

## Medizin und Wissenschaft

### Konsensuspapier

### **Das Fibromyalgie Syndrom: Befunde, Symptome und Therapie**

*Pontus Harten, Matthias Apelt, Joachim Georgi, Martin Gleim, Konrad Heinrichs, Kerstin Jepsen-Schiemann, Volker Lindner, Joerg Schneidereit, Johann O. Schroeder*



Schleswig-Holsteinisches  
Ärzteblatt 12/2004

S. 61 - 66

### **Einleitung**

Die Prävalenz des Fibromyalgie-Syndroms (FMS) beträgt zwei bis acht Prozent der erwachsenen Bevölkerung, betroffen sind zu 90 Prozent Frauen <sup>33</sup>. Das Prädilektionsalter liegt zwischen 30 bis 60 Lebensjahren, es wird jedoch zunehmend auch bei Kindern diagnostiziert <sup>6,10,61</sup>. Eine familiäre Häufung (meist: Mutter-Tochter) ist belegt <sup>41</sup>. Die Inzidenz ist erhöht (6 bis 30 Prozent) bei Patienten mit Polyarthrose, chronischem Rückenschmerz, Diabetes mellitus, Multipler Sklerose, Rheumatoider Arthritis, Sjögren Syndrom, SLE (Systemischer Lupus erythematoses), M. Crohn, Colitis ulcerosa, Endometriose, Hepatitis C- und HIV-Infektion <sup>10,18,23</sup>. Die Ursachen sind unklar. Die FMS Symptome können hier zu Fehleinschätzungen mit konsekutiver Übertherapie der Grunderkrankung führen. Psychosoziale Faktoren können Entstehung und Verlauf des FMS beeinflussen, bis zu 70 Prozent der Patienten geben anamnestische oder aktuelle psychische oder physische Traumata an. Psychische Traumatisierungen (körperliche Gewalt, sexueller Missbrauch) gelten als Prädilektionsfaktoren, der Zusammenhang von physischen Traumata (z. B. Unfällen) mit der Entwicklung eines FMS ist nicht eindeutig belegt <sup>2,12,23</sup>.

### **Volkswirtschaft**

Die volkswirtschaftliche Belastung durch das FMS ist enorm: Nach neueren US-amerikanischen Untersuchungen betragen die direkten Kosten (vor allem Medikamente und Arztbesuche) pro Patient und Jahr 5 945 US Dollar <sup>11,48</sup>. Nicht darin enthalten sind Positionen wie Arbeitsausfall, Ausgleichszahlungen, Operationen, Krankengymnastik und Psychotherapie. Ohne Berücksichtigung der eingeschränkten Übertragbarkeit dieser Daten wären das für Deutschland umgerechnete Jahres-Gesamtkosten (inkl. der indirekten Kosten = zwei-drei mal direkte Kosten) von ca. 7,8-31,2 Milliarden EUR. Eine neuere deutsche Multicenter-Studie zeigte, dass 81 Prozent der FMS-Patienten fortlaufend physikalische Anwendungen und 41 Prozent Psychotherapien durchführen <sup>36</sup>.

### **Pathogenese**

Die Pathogenese des FMS ist unklar. Bei den Patienten wird reproduzierbar eine pathologische zentralnervöse Schmerzverarbeitung unter Einbeziehung neuroendokriner Regulationsmechanismen und eine verminderte periphere Schmerzschwelle nachgewiesen <sup>14,18,61</sup>. Eine zentrale Rolle scheint ein gestörter Serotonin-Metabolismus zu spielen. Durch Blockade der Serotonin-Synthese mittels p-Chlorphenylalanin können FMS-Symptome induziert werden <sup>52</sup>. Serum- und Liquoranalysen von FMS-Patienten zeigen pathologisch niedrige Konzentrationen von Parametern des Serotonin-Metabolismus (Melatonin, Tryptophan, 24 h 5-Hydroxyindolessigsäure-Ausscheidung) <sup>18,25,51</sup>. Letztlich ist jedoch noch nicht klar, ob diese Veränderungen Ursache oder Folge des FMS darstellen.

Die Konzentration des Schmerzmediators Substanz P ist im Liquor bis zu 3-fach gegenüber Gesunden erhöht <sup>50</sup>. Substanz P stimuliert die Synthese von IL-8 (fördert Schmerz) und IL-6 (vermittelt Hyperalgesie, Abgeschlagenheit und Depression). Im Überstand von mononukleären Zellen wurde eine mit der Zeitdauer der FMS korrelierende Überproduktion von IL-1 Rezeptorantikörpern, IL-8 und IL-6, nachgewiesen <sup>62</sup>.

In Muskelbiopsien nachgewiesene Veränderungen wie „rubber- (oder taut-)band“-Struktur, „moth-eaten“- und „ragged red“-Muskelfibrillen, mitochondriale Proliferationen, verdickte Kapillarendothelien, verminderte Perfusion und reduzierter ATP-Gehalt (Adenosin-Triphosphat) stellen am ehesten die Folge einer lokalen Hypoxie (schmerzbedingte Immobilität?) dar <sup>5</sup>.

## Symptome und Diagnostik

### Symptome

Leitsymptom sind multilokuläre Schmerzen. Die Schmerzgeneralisierung beginnt häufig in der paravertebralen Muskulatur 10. FMS-Patienten werden drei bis fünf mal häufiger als die Normalbevölkerung operiert (meist: Wirbelsäule, Knie, Unterleib) 10,58. Kopf- und Gesichtsschmerzen werden von bis zu 85 Prozent der Patienten angegeben, nicht selten liegt ein zahnärztlich behandelbarer Bruxismus vor. Zu Verwechslungen mit inflammatorisch rheumatologischen Erkrankungen kann das Schwellungsgefühl von Fingern und Füßen führen. Die meisten Patienten leiden unter vegetativen/funktionellen Symptomen wie Hypotonie, Schweißneigung, nicht erholsamer Schlaf, Abgeschlagenheit, Morgensteife, Kälteintoleranz, Trockenheit der Schleimhäute, Raynaud-Phänomen, Reizdarm und -blase, Herzpalpitationen, Par- und Dysästhesien und Restless Legs Syndrom 10,18,61,65. Die vegetativen Symptome können stärker beeinträchtigen als die Schmerzen selbst. Depressionen und Angsterkrankungen finden sich je nach Autor und Diagnosekriterien bei bis zu 60 Prozent der Patienten. Andere psychiatrische Diagnosen werden nicht gehäuft nachgewiesen 15.

### Diagnostik

Rheumatologische Erkrankungen wie Kollagenosen, Rheumatoide Arthritis, Morbus Bechterew, Polymyalgia Rheumatica und Vaskulitiden, Sarkoidose, Myopathien sowie metabolische und endokrinologische Störungen sollten ausgeschlossen werden.

Die Diagnose erfolgt anhand der 1990 publizierten Kriterien des American College of Rheumatology 65 (s. Tab. 1). Die Tender Punkte sollen mit vier kp/cm<sup>2</sup> gedrückt werden. Das entspricht etwa einem Druck bis zur Weißfärbung des Fingernagels. Die Tender Punkte befinden sich meist an Sehnen/ Muskelübergängen, Blutperfusion und Hauttemperatur sind dort vermindert 28,30. Außer der Ganzkörperuntersuchung ist eine detaillierte psychosoziale Anamnese notwendig. Bei Auffälligkeiten sollte durch eine psychiatrische Abklärung ergänzt werden.

Spezifische Laborauffälligkeiten fehlen. Labortechnisch genügt zunächst die Kontrolle von BSG (Blutsenkungsgeschwindigkeit), CRP (C-reaktives Protein), Elektrolyten, Differenzial-Blutbild, TSH (Thyroid stimulierendes Hormon), Rheumafaktoren, ANA (antinukleäre Antikörper) und CK (Creatinkinase). Niedrige ANA ohne Subtypen treten bei bis zu 30 Prozent der FMS-Patienten auf und sollten zunächst zur weiteren Diagnostik führen 3.

Die kostenintensiven Liquor- oder Serum-Analysen auf Serotonin, Substanz P oder anti-Serotonin-Antikörper besitzen weder diagnostische noch therapeutische Relevanz. Sie sind daher wissenschaftlichen Fragestellungen vorbehalten 31.

## Prognose, Begutachtung und Verlaufparameter

### Prognose

ACR-Kriterien	Tender-Punkte	
1.: 4-Quadranten-Schmerz $\geq$ 3 Monate	1 Occipital:	Ansatz Occipitalmuskulatur
	2 Zervikal:	C5-/intertransversal vorne
+	3 M. Trapezius:	Mittelpunkt Oberrand
	2.: Rückenschmerz (C, Th, L) $\geq$ 3 Monate	4 M-Supraspinatus:
5 zweite Rippe		zweite Rippe, costochondraler Übergang
+	6 Epicondylus lat:	2 cm distal
	3.: $\geq$ 11 von 28 Tender Points	7 Glutaeal:
8 Trochanter maj:		Posterior der Trochanter-Prominenz
9 Knie:		Mediales Fettpolster proximal des Gelenkspaltes

Verlangt werden alle Kriterien plus mindestens elf der 18 Tender-Punkte (Wolfe)

Tab. 1: ACR-Kriterien und Tender Punkte des FMS

In der Regel muss von einem jahre- oder jahrzehntelangen Verlauf ausgegangen werden. Jugendliche Patienten besitzen nach ersten Studien eine günstigere Prognose 35. Langzeitbeobachtungen mit adulten Patienten im ambulanten Bereich zeigen günstige Einflüsse von Frühdiagnose und -therapie (nach zwei Jahren erfüllten nur noch 50 Prozent die FMS-Kriterien) 17,21. Patienten mit später Diagnose und psychischen/physischen Traumata in der Vorgeschichte weisen ungünstigere Verläufe auf und werden gehäuft in spezialisierten Zentren vorgestellt 18,64. Eine große Langzeitstudie zeigte ein Nachlassen der Beschwerden nach dem 65. Lebensjahr 29.

### Begutachtung und Verlaufparameter

Hier sei auf entsprechende Fachartikel verwiesen 45,54. Wie bei anderen Schmerzerkrankungen ist bei der Einschätzung des Grades der Behinderung die Objektivierung von Schmerzen das Hauptproblem. Als Messinstrumente können visuelle Analogskalen, Dolorimeter und Tender Point-Score, für die Einschränkung der funktionellen Aktivität und vegetativer Symptome der für Deutschland validierte Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ) herangezogen werden 40. Bei FMS ist in der Regel von halb- bis vollschichtiger Arbeitsfähigkeit für leichte und mittelschwere Arbeiten auszugehen. Erwerbsunfähigkeit kann bei schwerer psychiatrischer Komorbidität eintreten 6,46.

### Therapie: Allgemeines Vorgehen, medikamentös und nicht medikamentös

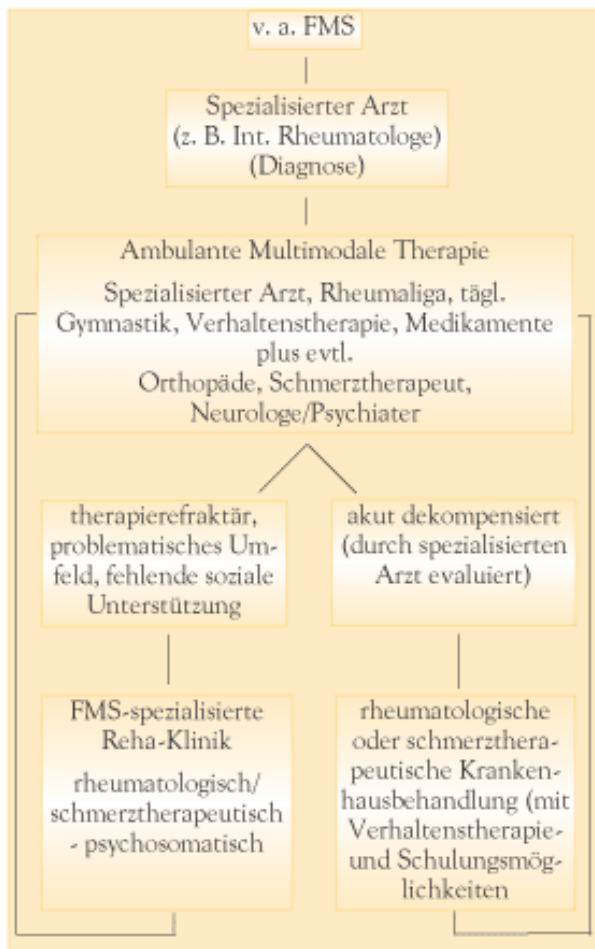


Abb. 1

#### Allgemeines Vorgehen

Patienten mit FMS weisen vor Diagnosestellung häufig eine Vielzahl von Arztbesuchen, Abklärungs- und Therapieversuchen auf. Dieses nimmt nach Diagnosestellung ab 63. Der Patient gibt häufig Erleichterung an, er kann sich auf die Besserung der FMS-Symptome konzentrieren und nicht auf die Suche nach einer Diagnose 18,63.

In der Regel erfolgt die FMS-Therapie ambulant. Die kontinuierliche, vertrauensvolle und akzeptierende Arztbetreuung ist dabei die Voraussetzung für eine effektive und Kosten sparende Therapie 10,62. Das einfühlsame, schulende und steuernde Arztgespräch trägt entscheidend zur Vermeidung von überflüssigen Untersuchungen und Maßnahmen bei. Es trägt zur Abwehr des überhöhten Leistungsanspruchs und der Überlastungsneigung der Patienten bei und stützt das individuelle psychosoziale System. Aufgrund der Vielfalt der Beschwerden und der damit verbundenen Patientenängste ist der ärztliche Zeitaufwand erheblich, eine adäquate Vergütung ist zu fordern. Die Zunahme von ärztlichen Spezialisierungen auf die Betreuung von FMS-Patienten ist wünschenswert. Stationäre Behandlungsmaßnahmen sind bei psychosozialer Dekompensation mit aktuellem oder sich abzeichnendem Verlust der Alltagsfunktionalität indiziert. Sie können in Einzelfällen als akute

Krisenintervention eingesetzt werden und sollten ausschließlich in auf FMS spezialisierte Zentren durchgeführt werden (s. Abb. 1).

### Medikamentöse Therapie

#### Antidepressiva

Basis der medikamentösen Therapie sind niedrig dosierte trizyklische Antidepressiva. Hier liegen für

Amitriptylin (10-50 mg) und dem verwandten Cyclobenzaprin (nur über internationale Apotheke) vor. Die eingesetzten Dosierungen wirken nicht antidepressiv. Je nach Autor werden Ansprechraten zwischen 20 und 70 Prozent erzielt. Besonders Schlaf und Schmerzen werden positiv beeinflusst 32,49. Diese Resultate werden durch Meta-Analysen gestützt 4,38,49. Selektive Serotonin-Reuptake-Hemmer wie Fluoxetin, Fluvoxamin, Paroxetin und Cipramil wirkten in kleinen Studien mit kurzer Nachbeobachtung dosisabhängig eher auf vegetative Begleitsymptome und Abgeschlagenheit als auf die Schmerzintensität 4. Gleiches gilt für das serotoninerge/noradrenerge Venlafaxin 66. Kombinationen von Fluoxetin mit Amitriptylin steigern den Effekt, erhöhen aber die Nebenwirkungsrate. Andere Antidepressiva wie Mirtazapin, Trimipramin, Opipramol oder Trazodon können im Einzelfall empfehlenswert sein. Für diese Substanzen liegen jedoch keine Studien mit FMS Patienten vor.

### **Analgetika**

Für die feste Kombination von Paracetamol mit Tramadol (325 mg/37,5 mg, 4 + 1,8 Tabletten/d) wurde kürzlich in einer randomisierten, placebokontrollierten Studie (n = 313) ein moderater, jedoch statistisch signifikanter analgetischer Effekt gezeigt 8. Zwei randomisierte und kontrollierte Studien mit Tramadol als Monotherapie aus 1997/1998 wurden bisher nicht offiziell publiziert 33. Morphin war in kleinen Untersuchungen nicht bzw. nur unsicher effektiv 53. Für Naproxen und Ibuprofen konnte keine signifikante analgetische Wirkung belegt werden 32,33. Für die häufig eingesetzten Flupirtin und Tolperison existieren keine FMS-Studien. Lidocain wirkt zeitlich begrenzt bei lokaler Injektion in die Tender Punkt Region, bei systemischer Applikation lagen die kardiovaskulären Nebenwirkungen in einer Beobachtungsstudie mit 101 Patienten bei über 20 Prozent 44. Erste kleinere, teilweise randomisierte Studien mit dem N-Methyl-d-Aspartat-Antagonisten Ketamin erbrachten viel versprechende Ergebnisse 22,53. Die Substanz ist ausschließlich parenteral zu applizieren, das Nebenwirkungsprofil risikoreich.

Insgesamt ist die analgetische medikamentöse Therapie oft frustan. Opiate/Opioide sollten wegen des bekannten Nebenwirkungsprofils bei unsicherer Wirkung und der nicht selten beobachteten Tendenz zur zügigen Dosissteigerung bei FMS mit Zurückhaltung eingesetzt werden.

### **Schlafmittel**

Kurze Beobachtungsstudien (meist nur Tage) zeigen für Alprazolam, Bromazepam, Zopiclon und Zolpidem eine subjektive Linderung der Schlafstörungen. Abhängigkeitspotenzial und potenzielle Störung der Schlafarchitektur sollten den Einsatz auf akute Interventionen limitieren 33,49.

### **Serotonin-Rezeptorantagonisten**

Serotonin-Rezeptor-3-Antagonisten besitzen antiemetische, analgetische und anxiolytische Wirkungen. In einer multizentrischen, randomisierten und kontrollierten Studie (n = 418) konnte für 39 Prozent der FMS-Patienten eine milde Schmerzlinderung von -13,9 Prozent (visuelle Analogskala) durch perorales Tropisetron (5 mg, 10 Tage) nachgewiesen werden 16. Eine verbesserte Wirkung durch parenterale Applikation ist nicht belegt, FMS-Patienten mit Depressionen sprechen offensichtlich weniger an. Der Serotonin-Rezeptor-3-Antagonist Alosetron wurde kürzlich in den USA wegen letaler Nebenwirkungen strikt reglementiert. Tropisetron sollte derzeit nur innerhalb von kontrollierten Studien eingesetzt werden, der Hersteller hat seine Bemühungen um eine FMS-Zulassung eingestellt.

### **Glukocorticoide**

Prednisolon wirkt nicht bzw. nur kurzzeitig 32,33. Es besitzt euphorisierende und schmerzmodulatorische Eigenschaften und kann die Fixierung des Patienten auf eine vermeintliche inflammatorische Erkrankung unterstützen.

### **Nicht medikamentöse Therapie**

#### **Physiotherapie**

Muskelkraft, aerobe Fitness und Spitzen-Sauerstoff Aufnahme sind bei FMS-Patienten gegenüber gesunden Kontrollpersonen deutlich erniedrigt 26. Eine Reihe von Untersuchungen zeigte signifikante Verbesserungen von Schmerz, Schlafqualität, Tender Point-Anzahl und physischer Belastbarkeit

durch die regelmäßige Durchführung leichter Sportarten bzw. Gymnastik 42,49. Auch Arbeitsunfähigkeitstage wurden reduziert.

Diese Resultate wurden durch ein Cochrane-Review bestätigt 9. In skandinavischen Studien waren noch zwei Jahre nach Wassergymnastik günstige Effekte auf Schmerzen und vegetative Beschwerden nachweisbar 1,27,34. Entscheidend ist ein individuell angepasstes Übungsprogramm, das der Balance zwischen Über- und Unterforderung gerecht wird.

### **Verhaltenstherapie**

Verhaltenstherapeutische Maßnahmen spielen im Gesamtbehandlungskonzept eine große Rolle. Bedeutsam sind Stressabbau, Bearbeitung psychosozialer Belastungen und Traumata, Stärkung des Abgrenzungsvermögens, Abkehr von einem perfektionistisch überhöhten Leistungsanspruch, Sensibilisierung der Körperwahrnehmung, Steigerung des Entspannungsvermögens und Motivation zu körperlicher und sozialer Aktivität. Empfohlen wird das Erlernen eines Entspannungsverfahrens, z. B. der Progressiven Muskelrelaxation nach Jakobson. Günstige Effekte auf Schmerzen, vegetative Symptome, Schlafqualität, Schmerzmittelbedarf und Häufigkeit von Arztbesuchen wurden in multiplen Studien nachgewiesen 18,19,20,59,60. Meta-Analysen bestätigen dieses 49. Untersuchungen mit psychoanalytischen Therapieverfahren sind bisher nicht publiziert.

### **Wärme- und Kältetherapie**

Ganzkörper-Tiefenwärme (40-60 Grad) wird von FMS-Patienten als schmerzlindernd und entspannend für Muskel- und Sehngewebe empfunden. Gleiches gilt für die Therapie in Kältekammern (-60 bis -110 Grad) 39.

### **Akupunktur**

Für Akupunktur liegen multiple Observationsstudien mit überwiegend positivem Resultat vor. Placebokontrollierte Akupunkturstudien sind kaum valide durchführbar. In neueren Untersuchungen wurde parallel zur Abnahme von Schmerzlevel und Tender-Punkt-Score ein Anstieg der Serotonin-Konzentration im Serum von FMS-Patienten gezeigt, die Mikrozirkulation im Bereich der Tender Punkte stieg an 55,56. Auf Basis der verfügbaren Literatur wurde Akupunktur von den National Health Institutes (USA) als flankierende Maßnahme bei FMS empfohlen 37.

### **Operative Therapie**

Operative Maßnahmen zur Therapie des FMS entbehren sowohl wissenschaftlicher Grundlagen als auch entsprechenden Publikationen. Es sollte abgeraten werden.

### **Multimodale interdisziplinäre Therapiekonzepte**

Hierbei werden individualisiert Bewegungstherapie, Entspannungsverfahren, Verhaltenstherapie und Patientenschulung eingesetzt. Ein hohes Maß an ärztlichem Engagement und Patientenmotivation ist erforderlich. Multimodale Therapieprogramme zeigen derzeit die höchsten Erfolgsraten. Laut Literatur profitieren bis zu 70 Prozent der untersuchten Patienten, gemessen an Erfolgskriterien wie Schmerzreduktion, Zahl der Tender Punkte, vegetative Symptome und Abnahme der Inanspruchnahme des Gesundheitssystems 7,47. In einer neueren US-amerikanischen Studie mit über 100 FMS-Patienten waren therapeutische Effekte noch nach zwei Jahren gegenüber der unbehandelten Kontrollgruppe nachweisbar<sup>7</sup>. Eine Meta-Analyse von 49 FMS-Therapiestudien belegt multimodale Therapiekonzepte als die FMS-Therapie der Wahl 49.

### **Ausblick**

Kürzlich wurden analgetische Effekte durch den für M. Parkinson zugelassenen Dopamin-3-Rezeptoragonist Pramipexol und für Milnacipran, einem anxiolytischer Noradrenalin-/Serotonin-Reuptakehemmer mit NMDA-Antagonismus (N-Methyl-D-Aspartat), gezeigt 43. In der bisher größten (n = 529) placebokontrollierten FMS-Therapiestudie wurde für das Gabapentin-ähnliche Pregabalin bei 29 Prozent der Patienten eine 50-prozentige Schmerzlinderung gezeigt<sup>13</sup>. Die Zulassung wird in den USA noch für 2004 erwartet.

### **Zusammenfassung**

Das Fibromyalgie Syndrom ist eine häufige Schmerzerkrankung, sie geht mit multiplen vegetativen

und funktionellen Symptomen einher. Die volkswirtschaftlichen Kosten sind erheblich. Die Pathogenese ist unklar, das Serotoninsystem erscheint in wesentlichen Komponenten gestört. Frühdiagnose und -therapie beeinflussen die Prognose günstig, psychische/physische Traumata und psychiatrische Komorbidität ungünstig. Evidenzbasierte Therapiekomponenten sind trizyklische Antidepressiva, konsequentes physikalisches Training/Gymnastik und Verhaltenstherapie. Moderne multidisziplinäre Therapiekonzepte kombinieren diese Komponenten individualisiert und zeigen die bisher höchsten Ansprech- und Erfolgsraten. Sie sollten daher angestrebt und unterstützt werden. Ein FMS-Modellprojekt für Schleswig-Holstein befindet sich derzeit in Planung, eine Publikation folgt in Kürze.

Literatur und Anhang (Thema: Schmerzbewältigung) bei Dr. Pontus Harten

*Dr. Pontus Harten, Sophienblatt I, 24103 Kiel, Dr. Matthias Apelt, Brüggerer Chaussee 23, 24582 Wattenbek, Dr. Joachim Georgi, Ostseeklinik Damp, Postfach 20 00, 24349 Damp, PD Dr. Martin Gleim, Klinik f. Anästhesiologie u. operative Intensivmedizin, UK S-H, Campus Kiel, Schwanenweg 21, 24106 Kiel, Dr. Konrad Heinrichs, Rheumaklinik Bad Bramstedt, Oskar-Alexander-Str. 26, 24576 Bad Bramstedt, Dr. Kerstin Jepsen-Schiemann, Am Hang I, 24955 Harsislee, Dr. Volker Lindner, Klinik f. Neurologie im Zentrum f. Nervenheilkunde, UK S-H, Campus Kiel, Niemannsweg 147, 24105 Kiel, Dr. Joerg Schneiderei, Medizinischer Dienst der Krankenversicherung Schleswig-Holstein, Jägersberg 23, 24105 Kiel, Prof. Dr. Johann Oltmann Schröder, Rheuma-Ambulanz, II Medizinische Klinik und Poliklinik, UK S-H, Campus Kiel, Chemnitzstr. 33, 24116 Kiel*

