

Fibromyalgie-Syndrom – eine Stressverarbeitungsstörung

Ulrich T. Egle^a, Marie-Luise Ecker-Egle^b, Ralf Nickel^c

^a Ärztlicher Direktor Celenus Kliniken Gengenbach und Freiburg, Germany

^b Celenus Fachklinik Freiburg, Germany

^c Chefarzt Klinik für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie, HSK Wiesbaden, Germany

Funding / potential competing interests: No financial support and no other potential conflict of interest relevant to this article was reported.

Summary

Fibromyalgia syndrome – a disorder of stress coping

Setting out from a view of fibromyalgia as a rheumatological disease, it is shown, on the basis of a careful compilation of neurobiological, psychologico-developmental and clinical research results that this is a disorder of coping with stress and a pathogenetic model is developed. Against this background diagnostic subgroups are differentiated and the resultant consequences for causative treatment outlined.

Einleitung

Beim Fibromyalgie-Syndrom (FMS) handelt es sich um einen klinischen Beschwerdekomples, bei dem multilokuläre Schmerzen in unterschiedlichen Körperbereichen im Vordergrund stehen und gleichzeitig keine ursächlich erklärenden strukturellen Schädigungen oder biochemische Abweichungen von rheumatologischer, orthopädischer oder neurologischer Seite festgestellt werden können. Ursprünglich wurde die Diagnose «Fibromyalgie» von Rheumatologen eingeführt und dann gestellt, wenn nach sorgfältiger rheumatologischer Abklärung eine immunologische Verursachung der multilokulären Schmerzen ausgeschlossen werden konnte. Dabei löste der Begriff «Fibromyalgie» im deutschen Sprachraum die «generalisierte Tendomyopathie» ab. Beide Begriffe implizieren in ihrer Bedeutung einen spezifischen peripheren Befund, dessen Nachweis jedoch bis heute aussteht. Um diesbezüglich Forschung zu forcieren, wurde 1990 von einer Arbeitsgruppe der Amerikanischen Rheumatologischen Gesellschaft (ACR, [1]) eine Operationalisierung der «Fibromyalgie» versucht. Danach mussten die Schmerzen länger als drei Monate bestehen und sich auf verschiedene Körperbereiche (Achsen skelett, rechte und linke Körperhälfte sowie oberhalb und unterhalb der Taille) verteilen. Darüber hinaus mussten von 18 vordefinierten mindestens 11 Sehnenansatzpunkten («Tender points») bei Palpation mit festgelegter Druckstärke schmerzhaft sein. Aufgrund dieser sogenannten ACR-Kriterien, die nie zur Definition eines umschriebenen Krankheitsbildes gedacht waren, wurden sie durch das Zusammenwirken von

Korrespondenz:

Professor Ulrich T. Egle, MD
Celenus Fachklinik Freiburg
An den Heilquellen 2
D-79111 Freiburg
u.egle[at]klinik-kinzigtal.de

Rheumatologen und Patientenorganisationen ab Mitte der 90er Jahre immer mehr genau dafür verwendet, und schliesslich auch in das ICD-10 unter «Sonstige Krankheiten des Weichteilgewebes, andernorts nicht klassifizierbar» (M79.70) aufgenommen. Damit war die Fibromyalgie als eine rheumatologische Erkrankung definiert, deren Zuständigkeit in der Behandlung in erster Linie beim Rheumatologen liegt. Immer neue Forschungsergebnisse von rheumatologischer Seite vermittelten den Betroffenen auch den Eindruck, dass wissenschaftlicher Fortschritt über kurz oder lang die entsprechende strukturelle Schädigung im peripheren Bereich finden und dann auch zu einer gezielten Behandlung führen würde. In vielen rheumatologischen Fachkliniken wurde dieses Krankheitsverständnis durch entsprechende Massnahmen «auf dem Hintergrund neuerer wissenschaftlicher Erkenntnisse» gefördert und diese Schmerzpatienten wurden darüber chronifiziert. Tabelle 1 gibt – ohne Anspruch auf Vollständigkeit – eine Reihe von Behandlungsansätzen wieder, denen bis heute ein wissenschaftlicher Wirknachweis fehlt, ohne dass dies dazu geführt hätte, dass sie nicht mehr eingesetzt werden.

Bereits vor Aufstellung der ACR-Kriterien war ein gleichzeitiges Bestehen weiterer funktioneller und vegetativer Beschwerden beschrieben worden: funktionelle Herz- und Atembeschwerden, Colon irritabile, Dysmenorrhoe und Dysurie, Schlafstörungen, chronische Kopfschmerzen sowie Parästhesien, die weder Dermatomen noch einer radikulären Ausbreitung entsprechen; hinzu kommt bei den meisten Patienten eine allgemeine Ermüdbarkeit bzw. Erschöpfbarkeit sowie eine Verstärkung der Symptome durch Stress, Angst und körperliche Aktivität [2, 3]. Auch in der seitens der ACR durchgeführten Validierungsstichprobe mehrerer rheumatologischer Zentren gaben etwa zwei Drittel der Patienten Schlafstörungen, Müdigkeit und zirka die Hälfte Ängstlichkeit, Kopfschmerzen und Parästhesien sowie immerhin ein Drittel ein Colon irritabile an, ohne dass dies jedoch in den ACR-Kriterien Berücksichtigung fand [1]. Insofern bestanden bereits frühe Hinweise, dass es sich beim FMS um eine Somatisierungsstörung handeln könnte, bei der eine dysfunktionale Stressverarbeitung pathogenetisch bedeutsam sein könnte.

Psychosomatische Aspekte werden beim FMS schon seit rund 50 Jahren diskutiert. So beschrieb der Schweizer Psychoanalytiker Labhardt [4] bei Fibromyalgie-Patienten zwanghaft-perfektionistische Persönlichkeitsmerkmale, bei denen ein Ambivalenzkonflikt zwischen Fremd- und Selbstbeherrschung einerseits und dienend-aufopfernder Haltung andererseits bestehe. Diese Ambivalenz führe zu einer chro-

Tabelle 1

Bei FMS in ihrer Wirksamkeit wissenschaftlich nicht belegte Therapiemassnahmen (unvollständig).

<p>Medikamentös</p> <ul style="list-style-type: none"> – Tilidin – stark wirksame Opiate (Oxycodon, Hydromorphon, Fentanyl-Pflaster) – Coxibe – NSAR – Cortisol – Calcitonin – Wachstumshormon – Schilddrüsenhormon – Neuroleptika – Tranquilizer – Meclobemid – Zolpidem
<p>Nicht-medikamentös</p> <ul style="list-style-type: none"> – Fussreflexzonenmassage – hyperbare Sauerstofftherapie – Nahrungsergänzungsmittel – vegetarische Kost – Akupunktur – Biologische Substanzen (u.a. Adenosyl-Methionin SAM, Melatonin, Staphylokokken-Toxoid, 5-Hydroxytryptophan) – Körpertherapien (u.a. Body-Awareness-Therapie, Feldenkrais-Therapie, Tanztherapie) – Regionale Wärmetherapie – Kältekammer – Magnetresonanztherapie
<p>Invasiv</p> <ul style="list-style-type: none"> – Quadrantenintervention (Aufschneiden «verklebter» Akupunkturpunkte) – Elektrokrampftherapie (EKT) – Tenderpoint-Injektionen – Ganglionblockaden – i.v.-Applikation von Lidocain oder Ketamin

nisch gehemmten Aggressivität, die sich in einem erhöhten Muskeltonus äussere, welche dann die psychophysiologische Grundlage des multilokulären Schmerzgeschehens sei.

Definition

Die Verwendung der *Tender points* im Sinne der ACR-Kriterien gilt heute für die Definition der Fibromyalgie als überholt, da diese wissenschaftlich weder reliabel noch hinreichend valide sind. Eine erhöhte Schmerzhaftigkeit an den *Tender points* oder an anderen Druckpunkten ausserhalb von Muskel-Sehnen-Ansätzen ist als Zeichen einer insgesamt erniedrigten Schmerzschwelle (Hyperalgesie) zu verstehen. Eine grössere Bedeutung als den *Tender points* kommt neben einer rheumatologischen Ausschlussdiagnostik dem Vorhandensein von Erschöpfbarkeit (Fatigue, Burn-out), Schlafstörungen sowie kognitiven Beeinträchtigungen zu [5, 6]. Konsequenterweise sollte deshalb der Begriff «Fibromyalgie», der ein umschriebenes Krankheitsbild impliziert, aufgegeben und stattdessen von einem Fibromyalgie-Syndrom (FMS) gesprochen werden, um deutlich zu machen, dass es sich um einen Komplex von Beschwerden handelt, die überdurchschnittlich häufig gemeinsam auftreten, denen jedoch unterschiedliche pathogenetische Mechanismen zugrunde liegen [7]. Diese gilt es in den kommenden Jahren wissenschaftlich aufzuschlüsseln und dann jeweils an Stichproben verschiedener Zentren zu validieren.

Mit dieser weiten Definition wird das FMS zu einem fachübergreifend abzuklärenden funktionellen somatischen Syndrom, vergleichbar mit vielen anderen in den verschiedenen medizinischen Fachgebieten (z.B. Reizdarmsyndrom, Dyspepsie, unspezifischer Rückenschmerz, Reizblase, Pelipathie oder auch Spannungskopfschmerz). Für die Versorgung bedeutet dies auch, dass das Primat einer Behandlung beim Rheumatologen bzw. in einer rheumatologischen Fachklinik nicht mehr gegeben ist. Letzteres hat bei diesen Patienten mehrere Jahrzehnte zu iatrogener Chronifizierung und in deren Folge auch zu einer steigenden Zahl von Frühberentungsanträgen beigetragen. Die Aufgabe des Rheumatologen beim FMS liegt im Ausschluss einer immunologischen Erkrankung, vor allem einer Polymyalgia rheumatica!

Epidemiologie

Unter Zugrundelegung der oben genannten Definition eines FMS liegt die Punktprävalenz bei 13,5% [8], was mit den Ergebnissen anderer epidemiologischer Studien in verschiedenen Ländern übereinstimmt, welche eine Punktprävalenz zwischen 10 und 17% aufweisen [9–12]. Frauen sind im Vergleich zu Männern 4- bis 7-mal häufiger betroffen. Der Altersgipfel liegt in den meisten Studien zwischen dem 45. und 60. Lebensjahr. Ein Beginn bereits in Kindheit und Jugend ist deutlich seltener; die epidemiologischen Daten zur Punktprävalenz schwanken hier zwischen 1,2 und 7,5% [13–15].

Pathogenese

Biologische Parameter

Bis vor wenigen Jahren wurden immer wieder unterschiedliche morphologische oder metabolische Veränderungen als Ursache eines peripher nozizeptiven Geschehens in Betracht gezogen. Zwar schlossen Fassbender und Wegner [16] anhand morphologischer Untersuchungen der Muskulatur ein entzündliches Geschehen bereits früh aus, doch postulierten sie gleichzeitig eine eingeschränkte Sauerstoffversorgung der Muskulatur als Ursache des Schmerzgeschehens aufgrund einer verringerten Kapillarisation bzw. aufgrund von Veränderungen bei bestimmten mitochondrialen Enzymen. Entsprechende Untersuchungen belegten jedoch dann, dass dies durch den mangelnden körperlichen Trainingszustand infolge eines Schonverhaltens bedingt ist [17]. Die gleiche Arbeitsgruppe konnte zeigen, dass die eingeschränkte Muskelkraft (isotonisch wie isometrisch) ebenso zentral gesteuert ist wie die mangelnde Entspannung zwischen Muskelkontraktionen [18]. Eine muskuläre Verursachung eines FMS wurde bereits Mitte der 90er Jahre ausgeschlossen [19].

Gut gesichert ist, dass virale Infektionen keinen Risikofaktor für die Entwicklung eines FMS darstellen. Dies gilt für EBV-Infektionen [20, 21], für Parvovirus-B19-Infektion [22] ebenso wie für Bornavirus-Infektionen [23]. Auch ein Zusammenhang zwischen FMS und chronischer Hepatitis C konnte nicht belegt werden [24–27]. Auch das Auftreten

einer FMS infolge einer Borrelieninfektion ist wissenschaftlich bisher nicht belegt [28], auch wenn nach Borrelieninfektionen zunächst durchaus für eine längere Zeit muskulo-skeletale Schmerzen und Müdigkeit bestehen können. Diese sprechen jedoch auf eine antibiotische Behandlung an [29–30].

Bei entzündlich-rheumatischen Erkrankungen (rheumatoide Arthritis, Lupus erythematoses, Sjögren-Syndrom) besteht hingegen eine erhöhte Wahrscheinlichkeit, an einem FMS zu erkranken [31–32]. Früher wurde deshalb zwischen einer primären und einer (im Zusammenhang mit einer rheumatischen Grunderkrankung auftretenden) sekundären Fibromyalgie unterschieden.

Serologische und biochemische Auffälligkeiten

Bei der Suche nach spezifischen serologischen und biochemischen Auffälligkeiten wurden von zahlreichen Arbeitsgruppen eine ganze Reihe von verschiedenen Parametern im Serum und im Liquor untersucht mit dem Ziel, klinisch verwendbare «Marker» zu finden. Dies ist bis heute nicht gelungen. Einer dieser Ansätze war die Suche nach Autoantikörpern gegen Serotonin, Ganglioside sowie Phospholipide. Diesbezügliche Ergebnisse einer deutschen Arbeitsgruppe [33, 34] konnten an einer grösseren Stichprobe von einer anderen [35] nicht bestätigt werden. Ebenfalls untersucht wurden Antithromboplastin, Antipolymer und Anti-68/48kDa- und Anti-45kDa-Antikörper [36, 37], wobei erhöhte Werte bei FMS-Patienten gefunden wurden, ohne dass dies bisher in einer zweiten Studie repliziert worden wäre. Keine Auffälligkeiten fanden sich bei Untersuchung zur Relevanz antinukleärer und antithyroidaler Antikörper. Das Gleiche gilt für Antikörper gegen Silikon-Brustimplantate: ein solcher Zusammenhang konnte auch in mehreren epidemiologischen Studien nicht belegt werden [38, 39].

Untersucht wurde auch die Relevanz von Substanz P, einem bei Axonstimulation im Liquor sezernierten Neuropeptid. Obwohl in den durchgeführten Studien [40–43] deutlich erhöhte Werte nachgewiesen werden konnten, die sich auch von jenen bei *Chronic-Fatigue*-Patienten signifikant unterschieden [44], zeigte sich, dass es sich dabei um keinen für FMS spezifischen Parameter handelt, da dies auch bei anderen chronischen Schmerzzuständen, z.B. chronischem Kopfschmerz und chronischem Schulter-Nacken-Schmerz nach Schleudertrauma [45, 46] und vor allem auch bei depressiven und Angstpatienten (vgl. [47]) der Fall ist. Auch für andere Neuropeptide (Nerve Growth Factor, CGRP) konnte keine spezifische Relevanz bei FMS nachgewiesen werden [48, 49].

Ungeklärt ist die Relevanz des Zytokins IL-8, dessen Serumspiegel häufiger mit dem Ausmass der FMS-Symptomatik korreliert, ohne dass dies über eine mögliche depressive Komorbidität erklärbar wäre [50–52]. Hingegen war das als Stress-Botenstoff bekannte Zytokin IL-6 in diesen Studien meist im Normbereich.

Erniedrigte Tryptophanspiegel bzw. Störungen des Tryptophanstoffwechsels wurden von zwei Arbeitsgruppen gefunden [53–56], ohne dass bisher die Spezifität dieser Befunde hinreichend geklärt wäre. Ähnliches gilt für die bereits in frühen Studien beschriebenen verminderten

Spiegel für Serotonin bzw. Serotonin-Metaboliten in Serum und Liquor (u.a. [57–60]).

Genetische Prädisposition

Klinische Beobachtungen einer familiären Häufung bei Verwandten ersten Grades, vor allem bei Frauen [61, 62], wurden von genetischer Seite gestützt [63]: Bei der Analyse von Genotypen im für die Bildung des Serotonin-Transportergens (5-HTT) zuständigen Bereich wurde ein durch das Fehlen von 44 Basenpaaren verkürztes Allel gefunden. Dies könnte zumindest bei einer Subgruppe von FMS-Patienten zu einer Abnahme der Serotonin-Neurotransmission mit der Konsequenz einer erhöhten Schmerzempfindlichkeit infolge einer eingeschränkten deszendierenden Hemmung führen. Ein weiterer Hinweis auf die Bedeutung einer genetischen Prädisposition wurde von der gleichen Arbeitsgruppe [64] bei der Untersuchung des 5-HT_{2A}-Rezeptorgens gefunden. Allerdings konnte dies in einer weiteren Studie [65] nicht repliziert werden, so dass es – wenn überhaupt – nur für eine Subgruppe bedeutsam sein dürfte.

Ein weiterer genetischer Polymorphismus wurde hinsichtlich der Catechol-O-Methyltransferase (COMT) untersucht. Auch dies konnte allerdings nur für eine Subgruppe von Fibromyalgie-Patienten tatsächlich nachgewiesen werden [66, 67].

Schliesslich wurde bei FMS-Patienten auch noch ein Polymorphismus im Bereich des Dopamin-4-Rezeptors nachgewiesen [68].

Insgesamt sprechen also einige Befunde für die pathogenetische Bedeutung genetischer Polymorphismen im serotonergen, dopaminergen und catecholaminergen System, welche zu einer verstärkten Schmerzempfindung beitragen können. Dies könnte auch das gehäufte Auftreten von affektiven und Angsterkrankungen bei FMS erklären. In einer grossangelegten schwedischen Zwillingsstudie [69–71] wurde in einem longitudinalen Design mittels Pfadanalysen gezeigt, dass eine zumindest partiell genetisch determinierte psychische Labilität dazu führt, dass belastende Umweltfaktoren zu Fibromyalgie oder anderen funktionellen Syndromen führen. Dabei scheint der genetische Faktor bei Fibromyalgie grösser zu sein als beim *Chronic-Fatigue*-Syndrom (CFS) und beim chronischen Spannungskopfschmerz. Jedenfalls scheint eine Lösung des Problems nur in der Bildung diesbezüglicher Subgruppen zu liegen.

Schlaf

Schlafstörungen führen grundsätzlich zu einer erhöhten Schmerzempfindlichkeit. Dies gilt für REM- wie für Non-REM-Schlaf-Deprivation [72, 73]. Etwa zwei Drittel aller FMS-Patienten leiden unter einem nicht-erholsamen Schlaf [74]. Auch nach Adjustierung für Angst, Depression und speziellen Schlafstörungen besteht immer noch ein erhöhtes Auftreten von nicht-erholsamem Schlaf bei FMS [75]. Eine zuvor im Schlaf von psychiatrischen Patienten bereits beobachtete Überlagerung der für die Erholung wichtigen langsamen Delta-Wellen durch schnelle Alpha-Wellen wurde als EEG-Anomalie auch bei FMS-Patienten festgestellt [76] und von anderen Arbeitsgruppen (z.B. [77, 78]) bestätigt.

Diese «Intrusionen» bedeuten eine Beeinträchtigung des erholsamen Tiefschlafs und führen am nächsten Tag zu Symptomen eines nicht hinreichend erholsamen Schlafs. Es kommt zu einem Circulus vitiosus von Stresserleben und Schlafbeeinträchtigung. Dieser Alpha-Delta-Schlaf wurde allerdings auch bei anderen Störungen beobachtet, z.B. CFS, Schlaf-Apnoe-Syndrom und Restless-Legs-Syndrom, und ist insofern nicht spezifisch für FMS. Sloan et al. [79] konnten zeigen, dass ein direkter Zusammenhang zwischen unsicher-ängstlichem Bindungsverhalten und dieser Alpha-Delta-Schlafanomalie besteht.

Stressverarbeitungssystem

Als weitere pathogenetisch bedeutsame Dimension wurde der Zusammenhang zwischen FMS und Stressverarbeitungssystem untersucht.

Zur Reagibilität des autonomen Nervensystems wurden vor allem Untersuchungen zur Herzratenvariabilität (HRV) durchgeführt, die konsistent und reproduzierbar eine signifikante Verringerung für FMS-Patienten im Vergleich zu Kontrollpersonen erbrachten [80–82]. Diese Abweichungen in der HRV könnte möglicherweise ein prädisponierender Faktor für ein FMS sein [83, 84]. Eine wesentliche Rolle bei der Aktivierung des autonomen Nervensystems ebenso wie der HPA-Achse spielt Corticotropin-Releasing-Hormon/Faktor (CRH/CRF) [85, 86]. Riedel et al. [87] fanden erhöhte CRH-Werte im Serum, McLean et al. [88] im Liquor von FMS-Patienten; die Liquorwerte korrelierten sowohl mit der angegebenen Schmerzstärke als auch mit dem Ausmass der HRV. Dies gilt aber nur für in der Kindheit nicht traumatisierte FMS-Patientinnen. Die Traumatisierten wiesen für CRH im Liquor deutlich niedrigere Werte auf; erniedrigte CRH-Werte und daraus resultierende Veränderungen bei der Aktivierung der HPA-Achse wurden auch bei anderen in der Kindheit traumatisierten Patientengruppen beschrieben [89, 90].

Hinsichtlich der Aktivierung der HPA-Achse sind die Ergebnisse in den meisten Studien auffällig, d.h. eine Dysfunktion der HPA-Achse gilt heute als gesichert. Allerdings gehen die beobachteten Auffälligkeiten in gegensätzliche Richtungen: Einige Studien erbringen eine Über-, andere eine Unteraktivierung. Erklärbar ist diese Heterogenität der Ergebnisse durch die drei konfundierenden Variablen depressive Komorbidität, Traumatisierung in der Kindheit sowie Dauer der Stressbelastung (vgl. [91–95]). Glass et al. [83] konnten mit einem prospektiven Ansatz zeigen, dass dem Auftreten eines FMS eine Hyporeagibilität der HPA-Achse vorausgeht. Bereits McEwen [96] postulierte einen solchen Zusammenhang, indem er das FMS als Endpunkt einer Entwicklung darstellte, welche zunächst durch das permanente Einwirken von Stressoren zu einer anhaltenden Hyperreaktivität der HPA-Achse führt, bevor sich dann – im Sinne eines Burn-out – eine verringerte Ansprechbarkeit entwickelt. Durch Letztere ist das Individuum dann ohne die Möglichkeit einer allostatistischen Gegenregulation mehr oder weniger schutzlos Stressoren ausgeliefert, was schliesslich zu schweren Depressionen, einem Chronic Fatigue Syndrom (CFS) oder auch zu einem FMS führen kann (Übersicht bei Dadabhoy [97]).

Zentrale Sensitivierung

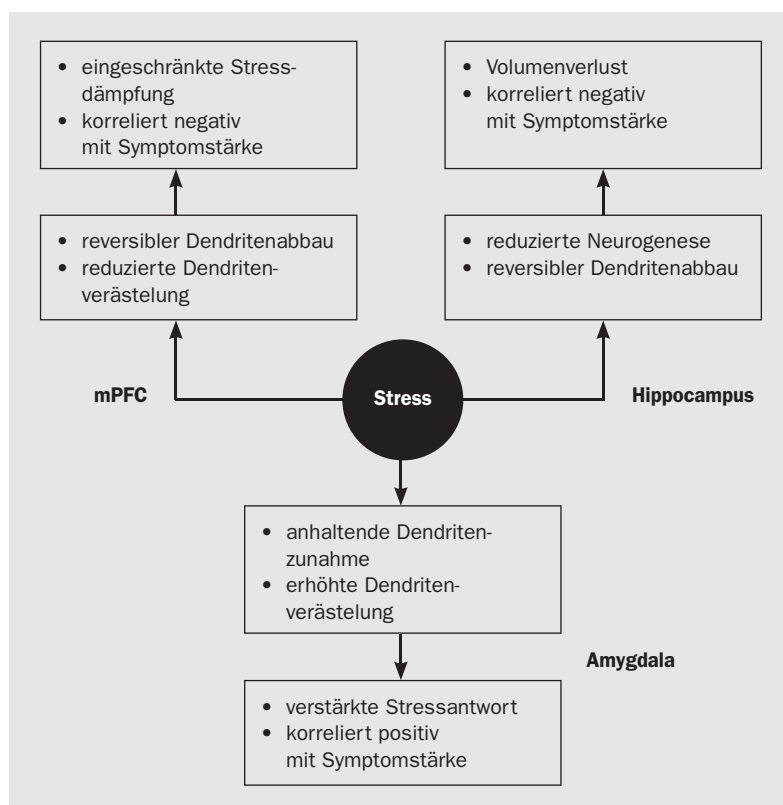
All die genannten Mosaiksteine konnten in den letzten Jahren durch die Ergebnisse von Neurobildgebungsstudien zu einem zunehmend klareren pathogenetischen Bild integriert werden. Bereits länger war schon offensichtlich, dass nicht nur die im Rahmen der ACR-Kriterien berücksichtigte erhöhte Druckempfindlichkeit, sondern auch eine erniedrigte Schmerzschwelle bei kutanen Hitzereizen sowie intramuskulär injizierten hypertonen NaCl-Injektionen bei Fibromyalgiepatienten besteht [98–103].

Auch die zeitliche Summation nozizeptiver Stimuli ist gesteigert und die deszendierend-hemmende Kontrolle (DNIC) reduziert [104–108]. Gerade Letztere waren deutliche Hinweise, dass FMS-Patienten unter einer Dysfunktion des schmerzmodulierenden Systems auf ZNS-Ebene leiden [5]. Darüber hinaus wurde in einzelnen Studien beobachtet, dass nicht nur für Schmerz, sondern auch für andere sensorische Reize eine erhöhte Sensibilität besteht, so z.B. für Lärm und auch für unangenehme Gerüche [109, 110]. Dass es sich dabei nicht nur um eine «überzogene Schmerzkomunikation» handelt, wurde durch eine dazu passende Erhöhung der sensorischen Verarbeitung in verschiedenen Hirnbereichen belegt [101, 102, 111, 112]. Davon waren nicht nur die für die affektive und stressbezogene Schmerzdimension relevanten Areale (ACC, Insula, Amygdala), sondern auch der primäre und sekundäre somatosensorische Kortex (SI, SII) betroffen.

Gezeigt werden konnte dabei auch, dass eine komorbide Depression sowie das Ausmass an Katastrophisieren als Copingstrategie keinen Einfluss auf die Aktivierung des somatosensorischen Cortex haben, jedoch über eine verstärkte Aktivierung von Amygdala und kontralateraler vorderer Insel bzw. vorderem Gyrus cinguli (ACC) die wahrgenommene Schmerzintensität beeinflussen. Cook et al. [113] konnten darüber hinaus eine eingeschränkte Aktivierung des periaqueduktalen Grau (PAG) im Hirnstamm zeigen, welches das deszendierend-hemmende Schmerzsystem wesentlich steuert [114].

Die Ergebnisse von PET- und SPECT-Studien weisen auch auf eine reduzierte Durchblutung in verschiedenen Hirnbereichen hin, vor allem im Bereich des Thalamus (vgl. [115]). Dazu passend wurde dann auch eine reduzierte Dichte der grauen Substanz im Bereich des Thalamus von FMS-Patienten beobachtet [116]. Auch das Gesamtvolumen an grauer Substanz war deutlich reduziert; diese Reduktion war altersbezogen um das 3,3fache erhöht. Je länger FMS besteht, desto grösser der Verlust an grauer Substanz. Jedes Jahr Fibromyalgie entspricht dem 9,5fachen Verlust im Vergleich zum normalen Alterungsprozess [117]. Besonders ausgeprägt war dies neben dem Thalamus auch im Bereich des Gyrus cinguli, der Insula, des medialen Präfrontalkortex sowie des Gyrus parahippocampalis. Unter dem Aspekt einer gestörten Stressverarbeitung ist vor allem die reduzierte Dichte der grauen Substanz im Gyrus parahippocampalis interessant, da ähnliche Auffälligkeiten auch bei posttraumatischen Stressstörungen (PTBS) und beim *Chronic-Fatigue-Syndrom* [118, 119] beobachtet worden waren. Schädigungen im Bereich des Hippocampus, der Amygdalae und des medialen Präfrontalkortex (Abb. 1) treten durch erhöhte

Abbildung 1 Neurobiologische Folgen anhaltender Stresseinwirkung (nach Roozendaal et al. [120]).



Glukokortikoidspiegel infolge einer zeitlich nicht umschriebenen, anhaltenden Stressbelastung auf [120]. Die Atrophie der grauen Substanz bei Fibromyalgie kann zu einer Einschränkung der Stressdämpfung und der endogenen Schmerzhemmung sowie zu einer gestörten kognitiven Leistungsfähigkeit führen [121]. Dazu passen auch die bei Fibromyalgiepatienten beobachteten Gedächtnis- und Konzentrationsschwierigkeiten [122].

Dabei spielen die Neurotransmitter Dopamin und Serotonin eine wichtige Rolle. Indirekte Hinweise für eine Störung des Dopaminsystems stammen von Bildgebungsstudien, die eine eingeschränkte zerebrale Durchblutung im Bereich des Nucleus caudatus bei FMS-Patienten zeigen [115]; diese Hirnregion ist besonders reich an Dopaminrezeptoren. Dopamin ist im Hirnstoffwechsel bedeutsam für Freude und Wohlbefinden, Motivation sowie die Kontrolle motorischer Funktionen. In jüngster Zeit wurde darüber hinaus angenommen, dass Dopamin in den Basalganglien auch für die Schmerzmodulation bedeutsam ist [123]. Während bei Gesunden das Ausmass der Dopaminausschüttung mit der Schmerzstärke korrelierte, war dies bei FMS-Patienten nicht der Fall [103].

Das dopaminerge System ist eng mit dem Opioidsystem verknüpft. Im Liquor wurden erhöhte Werte für endogene Opiate bei FMS-Patienten gefunden [124]. In einer PET-Studie [125] wurde eine eingeschränkte Bindung des von aussen applizierten Mu-Opioid-Rezeptoragonist Carfentanil in verschiedenen Hirnbereichen beobachtet, so im vorderen Gyrus cinguli, den Amygdalae sowie dem ventralen Striatum. Diese Bereiche sind bei der emotionalen Modulation

von Schmerz involviert. Eine reduzierte Zahl dieser Opioidrezeptoren weist auf eine erhöhte Schmerzempfindlichkeit hin. Zubieta et al. [208] hatten eine eingeschränkte μ -Opioid-Systemantwort auf Schmerz und damit verbunden höhere sensorische und affektive Schmerzeinschätzungen im Zusammenhang mit einem COMT-Polymorphismus nachgewiesen. Daraus wurde abgeleitet, dass es zu individuellen Unterschieden bei der Adaptation und Beantwortung von Schmerz und anderen Stressoren kommen könnte.

Erhöhte Schmerzvulnerabilität infolge ungünstiger Umweltbedingungen in der Kindheit

Die bereits von G. L. Engel [126] für eine spätere Schmerzvulnerabilität ohne Gewebe- oder Nervenschädigung als bedeutsam beschriebenen Kindheitsbelastungsfaktoren wurden wissenschaftlich lange kontrovers diskutiert. Ein Bias durch Selektionseffekte und retrospektive Erhebung wurde gegen einen solchen Zusammenhang v.a. von verhaltenstherapeutisch orientierten Wissenschaftlern ins Feld geführt (vgl. u.a. [127–129]) und gingen so auch in die deutsche Leitlinie zum FMS ein. Die Ergebnisse epidemiologischer Studien [130–133], wonach vor allem körperliche Misshandlung in der Kindheit, weniger ausgeprägt sexuelle Missbrauchserfahrungen, die spätere Schmerzvulnerabilität erhöhen, widerlegen die Selektionsthese eindeutig. Ebenfalls widerlegt wurde das Postulat einer Überbewertung der Stressbelastung in der Kindheit aufgrund retrospektiver Erhebung: es kommt dadurch eher zu einer Unter- als zu einer Überschätzung des Ausmasses kindlicher Belastungsfaktoren in der Primärfamilie [134, 135]. Auch Ergebnisse aus der prospektiven New Yorker Kohortenstudie belegen, dass frühe Gewalterfahrungen ein erhöhtes Risiko für die spätere Entwicklung eines chronischen Schmerzsyndroms zur Folge haben [136].

Zahlreiche Studien belegen, dass ein erheblicher Teil der FMS-Patienten in der Kindheit einem Familienklima ausgesetzt war, das – ganz ähnlich wie bei somatoformen Schmerzstörungen – von körperlichen Gewalterfahrungen und emotionaler Vernachlässigung geprägt war. Imbiewicz u. Egle [137] fanden bei 48% der untersuchten Patienten emotionale Vernachlässigung, bei 32% häufige oder regelmässige körperliche Misshandlung durch die Eltern und damit eine somatoformen Schmerzpatienten vergleichbare Rate. Dabei bestand bei beiden Gruppen ein signifikanter Unterschied zu einer Vergleichsgruppe mit nozizeptiv bzw. neuropathisch determiniertem Schmerzsyndrom. Leibing et al. [138] und van Houdenhove et al. [139] kommen zu vergleichbaren Ergebnissen. Auch in amerikanischen Studien findet sich eine signifikant erhöhte Rate an Viktimisierung in der Kindheit [140–142]. Im Vergleich zu einer nicht-viktimisierten Subgruppe korrelierte dies mit einer grösseren Anzahl an *Tender points* und psychovegetativen Begleitsymptomen, einer stärkeren Inanspruchnahme des Gesundheitswesens sowie einem höheren Analgetikakonsum [143, 144].

Auswertungen der prospektiven britischen Kohortenstudie, in die 1958 insgesamt 17638 Neugeborene aufgenommen worden waren und 45 Jahre später noch 7571 zu chronischen Schmerzen befragt werden konnten, beleg-

ten jüngst [145, 146] eine erhöhte Vulnerabilität für die spätere Entwicklung eines multilokulären Schmerzsyndroms aufgrund früher Stresserfahrungen (schlechte finanzielle Verhältnisse, längere Trennung von der Mutter, Heimaufenthalte, Krankenhausaufenthalte infolge von Unfällen im Strassenverkehr).

Studien bei Kindern und Jugendlichen mit Fibromyalgie erbrachten, dass sie – auch im Vergleich zu anderen chronisch kranken Altersgenossen – bei Gleichaltrigen sozial schlechter integriert sind und – ebenso wie ihre Eltern – signifikant erhöhte Werte für Angst und Depression aufweisen. Auch das Selbstwertgefühl und die familiäre Kohäsion waren deutlich eingeschränkt. Auch litten gehäuft die Eltern selbst unter chronischen Schmerzen [147–149].

Kritische Lebensereignisse und anhaltend belastete Lebenssituation

Klinische Beobachtungen zeigten, dass ein Fibromyalgie-Syndrom häufig durch biologische (Infektionen, Trauma) oder psychosoziale Stressoren ausgelöst wird. Fibromyalgie-Patienten berichten ein hohes tägliches Stressniveau und auch kumulativ ein höheres Ausmass an kritischen Lebensereignissen [150–154]. Ein erhöhtes Auftreten einer Fibromyalgie konnte allerdings in einer prospektiven Bevölkerungsstudie nach den Terrorakten des 11. September 2001 in New York nicht nachgewiesen werden [155, 156]. Allerdings wurden dabei das subjektive Stresserleben und die individuelle Stressverarbeitung nicht berücksichtigt. Bei US-amerikanischen Veteranen des Golfkriegs konnte hingegen ein deutlicher Zusammenhang zur Entwicklung eines FMS belegt werden [157]. In einer prospektiven Studie wurde bei Mitarbeitern eines finnischen Konzerns gezeigt, dass eine ausgeprägte Arbeitsbelastung in Verbindung mit geringer Möglichkeit zur Einflussnahme sowie Druckausübung («Mobbing») die Vulnerabilität für eine Fibromyalgie in den darauffolgenden Jahren um das 2- bis 4-fache erhöhte [158]. Bei neu eingestellten Arbeitern erhöhte monotone Arbeit und geringe Arbeitszufriedenheit in Verbindung mit geringer sozialer Unterstützung bereits nach 24 Monaten das Risiko für ein multilokuläres Schmerzsyndrom erheblich [159]. In einer weiteren prospektiven Studie wurde die pathogenetische Bedeutung belastender Lebensereignisse bestätigt. Trafen diese auf erhöhte Werte für Angst und ängstliche Selbstbeobachtung sowie auf bereits zuvor vorhandene körperliche Beschwerdesymptomatik und Beeinträchtigung der Lebensqualität, stieg das Risiko für das Auftreten eines FMS in einem Beobachtungszeitraum von 15 Monaten um das 20-fache [160, 161].

Psychische Komorbidität

Bereits in den 90er Jahren wurde in Studien bei FMS-Patienten eine psychische Komorbidität in Form depressiver und Angststörungen gehäuft beobachtet [92, 162, 163]. Noch bedeutsamer als depressive Störung erscheinen bereits vor Beginn der multilokulären Schmerzsymptomatik bestehende Angsterkrankungen. Eine solche erhöht die Anzahl der Schmerzpunkte ebenso wie die Stärke des Schmerzerlebens. Sie führt zu mehr funktionellen Einschränkungen

und einer signifikant höheren Erschöpfbarkeit [162, 164–166]. Damit verbunden ist auch ein höheres Ausmass an Katastrophisieren als vorherrschende Copingstrategie [167–171]. Es bestehen eine erhöhte körperbezogene Selbstbeobachtung und eine stärkere Beeinträchtigung durch die Schmerzsymptomatik [172, 173] sowie eine Störung der Selbstwertregulierung [174]. Aufgrund eines geringen Selbstwertempfindens kommt es zu dem permanenten Bemühen, das Selbstwertgefühl über ein ausgeprägtes Kompetenzverhalten und daraus resultierender Anerkennung durch Andere zu stabilisieren. Dies führt zu hohen Anforderungen an sich selbst bei gleichzeitig geringer Selbstbehauptung sowie zu Hyperaktivität («action-proneness» [139]). Insgesamt liegt die Komorbiditätsrate affektiver Störungen bei FMS zwischen 30 und 80% [175].

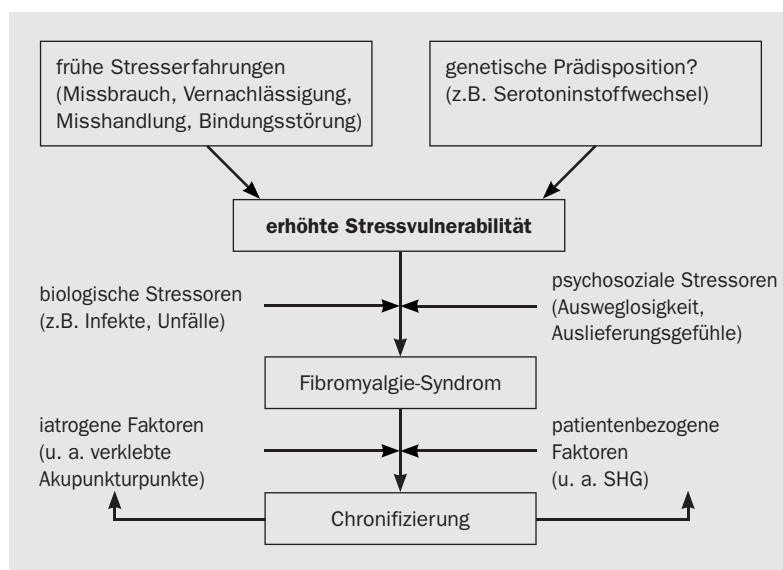
Zusammenfassung des gegenwärtigen wissenschaftlichen Erkenntnisstands zur Pathogenese

All diese Befunde, insbesondere die neueren Ergebnisse prospektiver Studien an Gesunden [158–161] sprechen eindeutig dafür, dass es sich beim FMS um eine Störung der Stressverarbeitung handelt, bei der zentralen Prozessen in den dafür zuständigen Bereichen des Gehirns eine wesentliche Bedeutung zukommt. Biologischen ebenso wie psychosozialen Stressoren kommt dabei eine Auslöserfunktion zu. Die Einwirkung ungünstiger Umweltbedingungen in der Kindheit bedingt eine Vulnerabilitätssteigerung für ein FMS – ebenso wie für eine Reihe weiterer psychischer Erkrankungen (vgl. [176–177]). Auch genetische Faktoren können prädisponierend wirken. Nach Einsetzen der Beschwerdesymptomatik wirken iatrogene, familiäre und intraindividuelle Einflussfaktoren chronifizierend. Dies wurde von van Houdenhove und Egle [178] und Egle et al. [179] in einem pathogenetischen Modell zusammengefasst (Abb. 2). Auf dessen Grundlage lassen sich auch diagnostische Subgruppen differenzieren, welche in den kommenden Jahren wissenschaftlich noch genauer zu differenzieren sind.

Diagnostik

Im Rahmen eines bio-psycho-sozialen Krankheitsverständnisses des Fibromyalgie-Syndroms ist seitens des betreuenden Hausarztes zunächst das Ausmass der Schmerzsymptomatik zu explorieren (z.B. mit Hilfe eines Körperschemas, in das der Patient seine verschiedenen Schmerzlokalisationen einzeichnet). Ergänzt sollte dies um das Führen eines Schmerztagebuches über eine bis maximal zwei Wochen werden. Als basale Laboruntersuchungen sollten neben einem kleinen Blutbild und der Blutsenkungsgeschwindigkeit das C-reaktive Protein (zum Ausschluss einer Polymyalgia rheumatica und einer rheumatoiden Arthritis), die Kreatinkinase (Ausschluss von Muskelerkrankungen), basales TSH (z.B. Hypothyreose), Kalzium (z.B. Hyperkalzämie) durchgeführt werden. Die Bestimmung von mit entzündlich-rheumatischen Erkrankungen assoziierten Antikörpern (ANA) ist als Routineuntersuchung nicht sinnvoll [180–182]. Anamnestisch zu explorieren ist das von vielen FMS-Patienten

Abbildung 2 Bio-psycho-soziales Pathogenese-Modell des Fibromyalgie-Syndroms [178, 179].



ten nicht spontan berichtete Vorliegen weiterer funktioneller Beschwerden: chronische Unterbauchschmerzen, dyspeptische Beschwerden und Stuhlunregelmässigkeiten, Globusgefühl, Reizblase, Spannungskopfschmerzen, Bruxismus und temporomandibuläre Dysfunktion, Lärm- bzw. Geruchsüberempfindlichkeit, verstärktes Schwitzen oder Frieren sowie Schwindelgefühle. Ergänzt werden sollte dies um eine sorgfältige Medikamentenanamnese, um gegebenenfalls deren Nebenwirkungen als ursächlichen Faktor auszuschliessen. Schliesslich sollte das Ausmass der Beeinträchtigungen im Alltag (im Hinblick auf Aktivität und Partizipation) durch die Symptomatik möglichst detailliert eruiert werden. Hilfreich ist dabei eine spezielle Checkliste, welche von einer WHO-Arbeitsgruppe [183] im Rahmen einer anwendungsbezogenen Operationalisierung der ICF-Klassifikation der WHO entwickelt wurde [184].

Im Rahmen einer sorgfältigen biographischen Anamnese geht es darum, die aktuelle Lebenssituation der Patientinnen in Erfahrung zu bringen und gegebenenfalls Belastungen im beruflichen oder privaten Bereich herauszuarbeiten, die zeitlich dem Auftreten der Symptomatik vorausgingen. Dabei sind umschriebene situative Belastungen eher weniger bedeutsam als länger anhaltende, den Alltag wesentlich prägende Dauerbelastungen («daily hassles»).

Aufgrund der hohen Komorbidität von Angsterkrankungen und Depression ist deren sorgfältige Exploration routinemässig erforderlich; dies gilt für die aktuelle Situation ebenso wie für die Vorgeschichte. Neben Agora- und Klaustrophobie ist die Abklärung einer sozialen Phobie bzw. einer vermeidend-selbstunsicheren Persönlichkeitsstörung wichtig. Hierbei sollte auch geklärt werden, inwieweit dies dem Auftreten der multilokulären Schmerzsymptomatik vorausging, was bei den genannten Angsterkrankungen üblicherweise der Fall ist. Im Hinblick auf Persönlichkeitsstile bzw. -störungen ist die Neigung zu Perfektionismus, ausgeprägtem Kontrollverhalten, Überaktivität und Altruismus sowie Affektabsplattung (anankastische Persönlichkeits-

merkmale bzw. -störung) bedeutsam, da die damit einhergehende Selbstüberforderung zu anhaltender Erschöpfung und vegetativer Anspannung führen kann.

Die genannten psychischen Störungen und Persönlichkeitsstile können Folge ungünstiger Umweltbedingungen in der Primärfamilie sein. Insofern sollte im Rahmen einer biographischen Anamnese eine systematische Eruiierung jener Belastungsfaktoren stehen, deren Einwirkung in Kindheit und Jugend für eine erhöhte spätere Stressvulnerabilität heute wissenschaftlich als gesichert angesehen werden kann (vgl. [177]). Besonders bedeutsam sind hier physische Gewalterfahrungen (vgl. [132, 137, 185]), durch die es früh zur Konnotation von Schmerz- und Hilflosigkeits-erleben kam. Meist wird dabei auch deutlich, dass potentiell kompensatorisch wirksame Schutzfaktoren in der Kindheit weitestgehend fehlten. Auch andere frühe Schmerzerfahrungen (z.B. insuffizientes postoperatives Schmerzmanagement, negative Erfahrungen mit Ärzten oder Zahnärzten, chronisch schmerzkrankes Familienmitglied) können prägende Lernerfahrungen hinterlassen haben und sollten vom Untersucher aktiv exploriert werden.

Therapie

Die 2008 verabschiedeten deutschen AWMF-Leitlinien zum FMS empfehlen multimodale Schmerztherapie, aerobes Ausdauertraining, Aqua-Jogging, kognitive und operante Verhaltenstherapie, niedrigdosiertes Amitriptylin sowie ergänzend die Behandlung psychischer Komorbidität [186]. Während die Durchführung des Ausdauertrainings in seiner Wirksamkeit gut belegt ist [187, 188], erscheinen die evidenzbasierten Aussagen hinsichtlich multimodaler Therapie ebenso problematisch wie jene zur Verhaltenstherapie. Eine sorgfältige Metaanalyse der Cochrane Collaboration [189] erbrachte einen fehlenden Wirksamkeitsnachweis für multimodale Therapieprogramme bei FMS; leider wurde diese Metaanalyse im Rahmen der Leitlinie gar nicht berücksichtigt. Hinsichtlich Psychotherapie ergab eine ebenfalls im Rahmen der Cochrane Collaboration durchgeführte Metaanalyse zur Verhaltenstherapie bei chronischen Schmerzzuständen [190] mit Effektstärken zwischen $d = 0,1$ bis $0,2$ einen fehlenden Wirksamkeitsnachweis für kognitive Verhaltenstherapie. Für operante Verhaltenstherapie lagen die Effektstärken zwar etwas höher, doch waren sie in ihrer Wirksamkeit weder üblicher Standardtherapie noch aktivierenden Therapiemassnahmen signifikant überlegen. Die in der FMS-Leitlinie der evidenzbasierten Therapieempfehlung zugrunde gelegte Studie von Thieme et al. [129], welche eine besonders hohe Effektstärke erbracht hatte, wurde als methodisch problematisch bewertet. Leider wurde dies in den wenige Monate darauf publizierten klinischen Leitlinien [186] nicht berücksichtigt. All dies spricht gegen ein wenig differenzierendes multimodales «Pauschalarrangement» in der Behandlung von FMS-Patientinnen und für die Vorläufigkeit dieser Therapieleitlinien.

Wesentlich für die Behandlung erscheint zum gegenwärtigen Zeitpunkt die Differenzierung pathogenetischer Subgruppen. Ohne den Nachweis biographischer Vulnerabilitätsfaktoren, psychosozialer Auslösefaktoren, einer psychi-

schen Komorbidität oder zumindest inadäquater Copingstrategien (z.B. Katastrophisieren) ist eine psychosomatische Behandlung nicht indiziert. Besteht eine Angsterkrankung in Verbindung mit ausgeprägten muskulären Verspannungen und weiterem psychovegetativem Hyperarousal, so ist ein Angstbewältigungstraining in Kombination mit einem Entspannungsverfahren (EMG-Biofeedback, PMR) sowie Physio- und Sporttherapie sinnvoll. Wichtig ist dabei, die Patientinnen zur Eigenaktivität zu motivieren, weshalb auch passive Massnahmen vermieden werden sollten. Liegt keine Angsterkrankung vor, kann anstelle des Angst- ein Schmerz- bewältigungstraining durchgeführt werden. Besteht eine interpersonelle Belastungs- oder Konfliktsituation im familiären oder beruflichen Bereich, so hat sich eine schmerzbezogene Verhaltenstherapie als nicht wirksam erwiesen [191, 192]. Bei dieser FMS-Subgruppe gibt es eine hohe Überlappung zur somatoformen Störung mit Leitsymptom Schmerz, zu deren Therapie ein manualisiertes Gruppentherapiekonzept mit gut belegter Wirksamkeit zur Verfügung steht [184, 193]. Im Anschluss an eine edukative Phase zu Schmerz- und Stressverarbeitung steht hier die Erkennung und Veränderung von Beziehungsmustern («Schemata») im Mittelpunkt, welche im Rahmen familiärer Belastungsfaktoren in der Kindheit zum Schutz der gefährdeten psychischen Grundbedürfnisse (Kontrolle, Bindung, Selbstwert, Lustgewinn) geprägt wurden und auf dem Hintergrund eines Annäherungs-Vermeidungskonflikts zur Entwicklung einer permanent aktivierten inneren Inkonsistenz führen [194, 195]. Deren Bearbeitung und Veränderung führt bei dieser Subgruppe zum Sistieren der Schmerzsymptomatik und bei vielen dieser Patientinnen zu katamnestisch anhaltender Schmerzfreiheit.

Eine weitere Subgruppe stellen Patienten dar, deren multilokuläre Schmerzen Leitsymptom einer Posttraumatischen Belastungsstörung sind; diese sind Trauma-spezifisch zu behandeln. Am ungünstigsten ist die Prognose bei Patienten mit ausgeprägter Fixierung auf eine periphere Gewebeschädigung als Ursache ihrer multilokulären Schmerzsymptomatik. Dies kann das Ergebnis entsprechender ärztlicher Information (im Rahmen der Chronifizierung oder im Sinne eines Nozebo) oder Folge einer Mitgliedschaft bei entsprechenden Selbsthilfegruppen, jedoch auch Symptom einer hypochondrischen Störung sein. Letzteres ist gegenwärtig meist mit einer umwelttoxischen Attribuierung verknüpft.

Die Behandlung mit Analgetika ist bei FMS-Patienten wenig wirksam! Sie sollte – wenn überhaupt – nur zeitlich sehr limitiert geschehen (<12 Wochen). Für Opiate gibt es keine Indikation. Die im Rahmen einer plazebokontrollierten Studie [196] nachgewiesene Wirkung von Tramadol in Kombination mit Paracetamol wurde bisher nicht repliziert. Bei einer längeren Applikation von Opiaten ist bei nicht-tumorbedingten Schmerzen grundsätzlich mit zentralen Sensitivierungsprozessen, d.h. einer erhöhten Schmerzempfindlichkeit zu rechnen [197, 198].

Eine Wirkung von Pregabalin, das zunächst für die Behandlung neuropathischer Schmerzen zugelassen worden war, wurde bei FMS in zwei Studien gegenüber Plazebo nachgewiesen [199, 200]; allerdings waren beide Studien vom Hersteller gesponsert und in ihrem Design problematisch [201]. In einer unabhängigen Metaanalyse der

Cochrane Collaboration [202] wurde eine Number needed to treat (NNT) von 11 gefunden, d.h. es müssen 11 FMS-Patienten behandelt werden, damit statistisch bei einem eine zumindest 50%ige Schmerzreduktion erreicht wird. Auch für Duloxetine wurde in einer Studie eine Wirksamkeit bei FMS belegt [203]. Eine unabhängige Metaanalyse erbrachte eine NNT von 8 [204]. Im Unterschied zur US-amerikanischen FDA hat die europäische Zulassungsbehörde EMA eine Zulassung sowohl für Duloxetine (2008) als auch für Pregabalin (2009) bei FMS abgelehnt.

Für Akupunktur erbrachte eine sorgfältige Metaanalyse über die zum FMS vorliegenden kontrollierten und randomisierten Studien keinen Wirksamkeitsnachweis [205]. Hinsichtlich weiterer komplementär- und alternativmedizinischer Verfahren sei auf die AWMF-Leitlinie verwiesen sowie auf Tabelle 1.

Eine wesentliche Aufgabe des Hausarztes bzw. niedergelassenen Facharztes in der Primärversorgung ist eine umfassende Information des Patienten über die dargestellten biopsychosozialen Zusammenhänge beim FMS. Dies beginnt bereits mit der Erklärung der diagnostischen Etikettierung. Information und Edukation wirken gegen katastrophisierendes Coping und bieten den betroffenen Patienten die Möglichkeit einer aktiven Mitarbeit bei der Therapie.

Literatur

- 1 Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, Bennett R, Bombardier C, Goldenberg DL. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia. *Arthritis Rheum.* 1990;33:160–72.
- 2 Yunus MB. Fibromyalgia syndrome: a need for uniform classification. *J Rheumatol.* 1983;10:841–4.
- 3 Müller W, Lautenschläger J. Generalized tendomyopathy. I: Clinical aspects, follow-up and differential diagnosis. *Z Rheumatol.* 1990;49:11–21.
- 4 Labhardt F, Müller W. Psychosomatische Aspekte rheumatischer, insbesondere weichteilrheumatischer Erkrankungen. Unter besonderer Berücksichtigung des «Weichteilrheumatismus». *Med Klein.* 1979;74:802–11.
- 5 Clauw DJ, Crofford LJ. Chronic widespread pain and fibromyalgia, what we know and what we need to know. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2003;17:685–701.
- 6 Katz RS, Wolfe F, Michaud K. Fibromyalgia diagnosis: a comparison of clinical, survey, and American College of Rheumatology criteria. *Arthritis Rheum.* 2006;54:169–76.
- 7 Wolfe F. Stop using the American College of Rheumatology criteria in the clinic. *J Rheumatol.* 2003;30:1671–2.
- 8 Schochat T, Raspe H. Elements of fibromyalgia in an open population. *Rheumatol.* 2003;42:829–35.
- 9 Croft P, Rigby AS, Boswell R, Schollum J, Silman A. The prevalence of chronic widespread pain in the general population. *J Rheumatol.* 1993;20:710–3.
- 10 Wolfe F, Ross K, Anderson J, Russell IJ. Aspects of fibromyalgia in the general population: sex, pain threshold, and fibromyalgia symptoms. *J Rheumatol.* 1995;22:151–6.
- 11 Andersson M, Bagby JR, Dyrehag L, Gottfries C. Effects of staphylococcus toxoid vaccine on pain and fatigue in patients with fibromyalgia/chronic fatigue syndrome. *Eur J Pain.* 1998;2:133–42.
- 12 Neumann L, Buskila D. Epidemiology of fibromyalgia. *Curr Pain Headache Rep.* 2003;7:362–8.
- 13 Buskila D, Press J, Gedalia A, Klein M, Neumann L, Boehm R, Sukenik S. Assessment of nonarticular tenderness and prevalence of fibromyalgia in children. *J Rheumatol.* 1993;20:368–70.
- 14 Mikkelsson M, Kaprio J, Salminen JJ, Pulkkinen L, Rose RJ. Widespread pain among 11-year-old Finnish twin pairs. *Arthritis Rheum.* 2001;44:481–5.
- 15 Clark P, Burgos-Vargas R, Medina-Palma C, Lavielle P, Marina FF. Prevalence of fibromyalgia in children: a clinical study of Mexican children. *J Rheumatol.* 1998;25:2009–14.
- 16 Fassbender HG, Wegner K. Morphology and pathogenesis of soft-tissue rheumatism. *Z Rheumaforsch.* 1973;32:355–74.
- 17 Henriksson KG, Bäckman E, Henriksson C, de Laval JH. Chronic regional muscular pain in women with precise manipulation work. A study of pain characteristics, muscle function, and impact on daily activities. *Scand J Rheumatol.* 1996; 25:213–23.

- 18 Elert J, Dahlqvist SR, Almay B, Eisemann M. Muscle endurance, muscle tension and personality traits in patients with muscle joint pain – a pilot study. *J Rheumatol*. 1993;20:1550–6.
- 19 Simms RW, Roy SH, Hrovat M, Anderson JJ, Skrinar G, LePoole SR, et al. Lack of association between fibromyalgia syndrome and abnormalities in muscle energy metabolism. *Arthritis Rheum*. 1994;37:794–800.
- 20 Buchwald D, Goldenberg DL, Sullivan JL, Komaroff AL. The “chronic, active Epstein-Barr virus infection” syndrome and primary fibromyalgia. *Arthritis Rheum*. 1987;30:1132–6.
- 21 Fye KH, Whiting-O’Keefe QE, Lennette ET, Jessop C. Absence of abnormal Epstein-Barr virus serologic findings in patients with fibrositis. *Arthr Rheum*. 1988;31:1455–6.
- 22 Narváez J, Nolla JM, Valverde J. No serological evidence that fibromyalgia is linked with exposure to human parvovirus B19. *Joint Bone Spine*. 2005;72:592–4.
- 23 Wittrop IH, Christensen LS, Jensen B, Danneskiold-Samsee B, Bliddal H, Wiik A. Search for Borna disease virus in Danish fibromyalgia patients. *Scand J Rheumatol*. 2000;29:387–90.
- 24 Buskila D, Neumann L. Fibromyalgia (FM) and nonarticular tenderness in relatives of patients with FM. *J Rheumatol*. 1997;24:941–4.
- 25 Rivera J, de Diego A, Trinchet M, Garcia Monforte A. Fibromyalgia-associated hepatitis C virus infection. *Br J Rheumatol*. 1997;36:981–5.
- 26 Goulding C, O’Connell P, Murray FE. Prevalence of fibromyalgia, anxiety, and depression in chronic hepatitis C virus infection: relationship to RT-PCR status and mode of acquisition. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2001;13:507–11.
- 27 Kozanoğlu E, Canataroğlu A, Abayli B, Colakoğlu S, Goncu K. Fibromyalgia syndrome in patients with hepatitis C infection. *Rheumatol Int*. 2003;23:248–51.
- 28 Cairns V, Godwin J. Post-Lyme borreliosis syndrome: a meta-analysis of reported symptoms. *Int J Epidemiol*. 2005;34:1340–5.
- 29 Hsu VM, Patella SJ, Sigal LH. “Chronic Lyme disease” as the incorrect diagnosis in patients with fibromyalgia. *Arthritis Rheum*. 1993;36:1493–500.
- 30 Steere AC, Taylor E, McHugh GL, Loggjian EL. The overdiagnosis of Lyme disease. *JAMA*. 1993;269:1812–6.
- 31 Wolfe F, Michaud K. Severe rheumatoid arthritis (RA), worse outcomes, comorbid illness, and sociodemographic disadvantage characterize RA patients with fibromyalgia. *J Rheumatol*. 2004;31:695–700.
- 32 Weir PT, Harlan GA, Nkoy FL, Jones SS, Hegmann KT, Gren LH, Lyon JL. The incidence of fibromyalgia and its associated comorbidities: a population-based retrospective cohort study based on International Classification of Diseases, 9th Revision codes. *J Clin Rheumatol*. 2006;12:124–8.
- 33 Klein R, Bänchs M, Berg PA. Clinical relevance of antibodies against serotonin and gangliosides in patients with primary fibromyalgia syndrome. *Psychoneuroendocrinol*. 1992;17:593–8.
- 34 Klein R, Berg PA. High incidence of antibodies to 5-hydroxytryptamine, gangliosides and phospholipids in patients with chronic fatigue and fibromyalgia syndrome and their relatives: evidence for a clinical entity of both disorders. *Eur J Med Res*. 1995;1:21–6.
- 35 Werle E, Fischer HP, Müller A, Fiehn W, Eich W. Antibodies against serotonin have no diagnostic relevance in patients with fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol*. 2001;28:595–600.
- 36 Wilson RB, Gluck OS, Tesser JR, Rice JC, Meyer A, Bridges AJ. Antipolymer antibody reactivity in a subset of patients with fibromyalgia correlates with severity. *J Rheumatol*. 1999;26:402–7.
- 37 Nishikai M, Tomomatsu S, Hankins RW, Takagi S, Miyachi K, Kosaka S, et al. Autoantibodies to a 68/48 kDa protein in chronic fatigue syndrome and primary FM: a possible marker for hypersomnia and cognitive disorders. *Rheumatol*. 2001;40:806–10.
- 38 Lipworth L, Tarone RE, McLaughlin JK. Breast implants and fibromyalgia: a review of the epidemiologic evidence. *Ann Plast Surg*. 2004;52:284–7.
- 39 Fryzek JP, Holmich L, McLaughlin JK, Lipworth L, Tarone RE, Henriksen T, et al. A nationwide study of connective tissue disease and other rheumatic conditions among Danish women with long-term cosmetic breast implantation. *Ann Epidemiol*. 2007;17:374–9.
- 40 Vaeroy H, Qiao ZG, Morkrid L, Forre O. Altered sympathetic nervous system response in patients with fibromyalgia (fibrositis syndrome). *J Rheumatol*. 1989;16:1460–5.
- 41 Russell IJ, Orr MD, Littman B, Vipraio GA, Alboukrek D, Michalek JE. Elevated cerebrospinal fluid levels of substance P in patients with the fibromyalgia syndrome. *Arthritis Rheum*. 1994;37:1593–601.
- 42 Bradley LA, Alberts KR, Alarcon GS, Alexander MT, Mountz JM, Wiegant DA, et al. Abnormal brain regional cerebral blood flow and cerebrospinal fluid levels of substance P in patients and non-patients with fibromyalgia [abstract]. *Arthritis Rheum*. 1996;Suppl 9:212.
- 43 Liu Z, Welin M, Bragee B, Nyberg F. A high-recovery extraction procedure for quantitative analysis of substance P and opioid peptides in human cerebrospinal fluid. *Peptides*. 2000;21:853–60.
- 44 Evengard B, Nilsson CG, Lindh G, Lindquist L, Eneroth P, Fredrikson S, et al. Chronic fatigue syndrome differs from fibromyalgia. No evidence for elevated substance P levels in cerebrospinal fluid of patients with chronic fatigue syndrome. *Pain*. 1998;78:153–5.
- 45 Sarchielli P, Alberti A, Floridi A, Gallai V. Levels of nerve growth factor in cerebrospinal fluid of chronic daily headache patients. *Neurology*. 2001;57:132–34.
- 46 Alpar EK, Onuoha G, Killampalli VV, Waters R. Management of chronic pain in whiplash injury. *J Bone Joint Surg Br*. 2002;84:807–11.
- 47 Rosenkranz MA. Substance P at the nexus of mind and body in chronic inflammation and affective disorders. *Psychol Bull*. 2007;133:1007–37.
- 48 Giovengo SL, Russell IJ, Larson AA. Increased concentration of nerve growth factor in cerebrospinal fluid of patients with fibromyalgia. *J Rheumatol*. 1999;26:1564–9.
- 49 Höcherl K, Farber L, Ladenburger S, Vossage D, Stratz T, Müller W, et al. Effect of tropisetron on circulating catecholamines and other putative biochemical markers in serum of patients with fibromyalgia. *Scand J Rheumatol Suppl*. 2000;113:46–48.
- 50 Wallace D, Bowman RL, Wormsley SB, Peter JB. Cytokines and immune regulation in patients with fibrositis. *Arthritis Rheum*. 1989;32:1334–5.
- 51 Gur A, Cevik R, Sarac AJ, Colpan L, Er S. Hypothalamic-pituitary-gonadal axis and cortisol in young women with primary fibromyalgia: the potential roles of depression, fatigue, and sleep disturbance in the occurrence of hypocortisolism. *Ann Rheum Dis*. 2004;63:1504–6.
- 52 Wang H, Buchner M, Moser MT, Daniel V, Schiltenwolf M. The role of IL-8 in patients with fibromyalgia: a prospective longitudinal study of 6 months. *Clin J Pain*. 2009;25:1–4.
- 53 Russell IJ, Michalek JE, Vipraio GA, Fletcher EM, Wall K. Serum amino acids in fibrositis/fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol*. 1989;19:158–63.
- 54 Yunus MB, Dailey JW, Aldag JC, Masi AT, Jobe PC. Plasma tryptophan and other amino acids in primary fibromyalgia: a controlled study. *J Rheumatol*. 1992;19:90–4.
- 55 Larson AA, Giovengo SL, Russell IJ, Michalek JE. Changes in the concentrations of amino acids in the cerebrospinal fluid that correlate with pain in patients with fibromyalgia: implications for nitric oxide pathways. *Pain*. 2000;87:201–11.
- 56 Schwarz MJ, Offenbaecher M, Neumeister A, Ewert T, Willeit M, Praschak-Rieder N, et al. Evidence for an altered tryptophan metabolism in fibromyalgia. *Neurobiol Dis*. 2002;11:434–42.
- 57 Moldofsky H. Rheumatic pain modulation syndrome: the interrelationships between sleep, central nervous system serotonin, and pain. *Adv Neurol*. 1982;33:51–7.
- 58 Russell IJ, Vaeroy H, Javors M, Nyberg F. Cerebrospinal fluid biogenic amine metabolites in fibromyalgia/fibrositis syndrome and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1992;35:550–6.
- 59 Ernberg M, Hedenberg-Magnusson B, Alstergren P, Kopp S. The level of serotonin in the superficial masseter muscle in relation to local pain and allodynia. *Life Sci*. 1999;65:313–25.
- 60 Alnigenis MN, Barland P. Fibromyalgia syndrome and serotonin. *Clin Exp Rheumatol*. 2001;19:205–10.
- 61 Pellegrino MJ, Waylonis GW, Sommer A. Familial occurrence of primary fibromyalgia. *Arch Phys Med Rehabil*. 1989;70:61–3.
- 62 Buskila D, Neumann L, Hazanov I, Carmi R. Familial aggregation in the fibromyalgia syndrome. *Semin Arthritis Rheum*. 1996;26:605–11.
- 63 Offenbächer M, Bondi B, de Jonge S, Glatzeder K, Kruger M, Schoeps P, et al. Possible association of fibromyalgia with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Arthritis Rheum*. 1999;42:2482–8.
- 64 Bondy B, Spaeth M, Offenbaecher M, Glatzeder K, Stratz T, Schwarz M, et al. The T102C polymorphism of the 5-HT2A receptor gene in fibromyalgia. *Neurobiol Dis*. 1999;6:433–9.
- 65 Gürsoy S. Absence of association of the serotonin transporter gene polymorphism with the mentally healthy subset of fibromyalgia patients. *Clin Rheumatol*. 2002;21:194–7.
- 66 Gürsoy S, Erdal E, Herken H, Madenci E, Alasehirli B, Erdal N. Significance of catechol-O-methyltransferase gene polymorphism in fibromyalgia syndrome. *Rheumatol Int*. 2003;23:104–7.
- 67 Vargas-Alarcón G, Fragoso JM, Cruz-Robles D, Vargas A, Vargas A, Lao-Villadóniga JJ, et al. Catechol-O-methyltransferase gene haplotypes in Mexican and Spanish patients with fibromyalgia. *Arthritis Res Ther*. 2007;9:R110.
- 68 Buskila D, Cohen H, Neumann L, Ebstein RP. An association between fibromyalgia and the dopamine D4 receptor exon III repeat polymorphism and relationship to novelty seeking personality traits. *Mol Psychiatry*. 2004;9:730–1.
- 69 Kato K, Sullivan PF, Evengard B, Pedersen NL. Importance of genetic influences on chronic widespread pain. *Arthr Rheum*. 2006;54:1682–6.
- 70 Kato K, Sullivan PF, Evengard B, Pedersen NL. Premorbid predictors of chronic fatigue. *Arch Gen Psychiatr*. 2006;63:1267–72.
- 71 Kato K, Sullivan PF, Evengard B, Pedersen NL. A population-based twin study of functional somatic symptoms. *Psychol Med*. 2009;39:497–505.
- 72 Lautenbacher S, Kundermann B, Krieg JC. Sleep deprivation and pain perception. *Sleep Med Rev*. 2006;10:356–69.
- 73 Kundermann B, Lautenbacher S. Effects of impaired sleep quality and sleep deprivation on diurnal pain perception. In: Lavigne et al. (eds) *Sleep and pain*. IASP Press Seattle 2007; p.137–52.
- 74 White KP, Speechley M, Harth M, Ostbye T. Comparing self-reported function and work disability in 100 community cases of fibromyalgia syndrome versus controls in London, Ontario: the London Fibromyalgia Epidemiology Study. *Arthritis Rheum*. 1999;42:76–83.
- 75 Unger ER, Nisenbaum R, Moldofsky H, Cesta A, Sammut C, Reyes M, et al. Sleep assessment in a population-based study of chronic fatigue syndrome. *BMC Neurol*. 2004;19:4:6.

- 76 Moldofsky H, Scarisbrick P, England R. Musculoskeletal symptoms and nonREM sleep disturbances in patients with "fibrositis syndrome" and healthy subjects. *Psychosom Med.* 1975;34:341–51.
- 77 Branco J, Atalaia A, Paiva T. Sleep cycles and alpha-delta sleep in fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol.* 1994;11:113–7.
- 78 Roizenblatt S, Moldofsky H, Benedito-Silva AA, Tufik S. Alpha sleep characteristics in fibromyalgia. *Arthritis Rheum.* 2001;44:222–30.
- 79 Sloan EP, Maunder RG, Hunter JJ, Moldofsky H. Insecure attachment is associated with the α -EEG anomaly during sleep. *BioPsychoSocial Medicine.* 2007;1:20 doi:10.1186/1751-0759-1-20
- 80 Martinez-Lavin M, Hermosillo AG, Rosas M, Soto ME. Circadian studies of autonomic nervous balance in patients with fibromyalgia: a heart rate variability analysis. *Arthritis Rheum.* 1998;41:1966–71.
- 81 Cohen H, Neumann L, Shore M, Amir M, Cassuto Y, Buskila D. Autonomic dysfunction in patients with fibromyalgia: application of power spectral analysis of heart rate variability. *Semin Arthritis Rheum.* 2000;29:217–27.
- 82 Cohen H, Buskila D, Neuman L, Ebstein RP. Confirmation of an association between fibromyalgia and serotonin transporter promoter region (5-HTTLPR) polymorphism, and relationship to anxiety-related personality traits. *Arthritis Rheum.* 2002;46:845–7.
- 83 Glass JM, Lyden A, Petzke F, Clauw D. The effect of brief exercise cessation on pain, fatigue, and mood symptom development in healthy, fit individuals. *J Psychosom Res.* 2004;57:391–8.
- 84 McBeth J, Chiu YH, Silman AJ, Ray D, Moriss R, Dickens C. Hypothalamic pituitary adrenal stress axis function and the relationship with chronic widespread pain and its antecedents. *Arthritis Res Ther.* 2005;7:R992–1000.
- 85 Chrousos GP, Gold PW. The concepts of stress and stress system disorders. Overview of physical and behavioral homeostasis. *JAMA.* 1992;267:1244–52.
- 86 Arit J, Jahn H, Kellner M, Strohle A, Yassouridis A, Wiedemann K. Modulation of sympathetic activity by corticotropin-releasing hormone and atrial natriuretic peptide. *Neuropeptides.* 2003;37:362–8.
- 87 Riedel W, Schlapp U, Leck S, Netter P, Neeck G. Blunted ACTH and cortisol responses to systemic injection of corticotropin-releasing hormone (CRH) in fibromyalgia: role of somatostatin and CRH-binding protein. *Ann NY Acad Sci.* 2002;966:483–90.
- 88 McLean SA, Williams DA, Stein P, Harris RE, Lyden AK, Wahlen G, et al. Cerebrospinal fluid corticotropin-releasing factor concentration is associated with pain but not fatigue symptoms in patients with fibromyalgia. *Neuropsychopharmacol.* 2006;31:2776–82.
- 89 Carpenter LL, Tyrka AR, McDougle CJ, Malison RT, Owens MJ, Nemeroff CB. Cerebrospinal fluid corticotropin-releasing factor and perceived early-life stress in depressed patients and healthy control subjects. *Neuropsychopharmacol.* 2004;29:777–84.
- 90 Heim C, Plotsky PM, Nemeroff CB. Importance of studying the contributions of early adverse experience to neurobiological findings in depression. *Neuropsychopharmacol.* 2004;29:641–8.
- 91 Clauw DJ, Chrousos GP. Chronic pain and fatigue syndromes: overlapping clinical and neuroendocrine features and potential pathogenic mechanisms. *Neuroimmunomodulation.* 1997;4:134–53.
- 92 Okifuji A, Turk DC, Sherman JJ. Evaluation of the relationship between depression and fibromyalgia syndrome: Why aren't all patients depressed? *J Rheumatol.* 2000;27:212–9.
- 93 Gupta A, Silman AJ. Psychological stress and fibromyalgia: a review of the evidence suggesting a neuroendocrine link. *Arthritis Res Ther.* 2004;6:98–106.
- 94 Adler GK, Geenen R. Hypothalamic-pituitary-adrenal and autonomic nervous system functioning in fibromyalgia. *Rheum Dis Clin North Am.* 2005;31:187–202.
- 95 McLean SA, Clauw DJ, Abelson JL, Liberzon I (2005a). The development of persistent pain and psychological morbidity after motor vehicle collision: integrating the potential role of stress response systems into a biopsychosocial model. *Psychosom Med.* 2005;67:783–90.
- 96 McEwen BS. Protective and damaging effects of stress mediators. *N Engl J Med.* 1998;338:171–9.
- 97 Dadabhoy D, Crofford LJ, Spaeth M, Russell IJ, Clauw DJ. Biology and therapy of fibromyalgia. Evidence-based biomarkers for fibromyalgia syndrome. *Arthritis Res Ther.* 2008;10:211–29.
- 98 Lorenz J, Grasedyck K, Bromm B. Middle and long latency somatosensory evoked potentials after painful laser stimulation in patients with fibromyalgia syndrome. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1996;100:165–8.
- 99 Petzke F, Clauw DJ, Ambrose K, Khine A, Gracely RH. Increased pain sensitivity in fibromyalgia: effects of stimulus type and mode of presentation. *Pain.* 2003;105:403–13.
- 100 Geisser ME, Casey KL, Brucksch CB, Ribbens CM, Appleton BB, Crofford LJ. Perception of noxious and innocuous heat stimulation among healthy women and women with fibromyalgia: association with mood, somatic focus, and catastrophizing. *Pain.* 2003;102:243–50.
- 101 Giesecke T, Gracely RH, Grant MA, Nachemson A, Petzke F, Williams DA, et al. Evidence of augmented central pain processing in idiopathic chronic low back pain. *Arthritis Rheum.* 2004;50:613–23.
- 102 Giesecke T, Gracely RH, Williams DA, Geisser ME, Petzke FW, Clauw D. The relationship between depression, clinical pain, and experimental pain in a chronic pain cohort. *Arthritis Rheum.* 2005;52:1577–84.
- 103 Wood PB, Schweinhardt P, Jaeger E, Dagher A, Hakyemez H, Rabiner EA, et al. Fibromyalgia patients show an abnormal dopamine response to pain. *Eur J Neurosci.* 2007;25:3576–82.
- 104 Lautenbacher S, Rollman GB. Possible deficiencies of pain modulation in fibromyalgia. *Clin J Pain.* 1997;13:89–96.
- 105 Kosek E, Hansson P. Modulatory influence on somatosensory perception from vibration and heterotopic noxious conditioning stimulation (HNCS) in fibromyalgia patients and health subjects. *Pain.* 1997;70:41–51.
- 106 Staud R, Vierck CJ, Cannon RL, Mauderli AP, Price DD. Abnormal sensitization and temporal summation of second pain (wind-up) in patients with fibromyalgia syndrome. *Pain.* 2001;91:165–75.
- 107 Staud R, Robinson ME, Vierck CJ Jr, Cannon RC, Mauderli AP, Price DD. Ratings of experimental pain and pain-related negative affect predict clinical pain in patients with fibromyalgia syndrome. *Pain.* 2003;105:215–22.
- 108 Julien N, Goffaux P, Arsenault P, Marchand S. Widespread pain in fibromyalgia is related to a deficit of endogenous pain inhibition. *Pain.* 2005;114:295–302.
- 109 McDermid AJ, Rollman GB, McCain GA. Generalized hypervigilance in fibromyalgia: evidence of perceptual amplification. *Pain.* 1996;66:133–44.
- 110 Schweinhardt P, Sauro KM, Bushnell MC. Fibromyalgia: A disorder of the brain? *Neuroscientist.* 2008;14:415–21.
- 111 Gracely RH, Petzke F, Wolf JM, Clauw DJ. Functional magnetic resonance imaging evidence of augmented pain processing in fibromyalgia. *Arthritis Rheum.* 2002;46:1333–44.
- 112 Cook DB, Lange G, Ciccone DS, Liu WC, Steffener J, Natelson BH. Functional imaging of pain in patients with primary fibromyalgia. *J Rheumatol.* 2004;31:364–78.
- 113 Cook DB, Lange G, Ciccone DS, Liu WC, Steffener J, Natelson BH. Functional imaging of pain in patients with primary fibromyalgia. *J Rheumatol.* 2004;31:364–78.
- 114 Heinricher MM, Tavares I, Leith JL, Lumb BM. Descending control of nociception: Specificity, recruitment, and plasticity. *Brain Res Rev.* 2009;60:214–25.
- 115 Williams DA, Gracely RH. Biology and therapy of fibromyalgia. Functional magnetic resonance imaging findings in fibromyalgia. *Arthritis Res Ther.* 2006;8:224–36.
- 116 Schmidt-Wilcke T, Luerding R, Weigand T, Jürgens T, Schuierer G, Leinisch E, et al. Striatal grey matter increase in patients suffering from fibromyalgia – a voxel-based morphometry study. *Pain.* 2007;132(Suppl 1):S109–16.
- 117 Kuchinad A, Schweinhardt P, Seminowicz DA, Wood PB, Chizh BA, Bushnell MC. Accelerated brain gray matter loss in fibromyalgia patients: premature aging of the brain? *J Neurosci.* 2007;27:4004–7.
- 118 Villarreal G, Hamilton DA, Petropoulos H, Driscoll I, Rowland LM, Griego JA, et al. Reduced hippocampal volume and total white matter volume in posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry.* 2002;52:19–25.
- 119 Okada T, Tanaka M, Kuratsune H, Watanabe Y, Sadato N. Mechanisms underlying fatigue: a voxel-based morphometric study of chronic fatigue syndrome. *BMC Neurol.* 2004;4:14–20.
- 120 Roozendaal B, McEwen BS, Chattarji S. Stress, memory, and the amygdala. *Nat Neurosci Rev.* 2009;10:423–33.
- 121 Apkarian AV, Sosa Y, Sonty S, Levy RM, Harden RN, Parrish TB, Gitelman DR. Chronic back pain is associated with decreased prefrontal and thalamic gray matter density. *J Neurosci.* 2004;24:10410–5.
- 122 Leavitt F, Katz RS. Distraction as a key determinant of impaired memory in patients with fibromyalgia. *J Rheumatol.* 2006;33:127–32.
- 123 Scott DJ, Heitzeg MM, Koeppel RA, Stohler CS, Zubieta, JK. Variations in the human pain stress experience mediated by ventral and dorsal basal ganglia dopamine activity. *J Neurosci.* 2006;26:10789–95.
- 124 Baraniuk JN, Whalen G, Cunningham J, Clauw DJ. Cerebrospinal fluid levels of opioid peptides in fibromyalgia and chronic low back pain. *BMC Musculoskelet Disord.* 2004;5:48–57.
- 125 Harris RE, Clauw DJ, Scott DJ. Decreased central mu-opioid receptor availability in fibromyalgia. *J Neurosci.* 2007;27:10000–6.
- 126 Engel GL. Psychogenic pain and the "pain-prone" patient. *Am J Med.* 1959;26:899–918.
- 127 Roy R. Engel's pain-prone disorder patient: 25 years after. *Psychother Psychosom.* 1985;43:126–35.
- 128 Raphael KG, Widom CS, Lange G. Childhood victimization and pain in adulthood: A prospective investigation. *Pain.* 2002;92:283–93.
- 129 Thieme K, Häuser W, Batra A. Psychotherapie bei Patienten mit Fibromyalgiesyndrom. *Schmerz.* 2008;22:295–302.
- 130 Linton SJ. A population-based study of the relationship between sexual abuse and back pain: Establishing a link. *Pain.* 1997;73:47–53.
- 131 Linton SJ. A prospective study of the effects of sexual or physical abuse on back pain. *Pain.* 2002;96:347–51.
- 132 Walsh C, Jamieson E, MacMillan H, Boyle, M. Child abuse and chronic pain in a community survey of women. *J Interpers Violence.* 2007;22:1536–54.
- 133 Lee S, Tsang A, Von Korff M, de Graaf R, Benjet C, Haro JM, Angermeyer M, et al. Association of headache with childhood adversity and mental disorder: cross-national study. *Br J Psychiatr.* 2009;194:111–6.

- 134 Hardt J, Rutter M. Validity of adult retrospective reports of adverse childhood experiences: review of the evidence. *J Child Psychol Psychiatr.* 2004;45:260–73.
- 135 Hardt J, Sidor A, Bracko M, Egle UT. Reliability of retrospective assessments of childhood experiences in Germany. *J Nerv Ment Dis.* 2006;194:676–83.
- 136 Brown J, Berenson K, Cohen P. Documented and self-reported child abuse and adult pain in a community sample. *Clin J Pain.* 2005;21:374–7.
- 137 Imbierowicz K, Egle UT. Childhood adversities in patients with fibromyalgia and somatoform pain disorder. *Eur J Pain.* 2003;7:113–9.
- 138 Leibing E, Rürger U, Schüssler G. Biographische Risikofaktoren und psychische Erkrankungen bei Fibromyalgie. *Z Psychosom Med Psychother.* 1999;45:142–56.
- 139 van Houdenhove B, Neerinx E, Lysens R, Vertommen H, Onghena P, van Houdenhove L, et al. Victimization in chronic fatigue syndrome and fibromyalgia in tertiary care: A controlled study on prevalence and characteristics. *Psychosomatics.* 2001;42:21–8.
- 140 Goldberg RT, Pachas WN, Keith D. Relationship between traumatic events in childhood and chronic pain. *Disabil Rehabil.* 1999;21:23–30.
- 141 Walker EA, Keegan D, Gardner G, Sullivan M, Bernstein D, Katon WJ. Psychosocial factors in fibromyalgia compared with rheumatoid arthritis: II. Sexual, physical, and emotional abuse and neglect. *Psychosom Med.* 1997;59:572–7.
- 142 Boisset-Pirol MH, Esdaile JM, Fitzcharles MA. Sexual and physical abuse in women with fibromyalgia syndrome. *Arthritis Rheum.* 1995;38:235–41.
- 143 Alexander RW, Bradley LA, Alarcón GS, Triana-Alexander M, Aaron LA, Alberts KR, et al. Sexual and physical abuse in women with fibromyalgia: association with outpatient health care utilization and pain medication usage. *Arthritis Care Res.* 1998;11:102–15.
- 144 McBeth J, Macfarlane GJ, Benjamin S, Morris S, Silman AJ. The association between tender points, psychological distress, and adverse childhood experiences. *Arthritis Rheum.* 1999;42:1397–404.
- 145 Macfarlane GJ, Norrie G, Atherton K, Power C, Jones GT. The influence of socioeconomic status on the reporting of regional and widespread musculoskeletal pain: results from the 1958 British Birth Cohort Study. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:1591–5.
- 146 Jones GT, Power C, Macfarlane GJ. Adverse events in childhood and chronic widespread pain in adult life: Results from the 1958 British Birth Cohort Study. *Pain.* 2009;143:92–6.
- 147 Schanberg LE, Keefe FJ, Lefebvre JC, Kredich DW, Gil KM. Social context of pain in children with juvenile primary fibromyalgia syndrome: parental pain history and family environment. *Clin J Pain.* 1998;14:107–15.
- 148 Conte PM, Walco GA, Kimura Y. Temperament and stress response in children with juvenile primary fibromyalgia syndrome. *Arthritis Rheum.* 2003;48:2923–30.
- 149 Kashikar-Zuck S, Lynch AM, Graham TB, Swain NF, Mullen SM, Noll RB. Social functioning and peer relationships of adolescents with juvenile fibromyalgia syndrome. *Arthritis Rheum.* 2007;57:474–80.
- 150 Dailey PA, Bishop GD, Russell JL, Fletcher EM. Psychological stress and the fibromyalgia/fibrositis syndrome. *J Rheumatol.* 1990;17:1380–5.
- 151 Anderberg UM, Marteinsdottir I, Theorell T, Von Knorring L. The impact of life events in female patients with fibromyalgia and in female healthy controls. *Eur Psychiatry.* 2000;15:295–301.
- 152 Poyhia R, Da Costa D, Fitzcharles MA. Previous experiences of women with fibromyalgia and inflammatory arthritis and nonpainful controls. *J Rheumatol.* 2001;28:1888–91.
- 153 van Houdenhove B, Neerinx E, Onghena P, Lysens R, Vertommen H. Daily hassles reported by chronic fatigue syndrome and fibromyalgia patients in tertiary care: A controlled qualitative and quantitative study. *Psychother Psychosom.* 2002;71:207–13.
- 154 van Houdenhove B, Egle UT, Luyten P. The role of life stress in fibromyalgia. *Curr Rheumatol Rep.* 2005;7:365–70.
- 155 Raphael KG, Natelson BH, Janal MN, Nayak S. A community-based survey of fibromyalgia-like pain complaints following the World Trade-Center terrorist attacks. *Pain.* 2002;100:131–9.
- 156 Williams DA, Brown SC, Clauw DJ, Gendreau RM. Self-reported symptoms before and after September 11 in patients with fibromyalgia. *JAMA.* 2003;289:1637–8.
- 157 Ang DC, Peloso PM, Woolson RF, Kroenke K, Doebbeling BN. Predictors of incident chronic widespread pain among veterans following the first Gulf War. *Clin J Pain.* 2006;22:554–63.
- 158 Kivimäki M, Leino-Arias P, Virtanen M, Elovainio M, Keltikangas-Järvinen L, Puttonen S, et al. Work stress and incidence of newly diagnosed fibromyalgia: prospective cohort study. *J Psychosom Res.* 2004;57:417–22.
- 159 Harkness EF, Macfarlane GJ, Nahit E, Silman AJ, McBeth J. Mechanical injury and psychosocial factors in the work-place predict the onset of widespread body pain: a 2-year prospective study amongst cohorts of newly-employed workers. *Arthritis Rheum.* 2004;50:1655–64.
- 160 Gupta A, Silman AJ, Ray D, Morriss R, Dickens C, Macfarlane GJ. The role of psychosocial factors in predicting the onset of chronic widespread pain: results from a prospective population based study. *Rheumatology.* 2006;46:666–71.
- 161 Nicholl BI, Macfarlane GJ, Davies KA, Morriss R, Dickens C, McBeth J. Premorbid psychosocial factors are associated with poor health-related quality of life in subjects with new onset of chronic widespread pain – Results from the EPIFUND study. *Pain.* 2009;141:119–26.
- 162 Epstein SA, Kay G, Clauw D, Heaton R, Klein D, Krupp L, et al. Psychiatric disorders in patients with fibromyalgia. A multicenter investigation. *Psychosomatics.* 1999;40:57–63.
- 163 Fishbain DA, Cutler R, Rosomoff HL, Rosomoff RS. Chronic pain-associated depression: Antecedent or consequence of chronic pain? A review. *Clin J Pain.* 1997;13:116–37.
- 164 Ahles TA, Khan SA, Yunus MB, Spiegel DA, Masi AT. Psychiatric status of patients with primary fibromyalgia, patients with rheumatoid arthritis, and subjects without pain: a blind comparison of DSM-III diagnoses. *Am J Psychiatry.* 1991;148:1721–6.
- 165 Celiker R, Borman P, Oktem F, Gokce-Kutsal Y, Basgoze O. Psychological disturbance in fibromyalgia: Relation to pain severity. *Clin Rheumatol.* 1997;16:179–84.
- 166 Kurtze N, Gundersen KT, Svebak S. The role of anxiety and depression in fatigue and patterns of pain among subgroups of fibromyalgia patients. *Br J Med Psychol.* 1998;71:185–94.
- 167 Martin MY, Bradley LA, Alexander RW, Alarcon GS, Triana-Alexander M, Aaron LA, et al. Coping strategies predict disability in patients with primary fibromyalgia. *Pain.* 1996;68:45–53.
- 168 Hallberg LR, Carlsson S. Psychosocial vulnerability and maintaining forces related to fibromyalgia. *Scand J Caring Sci.* 1998;12:95–103.
- 169 Hassett AL, Cone JD, Patella SJ, Sigal LH. The role of catastrophizing in the pain and depression of women with fibromyalgia syndrome. *Arthritis Rheum.* 2000;43:2493–500.
- 170 Crombez G, Eccleston C, Vandenbroeck A, Goubert L, Van Houdenhove B. Hypervigilance to pain in fibromyalgia: The mediating role of pain intensity and catastrophic thinking about pain. *Clin J Pain.* 2004;20:98–102.
- 171 Gracely RH, Geisser ME, Giesecke T, Grant MA, Petzke F, Williams DA. Pain catastrophizing and neural responses to pain among persons with fibromyalgia. *Brain.* 2004;127:835–43.
- 172 Ferguson RJ, Ahles TA. Private body consciousness, anxiety and pain symptom reports of chronic pain patients. *Behav Res Ther.* 1998;36:527–35.
- 173 Wolfe F, Hawley DJ. Psychosocial factors and the fibromyalgia syndrome. *Z Rheumatol.* 1998;57(suppl 2):88–91.
- 174 Johnson M, Panaanen ML, Rahinanti P, Hannonen P. Depressed fibromyalgia patients are equipped with an emphatic competence-dependent self-esteem. *Clin Rheumatol.* 1997;16:578–84.
- 175 van Houdenhove B, Luyten P. Stress, depression, and fibromyalgia. *Acta Neurol Belg.* 2006;106:149–56.
- 176 Egle UT, Hoffmann SO, Joraschky P. Sexueller Missbrauch, Misshandlung, Vernachlässigung. Erkennung, Therapie und Prävention der Langzeitfolgen früher Stresserfahrungen. 3. Aufl., Schattauer: Stuttgart 2005.
- 177 Cierpka M, Franz M, Egle UT. Primäre Prävention und Früherkennung und Prävention. In Adler et al. (Hrsg): UeXküll Psychosomatische Medizin, Elsevier München 2010:389–98.
- 178 van Houdenhove B, Egle UT. Fibromyalgia: A stress disorder? Piecing the bio-psychosocial puzzle together. *Psychother Psychosom.* 2004;73:267–75.
- 179 Egle UT, Ecker-Egle M-L, Nickel R, van Houdenhove B. Fibromyalgie als Störung der zentralen Schmerz- und Stressverarbeitung. Ein neues biopsychosoziales Krankheitsmodell. *Psychother Psych Med.* 2004;54:137–47.
- 180 Suarez-Almazor ME, Gonzalez-Lopez L, Gamez-Nava JI, Belseck E, Kendall CJ, Davis P. Utilization and predictive value of laboratory tests in patients referred to rheumatologists by primary care physicians. *J Rheumatol.* 1998;25:1980–5.
- 181 Al-Alfaw AW, Dunbar KL, Hallum NS, Nosrathzadeh B, Templeton KD, Pullar T. A case-control study examining the role of physical trauma in the onset of fibromyalgia syndrome. *Rheumatol.* 2002;41:450–3.
- 182 Zonana-Nacach A, Alarcón GS, Reveille JD, Triana-Alexander M, Alexander RW, Bradley LA. Clinical Features of ANA-Positive and ANA-Negative Patients with Fibromyalgia. *J Clin Rheumatol.* 1998;4:52–6.
- 183 Cieza A, Stucki G, Weigl M, Kullmann L, Stoll T, Kamen L, Kostanjsek N, Walsh N. ICF Core Sets for chronic widespread pain. *J Rehabil Med.* 2004; Suppl 44:1–7.
- 184 Egle UT, Nickel R, Petrak F. Somatoforme Störung. In: Strauss B, Hohagen F, Caspar F (Hrsg) Lehrbuch Psychotherapie. Hogrefe: Göttingen 2007, 553–80.
- 185 van Houdenhove B, Luyten P, Egle UT. The role of childhood trauma in chronic pain and fatigue. In: Banyard VL, Edwards VJ, Kendall-Tackett KA (eds) Trauma and physical health: understanding the effects of extreme stress and psychological harm. New York: Routledge 2009; 37–64.
- 186 Häuser W, Eich W, Herrmann M, Nutzinger DO, Schiltenswolf M, Henningßen P. Fibromyalgia syndrome. Classification, diagnosis, and treatment. *Dtsch Arztebl Int.* 2009;106:383–91.
- 187 Busch AJ, Barber KAR, Overend TJ, Peloso PM, Schachter CL. Exercise for treating fibromyalgia syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 17;(4):CD003786.

- 188 Brosseau L, Wells GA, Tugwell P, Egan M, Wilson KG, Dubouloz C-J, et al. Ottawa Panel evidence-based clinical practice guidelines for aerobic fitness exercises in the management of fibromyalgia: Part 1. *Phys Ther*. 2008;88:857–71.
- 189 Karjalainen K, Malmivaara A, van Tulder M, Roine R, Jauhiainen M, Hurri H, et al. Multidisciplinary rehabilitation for fibromyalgia and musculoskeletal pain in working age adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(2):CD001984.
- 190 Eccleston C, Williams ACDC, Morley S. Psychological therapies for the management of chronic pain (excluding headache) in adults (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 2. Art. No.: CD007407. DOI:10.1002/14651858. CD007407.pub2.
- 191 Konermann J, Schüssler G, Weddige-Diedrichs A. Schmerzbewältigung bei Patienten mit Fibromyalgie-Syndrom: Möglichkeiten und Grenzen einer Kurzzeit-Einzeltherapie. In: Schüssler G, Leibing E (Hrsg) *Coping*. Göttingen, Hogrefe 1995.
- 192 Turk DC, Okifuji A, Sinclair JD, Starz TW. Differential responses by psychosocial subgroups of fibromyalgia syndrome patients to an interdisciplinary treatment. *Arthritis Care Res*. 1998;11:397–404.
- 193 Nickel R, Egle UT. Störungsspezifische Gruppenpsychotherapie bei Patienten mit somatoformen Schmerzen. *Z Gruppenther Gruppenpsychother*. 2002;38:212–30.
- 194 Young JE, Klosko JS, Weishaar ME. *Schema therapy. A practitioner's guide*. New York: Guilford Press, 2003.
- 195 Grawe K. *Neuropsychotherapie*. Hogrefe, Göttingen 2004.
- 196 Bennett RM, Kamin M, Karin R, Rosenthal NR. Tramadol and acetaminophen combination tablets in the treatment of fibromyalgia pain: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Am J Med*. 2003; 114:537–45.
- 197 Koppert W. Opioidvermittelte Analgesie und Hyperalgesie. Dr. Jekyll und Mr. Hyde der Schmerztherapie. *Schmerz*. 2005;19:386–94.
- 198 Streltzer J, Linden M. Increased sensitivity to pain in long-term opioid treatment. *Nervenarzt*. 2008;79:607–11.
- 199 Crofford LJ, Simpson S, Young JP, Haig G, Sharma U. A sixmonth double-blind, placebo-controlled, durability of effect study of pregabalin for pain associated with fibromyalgia. *Arthritis Rheum*. 2006;54:L44.
- 200 Crofford LJ, Mease PJ, Simpson SL, Young JP, Martin SA, Haig GM. Fibromyalgia relapse evaluation and efficacy for durability of meaningful relief (FREEDOM): a 6-months, doubleblind placebo-controlled trial with pregabalin. *Pain*. 2008;136:419–31.
- 201 Staud R, Price DD. Long-term trials of pregabalin and duloxetine for fibromyalgia symptoms: How study designs can affect placebo factors. *Pain*. 2008;136:232–4.
- 202 Moore RA, Straube S, Wiffen PJ, Derry S, McQuay HJ. Pregabalin for acute and chronic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 8;(3):CD007076
- 203 Arnold LM, Rosen A, Pritchett YL, D'Souza DN, Goldstein DJ, Iyengar S. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of duloxetine in the treatment of women with fibromyalgia with or without major depressive disorder. *Pain*. 2005;119:5–15.
- 204 Lunn MP, Hughes RA, Wiffen PJ. Duloxetine for treating painful neuropathy or chronic pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(4): CD007115.
- 205 Mayhew E, Ernst E. Acupuncture for fibromyalgia – a systematic review of randomized clinical trials. *Rheumatology*. 2007;46:801–4.
- 206 Okifuji A, Turk DC. Stress and psychophysiological dysregulation in patients with fibromyalgia syndrome. *Appl Psychophysiol Biofeedback*. 2002;27:129–41.
- 207 Tomoda A, Suzuki H, Rabi K, Sheu YS, Polcari A, Teicher M. Reduced prefrontal cortical gray matter volume in young adults exposed to harsh corporal punishment. *NeuroImage*. 2009;47(Suppl 2):T66–71.
- 208 Zubieta JK, Heitzeg MM, Smith YR, Bueller JA, Xu K, Xu Y, et al. COMT val158met genotype affects mu-opioid neurotransmitter responses to a pain stressor. *Science*. 2003;21:299(5610):1240–3.