

Aus dem Charité-Centrum 12 für Dermatologie und Innere Medizin
Arbeitsbereich Physikalische Medizin und Rehabilitation
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Evaluierung von Kurzzeit- und Serieneffekten von milder
Infrarot A-Hyperthermie auf die Schmerzempfindung bei
Patienten mit Fibromyalgie**

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Christine Schwedtke

aus Berlin

Gutachter/in: 1. Priv.-Doz. Dr. med. G. Riemekasten
 2. Prof. Dr. G. Ebenbichler
 3. Prof. Dr. med. E. Conradi

Datum der Promotion: 16.05.2010

Danksagung

Mein Dank gebührt Frau OÄ Dr. med. G. Riemekasten für ihre engagierte Betreuung mit konstruktiver Kritik und die Unterstützung durch ihre Abteilung.

Ich danke sehr herzlich Frau OÄ Dr. med. Anett Reißhauer für das entgegengebrachte Vertrauen, die Unterstützung und den sanft-nachdrücklichen Vortrieb der Sache.

Ebenso gilt mein Dank meiner jungen Kollegin Frau Dr. med. Stephanie Pögel für ihren kompensierenden Einsatz, womit sie mir vieles erleichtert und einiges erst ermöglicht hat.

Natürlich möchte ich mich auch bei meiner ehemaligen, langjährigen Kollegin Frau Dr. med. Kerstin Kujath für die Vorbereitung dieser Arbeit, aber auch meiner Person für die ärztliche Tätigkeit bedanken.

... und selbstverständlich auch bei meinen Probanden, die mir im Schweiße ihres Angesichts die notwendigen Daten lieferten.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	7
1. Zusammenfassung	8
2. Einleitung	9
3. Pathophysiologie des Schmerzes	14
4. Das Fibromyalgie-Syndrom	35
4.1. Diagnose	36
4.2. Pathogenese	39
o Genetische Determinierung	39
o Äußere Einflüsse, spezifische Anamnese	40
o Rolle des Serotonins	41
o Dysfunktion des vegetativen Nervensystems	42
o Funktionsstörungen der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse	43
o Immunologische Aspekte	43
o Chronifizierung und Fibromyalgie	44
4.3. Therapie unter besonderer Berücksichtigung physikalisch-thermischer Verfahren	45
o Basistherapie	45
o Medikamentöse Therapie	46
o Invasive Schmerztherapie	48
o Psychotherapie	49
o Physikalische Therapie unter besonderer Berücksichtigung des Schmerzempfindens und der Thermotherapie mit Infrarot A-Strahlung	49
5. Material und Methoden	61
5.1. Probanden	61
5.2. Studiendesign	63
o Behandlungsablauf	64
o Bewertungskriterien und Kontrollzeitpunkte	64
o Assessmentverfahren	65
▪ Visuelle Analogskala	65
▪ Druckdolorimetrie	65

▪ Klinische Parameter	67
5.3. IRATHERM-Anwendung	67
5.4. Statistik	68
5.5. Datenschutz	69
6. Wissenschaftliche Fragestellungen und Hypothesen	69
7. Ergebnisse	70
7.1. Merkmale der Stichprobe	70
7.2. Einfluss einer wassergefilterten Infrarot A-Hyperthermie auf das globale Schmerzempfinden	72
7.2.1. Einfluss einer einzelnen Applikation einer wassergefilterten Infrarot A- Hyperthermie auf die generalisierte Schmerzintensität	73
7.2.2. Einfluss einer seriellen Applikation einer wassergefilterten Infrarot A- Hyperthermie auf die generalisierte Schmerzintensität	75
7.3. Einfluss einer wassergefilterten Infrarot A-Hyperthermie auf das lokale Schmerzempfinden	78
7.3.1. Einfluss einer einzelnen Applikation einer wassergefilterten Infrarot A-Hyperthermie auf die Anzahl der Tenderpoints	78
7.3.2. Einfluss einer seriellen Applikation einer wassergefilterten Infrarot A-Hyperthermie auf die Anzahl der Tenderpoints	79
7.3.3. Einfluss einer einzelnen Applikation einer wassergefilterten Infrarot A-Hyperthermie auf die Druckdolenz der Tenderpoints	80
7.3.4. Einfluss einer seriellen Applikation einer wassergefilterten Infrarot A-Hyperthermie auf die Druckdolenz der Tenderpoints	83
7.3.5. Follow up	86
7.3.6. Begleiteffekte	86
8. Diskussion	87
8.1. Stichprobe	88
8.2. Einfluss einer wassergefilterten Infrarot A-Hyperthermie auf das Schmerzempfinden	90
8.2.1. Einfluss der Einzelbehandlung einer wassergefilterten Infrarot A-Hyperthermie auf das globale Schmerzempfinden	90

8.2.2.	Einfluss der seriellen Anwendung einer wassergefilterten Infrarot A-Hyperthermie auf das globale Schmerzempfinden	91
8.2.3.	Einfluss der Einzelbehandlung einer wassergefilterten Infrarot A-Hyperthermie auf die Anzahl der Tenderpoints	93
8.2.4.	Einfluss der seriellen Anwendung einer wassergefilterten Infrarot A-Hyperthermie auf die Anzahl der Tenderpoints	93
8.2.5.	Einfluss der Einzelbehandlung einer wassergefilterten Infrarot A-Hyperthermie auf die Druckdolenz der Tenderpoints	94
8.2.6.	Einfluss der seriellen Anwendung einer wassergefilterten Infrarot A-Hyperthermie auf die Druckdolenz der Tenderpoints	95
8.3.	Begleiteffekte	95
8.4.	Fehlerdiskussion	97
9.	Zusammenfassung und Schlussfolgerung	98
10.	Literaturverzeichnis	102
	Curriculum vitae	115
	Erklärung an Eides Statt	116

Abkürzungsverzeichnis

5HT	5-Hydroxytryptamin, Serotonin
Abb.	Abbildung
ACR	American College of Rheumatology
Beh.	Behandlung
Bsp.	Beispiel
bzw.	beziehungsweise
cm	Zentimeter
CrP	C-reaktives Protein
d.h.	das heißt
diast.	diastolisch
EA	Eigenanamnese
FM	Fibromyalgie
FMS	Fibromyalgie-Syndrom
ggf.	gegebenenfalls
Hf	Herzfrequenz
i.d.R.	in der Regel
i.R.	im Rahmen
IL	Interleukin
IrA	Infrarot A
IRAHT	Infrarot A-Hyperthermie
m.	männlich
M.	Musculus
MAO	Monoaminoxidase
max.	maximal
min.	minimal
mind.	mindestens
mVASFIQ	modifizierte VAS des FIQ
N.	Nervus
Ncl.	Nucleus
NSAID	Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs
RR	Blutdruck (ermittelt mit der Methode nach Riva Rocci)
s.a.	siehe auch
signif.	signifikante
SNRI	Serotonin-Norepinephrin Reuptake Inhibitors
s.o.	siehe oben
syst.	systolisch
Tab.	Tabelle
Temp	Temperatur
TeP	Tenderpoint(s)
TNF α	Tumornekrosefaktor alpha
u.	und
u.s.w.	und so weiter
UV	Ultraviolett
v.a.	vor allem
VAS	Visuelle Analogskala (Werte von 0 bis 100)
vgl.	vergleiche
vs.	versus
w.	weiblich
wIRAHT	wassergefilterte Infrarot A-Hyperthermie
z.B.	zum Beispiel

1. Zusammenfassung

Einleitung: Das Fibromyalgie-Syndrom stellt eine chronische Erkrankung dar, welche durch ein generalisiertes Schmerzsyndrom gekennzeichnet ist und eine steigende Prävalenz zeigt. Der zugrundeliegende Pathomechanismus ist noch größtenteils ungeklärt. Diskutiert werden Störungen der zentralen und peripheren Schmerzverarbeitung sowie morphologische Veränderungen der Muskelfasern. Das Fibromyalgie-Syndrom geht häufig mit einer deutlichen Herabsetzung der Leistungsfähigkeit der Betroffenen einher und gewinnt damit eine zunehmende ökonomische Bedeutung hinsichtlich der z.T. stark eingeschränkten Arbeitsfähigkeit. Problematisch sind hierbei die eingeschränkten Therapiemöglichkeiten. Obwohl die Physikalische Medizin neben der Pharmakotherapie und Psychotherapie eine wichtige Behandlungsoption im multimodalen Therapiekonzept darstellt, zeigen die üblichen physikalischen Therapiemaßnahmen in der Regel nur einen geringen positiven Einfluss auf die Schmerzsymptomatik des Fibromyalgie-Syndroms.

In einigen Studien konnte zumindest eine kurzzeitige Schmerzreduktion durch Infrarot-Ganzkörperhyperthermie bei FMS gezeigt werden.

Fragestellung: Ist eine serielle Ganzkörperhyperthermie mittels wassergefilterter Infrarot A-Strahlung zur effizienten Therapie eines Fibromyalgiesyndroms geeignet? Das Ziel dieser Studie ist die Evaluierung von Kurz- und Langzeiteffekten einer seriell applizierten Infrarot A-Bestrahlung auf die Schmerzsymptomatik beim Fibromyalgiesyndrom.

Material und Methoden: Die unkontrollierte Studie wurde unter Verwendung des Ganzkörperhyperthermiegerätes IRATHERM 1000 (Von Ardenne Institut für Angewandte Medizinische Forschung, Dresden) durchgeführt. Es wurden insgesamt 54 Patienten mit einem Fibromyalgiesyndrom rekrutiert, von denen 26 Patienten die Behandlung begannen und schließlich 20 Patienten die Behandlungsserie vollständig abschlossen. Die Patienten wurden dreimal pro Woche über insgesamt drei Wochen mit wassergefilterter Infrarot A-Bestrahlung behandelt. Die Tenderpoint-Schmerzschwelle wurde mit Hilfe eines Druck-Dolorimeters, die subjektive Schmerzintensität mittels visueller Analogskala (VAS) ermittelt. Die Nachkontrollen erfolgten nach drei Monaten.

Resultate: Die Tenderpoint-Schmerzschwelle sinkt in der ersten Behandlungswoche, um im weiteren Verlauf über den Ausgangswert hinaus anzusteigen. Es lässt sich allerdings keine statistisch signifikante Niveauänderung zwischen Beginn und Ende der

Behandlungsserie aufzeigen. Die VAS zeigte nach jeder Behandlung eine Reduktion der Schmerzempfindung. Eine statistische Signifikanz der Differenzen ist auch hier nur für ausgewählte Parameter aufzuzeigen, ein signifikanter Effekt über die Zeit konnte nicht ermittelt werden. Diese Daten korrelieren teilweise mit den Angaben in der bisher vorliegenden Literatur.

Die Patienten berichten zudem über eine Verbesserung des Allgemeinbefindens unter der Therapie. Eine Evaluation von Langzeiteffekten der Behandlung auf die subjektive Schmerzempfindung und die Beeinflussung der Schmerzschwelle wurde angesichts der niedrigen Rücklaufquote im Follow up nicht durchgeführt. Hierzu liegen nur wenige vergleichbare Daten in der Literatur vor.

Schlußfolgerung: Hinsichtlich der subjektiven Schmerzempfindung als auch der objektiven Schmerzschwellen ist die Applikation von Infrarot A zur Behandlung des Schmerzsyndroms bei FMS allenfalls bedingt geeignet. Dies kann lediglich für kurzzeitige, jedoch nicht für serielle Effekte statistisch belegt werden, was auch auf die geringe Fallzahl der vorliegenden Studie sowie das Fehlen einer Kontrollgruppe zurückzuführen ist. Problematisch erweisen sich darüberhinaus der hohe zeitliche Aufwand und die damit assoziierte Compliance der Patienten, woraus eine stark eingeschränkte Anwendbarkeit resultiert.

2. Einleitung

Das Fibromyalgie-Syndrom, auch als generalisierte Tendomyopathie bezeichnet, stellt eine chronische Erkrankung dar, welche vordergründig durch ein generalisiertes Schmerzsyndrom gekennzeichnet ist und eine steigende Prävalenz zeigt. Es geht in der Regel mit einer deutlichen Herabsetzung der Leistungsfähigkeit der Betroffenen einher und gewinnt damit eine zunehmende ökonomische Bedeutung hinsichtlich der, z.T. erheblich eingeschränkten Arbeitsfähigkeit. Problematisch sind hierbei die bislang noch sehr begrenzten Therapiemöglichkeiten. Der zugrundeliegende Pathomechanismus dieser Erkrankung, welche erst seit relativ kurzer Zeit als eigene Entität anerkannt wird, ist noch größtenteils ungeklärt. Diskutiert werden Störungen der zentralen und peripheren Schmerzverarbeitung mit Dysregulation neuroendokriner und immunologischer Systeme [Gursel et al. 2001, Strittmatter et al. 2005; Mense 2008] sowie morphologische Veränderungen der Muskelfasern. Mittlerweile wird es durch

einige Autoren dem Formenkreis der somatoformen Schmerzstörungen zugeordnet [Egle und van Houdenhove 2006; Häuser et al. 2006].

Die Studienlage stellt sich hinsichtlich der physikalischen Therapie uneinheitlich dar. Vereinzelt scheinen sich positive Effekte anzudeuten, beispielsweise für Trainingsprogramme [Da Costa et al 2005, Strobel et al. 2002 und Uhlemann et al. 2007], statistische Sicherheiten fehlen jedoch häufig. Es existieren jedoch mittlerweile mehrfach Hinweise auf eine positive Regulation proinflammatorischer Prozesse durch eine längerfristige Sporttherapie, worüber auch der Verlauf chronischer Schmerzerkrankungen günstig beeinflussbar wäre [König 2008, Mathur, Pedersen].

Die üblichen physikalischen Therapiemaßnahmen zeigen zumeist keinen wesentlichen positiven Einfluss auf die Schmerzsymptomatik des Fibromyalgie-Syndroms. Dieser Umstand mag in der komplexen Pathogenese begründet sein, ist aber auch Antrieb, weiter nach effizienten Behandlungsmethoden zu suchen. Aus den bisherigen Untersuchungen lässt sich eine analgesierende Wirkung durch die Applikation von Wärme ableiten, wohingegen andere „klassische“ Therapieverfahren bei Fibromyalgie wie Stangerbad oder klassische Massage sogar zu einer Schmerzverstärkung führen können [Piso et al. 2001].

Schlußendlich wird man einem derart komplexen Syndrom nur mit einem komplexen Therapieprogramm begegnen können, hierzu sollte jedoch im Vorfeld die Eignung der einzelnen Komponenten überprüft werden.

Die weite Verbreitung der Wärmetherapie in ihren verschiedenen Formen resultiert in erster Linie aus den bekannten positiven Wirkungen auf das Schmerzempfinden und die Gewebetrophik, wodurch diese Therapieform für die Behandlung muskuloskelettaler Pathologien besonders geeignet erscheint.

Die Anwendung von Wärme dient in vielen Kulturkreisen bereits über Jahrhunderte dem Erhalt bzw. der Wiedererlangung körperlichen Wohlbefindens und physischer Fitness. Als nach wie vor aktuelle Beispiele sind hier die finnische Sauna, das türkische Hammam oder das römische Dampfbad zu nennen.

Die Hyperthermie stellt in der Medizingeschichte eine traditionelle Behandlungsmethode dar. Verschiedene Verfahren in der klassischen physikalischen Therapie sowie der Balneologie gehen mit einer gewünschten Erhöhung der Körpertemperatur einher und finden nach wie vor Anwendung. Darüberhinaus haben diese Verfahren Eingang in den

"Wellness"-Bereich gefunden. Neben der Immunmodulation im Sinne einer Infektprophylaxe ist hierbei die Schmerzreduktion häufig Ziel der Behandlung.

Die Notwendigkeit klinischer Untersuchungen zur Wirksamkeit der Hyperthermie-Behandlung wurde bereits mehrfach in der Literatur betont [Meffert et al. 1993; Schleenbecker und Schmidt 1998; Schmidt 2004].

Eine bereits 1998 von Schleenbecker und K.L. Schmidt durchgeführte Pilotstudie zeigte zwar Behandlungserfolge, jedoch ohne diese Effekte eindeutig der Hyperthermie zuordnen zu können bzw. deren Anteil zu quantifizieren. Die Ganzkörper-Behandlung mit Infrarot A war hier nur *eine* Komponente eines komplexen Therapieprogrammes.

Eine 2007 publizierte randomisierte, kontrollierte klinische Studie zur Behandlung des Fibromyalgie-Syndroms mit wassergefilterter Infrarot A-Strahlung (wIR-A) und multimodaler Rehabilitation von Brockow et al. konnte ebenfalls Behandlungserfolge zugunsten der Hyperthermie-Gruppe dokumentieren, aber auch hier handelte es sich um eine Kombinationstherapie [Brockow et al. 2007].

Mit der Entwicklung der immunologischen Forschung werden zunehmend Mechanismen bekannt, die Erklärungsmodelle für die Wirksamkeit der Hyperthermie auf zellulärer Ebene liefern [Lange et al. 2005; Vassiliou 2006; Piazena, Kelleher 2008]. K.L. Schmidt bezeichnete in seiner Übersichtsarbeit „Zur Wirkung einer Ganzkörperhyperthermie auf Entzündungen und Immunreaktionen: experimentelle Grundlagen“ [Schmidt 2004] die Hyperthermie als „Januskopf“ und verweist damit auch auf die divergenten - und noch unzureichend erforschten - Effekte auf die Immunpathogenese von Entzündungen.

Daß eine Hyperthermie z.T. gravierende Wirkungen sowohl auf die Zytokin-Produktion als auch die Aktivität und Zahl immunkompetenter Zellen hat, wurde in verschiedenen Untersuchungen am Tiermodell als auch beim Menschen belegt [Mansoor et al. 1992, Dinarello et al. 1986 Vassiliou 2006, Tarner et al. 2009]. Die Effekte hängen jedoch entscheidend von der Intensität und Dauer der Einwirkung ab und können sich unter Umständen vollständig umkehren. Zusammenfassend formulierte K.L. Schmidt die Wirkung einer intensiven Hyperthermie als immunsupprimierend, im Gegensatz zu den "immunstimulierenden" oder besser "immunmodulierenden" Effekten (also die physiologische Aktivität fördernde Reize) der mäßig starken Hyperthermie. Damit wird ebenfalls deutlich, dass eine extern induzierte Hyperthermie in ihren Wirkungen nicht mit dem endogenen Fieber gleichgesetzt werden kann und sich sogar gegenläufige

Effekte hinsichtlich der Immunkompetenz beobachten lassen [Schmidt 2004 mit Verweis auf Hensel und Banet et al. 1981].

Studie	Stichprobe	Therapieform	Ergebnisse
Piso et al. 2001	Gesunde	Sauna vs. Bewegungsbad	signif. Erhöhung Tenderpoint-Schmerzschwelle unter Sauna
Schleenbecker u. Schmidt Pilotstudie 1998	FMS	milde wIRAHT in Kombination mit physikalischer Therapie	signif. Anhebung Tenderpoint-Schmerzschwelle und Schmerzreduktion unter Einzelbehandlung, nicht-signif. unter serieller Applikation
Meffert, Müller, Scherf 1993	Gesunde	milde wIRAHT	anhaltende Verminderung d. Aktivität polymorphkerniger Granulozyten
Meffert, Scherf, Meffert Übersicht, 1993	Gesunde, art. Hypertonie, systemische Sklerodermie	milde wIRAHT	Gesunde u. Hypertoniker: anhaltende Verminderung RR systol. u. diastol.; Sklerodermie: anhaltende Verbesserung akraler Wiedererwärmung und Pulskurve
Lange et al. 2005	AS vs. Gesunde	Überwärmungsbad	Cortisolspiegel u. Lymphozyten ohne signif. Änderung
Tarner et al. 2009	AS vs. Gesunde	Überwärmungsbad	signif. Reduktion der Serumspiegel von TNF α , IL-1 β , IL-6 bei AS
Brockow et al. 2007	FMS	MR mit wIRAHT vs. MR	affektiver u. sensor. Schmerz sowie Schmerzintensität unter wIRAHT signif. reduziert

Tab. zu 2.: Übersicht der Studienlage zur Wärmetherapie

AS= Patienten mit ankylosierender Spondylitis, FMS= Patienten mit Fibromyalgie-Syndrom, wIRAHT= Hyperthermie mit wassergefilterter Infrarot A-Strahlung, MR= multimodales Rehabilitationsprogramm

Weitere Anwendung finden Hyperthermieverfahren bereits seit längerem in der Onkologie, wo allerdings erst in jüngerer Zeit detaillierte Erkenntnisse über die immunmodulierenden Wirkmechanismen Eingang finden und Synergien genutzt werden [Kelleher et al. 2003; Sumiyoshi et al. 2003].

Auch oder gerade in der Rheumatologie ist die Applikation von Wärme eine verschiedenartig genutzte Therapieform. Die genannten positiven Wirkungen in Bezug auf Schmerzempfinden, Gewebepfusion und -tonus, beispielsweise in Form einer milden Ganzkörperhyperthermie, prädestinieren diese Therapieform für die Behandlung ausgedehnter muskuloskelettaler Begleiterscheinungen bei Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises. Dies inkludiert auch das im Allgemeinen als "nicht-entzündlich" angesehene Fibromyalgie-Syndrom [Brockow et al. 2007]. Dass eine Wärmetherapie - entsprechend dem Wissensstand auf dem Gebiet der Onkologie und Infektiologie - auch Effekte auf das Zytokinmilieu bei rheumatischen Erkrankungen haben kann, wurde in einer aktuellen Untersuchung der Arbeitsgruppe um Tarner für die ankylosierende Spondylitis bestätigt [Tarner et al. 2009]. Die am Ende einer balneotherapeutischen Behandlungsserie in Form einer seriellen milden Ganzkörperhyperthermie erhobenen Profile der proinflammatorischen Zytokine IL-1 β , IL-6 und TNF α im Serum zeigten gegenüber gesunden Kontrollprobanden eine signifikante Reduktion um 40-50%.

Dass auch bei der Entstehung und Verarbeitung von Schmerzreizen immunologische Prozesse involviert sind, wurde in mehreren Arbeiten v.a. für die Entwicklung chronischer Schmerzsyndrome betont [Schaible 2007 und Mense 2008 mit Verweisen auf Marchand et al. 2005 und Jänig, Levine 2005].

Mit Blick auf diese Ergebnisse kann also auch von einer weiteren Wirkebene der Wärmetherapie ausgegangen werden. Dies betrifft die Thermotherapie im Allgemeinen und speziell die Anwendung der Infrarot A-Strahlung, für die ebenfalls immunmodulatorische Effekte beschrieben wurden [Hoffmann 2008].

Unter Einbeziehung der genannten, ähnlich gerichteten Veränderungen des proinflammatorischen Zytokinmilieus unter körperlichem Training ließen sich darüber hinaus synergistische Effekte bei Kombination dieser Therapieformen erwarten und für verschiedene Erkrankungen nutzbar machen.

Die Wirkungen einer Ganzkörperhyperthermie sind nicht vergleichbar mit einer lokalen Applikation von Wärme (z.B. Fango-Packungen), da bei der erstgenannten Methode eine systemische Erwärmung und damit eine generalisierte Reaktion erzielt werden. Bereits U. Piso [Piso et al 2001] bemerkte zudem eine Intensivierung der Effekte bei Absenkung der Luftfeuchte während der Wärmeeinwirkung.

Zum Erreichen einer derartigen Überwärmung des gesamten Körpers erscheint der Einsatz der wassergefilterten Infrarot A-Strahlung im Vergleich zu anderen Methoden ideal. Gründe hierfür sind u.a. eine geringe Belastung der Haut bzw. deren Thermorezeptoren bei vergleichsweise großer Eindringtiefe, woraus weiterhin eine schnelle Wärmeverteilung über das Kapillarsystem resultiert. Darüberhinaus hat sich, trotz der ebenfalls eintretenden peripheren Vasodilatation, eine geringere Neigung der Probanden zu Kreislaufdysregulationen gegenüber herkömmlichen Überwärmungsmethoden wie Bädern oder Sauna gezeigt.

Ziel dieser Arbeit ist die Evaluation der therapeutischen Effekte einer milden Ganzkörperhyperthermie in Form einer seriell applizierten Bestrahlung mit wassergefiltertem Infrarot A auf die Schmerzsymptomatik beim Fibromyalgie-Syndrom. Damit soll die Eignung der wassergefilterten Infrarot A-Strahlung zur Behandlung des Fibromyalgie-Syndroms überprüft werden.

3. Pathophysiologie des Schmerzes

Schmerz und Nozizeption

Das Symptom "Schmerz" findet sich fachübergreifend im Rahmen unterschiedlichster Krankheitsbilder. Es handelt sich dabei genaugenommen um eine subjektive Wahrnehmung, wobei der "Schmerzsinn" ebenso bedeutsam ist wie alle anderen Sinnesqualitäten, handelt es sich doch um einen Teil des sogenannten "protektiven Systems" des Organismus [Schockenhoff 2002]. Die International Association for the Study of Pain (IASP) einigte sich 1986 auf folgende Definition:

"Schmerz ist ein unangenehmes Sinnes- oder Gefühlserlebnis, das mit aktuellen oder potentiellen Gewebeschädigungen verknüpft ist oder mit Begriffen solcher Schädigungen beschrieben wird."

In Abgrenzung zur Empfindung "Schmerz" beschreibt der Begriff "Nozizeption" die physiologischen Prozesse der Verarbeitung nozizeptiver Reize (Noxen), wie die Transduktion, Transformation, Sensibilisierung und Musterbildung in den beteiligten Strukturen. Das zugrunde liegende nozizeptive System beinhaltet weitreichende und

komplex verknüpfte Strukturen im Bereich des peripheren und zentralen Nervensystems. [Weiss 2007]

Es gibt Hinweise auf eine frühe Anlage, da bereits ab der 12. SSW die Substanz P im Rückenmark des Feten nachweisbar ist und ab der 22. SSW ein Schmerzempfinden erkennbar wird [Schockenhoff 2002]. Das System unterliegt einer ständigen Modulation durch nozizeptive Reize und individuelle Lernprozesse und verfügt daher auf allen Ebenen über eine hochgradige Plastizität [Weiss 2007].

Schmerzarten

In der Schmerztherapie gab es mehrfache Versuche, Schmerzen nach unterschiedlichen Aspekten zu klassifizieren, eine einheitliche Einteilung existiert bislang noch nicht.

Unter der Berücksichtigung pathophysiologischer Muster wird beispielsweise zwischen einem nozizeptiven, neuropathischen, reflektorischen (Muskelverspannung) und psychosomatischen Schmerz sowie einem sympathisch unterhaltenen (CRPS) und einem Deafferenzierungsschmerz (z.B. nach Amputation) unterschieden [Schockenhoff 2002].

Von anderen Autoren wird die Zusammenfassung in drei ätiopathogenetische Kategorien favorisiert:

1. der physiologische nozizeptive Schmerz,
2. der pathophysiologische nozizeptive Schmerz und
3. der neuropathische Schmerz [Schaible 2007].

In der Manuellen Medizin wiederum hat man sich im Rahmen der Bodensee-Konsensuskonferenz 2005 auf eine vergleichbare Unterscheidung von drei Schmerztypen geeinigt, wenn auch in abgewandelter Nomenklatur:

1. gerichteter Rezeptorschmerz als Ausdruck einer akuten reversiblen Funktionsstörung
2. primäre Hyperalgesie als Ausdruck einer chronifizierten Funktionsstörung oder einer strukturellen Schädigung (erstes Neuron)
3. sekundäre Hyperalgesie als Ausdruck einer neuroplastischen Veränderung des zweiten Neurons, mit allen Zeichen der primären Hyperalgesie und zusätzlicher Allodynie und Ruheschmerz ("zentrale Wahrnehmungstäuschung") [v. Heymann 2005].

Komponenten der Schmerzverarbeitung und des Schmerzverhaltens

Aufgrund verschiedener Einflüsse und Wechselwirkungen (Lernen, Gedächtnis, Kognition, Verhaltensmodifikation) beinhaltet die Verarbeitung der nozizeptiven Reize verschiedene Komponenten:

- sensorisch-diskriminative
- affektiv-motivationale
- vegetative
- motorische Komponente [Weiss 2007].

Die Gesamtbewertung des Schmerzes kann als kognitiv-evaluative Komponente verstanden werden [Weiss, Schaible 2003].

Dementsprechend kann das resultierende Schmerzverhalten ebenfalls in affektiv-emotionale, kognitiv-subjektive, vegetative und motorische Aspekte unterteilt werden [Weiss 2007].

Die Schmerzempfindung unterliegt also vielschichtigen, individuellen Einflüssen und ist u.a. abhängig von früheren Erfahrungen und zu erwartenden Konsequenzen, den soziokulturellen Umständen, aber auch vom Grad der momentanen Aufmerksamkeit und den individuellen Kontrollmöglichkeiten [Weiss 2007]. Aus lern- und verhaltenspsychologischer Sicht sind dementsprechend multiple Mechanismen an der Schmerzwahrnehmung und dem korrelierenden Schmerzverhalten beteiligt: Dishabituation, klassische und operante Konditionierung und sozial-kognitive Lernmodelle, die Ausrichtung der Kausal- und Kontroll-Attribution sowie kognitive Einflüsse wie Körperwahrnehmung und selektive Aufmerksamkeit (vgl. Abschnitt "*Chronifizierung aus lern- und verhaltenspsychologischer Sicht*"). Diese Mechanismen können in unterschiedlichem Umfang zur Chronifizierung der Schmerzempfindung und auch zur Entstehung von Komorbiditäten beitragen. [Schockenhoff 2002]

Strukturen der nozizeptiven Verarbeitung

Die periphere Afferenz für Schmerzreize bilden nozizeptive Neurone, deren Schmerzrezeptoren (Nozizeptoren) in Form von freien Nervenendigungen in fast allen Organen und Geweben lokalisiert sind (eine Ausnahme bildet z.B. der Gelenkknorpel). Die überwiegende Zahl der Nozizeptoren ist polymodal angelegt, d.h. sie antworten auf verschiedene Reizqualitäten. Daneben werden sogenannte "stumme" oder "initial mechanosensible" Nozizeptoren beschrieben, deren Aktivierung erst im Rahmen einer Sensibilisierung (s.u.) erfolgt. Neben der afferent sensorischen Funktion besitzen

Nozizeptoren auch eine efferent-sekretorische (Exocytose von Neuropeptiden), wodurch sie eine neurogene Entzündung im Gewebe induzieren können. Die Reizleitung erfolgt über A δ - und C-Fasern zu nozizeptiven (zweiten) Neuronen im Hinterhorn des Rückenmarks, die hier synaptisch aktiviert werden und u.a. in Reflexbögen eingebunden sind. [*Schaible 2007*]

Ein primär afferentes Neuron vernetzt sich dabei mit mehreren sekundären Neuronen, was als Divergenz der Afferenz bezeichnet wird. Umgekehrt erhält ein sekundäres Neuron afferenten Input von mehreren primären Neuronen, welche zudem in verschiedenen Geweben lokalisiert sein können. Es besteht also parallel eine Konvergenz des Informationsflusses, die unter Umständen die Lokalisation des Reizes erschwert und ggf. zum Phänomen der Übertragung (vgl. Head'sche Zonen) führen kann [*Schaible 2007*]. Zusätzlich führt die Überlappung der rezeptiven Felder zu einer Redundanz. Durch derartige Vernetzungen, die sich auch in den nachgeschalteten Ebenen fortsetzen, werden einerseits Filterleistungen ermöglicht und die Wahrnehmungsqualität verbessert [*Schockenhoff 2002*], andererseits kann daraus eine "zentrale Wahrnehmungstäuschung" oder "Wahrnehmungsstörung" mit irritierender Schmerzprojektion erwachsen [*v. Heymann 2005*].

Ascendierende Bahnen des Rückenmarks

Die Projektion in übergeordnete Strukturen des ZNS erfolgt über mehrere Bahnsysteme: vorwiegend über den spinoreticulären, den spinomesencephalen und den spinothalamischen Trakt, aber auch über den spinobulbären Trakt (Ncl. gracilis) und über spinohypothalamische Fasern. Für die Schmerzverarbeitung bedeutende Bereiche sind also – neben dem Rückenmark selbst – Strukturen im Hirnstamm wie die Formatio reticularis mit Raphekernen, Locus coeruleus und periaquäduktalem Grau (PAG), Teile des Thalamus und des Hypothalamus sowie große kortikale Areale wie primärer und sekundärer somatosensorischer Kortex, Insula, präfrontaler und anteriorer cingulärer Kortex und weitere Anteile des limbischen Systems wie Hippocampus und Corpus amygdaloideum. [*Weiss 2007; Trepel 1995*]

Thalamokortikales System

Der Thalamus nimmt auch in der Verarbeitung von Schmerzreizen eine wichtige Stellung ein. Er erhält nozizeptive Informationen über den spinothalamischen und den reticulothalamischen Trakt. Bei der Schmerzverarbeitung spielen vor allem das

ventrobasale und das mediale (und intralaminäre) Kerngebiet eine Rolle. Die ventrobasalen Kerne, v.a. der Ncl. ventralis posterior, sind Ausgangspunkt des lateralen thalamokortikalen Systems, welches zu somatosensorischen Kortex-Arealen S1 und S2 projiziert. Angesichts des hohen Anteils von Axonen sogenannter "wide dynamic range neurones" (>70%) an der Afferenz wird im Zusammenhang mit der somatotopischen Gliederung die Bedeutung dieses Systems für *sensorisch-diskriminative* Aspekte (Lokalisation, Dauer, Intensität) deutlich. [Weiss 2007; Schaible 2007]

Das mediale Kerngebiet beinhaltet Neurone unterschiedlicher Reaktionstypen und verfügt über große rezeptive Felder. Es bildet den Ausgangspunkt des medialen thalamokortikalen Systems mit Projektion in weite Teile des Kortex und in Bereiche des limbischen Systems und der Basalganglien. Gerade die Vernetzung mit dem Inselkortex, dem anterioren cingulären Kortex und anderen Anteilen des limbischen Systems legt die Zuordnung zur *affektiv-emotionalen* Komponente der Schmerzverarbeitung nahe. [Weiss 2007; Schaible 2007]

Descendierende Hemmung und Bahnung

Neben den vorgenannten aufsteigenden Bahnsystemen kommt den in das Rückenmark absteigenden Bahnen ebenfalls wichtige Bedeutung in der Modulation der Reizverarbeitung zu. Sie nehmen ihren Ausgang im Wesentlichen von Neuronen im Hirnstamm, wo sie ihrerseits unter dem Einfluss von weitreichenden Kortexarealen stehen. [Schaible 2007]

Der größte Teil wirkt inhibitorisch als sogenannte descendierende Hemmung auf die Reizweiterleitung, wobei v.a. das periaquäduktale Grau mit Projektion über den Ncl. raphe magnus und der Locus coeruleus bedeutsam sind [Weiss 2007].

Da endogene Opiode die descendierende Hemmung aktivieren können, wird sie auch als wichtiger Mechanismus bei Placeboeffekten, v.a. durch die Interaktion zwischen Therapeut und Patient, angesehen [Weiss 2007 u. 2004; Wager 2004].

Daneben ist jedoch auch die Möglichkeit zur Förderung des Informationsflusses gegeben, woran insbesondere der Ncl. gigantocellularis beteiligt ist. Ihm wird eine wichtige Rolle bei der Entwicklung der sekundären Hyperalgesie zugesprochen [Weiss 2007].

Unter "normalen Bedingungen" überwiegt der inhibitorische Anteil und das Rückenmark steht unter einer tonischen descendierenden Hemmung, woraus eine verminderte Erregbarkeit der Rückenmarkneurone resultiert [Weiss 2007; Mense 2008]. Bezüglich

der Erklärungsmodelle der Hemmung auf spinaler Ebene wurde das alte Modell des "gate control" zugunsten des Modells der "synaptischen Langzeithemmung" verlassen. Durch die postulierten Modulationen des Chloridtransports werden die beobachteten Funktionsänderungen von Rezeptorpopulationen erklärbar [v. Heymann 2005]

Aktivierung von Nozizeptoren, Mechanismen der peripheren und zentralen Sensibilisierung

Die Erregung bzw. Aktivierung von Nozizeptoren erfolgt über eine Depolarisation, als Basis für axonal fortgeleitete Aktionspotentiale. Die Membran enthält metabotrope Rezeptoren für diverse Entzündungsmediatoren, Ionenkanäle (TRP-Rezeptoren) die auf thermische Reize reagieren (TRPV1 auch für H⁺) und Ionenkanäle, die durch mechanische Reize geöffnet werden können.

Infolge einer chemischen, mechanischen oder thermischen Reizung bildet sich ein Sensorpotential, was auch als Transduktion bezeichnet wird. Ist die Amplitude ausreichend groß, wird ein Aktionspotential induziert und über das Axon zum Rückenmark fortgeleitet. Der Prozess der Potentialumwandlung wird als Transformation benannt und erfolgt überwiegend über spannungsgesteuerte Natrium-Kanäle. [Schaible 2007]

Über die Aktivierung der metabotropen Rezeptoren durch Entzündungsmediatoren kann, durch "second messenger" vermittelt, eine Absenkung der Reizschwelle der vorhandenen Ionenkanäle erreicht werden. Dieser Vorgang wird als *periphere Sensibilisierung* verstanden. Er tritt im Rahmen von Entzündungsprozessen oder Traumata auf und bildet die Grundlage einer zentralen Sensibilisierung. [Schaible 2007] Die wichtigsten Mediatoren sind Serotonin, Histamin, Prostaglandin E₂, Bradykinin, ATP und Acetylcholin. Aber auch Absenkungen des pH-Wertes und NGF (nerve growth factor) stellen effektive Reize dar, v.a. für Nozizeptoren in der Muskulatur [Mense 2008]. Im Rahmen von Entzündungen wurden auch erhöhte Expressionen von Rezeptoren, z.B. für Bradykinin, beschrieben [Schaible 2007]. Aus den sensibilisierten Nervenendigungen selbst können zusätzlich pronozizeptive Neuropeptide wie Substanz P und CGRP (Calcitonin gene related peptide) freigesetzt werden, welche eine weitere Reizverstärkung, aber auch über Vasodilatation und Permeabilitätsänderung eine Ödembildung in der Umgebung zur Folge haben. [Schaible 2007; Mense 2008]. Ihre Synthese in der primären Afferenz kann wiederum durch NGF erhöht werden [Schaible

2007]. Die Nervenfasern wie auch die nozizeptive Endigung verfügen darüberhinaus über Rezeptoren für inhibitorische Neuropeptide, z.B. Somatostatin und Opiode, worüber analgetische Wirkungen vermittelt werden können [*Schaible 2007*].

Eine Aktivierung von Nozizeptoren kann auch bei Läsion der Nervenfasern selbst erfolgen (neuropathischer Schmerz). Hierbei kommt es zu ektopen Entladungen, welche als einschießende Schmerzen wahrgenommen werden und deren Genese noch nicht eindeutig geklärt ist. Diskutiert werden die vermehrte Expression von Natrium-Kanälen, die Beeinflussung lädierter Axone durch Entzündungsmediatoren aus Leukozyten und Schwann-Zellen der Umgebung, aber auch der Einfluss des sympathischen Nervensystems mit vermehrter Expression adrenerger Rezeptoren. [*Schaible 2007*].

Entsprechend zu den beschriebenen Vorgängen im Rahmen von Entzündungen, wird auch durch die ektopen Entladungen die Freisetzung von Neuropeptiden im Bereich des Nozizeptors möglich, woraus wiederum eine weitere Verstärkung der Reizintensität generiert wird [*Mense 2008*]. Da es infolge der vasoaktiven und immunmodulatorischen Wirkung der Neuropeptide auch zu einer Anreicherung von (ebenfalls reizverstärkenden) Entzündungsmediatoren kommt, spricht man auch von einer "neurogenen Entzündung".

In der Folge der Sensibilisierung peripherer Nozizeptoren kommt es zu einer sogenannten zentralen Sensibilisierung der nozizeptiven Neurone des Rückenmarks, was eine erhöhte Erregbarkeit der einzelnen Zellen ("wind-up"), aber auch eine Erhöhung der Anzahl der erregbaren Neurone im jeweiligen Rückenmarkssegment beinhaltet. Über eine Zunahme der synaptischen Verschaltungen wird zusätzlich die nozizeptive Verarbeitung im ZNS gesteigert. Im weiteren Verlauf entwickeln sich eine primäre Hyperalgesie ausgehend vom Ort des Geschehens (erstes Neuron) und nachfolgend eine sekundäre Hyperalgesie auf zentralnervöser Ebene (zweites Neuron). Sowohl an der Entwicklung der sekundären Hyperalgesie als auch bei neuropathischen Schmerzen sind excitatorische descendierende Bahnen beteiligt, wohingegen Rückenmarksneurone mit Afferenz aus entzündetem Gewebe zumindest initial der descendierenden Hemmung unterliegen. [*Schaible 2007*] Die excitatorischen Bahnen haben bei neuropathischen Schmerzen auch Einfluss auf das Ausmaß der neurogenen Entzündung [*Jänig, Levine 2005*].

Ebenfalls an der zentralen Sensibilisierung beteiligt sind neuronale Transmitter (Glutamat, Substanz P, CGRP), Mediatoren aus nicht-neuronalen Zellen (z.B. Gliazellen) sowie immunologische Prozesse in der Peripherie des Rückenmarks [*Schaible 2007*].

Chronifizierung von Schmerz, neurophysiologische Aspekte

Die zentrale Sensibilisierung kann die Basis für eine spätere Chronifizierung des Schmerzes bilden. Hyperalgesie und Allodynie sind Folgen einer Übererregbarkeit nozizeptiver Neurone und bei chronischen Schmerzpatienten häufig anzutreffende Symptome [*Mense 2008*].

In der Regel ist die Aufrechterhaltung der zentralen Sensibilisierung an den verstärkten nozizeptiven Input im Rückenmark gekoppelt. Allerdings kann die zentrale Sensibilisierung auch bei Normalisierung der peripheren Afferenz bestehen bleiben. Als ursächlich hierfür wird eine sogenannte Langzeitpotenzierung beschrieben, ein neuronaler Prozess, der mit einer dauerhaften Verstärkung der synaptischen Übertragung einhergeht [*Schaible 2007*].

Auf spinaler Ebene wird eine anhaltende Steigerung der Erregbarkeit der Hinterhornneurone durch Glutamat aus descendierenden Bahnsystemen sowie eine gesteigerte Depolarisation durch die bereits geschilderte Wirkung von Substanz P und CGRP angenommen. Unter anhaltender Reizung erfolgen auch genetische Modulationen mit Veränderungen der Transkription. Zusätzlich kommt es zum Untergang inhibitorischer Interneurone durch Calciumüberladung als Folge einer repetitiven Reizung, woraus eine weitere Intensivierung der Reizweiterleitung resultiert. Darüberhinaus nimmt die Differenzierung zwischen nozizeptiven und vegetativen neuronalen Bahnen im Rückenmark ab, was als zentraler Mechanismus zur Chronifizierung angesehen wird [*Schockenhoff 2002*].

Die Gesamtheit der inhibitorischen Potentiale wird als inhibitorische rezeptive Felder zusammengefasst, die kompensatorisch den nozizeptiven Feldern gegenüberstehen. Es wird angenommen, dass die Ausdehnung der nozizeptiven Felder im Rahmen der Entwicklung der sekundären Hyperalgesie eine Reduktion der inhibitorischen Felder zur Folge hat. Weiterführend wird sogar eine partielle Umwandlung in excitatorische bzw. nozizeptive Areale postuliert [*v. Heymann 2005*].

Die Neuroplastizität ist also auch bei der Schmerzverarbeitung eine wesentliche Eigenschaft des ZNS. Es wurde gezeigt, dass sich bei chronischen Schmerzen Neuronenkomplexe in den somatosensorischen Repräsentationsarealen des Kortex in ihrer Aktivität und rezeptiven Feldstruktur plastisch verändern. Diese als Reorganisation bezeichneten Veränderungen sind insbesondere an Amputationspatienten gut untersucht [Flor et al. 1995; Weiss et al. 1998 u. 2000].

Am Beispiel von Patienten mit Phantomschmerz wurde dargestellt, dass die Empfindung von Schmerz auch unabhängig von einem peripheren nozizeptiven Reiz im Gehirn generiert werden kann [Weiss 2007]. (Als ursächlich für den Deafferenzierungsschmerz wurden ebenfalls die Bildung von Neuomen, aber auch der Verlust der Afferenz, v.a. der protopathischen Sensibilität diskutiert [Schockenhoff 2002].) Bekannt sind solche "zentralen Schmerzen" bereits seit längerem auch in Form einer Anaesthesia dolorosa nach Nervenwurzelaustrissen und als sogenannter Thalamusschmerz bei Erkrankungen der sensiblen ventralen Thalamuskern [Schmidt, Thews 1990].

Diese phasenhaft verlaufenden Reorganisationsvorgänge konnten zudem auch bei Patienten mit chronischem Rückenschmerz und CRPS nachgewiesen werden [Flor et al. 1997; Maihöfner et al. 2003].

Die Effizienz einer Therapie hängt demzufolge auch von ihrem "normalisierenden" Einfluss auf die Reorganisation ab [Maihöfner et al. 2003 u. 2004 für CRPS]. Die plastischen Veränderungen auf Rückenmarksebene und am peripheren Neuron sind aufgrund ihrer Zugänglichkeit besonders für die manuelle Medizin von erheblicher Bedeutung [v. Heymann 2005]. Durch die genannten strukturellen Veränderungen im Rahmen der Chronifizierung von Schmerzen wird auch der erhebliche Zeitaufwand in der Behandlung von chronischen Schmerzpatienten nachvollziehbar. Andererseits erscheint ein frühzeitiger Beginn therapeutischer Maßnahmen angezeigt, da die Reorganisation – entgegen der klinisch angenommenen Zeitspanne von ca. 6 Wochen – bereits nach kurzer Zeit einsetzt. In vitro konnten v.a. am zweiten (WDR-)Neuron bereits nach 8 bis 48 Stunden neuroplastische Veränderungen nachgewiesen werden [v. Heymann 2005].

Angesichts der interindividuell unterschiedlichen Neigung zur Chronifizierung sind allerdings noch andere Mechanismen in Betracht zu ziehen, so wird z.B. auch eine genetische Disposition diskutiert [Schaible 2007]. Das Vorhandensein negativer

Stressoren, von Angst, aber auch die Koinzidenz einer depressiven Störung wurde ebenfalls als negative Verstärkung der pathologischen Regulationsmechanismen gewertet [*Price 2000; Price et al. 2002; Bradley u. Kendree-Smith 2002*].

Chronifizierung aus lern- und verhaltenspsychologischer Sicht

[aus *Schockenhoff 2002*]

Es wurde bereits eingangs dargestellt, dass es sich bei "Schmerz" um eine subjektive Empfindung im individuellen Erlebens- und Verhaltensbereich des Menschen handelt. Die erwähnten Komponenten repräsentieren sowohl psychische als auch somatische Anteile, welche nie getrennt betrachtet und ebenfalls in der Therapie berücksichtigt werden sollten [*Flor u. Birbaumer 2001*].

Am Prozess der Chronifizierung sind neben den beschriebenen neurophysiologischen Mechanismen häufig Lernvorgänge in bedeutendem Umfang beteiligt.

Im Gegensatz zu anderen Reizqualitäten führen wiederholte Schmerzreize zu der beschriebenen Sensibilisierung und damit zu einer Dishabituation. Die Erhöhung des Erregungsniveaus induziert also auch eine Zunahme der Reaktionsintensität. Therapieziel wäre demnach eine Reduktion der Erregbarkeit zur Förderung einer Habituation auf Schmerzreize, z.B. mittels Entspannungstechniken, Biofeedback und kognitiven Therapieformen.

Ebenso können Konditionierungsmechanismen beteiligt sein: Im Rahmen der "klassischen Konditionierung" kommt es zur Verknüpfung des Schmerzempfindens mit ursprünglich neutralen Reizen, so dass schließlich diese Reize allein zur Auslösung einer Schmerzreaktion ausreicht. Bleibt eine sogenannte Löschungserfahrung aus, kann eine Chronifizierung, aber auch eine Generalisierung (Einbeziehung weiterer neutraler Reize) die Folge sein. Das operante Konditionieren, also das "Lernen am Erfolg", stellt wahrscheinlich einen wichtigen Mechanismus zur Aufrechterhaltung des Schmerzverhaltens dar, wenn die Konsequenzen des Verhaltens (z.B. Schonung, Vermeidung) als Verstärker fungieren.

Seitens der sozial-kognitiven Lernmodelle sind Faktoren des Beobachtungslernens prägend für das Schmerzverhalten und bedingen sowohl die Art der Ausprägung soziokultureller Rollen als auch die kulturellen Unterschiede in der Schmerzwahrnehmung und Bewältigung.

Bei der Beschreibung der Chronifizierung von Schmerzen wird häufig das Konzept eines "Schmerzgedächtnisses" verwandt, dem die genannte Eigenschaft der Neuroplastizität des ZNS zugrunde liegt. Hierunter werden die bereits beschriebene Reorganisation mit primärer und sekundärer Sensibilisierung und die in deren Folge veränderte Wahrnehmung von nozizeptiven und nicht-nozizeptiven Reizen zusammengefasst. Der Begriff "Schmerzgedächtnis" betont nochmals die Fähigkeit zur Empfindung von Schmerz ohne Vorhandensein des ursprünglichen Schmerzreizes.

Auch verschiedene kognitive Prozesse haben häufig entscheidenden Anteil an der Entstehung und Aufrechterhaltung des Schmerzverhaltens. Auch Lernprozesse können kognitiv vermittelt sein. Die Körperwahrnehmung erscheint bei chronischen Schmerzpatienten oft gestört bzw. reduziert, was sich in Form von Fehlinterpretation oder reduzierter Diskriminationsfähigkeit äußern kann. Hier sind Biofeedback und kognitiv-verhaltensorientierte Therapieansätze aussichtsreich. Die sich infolge der Sensibilisierung entwickelnde selektive Aufmerksamkeit bezüglich des Schmerzerlebens ist eine weitere Komponente im Chronifizierungsprozess und ein wichtiger Ansatzpunkt in der Therapie.

Chronische Schmerzpatienten entwickeln für sich Erklärungsmodelle für die Ursache und die Kontrollierbarkeit ihrer Beschwerden. Diese sogenannte Kausal- und Kontrollattribution kann in verschiedene Richtungen tendieren, d.h. die Patienten neigen zu der Annahme einer entweder primär organischen oder primär psychischen Ursache ihres Schmerzzustandes und der jeweilig resultierenden Kontrollmöglichkeit auf medizinischer (z.B. Medikamente) oder psychologischer (Verhalten) Ebene. Ein wichtiger Aspekt ist das subjektive Erleben von Kontrollierbarkeit bzw. Unkontrollierbarkeit von Schmerzzuständen. So führt ein unerwartetes Auftreten von Schmerz möglicherweise zu Angstzuständen und damit zu einer weiteren Schmerzverstärkung. Eine Unkontrollierbarkeit von Schmerz, also mangelnde Beeinflussbarkeit trotz verschiedener Bewältigungsversuche, mündet in gelernter Hilflosigkeit, Inaktivität und depressiven Zuständen. Auch hieraus kann eine Schmerzverstärkung erwachsen.

Eine in früheren Zeiten propagierte "Schmerzpersönlichkeit" ist nach heutigen Erkenntnissen nicht existent. Bei den häufig zu beobachtenden "Charakteristika" von Patienten mit bestimmten Krankheitsbildern handelt es sich am ehesten um erlernte Kompensationsmechanismen. Es bestehen jedoch in einer Vielzahl der Fälle

Komorbiditäten sowohl zwischen Schmerz und Depression als auch zwischen Depression und Angst. Die Inzidenz für Depression und Angst ist bei Schmerzpatienten, z.B. mit Migräne, erhöht. Das Gefühl der Hilflosigkeit ggü. der Erkrankung kann eine Folge von chronischen Schmerzen, aber auch von Depression sein. Die beschriebenen Komorbiditäten haben dabei auch neurophysiologisch nachvollziehbare Ursachen: Serotoninerge Neurone sind von pathogenetischer Bedeutung für depressive Erkrankungen, haben aber auch über vasokonstriktorische Effekte Anteil an der Ausbildung einer Migräne.

In der Diagnostik gilt es, zunächst die beteiligten Schmerzkomponenten zu identifizieren, beispielsweise mit Hilfe des McGill-Schmerzfragebogens. Angesichts der Bedeutung der Lernprozesse und Verhaltensmuster für die Chronifizierung von Schmerzen, sollten dann entsprechende verhaltenstherapeutische Ansätze in die Schmerztherapie integriert werden. Dabei wird ein Verlernen bzw. eine Veränderung der den Schmerz auslösenden, verstärkenden oder aufrechterhaltenden Abläufe im Verhalten und Erleben des Betroffenen angestrebt.

Neurotransmitter

Wie bereits angedeutet, ist die Verarbeitung nozizeptiver Reize durch das Zusammenspiel inhibitorischer und excitatorischer Mechanismen geprägt, welche sich in einem gesunden System in einem stabilen Gleichgewicht befinden [Schockenhoff 2002]. Einige der beteiligten Transmitter können, in Abhängigkeit vom beteiligten Rezeptor, aber auch vom Ionenmilieu [Sandkühler in v. Heymann 2005], Wirkungen in beide Richtungen induzieren.

Zugunsten einer besseren Übersichtlichkeit sind nachfolgend die wichtigsten Neurotransmitter des ZNS nebst ihrer Funktion tabellarisch dargestellt:

	<i>inhibitorisch</i>	<i>excitatorisch</i>
Aminosäuren	GABA Glycin	Glutamat
Neuropeptide	Enkephaline Dynorphin Somatostatin	Substanz P CGRP (Calcitonin gene related peptide)
Monoamine	Dopamin Noradrenalin Serotonin (5-HT)	Dopamin Noradrenalin

Tab. 1 zu 3., nach Schockenhoff 2002

Glutamat ist der wahrscheinlich wichtigste excitatorische Transmitter des ZNS, wohingegen GABA (γ -Aminobuttersäure) den häufigsten inhibitorischen Botenstoff darstellt. Beide sind sowohl im Groß- als auch im Kleinhirn an der Steuerung der Motorik beteiligt.

Biogene Amine

Neben Aminosäuren selbst sind auch deren Decarboxylierungsderivate, die Monoamine oder biogenen Amine, wichtige Botenstoffe. Im Bereich der Schmerzleitung und -verarbeitung sind monoamine Zellgruppen der *Formatio reticularis* und des Diencephalons Ausgangspunkte der descendierenden Bahnen zum Rückenmark und damit. Sie erhalten Zuflüsse v.a. aus dem periaquäduktalen Grau, das damit einen Teil des Systems zur endogenen Schmerzhemmung darstellt, und projizieren in weite Teile des ZNS. [Trepel 1995]

Dopaminerge Neurone finden sich im Mesencephalon v.a. in der *Pars compacta* der *Substantia nigra*, aber auch in kleineren Kernen und im Diencephalon. In erstgenannter haben sie überwiegend inhibitorische Wirkung auf das Striatum und tragen so zur Bewegungsinitiation im Großhirn bei (Enthemmung). Eine Degeneration dieser Neurone führt bekanntermaßen zum Krankheitsbild des Morbus Parkinson. Die kleinen mesencephalen Kerne kommunizieren mit dem limbischen System und sind damit an der Beeinflussung psychischer Prozesse beteiligt, dabei wohl auch an der Entwicklung bestimmter Schizophrenieformen. Die diencephale Gruppe ist in endokrine und vegetative Regulationsmechanismen eingebunden. [Trepel 1995]

Mit Hilfe moderner Bildgebung (PET) konnte die nigrostriatale Freisetzung von Dopamin in Verbindung mit Placeboeffekten gezeigt werden [de la Fuente-Fernandez et al. 2001], bei denen auch die Verbesserung einer Parkinson-Symptomatik nachweisbar war [Benedetti et al. 2003].

Noradrenerge Neuronengruppen sind in der *Formatio reticularis* der Pons und der *Medulla oblongata* lokalisiert, wovon die größte den *Locus coeruleus* bildet. Ihre Projektionen sind weitreichend und erreichen u.a. das limbische System, wodurch sie mit der Entwicklung manisch-depressiver Erkrankungen in Verbindung gebracht werden. Hierbei wird eine Unterfunktion vermutet. Darüberhinaus werden ihnen Einflüsse auf den Schlaf-Wach-Rhythmus, die Nahrungsaufnahme und

Kreislaufregulation zugesprochen [Forth, Henschler 1996]. Die in das Rückenmark absteigenden Bahnen dienen, wie auch das serotoninerge System, der Kontrolle der Weiterleitung sensorischer Afferenzen im Hinterhorn. [Trepel 1995]

Serotoninerge Zellgruppen sind im gesamten Hirnstamm zu finden und bilden die sogenannten Raphekerne. Sie projizieren in das gesamte ZNS, ebenfalls v.a. in das limbische System und Rückenmark (descendierende Hemmung) und sind, wie die noradrenergen Neurone, an der Pathogenese depressiver Erkrankungen und über ihren vasokonstriktischen Einfluss auf Arteriolen des Cerebrums und der Pia mater auch an der Entstehung der Migräne beteiligt. Daneben wird ihnen eine vorrangige Rolle bei der Regulation des Schlaf-Wach-Rhythmus zugeordnet. [Trepel 1995]

Zur Bedeutung des Serotonins in der Pathogenese und Therapie des Fibromyalgie-Syndroms s. auch Kapitel 4.2.

Allen Monoaminen gemeinsam sind die vesikuläre Speicherung in der Nervenendigung und die Aktionspotential-getriggerte exocytotische Freisetzung in den synaptischen Spalt mit anschließender Wiederaufnahme durch spezifische Transportproteine. Der Abbau erfolgt primär über Monoaminoxidasen. Aus den beiden letztgenannten Strukturen resultiert u.a. ihre Bedeutung für die Wirkung von Psychopharmaka (stimulierend und supprimierend). [Forth, Henschler 1996; Appell et al. 2002; Osman, Osman 2008; Sora 2009] Zusätzlich ließ sich am Beispiel von Dopamin eine frequenzabhängige präsynaptische Freisetzung nachweisen [Gubernator et al. 2009]. Die partielle Divergenz der Wirkungen des jeweiligen Transmitters wird u.a. durch das Vorhandensein verschiedener Rezeptorsubtypen verursacht.

Die Wirkung der genannten Monoamine bleibt nicht auf das ZNS beschränkt, sondern erstreckt sich über periphere Systeme auf den gesamten Organismus.

So ist Serotonin beispielsweise für die vagale Regulation im Gastrointestinaltrakt von Bedeutung [Tebbe, Arnold 2004].

Noradrenalin (und Adrenalin) findet sich neben dem ZNS in zwei weiteren Systemen: in sympathischen postganglionären Neuronen und im Nebennierenmark (NNM). Genaugenommen ist Letzteres homolog zu einem (nor-)adrenergen Ganglion, da die Zellen ursprünglich aus der Neuralleiste eingewandert sind und damit auch die Integration in das hypothalamisch-hypophysär-adrenale System nachvollziehbar wird.

Das im Blut zirkulierende Noradrenalin stammt überwiegend aus sympathischen Nervenendigungen. Eine Steigerung der peripheren Sekretion von Adrenalin und Noradrenalin erfolgt bekanntermaßen adrenomedullär und sympathisch infolge von Stress- bzw. Belastungs-Situationen. Im Übrigen finden sich daneben auch Peptide wie Substanz P und Somatostatin im Nebennierenmark. [*Schmidt/Thews 1990*]

Neuroendokrine Funktionsstörungen bei chronischen Schmerzsyndromen:

Die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse (HHN-Achse)

Das Erleben von Schmerz und Stress beinhaltet neuroendokrine Regelmechanismen, an denen vordergründig die hypothalamisch-hypophysär-adrenale Achse beteiligt ist, aber auch Vernetzungen mit dem autonomen Nervensystem Einfluss nehmen [*Strittmatter et al. 2005*].

Neben den gut untersuchten Funktionen von ACTH (adrenocorticotropes Hormon) und Cortisol, scheint auch der corticotropin releasing factor (CRF, auch als Corticotropin-Releasing Hormon, CRH, bezeichnet) eine Bedeutung für die Schmerzmodulation zu haben. Ihm wird eine analgetische Potenz zugeschrieben [*Lariviere und Melzack 2000*]. Die hypothalamischen Neurone, die CRF enthalten, stehen vorrangig unter der Regulation katecholaminerger und serotoninerger Bahnen [*Strittmatter et al. 2005*].

Cortisol dient in Stress- und damit auch in Schmerzsituationen zur Einstellung einer katabolen Stoffwechsellage mit Bereitstellung von Energieträgern und darüberhinaus zu einer Suppression des Immunsystems, woraus ein Schutz des Organismus vor algetischen Entzündungsmediatoren und Gewebenoxen resultiert.

Eine bei chronischen Schmerzpatienten vorliegende Funktionsstörung der HHN-Achse wurde mehrfach beschrieben und gilt als gesichert [*Strittmatter et al. 2005 mit Verweis auf Crofford 2002, Geenen et al. 2002, Riedel et al. 2002*], allerdings zeigen die Untersuchungen Störungen unterschiedlicher Art und auf verschiedenen Ebenen. Darüberhinaus handelt es sich offenbar um eine schmerzunabhängige Fehlregulation, welche in ähnlicher Form bei Psychopathologien, so auch bei depressiven Patienten ohne Begleiterkrankungen [*Strittmatter et al. 2005 mit Verweis auf Ehlert et al. 2001*] zu finden sind. Ein u.a. bei chronischen Schmerzpatienten nachgewiesener schmerzunabhängiger Hyperkortisolismus wurde somit als unzureichende Adaptation an eine Stresssituation gewertet [*Strittmatter et al. 2005 mit Verweis auf Lechin et al. 1990 u. 1994*]. In Korrelation dazu liegt bei ca. einem Drittel der chronischen

Schmerzpatienten eine Störung der circadianen Rhythmik vor [Strittmatter et al. 2005 mit Verweis auf Korszun et al. 1999].

Die Tatsache, dass gerade bei chronischen Erkrankungen häufig psychische Komorbiditäten bestehen, erschwert angesichts dessen die Differenzierung und Interpretation der Befunde.

In einer 2004 veröffentlichten Studie untersuchten Strittmatter et al. verschiedene Schmerzpatienten hinsichtlich Funktionsstörungen der hypothalamisch-hypophysär-adrenalen Achse und verglichen die ACTH- und Cortisoltagessprofile untereinander und mit einer Kontrollgruppe. Zusätzlich wurden algisiemetrische Daten mittels McGill Pain Questionnaire (MPQ) erhoben und mit den endokrinen Parametern korreliert. Untersucht wurden 20 Patienten mit akuten und 27 Patienten mit chronischen Schmerzen im Bereich des Bewegungsapparates (Lumbalgie) multimodaler Ursache sowie 44 Patienten mit intervallartig auftretenden Kopfschmerzformen. Die Kontrollgruppe umfasste 17 Patienten.

Im Ergebnis konnten im Vgl. zur Kontrolle in allen 3 Gruppen signifikant erhöhte Cortisol-Tagesmittelwerte nachgewiesen werden, jedoch ohne eine Korrelation zu den algisiemetrischen Daten. Die ACTH-Spiegel hingegen unterschieden sich nicht relevant. Die Patienten mit chronischen und Intervallartigen Schmerzen wiesen im Vgl. zu den Akutschmerzpatienten im MPQ signifikant höhere Gesamtwerte und mehr affektive Items als Ausdruck depressiver Symptome auf. Die Patienten mit chronischen Schmerzen und hohen Depressionsscores zeigten unabhängig von der Schmerzintensität signifikant höhere Cortisolwerte [vgl. Strittmatter et al. 2005].

Die Studie bestätigte damit die bisherige Datenlage und zeigte erneut, dass es sich bei Schmerzpatienten um eine anhaltende und komplexe Störung der HHN-Achse handelt, die zudem schmerzunabhängig ist. Ebenso wird auch hier die angesprochene Problematik der Befundinterpretation bei vorliegender Koinzidenz mit depressiven Störungen deutlich und resultierend eine Assoziation zu psychopathologischen Symptomen wahrscheinlich.

Immunsystem und Schmerz

Der chronische neuropathische Schmerz kann das Ergebnis verschiedener Ursachen sein. Die Ausbildung von Hyperalgesie, Allodynie und Spontanschmerz als die typischen Symptome kann in der Folge von Entzündungen oder Verletzungen von

Nerven oder anderem Gewebe auftreten. Die Rolle immunologischer Mechanismen für die zentrale Sensibilisierung und anderer Prozesse im peripheren und zentralen Nervensystem wird zunehmend deutlicher [Moalem, Tracey 2006]. Hierbei sind neben den klassischen Immunzellen auch die (im engeren Sinne) nicht-neuronalen Zellen des Nervensystems involviert, welche mit den von ihnen sezernierten Botenstoffen im Mittelpunkt der Forschung stehen.

Bezüglich der Bedeutung bestimmter Leukozytenpopulationen bei neuropathischen Schmerzen stellt sich die Studienlage uneinheitlich dar; neutrophile Granulozyten scheinen hier neben aktivierten Mastzellen, Makrophagen und T-Zellen vordergründig beteiligt zu sein [Marchand et al. 2005; Moalem, Tracey 2006]. Die differente Datenlage zur Ausbildung mechanischer und/oder thermischer Hyperalgesie liegt u.a. in dem jeweils untersuchten Gewebetyp und dem verwendeten experimentellen "Modell" begründet.

Die wesentlichen Mediatoren konnten in den letzten Jahren identifiziert werden, dennoch sind ihre Funktionen in schmerz-assoziierten Abläufen nicht vollständig geklärt. Die im Rahmen von Entzündungsprozessen von Immunzellen freigesetzten Substanzen verfügen häufig auch über eine algetische Potenz. So können z.B. Zytokine wie TNF α , LIF (leucaemia inhibiting factor), die Interleukine IL-1 β , IL-6 und Chemokine (CCL2, CXCL2, GCSF) neben Prostaglandinen (PG E₂), Leukotrienen (LT B₄), NGF (nerve growth factor), Bradykinin, Histamin, Serotonin und Stickstoffmonoxid (NO) sowohl über spezifische Rezeptoren oder die bereits genannten TRPV-Ionenkanälen an Neuronen bzw. Nozizeptoren eine Transmission bewirken. Die Sensibilisierung von Nozizeptoren kann über die G-Protein-vermittelte Aktivierung der intracellulären Adenylatcyclase mit resultierender Erhöhung der Konzentration des second messengers cAMP (cyclisches Adenosinmonophosphat) erfolgen. Zusätzlich kann es über eine COX-2-Induktion mit folgender Prostaglandin-Synthese zu einer weiteren Reizverstärkung kommen. [Marchand et al. 2005]

Eine Beteiligung von TNF α ist evident und korreliert experimentell in ihrem Ausmaß mit der Ausbildung einer Hyperalgesie und Allodynie, welche wiederum durch TNF α -Antagonisten unterdrückt werden kann. Im Rahmen der Waller-Degeneration nach Nervenläsion wird TNF α neben NGF von Schwann-Zellen freigesetzt. Hierdurch werden bei partiellen Schädigungen auch unverletzte und bisher unbeteiligte Axone in den Prozess involviert. Es findet sich zudem eine erhöhte Dichte spezifischer Rezeptoren

für TNF α , worüber wahrscheinlich eine direkte Sensibilisierung erfolgen kann [Marchand et al. 2005]. Bei demyelinisierenden Erkrankungen wie der multiplen Sklerose scheint TNF α eine neuroprotektive Funktion auszuüben [Marchand et al. 2005; Moalem et al. 2006].

Auch für IL-1 β konnte eine erhöhte Expression bei neuronaler Läsion nachgewiesen werden. Quelle sind u.a. die Makrophagen in der geschädigten Region. Die peripheren Wirkungsmechanismen sind noch nicht vollständig geklärt, möglich erscheint jedoch eine Beteiligung an komplexen Signalkaskaden mit der Produktion pronozizeptiver Substanzen (NO, NGF, PG) in Schwann-Zellen oder Immunzellen. Darüberhinaus scheint IL-1 β an der Induktion einer Apoptose der Neuronen des Tractus spinothalamicus nach zentraler Läsion beteiligt zu sein und hätte damit Einfluss auf die Weiterleitung von Schmerzreizen [Marchand et al 2005]. In einigen Studien zentraler Läsionen gab es Hinweise auf eine Inhibition der Expression von IL-1 β und TNF α durch das anti-inflammatorische Interleukin IL-10.

Das ebenfalls proinflammatorische IL-6 wird als eine weitere Komponente bei der Entwicklung einer mechanischen und thermischen Hyperalgesie bzw. Allodynie angesehen, diesbezüglich existieren jedoch nur unzureichende und zudem divergierende Studienergebnisse. Es wird ihm zusätzlich eine Beteiligung an der Ausprägung einer Fatigue-Symptomatik und Depression zugeschrieben [Wallace et al. 2001].

Die bereits in früheren Arbeiten vermutete Bedeutung von Chemokinen für den chronischen bzw. neuropathischen Schmerz konnte in jüngster Zeit bestätigt und präzisiert werden. So haben Arbeitsgruppen um Thacker [2009] und Abbadie [2009] die Signalübermittlung zwischen Nozizeptoren und Gliazellen durch die Chemokine CCL2 (chemotactic cytokine ligand 2) und Cathepsin S (=CX3CL1, Fractalkin) nachgewiesen. Die durch die lädierten peripheren Neurone produzierten Peptide aktivieren die Gliazellen des Rückenmarks (Mikroglia) über spezifische Rezeptoren (CCR2, CX3CR1). Für CCL2 (=MCP-1, monocyte chemoattractant protein 1) wurde zusätzlich die Sensibilisierung der Nozizeptoren selbst über eine Transaktivierung von TRPV1- und TRPA1-Ionenkanälen beschrieben. Das Chemokin CXCL12 (=SDF-1, stromal derived factor-1) soll eine Signal-Verstärkung im Zusammenhang mit chronischem Schmerzverhalten bewirken können [White et al. 2008].

Neben den Neuronen selbst sind auch Zellen des zentralen Glia-Gewebes, v.a. Astrozyten und Mikroglia, in die Modulation der Weiterleitung und Verarbeitung nozizeptiver Reize eingebunden [Abbadie et al. 2009].

In Anbetracht der Abstammung der Mikroglia-Zellen aus dem Monozyten-Makrophagen-System und der daraus resultierenden Fähigkeit zum Ortswechsel, ist in Verbindung mit ihrer spinalen Lokalisation ihre besondere Funktion bei neuropathischen Prozessen nachvollziehbar. Ihnen wird vordergründig in der Initialphase eine wichtige Rolle zugeschrieben, es wird sogar vermutet, dass sie den ersten Schritt in der Kaskade der Immunantwort darstellen. Mikroglia sind in der Lage, Substanzen wie IL-1 β , IL-6, TNF α , NO, PG E₂ und ATP freizusetzen und damit sowohl die präsynaptische Transmitterexcitation der afferenten (nozizeptiven) Neurone als auch die postsynaptische Erregbarkeit der Hinterhornneurone zu verstärken. Darüberhinaus wurde eine Expression von Annexin, einem endogenen anti-inflammatorischen Mediator, nachgewiesen, was als eine neuroprotektive Gegenregulation gewertet werden kann. [Marchand et al.]

Muskulärer Schmerz

Die Skelettmuskulatur stellt bekanntermaßen eine der Hauptquellen des Symptoms "Schmerz" dar. Schmerz aus der Muskulatur lässt sich sowohl subjektiv als auch objektiv ggü. Schmerzen aus der Haut oder den Viscera abgrenzen und zeigt eine vergleichsweise stark ausgeprägte Tendenz zur Übertragung und ebenso zur Chronifizierung.

Hinsichtlich der Pathomechanismen liefert die Literatur zahlreiche Daten aus tierexperimentellen Untersuchungen, welche sich jedoch nur bedingt auf den Menschen übertragen lassen. Für die Reizung der in der Muskulatur lokalisierten Nozizeptoren sind Adenosintriphosphat (ATP) und Protonen (H⁺, über TRPV1- und ASIC-Kanäle) bzw. schwach saure Lösungen (pH 6 bis 5) von besonderer Bedeutung. Muskelzellen weisen besonders hohe Konzentrationen von ATP auf, so dass bei Muskelläsionen (Trauma, Entzündung) schnell relevante Konzentrationen an der Rezeptormembran erreicht werden. Eine Absenkung des pH-Wertes findet sich bei den meisten pathologischen Veränderungen der Muskulatur, z.B. bei Ischämie, Entzündung, tonischer Kontraktion oder Spasmen (Triggerpunkte bilden das palpable Korrelat zu lokaler Ischämie unter tonischer Kontraktion). Der auch im Muskel synthetisierte "nerve growth factor" (NGF) entfaltet - wie bereits erwähnt - ebenfalls nozizeptive Wirkungen

und wird bei Entzündungsprozessen vermehrt gebildet. Die potenzierende Wirkung der in den Nervenendigungen enthaltenen Neuropeptide Substanz P und CGRP wurde, ebenso wie deren Einfluss auf die Mikrozirkulation, bereits ausgeführt und ist auch bei der Entstehung muskulärer Schmerzen und deren Chronifizierung von Bedeutung.

Eine der Ursachen für die Übertragung von Muskelschmerzen liegt in der beschriebenen Konvergenz mehrerer peripherer Afferenzen auf jeweils ein Hinterhorn-Neuron. Die in höhere Ebenen des ZNS (Thalamus, Großhirnrinde) weitergeleiteten Summationsafferenzen sind nicht differenzierbar und verhindern damit eine exakte Lokalisierung der einzelnen Reize [v. Heymann 2005]. Warum dieses Phänomen nicht auch bei Hautschmerzen auftritt, konnte bisher nicht eindeutig geklärt werden [Mense 2008].

Im Rahmen der Bodensee-Konsensuskonferenz 2005 beschrieb Mense quer durch die Muskulatur verlaufende freie Nervenendigungen als Quelle für Schmerzen innerhalb der Muskulatur [v. Heymann 2005]. Als adäquater Reiz werden Scherkräfte angenommen, für deren Auftreten schon geringe Kontraktions- und Längendifferenzen zwischen den Fasersystemen ausreichend sind. Diese Überlegungen haben eine entscheidende Bedeutung für therapeutisch eingesetzte Muskeltechniken.

Der in der klinischen Praxis propagierte Circulus vitiosus aus Schmerz und Verspannung ließ sich bisher experimentell nicht belegen. Vielmehr wurde am betroffenen Muskel eine Tonussenkung durch Inhibition der α -Motoneurone registriert [Mense 2001, 2004, 2005, 2008], was in dieser Form nicht mit der klinischen Erfahrung insbesondere bei Rückenschmerzpatienten vereinbar ist. Dazu muss jedoch angemerkt werden, dass zum einen die tiefe autochthone Muskulatur elektromyographisch schwer zugänglich ist und zum anderen die Ableitung mittels Nadelelektroden naturgemäß einen Schmerzreiz bewirkt. Weiterhin gilt die genannte Tonusminderung nur für den in die Nozizeption involvierten Muskel, d.h. nozizeptiv unbeteiligte Muskeln können auf einen Schmerzreiz (aus einem Muskel oder Gelenk) auf segmental-reflektorischer Ebene mit einem Hypertonus reagieren [Schulte et al. 2004; v. Heymann 2005; Mense 2008]. Es besteht die Auffassung, dass dieser "nozireaktive Hypertonus" ebenfalls durch die Konvergenz an den WDR-Neuronen des Hinterhorns vermittelt wird. Übersteigt die Summation der afferenten Reize, welche auch nicht-nozizeptive

Afferenzen enthalten, am Hinterhorn-Neuron einen Schwellenwert, kann auf segmentaler Ebene über die bestehenden Axonkollateralen eine sogenannte motorische Systemaktivierung erfolgen [v. Heymann 2005]. Aus dem Prinzip des Summationseffekts aus verschiedenen Reizqualitäten lässt sich zudem eine Ursache für die unterschiedlich ausgeprägten Reaktionen nach einem stattgehabten gleichartigen Trauma ableiten.

Die bereits dargelegten Mechanismen der Nozizeption und Sensibilisierung bilden übrigens aus manualmedizinischer Sicht die strukturelle und funktionelle Grundlage der sogenannten segmentalen Dysfunktion [v. Heymann 2005], die typischerweise im Mittelpunkt der manuellen Therapie steht.

Die Vermittlung metabolischer und anderer physiologischer Effekte durch Transmitter, die bisher primär dem Immunsystem zugeordnet wurden, ist auch für die Muskulatur von Relevanz. So wurde, in Anlehnung an die Erkenntnisse über das Fettgewebe, auch der Skelettmuskel als ein "endokrines Organ" identifiziert [Pedersen, Fischer 2007; Mathur, Pedersen 2008]. Es konnte gezeigt werden, dass sich kontrahierende Muskelzellen Zytokine freisetzen, z.B. IL-6, dessen Transskriptionsrate in der aktiven Muskelzelle (auch im Vgl. zu anderen Genen) vielfach erhöht ist, in Ruhe jedoch sistiert [Pedersen, Fischer 2007]. Das "muskuläre" IL-6 wird auch als ein Myokin bezeichnet – in Entsprechung der "Adipokine" des Fettgewebes [König 2008; Pedersen, Febbraio 2008].

Das muskulär freigesetzte IL-6 hat neben lokaler Wirkung zusätzlich metabolischen Einfluss auf andere Organe, wie die Leber und das Fettgewebe. Es induziert eine hepatische Glucoseutilisation, verstärkt die Glucose-Aufnahme in die Muskelzelle und fördert die Lipolyse mit anschließender Oxidation der freien Fettsäuren [Pedersen, Fischer 2007]. Somit kann als Primäreffekt die Sicherung der energetischen Versorgung der arbeitenden Muskulatur angesehen werden, wofür auch die Abhängigkeit der Transskriptionsrate vom Ausmaß der Glykogenspeicher spricht [Pedersen, Fischer 2007 mit Verweis auf Keller et al. 2001]. In der Folge der IL-6-Freisetzung, welches in erster Linie als proinflammatorischer Mediator gilt, wurden immunologische Regulationsprozesse mit der Erhöhung der Spiegel anti-inflammatorischer Zytokine (IL-1Ra, IL-10) beobachtet [Pedersen, Fischer 2007]. Darüberhinaus existieren Daten, wonach IL-6 selbst immunsupprimierende und anti-inflammatorische Wirkungen über die Stimulation von IL-1 Ra und Suppression von TNF α sowie Downregulation der

Akute-Phase-Reaktion vermitteln kann. Nachteilige Effekte i.S. der proinflammatorischen Wirkung entstehen erst bei chronischer Erhöhung der IL-6-Spiegel [*Pedersen, Fischer 2007*].

Das Interleukin IL-8 bildet ein weiteres Myokin. Im Vergleich zum IL-6 scheint der Effekt in erster Linie lokal begrenzt zu sein, da sich unter muskulärer Belastung trotz hoher lokaler Expressionsraten keine Erhöhung systemischer IL-8-Spiegel also keine vermehrte endokrine Freisetzung feststellen lassen [*Pedersen, Fischer 2007*]. IL-8 wird eine angiogenetische Wirkung im Bereich der Muskelkapillaren zugesprochen, woraus wiederum eine verbesserte Versorgung des aktiven Muskels resultiert.

Im Zusammenhang mit dem metabolischen und immunologischen Einfluss von IL-6 als Myokin wird körperliches Training als mögliche zentrale Therapieoption verschiedener chronischer Erkrankungen gesehen [*Mathur, Pedersen 2008; König 2008*]. So konnte unter regelmäßiger körperlicher Aktivität eine Reduktion chronisch erhöhter Spiegel proinflammatorischer Mediatoren dokumentiert werden [*König 2008*].

Eine Chronifizierung der muskulären Schmerzen folgt im Wesentlichen den ausgeführten neurophysiologischen und lernpsychologischen Abläufen. Auch hier wird den zentralnervösen Verarbeitungsprozessen eine führende Rolle zugeschrieben und den descendierenden Bahnsystemen ein besonderer Anteil eingeräumt (Transmitterstörung). Sowohl eine verminderte schmerzhemmende als auch eine verstärkte schmerzfördernde Wirkung der absteigenden Bahnen können dabei zu einer nozizeptiven Verarbeitungsstörung beitragen. Unter der Annahme, dass die descendierende Hemmung besonders ausgeprägt auf Neurone mit nozizeptiver Afferenz aus der Muskulatur einwirkt, erscheint eine Störung dieser Bahnen insbesondere für die Entwicklung chronischer Muskelschmerzen von Bedeutung [*Mense 2008*].

4. Das Fibromyalgie-Syndrom

Das Fibromyalgie-Syndrom (FMS) stellt ein komplexes und in seiner Pathogenese noch größtenteils ungeklärtes Krankheitsbild dar. Die Erstellung einer Leitlinie auf S3-Niveau wurde 2008 abgeschlossen und versucht eine Hilfestellung für die Praxis.

Das Fibromyalgie-Syndrom zählt zur großen Gruppe der chronischen Schmerzsyndrome (chronische Schmerzen in mehreren Körperregionen [„chronic widespread pain“, CWP] ohne ursächlich erklärende strukturelle Organschädigung oder biochemische Abweichungen und wird als funktionelles somatisches Syndrom klassifiziert.

Erstmalig findet das Syndrom Erwähnung in chinesischen Schriften im 12. Jahrhundert. Der englische Pathologe Gowers bezeichnet es 1904 als „fibrositis“, 1976 beschreibt es Hench als „fibromyalgia“. Dieser Begriff wird 1990 in einem Konsensus von 16 Zentren in den USA (ACR=American College of Rheumatology) und Canada als offizielle Bezeichnung angenommen (Wolfe et al., 1990).

Die Prävalenz wird je nach Studie zwischen 1-2% für die westlichen Industrienationen angegeben, geschlechtsspezifisch beträgt sie bis zu 4,9% bei Frauen und bis zu 1,6% bei Männern. Das Geschlechterverhältnis Frauen gegenüber Männern liegt im Durchschnitt bei 4-6:1 (2-21:1 je nach Studie).

Im Verlauf zeigt sich eine weitgehende Beschwerdepersistenz [*Bengtsson 1994; Felson 1986; Forseth 1999a; Hawley 1988; Kennedy 1996; Ledingham 1993*], nur ein geringer Teil erfährt eine Reduktion der Symptomatik [*Baumgartner 2002; Granges 1994; Kennedy 1996; Poyhia 2001; White 2002a*].

Wirtschaftlich betrachtet entstehen durch das Krankheitsbild hohe direkte (Inanspruchnahme medizinischer Leistungen) und indirekte Krankheitskosten (Arbeitsunfähigkeit, vorzeitige Berentung), die in ihrem Ausmaß darüberhinaus abhängig von bestehenden Komorbiditäten sind.

4.1. Diagnose

Zur Diagnose führen klinische Kriterien und der differentialdiagnostische Ausschluss anderer Beschwerdeursachen. Die Diagnoskriterien folgen auch heute noch den

Empfehlungen des American College of Rheumatology (ACR) [Wolfe *et al.* 1990], wobei auch in der aktuellen Leitlinie zur Diagnostik und Therapie des Fibromyalgie-Syndroms auf eine ungenügende Abgrenzung zum Chronic Widespread Pain (CWP) hingewiesen wird.

Die international angewandten ACR-Kriterien beinhalten multilokuläre Schmerzen von mindestens dreimonatiger Dauer im Bereich des Achsenskeletts und der rechten und linken Körperhälfte sowie ober- und unterhalb der Taille. Weiterhin wird das Vorhandensein, also die Schmerzhaftigkeit definierter Tenderpoints mit mindestens 11 von 18 möglichen Punkten gefordert.

"Tender Points" definieren sich durch umschriebene Druckschmerzempfindlichkeit an Muskel-Sehnenansätzen. Ein generelles und häufig diskutiertes Problem ist die Differenzierung der "Tenderpoints" gegenüber den "Triggerpoints". Genaugenommen sind bei letzteren die muskulären Maximalpunkte gemeint, da der hiervon abzugrenzende Begriff "Triggerpoint" nach Travell und Simons klaren Definitionskriterien unterliegt. Zur Unterscheidung der Tenderpoints sind detaillierte anatomische und muskelphysiologische Kenntnisse eine Voraussetzung.

Die Tenderpoints verlieren jedoch in der aktuellen Diskussion an Bedeutung. Sie wurden ursprünglich nicht als Diagnosekriterium sondern als Differenzierungsmerkmal von Patientengruppen innerhalb wissenschaftlicher Studien an rheumatologischen Zentren entwickelt, ihre Sensitivität betrug in diesem Kontext 88% und die Spezifität 81% gegenüber Kontrollen. Insbesondere der Erstautor Wolfe fordert aktuell eine symptomorientierte Diagnosestellung des Fibromyalgie-Syndroms mit Verzicht auf die Untersuchung der Tenderpoints.

Es ist jedoch aufgrund der einfachen Handhabung und vor allem der "Messbarkeit" und damit Objektivierbarkeit zunächst eine Beibehaltung der Tenderpoint-Dokumentation auch im klinischen Alltag zu erwarten. Eine erhöhte Druckschmerzempfindlichkeit an Tenderpoints wird als ein Hinweis auf eine herabgesetzte Schmerzschwelle gewertet. In mehreren Studien wurde eine Korrelation zwischen der Zahl der Tenderpoints und dem Ausmaß des körperlichen und psychosozialen Distress gefunden (Evidenzgrad 2b) [Croft 1994 und 1996; Hueppe 2004; Lundberg 2002; McBeth 1999, Nicassio 2000; Petzke 2003a/b; Wolfe 1997].

Darüberhinaus bestehen Assoziationen zu Allgemeinsymptomen wie Müdigkeit, Konzentrationsstörungen, Ein- und Durchschlafstörungen, vermehrte Ängstlichkeit und

Depressivität. Auf somatischer Ebene finden sich zudem häufig Funktionsstörungen des Verdauungstraktes wie das Reizdarmsyndrom, Kopfschmerzen vom Spannungstyp, Tinnitus, funktionelle Herz-/Kreislauf-Beschwerden, funktionelle Störungen der Atmung und Störungen der Thermoregulation [*Hoffmann, Junker 2009*].

Von mehreren Autoren wird eine Einordnung in die Kategorie der Somatisierungsstörungen nahegelegt [*Häuser et al. 2006a/b; Egle und van Houdenhove 2006; Jochims 2006*], da sich sowohl pathogenetisch als auch in der Manifestation zahlreiche Übereinstimmungen mit somatoformen Schmerzsyndromen aufzeigen lassen.

Die Unterscheidung eines primären von einem sekundären FMS wurde mittlerweile verlassen. Es besteht jedoch im Vergleich zur Normalbevölkerung eine höhere Prävalenz des FMS bei Patienten mit entzündlich-rheumatischen Erkrankungen wie der rheumatoiden Arthritis, dem systemischen Lupus erythematoses und dem Sjögren Syndrom [*Weir et al. 2006, Dohrenbusch et al. 1996*].

Spezifische paraklinische Parameter stehen bislang nicht zur Verfügung, die Kontrolle der in der Leitlinie empfohlenen Laborwerte dient primär der Differentialdiagnostik. Hinsichtlich der Abweichungen von Hormonspiegel im Vergleich zum Gesunden (Cortisol, ACTH u.a.) stellt sich die Studienlage uneinheitlich dar, so dass diesbezüglich keine Empfehlungen resultieren.

Es gibt Hinweise auf veränderte Zytokinprofile mit erhöhter proinflammatorischer und verminderter anti-inflammatorischer Aktivität beim Fibromyalgie-Syndrom. Die Datenlage ist jedoch kontrovers [*Wallace et al. 2001; Cimen et al. 2005*].

Es ist zu beachten, dass, je nach Erkrankungsalter, ein juveniles FMS von dem des Erwachsenen abgegrenzt wird, da es sich sowohl diagnostisch wie auch im Verlauf von der adulten Form unterscheidet [*Michels et al. 2008*].

Die Einstufung als eigene Krankheitsentität wird, nach anfänglich positiver Resonanz, zunehmend kritisch betrachtet. Problematisch ist hierbei die bereits erläuterte mangelnde Abgrenzbarkeit zu anderen Krankheitsbildern respektive Symptomkomplexen. Seitens der Patienten, aber auch der Behandelnden, ist ein

besserer Umgang mit den Beschwerden zu erwarten, da sich Patienten durch die Diagnosestellung bestätigt finden und sich damit die Symptome nicht "einbilden". Die mangelnde Akzeptanz der Symptomatik durch das Umfeld der Patienten und deren behandelnde Ärzte führt zu einer weiteren Verstärkung des Leidensdruckes, welcher bereits durch das Fehlen eindeutiger Diagnosekriterien und befriedigender Therapieoptionen getriggert wird [Egle, van Houdenhove 2006].

Die Studienlage hierzu ist uneinheitlich. Hughes [Hughes 2006] fand eine Abnahme der ärztlichen Konsultationen in den ersten zwei bis drei Jahren nach Diagnosestellung, mit anschließendem Wiederanstieg auf das Ausgangsniveau. White [White 2002b] konnte keine Veränderung feststellen. In einer kanadischen Studie von Raymond [Raymond 2000] gaben Betroffene sowohl Erleichterung als auch zunehmende Zukunftssorgen nach Stellung der Diagnose an. Aus eigenen Erfahrungen im klinischen Alltag kann dies bestätigt werden; viele Patienten arrangieren sich zudem im weiteren Verlauf eher mit ihren Beschwerden.

4.2. Pathogenese

Genetische Determinierung

Das Fibromyalgie-Syndrom zeigt eine deutliche familiäre Häufung, ohne dass bisher spezifische Genpolymorphismen nachgewiesen werden konnten [Michels et al. 2008].

In der Schmerzforschung wird jedoch von einer primär genetischen Determinierung des stressverarbeitenden Systems ausgegangen, welches wiederum Einfluss auf die Schmerzwahrnehmung und –verarbeitung hat. Pathogenetisch wird eine zentrale Verarbeitungsstörung als vordergründig für die Entwicklung eines Fibromyalgiesyndroms angesehen. Die Erhaltung einer Homöostase unter dem Einfluss biologischer (Schmerz) und psychosozialer Stressoren obliegt mehreren Regelsystemen: Hypothalamus (CRH), Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse, Sympathikus, Hippocampus, Amygdala, vordere Insula. [Egle und van Houdenhove 2006]

Trotz der uneinheitlich erscheinenden Studienlage wird mit hoher Evidenz eine assoziierte Störung im Bereich der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse (Hyporeaktivität) angenommen (vgl. Kapitel 3 und Unterkapitel), entweder infolge langanhaltender Stressorwirkung oder genetisch bedingt. [McCain and Tilbe 1989; Crofford et al. 2002 u. 2004, Riedel et al. 2002, McBeth et al. 2005, Strittmatter et al.

2005] Allerdings sind weder das Ursache-Wirkungs-Verhältnis noch die Spezifität der Befunde geklärt.

Äussere Einflüsse, spezifische Anamnese

Durch externe Faktoren, wie hohe psychosoziale Belastungen im Kindesalter (Überforderung, Traumatisierung in Form von Misshandlung), sind eine toxische Schädigung infolge hoher Glucocorticoid-Spiegel und Störungen der psychologischen Entwicklung möglich. Längerfristig resultiert hieraus das häufigere Auftreten belastender Lebenssituationen bei gleichzeitig neurobiologisch eingeschränkter Fähigkeit zur Stressverarbeitung.

Fibromyalgie-Patienten zeigen im Vergleich zu Gesunden biographisch mehr stressbezogene Belastungssituationen [Ahles et al. 1984; Offenbächer und Sigl 2000; Raphael et al. 2004a/b/c], aber auch eine Neigung zur Selbstüberforderung. Vor allem in amerikanischen Studien wurde eine Häufung früher Stresserfahrungen, d.h. bereits in der Kindheit, dokumentiert, der Schwerpunkt lag hier auf körperlicher Misshandlung und sexuellem Missbrauch. Auf der Basis derartiger Erfahrungen kommt es in der weiteren Entwicklung zu einer Verknüpfung von Schmerz und Stress, welche in hippocampalen Strukturen gespeichert wird. Durch Situationen mit einem ähnlichen emotionalen Bezug (Auslieferungssituation) ist eine Reaktivierung der Schmerzerfahrung *ohne* erneuten peripheren Reiz möglich. [Egle und van Houdenhove 2006]

Hinsichtlich der Aufrechterhaltung der Fehlregulation kann eine operante Konditionierung angenommen werden [Jochim et al. 2006; vgl. Abschnitt "Chronifizierung aus lern- und verhaltenspsychologischer Sicht" in Kapitel 3].

Alternativ hierzu werden Reifungsstörungen des schmerzverarbeitenden Systems, insbesondere Funktionsstörungen der descendierenden Hemmung durch ein chronisch überaktiviertes Stressverarbeitungssystem diskutiert. Dabei kommt es zu einer Absenkung der Schmerzschwelle für Druck auch außerhalb der Tenderpoints [Caldarella et al. 2006].

Bei FMS-Patienten wurden darüberhinaus reduzierte Schmerzschwellen auch für andere Reize wie Hitze, Kälte und elektrische Ströme gefunden [Dohrenbusch 2001]. Hinweise auf die vermutete Störung der zentralen Schmerzverarbeitung ergeben sich ebenfalls aus mehreren Studien [Staud et al. 2001 und 2003; Vierck et al. 2001; Banic et al. 2004].

Rolle des Serotonins

Betrachtet man die Neuroanatomie und –physiologie zentraler Regelsysteme näher, zeigen sich die serotoninerger Neuronensystemen von besonderer Bedeutung. Serotonin, 5-Hydroxytryptamin (5HT), greift über mehrere Rezeptortypen in verschiedene Regelkreise ein. Es wird aus 5-Hydroxytryptophan synthetisiert und nach Ausschüttung in den synaptischen Spalt über ein spezifisches Transportprotein wiederaufgenommen (Reuptake), in Vesikeln gespeichert oder über die neuroplasmatische Monoaminoxidase (MAO-A und -B) abgebaut. Erwähnt seien die Interaktionen zwischen noradrenergen und serotoninerger Neuronensystemen, woraus gegenseitige Beeinflussungen der jeweiligen Transmitterkonzentrationen resultieren können.

Die zentralen Serotonin-Neurone sind an der Regulation von Stimmung, Schlaf-Wach-Rhythmus, Blutdruck, Körpertemperatur, endokriner Funktionen und auch der Schmerzwahrnehmung beteiligt.

Ein Großteil serotoninergener Neurone liegt in den Raphekernen des Hirnstamms (Mesencephalon, Pons, Medulla oblongata), deren Afferenzen in weite Teile des ZNS projizieren, u.a. auch in das limbische System (Hippocampus, Amygdala). Wie bereits erwähnt (siehe "Genetische Determinierung"), ist das limbische System ein wichtiger Teil in der Verarbeitung von äußeren Einflüssen und mit seinen Strukturen auch an der Modulation von Verhalten und Affekten beteiligt.

Die Raphekerne entsenden auch absteigende Fasern zu spinalen Interneuronen des Hinterhorns. Der Transmitter ist überwiegend Serotonin, durch welches eine Aktivierung der Interneurone vermittelt wird. Die aktivierten Interneurone hemmen ihrerseits über Endorphine die synaptische Übertragung proprio- und exterozeptiver Schmerzafferenzen vom ersten auf das zweite Neuron und damit die Weiterleitung zum Thalamus. D.h., die descendierende Hemmung der Schmerzwahrnehmung ist überwiegend Serotonin-vermittelt, abgesehen von der morphinanalogen Wirkung der Endorphine. Das erklärt die schmerzreduzierenden Effekte von Stoffen, welche die Serotoninwirkung im ZNS verstärken. [Trepel 1995; Boomersshine, Crofford 2009; Sora et al. 2009]

Pharmakologisch ist eine Erhöhung der Serotoninkonzentration im synaptischen Spalt durch Reuptake-Inhibitoren am membranständigen Transportprotein bzw. im Axon über

die Hemmung der MAO-A möglich [Osman, Osman 2008]. Darüberhinaus können agonistische und antagonistische Wirkungen über 5HT-Rezeptoren vermittelt werden [Forth, Henschler 1996; Goillard, Vincent 2002].

Auf der Basis der "Monoaminmangel-Hypothese der Depression", d.h. einer defizitären noradrenergen und serotonergen Neurotransmission, entwickelte man in der Vergangenheit zahlreiche Antidepressiva mit o.g. Wirkprinzipien. Der Nebeneffekt der Schmerzreduktion gewinnt jedoch erst heutzutage zunehmend an Bedeutung [Boomershine, Crofford 2009]. Die aktuellen Empfehlungen zur medikamentösen Therapie des FMS bestätigen dies (s. Kapitel 2.4. Therapie, Medikamentöse Therapie). Über den in den medialen und intralaminären Thalamuskernen besonders zahlreich lokalisierten 5HT₇-Rezeptor kann beispielsweise die Erregbarkeit der Neuronen im Sinne einer Steigerung moduliert werden, so dass er auch wegen seiner zentralen Lage ein möglicher Ansatzpunkt für eine spezifische Schmerztherapie wäre [Goillard, Vincent 2002].

Von Bedeutung bezüglich FMS-assoziiierter Symptome könnten insbesondere der 5HT_{1A}-Rezeptor und der 5HT₃-Rezeptor sein. Über den 5HT_{1A}-Rezeptor, u.a. in den Raphekernen, ist eine Anxiolyse vermittelbar. Der 5HT₃-Rezeptor ist nicht nur im Gastrointestinaltrakt lokalisiert, wo er über Afferenzen des N. vagus in die Area postrema für die Auslösung des Brechreflexes verantwortlich sein kann, sondern auch im Ncl. accumbens, welcher wiederum über die Ausschüttung von Cholecystokin (CCK) Einfluss auf die Kontrolle emotionalen Verhaltens hat. [Forth 1996; Trepel 1995] Bezüglich der zuvor erwähnten genetischen Determinierung bzw. Prädisposition wird eine Potenzierung der Stressvulnerabilität durch einen Genpolymorphismus im Serotonin-Transporter-Gen vermutet. [Egle, van Houdenhove 2006]

Dysfunktion des vegetativen Nervensystems

Den vorgenannten Hypothesen und Befunden entsprechend ließen sich in weiteren Studien eine verminderte Aktivität des sympathischen Nervensystems unter Belastung einschließlich der Blutdruckregulation und Herzfrequenzvarianz bei Patienten mit FMS nachweisen [Vaeroy et al. 1989; Elam et al. 1992; van Denderen et al. 1992; Bou-Holaigah et al. 1997; Martinez-Lavin et al. 1997; Kelemen et al. 1998; Martinez-Lavin et al. 1998; Cohen et al. 2000; Raj et al. 2000; Cohen et al. 2001a/b; Glass et al. 2004; Furlan et al. 2005]. Yunus et al. fanden jedoch keine Unterschiede in der Ausschüttung von Katecholaminen im Vergleich zu Kontrollen [Yunus et al. 1992a].

Zusammenfassend gibt es sowohl Hinweise auf ein hypoaktives, als auch auf ein hyperaktives autonomes Nervensystem bei Patienten mit FMS im Vergleich zu Kontrollen, wobei für beide Formen der Stressreaktion eine Beeinträchtigung der Stressverarbeitung angenommen wird und diese mit der Schmerzwahrnehmung korreliert [Maixner 2004; Thieme, Turk 2006].

Funktionsstörung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse

Die Dysfunktion neuroendokriner Systeme konnte zwar in verschiedenen Studien mehrfach bestätigt werden (vgl. Kapitel 2), zeigt jedoch in ihrer Ausprägung ein uneinheitliches Bild. Im Zusammenhang mit chronischen Schmerz- und Stresssituationen und speziell der Fibromyalgie wurden sowohl ein Hypercortisolismus [Strittmatter et al. 2005] als auch unveränderte [Strittmatter 2005 mit Verweis auf Klermann et al. 2001; Lange et al. 2005] oder erniedrigte Plasmaspiegel von Cortisol beschrieben [Strittmatter 2005 mit Verweis auf Griep et al. 1998]. Im Gegensatz zu akuten Schmerzformen, scheint im Rahmen von chronischen Schmerzsyndromen eine schmerzunabhängige anhaltende Aktivierung der hypophysen-hypophysär-adrenalen Achse vorzuliegen [Strittmatter 2005]. Da ähnliche Dysfunktionen auch bei psychischen Pathologien zu finden sind, welche wiederum eine häufige Koinzidenz beim Fibromyalgie-Syndrom aufweisen (v.a. depressive Störungen), ist die pathogenetische Zuordnung bzw. Abgrenzung der registrierten Abweichungen erschwert [Strittmatter 2005 mit Verweis auf McBeth, Silman 2001 und Schlienger 2001].

Immunologische Aspekte

Inwieweit das als nicht entzündliche Erkrankung eingestufte Fibromyalgie-Syndrom mit veränderten Serumspiegeln pro- und anti-inflammatorischer Mediatoren einhergeht, war bereits mehrfacher Forschungsgegenstand. Die Studienergebnisse zeigen sich jedoch zumindest partiell divergent.

Die Arbeitsgruppe um Wallace fanden bei Fibromyalgie-Patienten erhöhte Spiegel von IL-1Ra und IL-8 im Serum sowie von IL-6 in stimulierten und unstimulierten Monozyten im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden. Die Freisetzung aus den Monocyten war über Substanz P induzierbar. Keine Unterschiede im Vgl. zur Kontrolle wurden u.a. für IL-10, INF γ und TNF α beobachtet. Angesichts der Bedeutung von IL-8 für sympathischen Schmerz und von IL-6 für die Entwicklung von Hyperalgesie, Fatigue-

Symptomatik und Depression wurde den genannten Zytokinen eine pathogenetisch bedeutende Rolle für das FMS zugesprochen [Wallace et al. 2001].

In einer weiteren Untersuchung von 81 Fibromyalgie-Patienten fanden Gur et al. 2002 ebenfalls eine Erhöhung von IL-8 im Serum, daneben auch von IL-2r, wohingegen IL-1 und IL-6 zumindest keine statistisch signifikante Erhöhung zeigten. In Assoziation wurden bei den FM-Patienten erhöhte Scores in der Hamilton Depression Rating Scale dokumentiert. Dem entsprechen Veröffentlichungen von van West und Maes, wonach bei Patienten mit FMS die Inaktivierung algetischer und Depressions-relevanter Peptide infolge einer reduzierten Aktivität der Prolyl-Endopeptidase vermindert ist [van West, Maes 2001]. Zusätzlich stellten sie reduzierte Serumspiegel kurzkettiger Aminosäuren fest, woraus ein kataboler Muskelstoffwechsel geschlussfolgert werden kann.

Kashipaz et al. hingegen postulierten 2003, dass eine Dysregulation von Cytokinen keinen dominanten Faktor in der Entwicklung einer Fibromyalgie darstellt [in Cimen et al. 2005].

Cimen et al. konnten bei 25 FM-Patienten vs. 23 gesunden Kontrollprobanden eine Erhöhung der IL-10-Spiegel sowie eine Verminderung von VCAM-1 (vasc cell adhesion molecule, ein Oberflächen-Glycoprotein diverser Zellen) im Serum zeigen [Cimen et al. 2005]. Für VCAM-1 konnte in anderen Untersuchungen eine Erhöhung i.R. chronisch-entzündlicher Erkrankungen gezeigt werden; es gilt als Marker für die Aktivität von Autoimmunerkrankungen [Cimen et al. 2005 mit Verweis auf Seth 1991 und Carson 1993]. In der Interpretation wurde die gefundene IL-10-Erhöhung als regulierende Reaktion auf den chronischen und generalisierten Schmerz beim FMS gewertet, in deren Folge es wiederum, aufgrund der anti-inflammatorischen Grundfunktion von IL-10, zur Verminderung von VCAM-1 kommen würde.

Chronifizierung bei Fibromyalgie

Die Mechanismen einer Chronifizierung muskulärer Schmerzen wurden bereits auf neurophysiologischer und lernpsychologischer Ebene erläutert, den zentralnervösen Verarbeitungsprozessen eine besondere Bedeutung zukommt. Eine Störung der Bahnen der descendierenden Hemmung scheint insbesondere für die Entwicklung chronischer Muskelschmerzen eine wichtige Rolle zu spielen [Mense 2008].

Für die Fibromyalgie-typische Generalisation bestehender Schmerzen werden, neben einer insuffizienten descendierenden Hemmung, ebenfalls die Mechanismen der Sensibilisierung mit Entwicklung einer primären und sekundären Hyperalgesie

verantwortlich gemacht [Vierck, 2006]. Bei Patienten mit FMS konnte auch in Bereich der Haut und Subkutis eine Absenkung der Schmerzschwelle dokumentiert werden [Caldarella et al. 2006].

Aufgrund der erwähnten multiplen Verschaltungen zum limbischen System werden auch bei chronischen Myalgien psychosoziale Einflüsse nachvollziehbar. Bereits 1990 postulierten Flor, Birbaumer und Turk ein Diathese-Stress-Modell für die Entstehung chronischer muskulärer Schmerzen unter klassischer Konditionierung: Bei vorhandener Disposition zur Hyperreagibilität im muskulären System (Diathese) folgt auf persönlich bedeutsame Reize (konditionierte Reize, Stress) eine muskuläre Tonuserhöhung im Bereich der Schmerzlokalisierung [Schockenhoff 2002]. Dem entsprechen sowohl Daten von Elert et al. [2000], wonach bei Fibromyalgie-Patienten eine verminderte Fähigkeit zur Entspannung der posturalen Muskulatur besteht, als auch Ergebnisse aus oberflächenmyographischen Untersuchungen von Anders et al. [2001], die ebenfalls einen erhöhten Ruhetonus und eine fehlende selektive Rekrutierbarkeit der Fasersysteme ergaben.

4.3. Therapie

Eine spezifische Therapie oder ein Standardkonzept zur Behandlung des Fibromyalgie-Syndroms existieren nach wie vor nicht.

Mit hoher Evidenz werden in der S3-Leitlinie 2008 multimodale Therapiekonzepte als geeignet empfohlen, welche u.a. patientenzentrierte Kommunikation, medizinische Trainingstherapie und Psychotherapie beinhalten.

Basistherapie

Patienten mit relevanten Beeinträchtigungen von Alltagsfunktionen bei Diagnosestellung werden, im Rahmen eines mehrere Therapieoptionen umfassenden Behandlungskonzeptes, folgende Behandlungen empfohlen:

- Patientenschulungsprogramme, kognitiv-verhaltenstherapeutische und operante Schmerztherapie
- individuell angepasstes aerobes Ausdauertraining
- Amitriptylin
- Diagnostik und Behandlung komorbider körperlicher Erkrankungen und seelischer Störungen

Dabei sollte eine kontinuierliche Überprüfung der Verträglichkeit und Wirksamkeit der eingeleiteten Therapien erfolgen. Ein erneutes Assessment (Überprüfung der Diagnose FMS sowie Vorliegen weiterer somatischer und psychischer Komorbiditäten) ist im Falle einer unzureichenden Wirksamkeit der Behandlung anzuraten. (Vgl. Leitlinie FMS 2008, Evidenzgrad 5, Empfehlungsgrad offen, starker Konsens).

Angesichts der geringen bis mäßigen Effektstärken der aktuell verfügbaren Therapieoptionen sowie der derzeitigen Datenlage zum Langzeitverlauf des FMS mit weitgehender Beschwerdepersistenz, aber möglicher Adaptation an beschwerdeassoziierte Beeinträchtigungen im Verlauf, sind folgende Therapieziele beim FMS anzustreben:

- Verbesserung bzw. Erhalt der Funktionsfähigkeit im Alltag,
- Adaptation an Beschwerden im Alltag (Aktivitätsmanagement)
- Beschwerdereduktion.

Im Rahmen der Langzeitbetreuung von Patienten mit anhaltenden relevanten Beeinträchtigungen im ADL-Bereich wird empfohlen, sechs Monate nach Ende einer (teil-)stationären multimodalen Therapie die Behandlungsoptionen zu überprüfen und gegebenenfalls eine Anpassung der Therapie vorzunehmen. Hierbei sollten nach den Prinzipien der psychosomatischen Grundversorgung die Selbstverantwortung und Eigenaktivität der Betroffenen gefördert und ein individualisiertes Behandlungsprogramm gemeinsam mit den Patienten erstellt werden.

Medikamentöse Therapie

Die Erfolge einer medikamentösen Therapie sind oft nur mäßig und inkonstant.

Die häufig von Patienten bevorzugten NSAID werden angesichts schlechter Evidenzlage in der Therapie der Fibromyalgie nicht empfohlen, sofern keine entzündlichen Prozesse begleitend vorliegen [Wolfe et al. 2001]. Der Nachweis von proinflammatorischen Zytokinen ausschließlich in der Haut von Fibromyalgie-Patienten im Vergleich zu Kontrollen [Salemi et al. 2003] würde jedoch die partielle Effizienz der NSAID erklärbar machen. Betrachtet man zusätzlich die entzündlichen Prozesse bei chronischen Schmerzsyndromen mit Induktion der Cyclooxygenase 2 (COX-2), wäre insbesondere die Gabe von selektiver COX-2-Hemmer überlegenswert [Marchand et al. 2005].

Analog zu den beschriebenen Funktionen des serotoninergeren Neuronensystems und dessen Beeinflussbarkeit, kommen in der Behandlung des Fibromyalgie-Syndroms in vermehrtem Umfang Substanzen mit Serotonin-assoziiierter Wirkung zum Einsatz. Hierzu gehören die tri- und tetrazyklischen Antidepressiva und ihre Verwandten, die Serotonin-reuptake-Inhibitoren (SSRI) wie auch die MAO-Hemmer. Die Studienlage ist jedoch noch unzureichend oder kontrovers, so dass derzeit nur bedingt Empfehlungen gegeben werden können [Boomershine, Crofford 2009].

In Studien konnte ein effektiver Einsatz von Tramadol zur Analgesie bei Patienten mit FMS sowohl als Monotherapie als auch in Kombination mit Paracetamol nachgewiesen werden [Carville et al. 2008, Bennett et al. 2005]. Hintergrund der Tramadol-Wirkung ist die Kombination eines μ -Opioid-Antagonisten mit den Aktivitäten eines SNRI (serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor) [Carville et al. 2008].

Für SNRI (Duloxetine, Milnacipran, Venlafexine), welche in der Analgesie aber v.a. auch bei schwerer Depression und Fatigue-Symptomatik sowie kognitiver Dysfunktion bei Fibromyalgie-Patienten Einsatz finden [Stahl et al. 2005; Boomershine, Crofford 2009], zeichnet sich eine zunehmende Bedeutung in der Therapie der Fibromyalgie-Syndroms ab. Allerdings wird ein engmaschiges Monitoring empfohlen.

Auch die Substanz Pregabalin (Lyrica®) gewinnt an Bedeutung beim FMS. Eine diesbezügliche Zulassung ist beantragt. Die Wirkung basiert auf der selektiven Blockierung von $\alpha_2\delta$ -Calcium-Kanälen, wodurch die Freisetzung excitatorischer Neurotransmitter limitiert wird [Boomershine, Crofford 2009]. Pregabalin wird sowohl zur Therapie der häufig bestehenden Schlafstörungen [Hindmarch. et al. 2005] als auch zur Schmerztherapie empfohlen. Zur Letzteren ist auch Gabapentin als verwandte Substanz geeignet [Arnold et al. 2007].

Das trizyklische Antidepressivum Amitriptylin hat auch weiterhin eine wichtige Rolle in der FMS-Therapie, sowohl bei ausgeprägten depressiven Symptomen, z.B. in Kombination mit einem SNRI [Boomershine, Crofford 2009], als auch zur Schmerzmodulation bei nur geringen Nebenwirkungen [Goldenberg et al. 1996]. Die psychomotorisch dämpfende Wirkung wird primär über den Histamin-Rezeptor H1 erzielt. Bei Intoleranz gegenüber einem klassischen SNRI erscheint der Einsatz von Mirtazapin (15-30 mg zur Nacht) geeignet zur Behandlung von Schlafstörungen, Fatigue-Symptomatik, Depression und Schmerzen im Rahmen eines Fibromyalgie-

Syndroms. Mirtazapin verstärkt die serotoninerge und noradrenerge Transmission im ZNS [Boomershine, Crofford 2009]

Der 5HT₃-Rezeptor-Antagonist Tropisetron (Navoban®) wurde ebenfalls in mehreren Studien auf seine Wirksamkeit hin überprüft, wobei hinsichtlich der Schmerzreduktion divergierende Ansprechraten von 22-42% dokumentiert wurden. [Färber 2001; Hrycaj 1996; Späth 2004; Caruso et al. 1990, Puttini und Caruso 1992]

Der Einsatz 5HT-Rezeptor-wirksamer Substanzen könnte auch für Patienten mit visceralen Schmerzen und gastrointestinalen Motilitätsstörungen eine therapeutische Option sein [Tebbe und Arnold 2004].

Trotz serotoninerger Effekte wird eine Therapie mit dem selektiven MAO-A-Hemmer Moclobemid mangels Wirkungsnachweis nicht empfohlen.

Die Gabe von Corticosteroiden wird mit hoher Evidenz ebenfalls *nicht* empfohlen [Hoffmann und Junker 2009 mit Verweis auf Leitlinien zum FMS].

Boomershine et al. modifizierten VAS-Skalen (mVASFIQ) auf der Basis des Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ). Die 5 VAS-Skalen des mVASFIQ sollen für den klinischen Alltag eine schnelle Identifikation von Fibromyalgie-Patienten mit anschließendem Assessment der Symptomatik, aber auch eine Erleichterung der Verlaufskontrollen bieten. Entsprechend den vorrangigen Symptomen ist der mVASFIQ in Kombination mit einem Algorithmus eine Entscheidungshilfe für die pharmakologischen Therapieoptionen. [Boomershine et al. 2008]

Invasive Schmerztherapie

Wenn man von einer überwiegend zentral lokalisierten Störung ausgeht, sind grundsätzlich primär peripher orientierte Interventionen in der Schmerztherapie, wie Infiltrationsbehandlungen, wegen des hohen Risikos einer forcierten Chronifizierung zu vermeiden, ebenso auch die Fixierung auf eine periphere Schmerzursache (z.B. rheumatologisch) durch ärztliche Bestätigung.

Diese Ansicht spiegelt sich auch in den Empfehlungen der aktuellen Leitlinie wider:

"Die Effekte epiduraler und sympathischer Blockaden wurden in Studien zur Pathophysiologie untersucht. Mittel- und langfristige positive Effekte von epiduralen und sympathischen Blockaden sind nicht gesichert. Epidurale und sympathische Blockaden werden nicht empfohlen. Evidenzgrad 4, Empfehlungsgrad offen, starker Konsens"

Psychotherapie

Angesichts der häufigen psychischen Komorbiditäten und der diskutierten Zuordnung des FMS zu den Somatisierungsstörungen, erscheint der Einsatz psychotherapeutischer Methoden als ein wichtiges Element in der komplexen Therapie des Fibromyalgie-Syndroms.

Dabei konnte für die kognitive Verhaltenstherapie eine eindeutige Wirksamkeit und Überlegenheit gegenüber Aufmerksamkeits-Placebo und medizinischer Routinebehandlung nachgewiesen werden. Aus der erzielten Verbesserung von körperlicher Funktionsfähigkeit, Bewältigungsstrategien und schmerzassoziierten Verhaltensweisen bei guter Kosteneffizienz resultierte in den vorliegenden Leitlinien die Durchführungsempfehlung mit einem Evidenzgrad 1a.

Physikalische Therapie unter besonderer Berücksichtigung des Schmerzempfindens und der Thermotherapie mit Infrarot A-Strahlung

Die Wahrnehmung von Schmerz ist – wie bereits im Kapitel 3 näher ausgeführt - eine subjektive Empfindung und unterliegt verschiedenen Einflussfaktoren. Hierzu gehören die circadiane Rhythmik, die genetische Disposition, das Geschlecht, eine familiäre Prägung bzw. Erziehung und andere soziokulturelle Faktoren, aber auch kurzfristig variable Faktoren wie die Stimmung bzw. psychische Belastungen. Insbesondere bei Patienten mit chronischen Schmerzen findet sich eine größere intra-individuelle Variabilität der Druckschmerzschwelle [*Ohrbach 1989*].

Die Verstärkung einer veränderten Wahrnehmung ist unter dem Einfluss von negativen Stressoren, Angst und einer vorhandenen Depression möglich [*Price 2000; Price et al. 2002; Bradley und Kendree-Smith 2002*].

Die Quantifizierung von Schmerz mittels der visuellen Analogskala (VAS) ist ein Versuch, ebendiese subjektive Empfindung objektivierbar zu machen. Es ist also verständlich, dass dieses Instrument zur Verlaufsbeschreibung eines Individuums, nicht jedoch zum Vergleich verschiedener Individuen geeignet ist.

Im Falle unserer Patienten mit einem Fibromyalgie-Syndrom wurde mit der VAS der momentan empfundene Ganzkörperschmerz abgefragt. Die Differenzierung des eher diffusen Schmerzes vom lokalen Druckschmerz wird notwendig, da es sich um verschiedene Schmerzqualitäten handelt [*Schleenbecker und Schmidt 1998*].

Die Ursachen der "Fibromyalgie" sind – sofern bekannt - vielfältig und in erster Linie in einer zentralen Störung der Schmerzwahrnehmung und –verarbeitung zu suchen (s. 4.2. Pathogenese). In der Normalbevölkerung hingegen generiert sich der größte Teil der dem Bewegungsapparat zugeordneten Beschwerden aus der Peripherie, vornehmlich aus der Muskulatur.

Über das Zusammenspiel bzw. die Wechselwirkung von Psyche und Soma wird z.B. die Beeinflussung des Muskeltonus und der Körperhaltung durch die psychische Grund"haltung"/Stimmung nachvollziehbar. Aus empfundenem Schmerz können muskuläre Verspannungen resultieren, umgekehrt werden Verspannungen Ursache von Schmerzen.

Dieser allgemein bekannte "Circulus vitiosus" aus muskulärer (und im weiteren Sinne auch psychischer) Verspannung und Schmerz unterhält sich naturgemäß selbst, ohne dass in jedem Fall eine Klärung des Auslösers möglich ist. (Experimentell ließen sich bisher nur Tonussenkungen im nozizeptiv gereizten Muskel nachweisen, dafür war aber eine reflektorische Tonussteigerung in anderen Muskeln messbar –vgl. Kapitel 3, Unterkapitel "Muskulärer Schmerz und Fibromyalgie".)

Derartige periphere Schmerzursachen sind auch für Patienten mit einem Fibromyalgie-Syndrom plausibel. In der Pilotstudie von Piso [*Piso et al. 2001*] wird auf den Nachweis peripherer myogener Schmerzursachen mittels elektromyographischen Untersuchungen verwiesen. Dabei wurde bei Patienten mit FMS eine unvollständige Muskelrelaxation mit konsekutiv erhöhter Ermüdbarkeit und verstärkten nozizeptiven Afferenzen dokumentiert [*Bennett 1996*].

Es liegt also nahe, über die Muskulatur Einfluss auf das Krankheitsgeschehen zu nehmen.

Wie im Folgenden beschrieben wird, ergibt sich mit der Wärmetherapie eine gute Möglichkeit zur direkten und indirekten (reflektorischen) Stimulation, unter Umgehung des Problems der erhöhten Druckdolenz, wie es bei einer Massagetherapie auftreten kann.

Durch den Wärmeeintrag kommt es reflektorisch zu einer Erhöhung der Perfusion in verschiedenen Schichten, woraus eine Stoffwechselaktivierung mit Verbesserung der Trophik und der Abstrom von proinflammatorischen und proalgetischen Metaboliten bzw. Mediatoren resultiert. Diese Effekte münden in einer Detonisierung der

Muskulatur, einer verbesserten bindegewebigen Dehnbarkeit und Verschieblichkeit und einer Reduktion der empfundenen Schmerzen. Auch die häufig assoziierte psychische Entspannung unter Wärmeeinwirkung bedingt schließlich eine Verbesserung der muskulären Situation mit einer Schmerzlinderung [*Fialka-Moser 2005*]. Darüberhinaus kann eine psychovegetative Stabilisierung erreicht werden [*Piso et al. 2001* mit Verweis auf Arbeiten von Engel und Gehrke].

Der Einfluss der Psyche auf die körperlichen Beschwerden ist besonders im Rahmen physiotherapeutischer Anwendungen als hoch einzustufen. Gründe hierfür sind der oft intensive Kontakt mit dem Therapeuten in Form physischer wie emotionaler Zuwendung. Dieser "psychotrope Begleiteffekt" wurde in der Literatur bereits beschrieben [*Piso et al. 2001, Weiss 2004 u. 2007*] und ist auch für die vorliegende Untersuchung zu diskutieren.

Im Verlauf der Behandlungsserie baut sich in der Regel ein Vertrauensverhältnis zwischen den Beteiligten auf. Der Patient nutzt aufgrund der langen Kontaktzeit von ca. 1,5 bis 2 Stunden pro Therapieeinheit die Möglichkeit zur ausführlichen Kommunikation über den Krankheitsverlauf und die assoziierten Probleme im beruflichen und privaten Alltag. Über das "sich Mitteilen" erfährt der Patient eine emotionale Erleichterung und ermöglicht sich ein strukturiertes Aufarbeiten, eine Analyse seiner persönlichen Lebenssituation.

Wir können also als relevanten Nebeneffekt der vollzogenen Behandlung eine Veränderung der psychischen Situation mit Reduktion der empfundenen Belastung feststellen, welche aus der Zuwendung des Therapeuten gegenüber dem Patienten ableitbar ist. Dies kann als Placeboeffekt interpretiert werden. Als Hauptmechanismen für Placeboeffekte, welche größtenteils über das endogene Opiatsystem vermittelt werden, gelten die Konditionierung und die Erwartung einer erfolgreichen Therapie [*Weiss 2004*].

Die genannten Effekte gelten aus o.g. Gründen in erster Linie für die serielle Anwendung und sind aber auch als Einfluss auf die Wirkung der Einzelbehandlungen im Verlauf zu beachten.

Umgekehrt kann eine ausgeprägte emotionale Stressreaktion die Behandlungsergebnisse negativ beeinflussen. Auslöser können die bereits erwähnte Hitzebelastung der Haut (s. Kapitel 4, wassergefilterte Infrarot A-Strahlung), aber auch die notwendige Immobilisation während der Behandlung sein. Auch wenn das

verwendete Gerät diesbezüglich einen gewissen Komfort ermöglicht, so sieht sich der Patient jedoch genötigt, durchschnittlich 50 Minuten in Rückenlage zu verharren. Bereits Heckel beschrieb 1990 diesen nicht zu unterschätzenden Einfluss auf den Therapieeffekt.

Physiotherapeutische Ansätze

Begleitend zu den zuvor genannten Therapieoptionen werden zur Behandlung des Fibromyalgie-Syndroms, z.T. vorrangig, Methoden der physikalischen Therapie angewandt, hierbei sind jedoch passive Maßnahmen wie Wärmetherapie und Massagetherapie nur zeitlich begrenzt zu empfehlen. In der Praxis allerdings haben gerade Patienten mit einem Fibromyalgie-Syndrom oft vordergründig den Wunsch nach derartigen physiotherapeutischen Anwendungen, um eine Medikamenteneinnahme mit ihren Nebenwirkungen zu vermeiden. Der immer noch gebräuchliche Einsatz einer Elektrotherapie in Form von Stangerbädern wird mittlerweile in Frage gestellt. Piso beschreibt bereits in seiner Arbeit 2001 eine deutliche Intoleranz von Patienten mit FMS gegenüber dieser Anwendung [*Piso et al. 2001*].

Grundsätzlich gilt es, alle Patienten mit Schmerzsyndromen zur Aktivität zu motivieren, da längerfristige Inaktivität eine weitere Chronifizierung fördert [*v. Heymann et al. 2005*]. Bei aktiven Konzepten ist die vergleichsweise eingeschränkte Leistungsfähigkeit von Fibromyalgie-Patienten zu berücksichtigen [*Clark 1994; Nørregaard et al. 1994, 1997*]. Den Therapieansätzen liegt in erster Linie das "Reiz-Reaktions-Prinzip" zugrunde. Demnach werden durch äußere Reize, deren Intensität über dem "Gewohnten" liegt, Reaktionen des Organismus provoziert, welche nach initialer Gegenregulation in längerfristig wirksame adaptive Prozesse münden. Voraussetzung ist hierbei eine serielle Reizapplikation.

Funktionelle Adaptationsprozesse betreffen vegetativ gesteuerte Funktionen und streben eine adaptive Normalisierung an. Sie werden durch Hormone der Nebennierenrinde vermittelt und sind durch eine phasisch-periodische Reaktionsstruktur gekennzeichnet. Das Ausmaß der Reaktionen und folgenden Anpassungsvorgänge ist von dem individuellen vegetativen Regulationsvermögen abhängig. Es ist daher auf die Stärke der adaptogenen Reize zu achten, um eine Überdosierung und resultierende negative Folgen zu vermeiden. Möglicherweise auftretende Mitreaktionen nicht direkt stimulierter Funktionssysteme (Immunsystem,

Intestinum), sogenannte Kreuzadaptationen, sind häufig sogar wünschenswert. [Gutenbrunner 2007; Cordes 1990]

Unter Berücksichtigung der pathogenetischen Komponenten des FMS, erscheinen also, angesichts des großen vegetativen Einflusses auf die Symptomatik, funktionelle Adaptationsprozesse in der Therapie des Fibromyalgie-Syndroms sinnvoll. Auch die häufig empfohlene Trainingstherapie zur physischen Konditionierung mit Verbesserung der muskulären Leistungsfähigkeit beinhaltet solche Prozesse. Die positiven Einflüsse von Bewegung auf die Psyche, v.a. anxiolytische und antidepressive Effekte, sind mittlerweile hinreichend bekannt und über Neurotransmitterwirkungen erklärt.

In einer Übersichtsarbeit stellte König 2008 die modulierende Wirkung von körperlicher Aktivität auf proinflammatorische Prozesse dar. In Untersuchungen auf zellulärer Ebene konnte gezeigt werden, dass es nach intensiver und langanhaltender muskulärer Belastung zu lokalen wie auch systemischen Entzündungsreaktionen kommt. Hierbei spielt die Freisetzung proinflammatorischer Interleukine (in diesem Zusammenhang von einigen Autoren als Myokine bezeichnet), insbesondere von IL-6 und TNF α eine wichtige Rolle. Die Ausprägung ist abhängig von genetisch prädisponierten Faktoren (Reaktionsfähigkeiten des zellulären und humoralen Immunsystems, überwiegender Muskelfasertyp u.a.), der involvierten Muskelmasse sowie Dauer und Intensität der Belastung [Pedersen, Fischer 2007]. Die Freisetzung von IL-6 hat zum einen eine durchaus sinnvolle Stressreaktion mit konsekutiver Bereitstellung von Energieträgern, andererseits aber auch eine typische hepatische Akute-Phase-Reaktion mit Sekretion von CRP, Fibrinogen oder Amyloid-A zur Folge. Diese Konstellation steht offensichtlich im Verdacht, das Risiko für Koronarereignisse zu erhöhen. Betrachtet man jedoch das Zytokinprofil unter längerfristiger sportlicher Aktivität, ist eine Reduktion der initial erhöhten Spiegel zu verzeichnen. Die Absenkung liegt dabei deutlich unter den Werten inaktiver Vergleichspersonen [König 2008].

In der Schlussfolgerung erscheint also ein längerfristiges Training nicht nur für die Behandlung von Patienten mit kardiovaskulären Risiken geeignet, sondern auch für Patienten mit einem pathologisch veränderten Zytokinmilieu infolge entzündlich-rheumatischer oder Schmerzkrankungen.

Angesichts der Forschungsergebnisse zur Reizleitung an Nozizeptoren ist auch die Eignung der Manualtherapie zur Behandlung von Schmerzsyndromen wissenschaftlich belegbar. So ist beispielsweise am schmerzhaften Gelenk mittels einer repetitiven Reizung mit einer Frequenz von <1 Hz (unterschwelliger mechanischer Reiz in Äquivalenz zur bewiesenen Wirkung elektrischer Reize) eine long term depression (LTD), also längerfristige Hemmung des WDR-Neurons (wide range neuron) im Hinterhorn erzielt werden. Für hochfrequente Reizungen wurde ein gegenteiliger Effekt belegt (long term potentiation, LTP) [Sandkühler in v. Heymann, Böhni, Locher 2005]. Eine Empfehlung für die Behandlung der Fibromyalgie kann jedoch angesichts der generalisierten oder zumindest polytopen Schmerzausdehnung nicht uneingeschränkt erfolgen.

Auch wenn passive Anwendungen wie Wärme- oder Kälteapplikationen nur in begrenztem Umfang empfohlen werden [Leitlinie FMS 2008], so verfügt man doch mit den Methoden der Thermo-therapie über ein effektives und gut dosierbares Mittel zur Auslösung dieser wünschenswerten adaptiven Prozesse. Es kann also auf vegetative Dysregulationen normalisierender Einfluss genommen werden, was sich wiederum auf den Gesamtzustand des Organismus (positiv) auswirkt. Die darüberhinausgehende mögliche Modulation des Immunsystems bzw. inflammatorischer Aktivitäten wurde einleitend bereits erwähnt. Demgegenüber werden, infolge der erhöhten Druckempfindlichkeit, ebenfalls regulierend wirkende Massagetechniken von Patienten mit FMS in Studien oftmals nicht oder nur ungenügend toleriert. Im klinischen Alltag jedoch gehören diese Verfahren oft zum Therapiewunsch der Patienten.

Die serielle Anwendung einer Ganzkörperwärmetherapie im Intervall wurde von mehreren Autoren als erfolgversprechend hinsichtlich der Schmerzreduktion und der Auslösung adaptiver Prozesse beschrieben und bietet damit einen weiteren Therapieansatz für das Fibromyalgie-Syndrom [Piso et al.2001; Schleenbecker und Schmidt 1998; Brockow et al. 2007].

Thermo-therapie mit Infrarot-Strahlung

In der Vergangenheit wurden zahlreiche thermo-therapeutische Verfahren zum lokalen oder systemischen Wärmeeintrag in Gewebe erprobt (Heißluft, Überwärmungsbad, induktive Hochfrequenztherapie u.a.), wovon einige aus verschiedenen Gründen, z.B. wegen nicht zu tolerierender Nebenwirkungen, wieder verlassen wurden. Auf der Suche

nach geeigneten Medien erwies sich die Infrarot-Strahlung aufgrund guter Erwärmungseffekte und geringer Nebenwirkungen insbesondere für die Erzeugung einer Ganzkörperhyperthermie als vielversprechend. Die technischen Voraussetzungen wurden im Laufe der Zeit stetig verbessert. [Heckel 1990]

Physikalische Grundlagen und Wirkung

Bei Infrarot-Strahlung handelt es sich um elektromagnetische Wellenstrahlung als Teil der optischen Strahlung im Wellenlängenbereich 780 nm bis 1 mm. Es werden drei Teilbereiche unterschieden:

- Infrarot A: kurzwellige Infrarot-Strahlung (780 - 1400 nm)
- Infrarot B: mittlere Infrarot-Strahlung (1400 - 3000 nm)
- Infrarot C: langwellige Infrarot-Strahlung (3000 nm – 1 mm)

Sie schließt sich in Richtung längerer Wellenlängen an das sichtbare Licht an und besitzt praktisch keine ionisierende Quantenstrahlung, im Gegensatz zur UV-, Röntgen- und Gammastrahlung.

Natürliche Quellen sind das Sonnenlicht und das Feuer. Infrarot-Strahlung hat einen Anteil von ca. 50% an der den Erdboden erreichenden Sonnenstrahlung. Die Absorption der Strahlung erfolgt durch die in der Erdatmosphäre enthaltenen natürlichen und künstlichen Gase wie Wasser, Kohlendioxid, Ozon, Methan und Fluorchlorkohlenwasserstoffe (FCKW).

Darüberhinaus gibt jeder Körper mit einer Temperatur oberhalb des absoluten Nullpunkts (-273,15°C) Energie in Form von Infrarot-Strahlung ab (sogenannte Wärmestrahlung). Je höher die Temperatur des Körpers, desto so kurzwelliger ist dabei die emittierte Strahlung. Der Nachweis der Infrarotstrahlung gelang erstmalig im Jahre 1800 dem deutschen Astronomen William Herschel.

Arbeitsmedizinisch relevant ist die von glühenden oder extrem heißen Oberflächen, seltener dagegen von offenen Flammen ausgehende Infrarotstrahlung. Bedeutsam ist die Wirkung auf das Auge, hier wiederum die Entstehung eines grauen Stars (Infrarotstar oder Feuerstar, Wärmestar, Glasbläserstar). Der die Augenlinse schädigende Wellenlängenbereich liegt zwischen etwa 750 nm und 2400 nm. Es ist noch nicht abschließend geklärt, ob die infraroten Strahlungsanteile selbst oder die von ihnen bei der Absorption durch die Iris erzeugte Erwärmung des Kammerwassers die Augenlinse schädigen.

Die Temperaturerhöhung in Materie wird durch die Absorption der Infrarotquanten erreicht. Infrarotstrahlung wird im Gegensatz zu Mikrowellen sehr viel stärker an der Körperoberfläche absorbiert, der Anteil der Reflexion an der menschlichen Haut ist gering. Eine Erwärmung tiefer gelegener Schichten oder Organe findet vorwiegend durch Wärmeleitung (Konduktion) und Konvektion via Blutstrom statt. Die Erweiterung oberflächennaher/peripherer Blutgefäße führt dabei zu einem Blutdruckabfall.

Infrarot-Strahlung mit relativ niedriger Intensität wird als angenehm empfunden. Bei höheren Intensitäten und v.a. im langwelligen Bereich kann sie jedoch gesundheitlich negative Auswirkungen (z.B. Augenschäden und Verbrennungen) haben. In begrenztem Umfang stellen die körpereigenen Thermo- und Schmerzrezeptoren einen natürlichen Schutzmechanismus dar.

Wassergefilterte Infrarot A-Strahlung (wIRA)

Die Infrarot A-Strahlung stellt mit 780 bis 1400 nm den kurzwelligen Teilbereich der Infrarot-Strahlung (780 nm bis 1 mm) dar. Bei dem in dieser Studie verwendeten Verfahren wird eine nahezu reine Emission von Infrarot A durch die Filterung der Wärmestrahlung mit Wasser (herkömmliches Leitungswasser ohne Zusätze) erreicht. Hierzu sind die im Gerät befindlichen Halogenröhren doppelwandig konstruiert, so dass ein Durchströmen mit Wasser möglich ist.

Der Vorteil der reinen Infrarot A-Strahlung gegenüber anderen Verfahren inklusive der konventionellen Infrarot-Strahlung liegt in der Eindringtiefe von 4 bis 7 cm (s. Abb. 2), wodurch eine Entlastung der oberflächlich gelegenen Wärmerezeptoren der Haut und eine konzentrierte Wärmeabgabe an das Kapillargeflecht des Coriums und damit eine zügige Verteilung mittels Konvektion erreicht werden. Die geringere Wärmebelastung der Haut bedingt eine reduzierte Stressorwirkung und somit eine verminderte Kreislaufbelastung.

Dabei scheint für das Ausmaß der Stressreaktion die Belastung der kutanen Wärmerezeptoren eine größere Rolle zu spielen, als die Erhöhung der Körperkerntemperatur. So konnte Bühring einen sofortigen Rückgang der Stressreaktion bei Reduktion der Wassertemperatur im Überwärmungsbad feststellen, obwohl die Körperkerntemperatur noch weiter anstieg [Bühring 1984].

Als Maß für die Stressreaktion und emotionale Erregbarkeit des Patienten wertete Bühring das Atemminutenvolumen, welches unter zunehmender Hitzebelastung

ansteigt, jedoch ohne eine Erhöhung der Atemfrequenz. Dies bestätigt die Beobachtung, dass die Hyperventilation bei weniger hautbelastenden Methoden der systemischen Hyperthermie seltener bzw. weniger ausgeprägt auftritt [Heckel 1990].

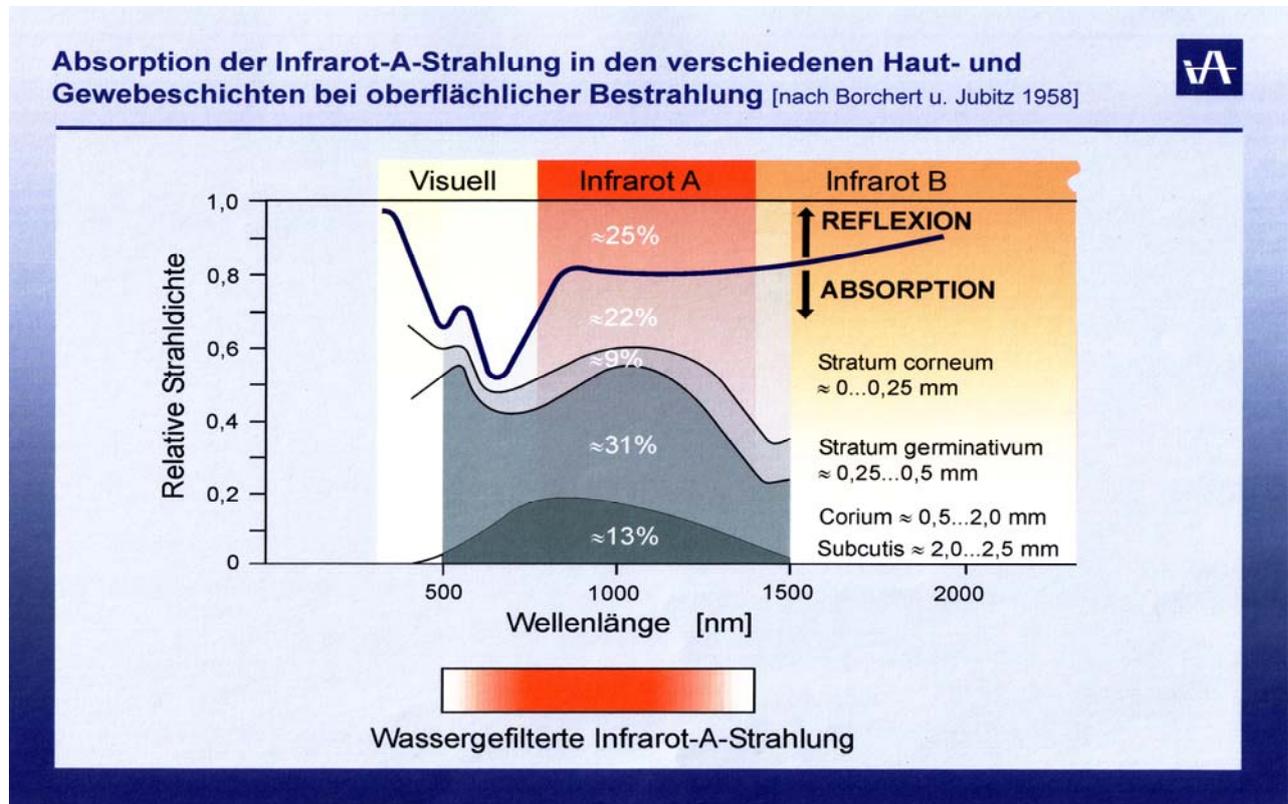


Abb. 1: Eindringtiefe bzw. Absorptionsgrad von Infrarot A in verschiedenen Hautschichten (mit freundlicher Genehmigung des von Ardenne Instituts Dresden)

Durch dieses hohe Penetrationsvermögen bei geringer thermischer Belastung der Hautoberfläche [Vaupel et al. 1995; Hoffmann 2006/2007/2008] kann daher mittels wIRA im Vergleich zur ungefilterten Infrarot-Strahlung ein deutlich höherer Energieeintrag in das bestrahlte Gewebe erfolgen, woraus u.a. eine effektivere Erwärmung bzgl. erreichbarer Temperaturdifferenz pro Zeiteinheit resultiert [Taniguchi et al. 2004]. Neben den klassischen thermischen Effekten durch den Wärmeeintrag in das Gewebe (Steigerung der Perfusion und des Sauerstoffpartialdruckes mit Sekundäreffekten), lassen sich bei IRA und wIRA auch von der Temperaturänderung unabhängige Wirkungen (nicht-thermische Effekte) nachweisen [Applegate et al. 2000; Burri et al. 2004; Frank et al. 2006; Piazena, Kelleher 2008]. Hierbei handelt es sich um eine direkte Reizwirkungen der Strahlung auf zellulärer Ebene, beispielsweise auf Enzymsysteme [Karu 1999 u. 2002 für Cytochrom-C-Oxidase], welche insbesondere für Wellenlängen zwischen 800 und 900 nm beschrieben wurden [Hoffmann 2007; Karu 2001; Ehrlicher et al. 2002].

Die klinische Anwendung umfasst klassische Gebiete wie die Behandlung von Schmerzen, ebenso wie die Modulation von Entzündungs- bzw. Immunprozessen, z.B. im Bereich der Wund- und Infektbehandlung sowie der Tumorthherapie [Hoffmann 2008]. So wurde durch die Arbeitsgruppe um Brockow 2007 in einer RCT mit Fibromyalgie-Patientinnen eine signifikante Überlegenheit der Gruppe mit adjuvanter wIRA-Bestrahlung in Bezug auf Schmerzempfinden und Lebensqualität gezeigt [Brockow et al. 2007].

In mehreren Arbeiten konnte unter Bestrahlung mit Infrarot A eine beschleunigte Abheilung sowohl chronischer [von Felbert et al. 2007; Mercer et al. 2008] als auch akuter bzw. postoperativer Wunden nachgewiesen werden [Hoffmann 2006 review; Hartel et al. 2006 RCT]. Die verbesserte Versorgung mit Sauerstoff und Energieträgern infolge der wIRA-Bestrahlung hat hieran entscheidenden Anteil. Unterstützend wurden auch günstige Auswirkungen auf das mikrobiologische Wundmilieu beobachtet, welche die Reduktion der Keimlast pathologischer Erreger und die Förderung einer physiologischen Standortflora beinhalteten [Hartel et al. 2006; von Felbert et al. 2007]. Darüberhinaus erscheint die Resorption topisch applizierter Substanzen (Dermatika, Anästhetika, Cortisol) unter wIRA erhöht [Hoffmann 2008 mit Verweis auf Otberg et al. 2008]. Als relevanter Begleiteffekt konnte mehrfach ein vergleichsweise verringerter Analgetikaverbrauch in der Gruppe mit wIRA-Bestrahlung dokumentiert werden [Hartel et al. 2006]. In mehreren Arbeiten wurden zudem positive Einflüsse von wIRA auf den gesamten Heilungsverlauf im Rahmen eines prä- oder postoperativen Einsatzes beschrieben [Melling, Ali, Scott, Leaper 2001; Plattner et al. 2000; Hartel et al. 2006], so dass eine perioperativ begleitende Therapie empfohlen werden kann.

Am Sepsismodell der Ratte konnte auch für eine schwere Infektion die Effektivität einer hyperthermen Präkonditionierung (24 h vor Infektion mit 41°C über 1 h) in Kombination mit der Therapie mit antimikrobiellem Peptid (LL 37) nachgewiesen werden [Vassiliou et al. 2006]. Bemerkenswert waren die Feststellung niedrigster Plasmaspiegel von proinflammatorischen Zytokinen in der Kombinationsgruppe im Vgl. zu den anderen Gruppen, sowie das Ausbleiben einer Freisetzung von heat shock-Proteinen (Hsp-70) unter der Infrarot-Hyperthermie. Letzteres steht im Gegensatz zu anderen Untersuchungen zur extensiven Hyperthermie (mit unterschiedlichen Verfahren!), bei denen durchaus die Freisetzung von heat shock-Proteinen, v.a. der Gruppe Hsp 70 dokumentiert wurde. Hierbei konnte im Zusammenhang mit kardialer Ischämie zusätzlich eine reduzierende Wirkung auf die Serumspiegel proinflammatorischer

Zytokine beobachtet und kardioprotektiver Effekt gewertet werden [Yamashita et al. 2000; Grunenfelder et al. 2001].

Eine Infrarot A-Bestrahlung erscheint ebenso in der Onkologie als potenzierende Ergänzung zur konventionellen Photodynamischen Therapie (PDT) oder Chemotherapie geeignet. So wurden in tierexperimentellen Studien an Ratten für die Kombination mit jeweils einer der beiden Therapieformen synergistische Effekte hinsichtlich der Hemmung des Wachstums und der Metastasierung unterschiedlicher Tumore nachgewiesen [Kelleher et al. 2003; Bull et al. 2002; Sumiyoshi et al. 2003]. Die Anwendung erfolgte sowohl in Form einer lokalen Hyperthermie (43°C im Tumorzentrum über 60 min) als auch einer Ganzkörperhyperthermie (40°C über 6 h). Als ein möglicher Effekt wird, neben einer Immunmodulation, eine antiangiogenetische Wirkung diskutiert [Sumiyoshi et al. 2003 mit Verweis auf Oshiro et al 1998], welche insbesondere für das Wachstum von Mikrometastasen von Bedeutung ist [Sumiyoshi et al. 2003 mit Verweis auf Klauber-DeMore et al. 2001].

Auch in den Bereichen der Prävention, Rehabilitation und Sportmedizin sind vielfältige Anwendungsmöglichkeiten gegeben. Entsprechend den eingangs zugrundegelegten Effekten ist ein Einsatz bei muskulären Verspannungen, muskuloskelettalen Schmerzsyndromen, Arthrosen und Arthritiden, bei Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises (Spondylitis ankylosans, Sklerodermie), aber auch posttraumatisch (bei Kontusionen) und in der postoperativen Rehabilitation aussichtsreich [Hoffmann 2008]. So konnte während der Rehabilitation nach Implantation von Hüft- und Kniegelenks-Endoprothesen neben einer schnelleren Reduktion von Schmerzen auch eine verbesserte Resorption postoperativer Serome und Hämatome verzeichnet werden [Hoffmann 2006, Hartel et al. 2006].

Auch für die muskuläre Regeneration nach sportlicher Betätigung wurden positive Einflüsse beschrieben. So zeigte sich im Rahmen einer ausbelastenden Ergometrie sowohl ein verbessertes muskuläres Befinden (nach VAS) als auch ein verminderter Abfall der Leistungsfähigkeit zwischen zwei Belastungsphasen unter der Bestrahlung mit wIRA im Vergleich zur Kontrollprozedur [Hoffmann 2002].

Eine interessante Therapievariante ist in diesem Zusammenhang die Kombination von Bewegung und Bestrahlung mit wIRA, welche durch die kontaktfreie Applikation möglich

wird. Eine Untersuchung an adipösen Frauen lässt angesichts einer signifikanten Umfangsreduktion in Bereichen vermehrten subkutanen Fettgewebes eine lipolytische Eigenschaft der Infrarot A-Bestrahlung vermuten [Möckel et al. 2006]. Auch hierbei scheint eine Steigerung des Stoffwechsels im eher bradytrophen Fettgewebe zu einer Mobilisation der Fettsäuren beizutragen, welche anschließend zur Energiebereitstellung für die arbeitende Muskulatur herangezogen werden.

Bezüglich einer möglichen pathologischen Wirkung von Infrarot A-Strahlung konnte eine von einigen Autoren propagierte Kanzerogenität [Schieke et al. 2002; Schröder et al. 2007] sicher ausgeschlossen werden, zumal die genannten Arbeiten gravierende Mängel in der Durchführung und Auswertung aufwiesen (nach Korrespondenz mit Herrn Prof. Dr. Meffert und Herrn Dr. Piazena; vgl. Piazena, Kelleher 2007). In verschiedenen Untersuchungen wurden zudem negative Einflüsse auf Hautzellen, wie die Induktion einer vorzeitigen Hautalterung, ebenfalls ausgeschlossen [Hoffmann 2007; Gebbers et al. 2007].

Eine direkte Wirkung der Infrarotstrahlung ist die Durchblutungssteigerung. Diese erfolgt zunächst in der Peripherie, bei zunehmender Erwärmung kommt es jedoch zu einem Übergang auf den Körperkern durch vorgenannten Konvektionsvorgang mit Angleichung der Körperkerntemperatur an die der Körperschale.

Je nach Ausmaß der Temperaturerhöhung, also der Höhe der erreichten Körperkerntemperatur, werden mehrere Formen der Hyperthermie unterschieden:

milde Hyperthermie	Körperkerntemperatur bis 38,5°C
mittlere Hyperthermie	Körperkerntemperatur bis 39,5°C
hohe Hyperthermie	Körperkerntemperatur bis 40,5°C
extensive Hyperthermie	Körperkerntemperatur bis 41,5°C
extreme Hyperthermie	Körperkerntemperatur >41,5°C

Die in dieser Studie angewandte milde Hyperthermie hat eine Körperkerntemperatur von 38,0°C als Zielwert.

Aus der beschriebenen Perfusionssteigerung resultieren bekannte allgemeine Effekte wie die Steigerung des Gewebestoffwechsels und Detonisierung der Muskulatur mit

Verbesserung der Beweglichkeit und Schmerzreduktion sowie eine Immunmodulation durch die Anhebung der Körpertemperatur.

Darüberhinaus sind durch die milde Hyperthermie Wirkungen auf das Vegetativum sowie die Förderung psychischer Entspannung zu erwarten.

Diese Soforteffekte (Immediat-Effekte) sind nur von kurzer Dauer, in deren Folge es sogar zu einer Verstärkung der zuvor bestehenden Beschwerden kommen kann. Erst die regelmäßige Wiederholung ausreichend starker Reize führt zu den bereits erwähnten längerfristigen Effekten wie der "funktionellen Habituation" (Trainingsgeffekt) und "funktionellen Adaptation" (vegetative Optimierung). [Heckel 1990]

5. Material und Methoden

Es wurden 20 Probanden mit FMS insgesamt über drei Wochen, dreimal pro Woche mittels Infrarot A-Ganzkörperhyperthermie behandelt.

Die Durchführung der Studie inklusive der verwendeten Aufklärungsbögen wurde von der Ethikkommission der Charité-Universitätsmedizin Berlin am 12.02.2003 genehmigt.

5.1. Probanden

Rekrutierung:

Die Auswahl geeigneter Studien-Teilnehmer/-innen erfolgte über die Sprechstunde der Hochschulambulanz unserer Klinik und über die konsiliarisch mitbetreute Rheumatologische Tagesklinik (Leitung: Frau PD Dr.med. Riemekasten) an unserem Standort. Darüberhinaus wurden in Seminarveranstaltungen der Rheuma-Liga betroffene Patienten über die Möglichkeit der Therapieerprobung im Rahmen einer Studienteilnahme informiert. Angesichts des zu erwartenden Zeitaufwandes und in Rücksichtnahme auf Arbeitnehmer wurden flexible Behandlungszeiten angeboten.

Die Teilnahme war freiwillig und setzte ein schriftliches Einverständnis nach entsprechender mündlicher und schriftlicher Aufklärung über die geplanten Behandlungen voraus. Die Probanden erhielten keine Aufwandsentschädigung.

Insgesamt wurden 54 geeignete Patienten (51 weibliche, 3 männliche) eingeschlossen und mündlich wie schriftlich aufgeklärt. Hiervon begannen 26 Patienten (24 weibliche, 2 männliche) die Behandlungsserie, die von 20 Patienten (18 weibliche, 2 männliche) vollständig durchlaufen wurde.

Hieraus ergibt sich, bezogen auf den Behandlungsbeginn, eine drop out-Rate von 23%. In Bezug auf die Gesamtzahl der rekrutierten Patienten beträgt diese bis zum Behandlungsbeginn 52% und bis zum Behandlungsende 63%.

Einschlusskriterien der FMS-Gruppe:

- weibliche und männliche Patienten im Alter zwischen 20 und 60 Jahren mit diagnostiziertem primärem Fibromyalgiesyndrom (Diagnosestellung nach ACR-Kriterien) ohne Änderung der medikamentösen Therapie in den vergangenen drei Monaten

Ausschlusskriterien (Kontraindikationen für Hyperthermiebehandlung):

- maligne Erkrankungen
- akute Entzündungen
- Anfallsleiden
- Schwangerschaft
- Fieberkrämpfe in Eigenanamnese
- Hyperthyreose
- Diabetes mellitus Typ I
- Polyneuropathie
- stark ausgeprägte Varikosis
- periphere arterielle Verschlusskrankheit
- stark ausgeprägte Ödeme
- lichtinduzierbare Dermatosen
- Applikation von Photosensibilisatoren

Von den eingeschlossenen Probanden durchliefen insgesamt 20 (18 weibliche, zwei männliche) die vollständige Behandlungsserie.

Merkmale der Stichprobe:

Geschlechterverhältnis:

Die Geschlechterverteilung in den Behandlungsgruppen zeigte ein deutliches Überwiegen des weiblichen Geschlechts mit 18 Frauen vs. zwei Männern.

Lebensalter:

Das Alter der Patienten der FMS-Gruppe lag im Mittel bei 48,4 Jahren. Die jüngste Probandin war zum Zeitpunkt der Behandlung 39 Jahre alt, die älteste 57 Jahre. Die beiden männlichen Probanden entsprachen mit 46 und 48 Jahren dem Gruppendurchschnitt.

Erkrankungsdauer:

Die Dauer der bestehenden Beschwerden wurde zwischen 2 und 20 Jahren angegeben.

Nebendiagnosen:

Häufige Nebendiagnosen waren das Carpaltunnelsyndrom sowie eine substituionspflichtige Hypothyreose. Bei einigen Patientinnen bestand eine medikamentös behandelte arterielle Hypertonie und ein Restless legs-Syndrom.

Therapieanamnese:

Die medikamentöse Schmerztherapie beinhaltete überwiegend NSAR (Ibuprofen, Diclofenac, Paracetamol), vereinzelt Tramadol, Amitriptylin und Neurontin.

Die bisher erfolgte nichtmedikamentöse Therapie bestand aus physiotherapeutischen Anwendungen, wie klassischer Massage, Thermotheapie (überwiegend Wärmeapplikationen), analgesierender Elektrotherapie, manueller Therapie/Osteopathie und Krankengymnastik sowie alternativer Behandlungsverfahren wie der Akupunktur. Die Therapieeffekte wurden sehr unterschiedlich empfunden.

Freizeitsportliche Aktivitäten wurden beschwerdebedingt nur in begrenztem Umfang betrieben, hierbei wurden die Sportarten Schwimmen und Fahrradfahren favorisiert.

5.2. Studiendesign

Die vorliegende Arbeit beschreibt eine nichtkontrollierte Anwendungsstudie. Die Untersuchung des gewählten Therapieverfahrens im Vergleich zu einer Placebobehandlung ist für eine als Monotherapie durchgeführte Wärmeapplikation nicht adäquat durchführbar.

Behandlungsablauf

Die Probanden erhielten eine identische Behandlungsserie von insgesamt neun Behandlungen in Form einer Ganzkörperhyperthermie. Die Therapiefrequenz betrug drei Behandlungen pro Woche.

Ziel war jeweils die Erwärmung des Probanden auf eine Körperkerntemperatur von 38°C durch Bestrahlung mit Infrarot A. Die Applikation erfolgte über die Körperrückseite des in Rückenlage auf einem Bestrahlungsgerät in offener Bauweise (IRATHERM 1000) liegenden Probanden.

Eine Therapieeinheit beinhaltete eine maximal 40 Minuten dauernde Erwärmungsphase mit durchschnittlich 80% der Strahlerleistung, eine zehnminütige Nachwärmphase mit 30% der Strahlerleistung und eine sich anschließende Ruhephase von 30 Minuten zur Akklimatisierung.

Bewertungskriterien und Kontrollzeitpunkte

Die Kontrolle von Kreislaufparametern (Blutdruck und Herzfrequenz) und Körpertemperatur erfolgte direkt vor und im zehnminütigen Abstand während der Wärmetherapie sowie am Ende der Nachruhephase.

Dauer	Behandlungsphase	Bestrahlungsstärke (in % der max. Strahlerleistung)
bis max. 40'	Erwärmung auf max. 38,0°C Kontrolle von Temp., RR, Hf alle 10'	ca. 80%, individuell
10'	Nachwärmphase Kontrolle von Temp., RR, Hf nach Beendigung	30%
30'	Nachruhephase Kontrolle von Temp., RR, Hf nach Beendigung	0

Tab. zu 5.2.

Die Erhebung der Parameter für Schmerz (VAS und Tenderpoint-Schmerzschwelle) wurde vor Beginn und nach Ende der jeweiligen Behandlungseinheit durchgeführt.

Im Rahmen der Nachkontrolle nach drei Monaten erfolgten die erneute Dokumentation der Tenderpoints bezüglich des Vorhandenseins und der Schmerzschwelle sowie die Einschätzung anhand der VAS.

Primärer Zielparameter war die Veränderung der VAS als Parameter zur Schmerzempfindung unter der Therapie.

Assessmentverfahren

- **Visuelle Analogskala (VAS)**

Die Messung der globalen Schmerzintensität erfolgte vor und nach jeder Behandlung unter Verwendung der visuellen Analogskala (VAS). Hiermit wird eine Quantifizierung der subjektiven Schmerzintensität ermöglicht. Der Patient gibt einen Punkt auf einer 100 mm-Skala an [Price et al., 1983], welche von „kein Schmerz“ bis „stärkster Schmerz“ reicht. Die Befragung erfolgt im Einfachblindverfahren, d.h. dem Patienten wird die nichtgraduierte Seite mit der Abbildung eines farbig unterlegten, kegelförmigen Feldes vorgelegt. Die auf der Rückseite befindliche Skalierung von Null bis 100 mm dient dem Untersucher zum Ablesen des absoluten Zahlenwertes. Das Ergebnis wird in mm angegeben. Die Patienten erhielten eine ausführliche Instruktion zur Handhabung der Skala und wurden aufgefordert, die Schmerzintensität zum aktuellen Zeitpunkt der Messung anzugeben.

Die VAS-Skala stellt ein adäquates reliables und valides Verfahren zur Schmerzmessung dar [Huskisson, 1974 und 1983; Revill et al., 1976].

- **Druckdolorimetrie der Tenderpoints**

Es wurde die Empfindlichkeit bzw. Schmerzschwelle der Tenderpoints mittels eines Druckdolorimeters und die generalisiert empfundene Schmerzintensität unter Verwendung der visuellen Analogskala (VAS) bestimmt.

Bei der Druckdolorimetrie, einem Verfahren zur Druckschmerzschwellenbestimmung, wurde das Dolorimeter senkrecht auf den jeweiligen Tenderpoint gesetzt und ein gleichmäßiger Druck bis zum Auslösen eines Schmerzgefühls ausgeübt. Die Ausübung und Messung des Druckes erfolgte in kg/cm^2 . Tenderpoints mit einer Schmerzauslösung unterhalb eines Drucks von 2 kg/cm^2 wurden als positiv gewertet. Als Messgerät wurde ein Pressure Algometer PTO der Firma Pain Diagnostics &

Thermography Inc., verwendet. Der Messbereich begann bei 0,5 kg/cm², die Skalierung ermöglichte eine Messung mit einer Genauigkeit von 0,05 kg/cm².

Die individuelle Schmerzschwelle wurde für jeden positiven Tenderpoint ermittelt und dokumentiert. Um eine bessere Reproduzierbarkeit der Ergebnisse zu erzielen, wurde die klinische Untersuchung und Dokumentation von nur einem Untersucher vorgenommen.

Lokalisationen der Tenderpoints pro Körperseite (gemäß ACR):

1. occipital: Insertion der suboccipitalen Muskulatur
2. cervical: Interspinalräume C5-C7
3. M. trapezius pars descendens, Mitte des Oberrandes
4. M. supraspinatus, medialer Ansatzbereich
5. Knorpel-Knochen-Grenze der 2. Rippe
6. 2 cm distal des Epicondylus humeri lateralis
7. oberer äußerer Quadrant der Glutealregion, mittig
8. Trochanter major, posterior der Prominentia trochanterica
9. mediales Fettpolster des Kniegelenks, proximal des medialen Gelenkspalts

Aufgrund der stark ausgeprägten Untersucherabhängigkeit der Bestimmung der Schmerzschwelle durch die Tenderpoint-Palpation, ist die gerätegestützte Messung mittels eines Druckdolorimeters vorzuziehen. Die Bestimmung der Druckschmerzschwelle kann durch eine konstante Andruckgeschwindigkeit bei konstanter Größe der Auflagefläche weitgehend standardisiert werden [Fischer 1987, Lautenschläger 1991]. Die Reliabilität und Validität wurde in mehreren Untersuchungen nachgewiesen [Fischer 1987, Ohrbach 1989, Pötter 1999].

Bei Untersuchungen von Fibromyalgie-Patienten mittels Dolorimeter konnten signifikant niedrigere Schmerzschwellen im Vergleich zu gesunden Personen dokumentiert werden. In einer Untersuchung von Bradley lag die Schwelle bei Fibromyalgie-Patienten im Durchschnitt bei 1,9 kg/cm² gegenüber 5,4 kg/cm² bei gesunden Personen [Bradley 1994]

- **Klinische Parameter**

Kreislaufparameter

Blutdruck und Herzfrequenz wurden mittels eines halbautomatischen Systems mit Oberarmmanschette ermittelt. Die Messung erfolgte vor, während und nach der Intervention am liegenden Patienten.

Körpertemperatur

Zur Messung der Körpertemperatur verwendeten wir einen sublingual platzierten Temperatursensor. Die eingeschlossenen Patienten lehnten eine rektale Temperaturkontrolle ab.

5.3. IRATHERM-Anwendung

Die Studie wurde unter Verwendung des Ganzkörperhyperthermiegerätes IRATHERM 1000 (Von Ardenne Institut für Angewandte Medizinische Forschung, Dresden; siehe Abb.) durchgeführt. Hierbei handelt es sich um eine Anlage mit sechs Strahlern in Form von doppelwandigen Halogenröhren, welche wassergefiltertes Infrarot-A in individuell für jede Röhre steuerbarer Intensität abgeben. Die Bauweise gewährleistet jederzeit einen uneingeschränkten Zugang zum Patienten und ist auch für Patienten mit Neigung zu Platzangst geeignet. Der zu Behandelnde liegt auf dem Rücken über den Strahlern, so dass keine Gefahr eines direkten Augenkontaktes mit der Infrarotstrahlung besteht. Als Unterlage wird ein Netz verwendet, welches die Ansammlung von Schweiß unter dem Körper verhindert. Zusammenfassend lässt sich hieraus eine höhere Compliance gegenüber den Kabinensystemen ableiten.

Ausgewählte Technische Daten "IRATHERM 1000" (Quelle: von Ardenne Institut):

wassergefilterte Infrarot A-Strahlung/emittierte Wellenlänge: 600 bis 1300 nm

Bestrahlungsstärke: 0 bis ca. 1400 W/cm²



Abb. 2 Bedieneinheit IRATHERM® 1000 (Quelle: privat)

Es wird die separate Steuerungsmöglichkeit der 6 Strahler verdeutlicht.

5.4. Statistische Analyse:

Der primäre Zielparameter der Studie war die Reduktion des Schmerzempfindens durch die Intervention über die Zeit gemessen mittels VAS. Sekundär wurden die Effekte der Einzelbehandlung auf die VAS, die Tenderpointzahl und die Veränderungen in der Druckdolorimetrie betrachtet.

Die Daten wurden im Vorfeld mittels Kolmogorov-Smirnov-Test untersucht. Im Resultat konnte trotz der geringen Stichprobengröße von normalverteilten Daten ausgegangen werden. Unter der Voraussetzung der Normalverteilung erfolgte die weitere Auswertung des primären Zielparameters mit einer Multivarianz-Analyse.

Die sekundären Parameter wurden explorativ mittels T-Test für gepaarte Stichproben untersucht und es konnte daher auf eine Adjustierung des p-Wertes verzichtet werden.

Die deskriptive Statistik beinhaltete die Berechnung von arithmetischem Mittelwert, Standardabweichung, Median, Maximum und Minimum aus den Einzelmessungen und deren Differenzen.

Die vereinbarte Irrtumswahrscheinlichkeit beträgt $\alpha=5\%$ (entspricht $p=0,05$).

In der Auswertung wurden folgende Kennzeichen zur Einschätzung verwendet:

$0,05 \leq p \leq 0,10$:	"T"=Trend
$0,01 \leq p \leq 0,05$:	* =niedrig signifikant
$0,001 \leq p \leq 0,01$:	** =signifikant
$p \leq 0,001$:	*** =hochsignifikant

Zur Visualisierung wurde überwiegend die graphische Darstellung mittels Boxplot gewählt, um neben dem Median auch den Quartilsabstand und die Variationsbreite zu erfassen.

Die statistische Berechnung und graphische Darstellung erfolgte computergestützt mit den Programmen SPSS (Statistical Package for Social Science) Version 16.0 und Graph Pad Prism 4.0.

5.5. Datenschutz

Die Daten wurden in der jeweiligen Patientenakte und auf Datenblättern in Form von Behandlungsprotokollen dokumentiert. Die Datenverarbeitung erfolgte nach den Bestimmungen des Berliner Datenschutzgesetzes. (Gesetz zum Schutz personenbezogener Daten in der Berliner Verwaltung, Berliner Datenschutzgesetz, BlnDSG, vom 17. Dezember 1990 [GVBl. 1991, S. 16, 54], zuletzt geändert durch Gesetz vom 3. Juli 1995 [GVBl. 1995, S. 404]).

6. Wissenschaftliche Fragestellungen und Hypothesen

Mit der vorliegenden Untersuchung sollen folgende Fragen beantwortet werden:

- Direkte Wirkungen einer Ganzkörper-Hyperthermie mit wassergefiltertem Infrarot A (wIRAHT)
 - Kann das globale Schmerzempfinden, gemessen an der VAS, bereits durch eine einzelne Applikation herabgesetzt werden?
 - Führt eine einzelne Anwendung zu einer Reduktion der Anzahl positiver Tenderpoints?
 - Führt eine einzelne Anwendung zu einer messbaren Reduktion der Tenderpoint-Druckdolenz?
 - Führt eine serielle Anwendung zu einer Reduktion des globalen Schmerzempfindens, gemessen an der VAS?
 - Führt eine serielle Anwendung zu einer messbaren Reduktion der Tenderpoint-Zahl und deren Druckdolenz?

- Führt eine serielle Anwendung zu einer messbaren Reduktion der Tenderpoint-Druckdolenz?
- Bietet die serielle Anwendung gegenüber der Einzelapplikation einen signifikanten Vorteil im Bezug auf die vorgenannten Parameter?

Anhand der vorliegenden Daten aus vorhergehenden Untersuchungen können folgende Hypothesen formuliert werden:

Haupthypothese:

Ein seriell applizierte Ganzkörper-Hyperthermie mit wassergefiltertem Infrarot A führt aufgrund direkter Wirkungen auf die Muskulatur (Perfusionssteigerung, Tonussenkung u.a.) und indirekter Wirkungen, in Form von lokaler und systemischer Modulation proalgetischer Mediatoren, zu einer allgemeinen und andauernden Schmerzreduktion. Als Ausdruck dessen wird die Reduktion der VAS-Werte über die Zeit der Behandlungsserie als primärer Zielparameter angesehen.

Nebenhypothesen:

- Es wird angenommen, dass bereits die Einzelbehandlung über die genannten Wirkungen eine allgemeine Schmerzreduktion erreichen kann.
- Weiterhin ist basierend auf denselben Effekten sowohl durch die serielle als auch durch die Einzelbehandlung eine Anhebung der lokalen Schmerzschwelle, im Sinne einer Reduktion der mechanischen Hyperalgesie, zu erwarten. Dies ist über eine reduzierte Druckdolenz der Tenderpoints mittels Druckdolorimetrie messbar und findet ebenfalls Ausdruck in einer Reduktion der Tenderpointzahl.

7. Ergebnisse

7.1. Merkmale der Stichprobe:

Geschlecht: weiblich: 18 männlich: 2
Alter: im Mittel: 48,4 Jahre Min.: 39 Jahre Max.: 57 Jahre
 (männl. Probanden 46 und 48 Jahre alt)

Erkrankungsdauer: Dauer der Beschwerden zwischen 2 und 20 Jahren

Nebendiagnosen: art. Hypertonie, Hypothyreose, Migräne, Carpaltunnelsyndrom, Spondylose, Polyarthrose, Restless-legs-Syndrom, multiple Allergien, M. Bechterew (1)

Begleitsymptomatik: Schlafstörung, Müdigkeit, Leistungsminderung, reduzierte Mobilität mit Einschränkung der Gehstrecke, Morgensteifigkeit, depressive Stimmungslage

<u>Medikation:</u>	NSAID:	20
	Opioide:	5
	Psychopharmaka:	14
	Antihypertensiva:	10
	L-Thyroxin:	5
	Sexualhormone:	5
	PPI:	2
	Statin:	1
	Calcium + Vit. D ₃ :	1

Paraklinik: CrP und Leukozytenzahl im Normbereich

Rekrutierte Patienten und "drop out":

Initial wurden 54 Patienten in die Studie eingeschlossen. Ein Teil der rekrutierten Probanden nahm bereits vor Behandlungsbeginn von einer Studienteilnahme Abstand. Gründe für eine Nichtteilnahme waren zeitlicher Natur, akute Erkrankungen oder fehlende Motivation für neue Therapieverfahren. Bei einem Teil der Patienten blieb eine Rückmeldung ohne Angabe von Gründen aus.

Die drop out-Rate vor Behandlungsbeginn betrug 52%, ab der begonnenen Behandlungsserie noch 23%. Bezugnehmend auf den Studieneinschluss lag sie bei 63%.

Die Abbrüche der laufenden Behandlungsserie erfolgten fast ausschließlich nach der 3. Behandlung, d.h. am Ende der ersten Behandlungswoche. Gründe hierfür waren Wärmetoleranz, häufig in Verbindung mit einem Nichterreichen der Zieltemperatur, Nebenwirkungen wie Kopfschmerzen oder höhergradige Erschöpfungszustände sowie in einem Fall eine generalisierte Schmerzexacerbation. In einem weiteren Fall wurde eine bisher nicht bekannte Hyperthyreose diagnostiziert.

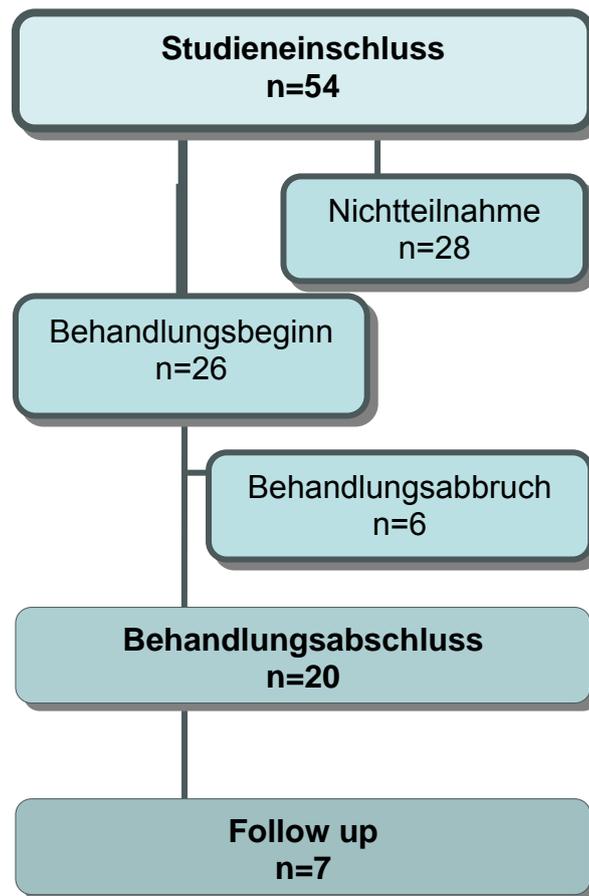


Abb. 1 zu 7.1 "Trial flow chart" zur Entwicklung der Teilnehmerzahl im Verlauf

Es konnten im Vergleich der Behandlungsgabbrecher mit den die Serie abschließenden Patienten keine Unterschiede der in der Eingangsuntersuchung erhobenen Daten festgestellt werden.

Es wurden nur die Datensätze der Patienten ausgewertet, die die gesamte Behandlungsserie durchliefen. Bis auf eine fehlende Druckdolorimetrie eines Probanden nach der 3. Behandlung, sind alle Datensätze vollständig.

7.2. Einfluss der milden Ganzkörperhyperthermie auf das globale Schmerzempfinden (VAS)

Im Kolmogorov-Smirnov-Test konnte die Annahme normalverteilter Daten für die VAS bestätigt werden:

7.2.1 Einfluss einer einzelnen Applikation einer milden Ganzkörperhyperthermie auf die generalisierte Schmerzintensität, gemessen an der VAS

Die Befragung der Patienten nach der generalisierten Schmerzintensität (globales Schmerzempfinden) zum aktuellen Zeitpunkt erfolgte mittels der visuellen Analogskala (VAS), jeweils vor und nach einer Intervention. Dokumentiert wurden die Angaben in Millimeter, entsprechend der Skalierung von Null bis 100 (vgl. Kapitel Material und Methoden).

Die Untersuchung basierte auf der Hypothese, dass sich das globale Schmerzempfinden durch Anwendung einer Ganzkörperwärmetherapie reduzieren lässt.

Es konnte im Mittel für jede Behandlung eine Reduktion der VAS-Werte nach erfolgter Hyperthermie im Vergleich zum Ausgangswert dokumentiert werden.

Schmerzintensität (VAS) der Einzelbehandlungen im Gesamtverlauf

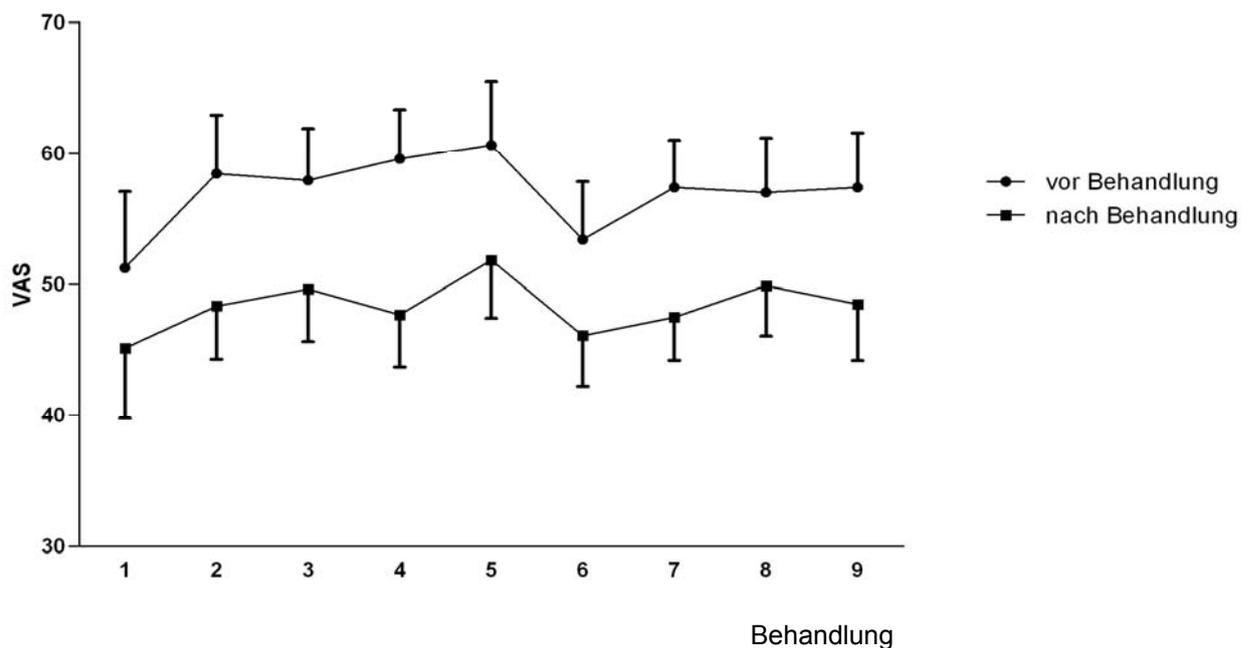


Diagramm zu 7.2.1.:

Darstellung der generalisierten Schmerzintensität vor und nach jeder Behandlung (1 bis 9) im Gesamtverlauf für Probanden mit FMS, n=20

Deskriptive Statistik der VAS-Werte bezogen auf die Einzelbehandlungen:

Einzelmessungen der VAS-Werte vor jeder Behandlung:

Tab. 1 zu 7.2.1.

VAS vor	1. Beh.	2. Beh.	3. Beh.	4. Beh.	5. Beh.	6. Beh.	7. Beh.	8. Beh.	9. Beh.
N	20	20	20	20	20	20	20	20	20
Mittelwert	51,25	58,45	57,95	59,60	60,65	53,40	57,40	57,00	57,40
Median	52,50	57,50	60,00	55,00	61,00	50,00	62,50	50,00	60,00
Minimum	10	20	30	40	20	20	30	30	10
Maximum	90	100	90	95	100	80	85	100	90
Standardabweichung	26,050	20,098	17,686	16,719	21,663	19,800	16,155	18,736	18,743

Einzelmessungen der VAS-Werte nach jeder Behandlung:

Tab. 2 zu 7.2.1.

VAS nach	1. Beh.	2. Beh.	3. Beh.	4. Beh.	5. Beh.	6. Beh.	7. Beh.	8. Beh.	9. Beh.
N	20	20	20	20	20	20	20	20	20
Mittelwert	45,15	48,35	49,65	47,70	51,85	46,10	47,50	49,90	48,50
Median	42,50	47,50	50,00	50,00	54,50	41,50	45,00	44,00	50,00
Minimum	8	20	20	0	10	20	20	20	10
Maximum	90	100	90	80	85	75	85	85	85
Standardabweichung	24,136	18,112	17,928	17,848	19,845	17,299	14,645	17,128	19,270

Differenzen (t_2-t_1) der VAS-Werte jeder Behandlung:

Tab. 3 zu 7.2.1.

VAS-Differenz (t_2-t_1)	1. Beh.	2. Beh.	3. Beh.	4. Beh.	5. Beh.	6. Beh.	7. Beh.	8. Beh.	9. Beh.
N	20	20	20	20	20	20	20	20	20
Mittelwert	-6,10	-10,10	-8,30	-11,90	-8,80	-7,35	-9,90	-7,10	-8,90
Median	-2,50	-7,50	-5,00	-10,00	-5,00	-5,00	-7,50	-5,00	-8,00
Minimum	-40	-50	-30	-55	-40	-50	-40	-20	-40
Maximum	20	0	2	5	5	10	5	0	15
Standardabweichung	13,533	12,924	9,319	14,495	11,781	13,015	12,511	7,055	12,494

Mit Ausnahme der ersten Behandlung war die Differenz zwischen den VAS-Werten vor und nach jeder Einzelbehandlung, d.h. die Reduktion des globalen Schmerzempfindens, in allen weiteren Einzelbehandlungen statistisch signifikant.

Im Folgenden sind diese Ergebnisse dargestellt (Tab.4).

**Schmerzreduktion (Differenzen der VAS) für jede Einzelbehandlung, n=20
(T-Test bei gepaarten Stichproben):**

Tab. 4 zu 7.2.1.

		Gepaarte Differenzen				T	df	Sig. (2-seitig)	
		Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler des Mittelwertes	95% Konfidenzintervall der Differenz				
					Untere				Obere
Paaren 1	vas1_1 - vas1_2	6,100	13,533	3,026	-,234	12,434	2,016	19	n.s. 0,058
Paaren 2	vas2_1 - vas2_2	10,100	12,924	2,890	4,051	16,149	3,495	19	s.** 0,002
Paaren 3	vas3_1 - vas3_2	8,300	9,319	2,084	3,938	12,662	3,983	19	s*** 0,001
Paaren 4	vas4_1 - vas4_2	11,900	14,495	3,241	5,116	18,684	3,672	19	s.** 0,002
Paaren 5	vas5_1 - vas5_2	8,800	11,781	2,634	3,286	14,314	3,340	19	s.** 0,003
Paaren 6	vas6_1 - vas6_2	7,300	13,027	2,913	1,203	13,397	2,506	19	s.* 0,021
Paaren 7	vas7_1 - vas7_2	9,900	12,511	2,797	4,045	15,755	3,539	19	s.** 0,002
Paaren 8	vas8_1 - vas8_2	7,100	7,055	1,578	3,798	10,402	4,500	19	s.***0,000
Paaren 9	vas9_1 - vas9_2	8,900	12,494	2,794	3,053	14,747	3,186	19	s.** 0,005

vas1_1=VAS-Wert vor 1. Behandlung (t_1)

vas1_2=VAS-Wert nach 1. Behandlung (t_2) -usw.

Die mittleren Differenzen zwischen t_1 und t_2 (t_2-t_1) der dritten und achten Behandlung zeigen hochsignifikante Werte ($p \leq 0,001$), die Differenzen der übrigen – mit Ausnahme der ersten - Behandlungen niedrige bis mittlere Signifikanzen (p -Wert zwischen 0,021 und 0,002). Die Differenz der VAS vor und nach der ersten Behandlung lässt, trotz fehlender Signifikanz, einen Trend erkennen ($p=0,058$).

Die Hypothese, dass eine einzelne Applikation einer Ganzkörperhyperthermie zu einer Reduktion des globalen Schmerzempfindens führt, wurde hiermit bestätigt.

7.2.2. Einfluss der seriellen Applikation einer milden Ganzkörperhyperthermie auf die generalisierte Schmerzintensität, gemessen an der VAS

Bezugnehmend auf die Hypothese und die Ergebnisse der Einzelbehandlung wurde der Parameter VAS über die gesamte Behandlungsserie beobachtet (vgl. Tab. 1-3 zu 7.2.1.).

Primär wurden die Anfangs- und Endpunkte der Behandlungsserie betrachtet und daraufhin überprüft, ob sich durch die serielle Anwendung der Hyperthermie eine statistisch signifikante Reduktion des globalen Schmerzempfindens erreichen lässt, sich also die Effekte der Einzelbehandlung auf die serielle Anwendung übertragen lassen.

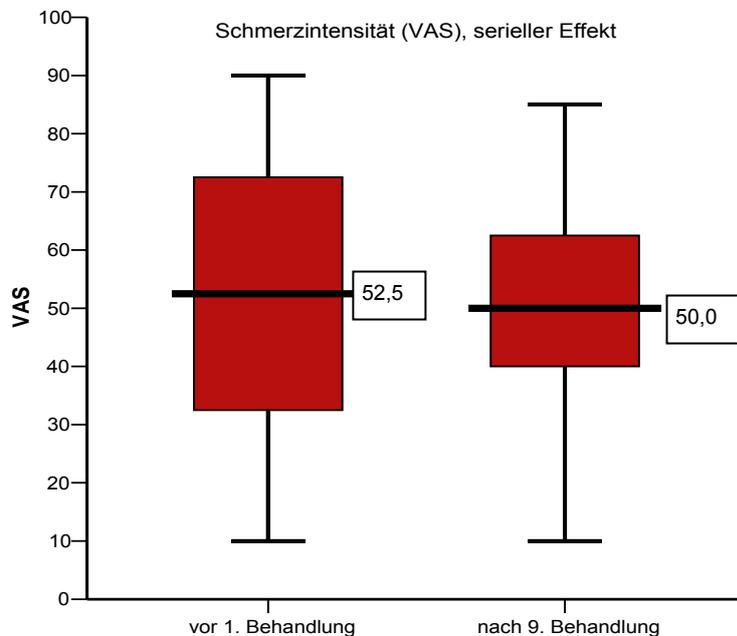


Diagramm 1 zu 7.2.2.:

Generalisierte Schmerzintensität bei Probanden mit FMS zu Serienbeginn u. -ende, n=20

Bei Betrachtung des Effektes jeder Einzelbehandlung (vgl. Pkt. 7.2.1. Tab. 4) wurde ein Signifikanzunterschied bei Vergleich der ersten und neunten Behandlung deutlich ($p=0,058$ und $p=0,005$).

Wird der Vergleich des Serienbeginns und -endes auf den therapeutischen Effekt der 1. Behandlung gegenüber der 9. Behandlung ausgedehnt (VAS-Differenz der jeweiligen Behandlung), lässt sich analog ein größerer Behandlungserfolg der 9. gegenüber der 1. Behandlung darstellen (Diagramm 2).

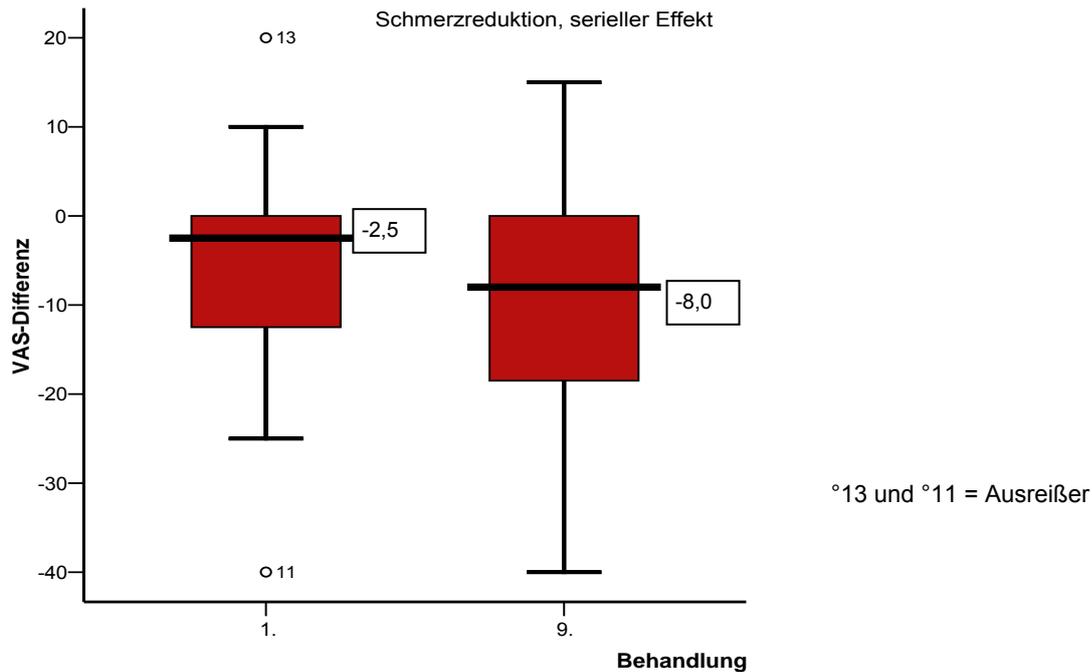


Diagramm 2 zu 7.2.2.

Vergleich der generalisierten Schmerzreduktion (VAS-Differenz t_2-t_1 , entspricht VAS-Abnahme) der 1. und 9. Behandlung bei Probanden mit FMS, $n=20$

In der Multivarianz-Analyse der VAS-Differenzen der gesamten Behandlungserie konnte kein signifikanter Effekt über die Zeit festgestellt werden. Der p-Wert betrug 0,159.

Untersucht man erneut den Gesamtverlauf der VAS-Werte (vgl. Diagramm zu 7.2.1.), fällt ein deutlicher Unterschied zwischen der ersten und den folgenden Behandlungen auf:

Sowohl die jeweiligen Anfangs- und Endwerte als auch deren Differenzen divergieren in höherem Maße.

Legt man nun die folgende, also 2. Behandlung als realistischen Beginn der Behandlungsserie fest und vergleicht deren Werte mit denen der letzten Behandlung, stellt sich im Vergleich zur vorhergehenden Darstellung augenscheinlich eine stärkere Reduktion der VAS-Werte dar (Diagramm 3).

Aber auch in diesem Fall lässt sich mit Multivariaten Testverfahren kein statistisch signifikanter Serieneffekt finden. Der p-Wert von 0,095 weist auf einen statistischen Trend hin.

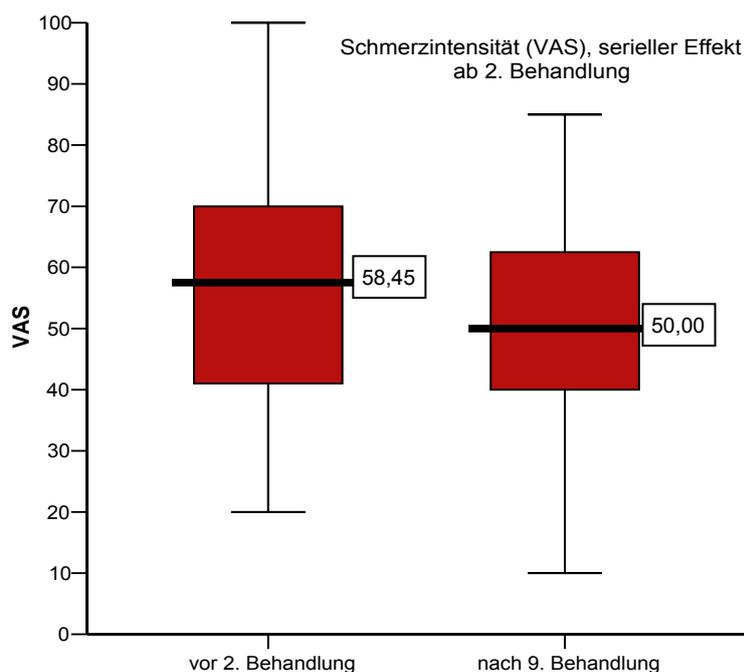


Diagramm 3 zu 7.2.2.:

Generalisierte Schmerzintensität bei Probanden mit FMS vor der 2. und nach der 9. Behandlung (veränderter Ausgangszeitpunkt der Betrachtung), n=20

Die Reduktion des globalen Schmerzempfindens im Gesamtverlauf der seriellen Ganzkörperhyperthermie zeigt sich also statistisch nicht relevant. Es konnte zwischenzeitlich sogar ein Anstieg der VAS-Ausgangswerte im Verlauf dokumentiert werden (insbesondere bis zur 5. Behandlung, vgl. Diagramm zu 7.2.1.).

Hiermit konnte die Haupthypothese der Untersuchung, die Annahme einer Verminderung der Schmerzintensität über die Zeit, nicht bestätigt werden.

7.3. Einfluss der milden Ganzkörperhyperthermie auf das lokale Schmerzempfinden (Tenderpoint-Zahl und Dolorimetrie)

Im Vorfeld erfolgte auch für diese Parameter die Überprüfung auf eine Normalverteilung: Die Werte der Tenderpoint-Zahlen folgen keiner Normalverteilung. Die Werte der Druckdolorimetrie erscheinen normalverteilt.

7.3.1. Einfluss einer einzelnen Applikation einer milden Ganzkörperhyperthermie auf die Anzahl der Tenderpoints

Begleitend wurde das Vorhandensein bzw. die Zahl positiver Tenderpoints vor und nach jeder einzelnen Intervention untersucht. Vor der ersten Behandlung lagen die Summen

zwischen zwölf und 18 Punkten, im Verlauf bei minimal neun und maximal 18 Punkten, nach der letzten Behandlung zwischen elf und 18 Punkten.

Im Vergleich der Ausgangs- und Endsummen der Einzelbehandlungen wurden sowohl Reduktionen um maximal drei Punkte als auch Anstiege um maximal drei Punkte dokumentiert. Diese Schwankungen zeigten sich statistisch nicht signifikant.

Einzelmessungen der Tenderpointzahl vor jeder Behandlung (deskriptive Statistik):

Tab. 1 zu 7.3.1.

Anzahl TeP vor	1. Beh.	2. Beh.	3. Beh.	4. Beh.	5. Beh.	6. Beh.	7. Beh.	8. Beh.	9. Beh.
N	20	20	20	20	20	20	20	20	20
Mittelwert	16,90	17,15	17,10	17,10	17,10	17,00	17,05	16,80	16,70
Median	18,00	18,00	18,00	18,00	18,00	18,00	18,00	18,00	18,00
Minimum	12	13	14	12	11	13	12	9	12
Maximum	18	18	18	18	18	18	18	18	18
Standardabweichung	1,971	1,631	1,410	1,619	2,024	1,622	1,877	2,375	1,895

Einzelmessungen der Tenderpointzahl nach jeder Behandlung (deskriptive Statistik):

Tab. 2 zu 7.3.1.

Anzahl TeP nach	1. Beh.	2. Beh.	3. Beh.	4. Beh.	5. Beh.	6. Beh.	7. Beh.	8. Beh.	9. Beh.
N	20	20	20	20	20	20	20	20	20
Mittelwert	17,05	16,90	17,05	17,05	17,00	16,95	16,85	16,95	16,70
Median	18,00	18,00	18,00	18,00	18,00	18,00	18,00	18,00	18,00
Minimum	12	13	13	13	11	11	10	12	10
Maximum	18	18	18	18	18	18	18	18	18
Standardabweichung	1,701	1,832	1,849	1,572	2,077	1,905	2,346	1,791	2,364

Anhand dieser Ergebnisse lässt sich keine einheitliche Aussage über die Wirkung von Einzelapplikationen einer Ganzkörper-wIRAHT auf die Zahl der Tenderpoints tätigen.

7.3.2. Einfluss der seriellen Applikation einer milden Ganzkörperhyperthermie auf die Anzahl der Tenderpoints

Bei Betrachtung der Anfangs- und Endpunkte der Behandlungsserie ließen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede in den Summen der Tenderpoints aufzeigen.

Es kann eine leichte Reduktion im Sinne einer Tendenz (keine statistische Tendenz) registriert werden. Verstärken lässt sich der Effekt, wenn wiederum die Erstbehandlung durch die zweite Behandlung ersetzt wird, wie es bereits für die VAS-Werte unter Punkt 7.2.2. diskutiert wurde.

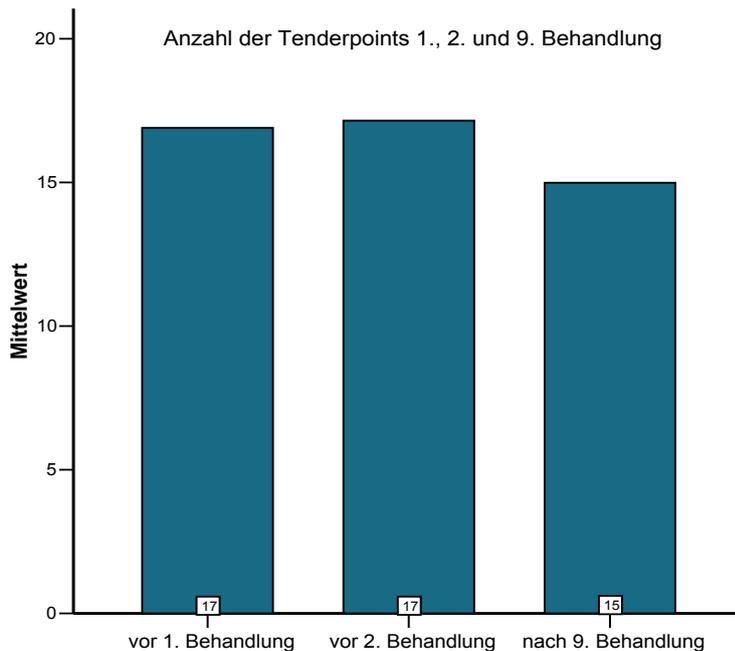


Diagramm zu 7.3.2.

Darstellung der Mittelwerte der Tenderpoint-Summen vor der 1. und 2. und nach der 9. Behandlung bei Probanden mit FMS, n=20

Zusammenfassend kann hinsichtlich des Einflusses der Ganzkörperhyperthermie auf die Zahl der Tenderpoints keine statistisch signifikante Änderung ermittelt werden.

Die entsprechende Nebenhypothese wurde damit widerlegt.

7.3.3. Einfluss einer einzelnen Applikation einer milden Ganzkörperhyperthermie auf die Druckdolenz der Tenderpoints

Die lokale Schmerzempfindlichkeit im Bereich der Tenderpoints (Druckdolenz) korreliert mit der messbaren Druckschmerzschwelle. Eine Reduktion der Druckdolenz findet in einer Anhebung der Druckschmerzschwelle, also in einer Erhöhung der bis zur Schmerzauslösung aufzuwendenden Druckkräfte Ausdruck. Diese werden mittels eines Druckdolorimeters in kg/cm² bestimmt (vgl. Kapitel 5. "Material und Methoden").

In Anbetracht der bekannten Wirkungen einer Wärmeapplikation auf die Schmerzwahrnehmung und der entsprechenden Ergebnisse der VAS-Dokumentation (vgl. Punkt 7.2.1. und 7.2.2.) wurde hypothetisch eine Verminderung der Schmerzempfindlichkeit im Bereich der Tenderpoints angenommen. D.h. es wäre eine Erhöhung der Druckschmerzschwelle und damit der messbaren Druckkräfte zu erwarten.

Untersucht wurde die Druckempfindlichkeit vor und nach jeder Behandlung. Es konnte dabei für jede Einzelbehandlung ein Anstieg der Druckschmerzschwelle in der Summe für alle Punkte festgestellt werden.

Einzelmessungen der Druckkräfte (Dolorimetrie, kg/cm²) vor jeder Behandlung:

Tab. 1 zu 7.3.3.

Dolorimetrie vor	1. Beh.	2. Beh.	3. Beh.	4. Beh.	5. Beh.	6. Beh.	7. Beh.	8. Beh.	9. Beh.
N	20	20	20	20	20	20	20	20	20
Mittelwert	14,4450	13,3950	13,7025	13,7725	14,1500	13,6750	14,2250	13,9655	14,3360
Median	13,6500	12,4500	12,9500	13,1750	13,3250	12,6000	14,5750	13,8250	14,1750
Minimum	10,80	8,55	9,50	8,25	9,50	9,20	9,35	7,00	8,70
Maximum	24,65	20,60	18,00	21,40	25,30	25,95	24,40	28,10	25,30
Standardabweichung	3,31206	3,42079	2,72186	3,81198	4,37174	4,12848	4,26397	4,53778	4,22110

Einzelmessungen der Druckkräfte (Dolorimetrie, kg/cm²) nach jeder Behandlung:

Tab. 2 zu 7.3.3.

Dolorimetrie nach	1. Beh.	2. Beh.	3. Beh.	4. Beh.	5. Beh.	6. Beh.	7. Beh.	8. Beh.	9. Beh.
N	20	20	19	20	20	20	20	20	20
Mittelwert	14,7950	13,9400	15,4658	15,0700	15,0800	14,7975	14,8650	14,7500	14,9875
Median	13,6000	13,6000	15,0500	14,0750	13,7750	14,1250	13,5500	13,8000	14,4250
Minimum	9,65	8,10	10,30	8,35	9,60	8,50	9,40	10,15	9,00
Maximum	23,25	20,45	21,10	26,05	30,70	26,35	30,25	27,10	30,00
Standardabweichung	3,84129	3,26616	3,34747	4,46865	5,40787	4,42905	5,02790	3,91478	4,93849

Zur Darstellung kommen exemplarisch die Werte der ersten (Differenz statistisch nicht signifikant) und dritten Behandlung (Differenz statistisch signifikant):

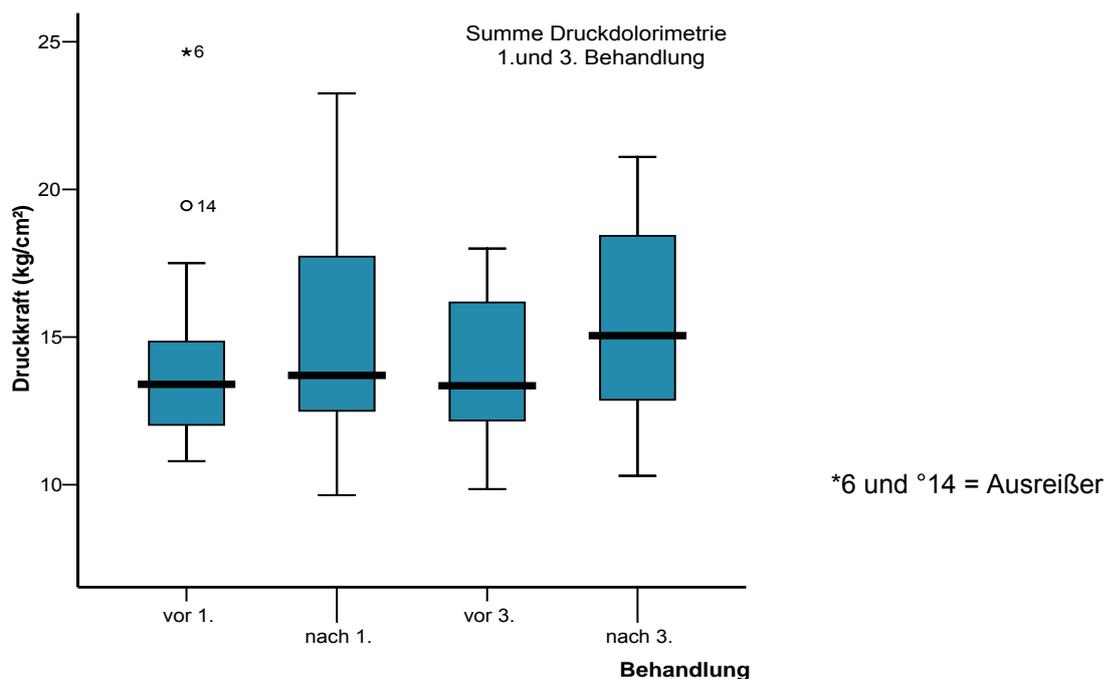


Diagramm zu 7.3.3.:

Druckdolorimetrie-Werte (kg/cm²) bei Probanden mit FMS vor und nach der 1. und 3. Behandlung, n=20

Für die 3., 4., 5., 6. und 8. Behandlung waren die Unterschiede statistisch signifikant, die Werte der 7. und 9. Behandlung bezeichnen mit $p=0,083$ und $0,89$ einen statistischen Trend (Tab. 3).

Signifikanz der Veränderung der lokalen Schmerzschwelle (Differenz der Dolorimetrie, (t_2-t_1)) für jede Einzelbehandlung, $n=20$ (T-Test bei gepaarten Stichproben):

Tab. 3 zu 7.2.3.

		Gepaarte Differenzen				T	df	Sign. (2-seitig)	
		Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler des Mittelwertes	95% Konfidenzintervall der Differenz				
					Untere	Obere			
Paaren 1	su_dol1_1 -	-,35000	3,03710	,67912	1,77140	1,07140	-,515	19	n.s. 0,612
Paaren 2	su_dol1_2 su_dol2_1 -	-,54500	1,50542	,33662	1,24956	,15956	-	19	n.s. 0,122
Paaren 3	su_dol2_2 su_dol3_1 -	-1,54211	1,83479	,42093	2,42645	-,65776	-	18	s.** 0,002
Paaren 4	su_dol3_2 su_dol4_1 -	-1,29750	2,23557	,49989	2,34378	-,25122	-	19	s.* 0,018
Paaren 5	su_dol4_2 su_dol5_1 -	-,93000	1,96639	,43970	1,85030	-,00970	-	19	s* 0,048
Paaren 6	su_dol5_2 su_dol6_1 -	-1,12250	2,22518	,49757	2,16392	-,08108	-	19	s.* 0,036
Paaren 7	su_dol6_2 su_dol7_1 -	-,64000	1,56589	,35014	1,37286	,09286	-	19	n.s. T 0,083
Paaren 8	su_dol7_2 su_dol8_1 -	-,78450	1,35083	,30206	1,41671	-,15229	-	19	s.* 0,018
Paaren 9	su_dol8_2 su_dol9_1 -	-,65150	1,62377	,36309	1,41145	,10845	-	19	n.s. T 0,089
	su_dol9_2								

su_dol1_1=Summe der Dolorimetrie vor 1. Beh.

su_dol1_2=Summe der Dolorimetrie nach 1. Beh. –usw.

Die Hypothese, dass eine einzelne Applikation einer Ganzkörper-IRAHT zu einer Reduktion der Druckschmerzempfindlichkeit der Tenderpoints führt, konnte bestätigt werden, für fünf von neun Behandlungen mit niedriger bis mittlerer statistischer Signifikanz.

Da trotz der geringen Stichprobengröße ein p-Wert von $0,002$ (s. 3. Behandlung) erreicht werden konnte, spricht dies für eine große Differenz zwischen den Ausgangs- und Endparametern. Hieraus lässt sich ein stark ausgeprägter Therapieeffekt ableiten.

7.3.4. Einfluss der seriellen Applikation einer milden Ganzkörperhyperthermie auf die Druckdolenz der Tenderpoints (Dolorimetrie)

Ausgehend von den Befunden der Einzelbehandlungen, wurden die Summen der bis zur Schmerzauslösung aufzuwendenden Druckkräfte an allen Tenderpoints für die Zeitpunkte Beginn und Ende der gesamten Serie betrachtet.

Auch hier wurde eine Erhöhung der Endwerte im Vergleich zu den Anfangswerten und damit eine Reduktion der Druckschmerzempfindlichkeit erwartet.

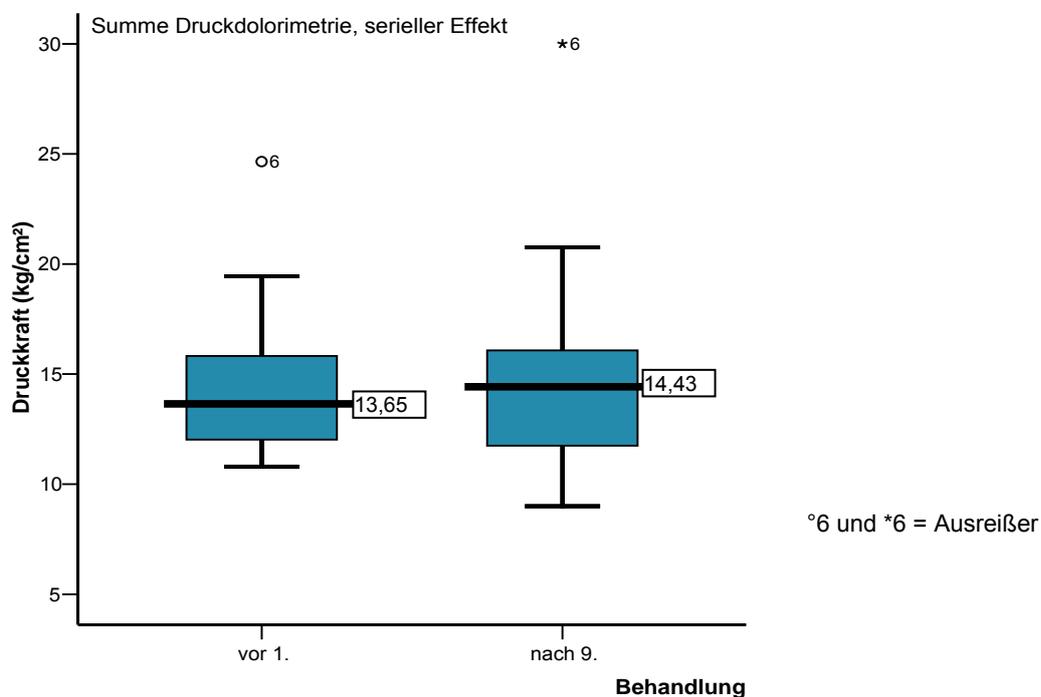


Diagramm 1 zu 7.3.4.:

Druckdolorimetrie-Werte (kg/cm²) bei Probanden mit FMS vor der 1. und nach der 9. Behandlung (serieller Effekt), n=20

Wie in Diagramm 1 zu 7.2.4. dargestellt, ist eine Erhöhung der Druckkraftwerte auch über den Gesamtverlauf hinweg zu verzeichnen, jedoch sind die Unterschiede statistisch nicht signifikant (s.Tab 1).

Vergleich der Dolorimetrie-Werte (Summen) vor der 1. und nach der 9. Behandlung, n=20 (T-Test bei gepaarten Stichproben):

Tab. 1 zu 7.3.4.

Paaren 1	su_dol1_1 - su_dol9_2	Gepaarte Differenzen				T	df	Sign. (2- seitig)	
		Mittelwert	Standard- abweichung	Standardfehler des Mittelwertes	95% Konfidenzintervall der Differenz				
					Untere				Obere
		-,54250	4,39067	,98178	2,59740	1,51240	-,553	19	n.s. 0,587

su_dol1_1=Summe der Dolorimetrie vor 1. Beh.
su_dol9_2=Summe der Dolorimetrie nach 9. Beh

Analog zur Argumentation der Auswertung der VAS-Werte (vgl. 7.2.2.) und Tenderpoint-Summen (vgl. 7.3.2.) wurde zusätzlich ein Vergleich der Werte der zweiten Behandlung mit denen der neunten Behandlung durchgeführt.

Hierbei lässt sich ebenfalls keine statistische Signifikanz der Differenz nachweisen (vgl. Tab. 2).

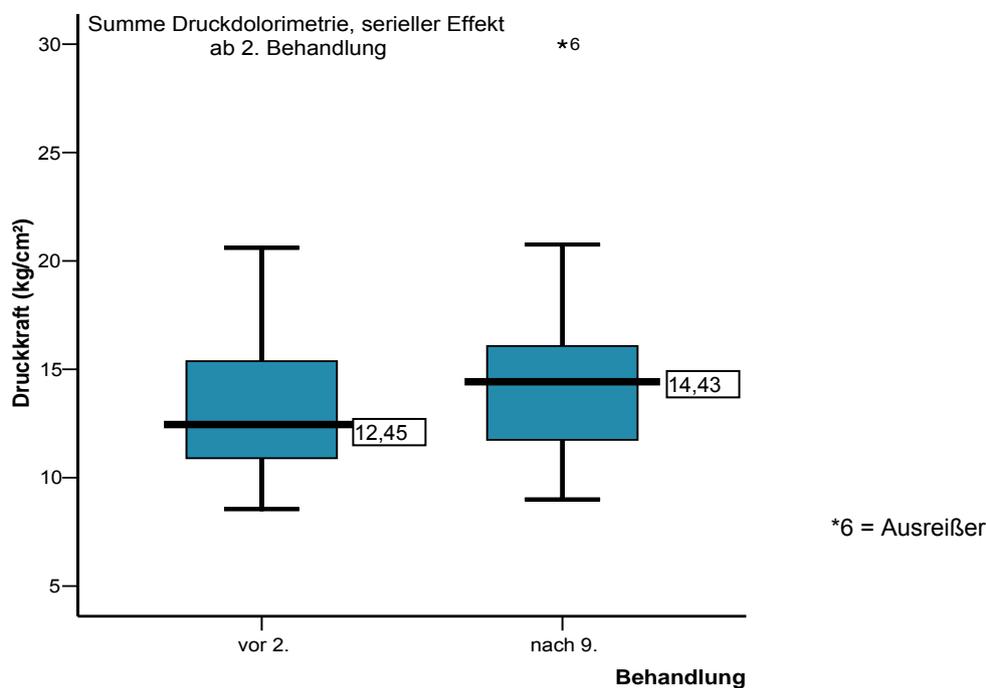


Diagramm 2 zu 7.3.4.:

Druckdolorimetrie-Werte (kg/cm²) bei Probanden mit FMS vor der 2. und nach der 9. Behandlung , n=20 (serieller Effekt mit korrigiertem Anfangszeitpunkt)

Vergleich der Dolorimeter-Summen vor der 1. bzw. 2. Behandlung ggü. nach der 9. Behandlung, n=20 (T-Test bei gepaarten Stichproben):

Tab. 2 zu 7.3.4.

		Gepaarte Differenzen				T	df	Sign. (2-seitig)	
		Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler des Mittelwertes	95% Konfidenzintervall der Differenz				
					Untere				Obere
Paaren 1	su_dol1_1 -	-,54250	4,39067	,98178	-	1,51240	-,553	19	n.s. 0,587
	su_dol9_2				2,59740				
Paaren 2	su_dol2_1 -	-1,59250	4,24234	,94862	-	,39298	1,679	19	n.s. 0,110
	su_dol9_2				3,57798				

"su_dol1_1"=Summe der Dolorimetrie vor 1. Beh. versus "su_dol9_2"=Summe der Dolorimetrie nach 9.Beh.

su_dol2_1=Summe der Dolorimetrie vor 2. Beh.

Betrachtet man den seriellen Effekt getrennt für jede der drei Behandlungswochen, zeigt die Reduktion der Schmerzempfindlichkeit keinen statistischen Trend.

Separierte Betrachtung der 3 Behandlungswochen, n=20 (T-Test bei gepaarten Stichproben):

Tab. 3 zu 7.3.4.

		Gepaarte Differenzen				T	df	Sign. (2-seitig)	
		Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler des Mittelwertes	95% Konfidenzintervall der Differenz				
					Untere				Obere
Paaren 1	su_dol1_1 -	-1,13947	3,56272	,81734	-	,57770	1,394	18	n.s. 0,180
	su_dol3_2				2,85665				
Paaren 2	su_dol4_1 -	-1,02500	2,90664	,64994	-	,33535	1,577	19	n.s. 0,131
	su_dol6_2				2,38535				
Paaren 3	su_dol7_1 -	-,76250	2,54294	,56862	-	,42763	1,341	19	n.s. 0,196
	su_dol9_2				1,95263				

su_dol1_1=Summe der Dolorimetrie vor 1. Beh.

su_dol3_2=Summe der Dolorimetrie nach 3. Beh.

su_dol9_2=Summe der Dolorimetrie nach 9.Beh.

usw.

Mit den genannten Befunden wird die Hypothese, dass die serielle Anwendung einer Ganzkörper-IRAHT zu einer Erhöhung der messbaren Druckschmerzschwelle und damit zu einer Senkung der Druckschmerzempfindlichkeit im Bereich der Tenderpoints führt, nicht bestätigt.

7.3.5. Follow up

In der Nachuntersuchung 12 Wochen nach Therapieende wurden erneut die VAS, die Tenderpointzahl und die Druckschmerzhaftigkeit der positiven Tenderpoints erhoben.

Auf eine Auswertung der Ergebnisse der Nachuntersuchung wurde allerdings verzichtet, da es aus unterschiedlichen Gründen zu einer weiteren und stark ausgeprägten Reduktion der Patientenzahl kam (vgl. Abb. 1 zu 7.1.). Die vorliegenden Daten der verbliebenen Patienten zeigten keinen anhaltenden Effekt der Intervention, da die Werte sowohl für die VAS als auch die Druckdolorimetrie das Ausgangsniveau erreicht hatten.

7.3.6. Begleiteffekte

Während der Behandlung und nach der Nachruhephase wurden in regelmäßigen Abständen Kontrollen der Kreislaufparameter (Blutdruck und Herzfrequenz) durchgeführt. Bis auf wenige Ausnahmen kam es im Behandlungsverlauf bei allen Patienten zu Blutdrucksenkungen in unterschiedlichem Ausmaß, jedoch ohne komplizierende klinische Symptomatik. Kompensatorisch stieg dabei die Herzfrequenz. Der systolische Blutdruck wurde unter Therapie um maximal 44 mmHg, der diastolische um maximal 35 mmHg abgesenkt.

Zur Vereinfachung im Sinne einer Übersicht wurden die maximalen Differenzen der systolischen und diastolischen Blutdrucksenkungen sowie die maximalen Herzfrequenzen der gesamten Behandlungsserie für jeden Probanden in zusammengefasst:

Tab. zu 7.3.6.

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
max. syst. Abfall in mmHg	20	11	44	21,65	8,604
max. diast. Abfall in mmHg	20	8	35	18,75	6,664
max. Herzfrequenz in Schläge/min	20	70	118	98,20	11,906
Gültige Werte (Listenweise)	20				

Bezüglich der maximalen Herzfrequenz ist zu beachten, dass sechs der zwanzig Patienten frequenzlimitierende Antihypertensiva einnahmen.

Als unerwünschte Nebenwirkung wurde das passagere Auftreten von Kopfschmerzen unter der Behandlung von insgesamt acht Patienten berichtet, welche i.d.R. spontan remittierten. Die Intensität und Dauer variierte interindividuell.

8. Diskussion

Die vorliegende Arbeit soll einen Beitrag zur Erarbeitung von physiotherapeutischen Behandlungskonzepten zur Reduktion der Beschwerden im Rahmen eines Fibromyalgie-Syndromes leisten. Im Vordergrund steht hierbei die Beeinflussung des Parameters "Schmerz" in seiner Ausdehnung und Intensität.

8.1. Stichprobe

Die Stichprobengröße von 20 behandelten Probanden mit Fibromyalgie-Syndrom ist gering, woraus die Schwierigkeit repräsentativer Aussagen resultiert. Die Probandenzahlen in thematisch vergleichbaren Studien lagen zwischen 9 und 12 Teilnehmern in den Hyperthermie-Gruppen [*Piso et al. 2001, Schleenbecker, Schmidt 1998, Lange et al. 2005, Tarner et al. 2009*], mit Ausnahme der Studie von Brockow et al. mit 69 Probanden in der wIRAHT(wassergefilterte Infrarot A-Hyperthermie)-Gruppe. In eine Studie zur Trainingstherapie bei FMS der Arbeitsgruppe um Uhlemann und Strobele [*Strobele et al. 2002; Uhlemann et al. 2007*] wurden 22 Patienten behandelt. Insgesamt bleibt die Vergleichbarkeit der erfolgten Studien beschränkt, da neben verschiedenen Zielparametern unterschiedliche Therapieformen und Probandengruppen in divergierenden Designs untersucht wurden.

Studie	Stichprobe	Therapieform	Probandenzahl
Piso et al. 2001	Gesunde	Sauna vs. Bewegungsbad	9 vs. 9
Schleenbecker und Schmidt 1998	FMS	milde wIRAHT mit physikalischer Therapie	11
Meffert, Müller, Scherf 1993	Gesunde	milde wIRAHT	11
Lange et al. 2005	AS vs. Gesunde	Überwärmungsbad	12 vs. 12

Turner et al. 2009	AS vs. Gesunde	Überwärmungsbad	12 vs. 12
Strobele et al. 2002 Uhlemann et al. 2007	FMS	Trainingstherapie (crossover-Design)	22
Brockow et al. 2007	FMS	MR mit wIRAHT vs. MR	69 vs. 70

Tab. zu 8.1.: Übersicht der Studiengröße zu Wärmetherapie und/oder FMS

AS= Patienten mit ankylosierender Spondylitis, FMS= Patienten mit Fibromyalgie-Syndrom, wIRAHT= Hyperthermie mit wassergefilterter Infrarot A-Strahlung, MR= multimodales Rehabilitationsprogramm

Initial wurden 54 Patienten in die Studie eingeschlossen. Ein Teil der rekrutierten Probanden nahm bereits vor Behandlungsbeginn von einer Studienteilnahme Abstand. Gründe für eine Nichtteilnahme waren eine Nichtvereinbarkeit mit der persönlichen Zeitplanung, lange Anfahrtswege, akute Erkrankungen oder fehlende Motivation für neue Therapieverfahren. Bei einem Teil der Patienten blieb eine Rückmeldung ohne Angabe von Gründen aus. Nach Absage von 28 Patienten begannen 26 Patienten mit der Behandlung, was einem "drop out" vor Therapiebeginn von ca. 52% entspricht.

Die "drop out"-Rate innerhalb der begonnenen Behandlungsserie betrug 23%, d.h. 20 von 26 Patienten absolvierten die vollständige Behandlungsserie. Bezogen auf die ursprünglich eingeschlossenen Patienten lässt sich eine "drop out"-Rate von 63% ermitteln. In der von Strobele bzw. Uhlemann durchgeführten Studie zur Trainingstherapie bei Patienten mit FMS bestanden vergleichbare Relationen: 22 von anfänglich 50 rekrutierten Patienten absolvierten die vollständige Behandlung [Strobele et al. 2002; Uhlemann et al. 2007]. Die Arbeitsgruppe um Brockow gab für ihre Hyperthermie-Studie an Fibromyalgie-Patienten eine "drop out"-Rate von 34% vor Therapiebeginn an [Brockow et al. 2007].

Die Abbrüche der laufenden Behandlungsserie erfolgten fast ausschließlich nach der 3. Behandlung, also am Ende der ersten Behandlungswoche. Die Gründe hierfür sind im Kapitel 7.1. aufgeführt und beinhalteten Wärmeintoleranz, häufig in Verbindung mit einem Nichterreichen der Zieltemperatur und Nebenwirkungen wie Kopfschmerzen oder höhergradige Erschöpfungszustände.

Ursächlich könnten darüber hinaus von der Realität abweichende Erwartungen sein, sowohl im Hinblick auf die thermische Belastung als auch auf die Effektstärke, verbunden mit der Hoffnung auf sofortige umfassende Beschwerdereduktion durch die

erste Behandlung. Hierbei ist zu bedenken, dass Patienten mit FMS häufig bereits zahlreiche Therapieversuche unternommen haben, oft ohne adäquaten Erfolg. Daraus resultiert eine veränderte Erwartungshaltung gegenüber weiteren Therapien, welche auch in eine schnellere Resignation übergehen kann [*Häuser et al. 2006(a),(b)*].

Die Schmerzexacerbation nach Behandlungsbeginn spielt dabei eine bedeutende Rolle, zumal sie frühestens im Intervall zwischen der ersten und zweiten Behandlung deutlich wird, also direkt nach der ersten Behandlung noch nicht messbar ist. Dies konnte sowohl für den disseminierten Schmerz als auch für die Druckempfindlichkeit der Tenderpoints dokumentiert werden, wo sich für die zweite Behandlung eine deutliche Abweichung der Ausgangswerte im Vergleich zur ersten Behandlung darstellte. Der Effekt ist als typische "Erstverschlimmerung" nach initialer Reizsetzung anzusehen [*Schockenhoff 2002*].

Hinsichtlich der Behandlungsabbrüche konnten im Vergleich mit den anderen Patienten keine Unterschiede der in der Eingangsuntersuchung erhobenen Daten aufgezeigt werden.

Die Nachuntersuchung nach drei Monaten wies eine weitere Reduktion der Probandenzahl auf, die Ursachen hierfür waren teilweise zeitliche Probleme, im Übrigen nicht bekannt. Die drop-out-Rate betrug 65% bezogen auf die Probanden mit abgeschlossener Behandlungsserie.

Hinsichtlich der Geschlechterverteilung erscheint die Patienten-Gruppe repräsentativ für das Gesamtkollektiv der Erkrankten mit einem Fibromyalgie-Syndrom. Die Zahl von 18 Frauen gegenüber zwei Männern entspricht einem Verhältnis von 9:1 und liegt damit zwar über dem angegebenen Durchschnitt von 4-6:1, jedoch innerhalb der in Studien ermittelten Spanne von 2-21:1 [*Gran 2003*].

Die Altersstruktur der Stichprobe entspricht den Ergebnissen epidemiologischer Studien zur Prävalenz in der Normalbevölkerung. Die höchste Prävalenz wird zwischen 40. und 70. Lebensjahr angegeben [*Wolfe 1995; Raspe 1992*], das Alter der durch uns eingeschlossenen Patienten lag zwischen 39 und 57 Jahren. Die anfänglich gewählte Begrenzung des Einschlussalters auf 55 Jahre wurde angesichts erschwerter Rekrutierung auf 60 Jahre angehoben.

Die Dauer der Beschwerden wurde von den Patienten zwischen 2 und 30 Jahren angegeben und weist damit eine große Schwankungsbreite auf, auch bezogen auf das Erkrankungsalter.

Es konnte kein Zusammenhang zwischen der Beschwerdeintensität und dem Alter oder der Erkrankungsdauer festgestellt werden. Auffällig war, dass die beiden männlichen Patienten im Vergleich zu den weiblichen Teilnehmern verstärkt angaben, sich mit den Symptomen arrangiert zu haben.

Eine Placebobehandlung einer Kontrollgruppe gegenüber der Verumgruppe ist bei der Art des verwendeten Verfahrens nicht adäquat durchführbar, da eine Wärmeapplikation ohne Wärmeeintrag nicht suggerierbar wäre. Da das Therapieverfahren in dieser Untersuchung als Monotherapie eingesetzt wurde, entfällt auch die Möglichkeit eines Gruppenvergleichs mit unterschiedlichen Behandlungskombinationen.

8.2. Einfluss einer Infrarot A-Hyperthermie auf das Schmerzempfinden

8.2.1. Einfluss der Infrarot A-Hyperthermie (wIRAHT) als Einzelbehandlung auf das globale Schmerzempfinden (VAS)

Die Basis dieser Untersuchung bildete die Annahme, dass sich das globale Schmerzempfinden durch Anwendung einer Ganzkörperwärmetherapie reduzieren lässt.

Die Grundlage bilden die bekannten analgesierenden Effekte durch direkte und indirekte Wirkungen der Wärmetherapie und die positive Studienlage hinsichtlich der Ganzkörperhyperthermie [*Meffert et al. 1993, Piso et al. 2001, Schleenbecker und Schmidt 1998, Brockow et al. 2007, Hoffmann 2008*].

Es konnte für jede einzelne Therapieeinheit eine Reduktion der Intensität des generalisierten Schmerzempfindens dokumentiert werden. Mit Ausnahme der ersten Behandlung, welche jedoch zumindest eine statistische Tendenz aufzeigt, sind die Differenzen der VAS vor und nach den jeweiligen Behandlungen statistisch signifikant. Dem entsprechen die Ergebnisse der Pilotstudie von Schleenbecker und Schmidt 1998.

Das Signifikanzniveau der einzelnen Therapiesitzungen differiert allerdings, die höchste Signifikanz findet sich für die dritte und achte Therapieeinheit. Hierfür wäre ebenfalls ein Placeboeffekt zu diskutieren.

Die Erstbehandlung hat in allen folgenden Betrachtungen eine besondere Stellung, insofern, als dass sie häufig deutliche Abweichungen in der Ausprägung der erhobenen Parameter im Vergleich zu den übrigen Therapiesitzungen aufweist. Hierzu zählt auch die vergleichsweise geringere Differenz der Schmerzangaben vor und nach der Erstbehandlung.

Zu Beginn der Behandlungsserie sind den Patienten der Ablauf und das Therapieprinzip zwar theoretisch bekannt, aber mangels praktischer Erfahrung bestehen noch Unsicherheiten im Detail. Ebenso ist die Kontaktperson, der Behandler, anhand des zumeist einmaligen Kontaktes im Vorfeld nur bedingt einzuschätzen. Die Unsicherheiten übertragen sich auf das Verhalten der Patienten, woraus eingeschränkte oder veränderte Reaktionen erwachsen können. Deutlich wird dies auch in der großen Streuung der Werte und der höchsten Standardabweichung im Gesamtverlauf.

Der stark ausgeprägte Anstieg der VAS-Werte zu Beginn der zweiten gegenüber der ersten Behandlung kann darüberhinaus dem in der physikalischen Therapie bekannten Phänomen der sogenannten "Erstverschlimmerung" nach initialer Reizsetzung zugeordnet werden [*Schockenhoff 2002*].

Eine phasisch-periodische Verlaufsstruktur, wie für funktionelle Adaptionsprozesse typisch [*Gutenbrunner 2008*], wäre für den Verlauf über die Zeit in Form einer Septanperiodik denkbar, lässt sich aber nicht eindeutig belegen.

8.2.2. Einfluss der wassergefilterten Infrarot A-Hyperthermie in serieller Anwendung auf das globale Schmerzempfinden (VAS)

Neben der Effizienz der Einzelbehandlung bestand primär die Frage nach einem längerfristigen Effekt im Rahmen einer seriellen Anwendung Ziel der vorgelegten Untersuchung.

Die Beobachtung der VAS-Werte über den Gesamtverlauf der Behandlungsserie ließ keine statistisch signifikante Reduktion des globalen Schmerzempfindens sichtbar

werden. Dem entgegen stehen die Befunde von Schleenbecker und Schmidt, die eine statistisch signifikante Reduktion der VAS über die Zeit feststellen konnten [Schleenbecker, Schmidt 1998]. Allerdings handelte es sich hierbei um eine Kombinationstherapie.

In Anbetracht der im vorigen Abschnitt ausgeführten Sonderstellung der Erstbehandlung, wurde der Beginn der zweiten Behandlung als reeller Ausgangszeitpunkt gewählt und mit den Werten am Ende der letzten Behandlung verglichen. Da sich nun die Differenz zum Serienende aufgrund der höheren Ausgangswerte der zweiten im Vergleich zur ersten Behandlung verstärkt, stellt sich die Reduktion über die Zeit zwar als statistischer Trend, aber ebenfalls ohne Signifikanz dar.

Da wir andererseits die Unterschiede zwischen der ersten und zweiten Behandlung auch als "Erstverschlimmerung" gedeutet haben, muß dieses Vorgehen jedoch kritisch betrachtet werden und ist am ehesten nicht zur repräsentativen Darstellung des Serieneffektes geeignet.

Die Beobachtung von Schleenbecker und Schmidt, dass auch die VAS-Ausgangswerte vor der letzten im Vergleich zur ersten Behandlung deutlich niedriger ausfielen [Schleenbecker u. Schmidt 1998], konnte in unserer Untersuchung nicht wiederholt werden.

Als problematisch für die Entwicklung der globalen Schmerzintensität wurde im Behandlungsverlauf eine Schmerzverstärkung, im Sinne einer Reaktivierung, durch die druckdolorimetrische Prüfung der Tenderpoints empfunden. In der Literatur wurde dementsprechend bei Patienten mit FMS eine länger anhaltende, ausgeprägtere und häufig schmerzhaftere Nachwirkung nach Reizende beschrieben [Staud et al. 2001].

Die Annahme, dass eine Ganzkörperhyperthermie mittels wassergefiltertem Infrarot A zu einer Reduktion des globalen Schmerzempfindens führt, konnte in unserer Untersuchung wiederholt für die einzelne, aber nicht für die serielle Applikation bestätigt werden. Damit wurde die Haupthypothese widerlegt, die Nebenhypothese jedoch bestätigt. Dies entspricht lediglich bezogen auf die Einzelbehandlung, jedoch nicht auf den Serieneffekt den Ergebnissen der Pilotstudie von Schleenbecker und Schmidt

[Schleenbecker, Schmidt 1998]. Die Untersuchung von Brockow et al. 2007 ist aufgrund der Verwendung anderer Parameter für Schmerz in ihren Ergebnissen nicht direkt vergleichbar. Hierbei wurden als primäres Zielparameter der affektive und sensorische Schmerz mittels McGill-Fragebogen untersucht und als sekundäre Zielparameter die Lebensqualität mit Hilfe des FIQ (Fibromyalgia Impact Questionnaire) sowie die Schmerzintensität anhand der FIQ-Schmerzskala und der Tenderpoint-Druckdolorimetrie ermittelt.

8.2.3. Einfluss der wassergefilterten Infrarot A-Hyperthermie als Einzelbehandlung auf die Anzahl der Tenderpoints

Die Beeinflussung der Tenderpoint-Zahl durch Wärmeanwendungen wurde bisher nur in der Arbeit von Brockow et al. gezielt dokumentiert und über die Gesamtzeit der Intervention ausgewertet. Schleenbecker und Schmidt beziehen zwar die Anzahl der Schmerzpunkte in ihre Betrachtung mit ein, allerdings erfolgt die Auswertung über einen "pain score" von Null bis Fünf bezogen auf elf Körperregionen [Schleenbecker, Schmidt 1998].

In der vorliegenden Untersuchung konnten zwar Schwankungen in der Anzahl der positiven Tenderpoints dokumentiert werden, allerdings ergab sich hieraus kein eindeutiger Therapieeffekt für die Einzelbehandlung.

8.2.4. Einfluss der wassergefilterten Infrarot A-Hyperthermie in serieller Anwendung auf die Anzahl der Tenderpoints

Die Anzahl positiver Tenderpoints zeigte in der Verlaufsbeobachtung lediglich eine geringgradige Verminderung. Dies kann bezüglich eines Therapieeffektes nur als eine Tendenz gewertet werden, jedoch ohne statistische Grundlage.

Analog zu den Auswertungen der VAS bestehen auch hier Unterschiede im Vergleich zwischen 1. bzw. 2. und 9. Behandlung.

In der Untersuchung von Brockow et al. ergab sich für die Gruppe mit zusätzlicher wIRAHT eine signifikante Reduktion der Tenderpoint-Zahl über die Zeit der Intervention [Brockow et al 2007]. Hierbei handelte es sich allerdings, wie bereits erwähnt, um eine Kombinationstherapie

8.2.5. Einfluss der wassergefilterten Infrarot A-Hyperthermie als Einzelbehandlung auf die Druckdolenz der Tenderpoints (Druckdolorimetrie)

Zur dolorimetrischen Abgrenzung positiver gegenüber negativer Tenderpoints wurde als Schwelle eine Andruckkraft von weniger als 2 kg/cm² gewählt. Dies steht im Gegensatz zu den Vorgaben des ACR [*Wolfe 1990*], entspricht aber den Angaben anderer Autoren [*Bradley 1994; Strobel 2002*] und den eigenen klinischen Erfahrungen. Nach den Kriterien der ACR ist der Grenzwert der Andruckkraft bei 4 kg/cm² definiert. Die Arbeitsgruppe um Brockow legte die Grenze bei 3 kg/cm² fest [*Brockow et al. 2007*].

Auch für die Druckschmerzhaftigkeit der Tenderpoints wurde in Korrelation zu den VAS-Werten eine Reduktion unter der Wärmeanwendung angenommen. Die Quantifizierung erfolgte über die Messung der Druckkraft, die zur Schmerzauslösung an dem jeweiligen Punkt notwendig ist. Die auf diesem Wege ermittelte Druckschmerzschwelle verhält sich umgekehrt proportional zur lokalen Schmerzempfindlichkeit (Druckdolenz) – siehe Ergebnisse, Abschnitt 7.3.3.

Die Hypothese, dass eine einzelne Applikation einer Ganzkörper-wIRAHT zu einer Reduktion der Druckdolenz der Tenderpoints führt, konnte für fünf von neun Behandlungen mit niedriger bis mittlerer statistischer Signifikanz bestätigt werden. Die übrigen Therapieeinheiten (1., 2., 7., 9.) zeigten ebenfalls eine Abnahme der Druckempfindlichkeit, jedoch nicht statistisch signifikant.

Auch hier finden sich Übereinstimmungen mit der Pilotstudie von Schleenbecker und Schmidt 1998.

Wie bereits im Ergebnisteil ausgeführt, lässt sich aus der hohen Signifikanz der 3. Behandlung (p-Wert=0,002) in Bezug auf die geringe Stichprobengröße ein sehr stark ausgeprägter Therapieeffekt ableiten.

Darüberhinaus kann partiell eine größere Differenz der Dolorimeter-Werte angenommen werden, da die Druckdolenz der Tenderpoints vor Behandlungsbeginn z.T. unterhalb der technischen Messbarkeit lagen (Schmerzauslösung unterhalb 0,5 kg/cm²), d.h., dass bereits das Aufsetzen des Messgerätes zu einer Schmerzangabe führte. Dies ist allerdings nicht objektivierbar.

8.2.6. Einfluss der wassergefilterten Infrarot A-Hyperthermie in serieller Anwendung auf die Druckdolenz der Tenderpoints (Druckdolorimetrie)

Die Messung der Druckkräfte über den gesamten Verlauf der Behandlungsserie zeigt ebenfalls eine Anhebung der Tenderpoint-Druckschmerzschwelle. Hierbei ließ sich jedoch keine statistisch signifikante Differenz der Werte zu Beginn und Ende der Serie feststellen.

Die Verschiebung des Ausgangszeitpunktes auf die zweite Behandlung, wie bereits für die globale Schmerzempfindung betrachtet, konnte ebenfalls keine statistische Signifikanz erreichen.

Die Differenzierung der drei Behandlungswochen ergab zwar Unterschiede in den p-Werten. Die Reduktion der Druckdolenz (also Anhebung der Schmerzschwelle) zeigte sich im Verlauf der zweiten Behandlungswoche im Vergleich am ausgeprägtesten, wies aber keine statistische Tendenz auf.

Die unterschiedliche Ausprägung der jeweiligen Therapieeffekte im Verlauf konnten auch Piso et al. beobachten, hier allerdings mit zunehmenden Differenzen, und werteten dies als Adaptationseffekt [*Piso et al. 2001*].

Das vorliegende Ergebnis bestätigt die Untersuchung von Schleenbecker und Schmidt, welche ebenfalls keine ausreichende Signifikanz der Reduktion der Druckdolenz zwischen Beginn und Ende der Therapieserie ermitteln konnten [*Schleenbecker, Schmidt 1998*]. Demgegenüber zeigen die Ergebnisse von Brockow et al. [*Brockow et al. 2007*] signifikante Reduktionen der Druckdolenz in der Gruppe mit zusätzlicher wIRAHT.

8.3. Begleiteffekte

Während der Durchführung der Hyperthermie wurden in regelmäßigem Abstand die Kreislaufparameter Blutdruck und Herzfrequenz kontrolliert, um auf mögliche Dysregulationen infolge der intensiven Wärmeeinwirkung mit möglichem konsekutiv erhöhten Flüssigkeitsverlust reagieren zu können. Der intermittierend berichtete Kopfschmerz unter der Behandlung kann unter diesen Umständen differentialdiagnostisch als Dehydratationskopfschmerz interpretiert werden. Während der Therapieeinheit bestand für die Patienten keine regelhafte Möglichkeit zur Flüssigkeitsaufnahme. Bisher finden sich in der Literatur keine Angaben zum Ausmaß

des Flüssigkeitsverlustes unter Infrarot-Hyperthermie. Die negativen Begleiteffekte verschwanden in der Regel spontan kurz nach Beendigung der Therapieeinheit oder spätestens innerhalb von Stunden nach der Intervention.

Ähnliche Verläufe sind in der Arbeit von *Brockow et al. 2007* für die wIRAHT beschrieben)

Unter der Behandlung kam es erwartungsgemäß zu einem Absinken des systolischen und diastolischen Blutdrucks mit kompensatorischem Anstieg der Herzfrequenz. Es wurde jedoch, trotz Hypotonie mit systolischen Werten um 90 mmHg in mehreren Fällen, bei keinem der Patienten eine Neigung zum Kreislaufkollaps beobachtet.

Einem Teil der Patienten wurde es im Verlauf möglich, die antihypertensive Medikation zu reduzieren. Dies korrelierte mit den Vorabbefunden einer zu diesem Zeitpunkt parallel laufenden Studie der Inneren Klinik unseres Hauses, in der die Eignung der Ganzkörper-wIRAHT zur Behandlung der Hypertonie überprüft werden sollte.

Darüberhinaus berichteten insgesamt vierzehn von zwanzig Probanden über eine Verbesserung des Allgemeinbefindens im Verlauf der Behandlungsserie, dessen Ausmaß jedoch nicht quantitativ erfasst wurde.

Das vermittelte Wärmegefühl dauerte bei der Mehrzahl der Patienten über mehrere Stunden an.

Im Rahmen einer anderweitigen klinischen Anwendung der Infrarot A-Hyperthermie in unserer Abteilung, konnten bei Probanden mit Lumbalgie gleichartige Effekte hinsichtlich der Kreislaufregulation und des Allgemeinbefindens beobachtet werden.

Einen bereits genannten negativen Nebeneffekt stellte das vereinzelte Auftreten von Kopfschmerzen unter der Behandlung dar. Dies betraf acht von zwanzig Patienten, wobei die Beschwerden i.d.R. nach der Therapie spontan remittierten. Die ausgeprägte Transpiration wurde nur zu Beginn als störend empfunden. Bemerkenswert ist in diesem Zusammenhang die Aussage mehrerer Patienten, dass sie sich bis dahin als weitgehend unfähig zum Schwitzen einschätzten und selbst infektassoziiert kein Fieber entwickelten.

Insgesamt wurde die Therapieform gut toleriert und trotz anschließender Ermüdungserscheinungen als angenehm empfunden. Dies entspricht im Wesentlichen

den bisher veröffentlichten Erfahrungen mit der Infrarot A-Hyperthermie [*Brockow et al. 2007, Schleenbecker, Schmidt 1998*].

Die gute Verträglichkeit auch bei Probanden, denen Sauna-Anwendungen eher unangenehm waren, bestätigt die Feststellung in der Pilotstudie von Piso, dass sich eine bessere Verträglichkeit durch milder Dosierung der Wärmeeinwirkung mit reduzierter Luftfeuchte erreichen lässt. Einen Beitrag zur guten Toleranz leistete wahrscheinlich auch die offene Bauweise des IRATHERM®-Gerätes.

8.4. Fehlerdiskussion

Faktoren, die potentiell zu einer Beeinträchtigung der erhobenen Daten führen, könnten z.B. Lernprozesse der Probanden und chronobiologische Einflüsse sein.

Die zunehmende Erfahrung des Probanden im Verlauf der Behandlungsserie beinhaltet nicht nur rein methodische Informationen zum zeitlichen und technischen Ablauf der Therapie, sondern auch die vertiefte Einsicht in therapeutische Zusammenhänge und Zielsetzungen. Hierbei spielen nachvollziehbar auch die Veränderungen emotionaler Reaktionen, auch Stressreaktionen, eine Rolle.

Ebenfalls beeinflussend ist die physiologische Tagesperiodik der Wärmeregulation, welche in der ersten Tageshälfte eine Aufwärmphase und eine anschließende Abwärmphase zur Nacht hin bedingt. Je nach Phase gestaltet sich die Toleranz gegenüber äußerer Wärmeanwendungen unterschiedlich, bzw. die Wärmeapplikationen bedingen unterschiedlich stark ausgeprägte Effekte. Die Probanden wählten aus privaten wie beruflichen Gründe sowohl Behandlungstermine am Vormittag als auch am Nachmittag oder in den frühen Abendstunden.

Saisonale Einflüsse können ebenso nicht vollständig ausgeschlossen werden. Der überwiegende Teil der Behandlungsserien erfolgte in der kühleren Jahreszeit, wengleich im Vorfeld ausreichend Zeit zur Akklimatisierung an die Raumtemperatur gegeben war.

Weiterhin sind bereits erwähnte Placeboeffekte der Patient-Therapeut-Interaktion zu berücksichtigen.

9. Zusammenfassung

In der vorliegenden Studie wurden die Effekte einer Ganzkörper-Hyperthermie mittels wassergefilterter Infrarot A-Strahlung auf das Schmerzempfinden von Patienten mit einem Fibromyalgie-Syndrom untersucht. Die Erwartungen einer Reduktion wurden sowohl für den generalisierten Schmerz als auch für den lokalen Tenderpoint-Druckschmerz nur für einzelne Applikationen, jedoch nicht über die Dauer der Serie erfüllt.

Damit werden die bisher veröffentlichten Ergebnisse zur analgetischen Wirkung einer Wärmetherapie und speziell für die Anwendung der Ganzkörper-Hyperthermie nur partiell bestätigt. Die Ergebnisse hinsichtlich der Einzelbehandlung decken sich mit den Daten der Pilotstudie von *Schleenbecker und Schmidt 1998*, wohingegen die dabei ebenfalls ermittelten signifikanten Sereineffekte mit der vorliegenden Untersuchung nicht wiederholt werden konnten. Zu beachten ist jedoch, dass hier die Anwendung von wIRAHT als Monotherapie untersucht wurde.

Die Ganzkörper-Bestrahlung mit wassergefiltertem Infrarot A erzielte sowohl in der Einzelbehandlung als auch in der seriellen Anwendung eine Herabsetzung der generalisierten Schmerzintensität, allerdings war lediglich der Therapieeffekt der Einzeltherapie mit Ausnahme der ersten bei allen folgenden Behandlungen als statistisch signifikant zu werten. Der Serieneffekt wies keine statistische Signifikanz auf. Die steht im Widerspruch zum Konzept der physikalischen Therapie, wonach zwecks Erreichens längerfristiger funktioneller Adaptationen die serielle Anwendung der Einzeltherapie vorzuziehen ist.

Ein relevanter Einfluss auf die Anzahl der positiven Tenderpoints ließ sich weder für die Einzeltherapie noch für die Behandlungsserie feststellen, wenn auch im Vergleich der ersten mit der letzten Behandlung eine leichte Reduktion zu dokumentieren war.

Die Ausprägung der Druckdolenz der ermittelten Tenderpoints verhielt sich unter der Applikation ähnlich der globalen Schmerzintensität. Nach allen Einzelbehandlungen konnte eine Reduktion festgestellt werden, welche für fünf von neun Behandlungen eine statistische Signifikanz aufwies. Über den gesamten Verlauf der Behandlungsserie ließ

sich diese Reduktion nur anhand der Summenwerte, aber ohne statistische Signifikanz verfolgen.

Positive Begleiteffekte der durchgeführten Therapieform waren die Verbesserung bzw. Normalisierung einer hypertonen Kreislaufsituation und ein verbessertes Allgemeinbefinden.

Diese Effekte waren jedoch nur passager und zeigten sich nach Beenden der Therapie regredient.

Einschränkend bezüglich der Aussagekraft der Befunde müssen die geringe Stichprobengröße und die fehlende Randomisierung angeführt werden. Aufgrund des hohen Leidensdruckes wird die Zuordnung zu einer Kontrollgruppe ohne adäquate Intervention seitens der Probanden mit einem Fibromyalgie-Syndrom in der Regel nicht akzeptiert. Alternativ wäre eine Crossover-Studie oder der Vergleich verschiedener Therapiekombinationen [vgl. *Brockow et a. 2007*] denkbar, wobei in letzterem Fall eine Differenzierung der spezifischen Effekte nicht durchführbar wäre.

Die Durchführung einer placebokontrollierten Studie ist ohnehin bei dieser Therapieform nicht möglich und der bisher übliche Vergleich mit anderen Interventionen zur gezielten Einschätzung des spezifischen Therapieeffektes der Wärmeapplikation nur bedingt geeignet.

Darüberhinaus kommen, wie bei jeder Patient-Therapeut-Interaktion, die bereits erwähnten Placeboeffekte maßgeblich zum tragen [*Weiss 2004*].

Die drop out-Raten im Verlauf der Untersuchung zeigen eine mangelnde Akzeptanz der Methode. Problematisch für Probanden-Compliance ist der verhältnismäßig hohe zeitliche Aufwand.

In welchem Umfang (Dauer und Intensität der Einzelbehandlung, Wiederholung im Intervall) die Anwendung zum Erreichen von Therapieeffekten notwendig ist, bleibt noch zu klären. Studien mit längfristigen Beobachtungszeiträumen wären hierzu wünschenswert. Hierbei ist selbstverständlich die Abhängigkeit von der Indikationsstellung zu beachten.

Schlussfolgerung

Die bisherige Studienlage zur Infrarot A-Hyperthermie stellt diese Therapieform als eine vielversprechende Komponente in der Therapie chronischer Schmerzsyndrome dar, welche zur Integration in die komplexe Therapie des Fibromyalgiesyndromes geeignet erscheint [Schleenbecker, Schmidt 1998, Brockow et al. 2007, Hoffmann 2008]. Die geringen Nebenwirkungen und überschaubaren Kontraindikationen lassen darüber hinaus ein breites Einsatzspektrum zu.

Die zunehmend differenzierten Effekte der Infrarot A-Strahlung, wie die Verbesserung der Gewebepfusion und daraus resultierend die Anhebung der Gewebetemperatur und des Sauerstoffpartialdruckes oder die direkte Reizung zellulärer Strukturen [Hoffmann 2008], lassen sich auch für die Behandlung verschiedener Krankheitsbilder nutzbar machen. So weisen auch die dokumentierten Blutdruckverläufe auf eine Therapiemöglichkeit bei arterieller Hypertonie hin.

Die Ergebnisse der wenigen vergleichbaren Studien zu dieser Intervention wurden durch die vorliegende Arbeit für die Behandlung eines Fibromyalgie-Syndromes nur teilweise bestätigt [Schleenbecker, Schmidt 1998, Brockow et al. 2007], ein direkter Vergleich ist allerdings aufgrund der Unterschiede in den verwendeten Studien-Designs nicht oder nur ungenügend möglich.

Die Interpretation bezüglich klinischer Relevanz wird durch die geringe Stichprobengröße deutlich eingeschränkt. Angesichts der drop out-Raten lässt sich eine geringe Akzeptanz des Verfahrens vermuten.

Eine empfehlenswerte Therapie des Fibromyalgie-Syndromes sollte, entsprechend den Befunden in der aktuellen Literatur zu chronischen Schmerzerkrankungen, eine Komplextherapie mit überwiegend aktivierenden Komponenten enthalten [v. Heymann et al. 2005; Pongrantz 2006; Mathur, Pedersen 2008; König 2008]. Eine Wärmetherapie mit Infrarot A könnte angesichts der vorliegenden Daten zur Modulation von immunologischen und metabolischen Prozessen synergistische Effekte hinsichtlich der Schmerzreduktion liefern [Möckel et al. 2006; Hoffmann 2008].

Auch die Akzeptanz der Methode könnte möglicherweise im Rahmen komplexer Therapieprogramme und durch Modifikationen in der Anwendung erhöht werden.

In Anbetracht des technischen, personellen und zeitlichen Aufwandes und der notwendigen räumlichen Voraussetzungen, erscheint der Einsatz dieser Therapie in der untersuchten Form in erster Linie für die stationären und teilstationären Therapiebereiche geeignet. Dabei sind allerdings im Rahmen von Komplexbehandlungen Therapieerfolge zu erwarten [vgl. *Brockow et al. 2007*]. Die Erarbeitung von Empfehlungen befundorientierter Therapieregimes (Dauer, Frequenz) wäre hilfreich, hierzu erscheint die Studienlage jedoch noch unzureichend.

Die Effizienz erscheint unter rein gesundheitsökonomischen Aspekten fraglich. Es sollten trotzdem, gerade angesichts der nach wie vor unbefriedigenden medikamentösen Therapieoptionen und möglicher Folgeschäden durch Nebenwirkungen, auch aufwändigere Therapieverfahren evaluiert und gegebenenfalls eingesetzt werden.

10. Literaturverzeichnis

- Abbadie C, Bhangoo S, De Koninck Y, Malcangio M, Melik-Parsadaniantz S, White FA. Chemokines and pain mechanisms. *Brain Research Reviews*, Apr 2009; 60(1): 125-134.
- Ahles TA, Yunus MB, Riley SD, Bradley JM and Masi AT. Psychological factors associated with primary fibromyalgia syndrome. *Arthritis Rheum* 27: 1101-1106, 1984
- Appell M, Kronic A et al. NMR study for conformational preferences of inhibitors of monoamine uptake. *Quant. Struct.-Act Relat.* 21, 2002
- Applegate LA, Scaletta C et al. Induction of the pulsative protective protein ferritin by infrared radiation: implications in skin repair. *Int J Mol Med.* 5(3): 247-51, 2000
- Arnold L.M et al. Gabapentin in the treatment of fibromyalgia: a randomized, double blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Arthr. Rheum.* 56, 1336-1344, 2007
- Banic et al. Evidence for spinal cord hypersensitivity in chronic pain after whiplash injury and in fibromyalgia. *Pain* 107(1-2):7-15. 2004
- Baumgartner E, Finckh A, Cedraschi C, Vischer TL. A six year prospective study of a cohort of patients with fibromyalgia. *Ann Rheum Dis* 61(7):644-645. 2002
- Bengtsson A, Backman E, Lindblom B, Skogh T. Long term follow-up of fibromyalgia patients: Clinical symptoms, muscular function, laboratory tests - An eight year comparison study. *J Musculoskel Pain* 2(2):67-80, 1994
- Bennett RM, Schein J, Kosinski MR, Hewitt DJ, Jordan DM, Rosenthal NR. Impact of fibromyalgia pain on health-related quality of life before and after treatment with tramadol/acetaminophen. *Arthritis Rheum* 53(4):519-527, 2005
- Bennett RM. Fibromyalgia and the disability Dilemma. *Arthr. Rheum.* 39: 1627-1634, 1996
- Boomershine CS et al. Five visual analogue scales quantify global disease severity and identify clinically significant symptoms in fibromyalgia syndrome. *Arthr. Reum.* 58: 686-687, 2008
- Boomershine CS an Crofford L. A symptom-based approach to pharmacologic management of fibromyalgia. *Nat. Rev. Rheumatol.* 5: 191-199. 2009
- Bou-Holaigah I et al. Provocation of hypotension and pain during upright tilt table testing in adults with fibromyalgia. *Clin Exp Rheumatol* 15(3):239-246, 1997
- Bradley LA, Alarcón GS, Trián M. et al. Health care seeking behaviour in fibromyalgia: associations with pain thresholds, symptoms severity and psychiatric morbidity. *J. Musculoskel. Pin.* 2: 79-87, 1994

Bradley LA and McKendree-Smith NL. Centralnervous system mechanisms of pain in fibromyalgia and other musculoskeletal disorders: behavioral and psychologic treatment approaches. *Curr Opin in Rheumatology* 14: 45-51, 2002

Brockow T, Wagner A, Franke A, Offenbacher M, Resch KL. A randomized controlled trial on the effectiveness of mild water-filtered near infrared whole-body hyperthermia as an adjunct to a standard multimodal rehabilitation in the treatment of fibromyalgia. *Clin J Pain* 23(1):67-75, 2007

Buckelew SP et al. Biofeedback/relaxation training and exercise interventions for fibromyalgia: a prospective trial. *Arthritis Care and Research* 11: 196-209, 1998

Bühning M. Klinik der Hyperthermie. Untersuchungen im Überwärmungsbad. Hippokrates Stuttgart, 1984

Burri N, Gebbers N, Applegate LA. Chronic infrared-A radiation repair implications in cellular senescence and extracellular matrix. In Pandalai SG, ed. *Recent Research Developments in Photochemistry & Photobiology*, vol 7. Trivandum: Transworld Research Network; 2004, p. 219-31

Caruso I, Sarzi Puttini P, Cazzola M and Azzolini V. Double-blind study of 5-hydroxytryptophan versus placebo in treatment of primay fibromyalgia syndrome. *J Int Med Res* 18: 201-209. 1990

Carville SF et al. EULAR evidence-based recommendations for the management of fibromyalgia syndrome. *Ann. Rheu. Dis.* 67: 536-541, 2008

Cimen B, Bolgen Cimen Ö, Unlu A, Yapici Y. The aethiopathogenetic role of Interleukin-4, Interleukin-10 and VCAM-1-levels and relationship between clinical features in fibromyalgia patients. *Inflammation Research* 2005

Clark SR. Prescribing exercise for fibromyalgia patients. *Arthritis Care Res* 7(4): 221-225, 1994

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* 29(4):217-227, 2000

Cohen H, Neumann L, Alhosshle A, Kotler M, Abu-Shakra M, Buskila D. Abnormal sympathovagal balance in men with fibromyalgia. *J Rheumatol* 28(3):581-589, 2001a

Cohen H, Neumann L, Kotler M, Buskila D. Autonomic nervous system derangement in fibromyalgia syndrome and related disorders. *Isr Med Assoc J* 3(10):755-760, 2001b

Cordes, J.C. "Physiotherapie" 5. Auflage, VEB Verlag Volk und Gesundheit Berlin 1990

Crofford et al. Basal circadian and pulsatile ACTH and cortisol secretion in patients with fibromyalgia and/or chronic fatigue syndrome. *Brain, behavior, and immunity* 18(4):314-325, 2004

Croft PR, Schollum J, Süman AJ. Population study of tender point counts and pain as evidence of fibromyalgia. *BMJ* 309:696-699, 1994

Croft PR, Burt J, Schollum J. More pain, more tender points: Is fibromyalgia just one end of a continuous spectrum? *Ann Rheum Dis* 55:482-485, 1996

Da Costa D et al. A randomized clinical trial of an individualized home-based exercise program for women with fibromyalgia. *Rheumatology* 44: 1422-1427, 2005

Dinarello CA, Dempsey RA, Allegretta M et al. Inhibitory effects of elevated temperature on human cytokine production and natural killer activity. *Cancer Res.* 46: 6236-6241, 1986

Dohrenbusch R, Gruterich M, Genth E. Fibromyalgie und Sjögren-Syndrom-klinische und methodische Aspekte. *Z Rheumatol* 55:19-27, 1996

Dohrenbusch R. Are patients with fibromyalgia "hypervigilant"? *Schmerz* 15(1):38-47, 2001

Egle U, van Houdenhove B. „Fibromyalgie: eine Stress bedingte Schmerzerkrankung?“ *Schmerz* 20: 99-100, 2006

Elam M, Johansson G, Wallin BG. Do patients with primary fibromyalgia have an altered muscle sympathetic nerve activity? *Pain* 48(3):371-375, 1992

Färber L, Stratz TH, Bruckle W, et al. Short-term treatment of primary fibromyalgia with the 5-HT₃-receptor antagonist tropisetron. Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial in 418 patients. *Int J Clin Pharmacol Res* 21(1):1-13, 2001

Felson DT, Goldenberg DL. The natural history of fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 29(12):1522-1526, 1986

Fialka-Moser V [Hrsg]. *Kompandium Physikalische Medizin und Rehabilitation / Thermotheapie*. 2. Auflage, SpringerWienNewYork, 2005

Fibromyalgiesyndrom - Eine interdisziplinäre S3-Leitlinie. Hintergründe und Ziele-Methodenreport-Klassifikation- Pathophysiologie- Behandlungsgrundsätze und verschiedene Therapieverfahren. *Der Schmerz* 22, 239-348, 2008

Fischer AA. Pressure algometry over normal muscles. Standard values and reproducibility of pressure threshold. *Pain* 30: 115-126, 1987

Forseth KO, Forre O, Gran JT. A 5.5 year prospective study of self-reported musculoskeletal pain and of fibromyalgia in a female population: significance and natural history. *Clin Rheumatol* 18(2):114-121, 1999a

Forth, Henschler, Rummel, Starke: "Klinische Pharmakologie und Toxikologie", 7. Auflage, 1996;

Frank S, Menezes S et al. Infrared radiation induces the p53 signaling pathway: role in infrared prevention of ultraviolet B toxicity. *Exp Dermatol.* 15(2): 130-7, 2006

Furlan et al. Abnormalities of cardiovascular neural control and reduced orthostatic tolerance in patients with primary fibromyalgia. *J Rheumatol* 32(9):1787-1793, 2005

Gebbers N, Hirt-Burri N, Scaletta C, Hoffmann G, Applegate LA. Water-filtered infrared-A radiation (wIRA) is not implicated in cellular degeneration of human skin. Wassergefilterte Infrarot-A-Strahlung (wIRA) ist nicht an der Zelldegeneration menschlicher Haut beteiligt. *GMS Ger Med Sci.* 5:Doc08, 2007

Glass et al. The effect of brief exercise cessation on pain, fatigue, and mood symptom development in healthy, fit individuals. *J Psychosom Res* 57(4):391-398, 2004

Goaillard JM, Vincent P „Serotonin suppresses the slow afterhyperpolarization in rat intralaminar and midline thalamic neurones by activating 5-HT Receptors“ *J. Physiol.* 541.2 2002

Goldenberg D, Mayskiy M, Mossey C, Ruthazer R, Schmidt C. A randomized, double-blind crossover trial of fluoxetine and amitriptylin in the treatment of fibromyalgia. *Arthr. Rheum.* 39: 1852-1859, 1996

Gowers WR. A lesson on lumbago: its lesson and analogues. *BMJ* 1: 117-121. 1904

Gran JT. The epidemiology of chronic generalized musculoskeletal pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 17(4):547-561, 2003

Granges G, Zilko P, Littlejohn GO. Fibromyalgia syndrome: assessment of the severity of the condition 2 years after diagnosis. *J Rheumatol* 21(3):523-529, 1994

Grunenfelder J, Zund G, Stucki V et al. Heat shock protein upregulation lowers cytokine levels after ischemia and reperfusion. *Eur Surg Res;* 33(5-6): 383-7, 2001

Gubernator NG, Zhang H, Staal RGW, Mosharov EV, Pereira DB, Yue M, Balsanek V, Vadola PA, Mukherjee B, Edwards RH, Sulzer D, Sames D „Fluorescent false neurotransmitters visualize dopamine release from individual presynaptic terminals“ *Science* 324, 1441 (2009)

Gur A et al. Cytokines and depression in case with fibromyalgia. *J Rheumatol* 2002 Feb; 29(2):358-61

Gursel Y, Ergin S et al. Hormonal response to exercise stress test in patients with fibromyalgia syndrome. *Clin Rheumatol;* 20(6): 401-5, 2001

Gutenbrunner Chr, Glaesener JJ. "Rehabilitation, Physikalische Medizin und Naturheilverfahren" 1. Auflage, Springer Medizin Verlag Heidelberg, 2007

Häuser W, Bernardy K, Arnold B. Das Fibromyalgiesyndrom - eine somatoforme Schmerzstörung? *Schmerz* 20:128-139, 2006(a)

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

Hartel M, Hoffmann G et al. Randomized clinical trial of the influence of local water-filtered infrared A irradiation on wound healing after abdominal surgery. *Br J Surg*; 93(8): 952-60, 2006

Hawley DJ, Wolfe F, Cathey MA. Pain, functional disability, and psychological status: a 12-month study of severity in fibromyalgia. *J Rheumatol* 15(10):1551-1556, 1988

Heckel M. Ganzkörper-Hyperthermie und Fiebertherapie, Grundlagen und Praxis. 1. Auflage, Hippokrates Verlag Stuttgart, 1990

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

Hindmarch I, Dawson J, Stanly N. A double-blind study in healthy volunteers to assess the effects on sleep of pregabalin compared with alprazolam and placebo. *Sleep* 28: 187-193, 2005

Hoffmann A, Junker U. Das Fibromyalgie-Syndrom. *Schmerztherapie* 1/2009, 25. Jg.: 11-14

Hoffmann G. Klinische Anwendung von wassergefiltertem Infrarot A (wIRA). Sechstes Symposium Licht und Gesundheit, 13. u. 14.03.2008, Berlin

Hoffmann G. Grundlagen und Wirkprinzipien von wassergefiltertem Infrarot A (wIRA) in Bezug auf Wundheilung [Übersichtsarbeit]. *GMS Krankenhaushyg Interdiszip.* 2(2): Doc. 54, 2007

Hoffmann G. Wassergefiltertes Infrarot A (wIRA) zur Verbesserung der Wundheilung. *GMS Krankenhaushyg Interdiszip.*; 1(1): Doc.20, 2006

Hoffmann G. Improvement of regeneration by local hyperthermia induced by water-filtered infrared A (wIRA). *Int J Sports Med*; 23(2): 145, 2002

Hrycaj P, Stratz T, Mennet P, Muller W. Pathogenetic aspects of responsiveness to ondansetron (5-hydroxytryptamine type 3 receptor antagonist) in patients with primary fibromyalgia syndrome-a preliminary study. *J Rheumatol* 23:1418-1423, 1996

Hueppe A, Brockow T, Raspe H. Chronic widespread pain and tender points in low back pain: A population-based study. *Z Rheumatol* 63(1):76-83, 2004

Hughes G, Martinez C, Myon E, Taieb C, Wessely S. The impact of a diagnosis of fibromyalgia on health care resource use by primary care patients in the UK: an observational study based on clinical practice. *Arthritis Rheum* 54(1):177-183, 2006

Huskisson EC. Measurement of pain. *Lancet*; 2:1127-31, 1974

Huskisson EC. Visual analogue scales in pain measurement and assessment. New York: Raven Press, 1983

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

Karu TI. Primary and secondary mechanism of action of visible to near-IR radiation on cells [review]. Photochem Photobiol B. 49(1):1-17, 1999

Karu TI. Low-power laser effects. In: Waynant RW, ed. Lasers in medicine Boca Raton: CRC Press; 2002, p. 171-209

Karu TI, Pyatibrat LV, Kalendo GS. Cell attachment to extracellular matrices is modulated by pulsed radiation at 820 nm and chemicals that modify the activity of enzymes in the plasma membrane. Laser Surg Med. 29(3): 274-81, 2001

Kelemen J, Lang E, Balint G, Trocsanyi M, Muller W. Orthostatic sympathetic derangement of baroreflex in patients with fibromyalgia. J Rheumatol 25(4):823-825, 1998

Kelleher DK, Bastian J, Thews O, Vaupel P. Enhanced effects of aminolaevulinic acid-based photodynamic therapy through local hyperthermia in rat tumors. Brit J of Cancer; 89: 405-411, 2003

Kennedy M, Felson DT. A prospective long-term study of fibromyalgia syndrome. Arthritis Rheum 39(4):682-685, 1996

König D. Fitness ist Trumpf! – Zusammenhänge zwischen körperlicher Bewegung und dem Risiko für das Entstehen sowie den Verlauf chronischer Erkrankungen. Aktuel Ernähr Med; 33(1): 18-22, 2008

Lange U, Thielen G, Neeck G, Schmidt KL. Einfluss der milden Hyperthermie auf die Blutspiegel von Kortisol und Lymphozytensubpopulationen bei Patienten mit ankylosierender Spondylitis und Gesunden. Phys Med Rehab Kuror; 15: 44-47, 2005

Lariviere WR, Melzack R. The role of corticotropin-releasing factor in pain and analgesia. Pain; 84:1-12, 2000

Lautenschläger J. Die Erfassung der Druckpunkte bei generalisierter Tendomyopathie (Fibromyalgie) in Müller W (Hrsg.), S. 95-104, 1991

Ledingham J, Doherty S, Doherty M. Primary fibromyalgia syndrome--an outcome study. Br J Rheumatol 32(2):139-142, 1993

Lundberg G, Gerdle B. Tender point scores and their relations to signs of mobility, symptoms, and disability in female home care personnel and the prevalence of fibromyalgia syndrome. J Rheumatol 29(3):603-613, 2002

Maixner W. Hyperalgesia: Molecular mechanisms and clinical implications. Brune K, Handwerker HO (eds) IASP Press, Seattle 373-386, 2004

Mansoor S et al. Effect of in vivo hyperthermia on thymocyte maturation and selection. *Int Immunol.* 4: 227-232, 1992,

Marchand F, Perretti M, McMahon SB. Role of the immune system in chronic pain. *Nature Reviews Neuroscience*, July 2005; 6(7): 521-532.

Martin L, Nutting A, Macintosh BR, Edworthy SM, Butterwick D and Cook J. An exercise program in the treatment of fibromyalgia. *Journal of Rheumatology* 23: 1050-1053, 1996

Martinez-Lavin M et al. Orthostatic sympathetic derangement in subjects with fibromyalgia. *J Rheumatol* 24(4):714-718, 1997

Martinez-Lavin M, Hermosillo AG, Rosas M and Soto ME. Circadian studies of autonomic nervous balance in patients with fibromyalgia: a heart rate variability analysis. *Arthritis and Rheumatism* 41: 1966-1971, 1998

Mathur N, Pedersen BK. Exercise as a mean to control low-grade systemic inflammation. *Mediators Inflamm.* 2008

Meffert H, Müller GM, Scherf HP. Milde Infrarot A-Hyperthermie zu Behandlung von Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises. Anhaltende Verminderung der Aktivität polymorphkerniger Granulozyten. *Intern Sauna-Arch.* 10: 125-129, 1993

Meffert H, Scherf HP, Meffert B. Milde Infrarot A-Hyperthermie. Auswirkungen von Serienbestrahlungen mit wassergefilterter Infrarotstrahlung auf gesund und Kranke mit arterieller Hypertonie bzw. systemischer Sklerodermie. *Akt. Dermatol.* 19: 142-148, 1993

McBeth J, Macfarlane GJ, Benjamin S, Morris S, Silman AJ. The association between tender points, psychological distress, and adverse childhood experiences: A community based study. *Arthritis Rheum* 42(7):1397-1404, 1999

McBeth J et al. Hypothalamic-pituitary-adrenal stress axis function and the relationship with chronic widespread pain and its antecedents. *Arthr Res Ther.* 7(5): 992-1000, 2005

McCain GA, Tilbe KS. Diurnal hormone variation in fibromyalgia syndrome: a comparison with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 19:154-157, 1989

Mengshoel AM, Komnaes HB and Forre O. The effects of twenty weeks of physical fitness training in female patients with fibromyalgia. *Clinical and Experimental Rheumatology* 10: 345-349, 1992

Mense S. Muskelschmerz: Mechanismen und klinische Bedeutung. *Dtsch Ärztebl;* 105(12): A214-9, 2008

Mercer JB, Nielsen SP, Hoffmann G. Improvement of wound healing by water-filtered infrared-A (wIRA) in patients with chronic venous stasis ulcers of the lower legs including evaluation using infrared thermography. *GMS Ger Med Sci* 2008; 6: Doc11

Michels H, Gerhold K et al. Fibromyalgiesyndrom bei Kindern und Jugendlichen. *Schmerz*; 22: 339-348, 2008

Moalem G, Tracey DJ. Immune and inflammatory mechanism in neuropathic pain. *Brain Res Rev.* 2006 Aug; 51(2):240-64.

Möckel H, Hoffmann G et al. Influence of water-filtered infrared-A (wIRA) on reduction of local fat and body weight by physical exercise. *GMS Ger Med Sci*; 4: Doc. 05, 2006

Nicassio PM, Weisman MH, Schuman C, Young CW. The role of generalized pain and pain behavior in tender point scores in fibromyalgia. *J Rheumatol* 27(4):1056-1062, 2000

Nørregaard J, Bülow PM, Mehlsen J and Danneskiold-Samsoe B. Biochemical changes in relation to a maximal exercise test in patients with fibromyalgia. *Clin Physiol* 14: 159-167, 1994

Nørregaard J, Lykkegaard JJ, Mehlsen J et al. Exercise training in treatment of fibromyalgia. *J Musculoskel Pain* 5(1):71-79. 1997

Offenbächer M und Sigl C. Life-Events bei Patienten mit Fibromyalgie (FM), Thema: Wissenschaftliche Beiträge (Internetpublikation), *Phys Med Rehab Kuror*, Internetpublikation 2000

Ohrbach R and Gale EN. Pressure pain threshold, clinical assessment and differential diagnosis: reliability and validity in patients with myogenic pain. *Pain* 30: 157-169, 1989

Osman MY, Osman HMY "Inhibitory effect of acetylcholin on monoamine oxidase A and B in different parts of rat brain" *Editio Cantor Verlag* 2008

Pedersen BK, Febbraio MA. Muscle as an endocrine organ: focus on muscle-derived interleukin-6. *Physiol Rev*, 2008 Oct; 88(4): 1379-406

Pedersen BK, Fischer CP. Beneficial health effects of exercise – the role of IL-6 as a myokine. *Trends in Pharmacol. Sciences*, 2007; 28(4): 152-156,

Petzke F, Gracely RH, Park KM, Ambrose K, Clauw DJ. What do tender points measure? Influence of distress on 4 measures of tenderness. *J Rheumatol* 30(3):567-574. 2003a

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

Piazena H, Kelleher D. Comments to P. Schröder et al.: "Cellular response to infrared radiation involves retrograde mitochondrial signaling" in *Free Rad Biol Med*. 2007; 43:128-135. *Free Rad Biol Med*. 2008

Piso U, Küther G, Gutenbrunner C, Gehrke A. Analgetische Wirkungen der Sauna bei der Fibromyalgie. *Physikalische Medizin Rehabilitationsmedizin Kurortmedizin* 11(3):94-99, 2001

Pongrantz D. Therapeutische Möglichkeiten bei Fibromyalgie. *Arzneimitteltherapie*; 24: 13-6, 2006

Pötter Y, Bestimmung der Druckschmerzschwellen bei Patienten mit Lipödem und Lymphödem der unteren Extremitäten. Dissertation aus der Klinik und Poliklinik für Physikalische Medizin und Rehabilitation der Humboldt-Universität zu Berlin, 1999

Poyhia R, Da Costa D, Fitzcharles MA. Pain and pain relief in fibromyalgia patients followed for three years. *Arthritis Rheum* 45(4):355-361, 2001

Price DD, Mc Grath PA, Rafii A and Bucklingham B. The validation of visual analogue scales as ratio scale measures for chronic and experimental pain. *Pain* 17: 45-56, 1983

Price DD, Staud R, Robinson ME, Mauderli AP, Cannon R and Vierck CJ. Enhanced temporal summation of second pain and its central modulation in fibromyalgia patients. *Pain* 99: 49-59, 2002

Price DD. Psychological and neural mechanism of the affective dimension of pain. *Science* 288: 1769-1772, 2000

Puttini PS and Caruso I. Primary fibromyalgia syndrome and 5-hydroxy-L-tryptophan: a 90-dayopen study. *J Int Med Res* 20: 182-189, 1992

Raj SR, Brouillard D, Simpson CS, Hopman WM, Abdollah H. Dysautonomia among patients with fibromyalgia: a noninvasive assessment. *J Rheumatol* 27(11):2660-2665, 2000

Raphael KG, Chandler HK, Ciccone DS. Is childhood abuse a risk factor for chronic pain in adulthood? *Curr Pain Head Rep* 8(2):99-110, 2004a

Raphael KG, Janal MN, Nayak S. Comorbidity of fibromyalgia and posttraumatic stress disorder symptoms in a community sample of women. *Pain Medicine* 5(1):33-41, 2004b

Raphael KG, Janal MN, Nayak S, Schwartz JE, Gallagher RM. Familial aggregation of depression in fibromyalgia: a community-based test of alternate hypotheses. *Pain* 110(1-2):449-460, 2004c

Raspe H. Rheumaepidemiologie in Europa. *Soz Prävmmed*. 1992; 37: 168

Raymond MC, Brown JB. Experience of fibromyalgia. Qualitative study. *Can Fam Physician* 46:1100-1106, 2000

Revill SI, Robinson JO, Rosen M, and Hogg MIJ. The reliability of a linear analogue scale for evaluating pain. *Anaesthesia* 31: 1191-1198, 1976

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

Salemi S et al. Detection of Interleukin 1 β (IL-1 β), IL-6, and Tumor Necrosis Factor- α in Skin of Patients with Fibromyalgia. *The Journal of Rheumatology* 30: 146-150, 2003

Schaible HG. Pathophysiologie des Schmerzes. *Orthopäde*; 36: 8-16, 2007

Schieke SM, Stege H, Kürten V, Grether-Beck S, Sies H, Krutmann J. Infrared-a radiation-induced matrix metalloproteinase 1 expression is mediated through extracellular signal-regulated kinase 1/2 activation in human dermal fibroblasts. *J. of Investigative Dermatology* 119:1323-1329, 2002

Schleenbecker HG, Schmidt KL. Zur Wirkung einer iterativen milden Ganzkörperhyperthermie auf den Fibromyalgieschmerz. *Phys Rehab Kur Med* 8; 113-117, 1998

Schmidt KL. Zur Wirkung einer Ganzkörperhyperthermie auf Entzündung und Immunreaktionen: experimentelle Grundlagen. *Phys Med Rehab Kuror* 14; 227-235, 2004

Schockenhoff B (Hrsg.) Spezielle Schmerztherapie - Nach den Richtlinien der Bundesärztekammer. 2. Aufl. Urban & Fischer 2002

Schröder P, Pohl C, Calles C, Marks C, Wild S, Krutmann J: Cellular response to infrared radiation involves retrograde mitochondrial signaling. *Free Radic Biol Med* (2007)

Sora I, BingJin L et al. Monoamine transporters as a target molecule for psychostimulants. *Int Rev Neurobiol*; Vol. 85, 2009

Späth M, Stratz T et al. Efficacy and tolerability of intravenous tropisetron in the treatment of fibromyalgia. *Scand J Rheumatol* 33(4):267-270, 2004

Stahl SM, Grady MM, Moret C, Briley M. SNRIs: their pharmacology, clinical efficacy and tolerability in comparison with other classes of antidepressants. *CNS Spectr.* 10: 732-747, 2005

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

Staud R, Cannon RC, Mauderli AP, Robinson ME, Price DD, Vierck CJ Jr. Temporal summation of pain from mechanical stimulation of muscle tissue in normal controls and subjects with fibromyalgia syndrome. *Pain* 102(1-2):87-95, 2003

Strittmatter M, Bianchi O et al. Funktionsstörung der hypothalamisch-hypophysär-adrenalen Achse bei Patienten mit akuten, chronischen und intervallartigen Schmerzsyndromen. *Schmerz*; 19:109-116, 2005

Strobel I, Uhlemann C, Loth D, Rohr B, Smolenski U. Randomisierte cross-over Studie zur Konditionierung als Intervention bei Patienten mit Fibromyalgiesyndrom (FMS). *Phys Med Rehab Kuror*; 12: 215-234, 2002

Sumiyoshi K, Strebel FR, Rowe RW, Bull JMC. Effect of whole-body hyperthermia combined with "metronomic" chemotherapy on rat mammary adenocarcinoma metastases. *Int J Hyperthermia*; 19(2): 103-118, 2003

Taniguchi Y, Rohrer K, Taguchi A, Distribution of body heat while using a Heckel-HT200M infrared whole body hyperthermia unit. *Anesthesiology* 2004; 101: A540

Tarner IH, Müller-Ladner U, Uhlemann C, Lange U. The effect of mild whole-body hyperthermia on systemic levels of TNF-alpha, IL-1beta and IL-6 in patients with ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol*. 2009 Apr; 28(4): 397-402

Tebbe JJ und Arnold R. Serotonin und Serotoninrezeptoren. *Deutsches Ärzteblatt* 101(14):778-784, 2004

Thacker MA, Clark AK, Bishop T, Grist J, Yip PK, Moon LDF, Thompson SWN, Marchand F, McMahon SB. CCL2 is a key mediator of microglia activation in neuropathic pain states. *European Journal of Pain*, March 2009; 13(3): 263-272.

Thieme K, Turk DC. Heterogeneity of psychophysiological stress responses in fibromyalgia syndrome patients. *Arthritis research & therapy* 8(1):9. 2006

Trepel M: "Neuroanatomie, Struktur und Funktion" 1. Aufl. 1995

Uhlemann C, Strobel I., Müller-Ladner U, Lange U. Prospektive klinische Pilotstudie zur Wirksamkeit konditionierender Maßnahmen bei Patienten mit Fibromyalgie. *Akt Rheumatol*; 32:27-33, 2007

Vaeroy H, Qiao ZG, Morkrid L, Forre O. Altered sympathetic nervous system response in patients with fibromyalgia (fibrositis syndrome). *J Rheumatol* 16(11):1460-1465, 1989

van Denderen JC, Boersma JW, Zeinstra P, Hollander AP and Van Neerbos BR. Physiological effects of exhaustive physical exercise in primary fibromyalgia syndrome (PFS): is PFS a disorder of neuroendocrine reactivity? *Scand J Rheumatol* 21: 35-37, 1992

van West D, Maes M. Neuroendocrine and immune aspects of fibromyalgia. *BioDrugs*; 15(8): 521-31, 2001

Vassiliou T, Gurschi E et al. Effektivität einer hyperthermen Präkonditionierung und LL-37 Therapie im Sepsismodell der Ratte. 2006

Vaupel P, Reznik J, Stofft E. Wassergefilterte Infrarot A-Strahlung versus konventionelle Infrarot-Strahlung: Temperaturprofile bei lokoregionaler Wärmetherapie. *Phys Med Rehab Kurortmed.*; 5: 77-81, 1995

von Heymann W, Böhni U, Locher H. Grundlagenforschung trifft Manualmedizin – Ergebnisse der Bodenseekonferenz deutschsprachiger Manualmediziner 22.-24.07.2005, Bad Horn, Schweiz. *Manuelle Medizin*; 43: 385-394, 2005

Vierck CJ Jr, Staud R, Price DD, Cannon RL, Mauderli AP, Martin AD. The effect of maximal exercise on temporal summation of second pain (windup) in patients with fibromyalgia syndrome. *J Pain* 2(6):334-344, 2001

Wager TD, Rilling JK, Smith EE et al. Placebo-induced changes in fMRI in the anticipation and experience of pain. *Science* 303: 1162-1167, 2004

Wallace DJ et al. Cytokines play an aetiopathogenetic role in fibromyalgia: a hypothesis and pilot study. *Rheumatology (Oxford)* 2001 Jul; 40(7): 743-9

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* 12(3):124-128, 2006

Weiss T. Psychophysiologische Aspekte des Placeboeffekts bei Schmerz – Schlussfolgerungen für die Patient-Therapeut-Interaktion. *ZNP*; 15(2): 99-110, 2004

Weiss T, Miltner WHR. Zentralnervöse und nozizpetive Verarbeitung: Netzwerke, Schmerz und Reorganisation. *Manuelle Medizin*; 45:38-44, 2007

Weiss T, Schaible H-G. Physiologie des Schmerzes und der Nozizeption. Strukturen der Nozizeption und der Schmerzverarbeitung. In: van den Berg F (Hrsg.), *Schmerzen verstehen und beeinflussen*. Thieme, Stuttgart, S. 6-32, 2003

White FA, Wilson NM, "Chemokines as pain mediators and modulators", *Curr Opin Anaesthesiol*, 2008 Oct; 21(5):580-5

White KP, Nielson WR, Harth M, Ostbye T, Speechley M. Chronic widespread musculoskeletal pain with or without fibromyalgia: psychological distress in a representative community adult sample. *J Rheumatol* 29(3):588-594; 2002a

White KP, Nielson WR, Harth M, Ostbye T, Speechley M. Does the label "fibromyalgia" alter health status, function, and health service utilization? A prospective, within-group comparison in a community cohort of adults with chronic widespread pain. *Arthritis Rheum* 47(3):260-265, 2002b

Wigers SH, Stiles TC, Vogel PA. Effects of aerobic exercise versus stress management treatment in fibromyalgia. A 4.5 year prospective study. *Scand J Rheumatol* 25(2):77-86, 1996

Wolfe F et al. The American College of Rheumatology (1990) Criteria for the Classification of Fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthritis and Rheumatism* 33: 160-172. 1990

Wolfe F, Ross K, Anderson J, Russell IJ, Hebert L. The prevalence and characteristics of fibromyalgia in the general population. *Arthritis Rheum.* 38(1): 19-28, 1995

Wolfe F. The relation between tender points and fibromyalgia symptom variables: evidence that fibromyalgia is not a discrete disorder in the clinic. *Ann Rheum Dis* 56:268-271, 1997

Wolfe F, Zhao S, Lane N. Preference for nonsteroidal anti-inflammatory drugs over acetaminophen by rheumatic disease patients: a survey of 1,799 patients with osteoarthritis, rheumatoid arthritis, and fibromyalgia. *Arthr. Rheum.* 44:2451-2455, 2001

Yamashita N, Hoshida S et al. Involvement of cytokines in the mechanism of whole-body-hyperthermia-induced cardioprotection. *Circulation*; 102(4): 452-7, 2000

Yunus MB, Dailey JW, Aldag JC, Masi AT, Jobe PC. Plasma and urinary catecholamines in primary fibromyalgia: a controlled study. *J Rheumatol* 19(1):95-97. 1992a

Curriculum vitae

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Erklärung

Ich, Christine Schwedtke, erkläre hiermit, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Titel: "Evaluation von Kurzzeit- und Langzeiteffekten von milder Infrarot A-Hyperthermie auf die Schmerzempfindung bei Patienten mit Fibromyalgie" selbst und ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.

Berlin, den 02. Juni 2009