

# Der verstellte Schmerzpegelregler bei Fibromyalgie

## Differenzierung in Subgruppen als Voraussetzung für bessere Therapien

**Fibromyalgie bedeutet für die Betroffenen eine massive Einschränkung ihrer Lebensqualität und für die behandelnden Ärzte eine erhebliche Herausforderung, der mit konventioneller Schmerztherapie nur unzureichend begegnet werden kann. Psychologische Massnahmen werden empfohlen, und aktuelle Evidenz weist auf möglicherweise unterschiedlich zu behandelnde Subgruppen hin.**

Fibromyalgieschmerz lässt sich nicht anhand eines betroffenen Organs oder einer bekannten Ätiologie klassifizieren. Eine mechanistische Charakterisierung des Schmerzes ist hier zielführender, wie Dr. Afton Hasset aus Ann Arbor (Michigan/USA) ausführte. Nach diesem Schema fällt die Fibromyalgie, ebenso wie das Reizdarmsyndrom oder der Spannungskopfschmerz, unter zentralen Schmerz. Patienten mit zentralem Schmerz zeigen in verschiedenen Tests eine verstärkte Schmerzwahrnehmung und sensorische Aktivität. Dies steht in Zusammenhang mit ausgeprägterer Konnektivität zu pronozizeptiven Gehirnregionen und reduzierter Konnektivität zu antinozizeptiven Regionen sowie einem gestörten Gleichgewicht der Neurotransmitter im ZNS (1, 2).

### Emotionen als Schlüssel zum zentralen Schmerz

Typisch für den zentralen Schmerz bei Fibromyalgie ist Allodynie (schmerzhaft Reaktion auf üblicherweise nicht schmerzvolle Stimuli). Ebenso charakteristisch ist eine zeitliche Summation des Schmerzes (Wind-up). Nach einem schmerzhaften Reiz werden weitere Reize als schmerzhafter wahrgenommen. Darüber hinaus werden Schmerzreize auch als länger anhaltend empfunden. In der Klinik fallen diese Patienten durch Schmerzen auf, die im Verhältnis zu den auslösenden Noxen als ungewöhnlich stark angegeben werden. Ebenso typisch ist eine ausgedehnte Schmerzsymptomatik über zahlreiche Körperregionen. Dabei ist differenzialdiagnostisch zu beachten, dass zentraler Schmerz nicht an definierten Läsionen im zentralen oder peripheren Nervensystem festgemacht werden kann. Oft besteht eine generelle Hypersensitivität gegenüber allen Arten von Reizen (3). Hasset: «Schmerzempfindlichkeit funktioniert wie ein Lautstärkereglert, der bei verschiedenen Individuen unterschiedlich eingestellt ist. Dabei spielen genetische Faktoren eine wichtige Rolle. Man schätzt, dass 10 bis 15 Prozent der Bevölkerung ein relevantes Risiko aufweisen, eine zentrale Schmerzerkrankung zu entwickeln.» Hasset wies auch darauf hin, dass eine zentrale Sensibilisierung nicht ausschliesslich bei Fibromyalgie vorkomme, sondern auch bei rheumatischen Erkrankungen, bei denen generell der nozizeptive Schmerz im Vordergrund stehe, sekundär hinzukommen könne. So ist Fibromyalgie eine häufige Komorbidität bei rheumatoider Arthritis oder Lupus erythematodes.

Damit ergeben sich neue Anwendungen für die Fibromyalgie-Diagnosekriterien des American College of Rheumatology (ACR). Man könne diese, so Hasset, als Screeninginstrument für Fibromyalgia-Ness einsetzen und damit Patienten identifizieren, die zwar nicht unter Fibromyalgie litten, aber beispielsweise ein erhöhtes Risiko der Schmerzchronifizierung nach Operationen aufwiesen.

Zentraler Schmerz ist eng mit Emotion verbunden, wobei negative Emotionen wie Angst oder Traurigkeit bei Schmerzerkrankungen mit einer ungünstigen Prognose assoziiert und mit einer Aktivierung derselben Gehirnregion (Pars anterior des Gyrus cinguli) wie der Schmerz verbunden sind. Hier ergibt sich ein Angriffspunkt für die psychologischen Interventionen, die im Management der Fibromyalgie empfohlen werden. Hasset: «Generell sehen wir bei Menschen mit Fibromyalgie wenig positiven Affekt, daneben aber ein negatives Affektniveau, das hoch sein kann, aber keineswegs immer hoch ist.» Störungen im dopaminergen System, konkret von Belohnungsmechanismen, werden im Zusammenhang mit der Fibromyalgie diskutiert. Tatsächlich zeigen Studiendaten jedoch, dass die Affektlage keineswegs bei allen Fibromyalgiepatienten so düster ist, wie oft vermutet wird. So erwies sich unter den Fibromyalgiepatienten der Schmerzklinik der University of Michigan rund ein Drittel der Patienten als erstaunlich resilient mit wenig negativem und hohem positivem Affekt trotz relevanter Schmerzen (4). Hasset: «Wir versuchen, unseren Patienten Lebensfreude zurückzubringen.» Dies könne mit evidenzbasierten psychologischen Interventionen, wie beispielsweise über positive Erlebnisse aufzeichnen, erreicht werden.

### Überraschend: Periphere Pathologie bei Fibromyalgie

Ungeachtet der immer besser werdenden Evidenz zum Management der Fibromyalgie, bleiben viele Aspekte der Erkrankung nach wie vor rätselhaft, und es bestehen erhebliche Wissenslücken. Durch originelle Beiträge zur Fibromyalgieforschung und einen Zugang nach dem Motto «Think outside the box»-Zugang ist in den vergangenen Jahren mehrfach eine Gruppe am Universitätsklinikum Würzburg unter der Leitung der Neurologin Prof. Claudia Sommer aufgefallen. Mehrere Arbeiten sorgten für durchaus heftige Diskussionen, da sie darauf hinwiesen,

dass an der Fibromyalgie auch andere Schmerzmechanismen als der zentrale Schmerz beteiligt sein könnten. Konkret mehren sich die Hinweise, dass zumindest bei manchen Fibromyalgie-patienten auch eine periphere Pathologie im Spiel ist. So ergaben Untersuchungen der Gruppe Sommers bei Fibromyalgiepatienten pathologische Veränderungen der C- und A $\delta$ -Fasern. Sommer: «Das war ein überraschender Befund. Wir unterzogen die Patienten einer sensorischen Testung, um Hypersensitivität zu bestätigen, und fanden Defizite in der Wahrnehmung von Kälte- und Hitzereizen.» Damit zeigten diese Patienten deutliche Korrelate neuropathischen Schmerzes, dabei allerdings keine Hinweise auf eine Polyneuropathie der grossen Fasern, sondern eine signifikant reduzierte Funktion der Small Fibres (5).

Auch die intraepidermale Nervenfaserdichte war bei den Fibromyalgiepatienten reduziert. Sommer unterstrich, dass dieser Verlust an Innervation bei einzelnen Patienten sehr ausgeprägt gewesen sei. Alles in allem seien rund 50 Prozent der Fibromyalgie-patienten von diesem Verlust an Innervation betroffen. Sommer: «Wir denken daher, dass es in der Fibromyalgie-population Subgruppen gibt und dass ein Verständnis dieser Subgruppen die Voraussetzung für bessere Therapien wäre. Unsere Ergebnisse widersprachen der damaligen Lehrmeinung, und wir waren sehr froh, dass andere Gruppen diese Resultate nachvollziehen konnten.» Allerdings unterstreicht Sommer, dass Fibromyalgie nicht als Small-Fiber-Neuropathie missverstanden werden dürfe. Elektronenmikroskopische Untersuchungen zeigten, dass C-Fasern bei Fibromyalgiepatienten dünner sind als bei gesunden Kontrollen oder Personen mit Small-Fiber-Neuropathie (6). Eine Studie mit einer grösseren Fibromyalgiekohorte, die Daten zur Definition von Subgruppen liefern soll, läuft gegenwärtig.

**Reno Barth**

#### Referenzen:

1. Phillips K, Clauw DJ: Central pain mechanisms in the rheumatic diseases: future directions. *Arthritis Rheum* 2013; 65(2): 291–302.
2. Napadow V et al.: Decreased intrinsic brain connectivity is associated with reduced clinical pain in fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 2012; 64(7): 2398–2403.
3. Staud R, Rodriguez ME: Mechanisms of disease: pain in fibromyalgia syndrome. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2006; 2(2): 90–98.
4. Hassett AL et al.: Longitudinal assessment of pain outcomes in the clinical setting: development of the «APOLQ» electronic data capture system. *Reg Anesth Pain Med* 2012; 37(4): 398–402.
5. Üçeyler N et al.: Small fibre pathology in patients with fibromyalgia syndrome. *Brain* 2013; 136: 1857–1867.
6. Doppler K et al.: Reduced dermal nerve fiber diameter in skin biopsies of patients with fibromyalgia. *Pain* 2015; 156(11): 2319–2325.

**Quelle:** Sitzungen «What's new in Fibromyalgia?» und «Fibromyalgia: a disease of the peripheral or central nervous system» anlässlich des Jahreskongresses der European League against Rheumatism (EULAR), 14. bis 17. Juni 2017 in Madrid.

## Fibromyalgie: Kriterien und Leitlinien

Über die Jahre wurden die Definition und die Klassifikation der Fibromyalgie mehrfach modifiziert. Das American College of Rheumatology (ACR) veröffentlichte 1990 eine Reihe von Klassifikationskriterien für den klinischen Symptomenkomplex Fibromyalgie, die das Bild der Erkrankung nachhaltig geprägt haben (1). Demnach liegt dann ein Fibromyalgiesyndrom (FMS) vor, wenn Schmerzen für länger als drei Monate sowohl axial als auch oberhalb und unterhalb der Gürtellinie sowie auf der linken und der rechten Körperseite bestehen und mindestens 11 von 18 definierten Sehnenansatzpunkten (tender points) auf Palpation schmerzhaft sind. Diese Kriterien wurden allerdings von Anfang an primär für klinische Studien erstellt und waren in der klinischen Praxis nur bedingt verwendbar bzw. sinnvoll.

Im Jahr 2010 wurden diese Kriterien aktualisiert und erweitert, was ihre Relevanz im klinischen Alltag verbessert hat (2). Dies wurde erforderlich, da sich die Tender Points als unspezifisch und wenig aussagekräftig erwiesen hatten und im klinischen Alltag Symptome wie Steifigkeit und Fatigue von den Patienten oft als belastender empfunden werden als der Schmerz. Hinzu kommen nicht selten Depressionen, Angststörungen, Schlafprobleme und Kopfschmerzen.

Ungeachtet der publizierten Dokumente zur Diagnostik, gab es bislang allerdings kaum Empfehlungen zum Management der Fibromyalgie. Diese Lücke wurde von der European League against Rheumatism (EULAR) mit ihrer 2016 veröffentlichten Leitlinie geschlossen (3). Die EULAR betont die Bedeutung einer interdisziplinären Behandlung, die nicht nur pharmakologische, sondern vor allem auch nicht pharmakologische Ansätze umfasst und individuell an die Beschwerden des Patienten angepasst werden sollte. So steht physikalische Therapie in Kombination mit individualisiertem (vor allem Ausdauer-)Training am Anfang und im Mittelpunkt der Massnahmen. Hinzu können psychologische und/oder medikamentöse Therapien sowie multimodale Rehabilitationsprogramme kommen.

Starke Evidenz in der pharmakologischen Therapie der Fibromyalgie gibt es für bestimmte SSRI, SNRI und Trizyklika sowie für Antikonvulsiva. Moderate Evidenz besteht unter anderem für einige andere Antidepressiva und Tramadol sowie für Cannabinoide. Für den Einsatz von Opioiden, Benzodiazepinen und NSAR besteht hingegen keine Evidenz. Allerdings sind auch die etablierten Medikamente beim zentralen Schmerz nur bedingt wirksam, was letztlich die grosse Bedeutung nicht medikamentöser Massnahmen im Management der Fibromyalgie unterstreicht. In der Leitlinie der EULAR wird die verfügbare Evidenz zu den gebräuchlichen Interventionen detailliert aufgelistet und ein einfacher Algorithmus zum Management der Fibromyalgie vorgeschlagen.

**reb**

#### Referenzen:

1. Wolfe F et al.: The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the Classification of Fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthritis Rheum* 1990; 33(2): 160–172.
2. Wolfe F et al.: The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010; 62(5): 600–610.
3. Macfarlane GJ et al.: EULAR revised recommendations for the management of fibromyalgia. *Ann Rheum Dis* 2017; 76(2): 318–328.



Aktuelle EULAR-Leitlinie  
Fibromyalgie: <http://ard.bmj.com/content/76/2/318>