

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Klinik und Poliklinik für Psychosomatik und Psychotherapie
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Gereon Heuft

Voxelbasierte Morphometrie bei Patienten mit Fibromyalgie-Syndrom

INAUGURAL - DISSERTATION

zur

Erlangung des doctor medicinae

der Medizinischen Fakultät

der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von Hilgart, Sebastian

aus Bottrop

2009

Gedruckt mit Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der
Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. W. Schmitz

1. Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. med. Gereon Heuft

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Dr. med. B. Pfeleiderer

Tag der mündlichen Prüfung: 22.05.2009

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Klinik und Poliklinik für Psychosomatik
- Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Gereon Heuft -
Referent: Univ.-Prof. Dr. med. Gereon Heuft
Koreferent: Prof. Dr. Dr.med. B. Pfliderer

Zusammenfassung

Voxelbasierte Morphometrie bei Patienten mit Fibromyalgie-Syndrom

Sebastian Hilgart

Einleitung und Fragestellung: Das Fibromyalgie-Syndrom ist eine Störung, die durch ausgedehnte chronische muskuloskeletale Schmerzzustände und weitere Symptome wie Schlafstörungen, Müdigkeit und Steifheit charakterisiert ist. Sowohl die Ätiologie als auch die Pathogenese sind bisher weitgehend unklar. Die therapeutischen Möglichkeiten sind für die betroffenen Patienten und die behandelnden Ärzte bisher nicht zufrieden stellend. Bei anderen chronischen Schmerzstörungen wie chronische Spannungskopfschmerzen fanden sich strukturelle Veränderungen der grauen Substanz in Bereichen des Gehirns, die mit der Verarbeitung von Schmerzen in enger Verbindung stehen. Die Fragestellung der vorliegenden Arbeit ist, ob es bei dem Fibromyalgie-Syndrom ebenfalls strukturelle Veränderungen des Volumens an grauer Substanz in Bereichen des neuronalen schmerzverarbeitenden Systems gibt und ob diese Veränderungen als Folge oder Ursache des chronischen Schmerzsyndroms anzusehen sind.

Material und Methoden: 14 weibliche Fibromyalgie-Patientinnen und 14 gesunde schmerzfreie Kontrollpatientinnen wurden einer Magnetresonanztomographie (MRT) des Schädels unterzogen. Die Bilddaten der beiden Gruppen wurden anschließend mit voxelbasierter Morphometrie (VBM) auf Unterschiede des Volumens an grauer Substanz analysiert. Die Ergebnisse wurden weiterhin auf Korrelationen mit klinischen Daten wie Dauer der Schmerzen, Medikamenteneinnahme und funktionale Einschränkungen geprüft.

Ergebnisse: Es fanden sich signifikante Unterschiede bei Fibromyalgie-Patientinnen im Bereich des rechten inferioren frontalen Kortexes, des rechten anterioren cingulären Kortexes (ACC) und der linken Amygdala. Eine positive Korrelation zwischen Medikamenteneinnahme und Volumen im Bereich des ACC konnte gezeigt werden.

Diskussion: Die Ergebnisse deuten auf strukturelle Veränderungen im Schmerzsystem bei Patienten mit Fibromyalgie hin und können mögliche Prädispositionen für die Entwicklung chronischer Schmerzen darstellen.

Tag der mündlichen Prüfung: 22.05.2009

In Liebe

Maike

gewidmet

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
2. Grundlagen	3
2.1 Das Fibromyalgie-Syndrom	3
2.1.1 Allgemeines	3
2.1.1.1 Symptomatik	3
2.1.1.2 Epidemiologie und Inanspruchnahme von Gesundheitsdiensten	8
2.1.1.3 Komorbide Symptome und Komorbiditäten als Diagnosen	8
2.1.1.4 Somatische Erkrankungen und Fibromyalgie	11
2.1.1.5 Persönlichkeitseigenschaften von Fibromyalgie-Patienten	11
2.1.1.6 Sozialmedizinische Aspekte	12
2.1.2 Ätiologie und Pathogenese	13
2.1.2.1 Allgemeines	13
2.1.2.2 Ätiologie der Fibromyalgie	14
2.1.2.3 Pathogenese der Fibromyalgie	16
2.1.2.4 Myopathologie, Endokrinologie, Stress und Psyche	16
2.1.2.5 Neurobiologische Befunde	22
2.2 Zentrale Schmerzverarbeitung	28
2.2.1 Allgemeines	28
2.2.2 Schmerz nach peripherem nozizeptiven Input	30
2.2.3 Schmerz ohne nozizeptiven Input	34
2.2.4 Schmerzverarbeitung bei chronischen Schmerzpatienten	35
2.2.5 Zentrale Schmerzverarbeitung bei Fibromyalgie	35
2.3 Strukturelle Bildgebung	41
2.3.1 Allgemeines	41
2.3.2 Magnetresonanztomographie (MRT)	41
2.3.3 Voxelbasierte Morphometrie (VBM)	42
3. Hypothesen	45
4. Material und Methoden	46
4.1 Übersicht	46
4.2 Patienten	47

4.3 Psychometrische Messungen	47
4.4 Experimentelles Protokoll und Bildgebungsprotokoll	48
4.5 Datenanalysen	48
4.5.1 Analyse der psychometrischen Daten	48
4.5.2 Protokoll der voxelbasierten Morphometrie (VBM)	48
4.5.3 Weitere Analyse der segmentierten Bilddaten	49
4.5.4 Korrelation mit klinischen Faktoren	50
5. Ergebnisse	51
5.1 Charakterisierung der Versuchspersonen	51
5.2 Unterschiede hinsichtlich des Volumens an grauer Substanz zwischen Fibromyalgie-Patienten und gesunden Kontrollpersonen	54
5.3 Untersuchung der Korrelation zwischen der Dauer des Schmerzes, der funktionalen Einschränkung und der Einnahme von Schmerzmedikamenten und dem Volumen an grauer Substanz bei Fibromyalgie-Patienten	56
6. Diskussion	57
6.1 Allgemeines	57
6.2 Cingulo-frontaler Kortex	58
6.3 Amygdala	62
6.4 Strukturelle Veränderung als Bedingung oder Konsequenz von chronischen Schmerzen bei Fibromyalgie?	66
6.5 Korrelation mit klinischen Faktoren	67
6.6 Limitationen der Studie	69
6.7 Offene Forschungsfragen und Forschungsansätze	70
6.8 Implikationen für therapeutische Ansätze	71
6.9 Zusammenfassung der Diskussion	71
7. Zusammenfassung	71
8. Literaturverzeichnis	73
9. Anhang: In der Studie benutzte Fragebogen-Instrumente	104
10. Danksagung	110
11. Lebenslauf	111

*W*ir streben mehr danach, Schmerz zu vermeiden als Freude zu gewinnen.

(Sigmund Freud)

1. Einleitung

Die Fibromyalgie ist ein Syndrom im Sinne eines Symptomkomplexes, das vor allem durch ausgedehnte chronische muskuloskeletale Schmerzzustände und weitere Symptome wie Schlafstörungen, Müdigkeit und Steifheit charakterisiert ist (Wolfe et al. 1990). Die Fibromyalgie findet sich bei Erwachsenen sowie auch bei Kindern und Jugendlichen (Gedalia et al. 2000).

Die Ätiologie und Pathogenese sind bisher weitestgehend unklar. Darüber hinaus bleibt es weiterhin einerseits eine offene Frage, ob der Fibromyalgie der Status einer distinkten klinischen Entität im Sinne eines gegenüber anderen Störungen bzw. Erkrankungen abgrenzbaren Krankheitsbildes zukommt (valides Krankheitsbild?) (Cohen 1999; Henriksson 1999; Harris und Clauw 2006) und andererseits, ob Fibromyalgie statt einer einzelnen klinischen Entität vielleicht eher der Oberbegriff für klinisch unterscheidbare Untergruppen ist (Müller et al. 2007).

Die therapeutische Effektivität in der Behandlung der Fibromyalgie ist insgesamt betrachtet noch nicht zufrieden stellend (Rooks 2007; Goldenberg et al. 2004) und die therapeutischen Empfehlungen basieren auf mäßigen Evidenzgraden (Carville et al. 2007).

Für Egle et al. (2007) gehört die Diagnostik, Behandlung und gutachterliche Einschätzung von Fibromyalgie zu den zentralen Aufgaben der psychosomatischen Medizin.

Die momentane Studienlage weist in die Richtung, dass es sich bei Fibromyalgie um eine Störung der zentralen Schmerzverarbeitung handelt (Abeles et al. 2007). Die vorliegende Studie konzentriert sich auf das Endorgan der Schmerzverarbeitung: das Gehirn.

In bisherigen Untersuchungen findet sich eine erhöhte Sensitivität für Schmerzen (Granges und Littlejohn 1993; Petzke et al. 2003). Dies führte zu der Vermutung, dass

veränderte zentrale Schmerzverarbeitungsprozesse aufgrund einer ausgeprägten zentralen Schmerzsensitivität (zentrale Hyperexzitabilität, zentrale Sensibilisierung) eine bedeutende Rolle in der Pathogenese der Fibromyalgie spielen könnten (Desmeules et al. 2003).

Zudem gibt es Hinweise darauf, dass die Zunahme kortikaler und subkortikaler Schmerzverarbeitung in Verbindung mit einer veränderten lokalen Gehirnmorphologie steht (Schmidt-Wilcke et al. 2007).

Auch bei anderen chronischen Schmerzstörungen konnten mittels bildgebender und bildverarbeitender Verfahren Veränderungen der für die Schmerzverarbeitung wichtiger Bereiche nachgewiesen werden. So berichten Schmidt-Wilcke et al. (2005) über Veränderungen des Volumens an grauer Substanz bei Patienten mit chronischem Spannungskopfschmerz (engl. chronic tension type headache, CTTH).

Es ergeben sich aus dem bisher Gesagten für die vorliegende Arbeit *zwei Hauptkenntnisinteressen*, zu deren Klärung die Studie durchgeführt wurde:

1. Es soll untersucht werden, ob sich bei Fibromyalgie-Patienten im Gegensatz zu gesunden Kontrollpersonen Veränderungen der Morphologie der grauen Substanz von schmerzverarbeitenden Bereichen des Gehirns finden lassen.
2. Darüber hinaus soll geklärt werden, ob die morphologischen Veränderungen eine Konsequenz oder eine Bedingung für die Chronifizierung der Schmerzen bei Fibromyalgie-Patienten sind.

Die vorliegende Studie arbeitet mit einer neurowissenschaftlichen Methode, der voxelbasierten Morphometrie (VBM) (Ashburner und Friston 2000), die eine Messung und den Vergleich des Volumens von Gehirnstrukturen von Personen mit einem bestimmten Merkmal (hier die Störung Fibromyalgie) und gesunden Kontrollpersonen ermöglicht.

Nach Darstellung der bisherigen wissenschaftlichen Erkenntnisse hinsichtlich des Fibromyalgie-Syndroms sowie der in dieser Studie benutzten Methode werden die Ergebnisse vorgestellt und anschließend diskutiert.

2. Grundlagen

2.1 Das Fibromyalgie-Syndrom

2.1.1 Allgemeines

2.1.1.1 Symptomatik

Fibromyalgie zählt zu den chronischen Schmerzsyndromen. Definiert wird Fibromyalgie bzw. das Fibromyalgie-Syndrom (FMS) als eine Erkrankung, die sich durch muskuloskeletalen Schmerz in verschiedenen Körperregionen und Empfindlichkeit an mehreren so genannten „tender points“ auszeichnet (Wolfe et al. 1990). Bei den tender points (siehe Abbildung 2.1) handelt es sich um Punkte am menschlichen Körper, die bei Palpation mit einem Palpationsdruck von 4 kg/cm^2 von Gesunden nicht, von Fibromyalgie-Patienten jedoch als schmerzhaft empfunden werden (Wolfe et al. 1990). Tender points finden sich beispielsweise dort bilateral am Okziput, wo subokzipital Muskeln inserieren (Wolfe et al. 1990). Insgesamt werden von dem American College of Rheumatology 9 bilateral vorkommende diagnoserelevante tender points beschrieben (Okziput, C5-C7, oberer Trapezius, Supraspinatus, 2. Rippe, Epicondylus lateralis, Crista iliaca, Trochanter, Knie) (Wolfe et al. 1990).

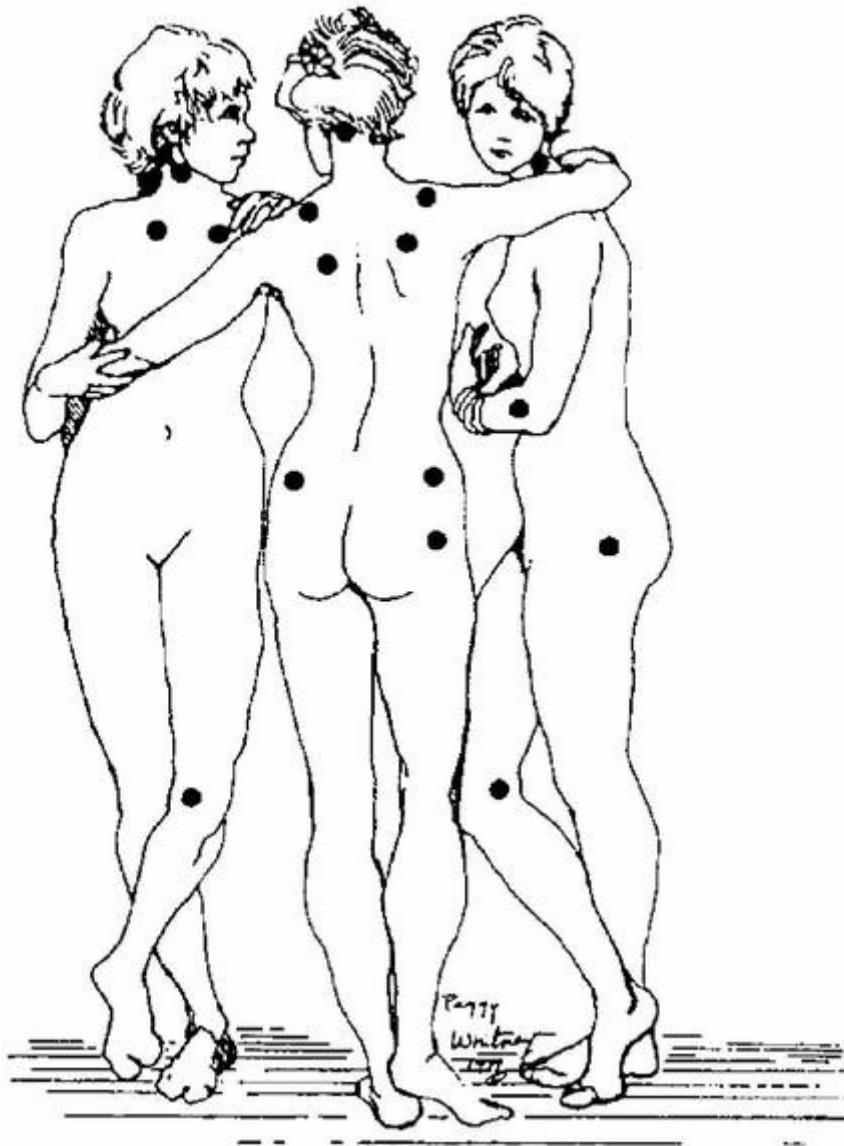


Abbildung 2.1: Die Lokalisation der „tender points“. Modifiziert nach Jean-Baptiste Regnault: Les trois grâces, 1799 (Paris, Louvre).

Bei Fibromyalgie-Patienten findet sich auch über die genannten tender points hinweg eine signifikant erniedrigte Schmerzschwelle an anderen Stellen des Körpers und somit eine allgemein erhöhte Sensitivität für Schmerzreize (Granges und Littlejohn 1993; Petzke et al. 2003). Aber auch die Schwelle für thermische Reize ist bei diesen Patienten erniedrigt (Petzke et al. 2003). Fibromyalgie-Patientinnen nehmen darüber

hinaus Menstruationsbeschwerden intensiver und häufiger wahr als gesunde Frauen (Alonso et al. 2004).

Insgesamt beeinträchtigen die Symptome das tägliche Leben der Patienten in einem beträchtlichen Maße (Henriksson et al. 1992) und fast alle Patienten beschreiben Änderungen der täglichen Gewohnheiten als Folge der Fibromyalgie (Henriksson et al. 1992).

Die Diagnose „Fibromyalgie“ kann entsprechend der Kriterien des American College of Rheumatology dann gestellt werden, wenn die folgenden beiden Kriterien erfüllt sind:

1. ausgedehnte Schmerzen in Kombination mit
2. Schmerzen an 11 oder mehr der 18 “tender points” (Wolfe et al. 1990).

Unter ausgedehnten Schmerzen verstehen die Autoren der genannten Kriterien Schmerzen, die an allen der folgenden vier Körperbereiche auftreten müssen:

1. linke Seite des Körpers
2. rechte Seite des Körpers
3. oberhalb der Taille
4. unterhalb der Taille (Wolfe et al. 1990).

Darüber hinaus müssen Schmerzen entweder der zervikalen Wirbelsäule oder der vorderen Brust oder der thorakalen Wirbelsäule oder des tiefen Rückens bestehen.

Diese Schmerzen müssen seit mindestens drei Monaten persistieren (Wolfe et al. 1990). Das Bestehen eines zweiten klinischen Syndroms schließt die Diagnose „Fibromyalgie“ nicht aus (Wolfe et al. 1990).

Die Schmerzen fluktuieren normalerweise, werden zum Teil als „tief“ beschrieben und sind immer assoziiert mit lokaler oder generalisierter Allodynie und Hyperalgesie (Staud 2007). Allodynie ist definiert als ein Erleben von Schmerzen durch Reize, die normalerweise keine Schmerzen auslösen wie zum Beispiel eine leichte Berührung

(Treede und Magerl 2003). Hyperalgesie ist definiert als abnorm starkes Erleben von Schmerzen.

In der ICD-10-GM Version 2008 (Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information 2008) ist Fibromyalgie in der Kategorie „Krankheiten des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes (M00-M99)“ und in dieser unter der Rubrik „Sonstige Krankheiten der Weichteilgewebe (M70-M79)“ mit der Kodierung M79.7 erfasst.

Von den Wortbestandteilen her leitet sich das Kompositum „Fibromyalgie“ von den Grundwörtern fibra (lat.) für „Faser“ und myos (altgriech.) für „Muskel“ sowie algos (altgriech.) für „Schmerz“ ab. Das Suffix „-ie“ bedeutet in diesem Fall „krankhafter Zustand“. Dementsprechend bedeutet das Wort „Fibromyalgie“ krankhafter Zustand, der durch Schmerzen im Bereich der Muskelfasern gekennzeichnet ist. Neben Fibromyalgie werden noch gelegentlich die Bezeichnungen „Fibrositis“ und „Fibritis“ gebraucht. Beide Bezeichnungen drücken lediglich Vermutungen bezüglich Ätiologie bzw. Pathogenese des Fibromyalgie-Syndroms aus.

Erstmalig wurde die Bezeichnung „Fibromyalgie“ 1976 von Hench vorgeschlagen (Hench 1976). Vorher wurde die von Gowers 1904 geprägte Bezeichnung „fibrositis“ gebraucht (Inanici und Yunus 2004). Smythe legte 1972 und 1977 zusammen mit Moldofsky die Basis für die gegenwärtige Beschreibung der Fibromyalgie mit ausgedehnten Schmerzen und tender points (Smythe und Moldofsky 1977-1978).

Gelegentlich wird zwischen einem primären und einem sekundären Fibromyalgie-Syndrom unterschieden. Sekundär meint die Entwicklung einer Fibromyalgie bei Vorbestehen anderer Erkrankungen, die möglicherweise das Entstehen von Fibromyalgie beeinflussen könnten (Wolfe et al. 1990; Yunus 1983). Bei der primären Fibromyalgie bestehen keine Vorerkrankungen.

Fibromyalgie wird von einigen Autoren unter dem Oberbegriff „Funktionelle somatische Schmerzsyndrome“ oder auch „somatoforme Schmerzstörungen“ eingeordnet (Ermann 2004; Häuser et al. 2004)¹.

Neuerdings wird ebenfalls diskutiert, ob Fibromyalgie statt einer einzelnen klinischen Entität vielleicht eher der Oberbegriff für klinisch unterscheidbare Untergruppen ist (Müller et al. 2007). Müller et al. (2007) postulieren drei klinisch unterscheidbare Untergruppen der primären Fibromyalgie. Die erste Untergruppe sei charakterisiert durch eine hohe Schmerzsensitivität ohne assoziierte psychiatrische Störungen. Die zweite Gruppe habe eine Depression als Ursache. Die dritte sei verstehbar als eine somatoforme Schmerzstörung vom Fibromyalgie-Typ. Entsprechend der klinischen Ausprägung und einer vermuteten unterschiedlichen Ätiologie unterschieden sich ebenfalls die therapeutischen Ansätze.

Fibromyalgie tritt bereits im pädiatrischen Bereich auf (Buskila et al. 1993), jedoch mit möglicherweise besserem Ansprechen auf Therapien (Gedalia et al. 2000; Buskila et al. 1995). Gedalia et al. (2000) finden, dass der Beginn der Fibromyalgie im pädiatrischen Bereich bei durchschnittlich 13,7 Jahren liegt. Die neben den Diagnosekriterien zusätzlich bestehende Symptomatik entspricht der Symptomatik erwachsener Patienten (s.u.). Jugendliche Patienten berichten hauptsächlich über diffuse Schmerzen, Müdigkeit, Kopfschmerzen, Schlafstörungen und Steifheit (Gedalia et al. 2000).

Es gibt Hinweise darauf, dass bei der Ausprägung von Fibromyalgie soziokulturelle Faktoren eine Rolle spielen. Einige Autoren fanden Unterschiede in der Symptomatik (z.B. Anzahl an tender points) zwischen Patienten unterschiedlicher ethnischer Herkunft (Palmer et al. 2007; Gansky und Plesh 2007; Neumann und Buskila 1998). Auch das Ausbildungsniveau von Patienten spielt eine Rolle als soziokultureller Faktor bei der klinischen Symptomatik (Neumann und Buskila 1998; Güven et al. 2005). In anderen Ethnien ist ebenfalls eine signifikante positive Korrelation von Fibromyalgie und Depression gefunden worden (Martinez et al. 1995; Güven et al. 2005).

¹ An dieser Stelle kann nicht auf die nomenklatorischen Besonderheiten der funktionellen somatischen Schmerzsyndrome und die damit zusammenhängenden Konzeptualisierungsprobleme eingegangen werden. Vgl. hierzu z. B. Häuser et al. 2004.

2.1.1.2 Epidemiologie und Inanspruchnahme von Gesundheitsdiensten

Nach einer neueren Untersuchung wird die Inzidenz für Männer mit 6,9 Fälle pro 1000 Personenjahre und für Frauen mit 11,3 Fälle pro 1000 Personenjahre angegeben (Weir et al. 2006). Frauen erkranken demnach 1,6 mal so häufig an Fibromyalgie wie Männer (Weir et al. 2006). Die Prävalenz des Fibromyalgie-Syndroms wird auf etwa 0,5-5% in der generellen Bevölkerung geschätzt (Weir et al. 2006; Neumann und Buskila 2003). Fitzcharles und Boulos (2003) weisen jedoch darauf hin, dass es häufig zu nicht akkuraten Überdiagnosen kommt. Sie fanden, dass die Diagnose „Fibromyalgie“ lediglich in 34% der Überweisungen korrekt war.

Eine deutliche familiäre Häufung von Fibromyalgie wird berichtet (Arnold et al. 2004; Buskila et al. 1996), was möglicherweise auf eine genetische Komponente in der Entwicklung einer Fibromyalgie hindeutet (Arnold et al. 2004; Buskila et al. 1996; Buskila et al. 2007).

Die Symptome veranlassen den Fibromyalgie-Patienten im jährlichen Durchschnitt zu 39,7 Besuchen in Einrichtungen der Gesundheitsfürsorge (Arztpraxen etc.) (Buchwald und Garrity 1994). Außerdem nehmen Fibromyalgie-Patienten nach einer Studie von Lind et al. (2007) in 56% alternativ- und komplementärmedizinische Angebote in Anspruch. Das ist 2,5 mal so häufig im Vergleich zu Patienten ohne Fibromyalgie-Syndrom.

2.1.1.3 Komorbide Symptome und Komorbiditäten als Diagnosen

Patienten, die an Fibromyalgie leiden, klagen in ärztlichen Untersuchungen neben der Druckempfindlichkeit der trigger points und chronischer Schmerzen ebenfalls sehr häufig über weitere Symptome. Außerdem werden von Ärzten zusätzlich zu der Diagnose „Fibromyalgie“ auch häufig bestimmte weitere Diagnosen gestellt.

Patienten, die an Fibromyalgie leiden, zeigen in etwa 73-85% der Fälle neben der Schmerzsymptomatik („chronic widespread pain“) als Kardinalsymptomatik auch folgende Symptome:

1. Müdigkeit
2. Schlafstörungen
3. morgendliche Steifigkeit (Wolfe et al. 1990).

Bei weiteren 45-69% der Patienten finden sich darüber hinaus ebenfalls folgende Symptome:

1. „Ganzkörperschmerz“ („pain all over“)
2. Parästhesien
3. Kopfschmerzen
4. Ängstlichkeit (Wolfe et al. 1990).

Die Patienten sind aufgrund ihrer Symptomatik in ihrer alltäglichen Funktionalität deutlich eingeschränkt (Busch et al. 2002).

Fibromyalgie-Patienten haben im Gegensatz zu Patienten mit rheumatoider Arthritis signifikant niedrigere Werte für psychische Gesundheit (Birtane et al. 2007). Im Vergleich zu Patienten, die an chronischen Rückenschmerzen und dem komplexen regionalen Schmerzsyndrom (CRPS) leiden, haben Fibromyalgie-Patienten darüber hinaus deutlich höhere Stresslevel (Verbunt et al. 2008).

Außerdem beschreiben Prins et al. (2006) bei weiblichen Fibromyalgie-Patienten Störungen der Sexualität wie beispielsweise reduzierte genitale Sensitivität und reduzierte sexuelle Befriedigung.

Eine Reihe von mit dem Fibromyalgie-Syndrom assoziierten Komorbiditäten werden immer wieder berichtet. Auch gibt es einige Faktoren, welche den durch die verschiedenen Störungen beeinträchtigten Personen gemeinsam sind wie Gesundheitsängste, häufiger weibliches als männliches Geschlecht sowie kritische Lebensereignisse (Aggarwal et al. 2006).

So leiden etwa 63-84% der Patienten mit Fibromyalgie ebenfalls an dem irritable bowel syndrome (IBS) (Kurland et al. 2006). Kurland et al. (2006) diagnostizierten bei 40% der Fibromyalgie-Patienten depressive Symptome. Die Schwere der fibromyalgischen Beschwerden korreliert dabei bei weiblichen Patienten signifikant mit der Schwere der

Depression (Vishne et al. 2008). Die Depressionsrate wird in einer Studie sogar mit 90% angegeben (Güven et al. 2005).

Arnold et al. (2006) fanden ein hohes Risiko für Fibromyalgie-Patienten im Laufe ihres Lebens psychiatrische Störungen zu entwickeln, vor allem bipolare Störungen, depressive Störungen (hierbei vor allem major depressive disorder), Angststörungen, Essstörungen und Substanzmissbrauch. Auch das myofasziale temporomandibuläre Schmerzsyndrom findet sich häufig bei Fibromyalgiepatienten (Plesh et al. 1996).

Plesh et al. (1996) fanden, dass 75% der Fibromyalgie-Patienten auch die Kriterien für die myofasziale temporomandibuläre Störung erfüllen. Nach einer Studie von Buchwald und Garrity (1994) erfüllen 70% der Fibromyalgie-Patienten die Diagnose-Kriterien des chronic fatigue syndroms (CFS). Außerdem treffen Fibromyalgie und multiple chemical sensitivity (MCS) nach einer Studie an CFS-Patienten von Brown und Jason (2007) in 16.7% zusammen. Patienten, die gleichzeitig an chronic fatigue syndrom (CFS), multiple chemical sensitivity (MCS) und Fibromyalgie leiden, sind in ihrem allgemeinen Funktionsniveau deutlich eingeschränkter als Patienten, die lediglich an chronic fatigue syndrom (Brown und Jason 2007) oder einem der drei Syndrome allein leiden (Jason et al. 2000). Ciccone und Natelson (2003) finden, dass CFS-Patienten, die gleichzeitig die Kriterien für Fibromyalgie erfüllten, ein Risiko von 52.3% haben, in ihrem Leben eine Depression (major depression) zu entwickeln. Dahingegen beträgt das Risiko für Patienten, die nur an CFS leiden lediglich 27.4%.

Aufgrund der Tatsache, dass Patienten immer wieder gleichzeitig oder in ihrer Lebenszeit die Kriterien für mehrere Syndrome erfüllen, vor allem neben Fibromyalgie chronic fatigue syndrom (CFS), multiple chemical sensitivity (MCS), Spannungskopfschmerz (tension type headache) und irritable bowel syndrome (IBS) sind viele Studien zur Aufklärung ihres Zusammenhanges durchgeführt worden.

Es wird diesbezüglich darüber diskutiert, ob sich hinter den verschiedenen funktionellen somatischen Syndromen ein einziges verberge („Einheitshypothese“, vgl. Aaron et al. 2000; Wessely et al. 1999), das sich hinter dem fachspezifischen Blick der medizinischen Spezialisierungen verbergen könnte (Biewer et al. 2004). So schlägt beispielsweise Yunus (2007) ein vereinheitlichendes Konzept der zentralen Sensitivitäts-Syndrome vor und postuliert damit eine biopsychosoziale Theorie, die

davon ausgeht, dass auf der Grundlage von neuroendokrinen Veränderungen einschließlich zentraler Sensitivität und der Wechselwirkung mit Umwelt- und sozialen Faktoren die verschiedenen Symptome entstehen, die dann in Syndrombezeichnungen beschrieben werden.

2.1.1.4 Somatische Erkrankungen und Fibromyalgie

Darüber hinaus erhöht das Vorliegen von bestimmten somatischen Erkrankungen wie systemischer Lupus erythematosus (SLE) das Risiko für die Entwicklung einer Fibromyalgie. Staud (2006a) findet, dass bis zu 47% der SLE-Patienten die Fibromyalgie-Kriterien erfüllen. Und Ifergane et al. (2006) finden in einer Studie an Migräne-Patienten, dass 22.2% der Patientinnen auch die Kriterien für Fibromyalgie erfüllen.

Einer Studie von Thune (2005) zufolge erfüllten 13% einer Gruppe von Psoriatikerinnen die Diagnosekriterien für Fibromyalgie des American College of Rheumatology.

2.1.1.5 Persönlichkeitseigenschaften von Fibromyalgie-Patienten

Barsky und Borus (1999) stellen bezüglich Patienten mit funktionellen somatischen Syndromen fest, dass sie sich u.a. durch folgende typische Merkmale auszeichnen:

1. explizite und elaborierte Selbstdiagnosen
2. Symptome, die refraktär gegenüber ärztlicher Versicherung bezüglich ihrer Benignität, Erklärungen und der Standardtherapie von Symptomen sind
3. ein sich verschlimmernder Zyklus des Leidens durch Deuten von harmlosen, alltäglichen körperlichen Erscheinungen als ernsthafte Erkrankungen
4. Überzeugung, an einer ernsthafte Erkrankung zu leiden
5. Überzeugung, dass sich der Zustand verschlechtern wird
6. eingenommene Krankenrolle
7. Schilderung ihres Zustandes als katastrophal und behindernd
8. tiefer Zweifel an ärztlicher Expertise.

Die aufgezählten Merkmale erschweren die Therapie bzw. den Arzt-Patienten-Kontakt zum Teil erheblich. So weist Beck darauf hin, dass eine anfängliche Idealisierung und spätere Entwertung schnell zu aggressiven Gegenübertragungen führten (Beck 1977).

2.1.1.6 Sozialmedizinische Aspekte

Beteiligt am Chronifizierungsprozess scheinen u.a. Vermeidungsverhalten mit anschließender körperlicher Einschränkung, krankheits- sowie therapiebezogene Einstellungen, soziale Faktoren und interpersonelle Konditionierung zu sein (Blumenstiel und Eich 2003).

Die Störung Fibromyalgie kann zu Einschränkung der Arbeitsfähigkeit, zu frühzeitiger Berentung bzw. in vielen Fällen zum Verlust des Arbeitsplatzes und zu hohen sozioökonomischen Kosten führen. Al-Allaf (2007) konnte anhand einer Befragung von 136 schottischen Fibromyalgie-Patienten zeigen, dass 46.8% der Befragten nach ihren Angaben aufgrund der Fibromyalgie ihren Job verloren hätten.

1988 war die Diagnose „Fibromyalgie“ in Norwegen die häufigste Einzeldiagnose als Begründung für eine vorzeitige Berentung (Bruusgard et al. 1993). In Deutschland hat Fibromyalgie eine „enorme sozialmedizinische Bedeutung“ (Blumenstiel et al. 2004). Dementsprechend werden Patienten, die an Fibromyalgie leiden, oft auch medizinisch begutachtet (Dohrenbusch 2007). Diese Gutachten stellen eine besondere Herausforderung für den begutachtenden Arzt dar (Dohrenbuch 2007).

Wolfe et al. (1997) bemerken darüber hinaus, dass 26.5% der Patienten in einem größeren amerikanischen Patientenkollektiv mindestens eine Form an finanzieller Unterstützung aufgrund von krankheitsbedingter körperlicher Einschränkung erhalten.

Patienten mit Fibromyalgie-Syndrom nutzen Gesundheitsdienste insgesamt in einem beträchtlichen Umfang. So entstanden für die Behandlung eines Fibromyalgie-Patienten jährlich Kosten von über 5000 US\$ (Robinson et al. 2003; Robinson et al. 2004). Die Kosten steigen jährlich auf über 11000 US\$, wenn neben der Fibromyalgie auch eine behandlungsbedürftige Depression besteht (Robinson et al. 2003; Robinson et al. 2004). Penrod et al. (2004) fanden für das kanadische Gesundheitssystem vergleichbar hohe jährliche Kosten, die vor allem auf Medikamente und komplementärmedizinische bzw.

alternativmedizinische Behandlungen fielen. Neben den direkten medizinischen Kosten entstehen zusätzlich jährlich im Durchschnitt etwa 10000 kanadische Dollar an indirekten Kosten.

Aussagekräftige Daten bezüglich der Kosten, die ein Fibromyalgie-Patient im deutschen Gesundheitswesen jährlich erzeugt, liegen bisher nicht vor.

Im Durchschnitt konsultiert ein Fibromyalgie-Patient neun bis elf Ärzte (Egle und van Houdenhove 2006). Dies läge Egle und van Houdenhove (2006) zufolge vor allem daran, dass die Patienten sich in ihrem Leiden unverstanden fühlten und viele Ärzte aufgrund des Fehlens an klaren Befunden den Patienten „eine Überbewertung allgemeiner Befindlichkeitsbeschwerden oder gar Simulation unterstellten“ (Egle und van Houdenhove 2006).

Darüber hinaus werden komplementär- und alternativmedizinische Angebote von Fibromyalgie-Patienten insgesamt intensiv genutzt (Lind et al. 2007).

2.1.2 Ätiologie und Pathogenese der Fibromyalgie

2.1.2.1 Allgemeines

In diesem Kapitel werden sowohl Ergebnisse vorgestellt, die sich mit Fragen nach der Ursache von Fibromyalgie (Ätiologie) beschäftigen als auch solche, welche die Mechanismen, die zu den Symptomen führen, untersuchen (Pathogenese). Sowohl die Ätiologie als auch die Pathogenese der Fibromyalgie sind bislang weitgehend unklar. Es ist bisher jedoch eine große Anzahl an Befunden aus verschiedenen Ansätzen erhoben worden. Im Folgenden werden die wichtigsten Befunde und Hypothesen als Übersicht dargestellt.

Einen Schwerpunkt im Unterkapitel Pathogenese nehmen die Befunde hinsichtlich der zentralen neuronalen Schmerzverarbeitung ein, da diese das Kernthema der vorliegenden Arbeit darstellen.

2.1.2.2 Ätiologie der Fibromyalgie

Was die Ätiologie anbetrifft, so gibt es Hinweise, dass eine genetische Disposition eine Rolle in der Entwicklung der Fibromyalgie spielt (Buskila et al. 1996; Buskila et al. 2007). Eine besondere Rolle scheinen Genpolymorphismen in den serotoninergeren, dopaminergen und katecholaminergeren Systemen zu spielen (Buskila und Sarzi-Puttini 2006; Goldenberg 2007). Der Vererbungsmodus ist bisher noch unbekannt, aber es wird von Buskila und Sarzi-Puttini (2006) vermutet, dass es sich um einen polygenen Erbgang handelt. Für die Entwicklung einer Fibromyalgie bei genetisch prädisponierten Individuen scheinen ebenfalls Umweltfaktoren wie mechanische sowie emotionale Traumata von Bedeutung zu sein (Buskila und Sarzi-Puttini 2006).

Van Houdenhove et al. (2001) zeigen, dass bei Fibromyalgie-Patienten signifikant höhere Prävalenzen an emotionaler Vernachlässigung, sexuellem Missbrauch und körperlichem Missbrauch als bei Patienten mit chronischen Erkrankungen (Multiple Sklerose (MS), Rheumatoide Arthritis (RA)) und gesunden Personen bestehen. Die Autoren beschreiben auch eine Subgruppe, bei der ein lebenslanger Missbrauch bzw. körperliche Gewalt vorliegt. Der Täter bzw. die Täterin kommt dabei meistens entweder aus der Ursprungsfamilie oder ist Partner bzw. Partnerin des Patienten. Darüber hinaus wird von Fibromyalgie-Patienten (und Patienten mit chronic fatigue syndrom) mit Ausnahme des sexuellen Missbrauchs, der in allen Studiengruppen (FM, CFS, RA, Gesunde) gleich erfahren wurde, emotionale Vernachlässigung und körperlicher Missbrauch bzw. körperliche Gewalt negativer erfahren.

Patientinnen mit Fibromyalgie berichten in der Anamnese häufiger über Vergewaltigung als Kontrollgruppen (Cicccone et al. 2005). Außerdem weisen Fibromyalgie-Patienten hohe Raten an Kindheitstraumata in Form von körperlichem, sexuellem und emotionalem Missbrauch auf (Weissbecker et al. 2006).

Cohen et al. (2002) fanden zudem Überschneidungen zwischen Fibromyalgie und Posttraumatischer Belastungsstörung (PTSD). Sie fanden in ihrer Studie, dass 57% der Fibromyalgie-Patienten die Kriterien einer PTSD erfüllten. Die Prävalenz von PTSD bei Patienten mit Fibromyalgie ist signifikant höher als in der Bevölkerung (Cohen et al. 2002).

Auch physische Traumata wie Verletzungen im Bereich der Halswirbelsäule werden in Zusammenhang mit der Entwicklung von Fibromyalgie gebracht (Buskila et al. 1997; Neumann et al. 2003).

Immunologische Studien weisen zudem darauf hin, dass Patienten, die mit HIV, Hepatitis C oder dem humanen T-Zell lymphotropen Virus Typ 1 (HTLV-1) infiziert sind, eine höhere Prävalenz an Fibromyalgie aufweisen als Kontrollpersonen, die nicht infiziert sind (Cruz et al. 2006).

Ablin et al. (2006) fanden zudem Hinweise für die Annahme, dass auch Impfungen als Ko-Triggerfaktoren für die Entwicklung einer Fibromyalgie anzusehen sein könnten.

Darüber hinaus kann die Erfahrung von Stress in der Kindheit möglicherweise zu Veränderungen von stressverarbeitenden Gehirnsystemen (Egle et al. 2004) sowie zu strukturellen Veränderungen beispielsweise des Hippokampus und der Amygdala führen (McEwen 2003) und so möglicherweise die Entwicklung von Schmerzstörungen initiieren.

Einige Autoren diskutieren als Ursache der fibromyalgischen Beschwerden eine Somatisierung (Ermann 2004; Winfield 2001; Mc Beth 2001).

Ermann sieht im Rahmen eines psychoanalytischen Ansatzes als Ursache der Schmerzentstehung bei Fibromyalgie „eine Somatisierung von aggressiven und Wutaffekten oder eine Konversion von Belastungs-Konflikten („eine Last tragen“)“. Dadurch können über „muskuläre Verspannungen als primäre Affektkorrelate“ und eine resultierende Ischämie Somatisierungsschmerzen entstehen (Ermann 2004, S.263).

Unter dem psychoanalytischen Konzept der Konversion versteht man einen Mechanismus der Symptombildung. Dabei wird durch den Abwehrmechanismus der Verdrängung Libido von einer Vorstellung abgetrennt und „ins Körperliche umgesetzt“ (Freud 1894). In dem körperlichen Symptom (z.B. eine Lähmung, Schmerzen) sprechen gleichsam in symbolischer Form durch „Verdichtung und Verschiebung entstellte Vorstellungen“ (Laplanche und Pontalis 1973, S.272). Somatisierung ist ebenfalls ein Mechanismus der Symptombildung und der Konversion sehr ähnlich (Laplanche

Pontalis 1973). Konversion ist ein „körpersprachlicher Ausdruck der psychischen Inhalte“ und daher symbolisch zu deuten (Ermann 2004, S.236). Somatisierung stellt eher die Somatisierung von Affekten dar (Ermann 2004, S.236). Klinisch ist die Unterscheidung zum Teil schwierig (Ermann 2004, S. 235).

McBeth et al. (2001) konnten in einer populationsbasierten prospektiven Studie zeigen, dass gesunde Patienten, die Somatisierungstendenzen zeigen, mit einer signifikant höheren Wahrscheinlichkeit später unter fibromyalgischen Beschwerden leiden werden. Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass sich hinsichtlich ätiologischer Konzepte bislang kein klares Bild bezüglich der Ursachen der Fibromyalgie ergibt (Petermann et al. 2007).

2.1.2.3 Pathogenese der Fibromyalgie

Die pathogenetischen Befunde bzw. Hypothesen reichen von morphologischen Aspekten in Muskelbiopsien über lokale Veränderungen der Gehirnperfusion, neurofunktionelle Veränderungen, zentrale neuromorphologische Veränderungen, Neurotransmitterspiegelveränderungen, Veränderungen des autonomen Nervensystems und neurohormonale Veränderungen bis hin zu speziellen funktionellen Veränderungen der Schmerzverarbeitung. In den ersten Unterkapiteln werden nicht-neuronale Befunde dargestellt. Im Kapitel 2.1.2.5 dann neuronale Befunde.

2.1.2.4 Myopathologie, Endokrinologie, Stress und Psyche

Myopathologische Befunde

Myopathologisch findet sich eine Typ-2-Faser-Atrophie in Muskelbiopsien, die Pongratz und Späth (1998) im Sinne einer allgemeinen Inaktivitätsatrophie verstehen. Typ-2-Faser-Atrophie ist demnach nicht spezifisch für Fibromyalgie und ist auch bei anderen Erkrankungen nachweisbar (Pongratz und Späth 1998). Pongratz und Späth (2001, 1998) berichten außerdem eine leichte Lipid- und Mitochondrienvermehrung in Typ-1-Fasern.

Sprott et al. (2004) fanden eine erhöhte DNA-Fragmentation sowie eine erniedrigte Zahl an Mitochondrien in Muskelzellen.

Darüber hinaus berichten Rossini et al. (2007) bei Fibromyalgie-Patienten einen Carnitin-Mangel in Skelettmuskeln, der als Ansatzpunkt für pharmakologische Studien dient.

Sprott et al. (1998) berichten über normale Werte von Substanz P im Muskelgewebe.

Elvin et al. (2006) berichten über einen reduzierten Blutfluss in Muskeln von Fibromyalgie-Patienten. Diese Ischämie der Muskeln könne eventuell zu den Schmerzen bei Fibromyalgie beitragen (Elvin et al. 2006). Auch Morf et al. (2005) konnten eine verschlechterte Mikrozirkulation nachweisen.

Endokrinologische Befunde

Es gibt viele Befunde, die zeigen, dass es bei Fibromyalgie auch zu Veränderungen (neuro-)endokriner Systeme kommt.

Intensiv untersucht wurde die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse bei Fibromyalgie-Patienten, die als die primäre endokrine Stress-Achse im menschlichen Organismus gilt. Dieses hormonelle System besteht aus dem Hypothalamus, der Kortikotropin-Releasing-Hormon (engl. corticotropin-releasing hormone, CRH) sezerniert. Dieses gelangt über das Pfortadersystem in die Adenohypophyse, wo CRH zu der Freisetzung von ACTH (engl. adrenocorticotropic hormone; dt. Adrenokortikotropes Hormon) führt. ACTH wiederum stimuliert in der Nebennierenrinde die Freisetzung von Glukokortikoiden. Das wichtigste Glukokortikoid im Rahmen der Stressantwort des Menschen ist Kortisol. In freier, biologisch aktiver Form liegen circa 10% des Kortisols im Blut vor; der Rest ist an Transkortin und Albumin gebunden. Regelgröße ist das freie Kortisol.

Kortisol ist über eine negative Rückkoppelung wiederum mit dem Hypothalamus verbunden. Die Konzentration von Kortisol unterliegt tagesrhythmischen Schwankungen. Morgens ist der Wert am höchsten und am späteren Abend am niedrigsten (Thews und Vaupel 2001).

Endokrinologische Befunde führten dazu, dass einige Autoren Fibromyalgie als eine Störung der Stressantwort ansahen (Boissevain und McCain 1991). Dieser Ansatz wird auch weiterhin noch diskutiert (Egle und van Houdenhove 2006).

Im Einzelnen zeigt sich eine verminderte Sekretion von CRH (Adler et al. 1999), eine verstärkte Antwort von ACTH auf CRH sowie eine verzögerte Antwort von Kortisol auf ACTH (Crofford et al. 1996). Eine ausbleibende zentrale Reaktion auf das Feedback von Kortisol im Hypothalamus (Griep et al. 1998) sowie atypische Tagesrhythmen werden ebenfalls berichtet (Crofford et al. 2004).

Adler et al. (1999) beschreiben zudem eine reduzierte Antwort von ACTH sowie von Adrenalin auf eine induzierte Hypoglykämie.

Studien, die sich mit der Konzentration von Kortisol im Blut beschäftigten, erbrachten zum Teil widersprüchliche Ergebnisse (Tanriverdi et al. 2007).

Tanriverdi et al. (2007) erklären diese Diskrepanzen mit der Verschiedenheit der Probanden, den benutzten Analysemethoden, verschiedener Stadien der Störung und unterschiedlicher Interpretation der Ergebnisse.

Die meisten Studien beschreiben jedoch eine leichte Hypokortisolämie (Griep et al. 1998; Tanriverdi et al. 2007).

Catley et al. (2000) beschreiben außerdem bei Fibromyalgie-Patienten eine Erhöhung von Kortisol im Speichel.

Die Schmerzsymptome von Fibromyalgie-Patientinnen am Morgen sind mit den Veränderungen der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse assoziiert (McLean et al. 2005a)

Weissbecker et al. (2006) fanden, dass Erfahrungen von körperlichem oder sexuellem Missbrauch in der Kindheit Faktoren für Veränderungen in der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse sind. Insbesondere finden Weissbecker et al. (2006) bei in der Kindheit körperlich oder sexuell missbrauchten Personen höhere Kortisolwerte beim morgendlichen Erwachen im Sinne einer Stressantwort.

Außerdem wurden bei vielen Fibromyalgie-Patienten niedrige Serumlevel des Wachstumsfaktors IGF-I (engl. insulin-like growth-factor) gefunden (Bennett et al.

1997). IGF-I wird unter anderem von der Leber abgegeben und sorgt für das Wachstum von Knorpel, Knochen und Skelettmuskel (Thews und Vaupel 2001).

Jones et al. (2007) zeigen, dass die Störungen der hormonellen Achse Hypothalamus-Hypophyse-Wachstumshormon-IGF-I wahrscheinlich hypothalamischen Ursprungs sind.

McLean et al. (2006) konnten zeigen, dass erhöhte Spiegel an CRH im Liquor cerebrospinalis mit gesteigerten Schmerzen und gesteigerten autonomen Funktionen wie beispielsweise der Herzfrequenz assoziiert sind. Darüber hinaus ergab ihre Studie, dass es keine Assoziation zwischen Müdigkeit und CRH-Level im Liquor gibt.

Geenen et al. (2002) schlagen folgendes hypothetische Modell zur Erklärung der Wechselwirkungen zwischen genetischer Konstitution, lebensgeschichtlichen Ereignissen (Trauma), neuroendokrinen Störungen und Symptomatiken (Schmerz, Müdigkeit etc.) vor (vgl. Abbildung 2.2).

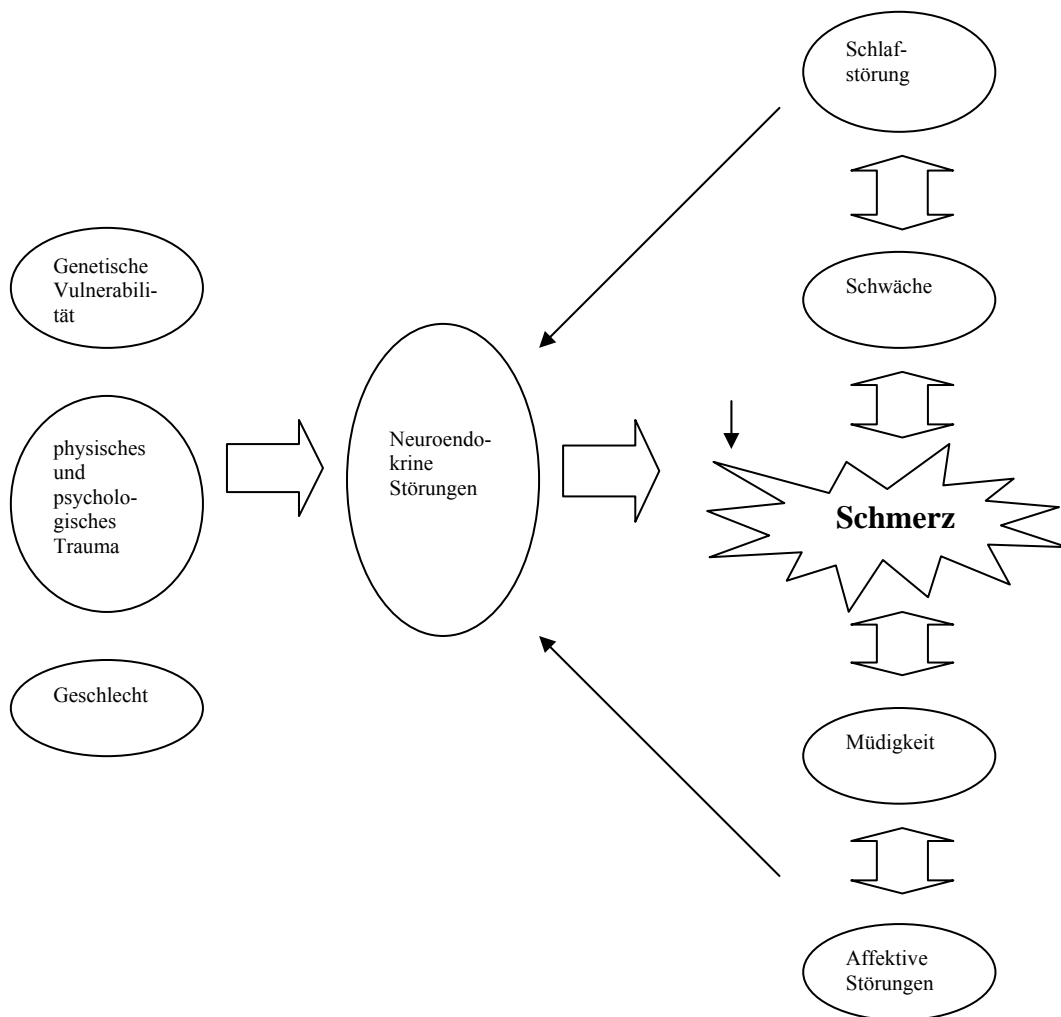


Abbildung 2.2: Rolle der neuroendokrinen Störungen (modifiziert nach Geenen et al. 2002)

In diesem Modell wird veranschaulicht, wie neuroendokrine Störungen für die Entstehung und Aufrechterhaltung von Schmerzen sorgen. Die mit den Schmerzen in Beziehung stehenden weiteren Symptome wie Müdigkeit und Schlafstörungen stehen ebenfalls in Wechselwirkung mit den neuroendokrinen Systemen. Diese wiederum werden außerdem von der genetischen Vulnerabilität des Individuums, seinem Geschlecht sowie lebensgeschichtlichen Ereignissen, insbesondere von eventuellen physischen und psychischen Traumata beeinflusst (Geenen et al. 2002).

Veränderungen weiterer Hormone scheinen bei Fibromyalgie-Patienten nicht zu bestehen. Samborski et al. (2005) konnten bei Fibromyalgie-Patientinnen keine

Veränderungen der Konzentrationen von Sexualhormonen (Östradiol und Progesteron) im Vergleich zu gesunden weiblichen Kontrollpersonen nachweisen. Darüber hinaus konnten Alonso et al. (2004) zeigen, dass die Schmerzen bei Fibromyalgie-Patientinnen während des Menstruationszyklus nicht variieren und insofern nicht von den Veränderungen der weiblichen Sexualhormone beeinflusst werden.

Die Serumwerte von Schilddrüsenhormon, Prolaktin und Melatonin sind ebenfalls im Normbereich (Geenen et al. 2002).

Psychologische Befunde

Psychologische Untersuchungen und Testungen ergaben ebenfalls weiterführende Befunde.

Es wird seit den Anfängen der Beschäftigung mit dem Fibromyalgie-Syndrom berichtet, dass die betroffenen Personen durch somatisch orientierte subjektive Krankheitsattributionen (Kausalattribution) charakterisiert seien. Häuser et al. (2006) konnten jedoch zeigen, dass nur ein Teil der Patienten eine unangemessene einseitig somatische Krankheitsattribution aufweist. 45% der untersuchten Patienten (unter Anwendung des Deutschen Schmerzfragebogens DSF) zeigen eine psychosomatische, 44% eine somatische, 9% keine und 2% eine psychogene Krankheitsattribution. Darüber hinaus bestünden keine signifikanten Relationen zwischen der Art der subjektiven Krankheitsattribution und der gezeigten Inanspruchnahme medizinischer Leistungen (spezielle medizinische oder psychiatrisch-psychotherapeutische Leistungen).

Girard et al. (2007) konnten zeigen, dass Fibromyalgie-Patienten kausal attribuierende Beziehungen zwischen traumatischen Ereignissen wie Todesfällen, Missbrauch oder Unfällen und der Genese ihrer Erkrankung herstellen. Arnold et al. (2008) untersuchten Fibromyalgie-Patienten hinsichtlich der affektiven Schmerzmodulation durch Priming-Effekte (Darbietung von Bildern, die Schmerzen als Thema haben, vor der Messung der Schmerzintensität). Es ergaben sich jedoch keine signifikanten Unterschiede für Fibromyalgie-Patienten.

Theadom und Cropley (2008) untersuchten das Verhältnis von schlafbezogenen dysfunktionalen Einstellungen, Stresswahrnehmung und Schlafqualität. Sie fanden, dass

Fibromyalgie-Patienten signifikant durch höhere Level an dysfunktionalen Einstellungen bezüglich Schlaf charakterisiert sind und Stress signifikant mehr wahrnehmen als gesunde Kontrollpersonen. Diese beiden Aspekte stehen in einem signifikanten Zusammenhang mit Schlafstörungen und Dysfunktion im Alltag.

Van Middendorp et al. (2008) konnten zeigen, dass Fibromyalgie-Patientinnen im Vergleich zu einer Gruppe weiblicher Kontrollpersonen mehr negative Emotionen und weniger positive Emotionen haben sowie mehr Strategien zur Vermeidung von Emotionen anwenden.

Stress

Stress und Stressoren verschiedenster Art können wahrscheinlich als Trigger zur Entwicklung einer Fibromyalgie beitragen.

Van Houdenhove und Egle (2004) und van Houdenhove et al. (2005) zeigten, dass Stress in der Kindheit bei Fibromyalgie-Patienten gehäuft gefunden wird. Stress im Sinne von körperlicher Misshandlung führe zu einer innerpsychischen Verknüpfung von Schmerzerfahrung und einem Gefühl des Ausgeliefertseins. Spätere Gefühle dieser Art beispielsweise im Beruf könnten die Schmerzerfahrungen leicht reaktivieren und so zu Schmerzerlebnissen ohne realen Input führen, postulieren Egle und van Houdenhove (2006).

McLean et al. (2005b) fanden, dass Patienten nach Verkehrsunfällen (Kollidieren von Fahrzeugen) ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Fibromyalgie haben. Sie sehen den Unfall als einen möglichen Triggerfaktor neben anderen, wie z.B. psychosoziale Faktoren, individuelle biologische Vulnerabilität und kulturelle Faktoren. Giesecke et al. (2004) konnten zeigen, dass Fibromyalgie-Patienten im Vergleich zu Patienten mit chronischen Rückenschmerzen höhere Stresswerte haben.

2.1.2.5 Neurobiologische Befunde

Im Folgenden werden wichtige Befunde bezüglich der Veränderung im Bereich des Nervensystems bei Fibromyalgie-Patienten dargestellt. An dieses Kapitel schließt sich nach einer allgemeinen Einführung in die Neurobiologie des Schmerzes die Darstellung

der Veränderungen und Prozesse an, die im direkten Zusammenhang mit einer veränderten zentralen Schmerzverarbeitung bei Fibromyalgie stehen (2.2.5).

Neuroimmunologie

Caro et al. (2008) konnten zeigen, dass bei einer Teilmenge der Fibromyalgie-Patienten Zeichen einer chronisch inflammatorischen demyelinisierenden Polyneuropathie (CIDP) bestehen.

Immunologie

Üçeyler et al. (2006) fanden bei Fibromyalgie-Patienten niedrige Level der antiinflammatorischen Zytokine IL-4 und IL-10. IL-10 reduziert in Tiermodellen Hyperalgesie (Milligan et al. 2005).

Neurotransmitter

Es werden Spiegelveränderungen auf Neurotransmitterebene in der Literatur berichtet. Berichtet wird über eine Erhöhung des Neuropeptids Substanz P (SP) im Serum (Stratz et al. 2004) und im Liquor cerebrospinalis (Russell et al. 1994; Vaerøy et al. 1988a). Ein erhöhter Liquorspiegel von Substanz P war nicht direkt mit Schmerzhaftigkeit der tender points in körperlichen Untersuchungen assoziiert (Russell et al. 1994).

Substanz P ist neben anderen Transmittern Botenstoff des ersten afferenten Neurons im Rückenmark vor allem im Rahmen der Schmerzleitung. Das aus elf Aminosäuren bestehende Peptid, das zusammen mit Neurokinin A und Neurokinin B zu der Gruppe der Neurokinine gehört, bindet an spezifische Neurokinin-(NK-)Rezeptoren. Mit höchster Affinität bindet es an den NK-1-Rezeptor.

Neurone, die Substanz P enthalten, kommen neben dem Rückenmark auch im limbischen System, im Neokortex, im Mittelhirn, in Basalganglien, in der Amygdala, im Hippokampus und in endokrinen Zellgruppen des Hypothalamus vor (Pioro et al. 1990). Zusätzlich spielt Substanz P eine Rolle als Entzündungsmediator (Ter Beek et al. 2007) und übt neuromodulatorische Effekte aus. Beispielsweise reguliert Substanz P die

Freisetzung von Acetylcholin im humanen Kortex (Feuerstein und Seeger 1997) und moduliert die noradrenerge Neurotransmission im Locus coeruleus (Hahn und Bannon 1999). Darüber hinaus wird eine Kolokalisation von Substanz P mit Serotonin im Raphekern (Sergeyev et al. 1999), mit GABA und Acetylcholin im Kortex, mit Dopamin in Mittelhirn und Striatum sowie mit Corticotropin releasing hormone (CRH) im Hypothalamus berichtet (Otsuka und Yoshioka 1993). Darüber hinaus konnten Luu et al. (1992) vasoaktive (vasodilatatorische) Effekte von Substanz P nachweisen.

Aufgrund der erhöhten Substanz P-Spiegel im Liquor cerebrospinalis bei Fibromyalgiapatienten wurden Hoffnungen in die Entwicklung von Substanzen gesetzt, welche die Rezeptoren von Substanz P (NK-1-Rezeptor) antagonisieren. Ein effektiver Einsatz der NK-1-Rezeptor-Antagonisten bei Fibromyalgie konnte aber trotz anfänglicher Erwartungen nicht gezeigt werden (Russell 2002), die Anwendbarkeit wird aber weiter untersucht, u.a. auch für affektive Störungen (Herpfer und Lieb 2003; Alvaro und Di Fabio 2007).

Schwarz et al. (1999) fanden außerdem erhöhte Substanz P-Spiegel im Serum und konnten zeigen, dass erhöhte Substanz P-Spiegel bei Fibromyalgie-Patienten mit Schlafstörungen assoziiert sind.

Es wurde von Vaerøy et al. (1991) die Vermutung untersucht, dass die bei Fibromyalgie-Patienten beobachtete Hyperalgesie eine Folge eines Endorphin-Mangels sein könnte. Vaerøy et al. (1988b) konnten aber zeigen, dass weder Beta-Endorphin (ein Opiod-Rezeptor-Agonist) noch Dynorphin A bzw. Met-Enkephalin-Arg6-Phe7 (Vaerøy et al. 1991) im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen erniedrigte Spiegel im Liquor cerebrospinalis aufweisen.

Sarchielli et al. (2007) berichten über erhöhte Spiegel des exzitatorischen Neurotransmitters Glutamat im Liquor cerebrospinalis von Fibromyalgie-Patienten. Im Rahmen einer zentralen Sensibilisierung und einer Langzeit-Potenzierung (engl. long-term potentiation, LTP) spielen Glutamatrezeptoren an Synapsen nozizeptiver C-Fasern im dorsalen Horn des Rückenmarks eine wichtige Rolle innerhalb der Schmerzverarbeitung (Sandkühler 2005). Diese Glutamat-Rezeptoren sind NMDA-Rezeptoren (N-Methyl-D-Aspartat) und metabotrope Glutamatrezeptoren (mGLUR). Da diese Rezeptoren als Ursache von Hyperalgesie durch Verstärkung von Schmerzreizen diskutiert werden (Sandkühler 2000, Willis 2002), lag der Versuch der

medikamentösen Beeinflussung der NMDA-Rezeptoren nahe. Untersuchungen bezüglich der Anwendung des NMDA-Rezeptor-Antagonisten Dextromethorphan zeigten allerdings keinen Benefit bei Fibromyalgie (Staud et al. 2005).

Rezeptoren im zentralen Nervensystem

Veränderungen auf der Ebene von Rezeptoren im zentralen Nervensystem sind ebenfalls berichtet worden. Harris et al. (2007) berichten von einem reduzierten mu-Opioid-Rezeptor Bindungspotential bei Fibromyalgie-Patienten in Gehirnbereichen, die mit Schmerzmodulation in Verbindung gebracht werden. Dazu gehören der Nucleus accumbens, die Amygdala und der dorsale cingulare Kortex. Diese Ergebnisse zeigen eine verringerte endogene analgetische Aktivität von Opioiden.

Gehirnmetabolismus ohne experimentelle Schmerzreizung

Yunus et al. (2004) fanden in einer FDG-PET-Studie keine signifikanten Unterschiede zwischen dem regionalen cerebralen Glukosemetabolismus von Fibromyalgie-Patienten und gesunden Kontrollpersonen.

Gehirnperfusion ohne experimentelle Schmerzreizung

Lokale Hyperperfusion in Gehirnbereichen, die mit der sensorischen Dimension der Schmerzverarbeitung in Verbindung gebracht werden, konnten Guedj et al. (2007) nachweisen. So zeigte sich eine Hyperperfusion in dem somatosensorischen Kortex. Eine Hypoperfusion zeigte sich in folgenden Kortexbereichen: frontaler, cingulärer, medialer temporaler und cerebellarer Kortex. Diese Bereiche werden mit der affektiven Dimension der Schmerzverarbeitung in Verbindung gebracht (Guedj et al. 2007).

Kwiatek et al. (2000) finden eine Hypoperfusion im rechten Thalamus, im inferioren pontinen Tegmentum sowie im rechten lentiformen Nukleus.

Bradley et al. (1999) konnten zeigen, dass Fibromyalgie-Patienten mit schleichendem Beginn der Schmerzen einen im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen signifikant geringeren regionalen cerebralen Blutfluss im Bereich des linken und rechten Nucleus

caudatus sowie im linken und rechten Thalamus aufweisen. Fibromyalgie-Patienten mit einem plötzlichen Beginn der Schmerzen zeigten hingegen nur im linken Thalamus einen erniedrigten Blutfluss.

Gur et al. (2002) fanden im Gegensatz zu der Studie von Bradley et al. (1999) einen erhöhten Blutfluss im linken und rechten Nucleus caudatus. Einen erniedrigten Blutfluss fanden sie im rechten superioren parietalen Kortex, im Gyrus rectalis und in der Pons.

Wik et al. (2002) fanden einen erhöhten cerebralen Blutfluss bilateral im retrosplenialen Kortex sowie einen erniedrigten Blutfluss im Bereich des linken frontalen, temporalen, parietalen und okzipitalen Kortex.

Neurophysiologie

Was veränderte zentrale neurofunktionelle Prozesse anbetrifft, so spielen veränderte zentrale Schmerzverarbeitungsprozesse aufgrund einer ausgeprägten zentralen Schmerzsensitivität (zentrale Übererregbarkeit) eine bedeutende Rolle in der Pathogenese der Fibromyalgie (Desmeules et al. 2003). Desmeules et al. (2003) konnten mithilfe des spinalen nozizeptiven Flexionsreflexes (NFR), eines spezifischen physiologischen Korrelates für die objektive Evaluation von zentralen nozizeptiven Verarbeitungswegen, zeigen, dass Fibromyalgie-Patienten über eine signifikant höhere zentrale Übererregbarkeit des schmerzverarbeitenden Systems verfügen. Neben der Bedeutung für die Diagnostik empfehlen Desmeules et al. die Benutzung des NFR zur Identifizierung derjenigen Patienten, die Kandidaten für zentralwirksame Analgetika sein könnten.

Autonomes Nervensystem

Sarzi-Puttini et al. (2006) beschreiben eine erhöhte Aktivierung des Sympathikus bei Fibromyalgie-Patienten.

Funktionelle Bildgebung unter nicht schmerzhafter experimenteller Reizung

Cook et al. (2004) fanden mithilfe funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT) unter nicht schmerzhafter thermischer Stimulation bei Fibromyalgiepatienten eine signifikant höhere Aktivität in folgenden Gehirnbereichen: präfrontaler Kortex, supplementärer motorischer Kortex, insularer Kortex und anteriorer cingulärer Kortex.

Funktionelle Bildgebung unter experimenteller Schmerzreizung

Gracely et al. (2002) zeigten in einer fMRT-Studie, dass bei einem leichten Schmerzreiz Fibromyalgie-Patienten eine signifikant höhere Aktivität als gesunde Kontrollpersonen in den folgenden Bereichen zeigten: im kontralateralen primären somatosensorischen Kortex (SI), im inferioren parietalen Lobus, in der Insula, in dem anterioren cingulären Kortex (ACC) und dem posterioren cingulären Kortex, sowie ipsilateral in dem sekundären somatosensorischen Kortex (SII), und bilateral in dem Cerebellum sowie dem superioren temporalen Gyrus.

Gracely et al. (2004) konnten zudem zeigen, dass Fibromyalgie-Patienten mit Ausprägung des Merkmals „Katastrophisieren“ eine signifikante Assoziation mit einer erhöhten Aktivität von Gehirnstrukturen aufweisen, die sowohl mit Schmerzverarbeitung als auch mit Aufmerksamkeits- und emotionalen Aspekten des Schmerzes verbunden sind (u.a. inferiorer und superiorer frontaler Gyrus, Insula, anteriorer cingulärer Kortex, Amygdala).

Giesecke et al. (2004) setzten einen 2kg schweren Druckreiz, der von Fibromyalgie-Patienten und von Patienten mit chronischen Rückenschmerzen als moderat schmerzhaft empfunden wurde. Gleichzeitig war die Aktivität in folgenden Gehirnbereichen im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen, die kaum Schmerz bei dem Druck empfanden, deutlich erhöht: im kontralateralen primären und sekundären somatosensorischen Kortex, im ipsilateralen sekundären somatosensorischen Kortex, im inferioren parietalen Kortex und im Zerebellum. Gesunde Personen zeigten dabei lediglich im kontralateralen somatosensorischen Kortex Aktivität.

Giesecke et al. (2005) fanden, dass depressive Symptome und die Diagnose einer Depression (major depressive disorder) im Zusammenhang mit der Aktivität der

Amygdala und dem Cortex insularis bei Fibromyalgie steht. Diese Strukturen sind ihnen zufolge verantwortlich für die motivational-affektive Dimension der Schmerzverarbeitung.

Die Autoren sehen darüber hinaus keine Auffälligkeiten im Bereich von Regionen, die mit der sensorisch-diskriminativen Dimension der Schmerzverarbeitung stehen (primärer und sekundärer somatosensorischer Kortex).

Neuromorphologie

Es wurden auch morphologische Veränderungen der grauen Substanz bei Fibromyalgie-Patienten berichtet².

In der VBM-Studie von Schmidt-Wilcke et al. (2007) wird eine signifikante Zunahme an grauer Substanz in folgenden Bereichen dargestellt: im linken orbitofrontalen Kortex, im linken Cerebellum und im Striatum beidseits. Eine signifikante Abnahme an grauer Substanz wird hingegen in folgenden Bereichen nachgewiesen: im rechten superioren temporalen Gyrus sowie im linken hinteren Thalamus.

In einer zweiten VBM-Studie konnten Kuchinad et al. (2007) zeigen, dass eine signifikante Minderung an Volumen der grauen Substanz in dem linken parahippokampalen Gyrus, im mittleren und posterioren cingulären Kortex beidseits, in der linken Insula und in dem medialen frontalen Kortex besteht. In dieser Studie konnte keine Zunahme der Konzentration an grauer Substanz nachgewiesen werden.

2.2 Zentrale Schmerzverarbeitung

2.2.1 Allgemeines

Das heutige, moderne Verständnis der Physiologie des Schmerzes beruht letztlich auf der Vorstellung des französischen Philosophen und Mathematikers René Descartes (1596-1650).

In dem posthum 1662 veröffentlichten Werk „De homine“ („Abhandlung über den Menschen“) beschreibt Descartes erstmals wie ein Schmerzreiz (z.B. Berühren von

² Die Arbeiten von Schmidt-Wilcke et al. (2007) sowie von Kuchinad et al. (2007) sind nach Durchführung dieser Studie erschienen.

Feuer) über Nerven bis ins Gehirn geleitet wird, wo es schließlich zur bewussten Empfindung von Schmerzen kommt (vgl. Abbildung 2.3).



Abbildung 2.3: Descartes beschreibt erstmals wie ein Schmerzreiz über Nerven ins Gehirn geleitet wird (aus Descartes, *De homine*, 1662)

Diese Betrachtungsweise des Schmerzes wird als „lineare“ und „sensorische“ bezeichnet. Die Verarbeitung des Schmerzes vollzieht sich von peripher ausgehend linear nach zentral; außerdem folgt die Empfindung des Schmerzes auf einen Schmerzreiz (Gallacchi und Pilger 2005). Dieses Modell des Schmerzes ist ein Grundmodell, das vielfache Modifikationen und Ergänzungen erfahren hat, um der Komplexität des Phänomens „Schmerz“ gerecht zu werden.

Die am meisten zitierte Definition von „Schmerz“ stammt von der International Association for the Study of Pain (IASP):

„An unpleasant sensory and emotional experience associated with actual or potential tissue damage, or described in terms of such damage“ (Merskey und Bogduk 1994).

Es wird weiterhin zwischen *akutem* und *chronischem Schmerz* unterschieden. Akuter Schmerz ist der unmittelbar auf ein Trauma (z.B. ein Schnitt in den Finger) einsetzende Schmerz, der vor allem ein Warnsignal darstellt (Standl 2007). Chronische Schmerzen sind Schmerzen, die sechs Monate nach einem Trauma oder einer Operation weiterhin bestehen und ihre Warnfunktion verloren haben (Standl 2007).

Das lineare Modell der Schmerzverarbeitung ist für den akuten Schmerz ausreichend. Für chronische Schmerzen hingegen reicht es nicht. Persistieren die Schmerzen eine längere Zeit, so treten grundsätzlich komplexere physische und psychische Abläufe hinzu, die nicht mehr rein linear erklärbar sind. Der Schmerz wandelt sich vom akuten zum chronischen Schmerz von einem Symptom zu einer Störung bzw. Erkrankung (Gallacchi und Pilger 2005). Dazu unten Näheres.

Vor der bewussten Wahrnehmung von Schmerzen geschehen einige grundlegende physiologische Prozesse. Unterschieden werden muss zwischen zwei Formen der Schmerzentstehung. Die erste Form besteht in der Schmerzentstehung auf der Grundlage eines definierten, peripheren nozizeptiven Inputs (Trauma). Die zweite Form der Schmerzentstehung ist dadurch gekennzeichnet, dass kein peripherer nozizeptiver Input besteht (Tracey 2005).

2.2.2 Schmerz nach peripherem nozizeptivem Input³

Der traumatische Reiz bzw. die Gewebeschädigung steht am Beginn der Reihe und bewirkt die lokale Ausschüttung von verschiedenen Substanzen wie unter anderem von Bradykinin, Entzündungsmediatoren, Zytokinen und Prostaglandinen, die auf freie Nervenendigungen des primären Neurons (auch Nozizeptor genannt) einwirken und die Reizschwelle herabsetzen.

Es gibt zwei Nervenfasertypen, die für die Schmerzleitung sorgen: A δ – und C-Fasern. Diese Fasern ziehen erst zwei Segmente innerhalb des Rückenmarks (Medulla spinalis)

³ Vgl. für eine umfassendere Darstellung der physiologischen Grundlagen des Schmerzes McMahon S, Koltzenburg M (Hrsg.) (2005) Textbook of Pain, Churchill Livingstone; Section 1: Neurobiology of pain

aufwärts, bevor sie in das Hinterhorn des Rückenmarks ziehen und dort die synaptische Umschaltung auf das sekundäre Neuron der Schmerzleitung bilden (vgl. Abbildung 2.4). Dieses Neuron wechselt dann in der Commissura alba auf die Gegenseite des Rückenmarks. Nach dem Wechsel der Seite innerhalb des Rückenmarks kommt es zu Verschaltungen des sekundären Neurons mit descendierenden Bahnen, die bereits auf der Ebene des Rückenmarks zu Modulationen der Schmerzleitung führen (Fields und Basbaum 1999, Hagbarth und Kerr 1954). Endorphine spielen dabei eine Rolle.

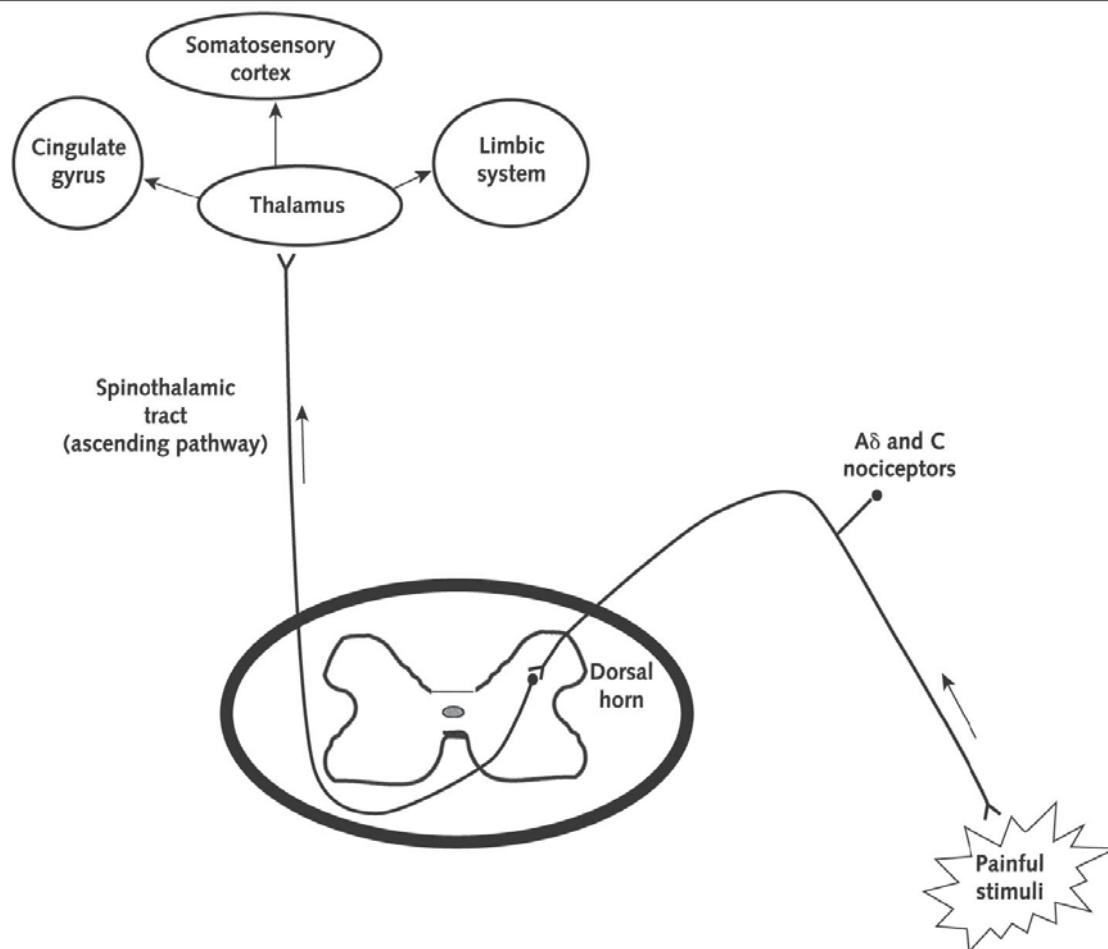


Abbildung 2.4: Vereinfachte Darstellung des aufsteigenden schmerzverarbeitenden Systems (nach Abeles et al. 2007)

Die Schmerzbahn zieht innerhalb des Tractus spinothalamicus lateralis als aufsteigende Bahn Richtung Gehirn und durchzieht den Hirnstamm mit den Strukturen Medulla oblongata (verlängertes Mark), Pons (Brücke) und das Mittelhirn (Mesencephalon). Danach erreichen die Schmerzfasern den Thalamus des Diencephalons (Zwischenhirn), wo das dritte Neuron seinen Ursprung hat (Trepel 1999). Der Thalamus ist eine komplexe Struktur. Er besteht aus vielen Kerngebieten (Trepel 1999). Fasern, die zu Kerngebieten des lateralen Thalamus führen, fasst man gemeinsam als *laterales System* der schmerzleitenden Nervenbahnen zusammen. Fasern, die zu den medialen Kerngebieten des Thalamus und zur Formatio reticularis des Mittelhirns ziehen, fasst man entsprechend als *mediales System* zusammen (Standl 2007). Darüber hinaus verbindet man mit dem medialen System motivationale Aspekte des Schmerzes (Sewards und Sewards 2002; Tracey 2005). Das laterale Schmerzsystem steht in Verbindung mit eher sensorisch-diskriminativen Funktionen (Tracey 2005). Eine scharfe Trennung zwischen den beiden genannten Systemen kann nicht gezogen werden, da es auch Verbindungen untereinander gibt (Tracey 2005).

Vom Thalamus aus, als dem „Tor zur Großhirnrinde“, zieht das dritte Neuron der Schmerzbahn in eine Region des Kortex (Großhirnrinde), die als somato-sensibler Kortex (auch somatosensorischer Kortex) bezeichnet wird.

Verschiedene Strukturen des Großhirns (Telencephalon) sind immer wieder als Grundlage der Schmerzverarbeitung beschrieben worden. Grundsätzlich ist es nicht die Regel, dass in einer einzelnen Studie alle Strukturen aktiv sind, die für Schmerzverarbeitung sorgen (Tracey 2005), da sich von Studie zu Studie sowohl der Versuchsaufbau, die Situation der Untersuchung, eventuelle Stimulationen als auch der Gesundheitszustand sowie die eventuelle Medikation der Probanden unterscheiden.

Aktivitäten konnten in vielen Studien zur Schmerzverarbeitung in folgenden kortikalen Bereichen festgestellt werden: im anterioren Bereich des Gyrus cinguli (engl. anterior cingulate cortex, ACC), im Lobus insularis (Insula), im frontalen und präfrontalen Kortex, im primären und sekundären somatosensorischen Kortex, im den Basalganglien sowie in Regionen des parietalen und temporalen Kortex (Tracey 2005).

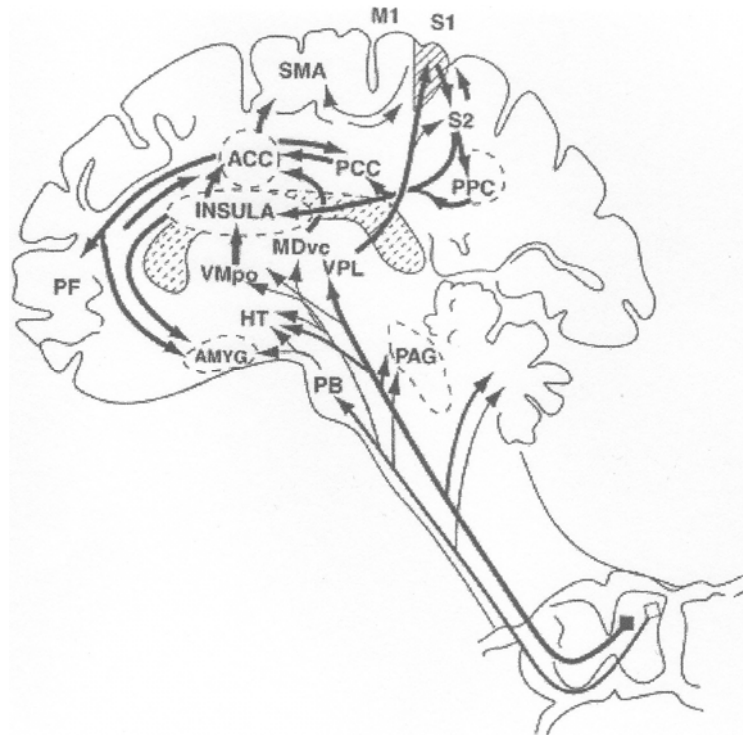


Abbildung 2.5: An der Schmerzverarbeitung beteiligte Gehirnregionen und ihre Verbindung untereinander (nach Price et al. 2000)

Erläuterung der Abkürzungen:

ACC: anteriorer cingulärer Kortex; **AMYG:** Amygdala; **HT:** Hypothalamus; **INSULA:** Lobus insularis; **M 1:** primäre somatosensible Rinde; **MDvc:** ventraler kaudaler Anteil des Nucleus mediodorsalis des Thalamus; **PAG:** periaquäduktales Grau (Substantia grisea periaquaeductalis); **PF:** Präfrontaler Kortex; **PPC:** posteriorer parietaler Kortex; **S 1:** primäre somatosensible Rinde; **S 2:** sekundäre somatosensible Rinde; **SMA:** supplementärmotorischer Kortex; **PB:** Nucleus parabrachialis; **PCC:** posteriorer cingulärer Kortex; **VMpo:** posteriorer Anteil des ventromedialen Thalamuskernes; **VPL:** Nucleus ventralis posterolateralis des Thalamus

Bingel et al. (2002) betonen zusätzlich einige subkortikale Strukturen in ihrer Bedeutung für die Schmerzverarbeitung. So finden sie Aktivitäten im Hippokampus, in der Amygdala, dem Cerebellum (Kleinhirn), dem Putamen und dem Nucleus ruber.

Der Hippokampus und die Amygdala (auch Corpus amygdaloideum oder Mandelkern) gehören zum limbischen System. Das limbische System ist ein funktionelles und kein anatomisches (zu anderen Strukturen streng abgegrenztes) System und umfasst außerdem folgende Strukturen: Gyrus cinguli, Gyrus parahippocampalis, Gyrus dentatus sowie Corpus mamillare.

Das limbische System hat seinen Namen daher, dass zwei seiner Teile, der Gyrus cinguli und der Gyrus parahippocampalis, einen Saum (lat. limbus) um das Diencephalon bilden (Heimer 1995). Den Ausdruck „limbisch“ benutzte der Neuroanatom Broca erstmals 1878 (Heimer 1995). Dem limbischen System wird eine große Bedeutung in der Bildung menschlicher Emotionen und für motivationale Aspekte zugeschrieben (Heimer 1995). Der Hippocampus sowie die Amygdala sind ebenfalls an Lernprozessen und Gedächtnisleistungen beteiligt (Benfenati 2007).

2.2.3 Schmerz ohne nozizeptiven Input

Schmerzempfindung kann auch ohne peripheren nozizeptiven Input aufkommen (Tracey 2005). So führt die direkte elektrische Stimulation des Kortex insularis zur Schmerzempfindung (Ostrowsky et al. 2002). Insofern ist der Kortex insularis in die sensorische Komponente der Schmerzverarbeitung involviert. Singer et al. (2004) konnten zeigen, dass das Hineinversetzen (Empathie) in jemanden, der gerade Schmerz empfindet zur Aktivierung der Gehirnbereiche führt, die mit der affektiven Komponente der Schmerzverarbeitung zu tun haben (unter anderem anteriorer Bereich des Kortex insularis, Anteile des Gyrus cinguli). Auch Hypnose bzw. Suggestion (Derbyshire et al. 2004; Raij et al. 2005) führen zur Aktivierung von Gehirnbereichen, die direkt mit der Erzeugung von Schmerzerfahrung verbunden sind. Derbyshire et al. (2004) weisen auf die Aktivität des Thalamus, des anterioren Gyrus cinguli, des Kortex insularis sowie präfrontaler und parietaler Kortexgebiete hin. Diese Beispiele zeigen, dass

Schmerzerfahrung ohne nozizeptiven Input experimentell nachgewiesen werden kann (Tracey 2005).

2.2.4 Schmerzverarbeitung bei chronischen Schmerzpatienten

Die bisherigen Ergebnisse der erwähnten Studien zu Grundlagen der neuronalen Schmerzverarbeitung basieren auf Untersuchungen von gesunden Probanden. Auf diese Weise können die allgemeinen Grundlagen der menschlichen (normalen) Schmerzverarbeitung erforscht werden.

Es gibt Besonderheiten bzw. Auffälligkeiten neuronaler Aktivität bei chronischen Schmerzpatienten im Gegensatz zu der Schmerzverarbeitung Gesunder.

Chronische Schmerzen kann man in folgende drei Typen unterteilen:

1. nozizeptive Schmerzen: diese werden durch einen definierbaren lokalen Stimulus ausgelöst wie zum Beispiel ein Gewebetrauma
2. neuropathische Schmerzen: diese werden durch eine Schädigung oder eine Dysfunktion von Strukturen des Nervensystems ausgelöst
3. psychogene Schmerzen: diese haben kein nachweisbares organisches Korrelat (Reissner und Banger 2003).

Desweiteren unterscheidet man zwischen malignen bzw. tumorbedingten und nicht malignen bzw. nicht tumorbedingten chronischen Schmerzen (Reissner und Banger 2003).

Die Grundlagen der drei jeweiligen Typen chronischer Schmerzen sind vielfältig und können an dieser Stelle nicht eingehend dargestellt werden⁴.

2.2.5 Zentrale Schmerzverarbeitung bei Fibromyalgie

Die zentrale Schmerzverarbeitung scheint bei Fibromyalgie-Patienten verändert zu sein.

⁴ Vgl. für einen Überblick bezüglich der neuronalen Mechanismen neuropathischer Schmerzen Campbell und Meyer (2006).

Geklärt ist bisher aber noch nicht, ob und in welchem Maße periphere Prozesse eine Rolle spielen. Staud (2006b) und Elvin et al. (2006) halten es für möglich, dass sowohl periphere als auch zentrale Sensibilisierung bei der Fibromyalgie von Bedeutung sind. Für viele Autoren führt die Befundlage zu der Annahme, dass für die Schmerzen im Rahmen von Fibromyalgie zentrale neuronale Prozesse verantwortlich sind (Clauw und Chrousos 1997; Desmeules et al. 2003; Schweinhardt et al. 2008). Die folgenden neuronalen Aspekte werden als Grundlage für pathologische Schmerzverarbeitung im Rahmen der Fibromyalgie diskutiert:

1. Zentrale Sensibilisierung
2. Dysregulation deszendierender inhibitorischer neuronaler Pfade
3. Einfluss von Gliazellen
4. Einfluss von Neurotransmittern
5. Veränderte temporale Summation oder wind-up
6. Schmerzmodulation
7. Morphologische Veränderungen der grauen Substanz

Im Zusammenhang mit den hier genannten *neuronalen* Prozessen bzw. Veränderungen scheinen folgende Veränderungen und Faktoren zu stehen. Dazu gehören:

1. Hormonelle Veränderungen
2. Veränderungen peripherer Gewebe
3. Psychische Faktoren.

Über die diesbezüglichen Befunde ist in den vorangegangenen Kapiteln berichtet worden. Welche Assoziationen und kausalen Relationen zwischen den neuronalen und nicht-neuronalen Prozessen bzw. Veränderungen genau bestehen, ist bisher nicht aufgeklärt und wird in Zukunft Thema weiterer Untersuchungen sein müssen.

Einen Einfluss auf die Amplifikation und Verarbeitung von Schmerzen haben sicherlich psychologische Faktoren wie Hypervigilanz, Katastrophisierung und Somatisierung (Leeuw et al. 2007; Vlaeyen und Linton 2000; Turner et al. 2000; Wilhelmsen 2002). Es scheint, als könnten behaviorale und kognitive Therapien über absteigende neuronale

Bahnen einen Effekt auf die synaptischen Prozesse im Rückenmark ausüben (Rygh et al. 2002).

Zentrale Sensibilisierung und Fibromyalgie

Als ein wichtiger Vorgang für die Entwicklung chronischer Schmerzen bei Fibromyalgie wird eine zentrale Sensibilisierung (auch zentrale Sensitivierung, engl. „central sensitization“) angenommen (Staud und Rodriguez 2006; Vierck 2006; Abeles et al. 2007).

Unter zentraler Sensibilisierung versteht man einen neuronalen Prozess, der zur Amplifizierung von neuronaler Aktivität aus der Peripherie führt (Schaible 2007).

Die task force for taxonomy der International Association for the Study of Pain (IASP) definiert „zentrale Sensibilisierung“ folgendermaßen: Zentrale Sensibilisierung ist „an enhanced responsiveness of nociceptive neurons in the CNS to their normal afferent input“ (zitiert nach Sandkühler 2007).

Wiederholte Erregungen von Schmerzafferenzen durch beispielsweise Gewebeschäden können zu einer gesteigerten Aktivität von Neuronen im Rückenmark führen (Sandkühler 2005). Damit ist die zentrale Sensibilisierung eine einfache Form der neuronalen Plastizität (Meeus und Nijs 2006).

Auf Zellebene sind Neurone des Hinterhorns des Rückenmarks für die zentrale Sensibilisierung verantwortlich (Campbell und Meyer 2006; Sandkühler 2005). Mit diesem Prozess der Neuroplastizität sind biochemische und elektrophysiologische Veränderungen verbunden (Winkelstein 2004). Als Mechanismen der zentralen Sensibilisierung werden von Sandkühler (2005) die synaptische Langzeit-Potenzierung sowie ein Verlust der physiologischen Hemmung angesehen.

Unter Langzeit-Potenzierung (engl. long-term potentiation, LTP) versteht man eine lang andauernde Verstärkung synaptischer Übertragung von einer Nervenzelle auf die nächste (Sandkühler 2005). Langzeit-Potenzierung ist somit eine Form synaptischer Plastizität (Cooke und Bliss 2006). LTP wurde zuerst am Hippokampus entdeckt und spielt dort neben anderen Prozessen eine grundlegende Rolle für Gedächtnisleistungen (Kim und Linden 2007).

LTP wird als eine möglich Ursache der Hyperalgesie diskutiert (Sandkühler 2000, 2007). Grundlage der LTP sind bestimmte Glutamat-Rezeptoren: NMDA-Rezeptoren (N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptoren) (Cooke und Bliss 2006). Neben NMDA-Rezeptoren sind ein weiterer Typ von Glutamat-Rezeptoren an der LTP beteiligt: AMPA-Rezeptoren (α -Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazol-Propionsäure, engl. α -amino-3-hydroxy-5-methylisoxazole-4- propionic acid receptor) (Cooke und Bliss 2006).

NMDA-Rezeptoren wirken als Detektor koinzidenter Erregung (Depolarisierung von prä- und postsynaptischen Membranen). Das heißt, NMDA-Rezeptoren verstärken durch ihre Aktivität neuronale Verschaltungen, die schon häufig genutzt werden und verfestigen diese damit.

Cooke und Bliss (2006) stellen jedoch fest, dass es kein einheitliches Bild für die molekularen Mechanismen als Grundlage von LTP gibt. Nicht ausschließlich NMDA-Rezeptoren können ihnen zufolge zu LTP führen. So ändern sich auch die molekularen Mechanismen von Synapse zu Synapse. So gibt es Zellen im Hippokampus, die ohne NMDA-Rezeptoren eine Induktion von LTP leisten (Harris und Cotman 1986).

Dysregulation deszendierender inhibitorischer neuronaler Pfade

Kortikale und subkortikale Neurone stimulieren endogene antinozizeptive Aktivität, die über das periaquäduktale Grau und die rostrale ventromediale Medulla deszendiert (Gebhart 2004). Sie führen ins dorsale Horn des Rückenmarks, wo mittels des Neurotransmitters Serotonin antinozizeptive Modulation bewirkt wird (Staud und Rodriguez 2006). Es gibt Hinweise, dass die deszendierende antinozizeptive Modulation bei Fibromyalgie gestört ist (Lautenbacher und Rollman 1997; Julien et al. 2005).

Temporale Summation (windup)

Als weiterer Mechanismus an den Neuronen des dorsalen Hinterhorns des Rückenmarks, wird die **temporale Summation** diskutiert (engl. temporal summation oder wind-up) (Meeus und Nijs 2006; Staud 2006b). Sandkühler (2005) zufolge können

die Langzeit-Potenzierung sowie eine Dysregulation deszendierender Inhibition den Effekt der temporalen Summation verstärken.

Die temporale Summation ist an sich kein pathologisches neurophysiologisches Phänomen. Es kommt bei gesunden Versuchspersonen bei einer Applikation von identischen Schmerzreizen mit einer Frequenz von $\geq 0,33\text{Hz}$ zu einer temporalen Summation von *second pain*, womit Schmerzen bezeichnet werden, die im Gegensatz zu *first pain*, der als stechend beschrieben wird, dumpf sind. *Second pain* wird durch unmyelinisierte C-Schmerzfasern geleitet (Staud 2006b). Temporale Summation wird als normales Kodierverhalten einiger Neurone im Rückenmark (Mendell und Wall 1965) und als adaptiver Mechanismus zur Erzeugung von Reizantworten bei wiederholten niedrigen Schmerzreizen angesehen (Sandkühler 2005).

Im Gegensatz dazu genügen bei Fibromyalgie-Patienten niedrigere Stimulusintensitäten und windup tritt bereits bei Frequenzen von $< 0,33\text{ Hz}$ auf (Staud et al. 2001; Staud 2006b). Bei windup spielen NMDA-Rezeptoren eine Rolle (Staud 2006b).

Klinisch werden im Gegensatz zu gesunden Kontrollpersonen gesteigerte Schmerzen berichtet (Staud 2006b).

Gliazellen

Gliazellen haben neben Neuronen viele Funktionen im Nervensystem und sind eine Gruppe verschiedener Zelltypen (u.a. Astrozyten, Mikroglia, Oligodendrozyten, Schwann-Zellen) (Junqueira et al. 2002). Es wird ihnen auch eine Rolle im Rahmen chronischer Schmerzen zugeschrieben (Hansson 2006). Astrozyten und Mikroglia können durch Substanz P und Glutamat aktiviert werden und schütten ihrerseits proinflammatorische Zytokine aus (Watkins et al. 2001). Diese können Schmerzen verstärken (Wieseler-Frank et al. 2004). Gliazellen spielen eventuell eine Rolle für die zentrale Sensibilisierung bei Fibromyalgie (Staud 2006b).

Endogene Systeme der Schmerzmodulation

Endogene deszendierende Systeme, die Schmerz inhibieren scheinen bei Fibromyalgie dysreguliert zu sein und im Rückenmark Schmerzreize nicht wie bei Gesunden zu hemmen (Kosek und Hansson 1997).

Konkretisierung und Entwicklung der Fragestellung

Die bisherige Darstellung der Befunde zur Pathogenese der Fibromyalgie zeigt, dass verschiedene Prozesse im Nervensystem im Rahmen der gestörten Schmerzverarbeitung bei Fibromyalgie eine Rolle zu spielen scheinen.

Um das genaue Verständnis der neuronalen Prozesse, die für das Fibromyalgie-Syndrom im Sinne einer chronischen Schmerzverarbeitungsstörung kennzeichnend sind weiter zu vertiefen und insbesondere um die Frage zu klären, ob bei Fibromyalgie-Patienten ebenfalls – wie bei Patienten mit chronischen Rückenschmerzen (Apkarian et al. 2004) - morphologische Veränderungen in schmerzverarbeitenden Gehirnregionen zu beobachten sind, ist die folgende Studie durchgeführt worden⁵.

Apkarian et al. (2004) konnten beispielsweise bei Patienten, die an chronischem Rückenschmerz leiden, zeigen, dass in MRT-Untersuchungen die Dichte an grauer Substanz im dorsolateralen präfrontalen Kortex beidseits sowie im rechten Thalamus erniedrigt ist. Dabei sinkt das Volumen stetig mit der Länge der bestehenden Schmerzen (Apkarian et al. 2004). Diese Studie konnte belegen, dass chronische Schmerzen mit morphologischen Veränderungen des Gehirns (Abnahme an grauer Substanz) assoziiert sind.

Es ergeben sich demnach folgende Fragestellungen:

1. Gibt es bei Fibromyalgie Veränderungen der grauen Substanz in Bereichen des Gehirns, die mit der Schmerzverarbeitung verbunden sind?
2. Gibt es einen Zusammenhang von Dauer der Schmerzen und Veränderungen des Volumens an grauer Substanz?

⁵ Nach Durchführung dieser Studie erschienen zwei Arbeiten (Schmidt-Wilcke et al. 2007 und Kuchinad et al. 2007), die neuromorphologische Veränderungen bei Fibromyalgie zeigen konnten (vgl. Diskussion).

Auf der Grundlage oben dargestellter Befunde und zur Bearbeitung der Fragestellung arbeitet diese Studie mit einem neurowissenschaftlichen Verfahren, das volumetrische Angaben von Gehirnstrukturen, die für die Schmerzverarbeitung verantwortlich sind, erlaubt: die voxelbasierte Morphometrie (VBM). Im Folgenden wird kurz auf neurowissenschaftliche Verfahren der strukturellen Bildgebung, insbesondere auf die Magnetresonanztomographie und die voxelbasierte Morphometrie (VBM) eingegangen.

2.3 Strukturelle Bildgebung

2.3.1 Allgemeines

Zur Untersuchung der Gehirnstrukturen, die der Schmerzentstehung zugrunde liegen, bietet sich vor allem ein Bildgebungsverfahren an: die Magnetresonanztomographie (MRT).

Bildgebende Verfahren unterscheiden sich in funktionelle und strukturelle Verfahren. Strukturelle Verfahren ermöglichen die Darstellungen der Gehirnmorphologie. Dazu zählen die Magnetresonanztomographie (MRT) und die Computertomographie (CT). Funktionelle Verfahren erlauben zudem die Sichtbarmachung von Aktivitäten im Gehirn. Zu diesen Verfahren zählen die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) und weitere Verfahren wie beispielsweise die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) oder die Einzelphotonen-Emissions-Tomographie (SPECT) (Jäncke 2005; Walter 2005).

Da in der vorliegenden Studie mit dem strukturellen Verfahren Magnetresonanztomographie (MRT) gearbeitet wurde, wird diese sowie die auf der MRT aufbauende und ebenfalls in dieser Studie angewandte voxelbasierte Morphometrie (VBM) kurz dargestellt.

2.3.2 Magnetresonanztomographie (MRT)

„Die Magnetresonanztomographie (Kernspintomographie, MRT) ist ein Verfahren zur Erzeugung von Schnittbildern in einer frei wählbaren Raumebene ohne Verwendung von Röntgenstrahlung“ (Hünerbein 2004).

Die physikalischen Grundlagen sind komplex und können an dieser Stelle nicht hinreichend erläutert werden (vgl. Brix 2002). Das physikalische Prinzip besteht darin, dass Atomkerne mit einer ungeraden Nukleonenzahl (im menschlichen Körper vor allem Wasserstoffprotonen) einen Eigendrehimpuls (Kernspin) besitzen, der für die Induktion eines magnetischen Dipols sorgt. Im Normalzustand liegen diese Dipole ungeordnet im Körper. Das Erzeugen eines starken Magnetfeldes in der Untersuchung führt zu der regelmäßigen Anordnung der Dipole. Diese Anregung der Atomkerne, die mit einer bestimmten Frequenz geschieht (Larmorfrequenz), führt nach Abschalten des starken Magnetfeldes zu einer Abgabe der aufgenommenen Energie durch die Atomkerne in Form eines magnetischen Impulses. Dieser kann gemessen, durch Informationsverarbeitung lokalisiert und visualisiert werden. Es entsteht eine Schichtaufnahme des untersuchten Gewebes. Zur Ortskodierung wird das Hauptmagnetfeld durch weitere Magnetfelder (Gradientenfelder) überlagert.

Abhängig von Gewebeparametern (Relaxation) und der Art der Anregung entstehen unterschiedliche Bildkontraste. Bei einer T1-Gewichtung erscheinen weiße Gehirnsubstanz und Fett hell. Bei einer T2-Gewichtung erscheint Wasser (Liquor cerebrospinalis, Zysten etc.) hell.

2.3.3 Voxelbasierte Morphometrie (VBM)

Bei der voxelbasierten Morphometrie (VBM) handelt es sich um ein Verfahren aus dem Bereich der rechenbasierten Neuroanatomie (engl. computational neuroanatomy), mithilfe dessen quantitative Messungen und Vergleiche von dreidimensionalen Gehirnstrukturen möglich werden.

Ashburner und Friston (2000) definieren VBM als ein Verfahren, das einen Voxelvergleich von lokalen Konzentrationen an grauer Substanz zwischen zwei Gruppen von Versuchspersonen ermöglicht.

Der Begriff „voxel“ setzt sich aus den Begriffen „volumetric“ und „pixel“ zusammen und stammt aus der 3D-Computergrafik. Er bezeichnet ein dreidimensionales Bildelement eines räumlichen Datensatzes, dem ein Farbwert zugewiesen wird.

Die Datenverarbeitung kann mit unterschiedlichen Programmen durchgeführt werden, welche die notwendigen mathematischen Algorithmen standardisiert vornehmen. Im

vorliegenden Fall wurde SPM5 (Statistical Parametric Mapping, Wellcome Department of Imaging Neuroscience, London, England, vgl. Mechelli et al. 2005)⁶ verwendet.

Voxelbasierte Morphometrie (VBM) ist eine Anwendung auf hochauflösende dreidimensionale Strukturdaten, die durch eine Magnetresonanztomographie (MRT) erhalten werden. Alle Daten bzw. Bilddaten von einer Versuchsperson werden einer räumlichen Normierung unterzogen, um auf diese Weise eine Transformation zu einem festgelegten stereotaktischen Raum zu erreichen. Dies geschieht mit allen Bilddaten aller Versuchspersonen.

Nach der räumlichen Normierung wird die graue Substanz aus den normierten Bildern extrahiert und geglättet (vgl. Abbildung 2.5), was eine Segmentierung in graue Substanz, weiße Substanz und Liquor cerebrospinalis voraussetzt. Als optionaler Schritt kann eine Modulation durchgeführt werden. Die Modulation dient der Korrektur von Verzerrungen bei der räumlichen Normierung auf eine Standardschablone. Ist beispielsweise in einem Extremfall der Frontallappen einer Versuchsperson halb so klein wie der Lappen der Schablone, so führte die räumliche Normierung zu einer Verdoppelung des Volumens in diesem Bereich und die Information bezüglich des absoluten Volumens wäre verzerrt (Mechelli et al. 2005).

Schließlich wird eine statistische Analyse der Daten im Kontext der Theorie der Gaussian random fields (Ashburner und Friston 2000) durchgeführt. Auf diese Weise können statistisch signifikante Unterschiede zwischen zwei normierten Gehirnmittelwertdaten gefunden werden.

Das Ergebnis dieses Prozesses ist eine statistische parametrische Abbildung (SPM, engl. statistical parametric map), auf der Regionen, in denen die Konzentration grauer Substanz zwischen beiden Vergleichsgruppen signifikant voneinander abweicht, sichtbar werden (Ashburner und Friston 2000; Mechelli et al. 2005)⁷.

Genau genommen kann die voxelbasierte Morphometrie (VBM) als ein Vergleich der relativen Konzentration von Strukturen der grauen Substanz (oder der weißen Substanz) in räumlich normierten Bildern verstanden werden (Mechelli et al. 2005).

⁶ Diese kurze Übersicht gibt die Verarbeitungsprozesse gemäß SPM wieder, da diese Software auch für die vorliegende Studie benutzt wurde.

⁷ Vgl. für eine detaillierte Darstellung der voxelbasierten Morphometrie (VBM) Ashburner und Friston 2000 sowie Mechelli et al. 2005.

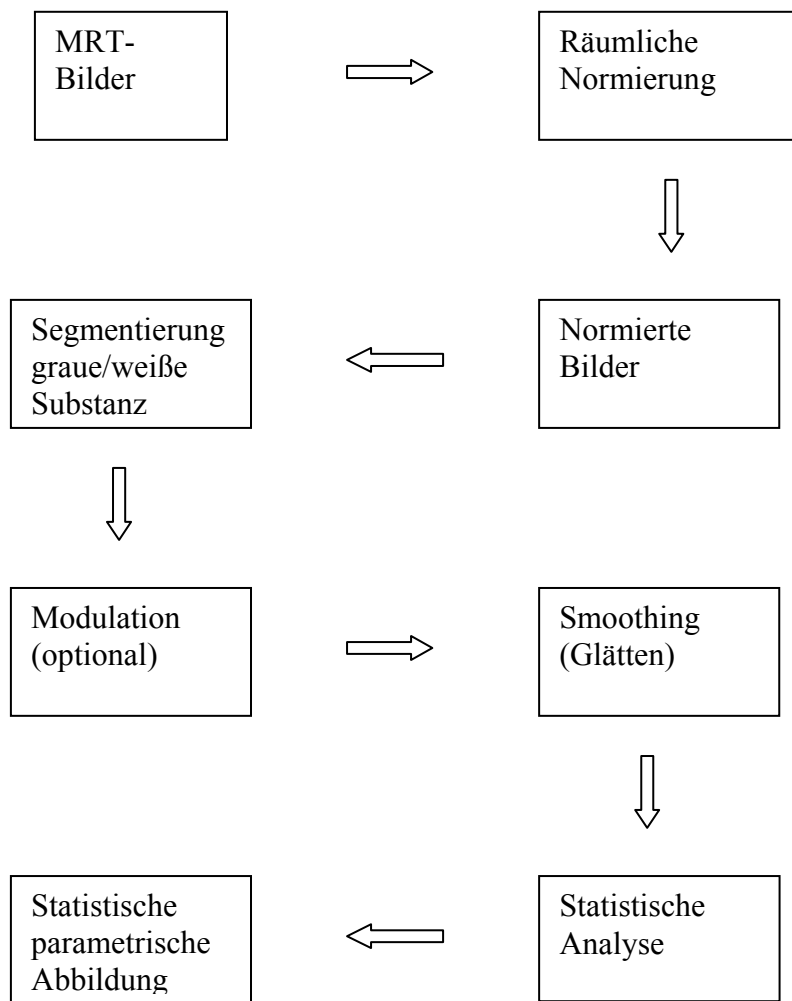


Abbildung 2.5: Flussdiagramm Voxelbasierte Morphometrie (VBM) (modifiziert nach Mechelli et al. 2005)

Die voxelbasierte Morphometrie (VBM) ist ein seit vielen Jahren angewandtes Verfahren, das unter anderem zur Untersuchung von Multipler Sklerose (MS) (Sepulcre et al. 2006), Morbus Alzheimer (Baron et al. 2001), chronischen Rückenschmerzen (Apkarian et al. 2004), unipolarer Depression (Vasic et al. 2008) und Migräne (Valfrè et al. 2008) angewandt wurde.

3. Hypothesen

In der vorliegenden Studie werden folgende Hypothesen und Nullhypothesen aufgestellt, die durch die Methoden untersucht werden sollen:

Hypothese 1:

Es bestehen zwischen Fibromyalgie-Patienten und gesunden Kontrollpersonen Unterschiede bezüglich des Volumens an grauer Substanz in Gehirnbereichen, die zu dem lateralen oder medialen Schmerzsystem inklusive der Amygdala gehören. Zu diesen Bereichen gehören folgende Strukturen: Cingulärer Kortex, insularer Kortex, frontaler Kortex, parietaler Kortex, Thalamus und Amygdala.

Nullhypothese 1:

Es bestehen zwischen Fibromyalgie-Patienten und gesunden Kontrollpersonen keine Unterschiede bezüglich des Volumens an grauer Substanz in Gehirnbereichen, die zu dem lateralen oder medialen Schmerzsystem oder der Amygdala gehören.

Sollten sich Unterschiede zwischen Fibromyalgie-Patienten und gesunden Kontrollpersonen in den interessierenden Gehirnbereichen (s.o.) zeigen, dann wäre zusätzlich die folgende Hypothese zu testen:

Hypothese 2:

Es besteht bei Fibromyalgie-Patienten eine Korrelation zwischen

1. der Dauer des chronischen Schmerzes bzw. der Schmerzproblematik
2. der funktionellen Einschränkung durch Schmerzen
3. oder der Schmerzmedikation

und dem Volumen an grauer Substanz.

Nullhypothese 2:

Es besteht bei Fibromyalgie-Patienten keine Korrelation zwischen entweder

4. der Dauer des Schmerzes bzw. der Schmerzproblematik oder
5. der funktionellen Einschränkung durch Schmerzen oder

6. der Schmerzmedikation
und dem Volumen an grauer Substanz.

Diese Korrelationstestung ist von Bedeutung, da Veränderungen an kortikalen Volumina bei Patienten mit FMS einerseits eine Folge des chronischen Schmerzsyndroms sein könnten. Hierbei wären durch den chronischen Schmerzinput auf das Gehirn adaptive Veränderungen der Neurone, und damit Volumenänderungen, denkbar, wie z.B. bei Musikern durch deren jahrelanges Training im linken inferioren frontalen Gyrus (Sluming et al. 2002). Wäre dies der Fall, sollten die Volumenänderungen bei Patienten mit FMS mit z.B. der Dauer der chronischen Schmerzen korrelieren. Wäre dies nicht der Fall, wäre andererseits die Annahme gerechtfertigt, dass Volumenänderungen bereits vor der Entwicklung des Schmerzsyndroms bestanden haben.

4. Material und Methoden

4.1 Übersicht

Die Studie wurde an dem Universitätsklinikum Münster in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki und nach Prüfung durch das lokale Ethikkomitee der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster durchgeführt. Alle teilnehmenden Personen wurden über die Studie und mögliche Risiken oder Nebenwirkungen aufgeklärt und gaben anschließend ihr schriftliches Einverständnis zur Teilnahme.

Die Studie besteht in der Untersuchung von weiblichen Patienten mit Fibromyalgie und weiblichen Kontrollpersonen, indem von deren Gehirnen mittels eines Kernspintomographen (MRT) Schnittbilder angefertigt werden. Diese werden mittels voxelbasierter Morphometrie (VBM) und anschließenden statistischen Berechnungen weiter untersucht. So können quantitative Unterschiede innerhalb der grauen Substanz zwischen Patienten und Kontrollpersonen dargestellt werden.

4.2 Patienten

An der Studie nehmen 14 weibliche Fibromyalgie-Patienten und 14 gesunde weibliche Kontrollpersonen teil. Rekrutiert werden die Fibromyalgie-Patienten durch Abteilungen des Universitätsklinikums und durch Anzeigen in lokalen Tageszeitungen. Die Teilnehmer der Patientengruppe erfüllen zur Aufnahme die Fibromyalgie-Kriterien des American College of Rheumatology (Wolfe et al. 1990) und geben Schmerzen als ihre Hauptbeschwerde an. Um andere Ursachen der Schmerzen auszuschließen, werden alle Fibromyalgie-Patienten dem zuständigen Oberarzt der rheumatologischen Abteilung der Medizinischen Klinik und Poliklinik B des Universitätsklinikums vorgestellt. Ausgeschlossen werden vor allem rheumatische und endokrinologische Ursachen der Schmerzen. Die gesunden Kontrollpersonen werden durch Anzeigen in lokalen Tageszeitungen rekrutiert. Sie sind zum Zeitpunkt der Untersuchung bezüglich Schmerzerkrankungen und psychiatrischen Erkrankungen gesund. Alle Studienteilnehmer unterzeichnen ein Formular zur Dokumentation ihrer informierten Einwilligung („informed consent“).

4.3 Psychometrische Messungen

Vor dem MRT-Scan füllen alle Teilnehmer die folgenden drei Fragebogen-Instrumente aus (siehe Anhang 9.1):

1. PDI: Die deutsche Version des Pain Disability Index; ein Fragebogen-Instrument zur Erhebung der psychosozialen Beeinträchtigung durch Schmerzen mit sieben Items (Tait et al. 1987).
2. FFbH: Funktionsfragebogen Hannover; ein Fragebogen-Instrument zur Erhebung der funktionalen Einschränkung im Zusammenhang mit rheumatischen Erkrankungen mit 12 Items (Lautenschläger et al. 1997). Der FFbH ist die deutsche Version des Health assessment questionnaire (HAQ) (Fries et al. 1980).
3. HADS-D: Die deutsche Version der Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS); ein Fragebogen-Instrument zur Erfassung von Angst und Depressivität

bei Erwachsenen mit körperlichen Beschwerden bzw. Erkrankungen in der somatischen Medizin mit 14 Items (Zigmond und Snaith 1983).

4.4 Experimentelles Protokoll und Bildgebungsprotokoll

Es wurde eine hoch auflösende T1-gewichtete Magnetresonanztomographie mithilfe eines 3 Tesla Ganzkörperscanners (Intera T 3.0, Philips, Niederlande) durchgeführt. Dabei wurde das gesamte Gehirn erfasst (whole brain coverage), die Auflösung betrug $0,5 \times 0,5 \times 0,5 \text{ mm}^3$, TE = 3,4 ms, TR = 7,5 ms, flip Winkel 9° , FOV 256×256 . Der Scanner ist mit Master-Gradienten ausgestattet (Gradientenstärke 30mT/m). Es wurden 320 Schichten in sagittaler Ausrichtung parallel zu der AC-PC-Linie (Linie zwischen der anterioren und der posterioren Kommissur) erzeugt.

4.5 Datenanalyse

Im Folgenden werden die verschiedenen Datenanalysen kurz geschildert.

4.5.1 Analyse der psychometrischen Daten

Die psychometrischen Daten wurden mithilfe von SPSS 13.0 (SPSS Inc.; Chicago, IL, USA) analysiert. Unterschiede zwischen Patienten und Kontrollpersonen bezüglich der psychometrischen Erhebungen wurden durch Anwendung eines Students t-Test bewertet.

Der t-Test ist ein parametrischer Test zum Vergleich der Mittelwerte zweier unabhängiger Stichproben aus normal verteilten Grundgesamtheiten.

4.5.2 Protokoll der voxelbasierten Morphometrie (VBM)

Die Präprozessierung sowie die Analyse der Daten wurde unter Anwendung von VBM5.1 Toolbox in SPM5 (Wellcome Department of Imaging Neuroscience, London, England) durchgeführt. Die Vorverarbeitung der Daten schloß ein reslicing der originalen T1-gewichteten Bilder ein, woraus eine Voxelgröße von $1 \times 1 \times 1 \text{ mm}$

resultierte, sowie eine Segmentation, eine räumliche Normierung sowie eine räumliche Glättung mit einem Gaussian kernel von 8 mm ein (Ashburner und Friston 2000). Als Glättungsfunktion wird eine Gaussfunktion eingesetzt. Dabei werden Abweichungen von Voxeln im Verhältnis zu ihrer dreidimensionalen Umgebung moduliert, was zur Glättung großer Abweichungen zur Umgebung führt. Zudem wurde ein Hidden Markov Random Field (HMRF) zur Enkodierung räumlicher Informationen benutzt (Zhang et al. 2001).

Schließlich resultierten aus der Segmentierung fehlerkorrigierte, modulierte und normierte Bilddaten, welche in die folgenden Analysen eingeschleust wurden.

4.5.3 Weitere Analyse der segmentierten Bilddaten

Um nun zu prüfen, ob sich aus den Bilddaten absolute Unterschiede zwischen den Fibromyalgie-Patienten und den gesunden Kontrollpersonen hinsichtlich des Volumens an grauer Substanz ergeben, wurde ein F-Test mit zwei unabhängigen Stichproben durchgeführt (Bortz 1999).

VBM-Studien von de Geus et al. (2007), Omura et al. (2005) und Yoshikawa et al. (2006) haben gezeigt, dass das Alter von Versuchspersonen, das gesamte Gehirnvolumen sowie das Maß an Depression und Ängstlichkeit das Volumen von Gehirnregionen beeinflussen können. Zur Kontrolle und Mitberücksichtigung dieser Faktoren wurden sie als Störvariablen mit in die Analysen aufgenommen.

Darüber hinaus ist eine ROI-Analyse (engl. region of interest) durchgeführt worden, da Unterschiede in Strukturen des medialen und lateralen Schmerzverarbeitungssystem entsprechend der bisherigen wissenschaftlichen Befunde und der Hypothese 1 erwartet wurden und so hauptsächlich interessierten. Zu diesen Strukturen gehören der cinguläre Kortex, der insulare Kortex, der frontale Kortex, der parietale Kortex, der Thalamus sowie die Amygdala. Die ROI-Maske wurde mithilfe der SPM Toolbox "WFU-Pickatlas" erstellt. Sämtliche oben genannten interessierenden Gehirnregionen (ROI) wurden in die Maske aufgenommen und um den Faktor 1 dilatiert, damit die Maske nicht zu einschließend ist. Die ROI-Analyse wurde mit einer Signifikanzschwelle von $p \leq 0.001$ (unkorrigiert für multiples Testen) angesetzt.

4.5.4 Korrelationen mit klinischen Faktoren

Sollten sich Veränderungen des Volumens an grauer Substanz zwischen Fibromyalgie-Patienten und gesunden Kontrollpersonen zeigen, so würde sich die Frage stellen, ob diese Veränderungen spezifisch für das Fibromyalgie-Syndrom sind oder ob die Veränderung im Zusammenhang mit chronischen Schmerzen im Allgemeinen stehen.

Nur für die Gehirnbereiche, in denen sich Unterschiede zwischen Fibromyalgie-Patienten und Kontrollpersonen zeigten, wurden dann weitere Korrelationsanalysen durchgeführt.

Korrelationen wurden für folgende Faktoren berechnet:

1. Dauer der chronischen Schmerzen insgesamt: Fibromyalgie-Patienten berichten bereits vor der Entwicklung der Fibromyalgie-typischen Schmerzen an verschiedenen Körperregionen von an einzelnen Stellen des Körpers vorhandenen chronischen Schmerzen.
2. Maß an funktionaler Einschränkung basierend auf den erhobenen PDI-Werten
3. Einfluß von Schmerzmedikation.

Die Dauer chronischer Schmerzen kann einen Einfluß auf die neuronale Plastizität haben. Apkarian et al. (2004) konnten beispielsweise bei chronischen Rückenschmerzen zeigen, dass eine Atrophie grauer Substanz mit der Dauer der chronischen Schmerzen korreliert und zwar betrug die Atrophie pro Jahr an chronischen Schmerzen $1,3 \text{ mm}^3$.

Die Dauer an chronischen Schmerzen hat zudem einen Einfluss auf die funktionale Einschränkung eines Patienten (Di Iorio et al. 2007; Samwel et al. 2007).

Schließlich könnte die Einnahme von Schmerzmedikamenten einen Einfluss auf die Gehirnmorphologie haben. Schmidt-Wilcke et al. (2005) berichten über eine Abnahme an grauer Substanz im linken orbitofrontalen Kortex bei Patienten mit Kopfschmerz bei Analgetikamißbrauch, der allerdings nicht signifikant ist.

In allen drei Korrelationsanalysen wurden das Alter der Fibromyalgie-Patienten, ihr HADS-Wert sowie ihr gesamtes Gehirnvolumen als Kovariaten ohne Interesse eingebunden.

Als Signifikanzschwelle wurde eine liberale Signifikanzschwelle von $p \leq 0,01$ (unkorrigiert) gewählt, um bereits geringe Korrelation zu detektieren. Die Clustergröße für die Kontiguitäts-Schwelle betrug > 10 .

5. Ergebnisse

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Studie dargestellt.

5.1 Charakterisierung der Versuchspersonen

Die Fibromyalgie-Patienten unterschieden sich von den gesunden Kontrollpersonen nicht bezüglich des Alters. Zudem berichteten die Fibromyalgie-Patienten über mehr schmerzbedingte Einschränkungen in ihrem täglichen Leben (FFbH und PDI) sowie über eine höhere Ausprägung an Angst und depressiven Symptomen als die gesunden Kontrollpersonen (vgl. Tabelle 5.2).

Was die volumetrischen Messungen anbetrifft, so wurden zwischen Fibromyalgie-Patienten und gesunden Kontrollpersonen keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des gesamten Gehirnvolumens, des gesamten Volumens an grauer Substanz sowie des gesamten Volumens an weißer Substanz gefunden.

Patienten mit Fibromyalgie berichteten über durchschnittlich 10 Jahre (SD ± 6 Jahre, Streuung 3-26 Jahre) an Fibromyalgie-Schmerzen und über im Durchschnitt 16 Jahre (SD ± 8 Jahre, Streuung 6-31 Jahre) an chronischen lokalisierten Schmerzen.

Die Medikamentenanamnese der Fibromyalgie-Patienten ergab folgendes:

Acht Fibromyalgie-Patienten nahmen regelmäßig Medikamente ein (länger als 3 Wochen). Der Durchschnitt der Medikamenteneinnahme lag bei 3,14 Jahren (SD $\pm 2,4$ Jahre, Streuung 1-8 Jahre). Die Patienten nahmen dabei verschiedene Medikamente über die Jahre ein. Die Angaben der Patienten umfassen folgende Substanztypen:

Steroide, Opioide, nichtsteroidale Antirheumatika (NSAID), trizyklische Antidepressiva und selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSRI).

Zum Zeitpunkt der Studie nahmen die Patienten Antidepressiva, Opioide und nichtsteroidale Antiphlogistika ein. Tabelle 5.1 stellt die detaillierte Auflistung dar:

Substanz bzw. Substanzklasse	Anzahl der Patienten, die diese Substanz einnahmen (n)
Trizyklische Antidepressiva	6
SSRI	4
Morphinderivate	1
Ibuprofen	1
Diclofenac	1
Paracetamol	1
Tramadol	1

Tabelle 5.1: Medikamentenanamnese der Fibromyalgie-Patienten

Die Patienten nahmen die Medikamente entweder als Einzelmedikation oder in Kombination untereinander regelmäßig ein.

Es wurde nun bei den Fibromyalgie-Patienten untersucht, ob die Dauer der Schmerzen mit dem Volumen an grauer Substanz oder mit dem gesamten Gehirnvolumen korreliert. In beiden Fällen fand sich keine Korrelation.

Die Dauer der Schmerzen korrelierte bei den Patienten weder mit dem gesamten Volumen an grauer Substanz ($-0,17^{ns}$) noch korrelierte die Dauer der Schmerzen mit dem Volumen des gesamten Gehirns ($0,18^{ns}$).

Vergleicht man nun Fibromyalgie-Patienten, die regelmäßig eine Schmerzmedikation einnehmen mit Patienten, die keine Medikamente einnehmen hinsichtlich des gesamten Volumens an grauer Substanz ($462,80 \pm 56,7$ ml versus $442,46 \pm 0,7$ ml, T-Wert $0,8^{ns}$) und des gesamten Gehirnvolumens ($1453,63 \pm 129,7$ ml versus $1495,86 \pm 114,6$ ml, T-Wert $-0,6^{ns}$), so zeigt sich, dass es keinen signifikanten Unterschied gibt.

Tabelle 5.2: Demographische und klinische Charakterisierung der Fibromyalgie-Patienten und der gesunden Kontrollpersonen

Variable	FM-Patienten	Kontrollen	T Wert
Alter (in Jahren)	$51,0 \pm 7,3$	$46,9 \pm 6,8$	$1,5^{ns}$
PDI-Wert	$44,8 \pm 19,1$	$0,0 \pm 0,0$	$8,8^{***}$
FFbH (% der Funktion)	$73,4 \pm 15,9$	$98,4 \pm 3,2$	$-5,8^{***}$
HADS	$16,9 \pm 7,4$	$8,4 \pm 4,4$	$3,7^{***}$
Volumen des gesamten Gehirns (in ml)	$1474,7 \pm 119,6$	$1445,9 \pm 134,9$	$0,6^{ns}$
Volumen der grauen Substanz (in ml)	$452,6 \pm 48,5$	$470,6 \pm 61,6$	$-0,9^{ns}$
Volumen der weißen Substanz (in ml)	$449,8 \pm 44,3$	$436,5 \pm 47,2$	$0,8^{ns}$

Erläuterung: Alle Werte sind Mittelwerte \pm SD (Standardabweichung). ns = nicht signifikant, *** = $p_{\text{zweiseitig}} < 0.001$ (Students T-Test), PDI = Pain Disability Score, FFbH = Funktionsfragebogen Hannover, HADS = Hospital Depression and Anxiety Scale.

5.2 Unterschiede hinsichtlich des Volumens an grauer Substanz zwischen Fibromyalgie-Patienten und gesunden Kontrollpersonen

Zuerst ist festzuhalten, dass sich bei der konventionellen Magnetresonanztomographie sowohl bei keinem der Fibromyalgie-Patienten als auch bei keinem der Kontrollpersonen pathologische Befunde zeigten.

Zur Testung der Hypothese 1 wurde eine Analyse des Volumens an grauer Substanz mithilfe der voxelbasierten Morphometrie durchgeführt.

Die Analyse ergab Unterschiede in den folgenden Gehirnbereichen bezüglich des Volumens an grauer Substanz, die eine sehr gute und somit praktisch relevante Effektgröße d (Cohens d , Cohen 1992)⁸ ergaben:

1. im rechten anterioren cingulären Kortex (engl. anterior cingulate cortex, ACC)
2. im rechten inferioren frontalen Kortex
3. in der linken Amygdala (vgl. Tabelle 5.3 und Abbildung 5.1 Teil A).

Ein post-hoc-t-Test ließ erkennen, dass bei den Fibromyalgie-Patienten in den angegebenen Gehirnbereichen das Volumen an grauer Substanz geringer ist als bei gesunden Kontrollpersonen an gleicher Stelle. Dabei ergaben sich Effektstärken, die mindestens 1,68 betragen (vgl. Tabelle 5.3).

Mit diesem Ergebnis kann die Hypothese 1 bestätigt werden.

⁸ Cohens d ist dabei die Effektgröße für Mittelwertunterschiede zwischen Gruppen. Unter Effektgröße (auch Effektstärke) ist ein Unterschied zwischen zwei Populationen zu verstehen, der mindestens bestehen muss, damit man von einer praktischen Relevanz ausgehen kann.

Die Effektgröße wird im Kontext eines t-Tests bestimmt. Nach Cohen (1992) kann die Effektgröße d folgendermaßen interpretiert werden:

1. 0,2: geringer Effekt
2. 0,5: mittlerer Effekt
3. 0,8: großer Effekt.

Tabelle 5.3: Unterschiede des Volumens an grauer Substanz im Gehirn zwischen beiden Gruppen in der Schmerzmatrix (t-Test für zwei Stichproben, HADS, Alter und Volumen des ganzen Gehirns als Kovariaten, $p_{\text{unkorr.}} \leq 0.001$)

Gehirnregion	Koordinaten			k	Z	d
	x	y	z			
rechter anteriorer cingulärer Kortex (BA 10/32)	14	46	6	134	3.50	1.82
rechter inferiorer frontaler Kortex (BA 9/45)	57	38	4	60	3.32	1.71
linke Amygdala	-27	4	-20	41	3.28	1.68

Erläuterung: x, y und z = Koordinaten des Standard-MNI-Gehirns implementiert in SPM5, k = Cluster-Größe der aneinander grenzenden Voxel, Z = Z-Wert, d = Cohens Effekt-Größe des post-hoc t-Testes, BA = Brodmann-Areal.

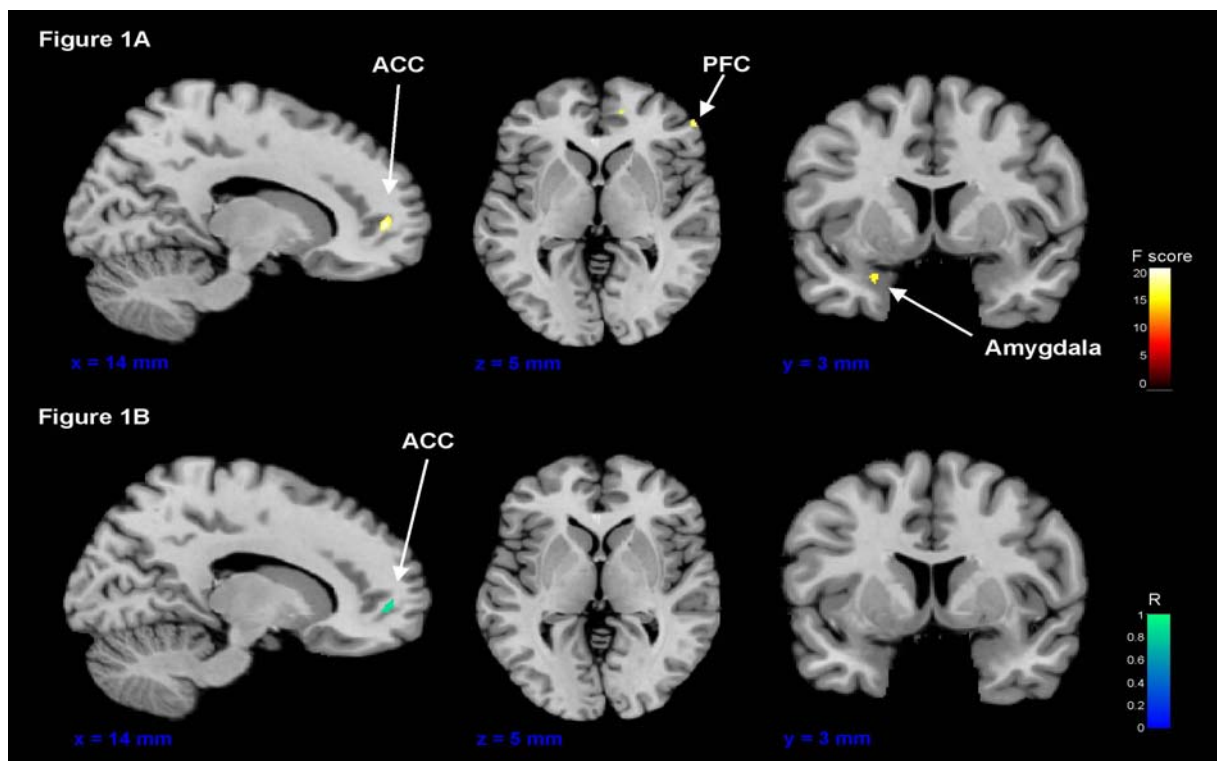


Abbildung 5.1: Grafische Darstellung der Ergebnisse

Teil A.: Unterschiede in dem Volumen an grauer Substanz zwischen Fibromyalgie-Patienten und gesunden Kontrollpersonen im rechten anterioren cingulären Kortex (ACC), dem rechten inferioren Kortex (PFC) und der linken Amygdala (Darstellung unter Anwendung von SPM5)

Teil B: Korrelation des Volumens an grauer Substanz mit der Dauer der Einnahme einer Schmerzmedikation bei Fibromyalgie-Patienten. Eine positive Korrelation besteht für das Cluster in dem rechten cingulären Kortex (ACC). (Darstellung des Korrelationskoeffizienten R unter Anwendung von SPM5)

5.3 Untersuchung der Korrelation zwischen der Dauer des Schmerzes, der funktionalen Einschränkung und der Einnahme von Schmerzmedikamenten und dem Volumen an grauer Substanz bei Fibromyalgie-Patienten

Es stellt sich die Frage, ob es zwischen den gefundenen Unterschieden innerhalb der grauen Substanz und den drei klinischen Aspekten (Dauer des Schmerzes, funktionale Einschränkung und Schmerzmedikation) Korrelationen gibt.

Die Analyse ließ erkennen, dass es bezüglich der Schmerzdauer und der funktionalen Einschränkung keine Korrelation gibt. Das bedeutet also, dass sowohl die Schmerzdauer als auch die funktionale Einschränkung der Fibromyalgie-Patienten in keinem Zusammenhang mit den Volumenreduzierungen stehen.

Die Einnahme von Schmerzmedikamenten steht jedoch in einem Zusammenhang mit der Volumenreduzierung. Die regelmäßige Einnahme von Schmerzmedikamenten zeigt eine positive Korrelation ($R = 0,79$, T-Wert = 3,82, $p = 0,002$) mit dem Volumen an grauer Substanz im Bereich des rechten anterioren cingulären Kortex (folgende x, y und z-Koordinaten: 17, 50, 5; Größe des Clusters = 112). Das bedeutet, dass eine längere Einnahme von Schmerzmedikamenten mit einem größeren Volumen an grauer Substanz korreliert (vgl. Abbildung 5.1 Teil B).

Mit dem rechten inferioren frontalen Kortex und der linken Amygdala besteht hingegen keine Korrelation.

Somit ist ein Aspekt (Schmerzmedikation) der Hypothese 2 bestätigt worden, die anderen beiden (Dauer der chronischen Schmerzen, funktionale Einschränkung) hingegen nicht.

6. Diskussion

6.1 Allgemeines

Auf folgende Aspekte wird in der Diskussion der zuvor dargestellten Ergebnisse besonders eingegangen: auf die Befunde zu den Volumenreduzierungen (frontaler Kortex, cingulärer Kortex und Amygdala), auf die Frage, ob es sich bei den Veränderungen um Bedingungen oder Folgen des chronischen Schmerzes bei Fibromyalgie handelt, auf bestehende Limitationen der Studie und auf resultierende Forschungsfragen.

Es stellt sich die Frage, welche morphologischen bzw. histologischen Veränderungen innerhalb der grauen Substanz zu den beobachteten Volumenminderungen führen. Die voxelbasierte Morphometrie selbst erlaubt keine Rückschlüsse auf die Natur der Veränderungen. Eine Aufklärung dieser Frage könnte durch Gewebeanalysen gelingen. Diese gibt es bisher im Gegensatz beispielsweise zu bipolaren Störungen und Depression (Blumenberg et al. 2003; Cotter et al. 2001) bei Fibromyalgie nicht. Bei beiden Erkrankungen sind Veränderungen der Gliazellen gefunden worden (Rajkowska 2002).

Zu berücksichtigen sind bei diesen Überlegungen die strukturellen Besonderheiten der grauen Substanz des menschlichen Gehirns. Die graue Substanz des Nervensystems bildet die Rinde des Großhirns (Cortex cerebri) um die weiße Substanz herum und findet sich ebenfalls eingebettet in weiße Substanz als so genannte Kerngebiete. Dazu zählen u.a. die Basalganglien, der Thalamus und die Amygdala. Die graue Substanz besteht histologisch aus Nervenzellkörpern (Perikaryen), Dendriten, aus proximalen noch nicht myelinisierten Abschnitten der Axone der Neurone, Gliazellen sowie Synapsen (Junqueira et al. 2002).

Henriksson et al. (1992) weisen auf die beträchtlichen Einflüsse der täglichen Schmerzen auf den Alltag von Fibromyalgie-Patienten sowie auf veränderte Gewohnheiten hin. Schmidt-Wilke et al. (2007) schließen daraus, dass auch Lebensstilveränderungen und die damit verbundene Reduzierung des neuronalen Inputs als Konsequenz der sich entwickelnden Schmerzen ein Grund der Gehirnatrophie sein könnten.

Wodurch wiederum die histologischen und morphologischen Veränderungen bei Fibromyalgie letztlich verursacht werden, ist bisher unklar. Hinweise auf zelluläre Veränderungen bei morphologischen Volumenminderungen gibt es bei der PTSD.

In der PTSD-Forschung sind viele Befunde erhoben worden, die eine Atrophie des Hippokampus zeigen (Wignall et al. 2004; Lindauer et al. 2004).

Die Exposition gegenüber traumatischen Erfahrungen wird als Ursache einer Atrophie des Hippokampus bei PTSD diskutiert (Smith 2005; Wignall et al. 2004). Im Tiermodell führt langanhaltender Stress zu neuroplastischen Veränderungen, die eine Atrophie von Dendriten und eine Reduzierung exzitatorischer Synapsen im Hippokampus und im präfrontalen Kortex umfassen (Radley und Morrison 2005).

Ob eventuell traumatischer Stress bei Fibromyalgie als Ursache der Veränderungen in Frage kommt, müssen weitere prospektive Studien zeigen.

Fibromyalgie-Patienten sind lebensgeschichtlich erhöhtem Stress inklusive Kindheitstraumata ausgesetzt (van Houdenhove und Luyten 2006; Imbierowicz und Egle 2003). Auch aktuell haben sie im Vergleich zu Patienten mit chronischen organisch bedingten Schmerzen höhere Stresswerte (Verbunt et al. 2008).

6.2 Cingulo-frontaler Kortex

Es fand sich eine Volumenminderung im rechten anterioren cingulären Kortex (BA 32) sowie in dem rechten inferioren frontalen Kortex (BA 45). Die Auffälligkeiten in diesen Bereichen des schmerzverarbeitenden Systems passen gut mit dem SPECT-Befund von

Guedj et al. (2007) zusammen, der im Bereich des frontalen und cingulären Kortex eine Hypoperfusion zeigt.

Der inferiore frontale Kortex besteht aus drei Anteilen: pars opercularis (BA 44), pars triangularis (BA 45) und pars orbitalis (47/12). Er ist einer der zuletzt entwickelten Bereiche sowohl in der Phylogenese als auch in der Ontogenese (Pandya und Barnes 1987)

Der inferiore frontale Kortex (engl. inferior frontal cortex, IFC) und der anteriore cinguläre Kortex werden einem funktionellen Netzwerk zugerechnet (Duncan und Owen 2000). Dieses Netzwerk scheint eine bedeutende Rolle in der Lösung verschiedener kognitiver Probleme zu spielen (Aron et al. 2004). Neben den genannten Regionen ist meist auch der dorsolaterale präfrontale Kortex aktiv (Duncan und Owen 2000).

Fibromyalgie und Depression

Cotter et al. (2001) fanden in einer Studie, dass bei depressiven Patienten sowohl die Dichte der Gliazellen als auch die Größe der Neuronen im anterioren cingulären Kortex reduziert waren. Bedenkt man die hohe Assoziation von Fibromyalgie und Depression (Kurland et al. 2006) vor allem bei Frauen (Vishne et al. 2008), so liegt die Vermutung nahe, dass es bei Fibromyalgie und Depression zumindest bei einigen Patienten eine Überschneidung in der Pathophysiologie geben könnte.

Störung der Schmerzmodulation

Der rechte inferiore frontale Kortex (BA 45) ist im Rahmen von Inhibitionsprozessen aktiv. Inhibitionsprozesse sind Mechanismen bei denen der frontale Kortex Effekte auf subkortikale und posterior-kortikale Regionen ausübt, um die exekutive Kontrolle zu erzeugen (Aron et al. 2004). Die exekutive Kontrolle umfasst mentale Funktionen höherer Ordnung wie beispielsweise Planen, das Verfolgen von Zielen, Aufmerksamkeitssteuerung und Arbeitsgedächtnis.

Folgende Prozesse, bei denen Inhibition eine Rolle spielt, sind zu nennen:

das Anhalten einer intendierten Bewegung, das Wechseln von einer Aufgabe zur nächsten (Aron et al. 2004) und das Fernhalten unerwünschter Erinnerungen zählen zu den Aufgaben des rechten IFC (Anderson et al. 2004).

Das cingulo-frontale Netzwerk realisiert ebenfalls den Wechsel der Aufmerksamkeit sowie das Arbeitsgedächtnis (Kondo et al. 2004).

Interessanterweise zeigen Fibromyalgie-Patienten eine Reihe von kognitiven Defiziten. Unter anderem sind ihre Ergebnisse in Untersuchungen ihres Arbeitsgedächtnisses auf dem Niveau von Probanden, die 20 Jahre älter sind als sie (Park et al. 2001). Diese Befunde passen gut mit den beobachteten Verminderungen an grauer Substanz im präfrontalen Kortex zusammen. Aus Läsionsstudien weiß man, dass der Verlust von Funktionen des präfrontalen Kortex mit dem Ausmaß der Läsion zunimmt (Conway und Fthenaki 2003).

Valet et al. (2004) konnten zeigen, dass Ablenkung mit einer signifikanten Reduktion der Werte der visuellen Analogskala (VAS) für Schmerzintensität und Unangenehmheit assoziiert ist. Außerdem ist Ablenkung mit einer Verminderung der Aktivität von Regionen des medialen Schmerzsystems verbunden. Ablenkung ist signifikant mit der Steigerung der Aktivität des cingulo-frontalen Kortex verbunden, einschließlich des orbitofrontalen und anterioren cingulären Kortex als auch des periaquäduktalen Graus (PAG) und des posterioren Thalamus. Während der Ablenkung ist eine funktionelle Interaktion zwischen den genannten Gehirnregionen während einer schmerzhaften Stimulation nachweisbar. Valet et al. (2004) vermuten deshalb, dass der cingulo-frontale Kortex das periaquäduktale Grau und den posterioren Thalamus während der Ablenkung in schmerzmodulierender Weise beeinflusst.

Es scheint möglich zu folgern, dass die Volumenminderungen im cingulo-frontalen Kortex bei Fibromyalgie-Patienten in einem Zusammenhang mit einem Defizit der Schmerzmodulation stehen. Schmerzen können z.B. durch Ablenkung nicht vermindert werden, da eine Atrophie in Bereichen besteht, die hierfür eine bedeutende Rolle spielen. Zu untersuchen wäre nun, ob diese Veränderungen spezifisch für Fibromyalgie sind oder ob sie ein Merkmal chronischer Schmerzen allgemein sind.

Volumenminderung und zentrale Sensibilisierung

Kortikale und subkortikale Neurone stimulieren endogene antinozizeptive Aktivität, die über das periaquäduktale Grau und die rostrale ventromediale Medulla deszendiert (Gebhart 2004). Sie führen ins dorsale Horn des Rückenmarks, wo mittels des Neurotransmitters Serotonin antinozizeptive Modulation bewirkt wird (Staud und Rodriguez 2006). Es gibt Hinweise, dass die deszendierende antinozizeptive Modulation bei Fibromyalgie gestört ist (Lautenbacher und Rollman 1997; Julien et al. 2005).

Zambreanu et al. (2005) zufolge spielen möglicherweise der Nucleus cuneiformis sowie das periaquäduktale Grau eine Rolle bei der zentralen Sensibilisierung und der Entwicklung von Hyperalgesie.

Insgesamt gesehen könnten die Volumenminderungen im cingulo-frontalen Kortex und die damit verbundenen Veränderungen zu einer zentralen Sensibilisierung beitragen und damit die Entwicklung chronischer Schmerzen bei Fibromyalgie bedingen.

Volumenminderung und kognitive Modulation von Schmerzen

Der anteriore cinguläre Kortex ist Teil der Schmerzmatrix, die bei der Wahrnehmung von Schmerzen aktiv ist (Tracey 2005). Wager et al. (2004) konnten zeigen, dass die Erwartung von Schmerzerleichterung (Placebo) zu einer signifikanten Erniedrigung der Aktivität der Schmerzmatrix einschließlich des anterioren cingulären Kortex führt. In der Erwartung einer Schmerzerleichterung (Placebosituation) stieg die Aktivität im präfrontalen Kortex signifikant an. Diese Studie kann den Autoren folgend so interpretiert werden, dass Schmerz eine psychologisch konstruierte Erfahrung ist, welche die kognitive Evaluation des Schädigungs- und Affektpotentials sowie sensorische Komponenten enthält. Eine schmerzlindernde Rolle dabei scheint der anteriore cinguläre Kortex zu spielen, denn des Weiteren fanden Wager et al. (2004) während der Erwartungsphase eine relativ höhere Aktivität im rostralen anterioren cingulären Kortex (rACC) als in der Kontrollgruppe (ohne Placebo). Sie folgern daraus, dass der rACC Teil einer exekutiven funktionellen Verschaltung für kognitive Kontrollfunktionen ist. In einer weiteren Studie zeigten Wager et al. (2007) eine

Steigerung der Aktivität der funktionellen Verbindung von anteriorem cingulären Kortex und PAG unter Anwendung von Plazebo. Dabei spielen auf zellulärer Ebene mu-Opioid-Rezeptoren eine Rolle. Plazebo kann auf diesem Weg zu einer Verstärkung endogener Antinozizeption ausgehend von dem anterioren cingulären Kortex führen.

Die berichteten Volumenminderungen im präfrontalen Kortex sowie im anterioren cingulären Kortex könnten die Schwierigkeiten der Fibromyalgie-Patienten in der kognitiven Kontrolle der Schmerzen sowie in der schmerzlindernden Modulation widerspiegeln.

Ein weiterer Beleg für die Bedeutung kognitiver Faktoren in der Schmerzverarbeitung bei Fibromyalgie ist, dass Katastrophisieren bei Fibromyalgie einen großen Einfluß auf die Schmerzwahrnehmung hat (Edwards et al. 2006). Unter „Katastrophisieren“ versteht man die Tendenz zu grübeln, zu verschlimmern, sich hilflos gegenüber Schmerzen zu fühlen sowie eine generell pessimistische Haltung einzunehmen (Sullivan et al. 1998; Edwards et al. 2006). Katastrophisieren scheint Edwards et al. (2006) zufolge einen direkten amplifizierenden Einfluss auf die neuronale Schmerzverarbeitung zu haben. Katastrophisieren ist zudem nach einer Studie von Hasset et al. (2000) bei Fibromyalgie-Patienten signifikant mit Depression verbunden.

6.3 Amygdala

Die Amygdala zeigte ebenfalls eine Minderung des Volumens. Die Amygdala ist ein Kernkomplex grauer Substanz und liegt im Temporallappen rostral vom Ende des Nucleus caudatus (Trepel 1999).

Die Amygdala wird in verschiedene Kerngebiete unterteilt. Bisher gibt es jedoch keine einheitliche Nomenklatur der verschiedenen Kerne der Amygdala (Kircher 2006).

Johnston (1923) beschreibt beispielsweise eine primitive Kerngruppe, die Assoziationen zum olfaktorischen System hat (Nucleus centralis, Nucleus medialis und Nucleus corticalis) sowie eine phylogenetisch jüngere Kerngruppe mit folgenden Kernen: Nucleus lateralis und Nucleus basalis.

Nozizeptive Neurone wurden vor allem im Nucleus centralis der Amygdala identifiziert (Bernard et al. 1992).

Eine Zuordnung der beobachteten Auffälligkeiten zu den Kerngebieten innerhalb der Amygdala mittels VBM ist nicht möglich. Das gelingt nur mittels einer Untersuchung von Gewebepräparaten.

Die Ursachen für die Volumenminderung der Amygdala sind nicht bekannt. Der Befund im Rahmen von Fibromyalgie ist erstmalig. Schmidt-Wilcke et al. (2007) sowie Kuchinad et al. (2007) haben im Bereich der Amygdala keine Auffälligkeiten gefunden. Volumenminderungen der Amygdala sind auch bei bipolarer Störung (Blumberg et al. 2003) beschrieben worden. Die zelluläre Grundlage der Volumenminderung scheinen die Reduktion der Anzahl und Dichte der Gliazellen zu sein (Rajkowska 2002).

Volumenminderung und Antinozizeption

Die Amygdala ist anatomisch mit dem periaquäduktalen Grau verbunden (Hadjipavlou et al. 2006), das wichtig für die endogene Antinozizeption ist (Sandkühler 1996).

Die Amygdala entfaltet antinozizeptive Wirkungen über das periaquäduktale Grau (PAG), indem sie deszendierende Opioid-Bahnen kontrolliert (Treschner und Helmstetter 2000). Verbindungen zum cingulären Kortex bestehen ebenfalls (Treschner und Helmstetter 2000).

Die beobachteten Volumenminderungen in der Amygdala könnten so die Fähigkeit der Amygdala zur Antinozizeption verringern und zu den erniedrigten Schmerzschwellen bei Fibromyalgie-Patienten führen.

Es ist ebenfalls das Bindungspotential von Mu-Opioid-Rezeptoren in der Amygdala bei Fibromyalgie-Patienten erniedrigt (Harris et al. 2007). Das passt auch zu den Befunden reduzierten Ansprechens auf Opioid-Gaben (Harris et al. 2007).

Es ist bekannt, dass psychologische Traumata zu einem reduzierten Bindungspotential von Opioid-Rezeptoren u.a. im anterioren cingulären Kortex führen (Liberzon et al. 2007). Der anteriore cinguläre Kortex ist wiederum funktionell mit der Amygdala

verbunden (Tershner und Helmstetter 2000), so dass Atrophien in diesen Bereichen zu Störungen der antinozizeptiven Schmerzmodulation führen könnten.

Volumenminderung und kognitive Modulation

Die Amygdala hat zudem u.a. eine wichtige Rolle für Aufmerksamkeit, Modulation von Emotionen, Lernprozessen sowie für die Erzeugung negativer Gefühle (Davis und Whalen 2001; Kim und Hamann 2007; Schaefer et al. 2002). Die Aktivität der Amygdala ist mit bewussten kognitiven Regulationen von negativen Emotionen verbunden (Schaefer et al. 2002). Der präfrontale Kortex ist dabei ebenfalls beteiligt (Kim und Hamann 2007). Neugebauer et al. (2004) betonen die Rolle der Amygdala als Schaltstelle in der Interaktion von chronischen Schmerzen und affektiven Zuständen wie Furcht, Angst und Depression. Die Autoren charakterisieren einen Kernanteil der Amygdala als „nociceptive amygdala“, der nozizeptive Informationen und Informationen über die interne und externe körperliche Umgebung integriert. Dabei übt die Amygdala in der Modulation der Informationen grundsätzlich sowohl begünstigende als auch inhibitorische Einflüsse aus. Somit erscheint die Amygdala als eine zentrale Region für die Modulation des Schmerzverhaltens und der Schmerzverarbeitung. Dabei scheint die Amygdala besonders eine wichtige Rolle in der Modulation des Schmerzverhaltens durch Gefühle zu spielen.

Einige funktionelle Studien zeigten eine relative Erniedrigung der Aktivität der Amygdala während schmerzhafter Stimulationen (Ochsner et al. 2002; Derbyshire et al. 1997). Andere Studien beschreiben einen Aktivitätsanstieg (Bingel et al. 2002). Tracey (2005) weist darauf hin, dass die subjektive Wahrnehmung von Schmerzen und die damit verbundene Modulationsaktivität von Situationsfaktoren (z.B. Studiendesign), psychischen Faktoren und emotionalen Faktoren abhängen. Die neuronale Verarbeitung von Schmerzen ist demnach in einem bestimmten Rahmen variabel.

Omura et al. (2005) konnten eine negative Korrelation von dem Volumen der Amygdala und dem Persönlichkeitszug Neurotizismus zeigen. Ihren Daten entsprechend hatten Versuchspersonen, die ein niedrigeres Volumen der Amygdala hatten, eine höhere

Neurotizismusausprägung. Fibromyalgie-Patienten haben hohe Neurotizismuswerte, die positiv mit Schmerzen korrelieren (Malt et al. 2002). Es gibt aber bisher keine Studie, die bei Fibromyalgie den Zusammenhang von Schmerzen, Neurotizismus und Volumenreduzierung der Amygdala untersucht hat.

Da Neurotizismus ein Riskofaktor für die Entwicklung einer Depression ist (Ormel et al. 2001), könnte ein Screening auf Neurotizismus diejenigen Patienten mit muskuloskeletalen Schmerzen finden, die eventuell ein höheres Risiko für eine Depression und auf Fibromyalgie haben könnten, da Depression und Fibromyalgie eine hohe Assoziation haben (Kurland et al. 2006).

Morphologische Veränderungen im Bereich der Amygdala und des präfrontalen Kortex könnten somit vermutlich die beschriebenen emotionalen Störungen bei Fibromyalgie wie Ängstlichkeit (Wolfe et al. 1990) bedingen sowie die Verarbeitung negativer Gefühle im Zusammenhang mit chronischen Schmerzen stören.

Volumenminderung, Stress und Traumata

Borderline-Patienten, die allgemein eine veränderte Schmerzwahrnehmung zeigen (Bohus et al. 2000; Jochims et al. 2006), weisen ebenfalls eine Volumenverminderung in der linken Amygdala auf (Rüsch et al. 2003). Zudem zeigt sich eine Volumenminderung im anterioren und posterioren cingulären Kortex (Hazlett et al. 2005). Es ist darüber hinaus bekannt, dass Borderline-Patienten lebensgeschichtlich hohe Stresswerte und eine hohe Prävalenz an traumatischen Erfahrungen haben (Murray 1993). Die Ähnlichkeit zu den hier dargestellten Befunden lässt wiederum den Rückschluß zu, dass biographischer Stress und Traumatisierungen möglicherweise im Zusammenhang mit veränderten Volumina stehen.

Volumenminderung und affektive Schmerzverarbeitung

Die Studie von Giesecke et al. (2005) zeigte, dass die Aktivität der Amygdala im Zusammenhang mit depressiven Symptomen und der Diagnose einer Depression (major depressive disorder) steht. Ihnen zufolge ist die Aktivität der Amygdala bei

Fibromyalgie im Zusammenhang mit der motivational-affektiven Dimension der Schmerzverarbeitung zu sehen.

Die in der vorliegenden Studie beobachtete Volumenminderung in der Amygdala könnte demnach auf eine Störung der motivational-affektiven Dimension der Schmerzverarbeitung hinweisen. Das passt gut zu den von van Middendorp et al. (2008) berichteten Störungen der Emotionalität bei Fibromyalgie-Patientinnen.

6.4 Strukturelle Veränderungen als Bedingung oder Konsequenz von chronischen Schmerzen bei Fibromyalgie?

Zum tieferen Verständnis der Pathogenese der Fibromyalgie bleibt zu klären, ob die beobachteten strukturellen Veränderungen eine Konsequenz der Störung oder aber eine Bedingung der Entwicklung der Symptomatik bei Fibromyalgie sind. Sowohl die vorliegende Studie als auch die beiden vergleichbaren VBM-Studien von Schmidt-Wilcke et al. (2007) und Kuchinad et al. (2007) müssen diese Frage offen lassen. Kuchinad et al. (2007) schlagen daher die Durchführung von Longitudinalstudien (Kohortenstudien) vor.

Eine VBM-Studie von Valfrè et al. (2008) zeigte interessanterweise Volumenminderungen ebenfalls (neben weiteren) im anterioren cingulären Kortex (bilateral), der linken Amygdala, und dem rechten inferioren frontalen Gyrus bei Patienten mit chronischer Migräne. Der Befund deckt sich im Bereich des ACC, des IFC und der Amygdala mit dem der vorliegenden Studie (mit Ausnahme von ACC bilateral). Valfrè et al. (2008) fanden zudem bei Migräne eine Volumenreduzierung bilateral in der Insula und im linken inferioren frontalen Gyrus sowie im linken Operculum und im linken mittleren frontalen Kortex. Kuchinad et al. (2007) finden ebenfalls bei Fibromyalgie eine Volumenminderung in der linken Insula und im medialen frontalen Kortex. Interessanterweise erfüllen 22,2 % der Migräne-Patientinnen die Kriterien für Fibromyalgie (Ifergane et al. 2006).

Diese Übereinstimmung zu den Befunden bei Fibromyalgie führt zu der Frage, inwieweit die in dieser Studie gefundenen Auffälligkeiten vielleicht lediglich eine Beschreibung von Veränderungen im Rahmen von chronischen Schmerzen im

Allgemeinen zeigen. Das Spezifische an Fibromyalgie müsste dann in anderen Befunden liegen. Das könnten weitere Volumenveränderungen sein wie sie Schmidt-Wilcke et al. (2007) beschreiben (Volumenanstieg im Striatum beidseits sowie im linken Cerebellum und im linken orbitofrontalen Kortex oder Volumenminderung im linken posterioren Thalamus und im rechten superioren temporalen Gyrus) oder wie sie Kuchinad et al. (2007) beschreiben (Volumenminderung im parahippocampalen Gyrus). Es könnte sich aber auch um Unterschiede in der Persönlichkeitsstruktur, der gelernten psychischen Modulationsfähigkeiten von unangenehmen Situationen wie Schmerzen und negativen Gefühlen, der Psychodynamik oder der Lebensgeschichte handeln. Studien, die diesen Fragen nachgehen würden, könnten weitere Aufklärung bringen.

6.5 Korrelation mit klinischen Faktoren

Die in der vorliegenden Studie durchgeführten Korrelationsanalysen mit klinischen Faktoren könnten in der gerade gestellten Frage weiterhelfen.

Die Dauer an chronischen Schmerzen korreliert nicht mit den Volumenreduzierungen. Ebenso korreliert die funktionale Einschränkung durch die Schmerzen nicht mit den Volumenreduzierungen.

Apkarian et al. (2004) fanden für chronische Rückenschmerzen einen Zusammenhang von Dauer der Schmerzen und Volumenveränderungen. Das legt die Vermutung nahe, dass es möglicherweise zwischen der Pathogenese der Fibromyalgie und der Pathogenese chronischer Rückenschmerzen einen Unterschied gibt. Die Volumenveränderungen bei Fibromyalgie sind dann möglicherweise eher kein Resultat chronischer Schmerzen oder psychosozialer Besonderheiten, sondern möglicherweise eine für Fibromyalgie spezifische Veränderung und Vorbedingung für die zentrale Sensitivierung und die chronischen Schmerzen.

Es wäre aber auch möglich, dass Fibromyalgie-Patienten aufgrund einer anderen Krankheitsverarbeitung oder eines anderen Persönlichkeitsprofils einen anderen Umgang mit Schmerzmedikamenten haben. Zusammen mit der Möglichkeit, dass Schmerzmedikamente möglicherweise protektiv auf die Volumenreduzierung wirken,

könnte ein Unterschied in der Volumenatrophie zwischen Fibromyalgie-Patienten und Patienten mit chronischen Rückenschmerzen resultieren. Diese These müsste weiter untersucht werden.

Die Einnahme von Schmerzmedikamenten steht in einem Zusammenhang mit der Volumenreduzierung im rechten anterioren cingulären Kortex. Die regelmäßige Einnahme von Schmerzmedikamenten zeigt eine positive Korrelation mit dem Volumen an grauer Substanz in diesem Bereich. Möglicherweise hat die Einnahme von Schmerzmedikamenten eine protektive oder therapeutische Funktion bezüglich der Volumenminderung. Ob der beobachtete Effekt seiner Natur nach protektiv oder therapeutisch ist, kann aus der vorliegenden Studie, die eine Momentaufnahme darstellt, nicht geschlossen werden.

Vergleichbare Befunde für Fibromyalgie sind bisher nicht berichtet worden.

Man weiß jedoch aus Studien bei posttraumatischer Belastungsstörung (PTSD), dass die Volumenminderungen vor allem des Hippokampus durch die Therapie mit Antidepressiva (SSRI) zu einer Vergrößerung des zu Beginn der Therapie verringerten Volumens führt (Bremner und Vermetten 2004). Gleichzeitig mit dem Volumenanstieg verbesserte sich auch die Gedächtnisfunktion (Bremner und Vermetten 2004) bei den PTSD-Patienten.

Cohen et al. (2002) konnten zeigen, dass 57% der Fibromyalgie-Patienten Kriterien für eine PTSD erfüllen. Dieser Zusammenhang lässt vermuten, dass die in dieser Studie beobachteten Volumenminderungen vielleicht ebenfalls durch pharmakologische Therapie mit Antidepressiva zu beeinflussen sein könnten. Klinisch werden Antidepressiva schon lange effektiv zur Verringerung der Schmerzen, zur Reduzierung der trigger points und zur Verbesserung der Funktionalität eingesetzt (O'Malley et al. 2000; Arnold 2007).

Die positive Korrelation von Medikamenteneinnahme und Volumen im rechten anterioren cingulären Kortex zeigt womöglich die grundsätzliche Möglichkeit reversibler neuroplastischer Veränderungen im ACC bei Fibromyalgie. Weitere Studien auch mit größeren Patientenkollektiven und ausführlicheren Medikamentenanamnesen

(Dauer, Substanztypen) könnten diese Beobachtung vertiefen und eventuell bestimmte Medikamententypen mit besonderem Potential aufweisen. Interessant wäre auch der Vergleich mit Patienten, die hauptsächlich psychotherapeutisch oder anders behandelt werden.

6.6 Limitationen der Studie

Es gibt einige wichtige Limitationen der vorliegenden Studie und der gezogenen Schlussfolgerungen.

Eine Beschränkung liegt in Eigenschaften der Fibromyalgie-Patienten. Giesecke et al. (2003) beschreiben Fibromyalgie-Patienten als heterogene Patientengruppe. Zudem weisen sie eine hohe Rate an Komorbiditäten auf (Arnold et al. 2006; Bradley 2005; Raphael et al. 2006). Kurland et al. (2006) diagnostizierten bei 40% der Fibromyalgie-Patienten beispielsweise depressive Symptome, Güven et al. (2005) sogar 90%.

Diese Faktoren könnten dafür verantwortlich sein, dass sich die hier dargestellten Ergebnisse von den beiden anderen VBM-Studien von Kuchinad et al. (2007) und von Schmidt-Wilcke et al. 2007 unterscheiden. In zukünftigen Fibromyalgie-Studien sollten die teilnehmenden Patienten daher genau charakterisiert werden, um ein confounding durch Komorbiditäten kontrollieren zu können.

Eine weitere wichtige Beschränkung der Ergebnisse ist die Tatsache, dass letztlich nicht auszuschließen ist, ob die beobachteten Volumenveränderungen nicht durch die Medikamenteneinnahme verursacht worden sind. Eine hohe Korrelation zeigte sich wie berichtet lediglich in dem anterioren cingulären Kortex und nicht in der Amygdala und auch nicht im präfrontalen Kortex.

Da eine ROI-Analyse durchgeführt wurde, kann es sein, dass noch andere Regionen bedeutsam für die Störung Fibromyalgie sind, die in der vorliegenden Studie so nicht erfasst worden sind.

Es kann bei atypischen Gehirnen zu Verzerrungen durch die Anwendung von VBM kommen (Mechelli et al. 2005). Da keine groben Atypien bei den Probanden gefunden wurden, ist dies kein limitierender Faktor in dieser Untersuchung.

6.7 Offene Forschungsfragen und Forschungsansätze

Zur Klärung der Frage, ob die strukturellen Veränderungen eine Konsequenz oder eine Bedingung sind, könnte eine Kohortenstudie (vgl. Fletcher und Fletcher 2007) beitragen. Dazu sollte eine Gruppe von Probanden, die nicht an Fibromyalgie leiden (Kohorte) in zwei Untergruppen eingeteilt werden – eine Gruppe sollte in ihrem Leben genau definierten Risikofaktoren ausgesetzt gewesen sein, die andere nicht (u.a. Stress). Beide Gruppen würden anschließend über einen längeren Zeitraum begleitet und mittels VBM untersucht werden. Auf diese Weise kann untersucht werden, bei welchen Personen Fibromyalgie entsteht und welche Zusammenhänge es zu definierten Risikofaktoren (z. B. Expositionen gegenüber Traumata oder Stress) gibt. Auf diese Weise könnte geklärt werden, ob die Volumenveränderungen vorherbestehen oder reaktiv sind.

Es sollte eine Therapiestudie durchgeführt werden, in der VBM als Instrument zur Messung möglicher Therapieerfolge eingesetzt werden könnte. So könnte untersucht werden, ob die Volumenveränderungen unter verschiedenen Therapien (Psychotherapie, medikamentöse Therapie, Entspannungsverfahren etc.) veränderlich sind.

Ideal (obwohl aus ethischer Sicht problematisch) wäre auch die Durchführung einer doppelt blinden plazebokontrollierten Studie mit dem Ziel, zu klären, ob die Einnahme von Schmerzmedikamenten protektiv für eine mögliche Volumenminderung ist.

Mithilfe von computergestützter 3D-Rekonstruktionen und stereologischen Untersuchungen wie am Beispiel der Amygdala (Kircher 2006) könnten Aussagen darüber gemacht werden, welche Kerngebiete der Amygdala wie verändert sind. Anschließend könnten die Verbindungen zu anderen Kerngebieten analysiert werden, um genaue neurofunktionelle Zusammenhänge aufzuweisen.

6.8 Implikationen für therapeutische Ansätze

Da der anteriore cinguläre Kortex und die Amygdala mit der kognitiven Verarbeitung von Schmerzen im Zusammenhang stehen, sollte die Möglichkeit gezielter psychotherapeutischer Interventionen (Beeinflussung von Katastrophisieren etc.) neben medikamentösen Therapien weiter untersucht werden. Eine Aufklärung der Patienten über die zugrunde liegenden neuronalen Zusammenhänge (u.a. Volumenminderungen) sollte ebenfalls Teil der Behandlung sein.

Insgesamt zeigen diese Befunde, dass es sich bei Fibromyalgie um eine Störung mit einem definierbaren neuronalen Befund handelt, der jedoch – da kognitive und soziokulturelle Faktoren eine Rolle spielen – nicht reduktionistisch interpretiert werden sollte.

6.9 Zusammenfassung der Diskussion

Die Volumenveränderungen liegen in Bereichen der grauen Substanz des Gehirns, die mit der Verarbeitung von Schmerzen, mit antinozizeptiven Aktivitäten, mit der Modulation von schmerzassoziierten Gefühlen sowie mit kognitiven Kontrollfunktionen eng verbunden sind. Die Ergebnisse der Studie stützen insgesamt die Hypothese, dass auf der Grundlage zentraler Sensitivierung für Schmerzen psychische Faktoren eine sowohl modifizierende als auch amplifizierende Rolle in der Pathogenese der Fibromyalgie spielen. Die Entwicklung der chronischen Schmerzen scheint sekundär auf die Veränderungen innerhalb der Schmerzmatrix zu folgen.

Die Frage nach der Ursache der Volumenverminderungen muss allerdings offen bleiben. Hohe lebensgeschichtliche Stress- und Traumaexposition spielt dabei möglicherweise eine Rolle.

7. Zusammenfassung

Es handelt sich bei Fibromyalgie um ein komplexes Störungsbild. Die Fülle an wissenschaftlichen Befunden und klinischen Erfahrungen zeigt, dass die genauen Zusammenhänge der Entstehung von Fibromyalgie nicht eindeutig geklärt sind.

Auf verschiedenen Ebenen wird die Ursache zur Entstehung von Fibromyalgie gesucht. Von genetischen Erklärungen bis hin zu der Trauma-Hypothese werden viele Ebenen diskutiert.

Es scheinen außerdem viele pathogenetische Ebenen eine Rolle zu spielen (schmerzverarbeitende Strukturen des zentralen Nervensystems, Hormone, Neurotransmitter etc.) ohne dass sich momentan eindeutig sagen ließe, wie diese in ihrer Gesamtheit zusammenhängen und sich gegenseitig bedingen.

Aufgrund der Menge an biopsychosozialen Befunden darf jedoch eine gute psychosomatische Erklärung der Fibromyalgie nicht mit bloßer Addition der Einzelbefunde aus biologischen, psychologischen und sozialen Bereichen verwechselt werden. Eine vollständige biopsychosoziale Erklärung der Fibromyalgie ist bisher nicht möglich.

Dennoch scheinen bestimmte neuronale Prozesse wie die zentrale Sensibilisierung von besonderer Bedeutung für die Entwicklung von Fibromyalgie zu sein. Auf der Grundlage der Annahme zentraler Sensibilisierung und der Berücksichtigung kognitiver und behavioraler Einflüsse auf die neuronale Schmerzverarbeitung scheint sich die Forschung auf diesem Gebiet einer biopsychosozialen Erklärung von Fibromyalgie anzunähern.

Die vorliegende Studie beschäftigte sich mit *einem* Aspekt der angesprochenen pathogenetischen Ebenen: mit dem Nachweis von morphologischen Veränderungen (Volumenveränderungen) von Strukturen des humanen zentralen Nervensystems (ZNS), die mit der Verarbeitung und Generierung von Schmerzempfindungen in Verbindung stehen, insbesondere mit dem anterioren Gyrus cinguli, dem inferioren präfrontalen Kortex und der Amygdala, in denen eine Abnahme der Konzentration an grauer Substanz gefunden wurde.

Die Abnahme könnte eine pathologische Grundlage für zentrale Sensibilisierung und Amplifizierung von Schmerzen sein. Kognitive Faktoren scheinen darüber hinaus in der Modulation der Schmerzen eine wichtige Rolle zu spielen. Die Fähigkeit von Fibromyalgie-Patienten zu kognitiver und affektiver Modulation sowie zur Antinozizeption scheint durch die Volumenminderungen beeinträchtigt zu sein.

Lebensgeschichtliche Stress- und Traumaexpositionen spielen möglicherweise eine Rolle in der Entwicklung der Volumenminderungen.

8. Literaturverzeichnis

Aaron LA, Burke MM, Buchwald D (2000) Overlapping conditions among patients with chronic fatigue syndrome, fibromyalgie, and temporomandibular disorder. Arch Intern Med; 160(2): 221-227

Abeles AM, Pillinger MH, Solitar BM, Abeles M (2007) Narrative Review: The Pathophysiology of Fibromyalgia. Ann Intern Med; 146(10):726-734

Ablin JN, Shoenfeld Y, Buskila D (2006) Fibromyalgia, infection and vaccination: Two more parts in the etiological puzzle. J Autoimmun; 27(3):145-152

Adler GK, Kinsley BT, Hurwitz S, Mossey CJ, Goldenberg DL (1999) Reduced hypothalamic-pituitary and sympathoadrenal responses to hypoglycaemia in women with fibromyalgia syndrome. Am J Med; 106(5):534-543

Aggarwal VR, McBeth J, Zakrzewska JM, Lunt M, Macfarlane GJ (2006) The epidemiology of chronic syndromes that are frequently unexplained: do they have common associated factors? Int J Epidemiol; 35(2):468-476

Al-Allaf AW (2007) Work disability and health system utilization in patients with fibromyalgia syndrome. J Clin Rheumatol; 13(4):199-201

Alonso C, Loevinger BL, Muller D, Coe CL (2004) Menstrual cycle influences on pain and emotion in women with fibromyalgia. J Psychosom Res; 57(5):451-458

Alvaro G, Di Fabio R (2007) Neurokinin 1 receptor antagonists – current prospects. Curr Opin Drug Discov Devel; 10(5):613-621

Anderson MC, Ochsner KN, Kuhl B, Cooper J, Robertson E, Gabrieli SW, Glover GH, Gabrieli JD (2004) Neural systems underlying the suppression of unwanted memories. *Science*; 303(5655):232-235

Apkarian AV, Sosa Y, Sonty S, Levy RM, Harden RN, Parrish TB, Gitelman DR (2004) Chronic back pain is associated with decreased prefrontal and thalamic gray matter density. *J Neurosci*; 24(46):10410-10415

Arnold LM (2007) Duloxetine and other antidepressants in the treatment of patients with fibromyalgia. *Pain Med*; 8 Suppl 2:S63-74

Arnold BS, Alpers GW, Süß H, Friedel E, Kosmützky G, Geier A, Pauli P (2008) Affective pain modulation in fibromyalgia, somatoform pain disorder, back pain, and healthy controls. *Eur J Pain*; 12(3):329-338

Arnold LM, Hudson JI, Hess EV, Ware AE, Fritz DA, Auchenbach MB, Starck LO, Keck PE (2004) Family study of fibromyalgia. *Arthritis Rheum*; 50(9): 944-952

Arnold LM, Hudson JI, Keck PE, Auchenbach MB, Javaras KN, Hess EV (2006) Comorbidity of fibromyalgia and psychiatric disorders. *J Clin Psychiatry*; 67(8): 1219-1225

Aron AR, Robbins TW, Poldrack RA (2004) Inhibition and the right inferior frontal cortex. *Trends Cogn Sci*; 8(4):170-177

Ashburner J, Friston KJ (2000) Voxel-Based Morphometry – The Methods. *NeuroImage*; 11(6 Pt 1):805-821

Baron JC, Chételat G, Desgranges B, Perchet G, Landeau B, de la Sayette V, Eustache F (2001) In vivo mapping of gray matter loss with voxel-based morphometry in mild Alzheimer's disease. *Neuroimage*; 14(2):298-309

Barsky AJ, Borus JF (1999) Functional somatic syndromes. *Ann Intern Med*; 130(11):910-921

Beck D (1977) Das "Koryphäen-Killer-Syndrom". *Dtsch Med Wochenschr*; 102(9):303-307

Benfenati F (2007) Synaptic plasticity and the neurobiology of learning and memory. *Acta Biomed*; 78 Suppl 1:58-66

Bennett RM, Cook DM, Clark SR, Burckhardt CS, Campbell SM (1997) Hypothalamic-pituitary-insulin-like growth factor-I axis dysfunction in patients with fibromyalgia. *J Rheumatol*; 24(7):1384-1389

Bernard JF, Huang GF, Besson JM (1992) Nucleus centralis of the amygdala and the globus pallidus ventralis: electrophysiological evidence for an involvement in pain processes. *J Neurophysiol*; 68(2):551-569

Biewer W, Conrad I, Häuser W (2004) Fibromyalgiesyndrom. *Schmerz*; 18(2): 118-124

Bingel U, Quante M, Knab R, Bromm B, Weiller C, Büchel C (2002) Subcortical structures involved in pain processing: evidence from single-trial fMRI. *Pain*; 99(1-2):313-321

Birtane M, Uzunca K, Taştekin N, Tuna H (2007) The evaluation of quality of life in fibromyalgia syndrome: a comparison with rheumatoid arthritis by using SF-36 Health Survey. *Clin Rheumatol*; 26(5):679-684

Blumberg HP, Kaufman J, Martin A, Whiteman R, Zhang JH, Gore JC, Charney DS, Krystal JH, Peterson BS (2003) Amygdala and hippocampal volumes in adolescents and adults with bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry*; 60(12):1201-1208

Blumenstiel K, Bieber C, Eich W (2004) Fibromyalgiesyndrom. In: Basler HD, Franz C, Kröner-Herwig B, Rehfisch HP (eds.) Psychologische Schmerztherapie, Springer, Berlin

Blumenstiel K, Eich W (2003) Psychosomatische Aspekte in der Diagnostik und Therapie der Fibromyalgie. Schmerz; 17(6):399-404

Bohus M, Limberger M, Ebner U, Glocker FX, Schwarz B, Wernz M, Lieb K (2000) Pain perception during self-reported distress and calmness in patients with borderline personality disorder and self-mutilating behavior. Psychiatry Res; 95(3):251-260

Boissevain MD, McCain GA (1991) Toward an integrated understanding of fibromyalgia syndrome. II. Psychological and phenomenological aspects. Pain; 45(3):239-248

Bortz J (1999) Statistik für Sozialwissenschaftler, Springer, Berlin, Heidelberg

Bradley LA, Sotolongo A, Alberts KR, Alarcón GS, Liu HG, Kersh BC, Domino ML, DeWaal D, Weigent DA, Blalock JE (1999) Abnormal regional cerebral blood flow in the caudate nucleus among fibromyalgia patients and non-patients is associated with insidious symptom onset. Journal of Musculoskeletal Pain; 7(1/2):285-292

Bradley LA (2005) Psychiatric comorbidity in fibromyalgia. Curr Pain Headache Rep; 9(2):79-86

Bremner JD, Vermetten E (2004) Neuroanatomical changes associated with pharmacotherapy in posttraumatic stress disorder. Ann N Y Acad Sci; 1032:154-157

Brix G (2002) Physikalische Grundlagen in: Reiser M und Semmler W (Hrsg.) Magnetresonanztomographie, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg

Brown MM, Jason LA (2007) Functioning in individuals with chronic fatigue syndrome: increased impairment with co-occurrence multiple chemical sensitivity and fibromyalgia. *Dyn Med*; 6:9

Bruusgard D, Evensen AR, Bjerkedal T (1993) Fibromyalgia – a new cause for disability pension. *Scand J Soc Med*; 21(2):116-119

Buchwald D, Garrity D (1994) comparison of patients with chronic fatigue syndrome, fibromyalgia, and multiple chemical sensitivities. *Arch Intern Med*; 154(18):2049-2053

Busch A, Schachter CL, Peloso PM, Bombardier C (2002) Exercise for treating fibromyalgia syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*; (3):CD003786

Buskila D, Neumann L, Hazanov I, Carmi R (1996) Familial aggregation in the fibromyalgia syndrome. *Semin Arthritis Rheum*; 26(3):605-611

Buskila D, Neumann L, Hershman E, Gedalia A, Press J, Sukenik S (1995) Fibromyalgia syndrome in children – an outcome study. *J Rheumatol*; 22(3):525-528

Buskila D, Neumann L, Vaisberg G, Alkalay D, Wolfe F (1997) Increased rates of fibromyalgia following cervical spine injury. A controlled study of 161 cases of traumatic injury. *Arthritis Rheum*; 40(3):446-452

Buskila D, Press J, Gedalia A, Klein M, Neumann L, Boehm R, Sukenik S (1993) Assessment of nonarticular tenderness and prevalence of fibromyalgia in children. *J Rheumatol*; 20(2):368-370

Buskila D, Sarzi-Puttini P (2006) Biology and therapy of fibromyalgia. Genetic aspects of fibromyalgia syndrome. *Arthritis Res Ther*; 8(5):218

Buskila D, Sarzi-Puttini P, Ablin JN (2007) The genetics of fibromyalgia syndrome. *Pharmacogenomics*; 8(1):67-74

Campbell JN, Meyer RA (2006) Mechanisms of neuropathic pain. *Neuron*; 52(1):77-92

Caro XJ, Winter EF, Dumas AJ (2008) A subset of fibromyalgia patients have findings suggestive of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy and appear to respond to IVIg. *Rheumatology (Oxford)*; 47(2):208-211

Carville SF, Arendt-Nielsen S, Bliddal H, Blotman F, Branco JC, Buskila D, Da Silva JA, Danneskiold-Samsøe B, Dincer F, Henriksson C, Henriksson K, Kosek E, Longley K, McCarthy GM, Perrot S, Puszczewicz MJ, Sarzi-Puttini P, Silman A, Späth M, Choy EH (2007) EULAR evidence based recommendations for the management of fibromyalgia syndrome. *Ann Rheum Dis*; online publiziert am 20. Juli 2007; doi:10.1136/ard.2007.071522

Catley D, Kaell AT, Kirschbaum C, Stone AA (2000) A naturalistic evaluation of cortisol secretion in persons with fibromyalgia and rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res*; 13(1):51-61

Ciccone DS, Elliott DK, Chandler HK, Nayak S, Raphael KG (2005) Sexual and physical abuse in women with fibromyalgia syndrome: a test of the trauma hypothesis. *Clin J Pain*; 21(5):378-386

Ciccone DS, Natelson BH (2003) Comorbid illness in women with chronic fatigue syndrome: a test of the single syndrome hypothesis. *Psychosom Med*; 65(2):268-275

Clauw DJ, Chrousos GP (1997) Chronic pain and fatigue syndromes: overlapping clinical and neuroendocrine features and potential pathogenic mechanisms. *Neuroimmunomodulation*; 4(3):134-153

Cohen J (1992) A power primer. *Psychological Bulletin*; 112:155-159

Cohen ML (1999) Is fibromyalgia a distinct clinical entity? The disapproving rheumatologist's evidence. *Baillieres Best Pract Clin Rheumatol*; 13(3):421-425

Cohen H, Neumann L, Haiman Y, Matar MA, Press J, Buskila D (2002) Prevalence of post-traumatic stress disorder in fibromyalgia patients: overlapping syndromes or post-traumatic fibromyalgia syndrome? *Semin Arthritis Rheum*; 32(1):38-50

Conway MA, Fthenaki A (2003) Disruption of inhibitory control of memory following lesions to the frontal and temporal lobes. *Cortex*; 39(4-5):667-686

Cook DB, Lange G, Ciccone DS, Liu WC, Steffener J, Natelson BH (2004) Functional imaging of pain in patients with primary fibromyalgia. *J Rheumatol*; 31(2):364-378

Cooke SF, Bliss TV (2006) Plasticity in the human central nervous system. *Brain*; 129(Pt 7):1659-1673

Cotter D, Mackay D, Landau S, Kerwin R, Everall I (2001) Reduced glial cell density and neuronal size in the anterior cingulate cortex in major depressive disorder. *Arch Gen Psychiatry*; 58(6):545-553

Crofford LJ, Engleberg NC, Demitrack MA (1996) Neurohormonal perturbations in fibromyalgia. *Baillieres Clin Rheumatol*; 10(2):365-378

Crofford LJ, Young EA, Engleberg NC, Korszun A, Brucksch CB, McClure LA, Brown MB, Demitrack MA (2004) Basal circadian and pulsatile ACTH and cortisol secretion in patients with fibromyalgia and/or chronic fatigue syndrome. *Brain Behav Immun*; 18(4):314-325

Cruz BA, Cataln-Soares B, Proietti F (2006) Higher prevalence of fibromyalgia in patients infected with human T cell lymphotropic virus type 1. *J Rheumatol*; 33(11):2300-2303

Davis M, Whalen PJ (2001) The amygdala: vigilance and emotion. *Mol Psychiatry*; 6(1):13-34

de Geus EJ, van't Ent D, Wolfensberger SP, Heutink P, Hoogendijk WJ, Boomsma DI, Veltman DJ (2007) Intrapair differences in hippocampal volume in monozygotic twins discordant for the risk for anxiety and depression. *Biol Psychiatry*; 61(9):1062-1071

Derbyshire SW, Jones AK, Gyulai F, Clark S, Townsend D, Firestone LL (1997) Pain processing during three levels of noxious stimulation produces differential patterns of central activity. *Pain*; 73(3):431-445

Derbyshire SW, Whalley MG, Stenger VA, Oakley DA (2004) Cerebral activation during hypnotically induced and imagined pain. *Neuroimage*; 23(1):392-401

Desmeules JA, Cedraschi C, Rapiti E, Baumgartner E, Finckh A, Cohen P, Dayer P, Vischer TL (2003) Neurophysiologic evidence for a central sensitization in patients with fibromyalgia. *Arthritis Rheum*; 48(5):1420-1429

Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (2008), ICD-10-GM Version 2008, elektronische Quelle, www.dimdi.de, abgerufen am 20.3.2008

Di Iorio A, Abate M, Guralnik JM, Bandinelli S, Cecchi F, Cherubini A, Corsonello A, Foschini N, Guglielmi M, Lauretani F, Volpato S, Abate G, Ferrucci L (2007) From chronic low back pain to disability, a multifactorial mediated pathway: the InCHIANTI study. *Spine*; 32(26):E809-15

Dohrenbusch R (2007) Begutachtung somatoformer Störungen und chronifizierter Schmerzen, W. Kohlhammer, Stuttgart

Duncan J, Owen AM (2000) Common regions of the human frontal lobe recruited by diverse cognitive demands. *Trends Neurosci*; 23(10):475-483

Edwards RR, Bingham CO 3rd, Bathon J, Haythornthwaite JA (2006) Catastrophizing and pain in arthritis, fibromyalgia, and other rheumatic diseases. *Arthritis Rheum*; 55(2):325-332

Egle UT (2003) Historische Entwicklung des Schmerzverständnisses in: Egle UT, Hoffmann SO, Lehmann KA, Nix WA (Hrsg.) (2003) *Handbuch chronischer Schmerzen*, Schattauer, Stuttgart

Egle UT, Derra C, Gruner B, Kappis B, Köllner V, Maatz E, Schoof M, Schubert U, Schwab R (2007) Fibromyalgie und Leistungseinschränkung. *Psychotherapeut*; 52(6):436-442

Egle UT, Ecker-Egle ML, Nickel R, van Houdenhove B (2004) Fibromyalgie als Störung der zentralen Schmerz- und Stressverarbeitung. *Psychother Psychosom Med Psychol*; 54(3-4):137-147

Egle UT, Hoffmann SO, Lehmann KA, Nix WA (Hrsg.) (2003) *Handbuch chronischer Schmerzen*, Schattauer, Stuttgart

Egle UT, van Houdenhove B (2006) Fibromyalgie: eine Stress bedingte Schmerzerkrankung? *Schmerz*; 20(2):99-100

Elvin A, Siösteen AK, Nilsson A, Kosek E (2006) Decreased muscle blood flow in fibromyalgia patients during standardised muscle exercise: a contrast media enhanced colour Doppler study. *Eur J Pain*; 10(2):137-144

Ermann M (2004) *Psychosomatische Medizin und Psychotherapie*, W. Kohlhammer, Stuttgart

Feuerstein TJ, Seeger W (1997) Modulation of acetylcholine release in human cortical slices: possible implications for Alzheimer's disease. *Pharmacol Ther*; 74(3):333-347

Fields HL, Basbaum AI, (1999) Central nervous system mechanisms of pain modulation. In: Wall P, Melzack R (Hrsg.) (1999) Textbook of Pain, Churchill Livingstone

Fitzcharles MA, Boulos P (2003) Inaccuracy in the diagnosis of fibromyalgia syndrome: analysis of referrals. Rheumatology (Oxford); 42(2):263-267

Fletcher RH und Fletcher S (2007) Klinische Epidemiologie, Verlag Hans Huber, Bern

Freud S (1894) Die Abwehr-Neuropsychosen in: Freud S (1999) Gesammelte Werke, Fischer Taschenbuch Verlag, Frankfurt am Main

Fries JF, Spitz P, Kraines RG, Holman HR (1980) Measurement of patient outcome in arthritis. Arthritis Rheum; 23(2):137-145

Gallacchi G, Pilger B (2005) Schmerzkompendium, Thieme, Stuttgart

Gansky SA, Plesh O (2007) Widespread pain and fibromyalgia in a biracial cohort of young women. J Rheumatol; 34(4):810-817

Gebhart GF (2004) Descending modulation of pain. Neurosci Biobehav Rev; 27(8):729-737

Gedalia A, García CO, Molina JF, Bradford NJ, Espinoza LR (2000) Fibromyalgia syndrome: experience in a pediatric rheumatology clinic. Clin Exp Rheumatol; 18(3):415-419

Geenen R, Jacobs JW, Bijlsma JW (2002) Evaluation and management of endocrine dysfunction in fibromyalgia. Rheum Dis Clin North Am; 28(2):389-404

Giesecke T, Gracely RH, Grant MA, Nachemson A, Petzke F, Williams DA, Clauw DJ (2004) Evidence of augmented central pain processing in idiopathic chronic low back pain. *Arthritis Rheum*; 50(2):613-623

Giesecke T, Gracely RH, Williams DA, Geisser ME, Petzke FW, Clauw DJ (2005) The relationship between depression, clinical pain, and experimental pain in a chronic pain cohort. *Arthritis Rheum*; 52(5):1577-1584

Giesecke T, Williams DA, Harris RE, Cupps TR, Tian X, Tian TX, Gracely RH, Clauw DJ (2003) Subgrouping of fibromyalgia patients on the basis of pressure-pain thresholds and psychological factors. *Arthritis Rheum*; 48(10):2916-2922

Girard E, Cedraschi C, Luthy C, Allaz AF, Rentsch D (2007) Approche narrative des attributions causales dans la fibromyalgie. *Rev Med Suisse*; 3(116):1569-1570, 1573-1574

Goldenberg DL (2007) Pharmacological treatment of fibromyalgia and other chronic musculoskeletal pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol*; 21(3):499-511

Goldenberg DL, Burckhardt C, Crofford L (2004) Management of fibromyalgia syndrome. *JAMA*; 292(19):2388-2395

Gracely RH, Geisser ME, Giesecke T, Grant MA, Petzke F, Williams DA, Clauw DJ (2004) Pain catastrophizing and neural responses to pain among persons with fibromyalgia. *Brain*; 127(Pt 4):835-843

Gracely RH, Petzke F, Wolf JM, Clauw DJ (2002) Functional magnetic Resonance Imaging Evidence of Augmented Pain Processing in Fibromyalgia. *Arthritis Rheum*; 46(5):1333-1343

Granges G, Littlejohn GO (1993) A comparative study of clinical signs in fibromyalgia/fibrositis syndrome, healthy and exercising subjects. *J Rheumatol*; 20(2):344-351

Griep EN, Boersma JW, Lentjes EG, Prins AP, van der Korst JK, de Kloet ER (1998) Function of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in patients with fibromyalgia and low back pain. *J Rheumatol*; 25(7):1374-1381

Guedj E, Taieb D, Cammilleri S, Lussato D, de Laforte C, Niboyet J, Mundler O (2007) Tc-ECD brain perfusion SPECT in hyperalgesic fibromyalgia. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*; 34(1):130-134

Güven AZ, Kul Panza E, Gündüz OH (2005) Depression and psychosocial factors in Turkish women with fibromyalgia syndrome. *Eura Medicophys*; 41(4):309-313

Gur A, Karakoc M, Erdogan S, Nas K, Cevik R, Sarac AJ (2002) Regional cerebral blood flow and cytokines in young females with fibromyalgia. *Clinical and Experimental Rheumatology*; 20:753-760

Hadjipavlou G, Dunckley P, Behrens TE, Tracey I (2006) Determining anatomical connectivities between cortical and brainstem pain processing regions in humans: a diffusion tensor imaging study in healthy controls. *Pain*; 123(1-2):169-178

Häuser W, Türp JC, Lempa M, Wesselmann U, Derra C (2004) Funktionelle somatische Schmerzsyndrome – Nomenklatur. *Schmerz*; 18(2):98-103

Häuser W, Wilhelm R, Klein W, Zimmer C (2006) Subjektive Krankheitsattributionen und Inanspruchnahme medizinischer Leistungen von Patienten mit Fibromyalgiesyndrom. *Schmerz*; 20(2):119-127

Hagbarth KE, Kerr DI (1954) Central influences on spinal afferent conduction. *J Neurophysiol*; 17(3):295-307

Hahn MK, Bannon MJ (1999) Stress-induced C-fos expression in the rat locus coeruleus is dependent on neurokinin 1 receptor activation. *Neuroscience*; 94(4):1183-1188

Hansson E (2006) Could chronic pain and spread of pain sensation be induced and maintained by glial activation? *Acta Physiol (Oxf)*; 187(1-2):321-327

Harris RE, Clauw DJ (2006) How do we know that the pain in fibromyalgia is “real”? *Curr Pain Headache Rep*; 10(6):403-407

Harris RE, Clauw DJ, Scott DJ, McLean SA, Gracely RH, Zubieta JK (2007) Decreased central mu-opioid receptor availability in fibromyalgia. *J Neurosci*; 27(37):10000-10006

Harris EW und Cotmann CW (1986) Long-term potentiation of guinea pig mossy fiber responses is not blocked by N-methyl D-aspartate antagonists. *Neurosci Lett*; 70(1):132-137

Hassett AL, Cone JD, Patella SJ, Sigal LH (2000) The role of catastrophizing in the pain and depression of women with fibromyalgia syndrome. *Arthritis Rheum*; 43(11):2493-2500

Hazlett EA, New AS, Newmark R, Haznedar MM, Lo JN, Speiser LJ, Chen AD, Mitropoulou V, Minzenberg M, Siever LJ, Buchsbaum MS (2005) Reduced anterior and posterior cingulate gray matter in borderline personality disorder. *Biol Psychiatry*; 58(8):614-623

Heimer L (1995) *The Human Brain and Spinal Cord*, Springer-Verlag, New-York

Hench PK (1976) Nonarticular rheumatism, Twenty-second rheumatism review: review of the American and English literature for the years 1973 and 1974. *Arthritis Rheum (suppl)*; 19: 1081-1089

Henriksson C, Gundmark I, Bengtsson A, Ek AC (1992) Living with fibromyalgia. Consequences for everyday life. *Clin J Pain*; 8(2):138-144

Henriksson KG (1999) Is fibromyalgia a distinct clinical entity? Pain mechanisms in fibromyalgia syndrome. A myologist's view. *Baillieres Best Pract Clin Rheumatol*; 13(3):455-461

Herpfer I, Lieb K (2003) Substance P and Substance P receptor antagonists in the pathogenesis and treatment of affective disorders. *World J Biol Psychiatry*; 4(2):56-63

Ifergane G, Buskila D, Simiseshvely N, Zeev K, Cohen H (2006) Prevalence of fibromyalgia syndrome in migraine patients. *Cephalgia*; 26(4):451-456

Hünerbein R (2004) Magnetresonanztomographie (MRT) in: Reiser M, Kuhn FP, Debus J (Hrsg.) (2004) *Radiologie (Duale Reihe)*, Thieme Verlag, Stuttgart

Imbierowicz K, Egle UT (2003) Childhood adversities in patients with fibromyalgia and somatoform pain disorder. *Eur J Pain*; 7(2):113-119

Inanici F, Yunus MB (2004) History of fibromyalgia: past to present. *Curr Pain Headache Rep*; 8(5):369-378

Jäncke L (2005) *Methoden der Bildgebung in der Psychologie und den kognitiven Neurowissenschaften*, Kohlhammer, Stuttgart

Jason LA, Taylor RR, Kennedy CL (2000) Chronic fatigue syndrome, fibromyalgia, and multiple chemical sensitivities in a community-based sample of persons with chronic fatigue syndrome-like symptoms. *Psychosom Med*; 62(5): 655-663

Jochims A, Ludäscher P, Bohus M, Treede RD, Schmahl C (2006) Schmerzverarbeitung bei Borderline-Persönlichkeitsstörung, Fibromyalgie und Posttraumatischer Belastungsstörung. *Schmerz*; 20(2):140-150

Johnston JB (1923) Further contributions to the study of the evolution of the forebrain. *J Comp Neurol*; 35:337-482

Jones KD, Deodhar P, Lorentzen A, Bennett RM, Deodhar AA (2007) Growth hormone perturbations in fibromyalgia: a review. *Semin Arthritis Rheum*; 36(6):357-379

Julien N, Goffaux P, Arsenault P, Marchand S (2005) Widespread pain in fibromyalgia is related to a deficit of endogenous pain inhibition. *Pain*; 114(1-2):295-302

Junqueira LC, Carneiro J, Kelley RO (2002) in: Gratzl M (Hrsg.) (2002) *Histologie*, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg

Kim SH, Hamann S (2007) Neural correlates of positive and negative emotion regulation. *J Cogn Neurosci*; 19(5):776-798

Kim SJ und Linden DJ (2007) Ubiquitous plasticity and memory storage. *Neuron*; 56(4):582-592

Kircher SJ (2006) Computergestützte 3D-Rekonstruktion und stereologische Untersuchungen am Mandelkernkomplex von normalen und pathologisch veränderten Gehirnen des Menschen. Inaugural-Dissertation, Medizinische Fakultät der Bayerischen Julius-Maximilians-Universität zu Würzburg, Würzburg

Kondo H, Morishita M, Osaka N, Osaka M, Fukuyama H, Shibasaki H (2004) Functional roles of the cingulo-frontal network in performance on working memory. *Neuroimage*; 21(1):2-14

Kosek E, Hansson P (1997) Modulatory influence on somatosensory perception from vibration and heterotopic noxious conditioning stimulation (HNCS) in fibromyalgia patients and healthy subjects. *Pain*; 70(1):41-51

Kuchinad A, Schweinhardt P, Seminowicz DA, Wood PB, Chizh BA, Bushnell MC (2007) Accelerated brain gray matter loss in fibromyalgia patients: premature aging of the brain? *J Neurosci*; 27(15):4004-4007

Kurland JE, Coyle WJ, Winkler A, Zable E (2006) Prevalence of irritable bowel syndrome and depression in fibromyalgia. *Dig Dis Sci*; 51(3): 454-460

Kwiatek R, Barnden L, Tedman R, Jarrett R, Chew J, Rowe C, Pile K (2000) Regional cerebral blood flow in fibromyalgia: single-photon-emission computed tomography evidence of reduction in the pontine tegmentum and thalami. *Arthritis Rheum*; 43(12):2823-2833

Laplanche J, Pontalis JB (1973) *Das Vokabular der Psychoanalyse*, Suhrkamp, Frankfurt am Main

Lautenbacher S, Rollman GB (1997) Possible deficiencies of pain modulation in fibromyalgia. *Clin J Pain*; 13(3):189-196

Lautenschläger J, Mau W, Kohlmann T, Raspe HH, Struve F, Brückle W, Zeidler H (1997) Vergleichende Evaluation einer deutschen Version des Health Assessment Questionnaires (HAQ) und des Funktionsfragebogens Hannover (FFbH). *Z Rheumatol*; 56(3):144-155

Leeuw M, Goossens ME, Linton SJ, Crombez G, Boersma K, Vlaeyen JW (2007) The fear-avoidance model of musculoskeletal pain: current state of scientific evidence. *J Behav Med*. 30(1):77-94

Liberzon I, Taylor SF, Phan KL, Britton JC, Fig LM, Bueller JA, Koeppe RA, Zubieta JK (2007) Altered central micro-opioid receptor binding after psychological trauma. *Biol Psychiatry*; 61(9):1030-1038

Lind BK, Lafferty WE, Tyree PT, Diehr PK, Grembowski DE (2007) Use of complementary and alternative medicine providers by fibromyalgia patients under insurance coverage. *Arthritis Rheum*; 57(1):71-76

Lindauer RJ, Vlieger EJ, Jalink M, Olf M, Carlier IV, Majoie CB, den Heeten GJ, Gersons BP (2004) Smaller hippocampal volume in Dutch police officers with posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry*; 56(5):356-363

Luu TN, Chester AH, O'Neil GS, Tadjkharimi S, Yacoub MH (1992) Effects of vasoactive neuropeptides on human saphenous vein. *Br Heart J*; 67(6):474-477

Malt EA, Olafsson S, Lund A, Ursin H (2002) Factors explaining variance in perceived pain in women with fibromyalgia. *BMC Musculoskelet Disord*; 3:12

Martinez JE, Ferraz MB, Fontana AM, Atra E (1995) Psychological aspects of Brazilian women with fibromyalgia. *J Psychosom Res*; 39(2):167-174

McBeth J, Macfarlane GJ, Benjamin S, Silman AJ (2001) Features of somatization predict the onset of chronic widespread pain: results of a large population-based study. *Arthritis Rheum*; 44(4):940-946

McEwen BS (2003) Early life influences on life-long patterns of behavior and health. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev*; 9(3):149-154

McLean SA, Williams DA, Clauw DJ (2005b) Fibromyalgia after motor vehicle collision: evidence and implications. *Traffic Inj Prev*; 6(2):97-104

McLean SA, Williams DA, Harris RE, Kop WJ, Groner KH, Ambrose K, Lyden AK, Gracely RH, Crofford LJ, Geisser ME, Sen A, Biswas P, Clauw DJ (2005a) Momentary relationship between cortisol secretion and symptoms in patients with fibromyalgia. *Arthritis Rheum*; 52(11):3660-3669

McLean SA, Williams DA, Stein PK, Harris RE, Lyden AK, Whalen G, Park KM, Liberzon I, Sen A, Gracely RH, Baraniuk JN, Clauw DJ (2006) Cerebrospinal fluid corticotropin-releasing factor concentration is associated with pain but not fatigue symptoms in patients with fibromyalgia. *Neuropsychopharmacology*; 31(12):2776-2782

McMahon S, Klotzenburg M (Hrsg.) (2005) *Textbook of Pain*, Churchill Livingstone

Mechelli A, Price CJ, Friston KJ, Ashburner J (2005) Voxel-Based Morphometry of the Human Brain: Methods and Applications. *Current Medical Imaging Reviews*; 1(2):105-113

Meeus M und Nijs J (2007) Central sensitization: a biopsychosocial explanation for chronic widespread pain in patients with fibromyalgia and chronic fatigue syndrome. *Clin Rheumatol*; 26(4):465-473

Merskey H, Bogduk N (eds.) (1994) *Classification of Chronic Pain*, IASP Press, Seattle

Milligan ED, Langer SJ, Sloane EM, He L, Wieseler-Frank J, O'Connor K, Martin D, Forsayeth JR, Maier SF, Johnson K, Chavez RA, Leinwand LA, Watkins LR (2005) Controlling pathological pain by adenovirally driven spinal production of the anti-inflammatory cytokine, interleukin-10. *Eur J Neurosci*; 21(8):2136-2148

Morf S, Amann-Vesti B, Forster A, Franzeck UK, Koppensteiner R, Uebelhart D, Sprott H (2005) Microcirculation abnormalities in patients with fibromyalgia –measured by capillary microscopy and laser fluxmetry. *Arthritis Res Ther*; 7(2):R209-216

Müller W, Schneider M, Joos T, Hsu HY, Stratz T (2007) Ein Modell zur Einteilung des Fibromyalgiesyndroms. *Schmerz*; 21(5):424-429

Murray JB (1993) Relationship of childhood sexual abuse to borderline personality disorder, posttraumatic stress disorder, and multiple personality disorder. *J Psychol*; 127(6):657-676

Neugebauer V, Li W, Bird GC, Han JS (2004) The amygdala and persistent pain. *Neuroscientist*; 10(3):221-234

Neumann L, Buskila D (1998) Ethnocultural and educational differences in Israeli women correlate with pain perception in fibromyalgia. *J Rheumatol*; 25(7):1369-1373

Neumann L, Buskila D (2003) Epidemiology of fibromyalgia. *Curr Pain Headache Rep*; 7(5): 362-368

Neumann L, Zeldets V, Bolotin A, Buskila D (2003) Outcome of posttraumatic fibromyalgia: a 3-year follow-up of 78 cases of cervical spine injuries. *Semin Arthritis Rheum*; 32(5):320-325

Ochsner KN, Bunge SA, Gross JJ, Gabrieli JD (2002) Rethinking feelings: an fMRI study of the cognitive regulation of emotion. *J Cogn Neurosci*; 14(8):1215-1229

O'Malley PG, Balden E, Tomkins G, Santoro J, Kroenke K, Jackson JL (2000) Treatment of fibromyalgia with antidepressants: a meta-analysis. *J Gen Intern Med*; 15(9):659-666

Omura K, Todd Constable R, Canli T (2005) Amygdala gray matter concentration is associated with extraversion and neuroticism. *Neuroreport*; 16(17):1905-1908

Ormel J, Oldehinkel AJ, Brilman EI (2001) The interplay and etiological continuity of neuroticism, difficulties, and life events in the etiology of major and subsyndromal, first and recurrent depressive episodes in later life. *Am J Psychiatry*; 158(6):885-891

Ostrowsky K, Magnin M, Ryvlin P, Isnard J, Guenot M, Mauguiere F (2002) Representation of pain and somatic sensation in the human insula: a study of responses to direct electrical cortical stimulation. *Cereb Cortex*; 12(4):376-385

Otsuka M, Yoshioka K (1993) Neurotransmitter functions of mammalian tachykinins. *Physiol Rev*; 73(2):229-308

Palmer B, Macfarlane G, Afzal C, Esmail A, Silman A, Lunt M (2007) Acculturation and the prevalence of pain amongst South Asian minority ethnic groups in the UK. *Rheumatology (Oxford)*; 46(6):1009-1014

Pandya DN und Barnes CL (1987) Architecture and connections of the frontal lobe in: Perecman E (Hrsg.) *The Frontal Lobes Revisited*, IRBN Press

Park DC, Glass JM, Minear M, Crofford LJ (2001) Cognitive function in fibromyalgia patients. *Arthritis Rheum*; 44(9):2125-2133

Penrod JR, Bernatsky S, Adam V, Baron M, Dayan N, Dobkin PL (2004) Health services costs and their determinants in women with fibromyalgia. *J Rheumatol*; 31(7):1391-1398

Petermann F, Holtz MC, van der Meer B, Krohn-Grimberghe B (2007) Verhaltensmedizinische Behandlungsstrategie der Fibromyalgie. *Schmerz*; 21(5):469-477

Petzke F, Clauw DJ, Ambrose K, Khine A, Gracely RH (2003) Increased pain sensitivity in fibromyalgia: effects of stimulus type and mode of presentation. *Pain*; 105(3):403-413

Pioro EP, Mai JK, Cuello AC (1990) Distribution of substance P and enkephalin immunoreactive neurons and fibres, in: Paxinos G (ed) (1990) *The human nervous system*, Academic press, San Diego, 1051-1094

Plesh O, Wolfe F, Lane N (1996) The relationship between fibromyalgia and temporomandibular disorders: prevalence and symptom severity. *J Rheumatol*; 23(11):1948-1952

Pongratz DE, Späth M (1998) Morphologic aspects of fibromyalgia. *Z Rheumatol*; 57 Suppl 2:47-51

Pongratz D, Späth M (2001) Fibromyalgie. *Fortschr Neurol Psychiatr*; 69:189-194

Price DD (2000) Psychological and neural mechanisms of the affective dimension of pain. *Science*; 288(5472):1769-1772

Prins MA, Woertman L, Kool MB, Geenen R (2006) Sexual functioning of women with fibromyalgia. *Clin Exp Rheumatol*; 24(5):555-561

Radley JJ, Morrison JH (2005) Repeated stress and structural plasticity in the brain. *Ageing Res Rev*; 4(2):271-287

Raij TT, Numminen J, Närvänen S, Hiltunen J, Hari R (2005) Brain correlates of subjective reality of physically and psychologically induced pain. *Proc Natl Acad Sci USA*; 102(6):2147-2151

Rajkowska G (2002) Cell pathology in mood disorders. *Semin Clin Neuropsychiatry*; 7(4):281-292

Raphael KG, Janal MN, Nayak S, Schwartz JE, Gallagher RM (2006) Psychiatric comorbidities in a community sample of women with fibromyalgia. *Pain*; 124(1-2):117-1125

Reissner V und Banger M (2003) Opioidabhängigkeit und chronischer Schmerz in: Egle UT, Hoffmann SO, Lehmann KA, Nix WA (Hrsg.) (2003) *Handbuch chronischer Schmerzen*, Schattauer, Stuttgart

Robinson RL, Birnbaum HG, Morley MA, Sisitsky T, Greenberg PE, Claxton AJ (2003) Economic cost and epidemiological characteristics of patients with fibromyalgia claims. *J Rheumatol*; 30(6):1318-1325

Robinson RL, Birnbaum HG, Morley MA, Sisitsky T, Greenberg PE, Wolfe F (2004) Depression and fibromyalgia: treatment and cost when diagnosed separately or concurrently. *J Rheumatol*; 31(8):1621-1629

Rooks DS (2007) Fibromyalgia treatment update. *Curr Opin Rheumatol*; 19(2):111-117

Rossini M, Di Munno O, Valentini G, Bianchi G, Biasi G, Cacace E, Malesi D, La Montagna G, Viapiana O, Adami S (2007) Double-blind, multicenter trial comparing acetyl l-carnitine with placebo in the treatment of fibromyalgia patients. *Clin Exp Rheumatol*; 25(2):182-188

Roy-Byrne P, Smith WR, Goldberg J, Afari N, Buchwald D (2004) Post-traumatic stress disorder among patients with chronic pain and fatigue. *Psychol Med*; 34(2):363-368

Rüsch N, van Elst LT, Ludaescher P, Wilke M, Huppertz HJ, Thiel T, Schmahl C, Bohus M, Lieb K, Hesslinger B, Hennig J, Ebert D (2003) A voxel-based morphometric MRI study in female patients with borderline personality disorder. *Neuroimage*; 20(1):385-392

Russell IJ (2002) The promise of substance P inhibitors in fibromyalgia. *Rheum Dis Clin North Am*; 28(2):329-342

Russell IJ, Orr MD, Littmann B, Vipraio GA, Alboukrek D, Michalek JE, Lopez Y, MacKillip F (1994) Elevated cerebrospinal fluid levels of substance P in patients with the fibromyalgia syndrome. *Arthritis Rheum*; 37(11):1593-1601

Rygh LJ, Tjølsen A, Hole K, Svendsen F (2002) Cellular memory in spinal nociceptive circuitry. *Scand J Psychol*; 43(2):153-159

Samborski W, Sobieska M, Pieta P, Drews K, Brzosko M (2005) Normal profile of sex hormones in women with primary fibromyalgia. *Ann Acad Med Stetin*; 51(2):23-26

Samwel HJ, Kraaimaat FW, Crul BJ, Evers AW (2007) The role of fear-avoidance and helplessness in explaining functional disability in chronic pain: a prospective study. *Int J Behav Med*; 14(4):237-241

Sandkühler J (1996) The organization and function of endogenous antinociceptive systems. *Prog Neurobiol*; 50(1):49-81

Sandkühler J (2000) Learning and memory in pain pathways. *Pain*; 88(2):113-118

Sandkühler J (2005) Neurobiologische Grundlagen des Schmerzgedächtnisses. *psychoneuro*; 31(2):77-80

Sandkühler J (2007) Understanding LTP in pain pathways. *Mol Pain*; 3:9

Sarchielli P, Di Filippo M, Nardi K, Calabresi P (2007) Sensitization, glutamate, and the link between migraine and fibromyalgia. *Curr Pain Headache Rep*; 11(5):343-351

Sarzi-Puttini P, Atzeni F, Diana A, Doria A, Furlan R (2006) Increased neural sympathetic activation in fibromyalgia syndrome. *Ann N Y Acad Sci*; 1069:109-117

Schaefer SM, Jackson DC, Davidson RJ, Aguirre GK, Kimberg DY, Thompson-Schill SL (2002) Modulation of amygdalar activity by the conscious regulation of negative emotion. *J Cogn Neurosci*; 14(6):913-921

Schaible HG (2007) Pathophysiologie des Schmerzes. *Orthopäde*; 36(1):8, 10-12, 14-16

Schmidt-Wilcke T, Leinisch E, Straube A, Kämpfe N, Draganski B, Diener HC, Bogdahn U, May A (2005) Gray matter decrease in patients with chronic tension type headache. *Neurology*; 65(9):1483-1486

Schmidt-Wilcke T, Luerding R, Weigand T, Jürgens T, Schuierer G, Leinisch E, Bogdahn U (2007) Striatal grey matter increase in patients suffering from fibromyalgia – A voxel based morphometry study. *Pain*; 132 Suppl 1:S 109-116

Schwarz MJ, Späth M, Müller-Bardorff H, Pongratz DE, Bondy B, Ackenheil M (1999) Relationship of substance P, 5-hydroxyindole acetic acid and tryptophan in serum of fibromyalgia patients. *Neurosci Lett*; 259(3):196-198

Schweinhardt P, Sauro KM, Bushnell MC (2008) Fibromyalgia: A disorder of the Brain? *Neuroscientist*; online Publikation; doi:10.1177/1073858407312521

Sepulcre J, Sastre-Garriga J, Cercignani M, Ingle GT, Miller DH, Thompson AJ (2006) Regional gray matter atrophy in early primary progressive multiple sclerosis: a voxel-based morphometry study. *Arch Neurol*; 63(8):1175-1180

Sergeyev V, Hökfelt T, Hurd Y (1999) Serotonin and substance P co-exist in dorsal raphe neurons of the human brain. *Neuroreport*; 10(18):3967-3970

Sewards TV, Sewards MA (2002) The medial pain system: neural representations of the motivational aspect of pain. *Brain Res Bull*; 59(3):163-180

Singer T, Seymour B, O'Doherty J, Kaube H, Dolan RJ, Frith CD (2004) Empathy for pain involves the affective but not sensory components of pain. *Science*; 303(5661):1157-1162

Sluming V, Barrick T, Howard M, Cezayirli E, Mayes A, Roberts N (2002) Voxel-based morphometry reveals increased gray matter density in Broca's area in male symphony orchestra musicians. *Neuroimage*; 17(3):1613-1622

Smith ME (2005) Bilateral hippocampal volume reduction in adults with post-traumatic stress disorder: a meta-analysis of structural MRI studies. *Hippocampus*; 15(6):798-807

Smythe HA, Moldofsky H (1977-1978) Two contributions to understanding of the “fibrositis” syndrome; 28(1):928-931

Sprott H, Bradley LA, Oh SJ, Wintersberger W, Alarcón GS, Mussell HG, Tseng A, Gay RE, Gay S (1998) Immunohistochemical and molecular studies of serotonin, substance P, galanin, pituitary adenylyl cyclase-activating polypeptide, and secretoneurin in fibromyalgia muscle tissue. *Arthritis Rheum*; 41(9):1689-1694

Sprott H, Salemi S, Gay RE, Bradley LA, Alarcón GS, Oh SJ, Michel BA, Gay S (2004) Increased DNA fragmentation and ultrastructural changes in fibromyalgic muscle fibres. *Ann Rheum Dis*; 63(3):245-251

Standl T (Hrsg.) (2007) Schmerztherapie in: Schulte am Esch J, Bause H, Kochs E, Scholz J, Standl T, Werner C (Hsg.) *Anästhesie (Duale Reihe)*, Thieme, Stuttgart

Staud R (2006a) Are patients with systemic lupus erythematosus at increased risk for fibromyalgia? *Curr Rheumatol Rep*; 8(6):430-435

Staud R (2006b) Biology and therapy of fibromyalgia: pain in fibromyalgia syndrome. *Arthritis Res Ther*; 8(3):208

Staud R (2007) Treatment of fibromyalgia and its symptoms. *Expert Opin Pharmacother*; 8(11):1629-1642

Staud R and Rodriguez ME (2006) Mechanisms of disease: pain in fibromyalgia syndrome. *Nat Clin Pract Rheumatol*; 2(2):90-98

Staud R, Vierck CJ, Cannon RL, Mauderli AP, Price DD (2001) Abnormal sensitization and temporal summation of second pain (wind-up) in patients with fibromyalgia syndrome. *Pain*; 91(1-2):165-175

Staud R, Vierck CJ, Robinson ME, Price DD (2005) Effects of the N-methyl-D-aspartate receptor antagonist dextromethorphan on temporal summation of pain are similar in fibromyalgia patients and normal control subjects. *J Pain*; 6(5):323-332

Stratz T, Fiebich B, Haus U, Müller W (2004) Influence of tropisetron on the serum substance P levels in fibromyalgia patients. *Scand J Rheumatol Suppl*; (119):41-43

Sullivan MJ, Stanish W, Waite H, Sullivan M, Tripp DA (1998) Catastrophizing, pain, and disability in patients with soft-tissue injuries. *Pain*; 77(3):253-260

Tait RC, Pollard CA, Margolis RB, Duckro PN, Krause SJ (1987) The Pain Disability Index: psychometric and validity data. *Arch Phys Med Rehabil*; 68(7):438-441

Tanriverdi F, Karaca Z, Unluhizarci K, Kelestimur F (2007) The hypothalamo-pituitary-adrenal axis in chronic fatigue syndrome and fibromyalgia syndrome. *Stress*; 10(1):13-25

Ter Beek WP, Biemond I, Muller ES, van den Berg M, Lamers CB (2007) Substance P receptor expression in patients with inflammatory bowel disease Determination by three different techniques, i.e., storage phosphor autoradiographie, RT-PCR and immunohistochemistry. *Neuropeptides*; 41(5):301-306

Tershner SA, Helmstetter FJ (2000) Antinociception produced by mu opioid receptor activation in the amygdala is partly dependent on activation of mu opioid and neurotensin receptors in the ventral periaqueductal gray. *Brain Res*; 865(1):17-26

Theadom A, Cropley M (2008) Dysfunctional beliefs, stress and sleep disturbance in fibromyalgia. *Sleep Med*; 9(4):376-381

Thews G, Vaupel P (2001) *Vegetative Physiologie*, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New-York

Thune PO (2005) The prevalence of fibromyalgia among patients with psoriasis. *Acta Derm Venereol*; 85(1):33-37

Tracey I (2005) Nociceptive processing in the human brain. *Curr Opin Neurobiol*; 15(4):478-487

Treede RD und Magerl W (2003) Zentrale nozizeptive Neurone und Bahnen in: Egle UT, Hoffmann SO, Lehmann KA, Nix WA (Hrsg.) (2003) *Handbuch chronischer Schmerzen*, Schattauer, Stuttgart

Trepel M (1999) *Neuroanatomie – Struktur und Funktion*, Urban und Fischer, München, Jena

Turner JA, Jensen MP, Romano JM (2000) Do beliefs, coping, and catastrophizing independently predict functioning in patients with chronic pain? *Pain*; 85(1-2):115-125

Uçeyler N, Valenza R, Stock M, Schedel R, Sprotte G, Sommer C (2006) Reduced levels of antiinflammatory cytokines in patients with chronic widespread pain. *Arthritis Rheum*; 54(8):2656-2664

Vaerøy H, Helle R, Førre O, Kåss E, Terenius L (1988a) Elevated CSF levels of substance P and high incidence of Raynaud phenomenon in patients with fibromyalgia: new features for diagnosis. *Pain*; 32(1):21-26

Vaerøy H, Helle R, Førre O, Kåss E, Terenius L (1988b) Cerebrospinal fluid levels of beta-endorphin in patients with fibromyalgia (fibrositis syndrome). *J Rheumatol*; 15(12):1804-1806

Vaerøy H, Nyberg F, Terenius L (1991) No evidence for endorphin deficiency in fibromyalgia following investigation of cerebrospinal fluid (CSF) dynorphin A and Met-enkephalin-Arg6-Phe7. *Pain*; 46(2):139-143

Valet M, Sprenger T, Boecker H, Willoch F, Rummeny E, Conrad B, Erhard P, Tolle TR (2004) Distraction modulates connectivity of the cingulo-frontal cortex and the midbrain during pain – an fMRI analysis. *Pain*; 109(3):399-408

Valfrè W, Rainero I, Bergui M, Pinessi L (2008) Voxel-based morphometry reveals gray matter abnormalities in migraine. *Headache*; 48(1):109-117

Van Houdenhove B, Egle UT (2004) Fibromyalgia: a stress disorder? Piecing the biopsychosocial puzzle together. *Psychother Psychosom*; 73(5):267-275

Van Houdenhove B, Egle U, Luyten P (2005) The role of life stress in fibromyalgia. *Curr Rheumatol Rep*; 7(5):365-370

Van Houdenhove B, Luyten P (2006) Stress, depression and fibromyalgia. *Acta Neurol Belg*; 106(4):149-156

Van Houdenhove B, Neerinckx E, Lysens R, Vertommen H, Van Houdenhove L, Onghena P, Westhovens R, D'Hooghe MB (2001) Victimization in chronic fatigue syndrom and fibromyalgia in tertiary care: a controlled study on prevalence and characteristics. *Psychosomatics*; 42(1):21-28

van Middendorp H, Lumley MA, Jacobs JW, van Doornen LJ, Bijlsma JW, Geenen R (2008) Emotions and emotional approach and avoidance strategies in fibromyalgia. *J Psychosom Res*; 64(2):159-167

Vasic N, Walter H, Höse A, Wolf RC (2008) Gray matter reduction with psychopathology and cognitive dysfunction in unipolar depression: A voxel-based morphometry study. *J Affect Disord*; online Publikation 7 Januar 2008

Verbunt JA, Pernot DH, Smeets RJ (2008) Disability and quality of life in patients with fibromyalgia. *Health Qual Life Outcomes*; 6:8

Vierck CJ Jr. (2006) Mechanisms underlying development of spatially distributed chronic pain (fibromyalgia). *Pain*; 124(3):242-263

Vishne T, Fostick L, Silberman A, Kupchick M, Rubinow A, Amital H, Amital D (2008) Fibromyalgia among major depression disorder females compared to males. *Rheumatol Int*; online Publikation 2. Februar 2008

Vlaeyen JW und Linton SJ (2000) Fear avoidance and its consequences in chronic pain: a state of the art. *Pain*; 85(3):317-332

Wager TD, Scott DJ, Zubieta JK (2007) Placebo effects on human mu-opioid activity during pain. *Proc Natl Acad Sci U S A*; 104(26):11056-11061

Wager TD, Rilling JK, Smith EE, Sokolik A, Casey KL, Davidson RJ, Kosslyn SM, Rose RM, Cohen JD (2004) Placebo-induced changes in FMRI in the anticipation and experience of pain. *Science*; 303(5661):1162-1167

Walter H (Hrsg.) (2005) Funktionelle Bildgebung in Psychiatrie und Psychotherapie, Schattauer, Stuttgart

Watkins LR, Milligan ED, Maier SF (2001) Glial activation: a driving force for pathological pain. *Trends Neurosci*; 24(8):450-455

Weir PT, Harlan GA, Nkoy FL, Jones SS, Hegmann KT, Gren LH, Lyon JL (2006) The incidence of fibromyalgia and its associated comorbidities: a population-based retrospective cohort study based in International Classification of Diseases, 9th Revision codes. *J Clin Rheumatol*; 12 (3): 124-128

Weissbecker I, Floyd A, Dedert E, Salmon P, Sephton S (2006) Childhood trauma and diurnal cortisol disruption in fibromyalgia syndrome. *Psychoneuroendocrinology*; 31(3):312-324

Wessely S, Nimnuan C, Sharpe M (1999) Functional somatic syndromes: one or many? *Lancet*; 354(9182):936-939

Wieseler-Frank J, Maier SF, Watkins LR (2004) Glial activation and pathological pain. *Neurochem Int*; 45(2-3):389-395

Wignall EL, Dickson JM, Vaughan P, Farrow TF, Wilkinson ID, Hunter MD, Woodruff PW (2004) Smaller hippocampal volume in patients with recent-onset posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry*; 56(11):832-836

Wik G, Fischer H, Bragée B, Kristianson M, Fredrikson M (2003) Retrosplenial cortical activation in the fibromyalgia syndrome. *Neuroreport*; 14(4):619-621

Wilhelmsen I (2002) Somatization, sensitization, and functional dyspepsia. *Scand J Psychol*; 43(2):177-180

Williams DA, Gracely RH (2006) Biology and Therapy of fibromyalgia. Functional magnetic resonance imaging findings in fibromyalgia. *Arthritis Res Ther*; 8(6):224

Willis WD (2002) Long-term potentiation in spinothalamic neurons. *Brain Res Rev*; 40(1-3):202-214

Winfield JB (2001) Does pain in fibromyalgia reflect somatization? *Arthritis Rheum*; 44(4):751-753

Winkelstein BA (2004) Mechanisms of central sensitization, neuroimmunology & injury biomechanics in persistent pain: implications for musculoskeletal disorders. *J Electromyogr Kinesiol*; 14(1):87-93

Wolfe F, Anderson J, Harkness D, Bennett RM, Caro XJ, Goldenberg DL, Russell IJ, Yunus MB (1997) Work and disability status of persons with fibromyalgia. *J Rheumatol*; 24(6): 1171-1178

Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB et al. (1990) The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia: Report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthritis Rheum*; 33(2): 160-172

Yoshikawa E, Matsuoka Y, Yamasue H, Inagaki M, Nakano T, Akechi T, Kobayakawa M, Fujimori M, Nakaya N, Akizuki N, Imoto S, Murakami K, Kasai K, Uchitomi Y (2006) Prefrontal cortex and amygdale volume in first minor or major depressive episode after cancer diagnosis. *Biol Psychiatry*; 59(8):707-712

Yunus MB (1983) Fibromyalgia syndrome: a need for uniform classification. *J Rheumatol*; 10(6):841-844

Yunus MB (2007) Fibromyalgia and overlapping disorders: the unifying concept of central sensitivity syndromes. *Semin Arthritis Rheum*; 36(6):339-356

Yunus MB, Young CS, Saeed SA, Mountz JM, Aldag JC (2004) Positron emission tomography in patients with fibromyalgia syndrome and healthy controls. *Arthritis Rheum*; 51(4):513-518

Zambreanu L, Wise RG, Brooks JC, Iannetti GD, Tracey I (2005) A role for the brainstem in central sensitisation in humans. Evidence from functional magnetic resonance imaging. *Pain*; 114(3):397-407

Zhang Y, Brady M, Smith S (2001) Segmentation of brain MR images through a hidden Markov random field model and the expectation-maximization algorithm. *IEEE Trans Med Imaging*; 20(1):45-57

Zigmond AS, Snaith RP (1983) The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatr Scand*; 67:361-370

9. Anhang

In dieser Studie benutzte Fragebogen-Instrumente

1. PDI

--	--	--

Im folgenden interessiert uns das Ausmaß, in dem Sie in verschiedenen Bereichen Ihres Lebens durch **Schmerzen** beeinträchtigt werden. Mit anderen Worten: Wie sehr hindern Sie die Schmerzen, ein normales Leben zu führen? Beurteilen Sie jeweils den gesamten Einfluß, den die Schmerzen gegenwärtig besitzen, berücksichtigen Sie nicht nur jene Zeiten, in denen die Schmerzen am schlimmsten sind.

Wir bitten Sie, für jeden der aufgeführten sieben Lebensbereiche die Zahl anzukreuzen, die die **typische Stärke** Ihrer Behinderung beschreibt. Ein Wert von 0 bedeutet dabei überhaupt keine Behinderung, und ein Wert von 10 gibt an, daß alle Tätigkeiten, die Sie normalerweise ausführen würden, durch die Schmerzen völlig beeinträchtigt oder verhindert werden.

1. Familiäre Verpflichtungen

Dieser Bereich bezieht sich auf Tätigkeiten, die das Zuhause oder die Familie betreffen. Er umfaßt Hausarbeit und die Wahrnehmung von Aufgaben um das Haus (z. B. Gartenarbeit) sowie Besorgungen und Gefälligkeiten für andere Familienmitglieder (z. B. Kinder zur Schule bringen).

Keine Behinderung **0**  **10** große Behinderung

2. Erholung

Dieser Bereich umfaßt Hobbies, Sport und ähnliche Freizeitaktivitäten.

Keine Behinderung **0**  **10** große Behinderung

3. Soziale Aktivitäten

Dieser Bereich bezieht sich auf das Zusammensein mit Freunden und Bekannten. Es schließt Feste, Theater- und Konzertbesuche, essen gehen und andere soziale Aktivitäten ein.

Keine Behinderung **0**  **10** große Behinderung

4. Beruf

Dieser Bereich bezieht sich auf Aktivitäten, die ein Teil des Berufs sind oder unmittelbar mit dem Beruf zu tun haben. Er schließt unbezahlte Arbeiten, wie die einer Hausfrau oder die eines Praktikanten, ein.



5. Sexualleben

Dieser Bereich bezieht sich auf die Häufigkeit und Qualität des Sexuallebens.



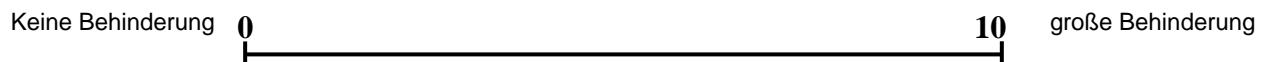
6. Selbstversorgung

Dieser Bereich umfaßt Aktivitäten, die Selbständigkeit und Unabhängigkeit im Alltag ermöglichen (sich waschen, sich anziehen, Auto fahren usw.), und bei denen man nicht auf fremde Hilfe angewiesen ist.



7. Lebensnotwendige Tätigkeiten

Dieser Bereich bezieht sich auf die absolut lebensnotwendige Tätigkeiten wie essen, schlafen und atmen. Er ist grundlegend für die anderen Lebensbereiche.



2. FFbH

In den folgenden Fragen geht es um Tätigkeiten aus dem täglichen Leben.

Bitte beantworten Sie jede Frage so, wie es für Sie im Moment (in Bezug auf die letzten 7 Tage) zutrifft und kreuzen Sie die entsprechende Zahl an.

Sie haben drei Antwortmöglichkeiten:		
1 Ja	2 Ja, aber mit Mühe	3 Nein, oder nur mit fremder Hilfe
Sie können die Tätigkeit ohne Schwierigkeiten ausführen	Sie haben dabei Schwierigkeiten, z.B. Schmerzen, es dauert länger als früher oder Sie müssen sich dabei abstützen	Sie können es gar nicht oder nur, wenn eine andere Person Ihnen dabei hilft

		Ja	Ja, aber mit Mühe	Nein, oder nur mit fremder Hilfe
1	Können Sie Brot streichen?	1	2	3
2	Können Sie aus einem normal hohen Bett aufstehen?	1	2	3
3	Können Sie mit der Hand schreiben (mindestens eine Postkarte)?	1	2	3
4	Können Sie Wasserhähne auf- und zudrehen?	1	2	3
5	Können Sie sich strecken, um z.B. ein Buch von einem hohen Regal oder Schrank zu holen?	1	2	3
6	Können Sie einen mindestens 10 kg schweren Gegenstand (z.B. einen vollen Wassereimer oder Koffer) hochheben und 10 Meter weit tragen?	1	2	3
7	Können Sie sich von Kopf bis Fuß waschen und abtrocknen?	1	2	3
8	Können Sie sich bücken und einen leichten Gegenstand (z.B. ein Geldstück oder zerknülltes Papier) vom Fußboden aufheben?	1	2	3
9	Können Sie sich über einem Waschbecken die Haare waschen?	1	2	3
10	Können Sie 1 Stunde auf einem ungepolsterten Stuhl sitzen?	1	2	3
11	Können Sie 30 Minuten ohne Unterbrechung stehen (z.B. in einer Warteschlange)?	1	2	3
12	Können Sie sich im Bett aus der Rückenlage aufsetzen?	1	2	3
13	Können Sie Strümpfe an- und ausziehen?	1	2	3
14	Können Sie im Sitzen einen kleinen heruntergefallenen	1	2	3

	Gegenstand (z.B. eine Münze) neben Ihrem Stuhl aufheben?			
15	Können Sie einen schweren Gegenstand (z.B. einen gefüllten Kasten Mineralwasser) vom Boden auf den Tisch stellen?	1	2	3
16	Können Sie sich einen Wintermantel an- und ausziehen?	1	2	3
17	Können Sie ca. 100 Meter schnell laufen (nicht gehen), etwa um einen Bus zu erreichen?	1	2	3
18	Können Sie öffentliche Verkehrsmittel (Bus, Bahn usw.) benutzen?	1	2	3

3. HADS-D

Wir bitten Sie, jede der folgenden Fragen zu beantworten, und zwar so, wie es für Sie persönlich **in den letzten 14 Tagen** am ehesten zutrifft. Machen Sie bitte nur ein Kreuz pro Frage und lassen Sie bitte keine Frage aus! Überlegen Sie bitte nicht lange, sondern wählen Sie die Antwort aus, die Ihnen auf Anhieb am zutreffendsten erscheint!

<p>Ich fühle mich angespannt oder überreizt</p> <p><input type="checkbox"/> meistens</p> <p><input type="checkbox"/> oft</p> <p><input type="checkbox"/> von Zeit zu Zeit / gelegentlich</p> <p><input type="checkbox"/> überhaupt nicht</p>	<p>Ich fühle mich in meinen Aktivitäten gebremst</p> <p><input type="checkbox"/> fast immer</p> <p><input type="checkbox"/> sehr oft</p> <p><input type="checkbox"/> manchmal</p> <p><input type="checkbox"/> überhaupt nicht</p>
<p>Ich kann mich heute noch so freuen wie früher</p> <p><input type="checkbox"/> ganz genau so</p> <p><input type="checkbox"/> nicht ganz so sehr</p> <p><input type="checkbox"/> nur noch ein wenig</p> <p><input type="checkbox"/> kaum oder gar nicht</p>	<p>Ich habe manchmal ein ängstigendes Gefühl in der Magengrube</p> <p><input type="checkbox"/> überhaupt nicht</p> <p><input type="checkbox"/> gelegentlich</p> <p><input type="checkbox"/> ziemlich oft</p> <p><input type="checkbox"/> sehr oft</p>
<p>Mich überkommt eine ängstliche Vorahnung, daß etwas Schreckliches passieren könnte</p> <p><input type="checkbox"/> ja, sehr stark</p> <p><input type="checkbox"/> ja, aber nicht allzu stark</p> <p><input type="checkbox"/> etwas, aber es macht mir keine Sorgen</p> <p><input type="checkbox"/> überhaupt nicht</p>	<p>Ich habe das Interesse an meinem äußeren Erscheinungsbild verloren</p> <p><input type="checkbox"/> ja, stimmt genau</p> <p><input type="checkbox"/> ich kümmere mich nicht so sehr darum, wie ich sollte</p> <p><input type="checkbox"/> möglicherweise kümmere ich mich zu wenig darum</p> <p><input type="checkbox"/> ich kümmere mich so viel darum wie immer</p>
<p>Ich kann lachen und die lustige Seite der Dinge sehen</p> <p><input type="checkbox"/> ja, so viel wie immer</p> <p><input type="checkbox"/> nicht mehr ganz so viel</p> <p><input type="checkbox"/> inzwischen viel weniger</p> <p><input type="checkbox"/> überhaupt nicht</p>	<p>Ich fühle mich rastlos, muß immer in Bewegung sein</p> <p><input type="checkbox"/> ja, tatsächlich sehr</p> <p><input type="checkbox"/> ziemlich</p> <p><input type="checkbox"/> nicht sehr</p> <p><input type="checkbox"/> überhaupt nicht</p>
<p>Mir gehen beunruhigende Gedanken durch den Kopf</p> <p><input type="checkbox"/> einen Großteil der Zeit</p> <p><input type="checkbox"/> verhältnismäßig oft</p> <p><input type="checkbox"/> von Zeit zu Zeit, aber nicht allzu oft</p> <p><input type="checkbox"/> nur gelegentlich/nie</p>	<p>Ich blicke mit Freude in die Zukunft</p> <p><input type="checkbox"/> ja, sehr</p> <p><input type="checkbox"/> eher weniger als früher</p> <p><input type="checkbox"/> viel weniger als früher</p> <p><input type="checkbox"/> kaum bis gar nicht</p>
<p>Ich fühle mich glücklich</p> <p><input type="checkbox"/> überhaupt nicht</p> <p><input type="checkbox"/> selten</p> <p><input type="checkbox"/> manchmal</p> <p><input type="checkbox"/> meistens</p>	<p>Mich überkommt plötzlich ein panikartiger Zustand</p> <p><input type="checkbox"/> ja, tatsächlich sehr oft</p> <p><input type="checkbox"/> ziemlich oft</p> <p><input type="checkbox"/> nicht sehr oft</p> <p><input type="checkbox"/> überhaupt nicht</p>

Ich kann behaglich dasitzen und mich entspannen

- ja, natürlich
- gewöhnlich schon
- nicht oft
- überhaupt nicht

Ich kann mich an einem guten Buch, einer Radio- oder Fernsehsendung freuen

- oft
- manchmal
- eher selten
- sehr selten

10. Danksagung

Danken möchte ich ganz herzlich Herrn Univ.-Prof. Dr. med. G. Heuft dafür, dass er mir die Durchführung der Arbeit in seiner Klinik ermöglicht hat. Sodann gilt mein besonderer Dank Herrn OA Dr. med. M. Burgmer für die freundliche Aufnahme in sein Projekt und eine ausgezeichnete Betreuung. Christina Hennig danke ich für ihr Korrekturlesen zwischen Berlin und Toskana. Schließlich möchte ich meiner Frau Maike und meinen Eltern für ihre vielfältige Unterstützung in den letzten Jahren danken.

11. Lebenslauf

Persönliche Daten:

Name: Sebastian Hilgart

Geburtsdatum und -ort: 19.10.1979 in Bottrop

Staatsangehörigkeit: deutsch

Eltern: Dipl.-Ing. Renate Hilgart, geb. Raabe, Dr. med. Lienhard Hilgart

Familienstand: verheiratet mit Maike Marie-Luise Hilgart, geb. Vorberg, 1 Sohn
(Jonathan Hilgart)

Schullaufbahn:

- 1986 bis 1990 Matthias-Claudius-Grundschule in Kirchhellen (Nordrhein-Westfalen)
- 1990 bis 1996 Vestisches-Gymnasium in Kirchhellen (Unter- und Mittelstufe)
- 1996 bis 1999 Werner-Heisenberg-Gymnasium in Gladbeck (Oberstufe)
- 1999 Abitur (Note 1,5)

Studium:

- WS 1999/2000 Einschreibung an der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster in Philosophie und Psychologie (Magister)
- WS 2000/2001 Beginn des Medizinstudiums an der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster
- Sommer 2001 Prüfung in Latein (Latinum)
- Oktober 2001 Magister-Zwischenprüfung im Fach Philosophie
- Sommer 2002 Physikum in Medizin
- Winter 2003 Magister-Zwischenprüfung in den Fächern Psychologie sowie Ethik, Geschichte und Theorie der Medizin

- Mai 2004 Prüfung in Altgriechisch (Graecum)
- August 2004 bis Februar 2005 Auslandsaufenthalt in La Rochelle und Nantes (Frankreich), ERASMUS-Stipendium in Medizin (Université de Nantes)
- Februar 2007 bis Januar 2008 Praktisches Jahr in Medizin am Universitätsklinikum Münster (Pädiatrie und Innere Medizin) und am St. Franziskus-Hospital Münster (Chirurgie)
- Medizinisches Staatsexamen November 2009 (Note gut), Ärztliche Approbation Dezember 2009

Studienbegleitende Tätigkeiten:

Von April 2003 bis August 2004 und von April 2005 bis April 2006 studentische Hilfskraft am Institut für Geschichte und Theorie der Medizin des Universitätsklinikums Münster (jetzt Institut für Ethik, Geschichte und Theorie der Medizin)

Sprachkenntnisse:

- Altgriechisch (Graecum)
- Latein (Latinum)
- Englisch: fließend in Wort und Schrift
- Französisch: fließend in Wort und Schrift

Berufsbezogene Weiter- und Ausbildungen:

1. November 2005 Grundkurs in Operationalisierter psychodynamischer Diagnostik (OPD) des OPD-Ausbildungszentrums-West (Prof. Dr. G. Heuft)
2. März 2006 Zertifikat in Operationalisierter psychodynamischer Diagnostik (OPD-2) des OPD-Ausbildungszentrums-West (Prof. Dr. G. Heuft)
3. März 2006 bis Januar 2009 Ausbildung zum philosophischen Praktiker an der Gesellschaft für Philosophische Praxis (Dr. G. B. Achenbach)

4. September 2006 Lübecker-Grundkurs „Evidenzbasierte Medizin“ (Prof. Dr. Dr. H. Raspe)
5. September 2007 Lübecker-Aufbaukurs „Evidenzbasierte Medizin“ (Prof. Dr. Dr. Raspe)
6. Februar bis November 2008 Ausbildung zum Entspannungspädagogen/Seminarleiter für Autogenes Training und Progressive Muskelrelaxation
7. März 2008 Beginn einer Akupunkturausbildung bei der Deutschen Ärztegesellschaft für Akupunktur (DÄGfA)

Wissenschaftliche Vorträge:

1. Juni 2005 „Anti-Aging-Medizin und Jungbrunnen-Lifestyle“ in Frankfurt (Oder) (Kongress der Deutschen Gesellschaft für Semiotik)

Wissenschaftliche Publikationen:

1. Hilgart S, Weidemann Ch (2005) Personale Identität und das Verdopplungsproblem, in: Halbig Ch, Weidemann Ch (Hrsg.), Franz von Kutschera: Analytische Philosophie jenseits des Materialismus, Münster
2. Hilgart S, Buyx A, Demtröder B, Redecker Ch, Me, myself and my consciousness, in: Redecker Ch, Suhm Ch (Hrsg.), Daniel C. Dennett: From Philosophy of Mind to Evolutionary Theory, Münster, in Vorbereitung
3. Hilgart S (2006) „Anti-Aging-Medizin“ und „Jungbrunnen-Lifestyle“ in: Stil als Zeichen. Funktionen – Brüche – Inszenierungen. Universitätschriften – Schriftenreihe der Europa-Universität Viadrina, Band 24, Frankfurt (Oder)

Ärztliche Tätigkeit:

Seit Januar 2009 in einer neurologischen Abteilung (LWL-Klinik Lengerich).