamentöse Schmerztherapie notwendig. Bewegungstherapie hilft beim Aufbau der Muskulatur, vermindert Fehl- und Schonhaltung und beugt Überlastungen vor. Dies kann durch Wandern, Radfahren oder Jogging erreicht werden.

Bei Muskelverspannungen eignen sich besonders Massagen. Durch manuelle Erwärmung kommt es zu einer verbesserten Durchblutung und einer Entspannung der Muskulatur. Oftmals beobachtet man aber verstärkte Schmerzen durch reflektorische Verspannung der Muskulatur.

Ebenfalls kommen Wärme- oder Kälteanwendungen in der Therapie zum Einsatz. Wärmeanwendungen setzen den Muskeltonus herab, fördern die Durchblutung und schwemmen damit Schadstoffe aus. Kälteanwendungen verbessern die Schlafqualität und bewirken eine Stabilisierung der Stimmung. Diese Effekte werden auf eine Detonisierung und reflektorisch verbesserte Durchblutung zurückgeführt.

8.3. Psychotherapie

Entspannungsverfahren, wie autogenes Training oder Biofeedback, helfen den Patienten ihre Schmerzen selbst zu kontrollieren. Diese Techniken zeigen in einigen Studien eine gute Wirkung auf die Schmerzzustände bei Fibromyalgie (Ferraccioli et al. 1987, Perini et al. 1984).

In einer Gesprächstherapie können Ursachen der Fibromyalgie herausgearbeitet und beseitigt werden. Bei der kognitiven Verhaltenstherapie wird versucht, ein anderes Schmerzerleben und eine bessere Bewältigung der Schmerzen zu erreichen. Es wird auch bei Kindern und Jugendlichen mit Fibromyalgie eingesetzt.

Die Psychoedukation zielt auf die Wissensvermittlung über die Erkrankung ab und fördert die Eigeninitiative der Patienten.

III. Experimenteller Teil

1. Zielsetzung der Studie

Die vorgestellte Untersuchung war Teil einer größeren Studie, in der neben den Wirkungen von Flupirtin (Katadolon®) auf die Schmerzverarbeitung Auswirkungen der Medikation auf die zentralnervöse Verarbeitung mit Hilfe der Magnetenzephalographie untersucht wurden. Die vorliegende Arbeit konzentriert sich jedoch auf Veränderungen der peripheren Schmerzempfindung aufgrund der Einnahme des Wirkstoffes.

Zur Beschreibung der subjektiven peripheren Schmerzverarbeitung wurde ein Quantitative Sensory Testing durchgeführt und die thermischen und dolorimetrischen Schwellen erfasst. Die Schwellen wurden bei den Fibromyalgie-Patientinnen sowohl unter Gabe von Flupirtin als auch unter Placebo bestimmt und mit den Werten einer gesunden Kontrollgruppe verglichen.

Mit Hilfe von Schmerztagebüchern wurde ermittelt, ob es zu einer Reduktion der Schmerzen unter Flupirtin im Vergleich zur Baseline und Placebophase kam.

Anhand der psychometrischen Messinstrumente wurde die psychische Situation der Fibromyalgie-Patientinnen im Vergleich zu gesunden Personen erfasst.

Es wurde vermutet, dass die Gabe von Flupirtin die thermischen und dolorimetrischen Schmerzschwellen erhöht und die psychische Empfindlichkeit verbessert.

2. Methodik

2.1. Experimentelles Design

Die Überprüfung der schmerzreduzierenden Wirkung von Flupirtin auf den Fibromyalgieschmerz erfolgte in einer placebokontrollierten klinischen Doppelblindstudie. Zur Überprüfung der Diagnose Fibromyalgie wurden zuvor alle Patientinnen in der Rheumatologischen Ambulanz der Universitätsklinik Tübingen untersucht. Danach wurden zwei Behandlungsgruppen gebildet: Die erste Gruppe erhielt das Prüfmedikament, während die zweite Behandlungsgruppe ein Placebo einnahm. Nach einer Baseline von vier Wochen, in der die Patientinnen keine Schmerzmedikation oder Psychopharmaka einnehmen sollten, erfolgte die vierwöchige Therapiephase entweder mit Verum oder mit Placebo. Im Anschluss an die Placebomedikation erhielt die zweite Gruppe ebenfalls für vier Wochen Flupirtin, um diesen Patientinnen auch die Therapie mit Flupirtin zukommen zu lassen. Um die Entwicklung der Schmerzen einschätzen zu können, führten die Patientinnen während der Baseline sowie während der Prüfphase ein Schmerztagebuch. Zu Beginn der Studie wurden den Patientinnen schmerz- und depressionsspezifische Fragebögen zum Ausfüllen vorgelegt. Magnetenzephalographische Messungen, von deren Ergebnissen hier allerdings nicht berichtet wird, und Bestimmungen der thermischen Schwellen wurden zu Beginn der Baseline sowie nach der jeweiligen Medikationsphase durchgeführt.

Studienaufbau			
	1.- 4. Woche	5.- 8. Woche	9.- 12. Woche
Gruppe 1 (N=7)	Baseline	Flupirtin	
Gruppe 2 (N=6)	Baseline	Placebo	Flupirtin

Tabelle 5: Studiendesign

2.2. Beschreibung der Stichprobe

Die Rekrutierung der Studienteilnehmerinnen erfolgte über niedergelassene Schmerztherapeuten, Ärzte der Rheuma- und Fibromyalgie-Ambulanz der Universitätsklinik Tübingen sowie über Kontakte zu Selbsthilfegruppen. An der Studie nahmen 14 Frauen im Alter von 41- 63 Jahren teil, die seit mindestens sechs Monaten an chronischer Fibromyalgie litten. Das Durchschnittsalter zum Studienzeitpunkt betrug 51,64 Jahre. Die subjektive Erkrankungsdauer lag zwischen 1,5 und 33 Jahren (Durchschnittliche subjektive Erkrankungsdauer 12,92 Jahre). Die Diagnosestellung erfolgte im Mittel vor 1,5–9 Jahren.

Zu Beginn der Studie nahmen drei Patientinnen ein nicht-steroidales Analgetikum und eine Patientin ein Opioid ein. Drei Patientinnen hatten als Medikation zwei Analgetika (zwei Personen nahmen zwei nicht-steroidale Analgetika und eine Person ein nicht-steroidales Analgetikum in Kombination mit einem Opioid) während die restlichen fünf Patientinnen kein Analgetikum benötigten. Eine Patientin nahm einmal täglich ein Benzodiazepin- Präparat ein. Als weitere Medikation nahmen sechs Patientinnen in folgender Weise Antidepressiva: drei hatten ein trizyklisches Antidepressiva und drei weitere ein trizyklisches Antidepressiva in Kombination mit einem selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI).

Alle Studienteilnehmerinnen wurden über den Inhalt und den Ablauf der Studie aufgeklärt und mussten eine Einverständniserklärung unterschreiben (siehe Einverständniserklärung im Anhang). Die Teilnahme war für die Patientinnen freiwillig und konnte jederzeit ohne Angabe von Gründen abgebrochen werden. Die Prüfmedikation wurde den Patientinnen kostenlos zur Verfügung gestellt und die Fahrtkosten erstattet. Die Durchführung der Studie wurde vorab durch die Ethikkommission genehmigt (siehe Prüfplan der Ethikkommission im Anhang).

2.2.1. Ein- und Ausschlusskriterien

Von der Teilnahme ausgeschlossen waren Personen mit erhöhtem Risiko einer hepatischen Enzephalopathie und Cholestase, da Flupirtin zu einer

Verschlechterung dieser Erkrankungen führen kann. Wegen der verspannungslösenden Wirkung konnten Patienten mit Myasthenia gravis ebenfalls nicht teilnehmen. Weitere Ausschlusskriterien waren kardiovaskuläre Vorerkrankungen, epileptische Anfälle, Psychosen sowie neurologische Erkrankungen wie Morbus Alzheimer, Zustand nach Schlaganfall, Demenz und Multiple Sklerose. Da Flupirtin überwiegend hepatisch metabolisiert wird, waren Personen mit vorbestehendem Leberschaden und Alkoholabusus ebenfalls ausgeschlossen. Schwangere und stillende Frauen wurden nicht in die Studie einbezogen, da über die Wirkungen von Flupirtin in dieser Personengruppe keine Erfahrungen vorliegen. Wegen der magnetenzephalographischen Messung konnten Personen mit Metall im Körper (Knochenschrauben, Metallsplitter, Piercing, Herzschrittmacher) und Klaustrophobie nicht teilnehmen.

2.3. Prüfmedikation

Als Prüfmedikament wurde den Patientinnen Katadolon® ausgehändigt. Sein Wirkstoff ist Flupirtinmaleat und es gehört zur Stoffgruppe der Triaminopyridine:

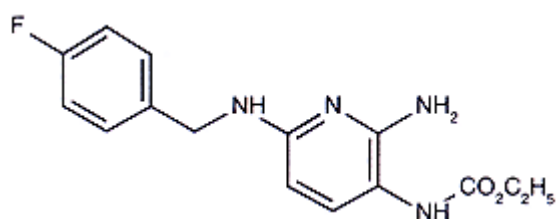


Abbildung 2: Aufbau von Flupirtin

Flupirtin wird seit vielen Jahren in der Klinik eingesetzt und zeigt verschiedene Wirkungen wie zentrale Analgesie, Neuroprotektion, hat muskelrelaxierende Eigenschaften und wirkt der Chronifizierung von Schmerz entgegen. Aufgrund seines Wirkprofils wird Flupirtin vor allem bei der Therapie von akuten und chronischen Schmerzen wie schmerzhaften Muskelverspannungen, Spannungskopfschmerzen und Tumorschmerzen eingesetzt. Weitere

Anwendungsgebiete sind Schmerzen nach traumatologischen/ orthopädischen Operationen und Verletzungen sowie die Dysmenorrhoe-Behandlung.

Zur medikamentösen Behandlung von Schmerzen gibt es verschiedene Substanzen, die unterschiedliche Wirkmechanismen aufweisen. Prostaglandinsynthesehemmer (nicht-steroidale Antiphlogistika) beeinflussen den Schmerz an den peripheren Nervenendigungen, während Opiate die Schmerzweiterleitung zwischen dem Hinterhorn des Rückenmarks und dem Hypothalamus, Thalamus und Kortex hemmen. Flupirtin gehört einer weiteren Klasse von Analgetika an, seine schmerzstillende Wirkung wird nicht über zentrale opioide Mechanismen hervorgerufen. So sind die analgetischen Effekte nicht begleitet von Toleranz und physischer Abhängigkeit und können auch nicht durch Naloxon antagonisiert werden. Während Opiate zu einer Erhöhung des Muskeltonus der Skelettmuskulatur führen können, wirkt Flupirtin verspannungslösend durch Muskelrelaxation (Nickel et al 1990; Schwarz et al 1994; Schwarz et al 1995). Des Weiteren zeigt es keine Affinität zum Opiatrezeptor (Nickel et al 1985; Nickel 1987; Nickel et al 1990). Somit entspricht das Wirkprinzip von Flupirtin weder dem der nicht-steroidalen Antiphlogistika noch der Opiode.

Flupirtin ist der Prototyp einer Substanzklasse mit anderem Wirkprofil. In therapeutisch relevanten Konzentrationen bewirkt Flupirtin eine selektive Öffnung neuronaler K^+ -Kanäle (selective neuronal potassium channel opener =SNEPCO). Flupirtine bewirkt eine Öffnung einwärts gerichteter K^+ -Kanäle und führt damit zur Stabilisierung des Ruhemembranpotentials neuronaler Zellen. Dies wiederum hemmt den N-Methyl-D-Aspartat (NMDA)-Rezeptor. Der NMDA-Rezeptor führt zu neuronaler Erregung bei Schmerzen und ist für die Ausbildung von Sensibilisierungsprozessen verantwortlich. Wird der NMDA-Rezeptor blockiert, kommt es zu einer verminderten neuronalen Erregung und damit zu einer verminderten Schmerzempfindlichkeit.

Einwärts gleichrichtende K^+ -Kanäle kann man wie folgt verstehen: Bei einem Membranpotential unterhalb des Kalium-Gleichgewichtspotentials können K^+ -Ionen in das Zellinnere gelangen. Aktionspotentiale blockieren den Rezeptor und damit den Ausstrom von K^+ -Ionen. Das Ruhemembranpotential bewirkt über die einwärts gleichrichtenden K^+ -Kanäle einen geringeren Ausstrom von K^+ -Ionen, was zu einer Stabilisierung des Ruhemembranpotentials beiträgt. Durch Flupirtin müssen sich Aktionspotentiale schwerer auslösen lassen.

Der NMDA- Rezeptor spielt eine wichtige Rolle bei der Wirkung von Flupirtin. Beim Ruhemembranpotential ist der Ionenkanal des Rezeptors durch einen Magnesiumblock verschlossen. Wird die Zellmembran depolarisiert, verlässt das Mg^{2+} den Ionenkanal und es kommt zur Aktivierung des NMDA-Rezeptors. Dadurch strömt Ca^{2+} in das Innere der Zelle, was zu einer Aktivierung kataboler Enzyme und damit zu autolytischen Prozessen führt. Flupirtin stimuliert die Aufnahme von Ca^{2+} in die Mitochondrien und hat dadurch zytoprotektive Eigenschaften.

Durch Stabilisierung des Ruhemembranpotentials und damit Hemmung des NMDA-Rezeptors kommt es zu einer verminderten neuronalen Erregung und damit zu einer verminderten Schmerzempfindlichkeit.

2.3.1. Analgetische Wirkung

Flupirtin bewirkt eine selektive Öffnung neuronaler spannungsunabhängiger K^+ -Kanäle was zu einem Ausstrom von Kalium aus der Zelle und damit zu einer Stabilisierung des Ruhemembranpotentials der Nervenzelle führt. Das Neuron wird weniger erregbar. Durch den indirekten NMDA-Antagonismus wird der Einstrom von Calcium in die Zelle gehemmt.

2.3.2. Muskelverspannungslösende Wirkung

Durch die vermehrte Aufnahme von Calcium in die Mitochondrien und den indirekten Antagonismus am NMDA-Rezeptor durch Flupirtin kommt es zu einer Hemmung der Erregungsüberleitung an den Motoneuronen sowie an den

Interneuronen. Dies führt zur Muskelrelaxation, jedoch mehr im Sinne einer verspannungslösenden Wirkung.

2.3.3. Beeinflussung von Chronifizierungsprozessen

Die Chronifizierung von Schmerz beruht auf einer zentralen Sensibilisierung. Dies bedeutet eine vermehrte Erregbarkeit von Nervenzellen des Rückenmarks gegenüber afferenten Schmerzreizen, was zu einer gesteigerten Schmerzempfindung führt. Diese zentrale Sensibilisierung wird als „Wind-Up“-Phänomen bezeichnet, d.h. die Weiterleitung von Schmerzreizen im Hinterhorn des Rückenmarks wird immer schneller. Flupirtin hemmt dieses „Wind-Up“-Phänomen. Durch die Öffnung spannungsunabhängiger K⁺-Kanäle kommt es zu einer Stabilisierung des Ruhemembranpotentials und damit zur Stabilisierung der übererregten neuronalen Strukturen. Der Schmerzchronifizierung wird dadurch entgegengewirkt bzw. eine bestehende Chronifizierung „gelöscht“.

2.3.4. Gegenanzeigen und Nebenwirkungen

Flupirtin sollte nicht eingenommen werden bei nachgewiesener Überempfindlichkeit gegen Flupirtinmaleat. Gegenanzeigen bestehen ebenfalls für Personen mit einer hepatischen Enzephalopathie oder Cholestase, weil Flupirtin zu einer Verschlechterung führen kann. Da Flupirtin überwiegend hepatisch metabolisiert wird, sollten Patienten mit bekannten Lebererkrankungen und Alkoholabusus dies nicht einnehmen. Myasthenia gravis stellt aufgrund der muskelverspannungslösenden Wirkung ebenfalls eine Kontraindikation dar. Keine Erfahrungen liegen bisher für schwangere und stillende Frauen vor.

Flupirtin ist in der Regel sehr gut verträglich. Nebenwirkungen wie bei Prostaglandinsynthesehemmern oder Opiaten traten nicht auf z.B. Magen-Darm-Ulzera, Atemdepression, Obstipation, Suchtgefahr. Sehr häufig (≥10%) trat Müdigkeit, vor allem zu Beginn der Therapie auf. Häufig (≥1%-<10%) beobachtet wurden Schwindel, Sodbrennen, Schlafstörungen, Kopfschmerzen

und Unruhezustände. Gelegentlich ($\geq 0,1\%$ - $<1\%$) treten Verwirrtheit, Sehstörungen und allergische Reaktionen auf.

2.3.5. Darreichungsform

Flupirtin ist in oralen Kapseln zu je 100 mg oder als Suppositorium zu 75 mg oder 150 mg erhältlich. Die empfohlene Tagesdosis liegt bei 300 mg pro Tag. Die Maximaldosis wird mit 600 mg pro Tag angegeben.

2.4. Therapievertrag

In der Studie sollte der Effekt von Flupirtin (Katadolon®) bei Fibromyalgie-Patientinnen untersucht werden. Flupirtin ist ein für die Behandlung der Fibromyalgie zugelassenes Analgetikum, welches durch eine indirekte Hemmung des NMDA-Rezeptors zu einer verminderten Schmerzempfindlichkeit führen soll. Die Schwerpunkte der Studie lagen dabei auf der Untersuchung von Veränderungen der peripheren Schmerzempfindung sowie der zentralen Schmerzverarbeitung unter Flupirtin. Anhand von Fragebögen wurden Daten zur Person und zur Krankheitssituation erfasst. Veränderungen des Schmerzempfindens wurden subjektiv durch die Patientinnen in Schmerztagebüchern festgehalten. Ebenfalls wurde in diesen von den Studienteilnehmerinnen die zusätzliche Medikation dokumentiert.

Die Patientinnen bekamen ein Informationsblatt über die Studie und konnten sich freiwillig für die Teilnahme entscheiden. Hierzu mussten sie eine Einverständniserklärung unterschreiben. Ein Ausscheiden aus der Studie war jederzeit und ohne entstehende Nachteile möglich.

Die Fahrtkosten wurden den Studienteilnehmerinnen erstattet und die Prüfmedikation wurde ihnen kostenlos zur Verfügung gestellt.

In der Studie erhobene Daten zu Alter, Geschlecht, Familienstand und Beschäftigungsverhältnis sowie die Ergebnisse der Untersuchung wurden anonymisiert und elektronisch gespeichert. Die Identität der Person ist hieraus nicht ersichtlich. Alle Daten wurden vertraulich behandelt und nicht an Dritte weitergegeben.

2.5. Psychometrische Messinstrumente

Zur Erhebung von Daten zur Person sowie zur Krankheits- und Schmerzsituation wurden folgende Fragebögen eingesetzt:

2.5.1. Allgemeine Depressions- Skala Kurzform (ADS-K)

Es handelt sich beim ADS-K um einen Selbstbeurteilungsfragebogen für depressive Symptome. Die Kurzform umfasst 15 Items, die depressive Symptome innerhalb der letzten Woche erfragen. Der Patient kann dabei unter vier Antwortmöglichkeiten auswählen, wobei 0=selten oder überhaupt nicht (weniger als ein Tag) und 3=meistens, die ganze Zeit (5 bis 7 Tage lang) bedeutet. Der Fragebogen soll deutlich machen, inwieweit depressive Affekte, körperliche Beschwerden, motorische Hemmung, motivationales Defizit und negative Denkmuster aktuell vorhanden sind und wie lange sie den Patienten beeinträchtigen. Ab einem Summenwert von >23 Punkten besteht die Möglichkeit einer ernsthaften depressiven Störung. Fishbain et al. (1997) weisen jedoch darauf hin, dass bei Schmerzpatienten durch die körperlichen Beschwerden zu hohe Werte auftreten können.

2.5.2. Fragebogen zur Erfassung schmerzbezogener Selbstinstruktionen (FSS)

1991 wurde von Flor der Fragebogen zur Erfassung schmerzbezogener Selbstinstruktionen entwickelt. In 18 Items wird die Verwendung katastrophisierender Instruktionen (Katastrophisieren) und positiver, förderlicher Instruktionen (Active Coping) durch den Patienten untersucht. In einer Skala von 0="das denke ich fast nie" bis 5="das denke ich fast immer" müssen die Patientinnen das zutreffende auswählen.

2.5.3. Kurzer Fragebogen zu Belastungen (KFB)

Der KFB wurde 1991 von Flor entwickelt und untersucht die derzeitige Lebenssituation der Patienten in Bezug auf die momentane Belastung. In 16

Items werden dabei Fragen gestellt zum "sozialen Stress" (3 Items), "Stress bei der Arbeit" (3 Items), "Stress in der Partnerschaft" (7 Items) und zum "Stress im Alltag" (3 Items). Beantwortet werden die Fragen anhand einer Skala von 0="trifft gar nicht zu" bis 5="trifft ganz genau zu".

2.5.4. Multidimensional pain inventory (MPI)–deutsche Version

Die englische Fassung des Multidimensional pain inventory wurde 1985 von Kerns et al. entwickelt und 1990 von Flor ins Deutsche übersetzt. Im ersten Teil wird die Schmerzstärke, die Beeinträchtigung durch den Schmerz, die affektive Verstimmung, die soziale Unterstützung und die Lebenskontrolle untersucht. Im zweiten Teil wird das Partnerverhalten im Hinblick auf Bestrafung, Zuwendung und Ablenkung erfasst. Der dritte Teil widmet sich den sozialen Aktivitäten sowie den Aktivitäten im und außer Haus. Die Patienten müssen dabei auf einer Skala von 0="nie" bis 6="sehr oft" das für sie zutreffende angeben.

2.5.5. Pain Anxiety Symptoms Scale (PASS)

Um zu untersuchen welche verschiedenen Methoden Menschen in Bezug auf ihren Schmerz benutzen, wurde der Pain Anxiety Symptoms Scale von Schaub und Hasenbring ins Deutsche übersetzt. Dabei müssen die Patienten in 40 Items Angaben über ihr Denken und Handeln unter Schmerzen machen. Die Skala geht dabei von 0 (nie) bis 5 (immer). Untersucht werden im Fragebogen die Größen "ängstliches Denken", "kognitives Angstgefühl", "Vermeidungsverhalten" und "physiologische Angst".

2.5.6. Fragebogen zu schmerzbezogener Vigilanz und Aufmerksamkeit

Der Fragebogen umfasst 16 Items, die Bezug nehmen auf die Schmerzen der Patienten. Die Patienten müsse hierbei angeben, wie sie Ihre Schmerzen wahrnehmen und wie viel Aufmerksamkeit sie ihnen schenken.

2.5.7. Edinburgh-Fragebogen zur Feststellung der Händigkeit

Der englische Edinburgh Handedness Inventory wurde 1971 von Oldfield entwickelt. In 22 Items müssen die Patienten angeben, welche Hand sie

vorzugsweise für bestimmte Tätigkeiten verwenden. Dabei geht es um Tätigkeiten des täglichen Lebens.

2.6. Quantitative Sensory Testing (QST)

Der Quantitative Sensorische Test besteht aus einer Reihe von Methoden zur Prüfung der somatosensorischen Funktionen der peripheren Nervenendigungen. Die somatische Sensibilität umfasst Wahrnehmungen, die von Rezeptoren der Haut, Unterhaut, Gelenke und inneren Organen ausgehen. Es lassen sich zwei verschiedene Einteilungen der Sensibilität vornehmen: Zum einen kann man unterscheiden zwischen Oberflächen- (Haut) und Tiefensensibilität. Die Hautrezeptoren sind die Mechanorezeptoren für Berührung und Druck, die Thermorezeptoren für Kälte und Wärme und die Nozizeptoren für schmerzhafte Reize. Die Propriozeptoren (Tiefensensibilität) liegen in Muskeln, Sehnen, Gelenken und Faszien.

Die zweite Einteilung unterscheidet zwischen epikritischer und protopathischer Sensibilität. Die epikritische Sensibilität umfasst Qualitäten wie Berührung, Vibration und Gelenkstellung während die protopathische Sensibilität Druck, dumpfen Schmerz und Temperaturempfindung wahrnimmt.

Der QST umfasst Messungen aller wichtigen Modalitäten des somatosensorischen Systems.

Die thermischen Messungen prüfen Wahrnehmungsschwellen für Kälte und Wärme sowie Schmerzschwellen für Kälte und Wärme. Die Messung wurde am sitzenden Patienten von demselben Untersucher durchgeführt. Hierzu wurde eine Thermode auf die Haut der Patientin aufgebracht. Diese hatte eine Ausgangstemperatur von 30–32 °C und konnte sich bis maximal 50°C aufwärmen oder auf 5°C abkühlen. Jede Patientin bekam vom Prüfer die gleiche Anweisung das Erreichen der Schwelle durch sagen von "Stopp" anzuzeigen. Die Messung des Kälte- bzw. Wärmeempfindens war sofort beendet, wenn die Patientinnen spürten, dass es kalt bzw. warm wurde. Bei der Schmerzschwellenbestimmung sollten die Patientinnen die Messung dann

beenden, wenn sie spürten, dass die Wärme bzw. Kälte für sie schmerzhaft wurde. Die gemessene Temperatur wurde von einem Computer registriert. Anschließend wurden die erhobenen Daten mit ebenfalls gemessenen gesunden Personen verglichen. Entsprechend den ACR-Kriterien wurden folgende vier Schmerzpunkte erfasst:

- Musculus trapezius: Mitte des Oberrandes, auf der für Patienten schmerzhafteren Seite
- Epicondylus lateralis (Ellenbogen): 2 cm distal, auf der für den Patienten schmerzhafteren Seite
- Je ein Kontrollpunkt auf der kontralateralen Seite nahe des Tender Point. Der Kontrollpunkt sollte nicht schmerzhaft sein.



Abbildung 3: Bestimmung der thermischen Schwellen

Das Vibrationsempfinden wird mit Hilfe einer Stimmgabel gemessen. Diese wird auf die Haut aufgesetzt und in Schwingungen versetzt. Die Amplitude der Schwingungen, welche die Patientin nicht mehr empfindet, kann anhand einer Stimmgabelskala angegeben werden.

Beim sogenannten "Wind up"-Test wird geprüft, ob der Reiz, der keinen oder nur wenig Schmerz hervorruft, bei Summation dazu fähig ist eine Schmerzempfindung auszulösen. Hierzu wird ein einzelner Nadelreiz der Haut dargeboten. Die Patientinnen müssen anhand einer zehnstufigen Schmerzskala

die Schmerzintensität angeben, wobei 0=kein Schmerz und 10=stärkster Schmerz bedeutet. Dann wird an derselben Stelle der Reiz mit gleicher Intensität wie zuvor zehnmal hintereinander appliziert. Anschließend müssen die Patientinnen nochmals ihre Schmerzen anhand der zehnstufigen Skala angeben.

Die Allodynie-Messung befasst sich mit dem Schmerz, der im Rahmen neuropathischer Schmerzen auftritt. Die Allodynie ist ein normalerweise nicht schmerzhafter Reiz, der von den Patientinnen als schmerzhaft empfunden wird. Dies wird im QST durch sanftes berühren der Haut mit einer Feder, einem Wattebausch oder einem Pinsel untersucht.

Da in meiner Studie nur die thermischen und dolorimetrischen Wahrnehmungsschwellen untersucht werden sollten, wurde das Vibrationsempfinden, der Wind up Test und die Allodynie-Messung bei den Fibromyalgie-Patientinnen nicht durchgeführt.

Die Messung der Druckschmerzschwelle erfolgte mit Hilfe eines mechanischen Dolorimeters. Das Dolorimeter misst Druck, der manuell an verschiedenen Körperstellen auf den Körper ausgeübt wird. Die Messung wurde am sitzenden Patienten und jeweils von demselben Untersucher durchgeführt. Das Messgerät wurde senkrecht auf die Haut aufgebracht und mit einem Druck von circa 1 kg/sec gesteigert. Sobald der Druck für die Patientinnen anfangs schmerzhaft zu werden, sollte dies durch das "Stoppsignal" deutlich gemacht werden. Der zu diesem Zeitpunkt angezeigte Dolorimeterdruck wurde in Kilogramm notiert. Die Untersuchung wurde an jedem Punkt dreimal hintereinander durchgeführt. Untersucht wurde in Anlehnung an die ACR-Kriterien an folgenden Punkten:

- Musculus trapezius: Mitte des Oberrandes, auf der für Patienten schmerzhafteren Seite
- Epicondylus lateralis (Ellenbogen): 2 cm distal, auf der für den Patienten schmerzhafteren Seite

- Je ein Kontrollpunkt auf der kontralateralen Seite nahe des Tender Points. Der Kontrollpunkt sollte nicht schmerzhaft sein.

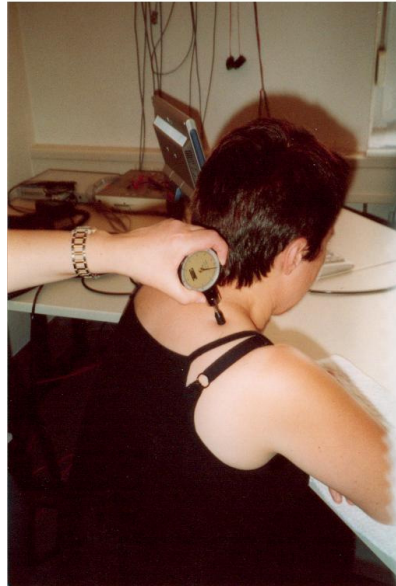


Abbildung 4: Schmerzschwellenbestimmung mit Dolorimeter

2.7. VAS-Tagebuch

Datum		1. Tag 28. 8. 03			
Uhrzeit		morgens 8:00	mittags 12:30	abends 20:00	nachts 23:40
Medikamenteneinnahme					
Präparat	Dosierung	Anz.			
Schmerzmittel	2x1 Tabl.	1		1	
Abführmittel	3x2 Etbl.	2	2	2	
Herzmittel	3x20 Tropf.	20	20	20	
Schmerzstärke		2	2	3	1
Sonstiges Befinden an diesem Tag		Stuhlgang <input checked="" type="checkbox"/> ☹️	Schlaf <input checked="" type="checkbox"/> ☹️	Wohlbefinden <input checked="" type="checkbox"/> ☹️	
Beeinträchtigung der Tagesaktivität durch Schmerzen		nicht ☺️	mäßig <input checked="" type="checkbox"/> ☹️	stark ☹️	
Bemerkungen		kann wieder schlafen			

Beispiel

Präparat: Bitte eintragen, welche Medikamente Sie derzeit einnehmen. Geben Sie bitte den/die Namen des/der Medikaments/Medikamente an.

Dosierung: Bitte eintragen, wie oft und in welcher Menge Sie die jeweiligen Medikamente einnehmen. Bitte auch die entsprechende Form angeben. z.B. 1 Tablette, 2 Esslöffel, 20 Tropfen, 1 Beutel usw.

Bemerkungen: Bitte eintragen, was Ihnen im Zusammenhang mit Ihren Schmerzen sonst noch wichtig erscheint.

Datum: Bitte Datum eintragen.

Uhrzeit: Bitte die genaue Uhrzeit eintragen, zu der Sie Ihre Medikamente eingenommen haben.

Anzahl: Bitte die Menge eintragen, die Sie von den Medikamenten zum jeweiligen Zeitpunkt eingenommen haben.

Schmerzstärke: Bitte hier Ihren aktuellen Schmerzwert von der Schmerzskala übernehmen und eintragen.

Stuhlgang, Schlaf, Wohlbefinden: Bitte ankreuzen
☺️ gut ☹️ mittel ☹️ schlecht

Beeinträchtigung der Tagesaktivität durch Schmerzen: Bitte ankreuzen

Abbildung 5: VAS-Schmerztagebuch

Die Patientinnen führten während der vierwöchigen Baseline sowie während der Behandlungsphasen ein Schmerztagebuch, das immer zu Beginn der

jeweiligen Untersuchungsphase ausgehändigt und am Beginn der Baseline erklärt wurde. Am Ende jeder Phase wurde das Schmerztagebuch vom Prüfarzt einbehalten und ein neues Tagebuch ausgegeben. Mit Hilfe einer visuellen Analogskala (VAS 0-10) sollten die Patientinnen viermal (morgens, mittags, abends, nachts) täglich die Intensität ihrer Schmerzen einschätzen und im Schmerztagebuch festhalten. Der untere Skalenpunkt (VAS 0) wurde ihnen dabei mit "kein Schmerz" und der oberste Skalenwert (VAS 10) mit "stärkster Schmerz" erklärt. Die Patientinnen stellten ihre Schmerzstärke entsprechend ein und konnten dann auf der Rückseite eines Schiebers den genauen Wert ablesen und ins Schmerztagebuch eintragen.

Die Dokumentation von Nebenwirkungen erfolgte selbstständig durch die Patientin in einer gesonderten Spalte.

Die Einnahme der Prüfmedikation sowie eventueller Zusatzmedikation wurde ebenfalls im Schmerztagebuch festgehalten. Dabei mussten Angaben zur Dosierung, zum Medikamentennamen und zur Häufigkeit der Einnahme gemacht werden.

Einmal täglich mussten die Patientinnen Angaben bezüglich Ihres Wohlbefindens, ihrer Beeinträchtigung der Tagesaktivitäten durch Schmerzen sowie Angaben über Stuhlgang und Schlafgewohnheiten machen. Hierbei gab es drei verschiedene Auswahlmöglichkeiten: lachendes Gesicht, normales Gesicht und weinendes Gesicht.

2.8. MEG (=Magnetenzephalographie)

Mit Hilfe ereigniskodierter Magnetfelder lässt sich mit der Magnetenzephalographie die Organisation des somatosensorischen Cortex untersuchen. Durch Stimulation der Haut mit einem Berührungszreiz kommt es zur Aktivierung von Neuronen im Gehirn. Dabei werden magnetische Signale erzeugt, welche sich mit hochempfindlichen Detektoren messen lassen. Aufgrund der räumlichen Verteilung der magnetischen Aktivität lassen sich Rückschlüsse auf die Lokalisation der neuronalen Quellen ziehen.

Somit stellt die Magnetenzephalographie eine nicht-invasive Methode zur Messung aktivierter Hirnareale mittels spezifischer Detektoren (SQUIDs=Superconducting Quantum Interface Device) dar.

Um einer Verfälschung und Störung der Messergebnisse vorzubeugen, war das Magnetenzephalogramm in einem von Magnetfeldern abgeschirmten Raum aufgestellt. Die Bestimmung der Kopfposition erfolgte anhand von drei Spulen, zwei waren präaurikulär und eine an der Glabella angebracht.

In der durchgeführten Studie wurden vier somatosensorische sowie fünf motorische Messungen mittels MEG durchgeführt. Zusätzlich bekam jede Patientin eine Ruhemessung ohne motorische oder somatosensorische Aktivität.

Die somatosensorische Testung wurde an folgenden vier Stellen durchgeführt:

- Fingerkuppe des Daumen jeweils rechts und links
- Epicondylus lateralis (Ellenbogen): 2 cm distal, gemessen wurde auf der linken sowie auf der rechten Seite (Tender Point der ACR-Kriterien)

Die somatosensorische Stimulation erfolgte mittels einer pneumatischen Vorrichtung an den vier angegebenen Stellen durch konstante Luftstöße. Zur Verhinderung von akustisch-somatosensorisch evozierten Mischfeldern durch das akustische Geräusch der pneumatischen Stimulation wurde den Patientinnen mittels eines Ohrhörers ein Rauschen auf beide Ohren dargeboten. Diese Messung wurde nacheinander an den vier Stellen wiederholt.

Bei den motorischen Messungen mussten die Patientinnen mit Daumen und Zeigefinger einen Pinzettengriff durchführen. Die Patientinnen hatten die Aufgabe, zwei vor ihnen projizierte Quadrate durch Fingerdruck übereinander zu schieben und dauerhaft in dieser Position zu fixieren. Erschwert wurde die Aufgabe, indem das statische Quadrat immer wieder für zehn Sekunden

verschwand. Die Patientinnen sollten das statische Quadrat demnach als Kontrolle für ihren Fingerdruck benutzen.

Zudem wurde mittels Pinzettengriff rechts und links die maximale Kraft der Patientinnen gemessen.

Mit dieser Aufgabe sollte geprüft werden, ob bei den Fibromyalgie-Patientinnen im Vergleich die cortiko-muskuläre Kontrolle gestört ist. Bei Gesunden lässt sich mittels MEG eine gleichartige Oszillation von 15-25 Hz für magnetische Hirnaktivität und elektromyographische Aktivität an den Zielmuskeln nachweisen. Die kortikale Oszillation findet sich bei Gesunden im primär motorischen Kortex kontralateral zur Hand, die den Pinzettengriff ausführt.

Vor und nach jeder Messung mussten die Patientinnen anhand einer Visuellen Analogskala (VAS) ihre aktuelle Schmerzintensität angeben.

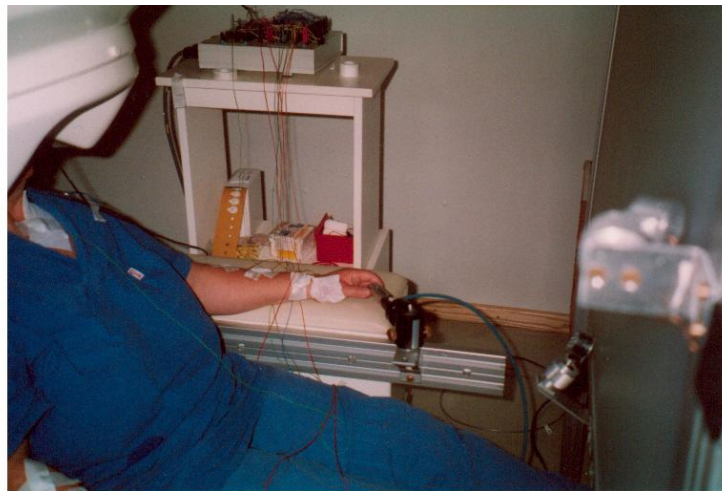


Abbildung 6: MEG- Messung

2.9. Ablaufplan

In Tabelle 6 ist der Ablauf der Studie schematisch dargestellt.

Termine	Zeitdauer	Untersuchungen	Tagebuch	Fragebögen
Untersuchung in Rheuma- Ambulanz				
Erstdiagnostik		MEG-Messung Schwellenbestimmung Anamnese		ADS-K, FSS, MPI, KFB, PASS, Edinburgh Vigilanz u. Aufmerksamkeit
Baseline	4 Wochen		täglich	
Prüfphase I	4 Wochen		täglich	
Zwischendiagnostik		MEG-Messung Anamnese Schwellenbestimmung		
Prüfphase II	4 Wochen		täglich	
Enddiagnostik		MEG-Messung Anamnese Schwellenbestimmung		

Tabelle 6: Ablaufplan

Die Auswahl der Patientinnen erfolgte über niedergelassene Schmerztherapeuten, Ärzte der Rheuma-Ambulanz der Universitätsklinik Tübingen sowie über Kontakte zu Selbsthilfegruppen. In einem Telefonat mit dem Prüfarzt wurden alle Patientinnen über den Ablauf, die Inhalte und Ziele der Studie mündlich informiert und zu einer Untersuchung in die Rheumatologische Ambulanz der Universitätsklinik Tübingen eingeladen. Der Zweck dieser Untersuchung bestand darin, die Diagnose Fibromyalgie durch die Ärzte der Rheumatologischen Ambulanz zu bestätigen. Die Sicherung der Diagnose Fibromyalgie war Voraussetzung für die Teilnahme an der Studie.

Nach der Untersuchung bekamen die Patientinnen ein schriftliches Informationsblatt zur Studie ausgehändigt (siehe Informationsblatt zur Studie im Anhang). Das Schreiben enthielt Informationen zu Inhalten und Ablauf der Studie, Ein- und Ausschlusskriterien, eventuellen Nebenwirkungen der Prüfmedikation sowie eine Einverständniserklärung. Zusätzlich bekamen die Patientinnen mehrere Fragebögen ausgeteilt, die sie möglichst ausgefüllt zum nächsten Termin mitbringen sollten. In einem anschließenden Gespräch wurden Fragen der Patientinnen durch den Prüfarzt beantwortet und der nächste Termin im MEG-Zentrum vereinbart. Die Studienteilnehmerinnen wurden angewiesen die ausgefüllten Fragebögen und die unterschriebene Einverständniserklärung zur nächsten Untersuchung mitzubringen.

Erstdiagnostik

Am 1. Untersuchungstermin wurden die Patientinnen noch einmal über Inhalt und Ablauf der Studie informiert und auf ihre Aufgaben bei Teilnahme an der Studie hingewiesen (regelmäßige Einnahme der Prüfmedikation, Führen des Schmerztagebuches, Teilnahme an den Messungen). Nach Überprüfen der Ein- und Ausschlusskriterien, Aufnahme der Personendaten und Beantwortung noch bestehender Fragen unterschrieben die Patientinnen die Einverständniserklärung.

Im Folgenden wurde ein ausführliches Anamnesegespräch bezüglich Eigenanamnese, Familienanamnese, Sozialanamnese und regelmäßiger Medikamenteneinnahme durchgeführt. Die Patientinnen wurden dann über die magnetenzephalographische Messung und die Schwellenbestimmungen informiert und mit den Instruktionen für die einzelnen Versuchsteile vertraut gemacht.

Es wurden jeweils zwei Patientinnen parallel gemessen. Eine begann mit der magnetenzephalographischen Messung, während bei der zweiten Patientin zuerst die Schwellenbestimmung durchgeführt wurde. Nach Ende der ersten Untersuchung bekam jede Patientin die jeweils andere Untersuchung.

Die MEG-Untersuchung dauerte insgesamt ca. 1½ Stunden. Für die Schwellenbestimmung wurde ca. ½ Stunde Zeit benötigt. Anschließend bzw. zwischen beiden Messungen hatten die Patientinnen eine Pause.

Im Anschluss an die Untersuchungen wurde kontrolliert, ob alle Fragebögen vollständig ausgefüllt waren und auf eventuelle Probleme beim Beantworten eingegangen. Die Patientinnen bekamen ein Schmerztagebuch ausgehändigt und erklärt. Mit Vereinbarung eines neuen Termins endete die Erstdiagnostik.

Baseline

Die vier Wochen der Baseline dienten der Beobachtung der Symptomatik ohne Prüfmedikation. Die Patientinnen wurden angewiesen, während dieser Zeit ihre zusätzliche Analgetika-Medikation so gering wie möglich zu dosieren und wenn möglich ganz abzusetzen. Ebenso sollten keine Antidepressiva genommen werden. Die Studienteilnehmerinnen führten während der Baseline ihr Schmerztagebuch, indem sie viermal täglich Eintragungen u.a. bezüglich der Schmerzintensität und ihres derzeitigen Befindens machten. Am Ende der vier Wochen erhielten die Patientinnen das Präparat der ersten Prüfphase (Placebo oder Verum). Es wurde ihnen vom Prüfarzt die genaue Einnahme sowie die mögliche Dosierung erläutert. Bei allen prämenopausalen Patientinnen erfolgte die Durchführung eines Schwangerschaftstests, da bei schwangeren Personen keine Erfahrungen für die Prüfmedikation vorlagen.

Prüfphase I

Die Patientinnen begannen mit der Einnahme von 300 mg (3Tabletten) pro Tag. Die Beibehaltung oder Steigerung der Dosis wurde von den Patientinnen eigenständig durchgeführt. Hierzu wurde Ihnen zuvor genau erklärt, wie eine Dosissteigerung erfolgen sollte und dass die Maximaldosis von 600 mg (6 Tabletten) pro Tag nicht überschritten werden durfte. Die Studienteilnehmerinnen entschieden sich dann aufgrund ihrer Schmerzen eigenverantwortlich für eine Dosissteigerung oder nicht. Während der vier Wochen der Prüfphase standen die Patientinnen in telefonischem Kontakt mit

dem Prüfarzt oder ihren Hausärzten. Ein Schmerztagebuch wurde von allen Studienteilnehmerinnen täglich ausgefüllt.

Zwischendiagnostik

Nach der vierwöchigen Prüfphase kamen die Patientinnen zur erneuten Durchführung der Diagnostik. Es wurde eine weitere magnetenzephalographische Messung und eine Schwellenbestimmung gemacht. Es erfolgte ein Interview bezüglich Wirkungen und Nebenwirkungen der Prüfmedikation während der Prüfphase. Nach Durchführung der Diagnostik wurde die Zuteilung der Medikation geöffnet. Patientinnen, die in der ersten Prüfphase ein Placebo erhalten hatten, durchliefen eine weitere vierwöchige Therapiephase, in der sie die Prüfmedikation erhielten, um ihnen die Prüfmedikation nicht vorzuenthalten. Patientinnen, die während der ersten Prüfphase die Prüfmedikation erhalten hatten durchliefen keine weitere Prüfphase mehr.

Prüfphase II

An der Prüfphase II nahmen nur noch diejenigen Patientinnen teil, die während der Prüfphase I Placebo erhalten hatten. Die Dosierung der Medikation erfolgte wie in Prüfphase I. Die Studienteilnehmerinnen dosierten das Prüfmedikament selbstständig nach ihrem Schmerzempfinden. Während der vier Wochen wurde von den Patientinnen täglich ein Schmerztagebuch geführt. Eventuell auftretende Probleme konnten telefonisch mit dem Prüfarzt oder dem eigenen Hausarzt besprochen werden.

Abschlussdiagnostik

Zum Abschluss der zweiten Prüfphase wurden die gleichen Untersuchungen wie bei der Zwischendiagnostik durchgeführt. Es erfolgte eine MEG-Messung, eine Schwellenbestimmung sowie ein Interview bezüglich Wirkungen und Nebenwirkungen während der vier Wochen.

2.10. Drop outs

Zur Eingangsuntersuchung in der Rheumatologischen Ambulanz der Universitätsklinik Tübingen wurden 17 Patientinnen eingeladen. Die Diagnose „Fibromyalgie“ bestätigte sich bei 16 Patientinnen, bei einer Patientin konnte die Diagnose nicht gesichert werden, sodass sie nicht an der Studie teilnehmen konnte. Eine Patientin brach die Studie aufgrund zu langer Dauer ab und eine weitere beendete die Studie nach der Baseline aufgrund persönlicher Probleme. So verblieben 14 Patientinnen in der Studie.

Bei der Auswertung wurde der Fragebogen der Patientin, welche abgebrochen hatte ebenfalls in die Statistik mit einbezogen, sodass hier 15 Fragebögen ausgewertet wurden. Allerdings wurden nicht alle Fragebögen vollständig ausgefüllt, sodass bei der Auswertung teilweise Daten fehlten.

2.11. Vorauswertung und Datenreduktion

Für die Auswertung der Schmerztagebücher wurden Mittelwerte gebildet. Zuerst wurde aus den drei Werten von jedem Tag ein Mittelwert gebildet. Zur Auswertung benutzte man dann einen Mittelwert über jeweils eine Woche. So erhielt man dann jeweils 4 Mittelwerte in jeder Prüfphase bezüglich der Schmerzstärke.

Die sonstigen Angaben in den Schmerztagebüchern wurden durch die Patientinnen einmal täglich anhand lachender, normaler und weinender Gesichter gemacht. Hier wurden zur Auswertung Zahlenwerte wie folgt vergeben:

- lachendes Gesicht: Zahlenwert 3
- normales Gesicht: Zahlenwert 2
- weinendes Gesicht: Zahlenwert 1

Für die Fragebögen wurden gemäß den Auswertungsvorlagen Subskalen gebildet:

- MPI-D: Schmerzstärke

- Beeinträchtigung
- Affektive Verstimmung
- Soziale Unterstützung
- Lebenskontrolle
- Bestrafung
- Zuwendung
- Ablenkung
- Soziale Aktivitäten
- Aktivitäten im Haus
- Aktivitäten außer Haus
- Gesamtaktivität
- FSS: Katastrophisieren
- Active Coping
- ADS–K: depressiver Affekt
- Somatische Beschwerden
- KFB : Sozialer Stress
- Arbeitsstress
- Partnerstress
- Alltagsstress
- Gesamtstress
- PASS: Fearful Thinking
- Cognitive Anxiety
- Escape / Avoidance
- Physiological Anxiety
- Vigilanz und Aufmerksamkeit, Edinburgh–Fragebogen: Mittelwertbildung,
da keine Auswertungsbögen vorhanden waren.

Teilweise lagen keine Referenzwerte der Fragebögen vor.

Die Daten des Quantitative Sensory Testing wurden in Excel Tabellen eingetragen.

2.12. Statistische Analyse

Für die Auswertung der QST-Ergebnisse wurde das ANOVA Statistik Programm verwendet. Es wurden einseitige Tests verwendet, da die Richtung des zu erwartenden Ergebnisses in Richtung einer Erhöhung der Schwellen und einer Verringerung der psychischen Beeinträchtigung angenommen werden konnte. Verglichen wurden die Werte der Fibromyalgie-Patientinnen in der Baseline mit den Werten der Verum- bzw. Placebo-Phase. Ebenfalls wurden Vergleiche der Patientinnen mit gesunden Personen durchgeführt.

Die Fragebögen wurden wenn möglich mit Referenzwerten von Normgruppen verglichen. Hierzu wurde der p-Wert berechnet.

Die Schmerztagebücher wurden mit dem Statistikprogramm SPSS ausgewertet.

3. Ergebnisse

3.1. QST

3.1.1 Nacken

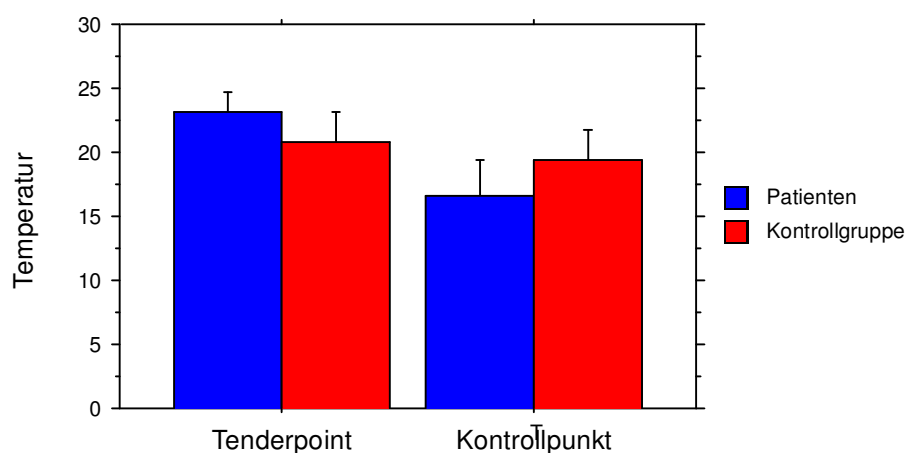


Abbildung 7: Kälteschmerzschwelle von Patientinnen und Kontrollgruppe bezogen auf Tender Point und Non- Tender Point

Ein signifikanter Unterschied zwischen Patientinnen und Kontrollgruppe ergibt sich bezüglich dem Stimulationsort ($F(1,18)=3.684$, $p=.03545$). Patientinnen zeigen an Ihrem Tender Point eine frühere Kälteschmerzempfindlichkeit als gesunde Probanden auf der gleichen, jedoch bei Ihnen nicht schmerzhaften Seite (Patientinnen $23,050^{\circ}\text{C}$, gesunde Probanden $20,780^{\circ}\text{C}$). Auf der Seite des Non-Tender Point reagieren die Patientinnen später, d.h. bei niedrigeren Temperaturen schmerzhaft als die gesunde Gruppe (Patientinnen $16,530^{\circ}\text{C}$, Gesunde $19,420^{\circ}\text{C}$). Der Non-Tender Point ist somit bei unseren Fibromyalgie-Patientinnen weniger kälteschmerzempfindlich als bei Gesunden.

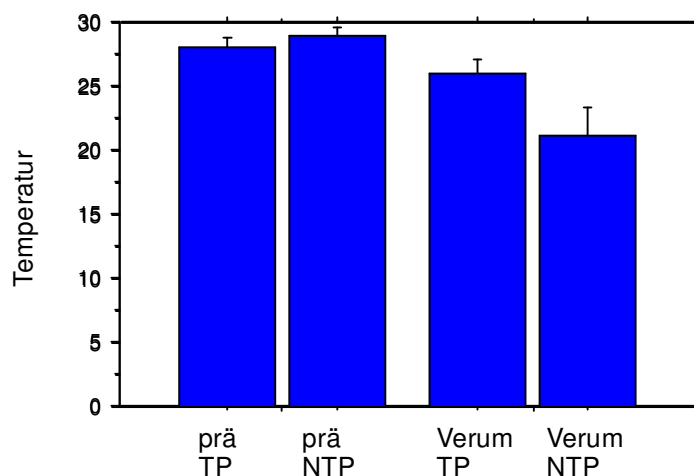


Abbildung 8: Kälteschmerzschwelle vor und nach Medikation bezogen auf den Stimulationsort

Vergleicht man die Messung mit dem Stimulationsort zeigt sich, dass die Kälteschmerzschwelle vor Medikamentengabe von den Patientinnen höher angegeben wird als nach Einnahme der Medikation. In der Baseline-Messung zeigt sich der Tender Point empfindlicher als der Non-Tender Point, während in der Messung nach Medikamenteneinnahme der Non-Tender Point früher schmerzhaft angegeben wird als der Tender Point. Ein signifikanter Unterschied ist hierbei festzustellen ($F(1,8)=5.762$, $p=.02155$).

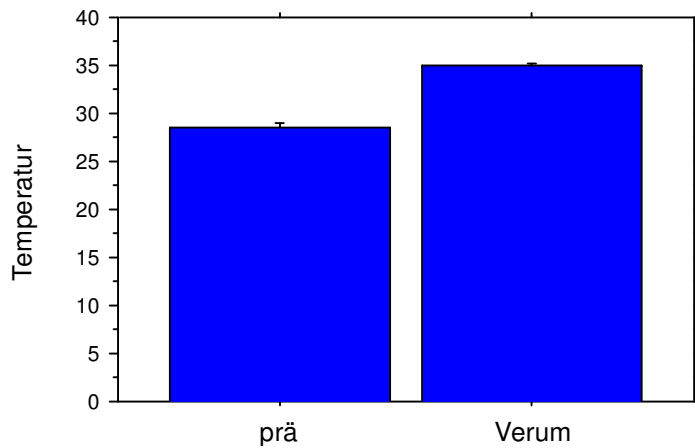


Abbildung 9: Wärmeempfinden der Patientinnen vor und nach Medikamentengabe

Ein signifikanter Unterschied zeigt sich bei den Patientinnen beim Wärmeempfinden vor und nach Medikamentengabe ($F(1,8)=98.547$, $p<.00005$). Vor Medikation spüren die Patientinnen die Wärme bei $28,427^{\circ}\text{C}$ und nach Einnahme der Prüfmedikation bei einer Temperatur von $35,011^{\circ}\text{C}$. Damit sind sie vor Einnahme der Medikation empfindlicher als nach der Prüfphase.

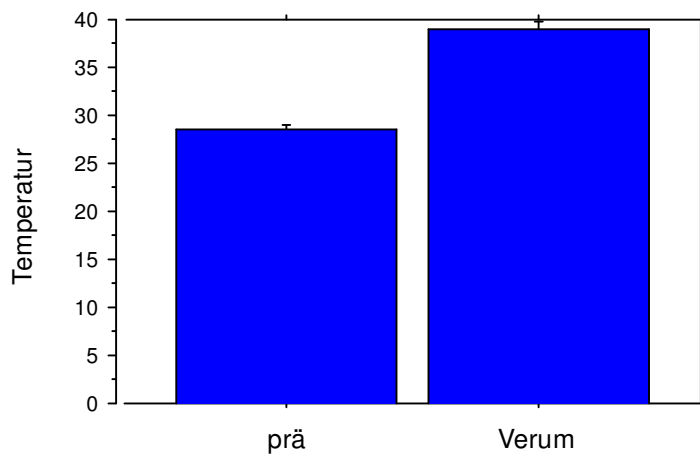


Abbildung 10: Hitzeschmerzschwelle vor und nach Medikamentengabe

In der Baseline-Messung liegt die Schmerzschwelle für warme Temperaturen niedriger als nach der Prüfphase. Die Patientinnen geben vor Medikamentengabe bei einer Temperatur von $28,472^{\circ}\text{C}$ einen beginnenden Schmerz an, während die Temperatur nach der Medikamenteneinnahme bei

38,917°C liegt. Ein signifikanter Unterschied von $p < .00005$ liegt hierbei vor ($F(1,8)=89.428$).

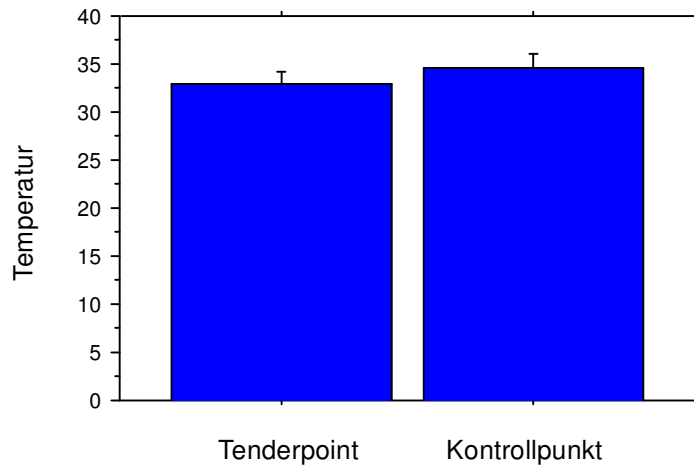


Abbildung 11: Hitzeschmerzschwelle bezogen auf den Stimulationsort

Ein p -Wert von .00395 ergibt sich beim Vergleich der Hitzeschmerzschwelle bezogen auf den Stimulationsort ($F(1,8)=12.380$). Der Tender Point reagiert hierbei schmerzempfindlicher als der Non-Tender Point (TP 32,856°C, NTP 34,533°C).

3.1.2. Unterarm

Keine signifikanten Ergebnisse ergeben sich bei der Messung am Unterarm im Vergleich der Messung vor und nach Medikamentengabe sowie im Vergleich mit einer gesunden Gruppe von Frauen.

3.1.3. Thenar

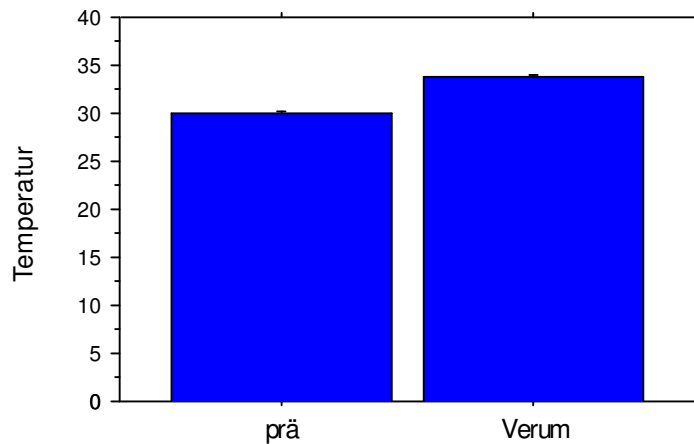


Abbildung 12: Wärmeschwelle vor und nach Medikation

In der Messung nach Medikamentengabe zeigen die Patientinnen eine erhöhte Schwelle für Wärmeempfinden. Während sie in der Baseline-Messung angeben, die Wärme bei 30,025°C zu spüren, ist dies nach der Medikamenteneinnahme bei einer Temperatur von 33,800°C der Fall. Dies lässt sich ausdrücken in einem p-Wert von .01475(F(1,1)=465.327).

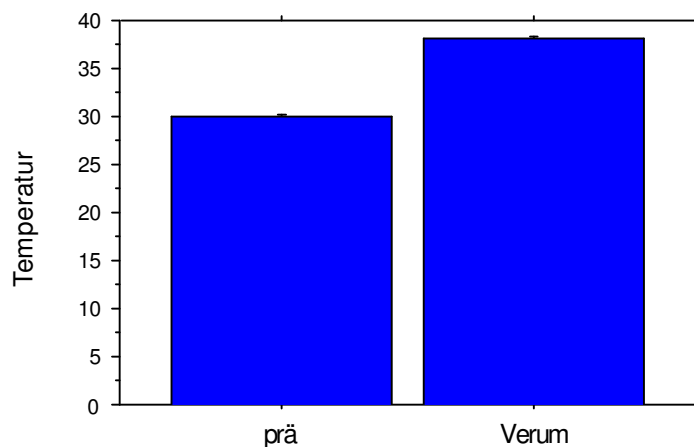


Abbildung 13: Hitzeschmerzschwelle vor und nach Medikamentengabe

Am Thenar wird bei der Messung der Hitzeschmerzschwelle von den Patientinnen in der Baseline-Messung eine niedrigere Temperatur angegeben als nach Medikamenteneinnahme (prä 30,025°C, Verum 38,050°C). Dies

bedeutet, dass in der prä-Messung die Patientinnen die Temperatur früher als schmerzhaft empfinden ($F(1,1)=457.960$, $p=.01485$).

Im Vergleich der gesunden Kontrollgruppe mit unseren Patientinnen ergaben sich am Thenar keine signifikanten Ergebnisse bezüglich der Temperaturempfindung.

3.2. Dolorimetrie

3.2.1. Nacken

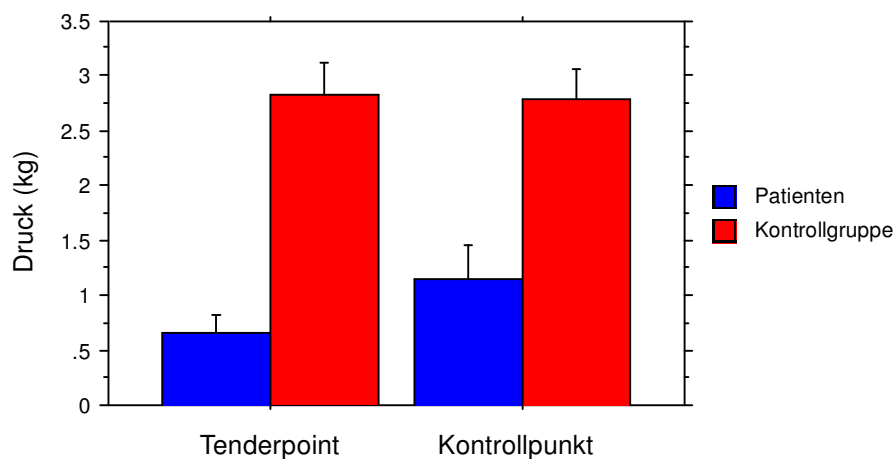


Abbildung 14: Vergleich der Druckempfindlichkeit von Patientinnen und Kontrollgruppe im Bezug auf Stimulationsort

Im Vergleich der Patientinnen mit der Gruppe gesunder Frauen erkennt man, dass der Tender Point der Fibromyalgie-Patientinnen druckempfindlicher ist als die gleiche Seite bei gesunden Personen (Pat. 0,651 kg, Kontrolle 2,825 kg). Auf der Seite des Non-Tender Point zeigt sich eine ähnliche Unterscheidung, nur liegen die schmerzhaften Druckwerte der Patientinnen höher als auf der Tender Point Seite (Pat. 1,158 kg, Kontrolle 2,787 kg). Der p-Wert errechnet sich zu .0021 ($F(1,18)=10.744$).

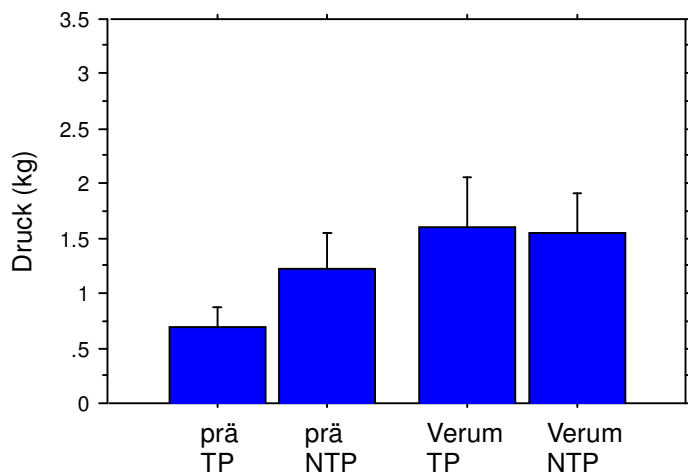


Abbildung 15: Druckempfindlichkeit der Patientinnen vor und nach Medikamentengabe bezogen auf den Stimulationsort

Die Druckempfindlichkeit des Tender-Points erhöht sich nach Medikamenteneinnahme. Lag die Schwelle in der Baseline-Messung bei 0,691 kg hat sie sich nach der Medikation auf 1,599 kg erhöht. Ähnlich verhält sich die Schwelle auf der Seite des Non-Tender Point. In der Prä-Messung wird die Druckschmerzhaftigkeit bei 1,225 kg angegeben und nach Medikation erhöht sie sich signifikant auf 1,553 kg ($p=.02965$, $F(1,8)=4.826$).

3.2.2. Unterarm

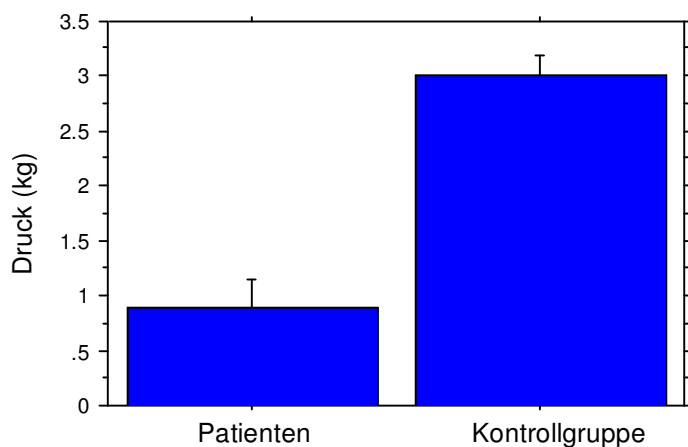


Abbildung 16: Vergleich der Druckempfindlichkeit zwischen Patientinnen und Kontrollgruppe

Die Kontrollgruppe (=gesunde Frauen im gleichen Alter wie Studienteilnehmerinnen) gibt bei der Messung am Unterarm signifikant höhere

Druckwerte an als die Fibromyalgie–Patientinnen ($F(1,19)=30.889$, $p<.00005$). Die Studienteilnehmerinnen empfinden Druckwerte von 0,900 kg als schmerzhaft. Für die Kontrollgruppe wirkt erst ein Druck von 3,009 kg schmerzhaft am Unterarm. Somit empfinden die Patientinnen einen niedrigeren Druck als schmerzhaft als gesunde Frauen.

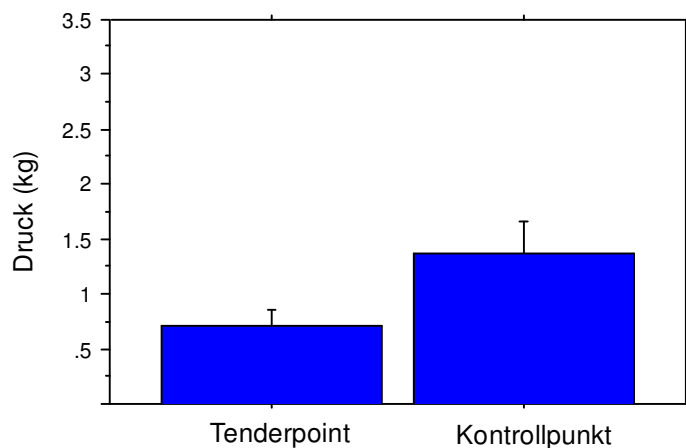


Abbildung 17: Druckempfindlichkeit in Bezug auf den Stimulationsort

Der Non-Tender Point wird von den Patientinnen als weniger schmerzhaft angegeben als der Tender Point. Fühlen die Studienteilnehmerinnen auf der Tender Point Seite den beginnenden Schmerz bei einem Druck von 0,711 kg, so wird er auf der Non–Tender Point Seite bei einem Wert von 1,358 kg angegeben ($F(1,8)=4.952$, $p=.02835$)

3.2.3. Thenar

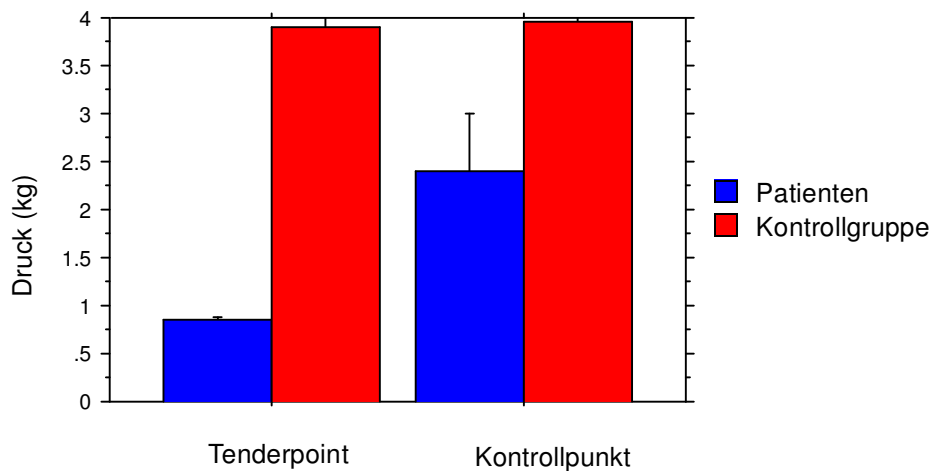


Abbildung 18: Vergleich der Druckempfindlichkeit von Patientinnen und Kontrollgruppe in Bezug auf den Stimulationsort

Vergleicht man die Patientinnen mit der Kontrollgruppe bezüglich dem Stimulationsort findet man einen signifikanten Unterschied ($F(1,4)=5.999$, $p=03525$). Der Tender Point der Fibromyalgie-Patientinnen ist druckempfindlicher als die gleiche Seite bei gesunden Frauen (Pat. 0,862 kg, Kontrolle 3,888 kg). Auf der Seite des Non-Tender Point zeigt sich eine ähnliche Unterscheidung, nur liegen die schmerzhaften Druckwerte der Patientinnen höher als auf der Tender Point Seite (Pat. 2,395 kg, Kontrolle 3,955 kg).

3.3. Psychometrische Messinstrumente

3.3.1. Edinburgh-Fragebogen zur Feststellung der Händigkeit

	rechte Hand	linke Hand	beide Hände
Patient 1	89,47%	0%	10,53%
Patient 2	31,58%	42,11%	26,32%
Patient 4	85%	5%	10%
Patient 5	89,47%	0%	10,53%
Patient 7	19,05%	61,91%	19,05%
Patient 8	46,154 %	0%	53,85%

Patient 9	54,55%	0%	45,45%
Patient 10	94,74%	5,26%	0%
Patient 12	86,36%	13,64%	0%
Patient 13	93,75%	6,25%	0%
Patient 14	73,68%	10,53%	15,79%

Tabelle 7: Prozentuale Benutzung der rechten bzw .linken Hand durch Patientinnen

Im Fragebogen zur Feststellung der Händigkeit mussten die Patientinnen angeben, welche Hand sie vorzugsweise bei bestimmten Tätigkeiten benutzen. Es geht hierbei um Tätigkeiten wie zum Beispiel Schreiben, Kämmen, Zähneputzen, Benutzung eines Messers etc.

Die Mehrzahl der Patientinnen (Pat.1, 4, 5, 10, 12, 13, 14) gab hierbei an, überwiegend die rechte Hand für diese Aktivitäten zu benutzen. Die Möglichkeit beide Hände zu benutzen gab eine Patientin an. Patientin Nummer 7 benutzt öfters die linke als die rechte Hand, während zwei Patientinnen ihre Tätigkeiten entweder mit der rechten oder mit beiden Händen erledigen.

Referenzwerte für den Edinburgh Fragebogen lagen nicht vor.

3.3.2. Multidimensional pain inventory (MPI)–deutsche Version

	Fibro	Norm	p-Wert
Teil 1			
Schmerzstärke	3,577	3,549 (1,232)	0,9948
Beeinträchtigung	3,162	2,759 (1,272)	0,9276
Affektive Verstimmung	2,615	3,549 (1,232)	0,8311
soziale Unterstützung	3,125	3,202 (1,843)	0,9901
Lebenskontrolle	3,859	3,8 (1,215)	0,9888
Teil 2			
Bestrafung	0,917	1,030 (1,198)	0,9775
Zuwendung	2,717	2,759 (1,487)	0,9933
Ablenkung	2,333	2,189 (1,494)	0,9773

Teil 3	Fibro	Norm	p-Wert
Soziale Aktivitäten	2,494	3,656 (1,516)	0,8299
Aktivitäten im Haus	4,929	1,773 (1,312)	0,5035
Aktivitäten außer Haus	1,615	2,65 (0,765)	0,7322
Gesamtaktivität	3,013	2,616 (0,917)	0,9057

Tabelle 8: Mittelwerte und Standarddifferenz (in Klammern) des MPI-D von Patienten und Normgruppe

**Referenzwerte beziehen sich auf 250 Patienten mit chronischen Schmerzen der Skelettmuskulatur*

Die statistische Differenz zwischen Patientinnen und Normgruppe wurde mittels p-Wert berechnen.

Im ersten Teil des Multidimensional pain inventory (MPI) zeigen die p-Werte keine Signifikanz. Die Patientengruppe erreicht annähernd die gleichen Skalenwerte für Schmerzstärke, Beeinträchtigung, soziale Unterstützung und Lebenskontrolle wie die Normgruppe. Lediglich in der Subskala „affektive Verstimmung“ besteht zwischen den Mittelwerten der Patientinnen und der Normgruppe ein Unterschied, der jedoch keine Signifikanz erreicht ($p=,8311$).

Der zweite Teil des MPI umfasst die Teilskalen „Bestrafung“, „Zuwendung“ und „Ablenkung“. Die Mittelwerte der Patientinnen entsprechen in diesen Skalen den Werten der chronischen Schmerzpatienten. Eine Signifikanz ist hierbei nicht feststellbar.

Der dritte Teil des Multidimensional pain inventory bezieht sich auf die Aktivität der Patientinnen. In den Subskalen „soziale Aktivitäten“ und „Gesamtaktivität“ entsprechen die Werte der Patientinnen den Mittelwerten der chronischen Schmerzpatienten. Auch in der Berechnung des p-Wertes zeigt sich keine Signifikanz zwischen den beiden Gruppen ($p=0,8299$, $p=0,9057$). In der Teilskala „Aktivitäten im Haus“ liegen die Mittelwerte der Patientinnen deutlich über den Mittelwerten der Normgruppe (MW Pat. 4,929; MW Norm 1,773). Der p-Wert von 0,5035 zeigt jedoch keine Signifikanz zwischen den Gruppen an.

Ebenso liegen die Mittelwerte der Studienteilnehmerinnen bei „Aktivitäten außer Haus“ unterhalb denen der Normgruppe. Die Patientinnen neigen weniger zu Aktivitäten außer Haus, jedoch unterscheiden sie sich nicht signifikant von der Normgruppe ($p=0,7322$).

3.3.3. Fragebogen zur Erfassung schmerzbezogener Selbstinstruktionen (FSS)

	Patienten	Normgruppe*	p- Wert
Katastrophisieren	1,937	2,1 (1,2)	0,9999
Active Coping	3,512	3,1 (0,9)	0,8843

Tabelle 9: Mittelwerte und Standarddifferenz (in Klammern) des FSS von Patientinnen und Normgruppe

**Referenzwerte beziehen sich auf 31 Patienten mit Fibromyalgie*

In den beiden Subskalen des Fragebogens zur Erfassung schmerzbezogener Instruktionen entsprechen die Patientinnen der Normgruppe. In der Skala „Katastrophisieren“ werden fast die gleichen Mittelwerte angegeben, während in der Skala „Active Coping“ die Studienteilnehmerinnen höhere Werte wie die Normgruppe angeben. Die p-Werte geben keine Signifikanz zwischen den Gruppen an.

3.3.4. Allgemeine Depressions- Skala Kurzform (ADS-K)

	Patienten	Norm- gruppe 1*	Norm- gruppe 2**	p- Wert Norm- gruppe 1	p-Wert Norm- gruppe 2
depressiver Affekt	10,538				
Somatische Beschwerden	4,346				
Gesamt ADS-K	14,885	11,446 (9,37)	14,71 (7,38)	0,9165	0,9943

Tabelle 10: Mittelwerte und Standarddifferenz (in Klammern) des ADS-K von Patientinnen und verschiedenen Normgruppen

**Referenzwert bezieht sich auf Bevölkerungsstichprobe mit 210 Personen im Alter von 40-59 Jahre.*

***Referenzwert bezieht sich auf 34 weibliche Schmerzpatientinnen*

In den Subskalen „depressiver Affekt“ und „somatische Beschwerden“ erreichen die Patientinnen Mittelwerte von 10,54 bzw. 4,346. Referenzwerte der Bevölkerungsstichprobe und der Schmerzpatienten lagen hier nicht vor.

Im Bezug auf alle Items des ADS-K haben die Patientinnen gegenüber der Bevölkerungsstichprobe einen erhöhten Mittelwert, allerdings ohne Signifikanz ($p=0,9165$).

Im Vergleich mit den Schmerzpatientinnen zeigten meine Patientinnen die gleichen Mittelwerte und im p-Wert keine Signifikanz (MW Pat. 14,885, MW Norm 14,71, $p=0,9943$).

3.3.5. Zusammenfassung

Im Multidimensional Pain Inventory entsprechen die Werte der Patientinnen den Werten der chronischen Schmerzpatienten. Lediglich in den Subskalen „Aktivitäten im Haus“ und „Aktivitäten außer Haus“ zeigen die Patientinnen erhöhte bzw. erniedrigte Werte. Dies entspricht einer vermehrten Aktivität im Haus und einer verminderten Aktivität außer Haus. Die Studienteilnehmerinnen unterscheiden sich somit nur in den Aktivitäten von den chronischen Schmerzpatienten.

Im Fragebogen zur Erfassung schmerzbezogener Selbstinstruktionen entsprechen die Studienteilnehmerinnen der Normgruppe.

Im ADS-K erreichen die Patientinnen die gleichen Werte wie Schmerzpatientinnen.

Zu den Fragebögen KFB, PASS, Edinburgh-Fragebogen zur Feststellung der Händigkeit und Fragebogen zu schmerzbezogener Vigilanz und Aufmerksamkeit lagen keine Referenzwerte vor. Deshalb ist eine Interpretation der Werte nicht möglich.

3.4. Schmerztagebücher

In den Schmerztagebüchern wurden von den Patientinnen Angaben bezüglich Schmerzstärke, sonstiges Befinden an diesem Tag (Stuhlgang, Schlaf, Wohlbefinden) und Beeinträchtigung der Tagesaktivität durch Schmerzen gemacht.

Im Vergleich der Werte aus der Placebo-Phase ergab sich keine Signifikanz bezüglich der Werte aus der Baseline oder Verum-Phase.

3.4.1. Angaben zur Schmerzstärke

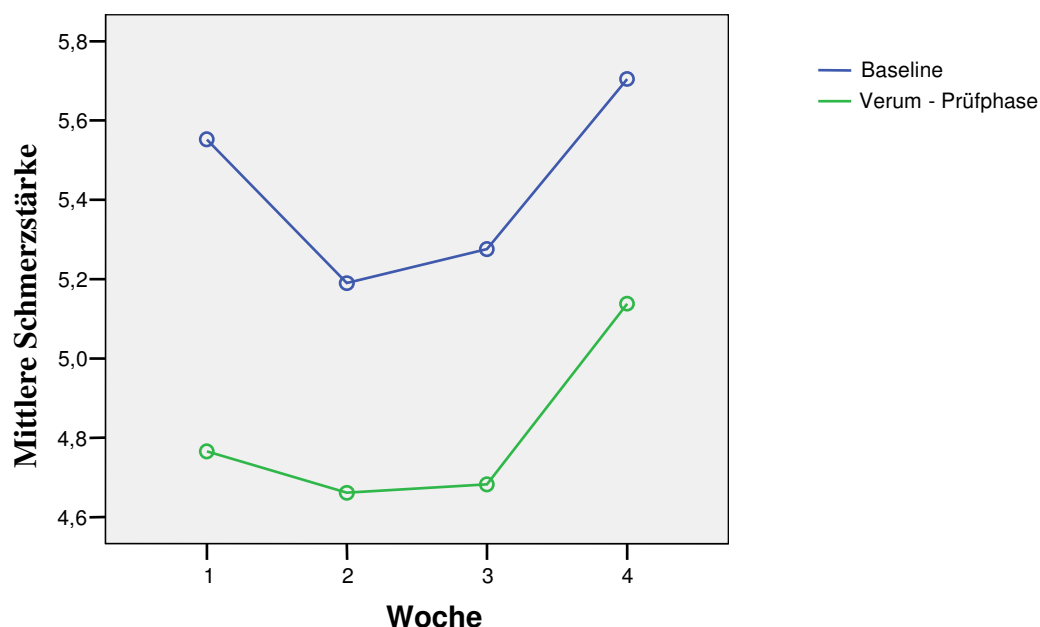


Abbildung 19: Mittelwerte der Schmerzstärken über 4 Wochen während der Baseline und der Prüfphase mit Verum

In der ersten Woche der Baseline geben die Patientinnen Schmerzstärken von 5,5 auf der visuellen Analogskala an. In der dritten und vierten Woche der Baseline sinken die Ratings leicht auf 5,2 und steigen in der vierten Woche wieder an auf 5,7.

In der Prüfphase mit dem Prüfmedikament liegen die Angaben der Patientinnen bezüglich der Schmerzstärke unter den Werten der Baseline. In den ersten drei Wochen der Prüfphase schwanken die Werte zwischen 4,6 und 4,7 während sie in der vierten und letzten Woche wieder ansteigen auf 5,1 ($F[1,8]=3.05$, $p=.119$).

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

Bei der Auswertung der Daten der Fibromyalgie-Patientinnen war keine Signifikanz feststellbar.

4. Diskussion

In der durchgeführten placebokontrollierten klinischen Doppelblindstudie wurde der Effekt von Flupirtin auf die periphere Schmerzempfindung, die thermischen Schmerzschwellen, die Druckschmerzschwellen sowie die elektromagnetische Hirnaktivität im Magnetenzephalogramm (MEG) bei Fibromyalgie-Patientinnen untersucht.

Die Fibromyalgie ist eine chronische, nicht-entzündliche Schmerzerkrankung mit generalisierten Schmerzen und Druckschmerzhaftigkeit der Tender Points. Begleitend treten Symptome wie Müdigkeit, Morgensteifigkeit, Schlafstörungen und Depression auf (Hudson and Pope, 1996; Wolfe et al. 1990). Die Pathophysiologie der Fibromyalgie ist bisher weitgehend unklar. Diskutiert werden Veränderungen im myopathologischen System, neuronale und immunologische Veränderungen sowie psychische Faktoren (Awad, 1973; Fassbender et al., 1973; Cohen et al., 2002; Klein et al., 1992; Berg und Klein, 1994; Bündel und Fischer, 1999).

Flupirtin ist ein zentral wirkendes nicht-opioides Analgetikum. Es ist der Prototyp einer neuen Substanzklasse SNEPCO (=selective neuronal potassium channel opener). Durch die selektive Öffnung neuronaler Kalium-Kanäle kommt es zu einer Stabilisierung des Ruhemembranpotentials afferenter Neurone. Dies hemmt die Weiterleitung nozizeptiver Erregung, vermindert muskuläre Verspannungen, schützt die Neuronen vor exzessiver Erregung und hemmt Chronifizierungsprozesse (Kornhuber et al. 1999; Nash et al. 2000; Osborne et al. 1998). Der Einsatz von Flupirtin hat sich bei muskuloskelettalen und

myofaszialen Schmerzen, wie sie bei der Fibromyalgie auftreten, als erfolgreich erwiesen (Müller- Schwefe, 2003).

4.1. Psychometrische Messinstrumente

4.1.1. *Multidimensional Pain Inventory*

In der ersten und zweiten Subskala des Multidimensional Pain Inventory erreichen die Fibromyalgie Patientinnen annähernd die gleichen Score-Werte wie die Normgruppe. Somit unterscheiden sie sich in den Bereichen Schmerzstärke, Beeinträchtigung, soziale Unterstützung, affektive Verstimmung, Lebenskontrolle sowie im Partnerverhalten nicht von diesen. Als Normgruppe wurden Werte von 250 Patienten mit chronischen Schmerzen der Skelettmuskulatur benutzt.

Somit lässt sich objektivieren, dass die Patientinnen der vorliegenden Studie an chronischen Schmerzen leiden. Darüber hinaus beeinträchtigt der Schmerz das Leben der Patientinnen.

Im dritten Teil des MPI, der soziale Aktivitäten und Aktivitäten in und außer Haus misst, zeigt sich ein kein signifikanter Unterschied der Fibromyalgie-Patientinnen zu den chronischen Schmerzpatienten. Während in den sozialen Aktivitäten noch die gleichen Score- Werte erreicht werden, zeigen sich erniedrigte Werte bezüglich Aktivitäten der Fibromyalgie Patientinnen außer Haus und eine erhöhte Aktivität im Haus.

Diese Unterschiede lassen sich möglicherweise so interpretieren, dass erhöhte soziale Ängste die Patientinnen motivieren, sich vor der Öffentlichkeit zu verstecken. Die Krankheit Fibromyalgie ist bisher generell wenig anerkannt. Trotz definierter Diagnose-Kriterien und wissenschaftlicher Anerkennung wird sie oft noch als eingebildete Krankheit angesehen. Um von den Mitmenschen nicht als psychisch krank abgestempelt zu werden, versuchen Fibromyalgie-

Patientinnen sich weniger häufig außer Haus aufzuhalten. Sie vermeiden somit die Konfrontation mit der Außenwelt.

4.1.2. Fragebogen zur Erfassung schmerzbezogener Selbstinstruktionen Allgemeine Depressions- Skala Kurzform (ADS-K)

In den Fragebögen FSS und ADS-K wurden die Werte der Fibromyalgie-Patientinnen mit Werten von Schmerzpatienten sowie mit einer gesunden Bevölkerungsstichprobe verglichen. Im FSS entsprechen die Score-Werte den Schmerzpatienten. Dies bestätigt, dass die Fibromyalgie-Patientinnen der vorliegenden Studie ebenfalls als Schmerzpatienten einzustufen sind.

In der Subskala „depressiver Affekt“ des ADS-K lagen keine Normwerte vor, sodass hier kein Vergleich mit anderen Gruppen möglich ist. In der Subskala „somatische Beschwerden“ des ADS-K zeigt sich kein signifikanter Unterschied gegenüber den vorliegenden Normwerten. Somit lässt sich sagen, dass die Fibromyalgie-Patientinnen sowie die Schmerzpatienten die gleichen Werte erreichen wie eine gesunde Bevölkerungsstichprobe, was darauf hinweist, dass die Patientinnen in Bezug auf somatische Beschwerden sich nicht von der gesunden Bevölkerung unterscheiden.

4.2. Effekt von Flupirtin auf die periphere Schmerzempfindung

Die Ergebnisse der Schmerztagebücher zeigen, dass es weder in der Prüfphase noch in der Placebophase zu einem signifikanten Einfluss auf die untersuchten Parameter kam. Es fand sich weder eine Reduktion der Schmerzempfindung, noch besserten sich die weiteren Symptome der Fibromyalgie-Patientinnen wie Schlaf, Stuhlgang, Wohlbefinden und Beeinträchtigung der Tagesaktivität durch Schmerzen signifikant. Die Hypothese der vorliegenden Studie, durch Einnahme von Flupirtin eine Verbesserung der Beschwerden bei Fibromyalgie-Patientinnen zu erreichen, lässt sich hiermit leider nicht bestätigen.

Die Ergebnisse entsprechen aber denjenigen zweier Studien, in denen bei alleiniger Therapie mit nicht-steroidalen Antirheumatika keine Verbesserung der Fibromyalgie erzielt wurde (Goldenberg et al. 1986, Yunus et al. 1989b). Allerdings zeigten sich gewisse Trends in Richtung Verbesserung der gemessenen Parameter.

Die gute Wirksamkeit und Ansprechrate von Flupirtin bei verspannungsassoziierten muskuloskelettalen Schmerzen ist in verschiedenen kontrollierten klinischen Studien nachgewiesen. Besonders deutlich fand sich dieser Effekt bei Patienten mit chronischen Schmerzformen (Wörz, 1991; Wörz et al 1995; Wörz et al 1996; Müller-Schwefe 2003; Wörz et al, 2000). In einer Studie von Müller-Schwefe (2003) zeigte sich die Korrelation zwischen Erkrankungs- und Behandlungsdauer. Je länger die Schmerzanamnese war, desto länger musste behandelt werden um vergleichbare Schmerz- und Spannungsreduktion zu erreichen. Diese Studie erstreckte sich ebenfalls über einen Behandlungszeitraum von vier Wochen, wobei erste Effekte bereits nach einer Woche auftraten. Müller-Schwefe nimmt ebenfalls an, dass Flupirtin der Schmerzchronifizierung nicht nur entgegenwirkt, sondern auch bestehende Chronifizierungsprozesse rückgängig macht. In der vorliegenden Studie konnte trotz eines Behandlungszeitraumes von ebenfalls vier Wochen keine Schmerz- und Spannungsreduktion erreicht werden.

In verschiedenen Studien wurde gezeigt, dass bei Fibromyalgie-Patienten die Lebenszeitprävalenz von Angststörungen, depressiven Störungen und somatoformen Störungen im Vergleich zur Normalbevölkerung und im Vergleich mit entzündlich-rheumatischen Erkrankungen erhöht ist (Barsky et al 1999; Buskila 2001; Ecker- Egle et al, 2002). Bei diesen Patienten zeigten analgetische Monopräparate wenig Effekt (Arnold et al 2005). Vielmehr bewirkten Antidepressiva eine Besserung der Symptomatik. Da die Dosis jedoch geringer ist als bei der Therapie von Depressionen ist nicht ein antidepressiver, sondern ein analgetischer Effekt anzunehmen. Vielmehr wird hier ein Zusammenhang zwischen der erniedrigten Konzentration von Serotonin

und der vermehrten Schmerzempfindlichkeit der Patienten diskutiert. Dies zeigen auch Studien, welche die Wirksamkeit von selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern wie Duloxetin belegen (Arnold et al. 2005, Arnold et al. 2004, Goldstein et al. 2004).

Zu Beginn unserer Studie nahmen bereits 50% der Teilnehmerinnen ein Antidepressivum ein. Dieses wurde während der Studiendauer abgesetzt. Es ist anzunehmen, dass bei diesen Patienten die Komorbidität mit einer Depression erhöht ist und sich deshalb keine Verbesserung der Symptomatik unter Flupirtin einstellte, da die notwendige antidepressive Zusatzmedikation abgesetzt wurde, um die Effekte des Flupirtins besser überprüfen zu können.

4.3. Effekt von Flupirtin auf die thermischen Schwellen

Mit Hilfe des Quantitative Sensory Testing wurden die thermischen Schwellen bei den Fibromyalgie-Patientinnen gemessen. Es wurden die Parameter Kälteempfinden, Wärmeempfinden, alternierende Temperaturen, Kälteschmerzschwelle und Wärmeschmerzschwelle am Nacken, dem Unterarm und dem Thenar untersucht. Als Vergleichsgruppe wurde eine Gruppe von gesunden Frauen im gleichen Alter gemessen.

Am Nacken reagierte der Tender Point der Fibromyalgie-Patientinnen früher auf die Kälte sowie früher schmerzhaft als der Non-Tender Point. Im Vergleich mit der gesunden Gruppe zeigte sich der Tender Point der Patientinnen schmerzhafter auf Kälte, während der Non-Tender Point später schmerzempfindlich war als bei der Kontrollgruppe.

Im Wärmeempfinden reagierte der Tender Point bei geringeren Temperaturen, d.h. früher als der Non-Tender Point. Hierbei zeigte sich eine Erhöhung der Wärmeschwelle nach Einnahme von Flupirtin.

Bezüglich des Kälteschmerzes wird der Nacken nach Einnahme von Flupirtin weniger empfindlich als in der Baseline-Phase. Der Hitzeschmerz wird ebenfalls nach Medikation später empfunden als vor Medikation.

Am Thenar zeigt sich eine signifikante Verbesserung bezüglich der Wärme- und Hitzeschmerzschwelle. Nach Einnahme von Flupirtin wird die Wärme bzw. der Hitzeschmerz von den Patientinnen später empfunden als in der Baseline-Phase. Allerdings konnten hier nur die Daten von drei Patientinnen verwendet werden, da die Messung am Thenar nur am Anfang Teil der Studie war.

In verschiedenen Studien wurden ebenfalls mit dem Quantitative Sensory Testing die thermischen Schwellen bei Fibromyalgie-Patienten untersucht. Im Vergleich mit gesunden Kontrollgruppen fand man bei den Fibromyalgie-Patienten eine erhöhte Empfindlichkeit gegenüber Kälteschmerz und Hitzeschmerz, während die Wärme- und Kältewahrnehmung keine Unterschiede zu gesunden Personen aufwies (Berglund et al 2002; Hurtig et al 2001; Desmeules et al 2003). Das heißt, Fibromyalgie-Patienten sind schmerzempfindlicher als gesunde Personen. Diese Studienergebnisse stehen im Einklang unseren Ergebnissen in der Baseline-Phase.

Nach Medikation mit Flupirtin zeigt sich eine Erhöhung der thermischen Schmerzschwellen am Nacken und Thenar. Am Unterarm fand man keinen signifikanten Unterschied gegenüber der Baseline-Messung. Offensichtlich verfügt Flupirtin über einen positiven Effekt auf die thermischen Schmerzschwellen bei Fibromyalgie-Patientinnen. Leider liegen bisher keine Studien vor, die den Effekt von Analgetika auf die thermischen Schwellen untersuchen. In der vorliegenden Studie fand sich ein positiver Effekt von Flupirtin bei Fibromyalgie-Patientinnen, sodass hier ein Ansatzpunkt für weitere Studien denkbar wäre.

4.4. Effekt von Flupirtin auf die Druckschmerzschwellen

Die Druckschmerzschwellen wurden mit Hilfe eines Dolorimeters bestimmt. Es wurde eine Kontrollgruppe von gesunden Frauen gleicher Anzahl und gleichen Alters gemessen und mit Patientinnen der vorliegenden Studie verglichen.

Es zeigte sich hierbei eine signifikant höhere Schmerzempfindlichkeit der Fibromyalgie-Patientinnen gegenüber der gesunden Gruppe in allen drei Stimulationsorten. Während die gesunden Frauen im Bereich des Tender Point und des Kontrollpunktes annähernd die gleichen Werte erreichten, zeigten die Fibromyalgie-Patientinnen deutlich höhere Druckschmerzhaftigkeit an den Tender Points als an den Kontrollpunkten.

Am Nacken fand man eine signifikant geringere Druckschmerzempfindlichkeit der Tender Points sowie auch der Kontrollpunkte bei den Fibromyalgie-Patientinnen nach der Einnahme von Flupirtin als in der Baseline.

Am Unterarm und Thenar zeigte sich dies nicht nach Einnahme von Flupirtin.

Unsere Ergebnisse stehen im Einklang mit den Diagnosekriterien des American College of Rheumatologie, denen zufolge eine Druckschmerzhaftigkeit an mindestens 11 von 18 Tender Points für Fibromyalgie charakteristisch ist. In verschiedenen Studien wurde ebenfalls diese Druckschmerzhaftigkeit beschrieben, in denen die Tender Points wie in unserer Studie eine deutliche Druckdolenz aufwiesen (Yunus et al 1981; Campbell et al 1983; Lautenschläger et al 1989; Müller et al 1981; Smythe 1979; Wolfe et al 1983).

Lautenschläger fand 1988 heraus, dass Fibromyalgie-Patienten auch an anderen Druckpunkten, die nicht typisch für die Erkrankung sind, mit einer erhöhten Druckempfindlichkeit reagieren. Er fand einen signifikanten Unterschied zu Gesunden, weshalb er eine allgemeine Erniedrigung der Schmerzschwelle bei diesen Patienten vermutet (Lautenschläger et al 1988). Dies steht im Einklang mit den von uns durchgeführten dolorimetrischen Untersuchungen. Die Patientinnen zeigten gegenüber den gesunden Personen nicht nur an den Tender Points erhöhte Druckschmerzhaftigkeit, sondern ebenfalls an den Kontrollpunkten. Nach der Einnahme von Flupirtin besserte sich diese Druckschmerzhaftigkeit. Allerdings wurden weder an den Tender Points noch an den Kontrollpunkten die gleichen Werte wie bei Gesunden erreicht.

Bei den dolorimetrischen Untersuchungen zeigte die gesunde Kontrollgruppe die gleichen Werte an den Tender Point Stellen wie an den Kontrollpunkten. In verschiedenen Studien wurde allerdings gefunden, dass auch Gesunde an den Tender Points eine gewisse Empfindlichkeit aufweisen. Ein signifikanter Unterschied zwischen Fibromyalgie-Patienten und Gesunden war aber in dolorimetrischen Untersuchungen nachweisbar (Campbell et al 1983; Lautenschläger et al 1988).

Eine signifikante Verbesserung der Druckschmerzhaftigkeit nach Flupirtin zeigte sich am Nacken. Werte wie bei gesunden Personen wurden allerdings nicht erreicht. Dies wurde schon in verschiedenen Therapiestudien mit NSAR gezeigt. Auch dort konnte keine Verbesserung der Fibromyalgie erzielt werden (Goldenberg et al. 1986, Yunus et al. 1989b).

Bessere Ergebnisse zeigten sich dagegen in Studien mit selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern und trizyklischen Antidepressiva wie Duloxetin. Hierbei fand sich eine signifikante Reduktion der Druckschmerzhaftigkeit an den Tender Points von Fibromyalgie-Patienten (Arnold et al 2005; Arnold et al 2004; Arnold et al 2000; O`Malley et al 2000; Goldenberg et al 1986).

Vergleicht man die Fibromyalgie-Patientinnen dieser Studie mit Fibromyalgie-Patienten aus anderen Studien lässt sich feststellen, dass die Patientinnen anderen Fibromyalgie-Patienten entsprechen. Sie zeigen eine erhöhte Druckschmerzhaftigkeit im Bereich der Tender Points sowie der Kontrollpunkte. Eine signifikante Reduktion der Druckschmerzhaftigkeit unter Flupirtin lässt sich feststellen. Die Gruppe von gesunden Personen entspricht allerdings nicht der Studienlage. Während in verschiedenen Studien eine gewisse Empfindlichkeit an den Tender Point Stellen gezeigt wurde, haben die Personen unserer Kontrollgruppe keine erhöhte Empfindlichkeit.

Ein wichtiger Vorteil von Flupirtin gegenüber anderen antiphlogistischen Analgetika ist, dass bei ihnen keine gastrointestinalen oder renalen Komplikationen zu erwarten sind.

5. Synopsis und Ausblick

In dieser Studie wurden Untersuchungen durchgeführt, die sich mit dem Effekt eines bei Fibromyalgie zugelassenen Schmerzmittels beschäftigen. In neueren Studien hat sich gezeigt, dass Flupirtin vor allem bei muskuloskelettalen und myofasziellen Schmerzen, wie sie bei der Fibromyalgie auftreten, wirksam ist (Müller- Schwefe, 2003).

Untersucht wurde der Effekt von Flupirtin auf den Fibromyalgieschmerz sowie eine mögliche Beeinflussung der thermischen und dolorimetrischen Schmerzschwellen durch Flupirtin.

In den Messungen mit dem Quantitative Sensory Testing zeigte sich eine erhöhte Empfindlichkeit gegenüber Kälte- und Hitzeschmerz sowie eine der gesunden Bevölkerung entsprechende Schwelle für Wärme und Kälteempfinden. Unter der Gabe von Flupirtin kam es hierbei zu einer signifikanten Erhöhung der Schmerzschwellen vor allem am Nacken und Thenar.

Allerdings lassen sich die Studienergebnisse aufgrund der Teilnehmerzahl nur als erste Anhaltspunkte sehen. Die Effizienz von Flupirtin sollte nachfolgend in klinischen Studien mit einer größeren Anzahl von Studienteilnehmern getestet werden.

In den Schmerztagebüchern wurde keine signifikante Beeinflussung der Schmerzen durch Flupirtin gefunden. Allerdings berichteten einige Patientinnen von einer subjektiven Verbesserung des Wohlbefindens, die keine statistische Signifikanz, wohl aber klinische Relevanz erreichte.

In den psychometrischen Messinstrumenten ließ sich dokumentieren, dass die Fibromyalgie-Patientinnen chronischen Schmerzpatienten entsprechen. Allerdings konnte ich für mehrere Fragebögen keine Referenzwerte finden.

6. Literatur

1. Ahles, T.A., Yunus, M.B., Riley, S.O. (1984)
Psychological factors associated with primary fibromyalgia syndromes.
Arthr. Rheum. 27:1101-1105
2. Ahles, T.A., Yunus, M.B., Masi, A.T. (1987)
Is chronic pain a variant of depressive disease? The case of primary fibromyalgia syndrome.
Pain, 29:105-111
3. Akiraa, S., Kishimoto, T. (1992)
IL-6 and NF-IL-6 in acute- phase response and viral infection
Immunol Rev., 127:24-29
4. Alfici, S., Sigal, M., Landau, M. (1989)
Primary fibromyalgia syndrome. A variant of a depressive disorder?
Psychother. And Psychosom. 51:156-161
5. Arnold, L.M., Keck, Jr P.E., Welge, J.A. (2000)
Antidepressant treatment of fibromyalgia. A meta- analysis and review
Psychosomatics 41(2):104-113
6. Arnold, L.M., Lu, Y., Crofford, L.J., Wohlreich, M., Detke, M.J., Iyengar, S., Goldstein, D.J. (2004)
A double blind multicenter trial comparing duloxetine to placebo in the treatment of fibromyalgia patients with or without mayor depressive disorder.
Arthritis Rheum 50(9):2974-84
7. Arnold, L.M., Rosen, A., Pritchett, Y.L., D`Souza, D.N., Goldstein, D.J., Iyengar, S., Wernicke, J.F. (2005)
A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of duloxetine in the treatment of women with fibromyalgia with or without mayor depressive disorder.
Pain 119:5-15
8. Awad, E.A. (1973)
Interstitial myofibrosis: hypothesis of the mechanism
Arch.Phys.Med.Rehabil., 54:449-453
9. Bänsch, M. (2001)
Immunologische Untersuchungen zum Fibromyalgie- Syndrom: Diagnostische Relevanz der Antikörper gegen Serotonin, Ganglioside und Phospholipide.
Dissertation
10. Barsky, A.J., Borus, J. (1999)
Functional somatic syndromes
Ann Intern Med 130:910
11. Bengtsson, A., Nenriksson, K.G., Jorfeldt, L. (1986)
Muscle biopsy in primary fibromyalgia: liegt- microscopical and histochemical findings
Scand. J. Rheumatol., 15:1-6
12. Bengtsson, A., Nenriksson, K.G., Jorfeldt, L., Kagdal, B., Lenmarken, C., Lindström, F. (1986)

- Primary fibromyalgie. A clinical and laboratory study of 55 patients.
Scand. J. Rheumatol., 15:340-347
13. Bengtsson, A., Bäckmann, E., Lindblom, B., Skogh, T. (1994)
Long term follow- up of fibromyalgia patients: Clinical symptoms, muscular function, laboratory tests- an eight year comparison study.
Journal of musculoskeletal pain, 2:67-80
 14. Bennett, R.M., Clark, S.R., Goldberg, L., Nelson, D., Bonafede, R.P., Porter, J., Specht, D. (1989)
Aerobic fitness in patients with fibrositis
Arthr. Rheum., 32:454-460
 15. Bennett, R.M. (1989)
Beyond fibromyalgia: ideas on etiology and treatment
J. Rheumatol., 16 (suppl. 19):185-191
 16. Berg, P.A., Klein, R. (1994)
Fibromyalgie- Syndrom. Eine neuroendokrinologische Autoimmunerkrankung?
Dtsch Med Wochenschr., 119:429-435
 17. Berglund, B., Harju, E.L., Kosek, E., Lindblom, U. (2002)
Quantitative and qualitative perceptual analysis of cold dysthesia and hyperalgesia in fibromyalgia
Pain 96(1-2):177-87
 18. Bibolotti, E., Borghi, C., Pasculli, E., Regoli, F., Tavoni, A., Baroni, L., Castrogiovanni, P., Pasero, G. (1986)
The management of fibrositis:a doubleblind comparison of maprotiline, chlorimipramine and placebo.
Clin Trials J 23:269-280
 19. Block, S.R. (1993)
Fibromyalgia and the rheumatism, Common sense and sensibility
Contrib Clin Rheumatol, 19:61-78
 20. Buskila, D. (2001)
Fibromyalgia, chronic fatigue syndrome and myofascial pain syndrome
Curr Opin Rheumatol 13:117
 21. Bradley, L.A., Alberts, K.R., Alarcon, G.S. (1996)
Abnormal brain regional cerebral blood flow (rCBF) and cerebrospinal fluid (CSF) levels of substance P (SP) in patients and non-patients with fibromyalgia (FM).
Arthritis Rheum 39 (suppl):S212
 22. Bündel, K.H., Fischer, G.C. (1999)
Antikörpermuster bei Fibromyalgie - Syndrom
Akt Rheumatol., 24:85-87
 23. Burckhardt, C.S., Clark, S.R., Bennett, R.M. (1991)
The Fibromyalgia Impact Questionnaire: development and validation.
J Rheumatol, 18:728-733
 24. Campbell S.M., Clark, S., Tindall, E.A., Forehand, M.E., Bennett, R.M. (1983)
Clinical characteristics of fibrosiis I. A „blinded”, controlled study of symptoms and tender points
Arthritis Rheum 26:817-824

25. Carette,S., McCain, G.A., Bell, D.A., Fam, A.G. (1986)
Evaluation of amitryptilline in primary fibrositis.
Arthritis Rheum 29:655-659
26. Cohen, H., Buskila, D., Neuman, L., Ebstein, R.P. (2002)
Confirmation of an association between fibromyalgia and serotonin transporter promotor region (5-HTTLPR) polymorphism, and relationship to anxiety- related personality traits
Arthritis Rheum., 46:845-847
27. Crofford,L.J., Rowbotham, M.C., Mease, P.J., Russell, I.J., Dworkin, R.H., Corbin, A.E., Young, J.P., LaMoreaux, L.K., Martin, S.A., Sharma, U. (2005)
Pregbalin for the Treatment of Fibromyalgia Syndrome
Arthritis Rheum 52:1264-1273
28. Desmeules, J.A., Cedraschi, C., Rapiti,E., Baumgartner, E., Finckh, A., Cohen, P., Dayer, P., Vischer, T.L. (2003)
Neurophysiologic evidence for a central sensitization in patients with fibromyalgia
Arthritis Rheum 48(5):1420-9
29. Ecker- Egle, M.L., Egle, U.T. (2002)
Primäre Fibromyalgie.
In: Egle UT, Hoffmann SO, Lehmann KA, Nix WA (HRSRG)
Handbuch chronischer Schmerz, Schattauer, Stuttgart, S 571
30. Elert, J.E., Rantapää-Dahlqvist, S.B., Henriksson-Larsen, K., Gerdle, B. (1989)
Increased EMG activity in patients with primary fibromyalgie
Scand. J. Rheumatol., 18:321-323
31. Fassbender, H.G., Wegner, K. (1973)
Morphologie und Pathogenese des Weichteilrheumatismus
Z. Rheumaforsch.,32:355-374
32. Felson, D.T., Goldenberg, D.L. (1986)
The natural history of fibromyalgia.
Arthritis Rheum., 29:1522-1526
33. Ferraccioli, G., Ghirelli, L., Scita, F., Nolli, M., Mozzani, M., Fontana, S., Scorsonelli, M., tridenti, A., de Risio, C. (1987)
EMG- Biofeedback training in fibromyalgia syndrom.
J Rheumatol. 14:820-825
34. Fishbain, D.A., Cutler, R., Rosomoff, H.L., Rosomoff, R.S. (1997)
Chronic pain associated depression: antecedent or consequence of chronic pain? A review.
Clin J Pain.13(2):116-37
35. Fukuda, K., Straus, S.E., Hickie, I., Sharpe, M.C., Dobbins, J.G., Komaroff, A. (1994)
The chronic fatigue syndrom: a comprehensive approach to its definition and study
International Chronic Fatigue Syndrom Study Group
Ann Intern Med., 121:953-959
36. Fuller, R.W. (1991)
Role of serotonin in therapy of depression and related disorders

- J Clin Psychiatry, 52:52-57
37. Goldenberg, D.L., Felson, D.T., Dinermann, H. (1986)
A randomized controlled trial of amitriptylin in the treatment of patients with fibromyalgia
Arthritis Rheum., 29:1371-1377
 38. Goldenberg, D.L. (1989)
Psychiatric and psychologic aspects of fibromyalgia syndrome
Rheum. Dis. Clin. North Am. 15:105-114
 39. Goldstein, D.J., Lu, Y., Detke, M.J., Hudson, J., Iyengar, S., Demitrack, M.A. (2004)
Effekts of duloxetine on painful physical symptoms associated with depression.
Psychosomatics 45:17-28
 40. Gowers, Sir W.R. (2004)
A lecture on lumbago. Ist lessons and analogues.
Br med J., 1:117-121
 41. Graven- Nielsen, T., Aspegren Kendall, S., Henriksson, K.G., Bengtsson, M., Sorensen, J., Johnson, A., Gerdle, B., Arendt-Nielsen, L. (2000)
Ketamine reduces muscle pain, temporal summation and referred pain in fibromyalgia patients.
Pain 85(3):483-491
 42. Griep, E.N., Boersma, J.W., DeKloet, E.R. (1993)
Altered reactivity of the hypothalamic- pituitary axis in the primary fibromyalgia syndrom
J Rheumatol., 20:469
 43. Hench, P.K. (1977)
Nonarticular rheumatism
In: Katz, W.A. (ed). Rheumatic disease, diagnosis and management. First edition, J.B. Lippincott Company, Philadelphia
 44. Henriksson, K.G., Sörensén, J. (2002)
The promise of N-methyl-D-aspartate receptor antagonists in fibromyalgia.
Rheum Dis Clin North Am 28(2):343-351
 45. Honda, M., Nishida, T., Ono, H. 2003
Tricyclic analogs cyclobenzaprine, amitryptiline and cyprohepatidine inhibit the spinal freflex transmission through 5-HT (2) receptors.
Eur J Pharmacol., 458 (1-2):91-9
 46. Hrycaj, P., Stratz, T., Muller, W. (1993)
Platelet 3H- mipramine uptake receptor density and serum serotonin levels in patients with fibromyalgia / fibrositis syndrome
J Rheumatol., 20:1986-1988
 47. Hudson, J.I. (1992)
Comorbidity of Fibromyalgia with medical and psychiatric disorders.
Am J Med., 92:363-367
 48. Hudson, J.I., Pope, H.G. (1994)
The concept of affective spectrum disorder: relationship t fibromyalgia and other syndromes of chronic fatigue and chronic muscle pain.

- Baillieres Clin Rheumatoö., 8:839-856
49. Hudson, J.I., Pope, Jr.H.G. (1996)
The relationship between fibromyalgia and major depressiv disorder.
Rheum Dis Clin North Am 22(2):285-303
 50. Hurtig, I.M., Raak, R.I., Kendall, S.A., Gerdle, B., Wahren, L.K. (2001)
Quantitative sensory testing in fibromyalgia patients and in healthy subjects: identification of subgroups
Clin J Pain 17(4):316-22
 51. Jacobsen, S., Hoyer-Madson, M., Danneskiold-Samsoe, B., Wiik, A. (1990)
Screening for autoantibodies in patients with primary fibromyalgia syndrome and a matched control group.
AMPIS, 98:655-658
 52. Jacobsen, L, Lindgärde,F., Manthorpe,R. (1989)
The commonest rheumatic comlaints of over six weeks duration in a twelve-months period in a swedish population.
Scand. J. Rheumatol., 8:353-360
 53. Jawschke, R. (1991)
Clinical usefulness of amitryptilline in fibromyalgia:the results of 23 N-of-1 randomized controlled trials.
J Rheumatol Mar; 18(3):447-451
 54. Kern, R.D., Turk, D.C., Rudy, T.E. (1993)
The West Haven- Yale Multidimensional Pain Inventory (WHYMPI).
Pain 23:345-356
 55. Klein, R., Bänsch, M., Berg, P.A. (1992)
Clinical Relevances of Antibodies against Serotonin and Gangliosides in Patients with Primary Fibromyalgia Syndrome.
Psychoneuroendocrinology, 17:593-598
 56. Kornhuber, J., Maler, M., Wiltfang, J., et al. (1999)
Neuronale Kaliumkanalöffnung durch Flupirtin.
Fortschr. Neurol. Psychiat. 67: 466-475
 57. Kornhuber, J., Bleich, S., Wiltfang, J. (1999)
Flupirtine shows functional NMDA receptor antagonism by enhancing Mg 2+ block via activation of voltage independent potassium channels.
Neural Transm. 106:857-867
 58. Lautenschläger, J., Brückle, W., Schnorrenberger, C.C., Müller, W. (1988)
Die Messung von Druckschmerzen im Bereich von Sehnen und Muskeln bei gesunden und Patienten mit generalisierter Tendomyopathie (Fibromyalgie- Syndrom)
Z Rheumatol 47:397-404
 59. Lautenschläger, J., Brückle, W., Seglias, J., Müller, W. (1989)
Lokalisierte Druckschmerzen in der Diagnose der generalisierten Tendomyopathie (Fibromyalgie)
Z Rheumatol 48:132-138
 60. Legangneux, E., Mora, J.J., Spreux-Varoquaux, O., Thorin, I., Herrou, M., Alvado, G., Gomeni, C. (2001)

- Cerebrospinal fluid biogenic amine metabolites plasma-rich platelet serotonin and (3H)imipramine reuptake in the primary fibromyalgia syndrome
Rheumatol. 40 (3):290-296
61. Lund, N., Bengtsson, A., Thorborg, P. (1986)
Muscle tissue oxygen pressure in patients with primary fibromyalgie
Scand. J. Rheumatol., 15:165-173
 62. Littmann, B.A., Newton, F.A., Russell, I.J. (1999)
Substance P antagonism in fibromyalgia:a trial with CJ-11974.
Abstracts from the World Conference on Pain.Seattle, WA, IASP Press,p67
 63. McCain, G.A., Cameron, R., Kennedy, J.C. (1989)
The problem of longterm disability payments and litigation in primary fibromyalgia. The Canadian perspective.
J Rheumatol., 16:174-176
 64. Müller, W. (1976)
Der Begriff des Weichteilrheumatismus.
Verh dtsch Ges inn Med., 49:11-21
 65. Müller, W., Perini, C., Battegey, R., Labhardt, F. (1981)
Die generalisierte Tendomyopathie (generalisiertes Fibrositis- Syndrom)
Internist. Welt, 7:268-277
 66. Müller, W., Lautenschlager, J. (1990)
Die generalisierte Tendomyopathie (GTM). Teil 1: Klinik, Verlauf und Differentialdiagnose.
Z. Rheumatol., 49:11-28
 67. Müller, W., Lautenschlager, J. (1990b)
Die generalisierte Tendomyopathie (GTM). Teil 2: Pathogenese und Therapie
Z. Rheumatol., 49:22-29
 68. Müller, B. (1991)
Die Differentialdiagnose der generalisierten Tendomyopathie.
In Müller, W. (Hrsg). Generalisierte Tendomyopathie, Steinkopf Verlag, Darmstadt, pp247-253
 69. Müller, W. (1991)
Der Verlauf der primären generalisierten Tendomyopathie (GTM).
In Müller, W. (Hrsg.). Generalisierte Tendomyopathie, Steinkopf Verlag, Darmstadt, pp29-43
 70. Müller- Schwefe, G. (2003)
Flupirtine bei muskuloskeletalen Schmerzen
Fortschr. Med. 121:11-18
 71. Murphy, R.M., Zemlan, F.P. (1987)
Differential effects of substance P on serotonin modulated spinal nociceptive reflexes
Psychopharmacology, 93:118-121
 72. Naides, S.J., Scharosh, L.J., Foto, F., Howard, E.J. (1990)
Rheumatologic manifestations of human parvovirus B19 infection in adults
Arthritis Rheum., 33:1297-1309

73. Nash, M.S., Wood, J.P., Melena, J., Osborne, N.N. (2000)
Flupirtine ameliorates ischaemic-like death of rat retinal ganglion cells by preventing calcium influx.
Brain Res. 856:236-239
74. Neeck, G. (1991)
Neuroendokrine Aspekte des generalisierten Tendomyopathischen Syndroms (Fibromyalgiesyndrom).
In Müller W. (Hrsg.): Generalisierte Tendomyopathie, Steinkopf Verlag Darmstadt. 237-243
75. Nickel, B., Herz, A., Jakovlev, V., Tiebes, U (1985)
Untersuchungen zum Wirkungsmechanismus des Analgetikums Flupirtin.
Arzneimittelforschung, 35:1402-1409
76. Nickel, B. (1987)
The antinociceptive activity of flupirtine: a structurally new analgesic.
Postgrad Med J, 65 Suppl 3:41.43
77. Nickel, B., Jakovlev, V., Szelenyi, I. (1990)
Einfluß von Flupirtin, verschiedenen Analgetika und Muskelrelaxantien auf den Skelettmuskeltonus wacher Ratten.
Arzneimittelforschung, 40:909-911
78. Nickel, B., Borbe, H.O., Szelenyi, I. (1990)
Investigations with the novel non- opioid analgesic flupirtine in regard to possible benzodiazepine- like abuse inducing potential.
Arzneimittelforschung, 40:905-908
79. Offenbacher, M., Waltz, M., Schoeps, P. (2000)
Validation of a german Version of the Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ-G).
J Rheumatol, 27(8):1984-1988
80. O'Malley, P.G., Balden, E., Tomkins, G., Santoro, J., Kroenke, K., Jackson, J.L. (2000)
Treatment of fibromyalgia with antidepressants: a meta- analysis
J Gen Intern Med 15(9):659-66
81. Osborne, N.N., Schwarz, M., Pergande, G. (1996)
Protection of rabbit retina from ischemic injury by flupirtine.
Ophthalmol Vis Sci, 37:274-280
82. Osborne, N.N., Cazevielle, C., Pergande, G., Wood, J.P. (1997)
Induction of apoptosis in cultured human retinal pigment epithelial cells is counteracted by flupirtine.
Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 38:1390-1400
83. Osborne, N.N., Cazevielle, C., Wood, J.P.M., Nash, M.S., Pergande, G., Block, F., Kosinski, C., Schwarz, M. (1998)
Flupirtine, a nonopioid centrally acting analgesic, acts as a NMDA antagonist.
Gen Pharmacol, 30:255-263
84. Perini, C., Müller, W., Battegay, R., Labhardt, F. (1984)
Autogenes Training bei der generalisierten Tendomyopathie.
Schweiz Rundschau Med (Praxis) 73:129-132
85. Romano, T.J. (1988)
Coexistence of irritable bowel syndrome and fibromyalgia.

- WV Med J., 84:16-18
86. Russel, I.J., Bowden, C.L., Michalek, J., Fletcher, E., Hester, G.A. (1987)
Imipramine receptor density on platelets of patients with fibrositis syndrome. Correlation with disease severity and response to therapy.
Arthr. Rheum., 30:63
 87. Russel, I.J., Michalek, J., Vipraio, G.G., Fletcher, E. (1989)
Serum amino acids in fibrositis / fibromyalgia syndrome
J Rheumatol., 16:158-163
 88. Russel, I.J., Michalek, J., Vipraio, G., Fletcher, E., Javors, M., Bowden, C. (1992)
Platelet H-Imipramine uptake receptor density and serum serotonin levels in patients with Fibromyalgia/Fibrositis Syndrome
J Rheumatol., 19:104-109
 89. Russel, I.J., Vaeroy, H., Javors, M., Nyberg, F. (1992)
Cerebrospinal fluid biogenic amine metabolites in fibromyalgia/fibrositis syndrome and rheumatoid arthritis
Arthr. Rheum., 35:550-556
 90. Salit, I.E. and the Vancouver Chronic Fatigue Consensus Group (1996)
The chronic fatigue syndrome: a position paper
J Rheumatol, 23:540-544
 91. Schott, K., Batra, A., Klein, R., Bartels, M., Koch, M., Berg, P.A. (1992)
Antibodies against Serotonin and Gangliosides in Schizophrenia and Major Depressive Disorder.
European Journal of Psychiatry, 7:209-212
 92. Schwarz, M., Block, F., Pergande, G. (1994)
N- Methyl- D- aspartate (NMDA)- mediated muscle relaxant on flupirtine in rats.
NeuroReport, 5:1981-1984
 93. Schwarz, M., Schmitt, T., Pergande, G., Block, F. (1995)
N-methyl-D- aspartate and α 2- adrenergic mechanisms are involved in the depressant action of flupirtine on spinal reflexes in rats.
 94. Scudds, R.A. et al. (1989)
Improvements in pain responsiveness in patients with fibrositis after successful treatment with amitriptyline.
J Rheumatol Suppl. Nov; 19:98-103
 95. Shy, M.E., Frohmann, E.M., So, Y.T., Arezzo, J.C., Cornblath, D.R., Giuliani, M.J., Kincaid, J.C., Ochoa, J.L., Parry, G.J., Weimer, L.M. (1997)
Quantitative sensory testing
Muscle Nerve, 20:198-204
 96. Smythe, H.A., Moldofsky, H. (1977/78)
Two contributions to understanding of the „fibrositis” syndrome
Bull Rheum Dis 28:928-931
 97. Smythe, H.A. (1979)
Nonarticular rheumatism and psychogenic musculoskeletal syndromes: In: McCarty DJ (ed) Arthritis and allied conditions. 9th ed. Lea & Febiger, Philadelphia

98. Sørensen, J., Bengtsson, A., Ahlner, J., Henksson, K.G., Ekselius, L., Bengtsson, M. (1997)
Fibromyalgia- are the different mechanisms in the processing of pain? A double blind crossover comparison of analgesics drugs.
J Rheumatol 24(8):1615-1621
99. Späth, M. (2003)
Was gibt es Neues in der Therapie der Fibromyalgie?
Schmerz, 17:437-440
100. Spivak, B., Radwan, M., Bartur, P., Weizmann, A. (1996)
Antinuclear autoantibodies in relation to bipolar affective disorder and lithium therapy.
Eur Psychiatry., 11:50-52
101. Stratz et al. (1991)
Blocking of S2 receptors- a new treatment principle in generalized tendomyopathy(fibromyalgia)?
Z Rheumatol 50(1):21-22
102. Travell, J.G., Simons, D.G. (1982)
Perpetuating factors. In: Traell JG, Simons DG (eds) *Myofascial Pain and Dysfunction. The trigger Point Manual*. Williams and Wilkins, Baltimore. pp103-164
103. Tofferi, J.K., Jackson, J.L., O'Malley, P.G. 2004
Treatment of fibromyalgia with cyclobenzaprine: A meta- analysis.
Arthritis Rheum., 51(1):9-13
104. Vitalli, C., Tavoni, A., Rossi, B., Bibolotti, E., Gianni, C., Puzzuolo, L., Cacialli, R., Pasero, G., (1989)
Evidence of neuromuscular hyperexcitability features in patients with primary fibromyalgia
Clin. Exp. Rheumatol., 7:385-390
105. Vaeroy, H., Helle, R., Foerre, o., kass, E., Terenius, L. (1988)
Elevated CSF levels of substance P and high incidence of Raynaud's phenomenon in patients with fibromyalgia. New features for diagnosis.
Pain, 32:21-26
106. Wallace, D.J., Bowman, R.L., Wormsley, S.B., Peter, J.B. (1989)
Cytokines and immune regulation in patients with fibrositis (letter)
Arthritis Rheum., 32:1334-1335
107. Wessendorf, M.W., Elde, R. (1987)
The coexistence of serotonin and substance P-like immunoreactivity in the spinal cord of the rat as shown by immunofluorescent double labeling
J Neurosci., 7:2352-2363
108. Wolfe, F., Cathey, M.A. (1983)
Prevalence of primary and secondary fibrositis
J Rheumatol 10:965-968
109. Wolfe, F. (1989)
Fibromyalgia:the clinical syndrom
Rheum Dis Clin North Am 15(1):1-8
110. Wolfe, F., Smythe, H.A., Yunus, M.B., Bennet, R.M., Bombadier, C., Goldenberg, D.L., Tugwell, P., Campbell, S.M., Abeles, M., Clark, P., Fam, A.G., Farber, S.J., Fiechtner, J.J., Franklin, C.M., Gatter, R.A.,

- Hamaty, D., Lessard, J., Lichtbroun, A.S., Masi, A.T., McCain, G.A., Reynolds, W.J., Romano, T.J., Russell, I.J., Sheon, R.P. (1990)
The American college of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Comitee.
Arthritis Rheum., 33(2):160-172
111. Wolfe, F. (1990)
The clinical syndrome of fibrositis.
Am J Med., 81:7-14
112. Wolfe, F. And the Vancouver Fibromyalgia Consensus Group (1996)
The fibromyalgia syndrom: A consensus report on fibromyalgia and disability
J. Rheumatol., 24:1247-1249
113. Wörz, R. (1991)
Flupirtin bei chronischen myofasziellen Schmerzzuständen
Fortschr.Med.109:158-160
114. Wörz, R., Lobisch, M., Schwittmann, B. et al. (1995)
Wirksamkeit von Flupirtin bei chronischem Spannungskopfschmerz.
Ergebnisse einer Doppelblindstudie versus Plazebo.
Fortschr. Med. 113:463-468
115. Wörz, R., Lobisch, M., Gessler, M. et al (1996)
Flupirtine versus Placebo in chronic tension-type headache.
Headache Quaterly 7:30-38
116. Wörz, R., Müller- Schwefe, G., Stroehmann, I. et al (2000)
Rückenschmerzen: Leitlinien der medikamentösen Therapie.
Münch. Med. Wschr. 142:27-33
117. Wörz, R. (2000)
Langzeitbehandlung mit Flupirtin
Schmerz, 14:29-32
118. Wysenbeek, A.J., Mor, F., Lurie, Y., Weinberger, A. (1985)
Imipramine fort he treatment of fibrositis:a therapeutic trial.
Ann Rheum Dis 44:752-753
119. Yunus, M., Masi, A.T., Calabro, J.J., Miller, K.A., Feigenbaum, S.L. (1981)
Primary fibromyalgia (fibrositis): Clinical study of 50 patients with matched normal controls.
Semin Arthritis Rheum., 11:151-171
120. Yunus, M.B., Masi, A.T., Aldag, J.C. (1989)
A controlled study of primary fibromyalgia syndrome: Clinical features and association with other functional syndromes.
J Rheumatol. 16:62-71
121. Yunus, M.B., Masi, A.T., Calabro, J.J (1989)
Primary fibromyalgia (fibrositis): Clinical study of 50 patients with matched normal controls.
Sem Arthritis Rheum., 11:151-171
122. Yunus, M.B., Masi, A.T., Aldag, J.C. (1989b)
Short term effekts of Ibuprofen in primary fibromyalgia syndrom: a double blind, placebo controlled trial.
J Rheumatol 16:527-532

123. Yunus, M.B. (1991)
Clinical features of fibromyalgia syndrome, 3-12
In Müller, W.: Generalisierte Tendomyopathie.
Steinkopf Verlag, Darmstadt
124. Yunus, M.B. (1994)
Psychological aspects of fibromyalgia syndrome: a component of the
dysfunctional spectrum syndrome.
Baillieres Clin Rheumatol., 8:811-837

7. Anhang

7.1. Abkürzungsverzeichnis

ACR	American College of Rheumatology
ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
ADP	Adenosindiphosphat
bzw	beziehungsweise
Ca ²⁺	Kalzium
DNA	Desoxyribonucleinsäure
EMG	Elektromyographie
etc.	et cetera
i.v.	intravenös
K ⁺	Kalium
KP	Kontrollpunkt
MEG	Magnetenzephalographie
Mg ²⁺	Magnesium
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
NTP	Non - Tender Point
NSAR	Nicht-steroidale Antirheumatika
QST	Quantitative Sensory Testing
TP	Tender Point
TSH	Thyreoideastimulierendes Hormon
TRH	Thyreotropin Releasing Hormone
u. a.	und andere
VAS	Visuelle Analogskala
ZNS	Zentrales Nervensystem

7.2. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Synonyme für Fibromyalgie

Tabelle 2: Symptome bei Fibromyalgie nach Müller, W. 1976

Tabelle 3: nach W. Müller und J. Lautenschläger (1990)

Tabelle 4: Physiotherapie bei Fibromyalgie

Tabelle 5: Studiendesign

Tabelle 6: Ablaufplan

Tabelle 7: Prozentuale Benutzung der rechten bzw .linken Hand durch Patientinnen

Tabelle 8: Mittelwerte und Standarddifferenz (in Klammern) des MPI-D von Patienten und Normgruppe

Tabelle 9: Mittelwerte und Standarddifferenz (in Klammern) des FSS von Patientinnen und Normgruppe

Tabelle 10: Mittelwerte und Standarddifferenz (in Klammern) des ADS-K von Patientinnen und verschiedenen Normgruppen

Abbildung 1 : Die drei Grazien nach Baron Jean-Baptiste Regnault, 1973

Abbildung 2: Aufbau von Flupirtin

Abbildung 3: Bestimmung der thermischen Schwellen

Abbildung 4: Schmerzschwellenbestimmung mit Dolorimeter

Abbildung 5: VAS-Schmerztagebuch

Abbildung 6: MEG- Messung

Abbildung 7: Kälteschmerzschwelle von Patientinnen und Kontrollgruppe im Vergleich bezogen auf Tender Point und Non- Tender Point

Abbildung 8: Kälteschmerzschwelle vor und nach Medikation bezogen auf den Stimulationsort

Abbildung 9: Wärmeempfinden der Patientinnen vor und nach Medikamentengabe

Abbildung 10: Hitzeschmerzschwelle vor und nach Medikamentengabe

Abbildung 11: Hitzeschmerzschwelle bezogen auf den Stimulationsort

Abbildung 12: Wärmeschwelle vor und nach Medikation

Abbildung 13: Hitzeschmerzschwelle vor und nach Medikamentengabe

Abbildung 14: Vergleich der Druckempfindlichkeit von Patientinnen und Kontrollgruppe im Bezug auf Stimulationsort

Abbildung 15: Druckempfindlichkeit der Patientinnen vor und nach Medikamentengabe bezogen auf den Stimulationsort

Abbildung 16: Vergleich der Druckempfindlichkeit zwischen Patientinnen und Kontrollgruppe

Abbildung 17: Druckempfindlichkeit in Bezug auf den Stimulationsort

Abbildung 18: Vergleich der Druckempfindlichkeit von Patientinnen und Kontrollgruppe in Bezug auf den Stimulationsort

Abbildung 19: Mittelwerte der Schmerzstärken über 4 Wochen während der Baseline und der Prüfphase mit Verum

7.3. Informationsblatt zur Studie

Informationsblatt zur Studie

**„Flupirtin bei chronischem Schmerz: Eine
offene klinische Therapiestudie bei
Patientinnen mit Fibromyalgie“**

Liebe Patientin,

vor einiger Zeit haben Sie wegen anhaltender gesundheitlicher Beschwerden Ihren Arzt/in aufgesucht. Von ihm wurde bei Ihnen ein Fibromyalgie-Syndrom diagnostiziert.

Patienten, die unter einer Fibromyalgie leiden, klagen über Schmerzen, die an einzelnen Punkten aber auch am ganzen Körper empfunden werden. Zusätzlich können z.B. Schlafstörungen, Bewegungseinschränkungen, Verdauungsstörungen oder Schwindel auftreten.

Trotz intensiver Forschungsbemühungen ist die Ursache der Fibromyalgie noch nicht hinreichend bekannt. Ebenso gibt es bisher noch keine dauerhaft befriedigende medikamentöse Behandlung der Erkrankung. Deshalb möchten wir im Rahmen einer klinischen Studie den Erfolg eines Medikamentes bei dieser Erkrankung genauer untersuchen, dass sich aufgrund neuer Untersuchungsergebnisse insbesondere hinsichtlich der Schmerzbekämpfung als wirksam bei der Fibromyalgie erwiesen hat.

1. Ziel, Nutzen und Inhalt der Studie

Wir untersuchen den Effekt eines Schmerzmittels das für die Behandlung von Fibromyalgie zugelassen ist. Gleichzeitig wollen wir die Schmerzverarbeitung unter dieser Medikation im Gehirn erfassen.

Die Ergebnisse dieser Untersuchung sollen neben der Messung des Therapieerfolges das Verständnis für den Entstehungsmechanismus der Fibromyalgie verbessern.

Bevor Sie sich über eine Mitarbeit an dieser Studie entscheiden, möchten wir Sie umfassend über die Behandlung aufklären und ausdrücklich darauf hinweisen, dass Ihre Teilnahme an der Studie freiwillig erfolgt. Sie können jederzeit Ihre Zusage rückgängig machen und aus der Studie ausscheiden, ohne dass Ihnen dadurch Nachteile entstehen.

Bitte nehmen Sie sich ausreichend Zeit, sich mit den folgenden Informationen auseinanderzusetzen. Mit allen Fragen wenden Sie sich bitte direkt an uns – wir beantworten sie gerne. Erst wenn Ihnen die Ziele und der geplante Ablauf der Studie klar sind, sollten Sie entscheiden, ob Sie Ihr Einverständnis zur Teilnahme geben möchten.

2. Konzeption der Studie

In der Untersuchung, die am Universitätsklinikum und am Institut für Medizinische Psychologie Tübingen durchgeführt wird, sollen 15 Patienten, die an einer Fibromyalgie leiden untersucht werden.

Für die Durchführung der Studie sind 4 Untersuchungstermine geplant. Für die Untersuchungen ist kein stationärer Aufenthalt notwendig. Sie können also direkt im Anschluss an die Untersuchungen unsere Institution wieder verlassen. Wichtig ist für Sie sicherlich auch, dass Ihnen kein Blut abgenommen wird und Sie keine Spritzen bekommen.

Neben einigen kleineren Untersuchungen, die wir Ihnen nachfolgend beschreiben möchten, werden wir uns ansehen, wie Ihr Gehirn leichte Berührungsreize verarbeitet, die nicht schmerzhaft sind. Während der Reizung werden wir Ihnen verschiedene angenehmen oder unangenehme Bilder zeigen. Im Zusammenhang mit den Bildern werden wir Sie bitten, sich auf Ihre Schmerzen zu konzentrieren bzw. sich zu entspannen und von Ihren Schmerzen abzulenken.

Neben den Messungen werden mit Hilfe einiger Fragebögen Daten zu Ihrer Person, zur Krankheits- und Schmerzsituation erhoben.

3. Studiendurchführung

Am Tag des 1. Untersuchungstermins werden wir Sie noch einmal umfassend über den Inhalt und den Zweck der Studie aufklären und bei Unklarheiten gerne Ihre Fragen beantworten. Danach möchten wir Sie bitten, mehrere Fragebögen auszufüllen. Die Fragebögen helfen uns, mehr über Ihren Umgang mit Schmerzen und Belastungen zu erfahren. Zusätzlich erhalten Sie ein Schmerztagebuch, um täglich über die gesamte Dauer unserer Studie die Schmerzsituation und Medikation einzutragen. Abschließend wird bei Ihnen ein Schwangerschaftstest durchgeführt. Die Dauer dieses Untersuchungsteils beträgt ca. 30 Minuten.

Anschließend möchten wir im Rahmen einer Schmerzschwellenuntersuchung feststellen, ab welcher Intensität Sie Reize wahrnehmen können und wann Sie sie als schmerzhaft empfinden. Wichtig ist, dass Sie hierbei den Schmerz nicht aushalten, sondern uns sofort zu erkennen geben, wann die Berührung das erste Mal schmerzhaft ist. *Der Reiz wird dann sofort beendet!* Dieser Untersuchungsteil dauert ca. 20 Minuten.

Weiterhin erfolgt die Untersuchung Ihrer Gehirnaktivität mit Hilfe eines sogenannten Magnetoenzephalographen (MEG). Das MEG ist so gebaut, dass es den Kopf mit Aussparung des Gesichts umgibt, ohne ihn zu berühren. So kann es aus nächster Nähe durch sehr empfindliche Sensoren das Magnetfeld messen, das durch Ihre Gehirnaktivität entsteht. Mit diesem Gerät sind wir in der Lage zu sehen, wie das

Gehirn auf die Berührung reagiert. Sie sitzen bequem auf dem gepolsterten Untersuchungsstuhl. Der Berührungsreiz erfolgt am Ellenbogen sowie am Zeigefinger mit Hilfe eines kleinen Plastikclips. Die Bilder werden Ihnen über einen Bildschirm gezeigt. Dieser Untersuchungsteil dauert ebenfalls ca. 40 Minuten.

Nach dem derzeitigen Wissensstand besteht durch die Untersuchungen mit Hilfe des MEG keine erhöhte Gesundheitsgefährdung! Diese Technik verwendet keine Röntgenstrahlung oder andere Strahlung und ist für Sie nicht schmerzhaft. Alle eingesetzten Methoden werden seit Jahren in klinischen Untersuchungen eingesetzt, ohne dass Personen kurz- oder langfristig zu Schaden gekommen wären.

Die Dauer der gesamten Untersuchung beträgt inklusive von Pausen für eventuelle Fragen Ihrerseits ca. 1 ½ Stunden.

Nach 4 Wochen erfolgt der 2. Untersuchungstermin. Hierbei werden zunächst die Schmerztagebücher durchgesehen und dann wird mit der Dosierung des Schmerzmittels begonnen. Im Rahmen der Behandlung nehmen Sie dann über die Dauer von 4 Wochen ein Schmerzmittel ein (4x1 Flupirtin (400mg), Katadolon®). Ausführlich werden Sie auf Risiken und mögliche Nebenwirkungen hingewiesen sowie darauf, dass Sie in dem Behandlungszeitraum jederzeit sich wegen allgemeiner Fragen oder Probleme an den Prüfarzt telefonisch wenden können.

Die Nebenwirkungen dieses Schmerzmittels sind leichter Natur, kurzfristig und klingen spontan ab. In einem geringen Prozentsatz traten Müdigkeit, Schwindelgefühl, Übelkeit, Magen-, Darmbeschwerden Juckreiz auf. Noch seltenere Nebenwirkungen Juckreiz, Schwitzen, Sehstörungen und Transaminasenanstieg. Der Zeitaufwand für Sie dauert ca. 30 Minuten.

Nach weiteren 4 Wochen Medikation erfolgt der 3. Untersuchungstermin. Zu diesem Zeitpunkt wird die medikamentöse Behandlung beendet und eine erneute Schmerzschwellenbestimmung sowie MEG - Untersuchung durchgeführt. Abschließend erhält der behandelnde Hausarzt einen Bericht über die Therapie. Der Zeitaufwand für Sie beträgt ca. 1 ½ Stunden.

Als Nachuntersuchung 3 Monate nach Therapieende erfolgt dann die 4. Untersuchung. Es werden Fragebogen vorgelegt, eine erneute Schmerzschwellen- und MEG-Untersuchung sowie eine abschließende beratende Besprechung durchgeführt.

4. Wann können Sie an der Untersuchung nicht teilnehmen?

An dem Projekt können Sie nicht teilnehmen,

1. wenn Sie unter neurologischen Erkrankungen (Morbus Alzheimer, Zustand nach Schlaganfall, Demenz, Multiple Sklerose) oder psychiatrischen Störungen leiden (z.B. Schizophrenie)
2. wenn Sie z.B. Metall im Körper haben: z.B. Implantate (Knochenschrauben),

3. wenn Sie z.B. Metall im Körper haben: z.B. Implantate (Knochenschrauben), Metallsplitter, Piercing oder Herzschrittmacher
4. wenn Sie schwanger sind. Es bestehen gesundheitlich zwar keine Bedenken, dennoch schließen wir Schwangere aus Gründen der Vergleichbarkeit mit anderen Patienten von der Untersuchung aus.
5. Die Messung findet in einem abgeschlossenen Raum statt. Wenn Sie Schwierigkeiten mit engen Räumen haben sollten, wenden Sie sich bitte vor Beginn der Untersuchung an den Versuchsleiter.

Der Versuchsleiter wird Sie noch einmal bezüglich dieser Ausschlusskriterien befragen, um sicherzugehen, dass nur Patienten teilnehmen, die die Eingangskriterien erfüllen.

5. Freiwilligkeit der Teilnahme

Wir möchten Sie ausdrücklich darauf hinweisen, daß Ihre Teilnahme an der Studie freiwillig erfolgen sollte. Sie können jederzeit Ihr Einverständnis zur Studienteilnahme ohne Angabe von Gründen widerrufen und aus der Studie ausscheiden, ohne dass Ihnen dadurch Nachteile entstehen.

6. Angaben zum Datenschutz

Bei der Studie werden u.a. Daten wie Alter, Geschlecht, Familienstand und Beschäftigungsverhältnis erhoben; diese Daten werden anonymisiert elektronisch gespeichert, die Identität Ihrer Person kann daraus nicht abgeleitet werden. Die Projektleiter sind befugt, diese Daten auf Vollständigkeit und Korrektheit durchzusehen. Die Personendaten werden vertraulich behandelt und für Dritte unzugänglich und getrennt von den Untersuchungsergebnissen aufbewahrt. Die Einwilligung der Teilnahme an der Studie beinhaltet, dass Sie mit der Weitergabe Ihrer personengebundenen Daten an diese Personen einverstanden sind.

7. Umgang mit personenbezogenen Daten – Information und Einverständniserklärung

Über den Umgang mit den personenbezogenen Informationen und Daten informiert die beiliegende Einverständniserklärung. Dort erklären Sie sich damit einverstanden, dass im Rahmen der Studie erhobene Daten/Krankheitsdaten auf Fragebögen und elektronischen Datenträgern aufgezeichnet und ohne Namensnennung anonymisiert an die zuständige Überwachungsbehörde oder Bundesoberbehörde zur Überprüfung der ordnungsgemäßen Durchführung der Studie weitergegeben werden. Auf diese

Weise kann eine Zuordnung zwischen Daten und einzelnen Probanden nicht stattfinden und ein Missbrauch ist ausgeschlossen. Alle Personen, die mit der Studie in Verbindung stehen, unterliegen der Schweigepflicht.

Außerdem müssen Sie sich damit einverstanden erklären, dass ein autorisierter und zur Verschwiegenheit verpflichteter Beauftragter der zuständigen Überwachungsbehörde oder der zuständigen Bundesbehörde in Ihre beim Prüfarzt vorhandenen personenbezogenen Daten Einsicht nimmt, soweit dies für die Überprüfung der Studie notwendig ist. Für diese Maßnahme müssen Sie den Prüfarzt von der Schweigepflicht entbinden.

7.4. Prüfplan zur Vorlage bei der Ethik-Kommission

Flupirtin und Fibromyalgie

Prüfplan zur Vorlage bei der Ethik-Kommission bei der Universität Tübingen

Flupirtin bei chronischem Schmerz: Eine offene klinische Studie bei Patientinnen mit Fibromyalgie 27.12.2003, Version 1

Studienleiter:

Prof. Dr. med. Wolfgang Larbig
Institut für Medizinische Psychologie und Verhaltensneurobiologie
Universität Tübingen
Gartenstraße 29
72074 Tübingen

Prof. Dr. Pedro Montoya
Universitat de les Illes Balears
Cra. de Valldemossa, km. 7.5
07122 Palma de Mallorca
España

Prüfarzt:

Prof. Dr. med. Wolfgang Larbig

Ansprechpartner für die Ethik-Kommission

Prof. Dr. W. Larbig
App. 74226
wolfgang.larbig@uni-tuebingen.de

Biometrie:

Prof. Dr. Pedro Montoya
Universitat de les Illes Balears
Cra. de Valldemossa, km. 7.5
07122 Palma de Mallorca
España

Finanzierung: Grundausstattung und AWD pharma – Dresden

1. Zusammenfassung	3
2. Einleitung	3
3. Studiendesign	4
3.1. Studienpopulation	5
3.1.1. Rekrutierung	5
3.1.2. Einschlusskriterien	5
3.1.3. Ausschlusskriterien	5
3.2. Studienmedikation	6
3.3. Abbruchkriterien	6
4. Datenschutz	6
5. Versicherung	6
6. Literatur	7
7. Anlagen	7
7.1. Aufklärungsbogen	7
7.2. Information und Einwilligungserklärung	7
7.3. Produktinformation	7

1. Zusammenfassung

Ziel dieser Studie ist die Effektüberprüfung von Flupirtin auf den Fibromyalgieschmerz. Darüber hinaus wird untersucht, ob Flupirtin neben den schmerzeduzierenden Effekten auch die elektromagnetische Hirnaktivität im Magnetencephalogramm (MEG) sowie die thermischen Schmerzschwellen beeinflusst. Wir erhoffen uns von der Studie auch mehr Klarheit über zentralnervöse Wirkungen des Flupirtins und damit auch über weitere der Fibromyalgie zugrunde liegende pathophysiologische Mechanismen zu erhalten. Das Design sieht eine offene klinische Untersuchung bei 15 Frauen mit chronischer Fibromyalgie entsprechend den Kriterien des American College of Rheumatology vor (Wolfe et al. 1990).

Die Untersuchung beinhaltet eine Messung der verschiedenen Schmerzparameter (Intensität, Dauer, Frequenz, Lokalisation und Qualität), des MEGs und der thermischen Schmerzschwellen, vor und am Ende der medikamentösen Therapiephase. Ab Beginn der Behandlung werden über die Dauer von insgesamt 4 Wochen maximal 4 Tbl./die Flupirtin verabreicht.

2. Einleitung

Nach den Klassifikationskriterien des American College of Rheumatology handelt es sich bei dem Krankheitsbild der Fibromyalgie um ein chronisches Schmerzleiden mit einer Prävalenz von 2-3% (Yunus 1998), wobei vorwiegend Frauen in einem Verhältnis von 6:1 davon betroffen sind. Es handelt sich um nichtentzündliche Schmerzen im Bereich der Muskeln, des Sehnenapparates, der Ligamente und periartikulären Strukturen. Die Schmerzen treten in der Regel generalisiert auf, wobei für die Diagnosestellung mindestens 11 von 18 Druckschmerzpunkten bei digitaler Palpation positiv sein sollen. Zusätzlich besteht eine allgemeine Herabsetzung der Schmerzschwellen. Die Schmerzen treten meist kombiniert mit depressiven und vegetativen Reaktionen sowie dem fatigue Syndrom auf.

Die Ätiologie der Fibromyalgie ist bisher nicht geklärt. Hinsichtlich der Entstehung dieser Erkrankung werden sowohl zentrale wie periphere Mechanismen diskutiert. Mense (2000) postuliert als pathophysiologische Basis eine Funktionsstörung des absteigenden antinozizeptiven Systems als mögliche Folge eines gestörten Serotoninstoffwechsel. Darüber hinaus wird vermutet, dass auch psychologische Faktoren, Stress, physische Traumata und Inaktivität eine Rolle spielen.

Die Therapie der Fibromyalgie ist nach wie vor sehr unbefriedigend.

Der Einsatz von Flupirtin hat sich aufgrund neuer Studienergebnisse insbesondere bei muskuloskelettalen und myofasziellen Schmerzen, die vorrangig bei der Fibromyalgie vorliegen als erfolgreich erwiesen (Müller-Schwefe 2003). Die schmerzreduzierende Wirkung von Flupirtin beruht auf einer selektiven Öffnung neuronaler Kaliumkanäle, wodurch es zu einer Membranstabilisierung afferenter Neurone, und damit zu einer Hemmung des nozizeptiven Einstroms kommt. Indirekt wird hierdurch die Aktivierung von NMDA-Rezeptoren gehemmt. Gleichzeitig wird die schmerzassoziierte muskuläre Verspannung reduziert. Diese generelle Verminderung neuronaler Erregbarkeit wirkt somit Chronifizierungsprozessen entgegen, da die erregungsbedingten neuroplastischen spinalen und thalamischen Veränderungen mittels Flupirtin gedämpft werden.

3. Studiendesign

Bei der geplanten Studie handelt es sich um eine offene klinische Untersuchung mit einer Gruppe von Frauen mit chronischer Fibromyalgie im Alter zwischen 30 –65 Jahren.

Bei der vorliegenden Untersuchung handelt es sich weder um die Frage einer Neuzulassung von Flupirtin, noch um eine Studie im Rahmen der Phase 2 – 4 Überprüfung, noch um eine Indikationserweiterung dieser Substanz, da diese bereits seit Jahren zugelassen ist und u.a. auch bei Fibromyalgiepatienten im Einsatz ist.

Für jede Patientin gibt es vier Untersuchungstermine. Nach der Unterzeichnung der Einverständniserklärung erfolgt die Anamnese durch den Prüfarzt zur Überprüfung der medizinischen Voraussetzungen (inkl. Kontraindikationen) für die Teilnahme sowie die neurologisch-interne Untersuchung inklusive der Lokalisation der Tenderpoints sowie der Aufklärung über Nebenwirkungen und ein Schwangerschaftstest. Am Schluß erhalten die Patientinnen das Schmerztagebuch sowie schmerzspezifische Fragebögen (WHYMPI, FIQ, FSS, KFB). Die Schmerztagebücher sind über die Dauer von 4 Wochen täglich auszufüllen. Der gesamte Zeitaufwand beträgt ca. 1 ½ Stunden.

Am Ende der Baseline nach 4 Wochen beginnt dann die Therapiephase. Der Prüfarzt bzw. der zuständige behandelnde Hausarzt wird die Dosierung von maximal 400 mg Flupirtin pro Tag (4x1 Tbl/d) vornehmen, nach vorherigem Ausschluß entsprechender Kontraindikationen. Während der Therapiezeit steht der Prüfarzt bzw. Hausarzt telefonisch ständig für eventuelle Beratungen zur Verfügung. Danach wird die psychophysiologische Untersuchung durchgeführt, die aus einer MEG-Ableitung sowie aus einer Schmerzschwellenbestimmung mit einem thermischen Stimulator besteht. Während der MEG-Ableitung werden die Patientinnen mit einem nicht schmerzhaften pneumatischen Reiz am Tenderpoint und einem nicht schmerzhaften Kontrollpunkt stimuliert.

Nach Therapieende wird eine zweite psychophysiologische Untersuchung durchgeführt. Zu diesem Zeitpunkt wird auch die medikamentöse Behandlung beendet und eine erneute Schmerzschwellenbestimmung sowie MEG - Untersuchung durchgeführt, die identisch wie bei der 1. Untersuchung zu Beginn abläuft. Abschließend erhält der behandelnde Hausarzt einen Bericht über die Therapie. Der Zeitaufwand für diese Untersuchung beträgt ca. 1 ½ Stunden.

Als Nachuntersuchung 3 Monate nach Therapieende werden Fragebogen vorgelegt sowie die letzte psychophysiologische Untersuchung mit erneuter Schmerzschwellen- und MEG-Untersuchung. Weiterhin wird eine abschließende beratende Besprechung durchgeführt. Insgesamt wird die gesamte Studie 6 Monate dauern.

3.1. Studienpopulation

3.1.1. Rekrutierung

Die Rekrutierung erfolgt durch Mithilfe von niedergelassenen Schmerztherapeuten sowie ärztlichen Kollegen der Universitätsklinik Tübingen (Rheuma- und Fibromyalgieambulanz).

3.1.2. Einschlusskriterien

Es werden 15 Frauen mit chronischer Fibromyalgie im Alter zwischen 30 – 65 Jahre rekrutiert. Die Krankheitsdauer sollte mindestens 6 Monate betragen.

3.1.3. Ausschlusskriterien

Die Ausschlusskriterien richten sich nach den Gegenanzeigen und Anwendungsbeschränkungen für Flupirtin (Rote Liste, 2003). Von der Teilnahme an der Untersuchung werden Personen ausgeschlossen 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.

Weiterhin werden schwangere und stillende Patientinnen nicht in die Studie einbezogen. Um den Eintritt einer möglichen Schwangerschaft zu verhüten wird eine ärztliche Beratung zur Konzeptionsverhütung durchgeführt.

Ebenso werden Patientinnen ausgeschlossen, die Metall im Körper haben: z.B. Implantate (Knochenschrauben), Metallsplinter, Piercing oder Herzschrittmacher. Darüber hinaus werden Patientinnen nicht untersucht, die an einer Claustrophobie leiden, die möglicherweise während der MEG-Untersuchung auftreten könnte.

3.2. Studienmedikation

Die Patientinnen erhalten in der 4-wöchigen Therapiephase unter laufender ärztlicher Aufsicht in aufsteigender Dosierung in der 1. Woche bis zu maximal 4x1 Tbl/die des zugelassenen Medikaments Flupirtin (Katadolon - 400mg). Die entsprechende Fachinformation von Januar 2002 liegt bei. Die Präparate werden beim Prüf- bzw. Hausarzt aufbewahrt und von diesem an die Patientinnen ausgegeben.

Die Nebenwirkungen dieses Schmerzmittels sind leichter Natur, kurzfristig und klingen spontan ab. In einem geringen Prozentsatz traten Müdigkeit, Schwindelgefühl, Übelkeit, Magen-, Darmbeschwerden Juckreiz auf. Noch seltenere Nebenwirkungen Juckreiz, Schwitzen, Sehstörungen und Transaminasenanstieg. Mögliche Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit werden dadurch kontrolliert, dass bei auftretender Schläfrigkeit oder Schwindelzuständen von einer aktiven Teilnahme am Straßenverkehr abgeraten wird.

Für den unwahrscheinlichen Fall schwerwiegender unerwünschter Nebenwirkungen wird der Prüf- bzw. Hausarzt während der gesamten Studie vom Patienten erreichbar sein.

3.3. Abbruchkriterien

Die vorzeitige Beendigung der Teilnahme ist für jede Patientin jederzeit und ohne Angabe von Gründen möglich. Wenn der Abbruch wegen unerwünschter Nebenwirkungen erfolgt, wird eine entsprechende Mitteilung an den Prüfarzt und die Ethikkommission erfolgen.

4. Datenschutz

Für jede Patientin wird vom Prüfarzt ein anonymisierter Erhebungsbogen angelegt (Anlage). Die Quelldaten werden beim Prüfarzt in einem getrennten Ordner aufbewahrt.

Die Daten werden 10 Jahre gespeichert und im Anschluss gemäß den Vorschriften vernichtet.

Eine Weitergabe von personen-bezogenen Daten ist nicht vorgesehen.

5. Versicherung

Eine Patientenversicherung wird von der Firma AWD übernommen.

6. Literatur

- Mense S. Neurobiological concepts of fibromyalgia – the possible role of the descending spinal tract. *Scand. J. Rheumatol.* 2000; 29: 24-9.
- Müller-Schwefe G. Flupirtin bei muskuloskelettalen Schmerzen. *Fortschritte der Medizin* 2003;121: 3-10.
- Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, Bennett RM, Bombardier C, Goldenberg DL, Tugwell P, Campbell SM, Abeles M, Clark P, Farn AG, Farber SJ, Flechtner JJ, Franklin CM, Gatter RA, Hamaty D, Lessard J, Lichtbroun AS, Masi AT, McCain GA, Reynolds WJ, Romano TJ, Russell IJ, Sheon RP. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia: Report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthritis Rheum* 1990; 33:160-172.
- Yunus MB. Genetic factors in fibromyalgia syndrome. *Z. Rheumatol.* 1998; 57: 61-62.

7. Anlagen

7.1. Aufklärungsbogen

7.2. Information und Einwilligungserklärung

7.3. Produktinformation

7.5. Fragebögen

ADS-K

Code: _____ Datum: _____

Bitte kreuzen Sie bei den folgenden Aussagen die Antwort an, die Ihrem Befinden während der letzten Woche am besten entspricht/entsprochen hat.

Antworten: 0 selten oder überhaupt nicht (weniger als 1 Tag)
 1 manchmal (1 bis 2 Tage lang)
 2 öfters (3 bis 4 Tage lang)
 3 meistens, die ganze Zeit (5 bis 7 Tage lang)

Während der letzten Woche ...	selten 0	manchmal 1	öfters 2	meistens 3
1. haben mich Dinge beunruhigt, die mir sonst nichts ausmachen				
2. konnte ich meine trübsinnige Laune nicht loswerden, obwohl mich meine Freunde/Familie versuchten, aufzumuntern				
3. hatte ich Mühe, mich zu konzentrieren				
4. war ich deprimiert/niedergeschlagen				
5. war alles anstrengend für mich				
6. dachte ich, mein Leben ist ein einziger Fehlschlag				
7. hatte ich Angst				
8. habe ich schlecht geschlafen				
9. war ich fröhlich gestimmt				
10. habe ich weniger als sonst geredet				
11. fühlte ich mich einsam				
12. habe ich das Leben genossen				
13. war ich traurig				
14. hatte ich das Gefühl, dass mich die Leute nicht leiden können				
15. konnte ich mich zu nichts aufraffen				

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)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
19. Karten austeilen (die ausgegebene Karte)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
20. Einfädeln (Führungshand mit Faden)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
21. Mit welchem Fuß treten Sie (z.B. Fußball)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
22. Wenn Sie nur ein Auge benutzen, welches bevorzugen Sie?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>



EBERHARD-KARLS-UNIVERSITÄT
TÜBINGEN

INSTITUT FÜR MEDIZINISCHE PSYCHOLOGIE UND VERHALTENSNEUROBIOLOGIE
Gartenstraße 29, D-72074 Tübingen
Leitung: Prof. Dr. Niels Birbaumer

Code-Nr.:	
Datum:	

**Fragebogen zur Erfassung
schmerzbezogener Selbstinstruktionen (FSS)**

Wir führen ständig ein inneres Zwiegespräch mit uns selbst. Z. B. ... wir ermuntern uns, bestimmte Dinge zu tun; wir tadeln uns, wenn wir einen Fehler gemacht haben; oder wir loben uns für gute Leistungen.

Auch wenn wir Schmerzen haben, gehen uns bestimmte Gedanken durch den Kopf – andere, als wenn es uns gut geht. Im folgenden finden Sie typische Gedanken von Menschen, die Schmerzen haben. Bitte lesen Sie jede der folgenden Feststellungen durch und geben Sie an, wie häufig Ihnen dieser Gedanke durch den Kopf geht, wenn Sie Schmerzen haben. Machen Sie bitte ein Kreuz in das zutreffende Feld der nachstehenden Skala, die von 0 (fast nie) bis 5 (fast immer) geht.

	Das denke ich...					
	fast nie					fast immer
1. Wenn ich ruhig bleibe und mich entspanne, geht es mir besser.	0	1	2	3	4	5
2. Diese Schmerzen halte ich nicht mehr aus.	0	1	2	3	4	5
3. Ich kann gegen meine Schmerzen selbst etwas tun.	0	1	2	3	4	5
4. Egal was ich auch tue, ich kann doch nichts ändern an meinen Schmerzen.	0	1	2	3	4	5
5. Ich muß mich jetzt entspannen.	0	1	2	3	4	5
6. Ich werde schon damit fertig.	0	1	2	3	4	5
7. Ich muss schnell ein Schmerzmittel nehmen.	0	1	2	3	4	5
8. Es wird bald wieder besser werden.	0	1	2	3	4	5
9. Das hört ja nie mehr auf.	0	1	2	3	4	5
10. Ich bin ein hoffnungsloser Fall.	0	1	2	3	4	5
11. Es gibt noch schlimmere Dinge als meine Schmerzen.	0	1	2	3	4	5
12. Ich schaffe das schon.	0	1	2	3	4	5
13. Wann wird es wieder schlimmer?	0	1	2	3	4	5
14. Die Schmerzen machen mich fertig.	0	1	2	3	4	5
15. Ich kann nicht mehr.	0	1	2	3	4	5
16. Diese Schmerzen machen mich noch verrückt.	0	1	2	3	4	5
17. Ablenkung hilft am besten.	0	1	2	3	4	5
18. Ich kann mir selbst helfen.	0	1	2	3	4	5



**EBERHARD-KARLS-UNIVERSITÄT
TÜBINGEN**

INSTITUT FÜR MEDIZINISCHE PSYCHOLOGIE UND VERHALTENSNEUROBIOLOGIE

Gartenstraße 29, D-72074 Tübingen

Leitung: Prof. Dr. Niels Birbaumer

Code-Nr.:	
Datum:	

Kurzer Fragebogen zu Belastungen (KFB)

Im folgenden finden Sie einige ergänzende Fragen zu Ihrer derzeitigen Lebenssituation. Bitte kreuzen Sie an, inwieweit die jeweilige Feststellung auf Sie zutrifft. Falls sie genau zutrifft, kreuzen Sie bitte die 5 an, falls sie überhaupt nicht zutrifft, kreuzen Sie bitte die 0 an; und falls Ihre Antwort dazwischen liegt, kreuzen Sie die 1,2,3, oder 4 an, je nachdem, wie sehr Sie der Feststellung zustimmen.

	trifft gar nicht zu					trifft ganz genau zu
	0	1	2	3	4	5
1. Ich habe viele Freunde.	0	1	2	3	4	5
2. Ich fühle mich ständig unter Druck bei meiner Arbeit.	0	1	2	3	4	5
3. Ich bin mit meinem Familienleben sehr zufrieden.	0	1	2	3	4	5
4. Ich bin mit meiner Partnerschaft (meinem Verhältnis zur Bezugsperson) sehr zufrieden.	0	1	2	3	4	5
5. Meine Arbeit ist belastend.	0	1	2	3	4	5
6. Ich lasse mich leicht von kleinen Problemen überwältigen.	0	1	2	3	4	5
7. Ich bin mit meinen sozialen Kontakten zufrieden.	0	1	2	3	4	5
8. Ich fühle mich oft unter Druck.	0	1	2	3	4	5
9. Ich habe oft Streit mit meinem Partner (meiner Bezugsperson).	0	1	2	3	4	5
10. Ich fühle mich oft einsam.	0	1	2	3	4	5
11. Es fällt mir schwer, mit Stress umzugehen.	0	1	2	3	4	5
12. In meiner Familie gibt es viele Auseinandersetzungen.	0	1	2	3	4	5
13. Ich verstehe mich gut mit meinem Partner.	0	1	2	3	4	5
14. Ich habe viele soziale Kontakte.	0	1	2	3	4	5
15. Es fällt mir schwer, Probleme im Alltag zu bewältigen.	0	1	2	3	4	5
16. Meine Partnerschaft (Beziehung zur wichtigsten Bezugsperson) ist glücklich.	0	1	2	3	4	5

Menschen, die Schmerzen empfinden, entwickeln verschiedene Vorgehensweisen, um auf diesen Schmerz zu reagieren. Wir wüßten gerne, was Sie tun und denken, wenn Sie Schmerzen haben. Bitte benutzen Sie die numerische Skala, um anzugeben, wie häufig Sie den unten aufgeführten Gedanken oder Tätigkeiten nachgehen. Kreuzen Sie bitte für jeden Punkt eine Zahl von 0 (NIE) bis 5 (IMMER) an.

		Nie					Immer
(PASSD1)	1. Ich glaube, wenn mein Schmerz zu stark wird, wird er nie wieder abnehmen.	0	1	2	3	4	5
(PASSD2)	2. Ich bin nicht beunruhigt, wenn ich Schmerzen habe.	0	1	2	3	4	5
(PASSD3)	3. Wenn ich Schmerzen habe, versuche ich mich so wenig wie möglich zu bewegen.	0	1	2	3	4	5
(PASSD4)	4. Ich beginne zu Schwitzen, wenn ich Schmerzen habe.	0	1	2	3	4	5
(PASSD5)	5. Wenn ich Schmerzen verspüre, befürchte ich, dass etwas Schlimmes geschehen wird.	0	1	2	3	4	5
(PASSD6)	6. Meine Gedanken sind beunruhigend und angespannt, sobald Schmerzen auftreten.	0		2	3	4	5
(PASSD7)	7. Wenn ich starke Schmerzen verspüre, gehe ich sofort ins Bett.	0		2	3	4	5
(PASSD8)	8. Auch wenn ich Schmerzen habe, weiß ich, dass es mir gut geht.	0		2	3	4	5
(PASSD9)	9. Mein Körper wird schwach, wenn ich Schmerzen verspüre.	0		2	3	4	5
(PASSD10)	10. Ich fühle mich orientierungslos und verwirrt, wenn ich Schmerzen habe.	0		2	3	4	5
(PASSD11)	11. Wenn der Schmerz schlimm wird, rufe ich meinen Arzt oder gehe in die Notaufnahme des Krankenhauses.	0		2	3	4	5
(PASSD12)	12. Ich beginne zu zittern, wenn ich etwas tue, das die Schmerzen verstärkt.	0		2	3	4	5
(PASSD13)	13. Wenn ich Schmerzen verspüre, habe ich Angst zu sterben.	0		2	3	4	5
(PASSD14)	14. Ich kann nicht klar denken, wenn ich Schmerzen habe.	0		2	3	4	5
(PASSD15)	15. Ich beende jede Aktivität sobald ich spüre, dass der Schmerz anfängt.	0		2	3	4	5
(PASSD16)	16. Auch wenn ich etwas tue, das Schmerzen verursacht, weiß ich, dass die Schmerzen später nachlassen.	0		2	3	4	5
(PASSD17)	17. Schmerz scheint mein Herz zum Klopfen oder Rasen zu bringen.	0		2	3	4	5
(PASSD18)	18. Ich glaube, ich habe ein ernst zu nehmendes medizinisches Problem, das mein Arzt nicht entdeckt hat.	0		2	3	4	5

		Nie			Immer	
(PASSD1)	19. Sobald Schmerzen auftreten, nehme ich Medikamente, um diese zu verringern.	0	2	3	4	5
(PASSD1)	20. Ich verspüre einen Druck oder Beklemmung in der Brust, wenn ich Schmerzen habe.	0	2	3	4	5
(PASSD1)	21. Wenn ich Schmerzen habe, glaube ich, dass ich ernsthaft krank sein könnte.	0	2	3	4	5
(PASSD1)	22. Während schmerzhafter Zeiten ist es schwierig für mich, an etwas anderes als die Schmerzen zu denken.	0	2	3	4	5
(PASSD1)	23. Ich vermeide wichtige Aktivitäten, wenn ich Schmerzen habe.	0	2	3	4	5
(PASSD1)	24. Wenn ich Schmerzen spüre, fühle ich mich schwindelig oder matt.	0	2	3	4	5
(PASSD1)	25. Schmerzen zu haben ist schrecklich.	0	2	3	4	5
(PASSD26)	26. Wenn ich Schmerzen habe, denke ich dauernd über den Schmerz nach.	0	2	3	4	5
(PASSD27)	27. Ich nehme Medikamente, wenn ich weiß, dass ich etwas tun muss, was normalerweise die Schmerzen verstärkt.	0	2	3	4	5
(PASSD28)	28. Ich habe Schwierigkeit, Luft zu holen, wenn ich Schmerzen habe.	0	2	3	4	5
(PASSD29)	29. Ich fürchte mich davor, Schmerzen zu verspüren.	0	2	3	4	5
(PASSD30)	30. Ich werde von unerwünschten Gedanken belästigt, wenn ich Schmerzen habe.	0	2	3	4	5
(PASSD31)	31. Wenn die Möglichkeit besteht, etwas zu tun, was mir Spaß macht, tue ich es, auch wenn es Schmerzen auslöst.	0	2	3	4	5
(PASSD32)	32. Schmerz bereitet mir Übelkeit.	0	2	3	4	5
(PASSD33)	33. Wenn der Schmerz stärker wird, glaube ich, dass ich gelähmt oder stärker beeinträchtigt werden könnte.	0	2	3	4	5
(PASSD34)	34. Ich finde es schwer, mich zu konzentrieren, wenn ich Schmerzen habe.	0	2	3	4	5
(PASSD35)	35. In Zeiten heftiger Schmerzen suche ich eine Bestätigung, dass ich gesundheitlich in Ordnung bin.	0	2	3	4	5
(PASSD36)	36. Ich finde es schwierig, den Körper nach einer Schmerzperiode wieder zu beruhigen.	0	2	3	4	5
(PASSD37)	37. Ich bin besorgt, wenn ich Schmerzen habe.	0	2	3	4	5
(PASSD38)	38. Mein Magen drückt, wenn ich Schmerz verspüre.	0	2	3	4	5
(PASSD39)	39. Ich versuche Aktivitäten, die Schmerz hervorrufen, zu vermeiden.	0	2	3	4	5
(PASSD40)	40. Ich kann ziemlich klar denken, auch wenn ich starke Schmerzen habe.	0	2	3	4	5



Code-Nr.:	
Datum:	

Fragebogen zu schmerzbezogener Vigilanz und Aufmerksamkeit

	nie			immer		
	0	1	2	3	4	5
1. Ich bin sehr schmerzempfindlich.	0	1	2	3	4	5
2. Ich nehme plötzliche oder vorübergehende Veränderungen von Schmerzen bewußt wahr.	0	1	2	3	4	5
3. Unterschiede in der Stärke der Schmerzen bemerke ich sofort.	0	1	2	3	4	5
4. Die Wirkung von Medikamenten auf Schmerzen fällt mir sofort auf.	0	1	2	3	4	5
5. Veränderungen von Ort oder Stärke der Schmerzen fallen mir schnell auf.	0	1	2	3	4	5
6. Ich konzentriere mich vollkommen auf schmerzhafte Empfindungen.	0	1	2	3	4	5
7. Mir fallen Schmerzen auch dann auf, wenn ich mit anderen Dingen beschäftigt bin.	0	1	2	3	4	5
8. Mir fällt es leicht, Schmerzen zu ignorieren.	0	1	2	3	4	5
9. Wenn Schmerzen beginnen oder stärker werden, fällt mir das sofort auf.	0	1	2	3	4	5
10. Wenn ich etwas mache, was die Schmerzen verstärkt, dann achte ich als erstes darauf, wie sehr die Schmerzen zugenommen haben.	0	1	2	3	4	5
11. Mir fällt sofort auf, wenn sich die Schmerzen verringern.	0	1	2	3	4	5
12. Mir scheinen Schmerzen leichter aufzufallen als anderen.	0	1	2	3	4	5
13. Ich achte sehr auf Schmerzen.	0	1	2	3	4	5
14. Ich achte genauestens auf die Stärke von Schmerzen.	0	1	2	3	4	5
15. Schmerzen beschäftigen mich überaus stark.	0	1	2	3	4	5
16. Ich beschäftige mich nicht mit Schmerzen.	0	1	2	3	4	5

Danksagung

Abschließend möchte ich allen danken, die an der Entstehung dieser Arbeit hilfreich mitwirkten:

Ich danke

Herrn **PD Dr. Christoph Braun**, der mir bei Problemen jeglicher Art als Doktorvater hilfreich zur Seite stand.

Herrn **Prof. Dr. Wolfgang Larbig** für die Planung und Betreuung der Studie als Studienarzt.

Herrn **Dr. Pedro Montoya** für die Unterstützung bei der Durchführung der Studie.

Frau **Barbara Wasserka** für die Hilfe beim Quantitatory Sensory Testing und der Dolorimetrie.

Meiner Freundin und Kommilitonin Frau cand. med. **Sonia Lamothe**, die mit mir gemeinsam die Studie betreut hat.

Meinem Bruder Herrn **Jürgen Buck** für die hilfreiche Gestaltung des Layouts.

Den Ärztinnen und Ärzten der Rheumaambulanz der Poliklinik Tübingen für die Voruntersuchung der Patientinnen.

Den Patientinnen, die an der Studie teilgenommen haben. Ohne sie wäre diese Studie nicht möglich gewesen.

Den Frauen der Kontrollgruppe, für Ihr Engagement und ihre bereitwillige Teilnahme an den Untersuchungen.

KATRIN BUCK

PERSÖNLICHE ANGABEN

GEBURTSDATUM

21.01.1981

GEBURTSORT

Biberach a. d. Riss

SCHULBILDUNG

AUG.1986 - JULI 1990:

Grundschule in Bad Schussenried

AUG.1990 - JULI 1997:

Mittlere Reife am Progymnasium
Bad Schussenried

AUG.1997 - JULI 2000:

Allgemeine Hochschulreife am
Gymnasium Aulendorf

STUDIUM

APRIL 2001

Beginn des Studiums der Humanmedizin an
der Eberhard – Karls Universität in Tübingen

APRIL 2001 – MÄRZ 2003

Vorklinische Semester

MÄRZ 2003

Physikum

APRIL 2003 – FEB. 2006

Klinische Semester

FEB. 2006 – JANUAR 2007

Praktisches Jahr

11.05.2007

2. Staatsexamen der Humanmedizin