

Aus der Neurologischen Klinik und Poliklinik
der Universität Würzburg

Direktor: Prof. Dr. med. Jens Volkmann

**Messung der zerebralen Aktivierung mittels funktioneller
Nah-Infrarot-Spektroskopie bei Patienten mit Fibromyalgie-Syndrom**

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Susanne Katharina Kewenig

aus Merzig

Würzburg, Juni 2014



Referentin: Priv.-Doz. Dr. Nurcan Üçeyler

Korreferent: Prof. Dr. Erhard Wischmeyer

Dekan: Prof. Dr. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 02. Dezember 2014

Die Promovendin ist Ärztin.

Inhaltsverzeichnis

Kapitel:		Seite:
1	Einleitung	1
1.1	Das Fibromyalgie-Syndrom (FMS)	1
1.1.1	Historische Entwicklung.....	1
1.1.2	Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF).....	2
1.1.3	Epidemiologie	3
1.1.4	Definition.....	4
1.1.5	Klassifikation.....	4
1.1.6	Klinisches Bild.....	4
1.1.6.1	FMS und Depression.....	5
1.1.7	Klinische Diagnose	7
1.1.8	Verlauf und Prognose	8
1.1.9	Therapie.....	9
1.1.9.1	Schweregrad-orientierte Stufentherapie	9
1.1.9.2	Psychotherapie	10
1.1.9.3	Medikamentöse Therapieoptionen	10
1.1.10	Ätiologie	12
1.1.11	Pathophysiologie	13
1.1.11.1	Endokrine, vegetative und immunologische Mechanismen.....	13
1.1.11.2	Störungen des peripheren Nervensystems	13
1.1.11.3	Störungen des zentralen Nervensystems.....	14
1.2	Nah-Infrarot-Spektroskopie (NIRS)	17
1.2.1	Physikalische Grundlagen und Prinzip	17
1.2.2	Technischer Aufbau eines NIRS-Gerätes.....	19
1.2.3	Anwendungsgebiete	22
1.2.4	fNIRS in der Schmerzforschung	22
1.3	Zielsetzung und Hypothesen	24

2	Probanden und Methoden	27
2.1	Probandengruppen	27
2.1.1	FMS-Patienten.....	28
2.1.2	MD-Patienten.....	29
2.1.3	Gesunde Kontrollen.....	29
2.2	Studiendesign	30
2.2.1	Fragebögen.....	30
2.2.1.1	Graded Chronic Pain Scale (GCPS).....	31
2.2.1.2	Neuropathic Pain Symptom Inventory (NPSI).....	31
2.2.1.3	Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ).....	32
2.2.1.4	Beck Depressionsinventar II (BDI II).....	32
2.2.1.5	Allgemeine Depressionsskala (ADS).....	33
2.2.1.6	Saarbrücker Persönlichkeitsfragebogen (SPF).....	33
2.2.2	Untersuchung der kortikalen Aktivierung mittels funktioneller Nah-Infrarot-Spektroskopie.....	34
2.2.2.1	Versuchsbedingungen.....	34
2.2.2.2	Anwendung mechanischer Schmerzreize.....	36
2.2.2.3	Anwendung visuell-emotionaler Schmerzreize.....	38
2.2.2.4	Wortflüssigkeitstest.....	38
2.2.3	Ergänzende Tests.....	39
2.2.3.1	Bilderbewertung.....	39
2.2.3.2	Zahlenverbindungstest.....	39
3	Ergebnisse	41
3.1	Statistische Datenauswertung	41
3.1.1	Statistische Auswertung der Fragebogendaten und der ergänzenden Tests.....	41
3.1.2	Statistische Auswertung der fNIRS-Daten.....	42
3.2	Klinische Daten der Probandengruppen	43

3.3	Fragebogendaten	43
3.3.1	GCPS.....	43
3.3.2	NPSI	47
3.3.3	FIQ.....	49
3.3.4	BDI II.....	51
3.3.5	ADS	53
3.3.6	Saarbrücker Persönlichkeitsfragebogen.....	56
3.4	Untersuchung der kortikalen Aktivierung mittels fNIRS	58
3.4.1	Anwendung mechanischer Schmerzreize	58
3.4.2	Anwendung visuell-emotionaler Schmerzreize.....	63
3.4.3	Wortflüssigkeitstest.....	67
3.5	Ergänzende Tests	75
3.5.1	Bilderbewertung.....	75
3.5.2	Zahlenverbindungstest	80
4	Diskussion	83
5	Zusammenfassung	99
6	Literaturverzeichnis	101
7	Abbildungsverzeichnis	117

Anhang

Danksagung

Lebenslauf

1 Einleitung

1.1 Das Fibromyalgie-Syndrom (FMS)

1.1.1 Historische Entwicklung

Beschreibungen von Menschen mit chronischen Schmerzen, Schlafstörungen und Müdigkeit reichen bis in biblische Zeiten zurück (Eich et al., 2012b). Unter Annahme einer entzündlichen Genese benutzte der britische Neurologe Sir William Gowers im Jahr 1904 erstmals den Begriff „Fibrositis“ (Gowers, 1904). Daneben wurde die Bezeichnung „Weichteilrheuma“ in der rheumatologischen Literatur häufig verwendet. Als „grandfather of modern fibromyalgia syndrome“ (Inanici und Yunus, 2004) beschrieb Smythe 1972 als erster das Fibromyalgie-Syndrom (FMS) im heutigen Sinne, d.h. als generalisiertes Schmerzsyndrom

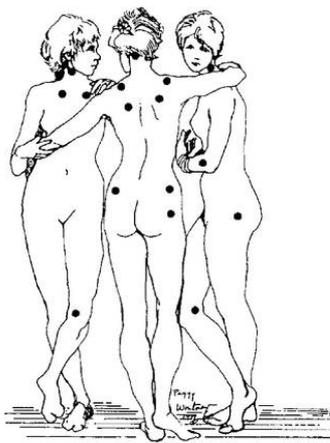


Abbildung 1.1 – Lokalisation der Tender-Points nach den ACR-Kriterien von 1990.

Die drei Grazien, nach Jean-Baptiste Regnault, 1793, Louvre Museum, Paris (Wolfe et al., 1990).

ohne eindeutige bekannte Ursache, und beeinflusste damit die nachfolgenden Forschergenerationen (Smythe, 1972). Die Bezeichnung Fibromyalgie wurde von Hench 1976 eingeführt (Hench, 1976). Yunus et al. entwickelten Anfang der 1980er Jahre erste Diagnosekriterien auf der Basis einer kontrollierten Studie (Yunus et al., 1981). Die darin erwähnten sog. Tender-Points, umschriebene Bereiche an Muskel-Sehnen-Ansätzen mit erniedrigter Druckschmerzstelle, gingen als ein Hauptaspekt in die Kriterien des American College of Rheumatology (ACR) von 1990 ein (Wolfe et al., 1990; siehe Abbildung 1.1). Diese von Klinikern im Rahmen einer multizentrischen Studie formulierten Kriterien, auf die im Kapitel 1.1.4 näher eingegangen wird, sollten eine weltweit standardisierte FMS-Diagnostik von

Studienpopulationen ermöglichen. Sie wurden nicht primär zur klinischen Anwendung formuliert.

Das FMS ist seit jeher Gegenstand von Kontroversen (Wolfe, 2009). 1949 äußerte Graham bereits seine Überzeugung „there can no longer be any doubt concerning the existence of such a condition“ (Inanici und Yunus, 2004). Nichtsdestotrotz wird die Existenz des FMS auch heute noch immer wieder in Frage gestellt. So las man z.B. in einem Leserbrief von 2009, dass das FMS eine „Fiktion“ sei und dass „keine klar erkennbare Krankheitsentität“ vorliege (Widder, 2009).

1.1.2 Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)

„Aufgrund der Kontroversen um das Beschwerdebild sowie seiner unstrittigen sozialmedizinischen Relevanz“ (Häuser et al., 2009b) initiierte die Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Schmerztherapie (DIVS) die Erstellung der ersten deutschen interdisziplinären S3-Leitlinie zum FMS, die den Stand des Wissens auf der Grundlage evidenzbasierter Medizin wiedergibt. Bis dahin existierte nur eine von der American Pain Society (APS) 2005 erstellte Leitlinie zur Diagnostik und Therapie des FMS, jedoch nicht zur Ätiologie und Pathogenese (Burckhardt et al., 2005). Viele der darin enthaltenen Empfehlungen stimmen mit der S3-Leitlinie überein (Häuser et al., 2010). Desweiteren gab es Empfehlungen der European League Against Rheumatism, einem überwiegend aus Rheumatologen bestehenden Expertenkomitees, allerdings hauptsächlich zu medikamentösen Therapien und ohne interdisziplinäres Konsensverfahren (Carville et al., 2008).

Zur Erstellung der S3-Leitlinie fanden sich Vertreter von zehn medizinischen Fachgesellschaften und zwei Patientenselbsthilfeorganisationen zusammen, um in acht Arbeitsgruppen nach systematischen Literaturrecherchen Empfehlungen im Konsens zu erarbeiten (Bernardy et al., 2008). Die Leitlinie wurde sowohl für das FMS als auch für chronische Schmerzen in mehreren Körperregionen (engl. chronic widespread pain, CWP) erstellt. Im April 2008 wurde sie von der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen

Fachgesellschaften (AWMF) angenommen (AWMF-Register-Nr. 041/004; Bernardy et al., 2008). Die erste Revision der Leitlinie wurde planmäßig erstellt und im April 2012 von der AWMF akzeptiert (Häuser et al., 2012). Diese besitzt Gültigkeit bis April 2017 unter ständigem Einbezug neuer relevanter Erkenntnisse. Ziel der Leitlinie (Schiltenswolf et al., 2008) ist auf der einen Seite, allen mit der Behandlung des FMS befassten Berufsgruppen eine Entscheidungshilfe zur zielgerichteten Diagnostik und Therapie des FMS zur Hand zu geben und somit die aktuelle Fehlversorgung und damit verbundene Kosten zu reduzieren. Auf der anderen Seite richtet sich die Leitlinie auch an die vom FMS betroffenen Patienten, denen eine informierte Entscheidungsfindung und effektives Selbstmanagement ermöglicht werden soll. Darüber hinaus konnte in einer Zwischenbilanz der Leitlinie von 2008 aus Sicht der Leitlinienkoordination festgestellt werden, dass die „Akzeptanz eines als FMS etikettierten Symptomenkomplexes“ durch die Verbreitung der Leitlinie erfolgreich gefördert werden konnte (Settan et al., 2012). Die folgenden Ausführungen orientieren sich an den Empfehlungen der aktuellen AWMF-Leitlinie.

1.1.3 Epidemiologie

Chronische muskuloskelettale Schmerzen sind in der Bevölkerung weit verbreitet (Cöster et al., 2008; Häuser et al., 2013a). Epidemiologische, bevölkerungsbasierte Studien zeigen in Deutschland und Europa eine FMS-Prävalenz von ca. 2-5% (Branco et al., 2010; Häuser et al., 2009c; Wolfe et al., 2013). Das Verhältnis von Frauen zu Männern ist mit ca. 2:1 in diesen Studien wesentlich ausgeglichener als in klinischen Fallserien mit bis zu 10:1, was auf den Verzicht der Tender-Point-Untersuchung in epidemiologischen Studien zurückgeführt werden kann (Eich et al., 2012b). Überwiegend sind Erwachsene mittleren Alters betroffen, aber auch bei Kindern und Jugendlichen kann das FMS auftreten (Eraso et al., 2007; Zernikow et al., 2012).

1.1.4 Definition

Die ACR-Kriterien von 1990 definieren das FMS als eine Kombination aus chronischen Schmerzen in mehreren Körperregionen und Schmerzhaftigkeit von mindestens 11 von 18 Tender-Points bei einem applizierten Druck von etwa 4 kg mit dem Daumen (Wolfe et al., 1990). Bei einer angenommenen Daumenfläche von 1 cm² entspricht dies einer Schmerzschwelle von 40 N/cm². Chronische Schmerzen in mehreren Körperregionen werden dabei definiert als länger als drei Monate bestehende Schmerzen im Achsenskelett (Halswirbelsäule oder vorderer Brustkorb oder Brustwirbelsäule oder Lendenwirbelsäule), in der rechten und linken Körperhälfte und oberhalb und unterhalb der Taille.

1.1.5 Klassifikation

Das heterogene Erscheinungsbild des FMS erschwert seine taxonomische Einordnung. Es kann als funktionelles somatisches Syndrom klassifiziert werden, das durch einen typischen klinischen Komplex körperlicher Symptome, eine definierte Zeitdauer und durch das Fehlen eines die Symptome ursächlich erklärenden somatischen Krankheitsfaktors definiert ist (Eich et al., 2012b). In der Internationalen Klassifikation der Krankheiten (ICD) der Weltgesundheitsorganisation wird seit 2005 der „Fibromyalgie“ im Kapitel XIII „Krankheiten des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes“ in der Gruppe „Sonstige Krankheiten des Weichteilgewebes, anderenorts nicht klassifiziert“ der Kodierungsschlüssel M79.7 zugeordnet (Deutsches Institut für medizinische Dokumentation und Information (DIMDI), 2013).

1.1.6 Klinisches Bild

Das FMS ist eine vielseitige klinische Entität. Es manifestiert sich als ein Symptomenkomplex aus Schmerzen in mehreren Körperregionen gemeinsam mit anderen körperlichen und seelischen Beschwerden. Daher wird in den AWMF-Leitlinien die Bezeichnung „Fibromyalgie-Syndrom“ bevorzugt (Eich et

al., 2012b). Der Muskelschmerz wird von den Patienten als muskelkaterartig und tief sitzend beschrieben. Das Auftreten der Beschwerden ist in Qualität und Quantität sehr variabel. Die Angaben von FMS-Betroffenen und Experten stimmten darin überein, dass neben chronischen Schmerzen in mehreren Körperregionen, Schlafstörungen bzw. nicht-erholsamer Schlaf sowie körperliche und geistige Erschöpfungsneigung als Kernsymptome des FMS-Symptomenkomplexes genannt werden können (Häuser et al., 2008a). Weitere häufig auftretende Beschwerden sind Morgensteifigkeit, Kopfschmerzen, Schwindelgefühl, körperliche Missempfindungen, Reizdarmsymptome und Miktionsstörungen (Häuser et al., 2008b).

Typischerweise klagen viele FMS-Patienten über kognitive Defizite (Mease et al., 2008). Dieses Phänomen wird umgangssprachlich auch als „fibrofog“ bezeichnet bzw. ist in der Fachliteratur als „Dyskognition“ bekannt (Ambrose et al., 2012; Katz et al., 2004). Darunter wird eine allgemeine Abnahme kognitiver Leistungen verstanden, die sich u.a. in Konzentrationsschwäche, Vergesslichkeit, Koordinationsstörungen, Planungsunfähigkeit, Verwirrung, Unfähigkeit sich auszudrücken etc. äußert (Bennett et al., 2007; Häuser et al., 2008b). Daraus resultieren für die Betroffenen große Belastungen durch funktionelle Einschränkungen im Alltag (Arnold et al., 2008).

In vielen Fällen treten komorbide psychische Störungen wie Depression, Angst und Panikattacken auf (Häuser et al., 2008b). Beim FMS ist Schmerz das vorherrschende somatische Symptom, während Depression das dominierende psychische Symptom ist (Goldenberg, 2010).

1.1.6.1 FMS und Depression

Im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung wurden bei FMS-Patienten höhere Prävalenzraten von depressiven Erkrankungen festgestellt, die je nach Erhebungsinstrument bei 20% bis 80% lagen (Fietta et al., 2007; Lange und Petermann, 2010). Umgekehrt leiden über 75% der Depressionspatienten an chronischen oder wiederkehrenden Schmerzen (Lépine und Briley, 2004). Für das häufige gemeinsame Vorkommen von FMS und Depression gibt es in der Fachliteratur hauptsächlich drei Erklärungsansätze: Zum einen könnte eine

Depression als Reaktion auf chronische Schmerzen beim FMS entstehen. Aguglia et al. geben jedoch zu bedenken, dass Depressionen beim FMS häufiger auftreten als bei anderen Schmerzsyndromen (Aguglia et al., 2011). Umgekehrt könnte das FMS eine Folge von Depressionen sein; allerdings gibt es viele FMS-Patienten, die keinerlei depressive Symptome haben (Müller et al., 2007). Eine dritte Theorie ist, dass Depressionen und das FMS zwei verschiedene Manifestationsformen einer gemeinsamen pathophysiologischen Veränderung darstellen (Buskila und Cohen, 2007). Tatsächlich weist die überlappende Symptomatik, das gehäufte Vorkommen von depressiven Störungen bei Verwandten von FMS-Patienten (Raphael et al., 2004) sowie ähnliche Therapieansätze auf einen solchen Zusammenhang hin (Pae et al., 2008). Als gemeinsame neurobiologische Basis für Depressionen und das FMS könnten z.B. mit dem serotonergen und dopaminergen System assoziierte Genpolymorphismen (Fietta et al., 2007), veränderte Neurotransmitter-Konzentrationen (z.B. Glutamat, Substanz P und Serotonin (Goldenberg, 2010)) sowie die Dysregulation der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (Blackburn-Munro und Blackburn-Munro, 2001) gesehen werden. Zudem ist bekannt, dass Depressionen ebenso wie das FMS durch physische und psychosoziale Stressoren, wie Trauma oder sexueller Missbrauch, ausgelöst werden können (Hammen, 2005; Häuser et al., 2011). Auch wenn die Literatur Hinweise auf viele Gemeinsamkeiten gibt, so finden sich doch keine Belege dafür, dass das FMS eine Form somatischer oder maskierter Depression ist (Pae et al., 2008). Im Gegensatz dazu häufen sich Befunde, die das FMS und depressive Erkrankungen pathophysiologisch voneinander abgrenzen. Grundlegende Unterschiede sind insbesondere durch die Anwendung bildgebender Methoden aufgedeckt worden. Studien zeigten mittels funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT), dass zwei teilweise getrennte Mechanismen in die neuronale Verarbeitung von experimentellem Schmerz und negativem Affekt involviert sind (Giesecke et al., 2005; Jensen et al., 2013). So haben depressive Symptome keinen Einfluss auf die Schmerzsensibilität und die mittels fMRT gemessene Hirnaktivierung während eines experimentellen Schmerzstimulus (Jensen et al., 2010).

1.1.7 Klinische Diagnose

Die wichtigste Voraussetzung zur Diagnose ist die Kenntnis und Anerkennung des FMS. Bei Erstevaluation ist eine strukturierte somatische Mindestdiagnostik notwendig (Eich et al., 2012b). Eine vollständige körperliche Untersuchung und eine ausführliche Anamnese inklusive Medikamentenanamnese und Schmerzskizze sind erforderlich. Dabei sollte näher auf weitere Kernsymptome, wie Müdigkeit und Schlafstörungen, sowie Nebensymptome wie z.B. Konzentrationsstörungen und vegetative Beschwerden eingegangen werden. Ein Screening auf vermehrte psychosoziale Belastungen und psychische Komorbidität (Angst, Depression) ist durchzuführen. Als Labordiagnostik sollte ein Basislabor mit Entzündungswerten, kleinem Blutbild, Kreatinkinase, Kalzium und basalem Thyreoidea-stimulierendem Hormon untersucht werden. Je nach Befunden ist eine weitere Diagnostik in Abhängigkeit von den Befunden nötig, um alternative Differentialdiagnosen zu erkennen. Bei typischem Beschwerdebild und fehlendem Hinweis auf andere Erkrankungen wird keine weiterführende Diagnostik empfohlen (Eich et al., 2012b).

Zur Diagnose des FMS sind verschiedene Kriterien entwickelt worden. Aktuell angewendet werden die Kriterien des ACR von 1990 (Wolfe et al., 1990) und in der modifizierten Fassung von 2010 (Wolfe et al., 2010; Wolfe et al., 2011a), sowie die von der S3-Leitlinie eingeführten symptom-basierten Diagnosekriterien (Eich et al., 2008). Der wesentliche Unterschied zwischen diesen drei Diagnosekriterien ist die Bewertung der Tender-Points. Während die Tender-Points in den ACR Kriterien von 1990 noch eine wesentliche Rolle spielen, werden sie in den ACR Kriterien von 2010 nur noch anamnestisch erhoben und fallen bei den symptom-basierten Kriterien der Leitlinie ganz weg. Stattdessen nehmen FMS-assoziierte Symptome eine größere Bedeutung ein. Diese werden in den modifizierten ACR-2010-Kriterien durch zwei Skalen erhoben: Der Widespread Pain Index gibt an, in wie vielen von 19 Körperbereichen der Patient in der letzten Woche Schmerzen hatte, und der Symptom Severity Score erfasst die Symptome Müdigkeit, nichterholbarer Schlaf, kognitive Probleme, Kopfschmerzen, Bauchschmerzen und Depression. Zudem werden

bei den symptom-basierten Kriterien erstmals auch andere Symptome des FMS berücksichtigt (Häuser et al., 2008a). Eine Übersicht gibt Tabelle 1.1.

Tabelle 1.1 – Übersicht über die Kriterien für die FMS-Diagnose

ACR-1990-Kriterien	modifizierte ACR-2010-Kriterien	AWMF-S3-Leitlinie
1) 11 von 18 Tender-Points druckschmerzhaft 2) Chronische Schmerzen in mehreren Körperregionen	1) (WPI \geq 7 und SS \geq 5) oder (WPI 3-6 und SS \geq 9) 2) Symptome bestehen mit vergleichbarer Intensität seit mindestens drei Monaten 3) Ausschluss anderer Erkrankungen, die den Schmerz erklären könnten	1) Körperliche und/oder geistige Erschöpfung UND Schlafstörungen und/oder nichterholsamer Schlaf UND Schwellungs- und/oder Steifigkeitsgefühl der Hände und/oder Füße und/oder des Gesichts 2) Chronische Schmerzen in mehreren Körperregionen nach ACR-1990-Kriterien 3) Ausschluss einer körperlichen Erkrankung, die das typische Symptommuster ausreichend erklärt

Abkürzungen: WPI = Widespread Pain Index, SS = Symptom Severity Score, ACR = American College of Rheumatology, AWMF Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften

1.1.8 Verlauf und Prognose

Typischerweise beginnt der Schmerz beim FMS mono- oder oligolokulär und breitet sich innerhalb mehrerer Jahre mehr oder weniger kontinuierlich über den gesamten Körper aus. Bis zur Diagnosestellung vergehen meist viele Jahre, die für den Betroffenen mit frustrierenden Arztbesuchen und einem hohen subjektiven Leidensdruck verbunden sind (Brückle und Zeidler, 2004; Sauer et al., 2011). Es gibt unterschiedlich schwere Verlaufsformen, jedoch bislang keine anerkannte Schweregradeinteilung (Eich et al., 2012b). Anhand klinischer Charakteristika, wie z.B. dem Vorhandensein körperlicher oder seelischer Beschwerden oder die subjektive Beeinträchtigung, kann zwischen einem leichten und einem schweren Verlauf unterschieden werden. Das Beschwerdebild zeigt sich im Langzeitverlauf meist stabil mit persistierenden Schmerzen. Einige Patienten geben eine mit der Zeit zunehmende Adaptation

an die Beschwerden und die damit einhergehenden Einschränkungen an (Eich et al., 2008; Karjalainen et al., 2000; Walitt et al., 2011). Es gibt keine Hinweise auf ein erhöhtes Mortalitätsrisiko beim FMS (Wolfe et al., 2011b). Allerdings wurde eine erhöhte Suizidgefahr unter FMS-Patienten festgestellt (Dreyer et al., 2010). Die FMS-assoziierten direkten Krankheitskosten, die v.a. durch Fehlversorgung entstehen, sowie die indirekten Krankheitskosten, insbesondere aufgrund häufiger Krankschreibungen und Frühberentungen, sind beträchtlich (Chandran et al., 2012; Knight et al., 2013; Marschall et al., 2011).

1.1.9 Therapie

Die Versorgung der FMS-Patienten soll durch einen Arzt mit Expertise in der FMS-Behandlung erfolgen (Eich et al., 2012a). In einem gemeinsamen Konsensprozess sollen Arzt und Patient unter Berücksichtigung der Präferenzen und Komorbiditäten des Betroffenen ein individuell angepasstes Therapieprogramm erstellen. Als Therapieziel soll eine Verbesserung der Lebensqualität und Symptomreduktion angestrebt werden. Der Behandlungserfolg soll regelmäßig überprüft und die Therapiemaßnahmen ggf. angepasst werden.

1.1.9.1 Schweregrad-orientierte Stufentherapie

Zur Behandlung des FMS wird in der AWMF-Leitlinie eine Schweregrad-orientierte Stufentherapie empfohlen (Eich et al., 2012a). Diese besteht in Übereinstimmung mit der US-amerikanischen Leitlinie der American Pain Society (Burckhardt et al., 2005) aus medikamentösen, psychotherapeutischen und physischen Therapiemaßnahmen. Patienten mit leichter Verlaufsform soll zu einer körperlichen, geistigen und sozialen Aktivierung geraten werden. Im Falle schwerer Verläufe werden Bewegungstherapien, zeitlich befristete medikamentöse Therapien und multimodale Therapien empfohlen. Unter multimodaler Therapie ist eine Kombination aus mindestens einem körperlich aktivierenden Verfahren, z.B. Ausdauer-, Kraft- oder Flexibilitätstraining, mit mindestens einem psychotherapeutischen Verfahren, z.B. Patientenschulung

oder kognitive Verhaltenstherapie, zu verstehen (Arnold et al., 2012). Als physiotherapeutische Verfahren werden v.a. Ausdauertraining, Kraft- und Funktionstraining in geringer bis mittlerer Intensität, aber auch meditative Bewegungstherapien empfohlen (Langhorst et al., 2012; Winkelmann et al., 2012). Zur Langzeittherapie soll das Selbstmanagement des Patienten gestärkt werden, so dass angemessene Verfahren selbständig durchgeführt werden können (Eich et al., 2012a).

1.1.9.2 Psychotherapie

Indikationen für eine Psychotherapie beim FMS sind eine maladaptive Krankheitsbewältigung (z.B. Katastrophisieren, unangemessenes körperliches Vermeidungsverhalten bzw. dysfunktionale Durchhaltestrategien), eine relevante Modulation der Beschwerden durch Alltagsstress oder interpersonelle Probleme und komorbide psychische Störungen (Köllner et al., 2012). Als psychotherapeutische Verfahren beim FMS wird aerobes Ausdauertraining in Kombination mit einem Entspannungsverfahren oder einer kognitiven Verhaltenstherapie im Sinne einer multimodalen Therapie empfohlen. Auch Biofeedback, Hypnose bzw. geleitete Imagination oder kognitive Verhaltenstherapie als Monotherapie können eingesetzt werden (Köllner et al., 2012).

1.1.9.3 Medikamentöse Therapieoptionen

Es gibt in Deutschland kein Medikament, das für die Indikation „FMS“ zugelassen ist. Die aktuelle AWMF-Leitlinie (Sommer et al., 2012a) empfiehlt im Rahmen eines Gesamttherapiekonzepts eine zeitlich begrenzte medikamentöse Therapie. Das Therapieansprechen sollte alle sechs Monate kritisch überprüft werden, da Studienerfahrungen hinsichtlich der Langzeiteffekte fehlen (Eich et al., 2012a). In Tabelle 1.2 sind die von der AWMF empfohlenen und nicht empfohlenen Medikamente zusammengefasst.

Demnach kann eine Therapie mit dem trizyklischen Antidepressivum Amitriptylin oder dem selektiven Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahme-

Hemmer Duloxetin durchgeführt werden. Amitriptylin ist in Deutschland zur Therapie chronischer Schmerzen im Rahmen eines Gesamtherapiekonzepts zugelassen, während Duloxetin für komorbide depressive Störungen oder generalisierte Angststörung zugelassen ist. Bei Versagen, Unverträglichkeit oder Kontraindikation einer leitliniengerechten Therapie mit Amitriptylin und fehlender depressiver oder generalisierter Angststörung kann ein Off-Label-Gebrauch von Duloxetin oder Pregabalin erwogen werden. Pregabalin ist in Deutschland zur Therapie von generalisierten Angststörungen und neuropathischen Schmerzen zugelassen. Die Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer Fluoxetin und Paroxetin können bei komorbiden depressiven und Angststörungen eingesetzt werden.

Tabelle 1.2 – Zur FMS-Therapie empfohlene und nicht empfohlene Medikamente gemäß AWMF-Leitlinie (Sommer et al., 2012a)

EMPFOHLEN		NICHT EMPFOHLEN	
Wirkstoff	Dosis	Wirkstoffgruppe	Wirkstoff (Beispiele)
Amitriptylin	10-50 mg/Tag	SSNRI*	Milnacipran
Duloxetin	60 mg/Tag	MAO-Hemmer**	Moclobemid
Pregabalin	150-450 mg/Tag	Anxiolytika	Alprazolam, Bromazepam
Fluoxetin	20-40 mg/Tag	Hypnotika	Zolpidem, Zopiclon
Paroxetin	20-40 mg/Tag	Neuroleptika	Ritanserin, Olanzapin
		Serotoninrezeptor (5-HT ₃)-Antagonisten	Tropisetron, Granisetron, Ondansetron
		Dopaminagonisten	Pramipexol
		Muskelrelaxantien	Flupirtin, Cyclobenzaprin, Chlormezanon
		Nichtsteroidale Antirheumatika	Ibuprofen, Tenoxicam, Diclofenac, Naproxen
		starke Opioide	Morphin, Buprenorphin, Fentanyl, Hydromorphon
		sonstige	Interferon- α , Ketamin i.v., Lidocain i.v., Hormone, Natriumoxybat, Valaciclovir, Nabilon

*SSNRI = selektiver Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer

**MAO-Hemmer = Monoaminoxidasehemmer

In den USA sind bislang drei Medikamente zur Therapie des FMS zugelassen. Das Antikonvulsivum Pregabalin war das erste Medikament, das im Juni 2007 von der US Food and Drug Administration (FDA) zur FMS-Behandlung zugelassen wurde (Recla, 2010). Die Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer Duloxetin und Milnacipran wurden im Juni 2008 bzw. Januar 2009 zur FMS-Behandlung zugelassen (Recla, 2010). In Metaanalysen randomisiert

kontrollierter Studien zeigte Pregabalin gegenüber Placebo eine mindestens 30-prozentige Reduktion der Schmerzsymptomatik sowie eine Verbesserung von Schlaf- und Lebensqualität (Häuser et al., 2009a; Tzellos et al., 2010), ebenso waren Duloxetin und Milnacipran gegenüber Placebo in der Schmerzreduktion überlegen (Häuser et al., 2013b). Milnacipran ist in Deutschland weder zur Therapie des FMS noch zur Therapie von seelischen Störungen zugelassen und wird von der AWMF-Leitlinie zur FMS-Therapie nicht empfohlen (Sommer et al., 2012a).

1.1.10 Ätiologie

Die aktuelle Studienlage erlaubt keine eindeutigen Aussagen zur Ätiologie des FMS (Sommer et al., 2012b). Es konnte bislang kein sicherer Nachweis kausaler Beziehungen erbracht werden. Allerdings gibt es einige Faktoren, die mit der Entwicklung eines FMS assoziiert sind. So wurde ein Zusammenhang zwischen dem FMS und dem Auftreten entzündlich-rheumatischer Erkrankungen, insbesondere rheumatoider Arthritis und systemischem Lupus erythematodes, festgestellt (Weir et al., 2006; Wolfe und Michaud, 2004; Wolfe et al., 2011c). Ebenso erhöhen die Folgen eines ungesunden Lebensstils, wie Übergewicht und mangelnde körperliche Aktivität, das Risiko eines FMS (Mork et al., 2010; Wolfe et al., 2011c). Da das FMS gehäuft familiär auftritt, ist eine genetische Beteiligung wahrscheinlich (Arnold et al., 2004). Molekularbiologische Studien identifizierten Gene des serotonergen, dopaminergen und katecholaminergen Neurotransmittersystems, die mit der veränderten Schmerzverarbeitung beim FMS verbunden sein könnten (Arnold et al., 2013; Lee et al., 2012; Smith et al., 2012). In der Biographie von FMS-Patienten finden sich zudem häufig körperlich oder seelisch traumatisierende Lebensereignisse, sog. Life-Events, die mit dem Auftreten eines FMS assoziiert zu sein scheinen. Dazu gehört die Erfahrung körperlicher Misshandlung und sexuellen Missbrauchs in Kindheit und Erwachsenenalter ebenso wie z.B. Stress am Arbeitsplatz und depressive Komorbidität (Häuser et al., 2009c; Häuser et al., 2011; Van Houdenhove und Egle, 2004).

1.1.11 Pathophysiologie

Die Pathophysiologie des FMS ist nach wie vor nicht verstanden. In den letzten Jahren wurde eine große Anzahl von wissenschaftlichen Arbeiten zur Pathophysiologie des FMS veröffentlicht, zum Teil mit widersprüchlichen Ergebnissen. Es wurde deutlich, dass die Frage nach einer psychischen oder somatischen Krankheitsgenese des FMS wenig zielführend ist. Vielmehr münden alle bisherigen Forschungsergebnisse gemeinsam in die Vorstellung eines biopsychosozialen Modells, wonach physikalische, biologische und psychosoziale Stressoren bei einer entsprechenden Prädisposition endokrine, vegetative, immunologische und nervöse Reaktionen auslösen, die zu den Symptomen des FMS führen (Sommer et al., 2012b; Van Houdenhove und Egle, 2004).

1.1.11.1 Endokrine, vegetative und immunologische Mechanismen

Als endokrine Reaktion gibt es Hinweise auf eine Störung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse: Wenn psychosoziale Risikofaktoren vorlagen, war die Entstehung von chronischen Schmerzen in mehreren Körperregionen mit einer gestörten zirkadianen Rhythmik der Kortisonausschüttung und mangelnder Kortisonsuppression im Dexamethason-Hemmtest assoziiert (McBeth et al., 2007). Auch eine Fehlregulation des autonomen Nervensystems durch ein dysfunktionelles sympathikoadrenerges System mit einem inadäquaten Stressmanagement könnte zu den klinischen Symptomen des FMS beitragen (Okifuji und Turk, 2002). Es wird zudem über eine Störung des Immunsystems diskutiert. Die Zytokinexpression scheint beim FMS verändert mit einer Erhöhung von Interleukin-6 im Plasma (Üçeyler et al., 2011).

1.1.11.2 Störungen des peripheren Nervensystems

Eine wichtige pathophysiologische Bedeutung des peripheren Nervensystems bei der Entstehung und Aufrechterhaltung von Schmerz beim FMS wurde schon seit Langem angenommen. Insbesondere die Funktion der dünn-myelinisierten

A-delta-Fasern und unmyelinisierten C-Fasern (auch als small fibers bezeichnet), die v.a. für die Weiterleitung von Schmerz und thermischen Reizen verantwortlich sind, wurde in einer Reihe von Studien untersucht – mit überwiegend widersprüchlichen Ergebnissen (Blumenstiel et al., 2011; Desmeules et al., 2003; Hurtig et al., 2001; Pfau et al., 2009; Smith et al., 2008). In einer auf dem Gebiet der FMS-Pathophysiologie bahnbrechenden Studie konnten kürzlich erstmals multidimensional auf funktioneller, elektrischer und morphologischer Ebene objektive Befunde einer Störung der small fibers bei FMS-Patienten nachgewiesen werden (Üçeyler et al., 2013). Bemerkenswert ist zudem, dass zwischenzeitlich diese Befunde durch andere Arbeitsgruppen z.T. mit komplementären Methoden bestätigt worden sind (Caro und Winter, 2014; de Tommaso et al., 2013; Giannoccaro et al., 2014; Oaklander et al., 2013; Serra et al., 2013). In künftigen Studien wird es nun darum gehen, den Grund für die beschriebene Pathologie an den kleinkalibrigen Nervenfasern zu erforschen.

1.1.11.3 Störungen des zentralen Nervensystems

Es existiert eine Vielzahl von Studien, die mittels verschiedener radiologischer und nuklearmedizinischer Methoden nach morphologischen oder funktionellen Abweichungen des zentralen Nervensystems bei FMS-Patienten geforscht haben.

Die ersten Bildgebungs-Studien zum FMS setzten v.a. die Positronen-Emissionstomographie (PET) und die Single-Photon-Emissions-Computertomographie (SPECT) zur Messung des regionalen zerebralen Blutflusses bei Ruheaktivität ein. Allerdings waren die Ergebnisse sehr inkonsistent (Petzke, 2010). Am ehesten konnte als konstanter Befund eine reduzierte Perfusion des Thalamus nachgewiesen werden (Chen et al., 2007; Kwiatek et al., 2000; Mountz et al., 1995).

Als neurologisches Korrelat zur bei FMS-Patienten klinisch beobachtbaren Hyperalgesie konnte mittels fMRT und Anwendung experimenteller Schmerzstimuli eine zentrale Augmentation gezeigt werden. Die erste Studie, die mittels fMRT eine Hyperaktivierung schmerzverarbeitender zerebraler

Strukturen bei FMS-Patienten nachweisen konnte, wurde von Gracely und Kollegen publiziert (Gracely et al., 2002). Ein durch Druck auf den Fingernagel ausgelöster Schmerz, der für FMS-Patienten und gesunde Kontrollen subjektiv die gleiche Schmerzintensität hatte, führte bei beiden Gruppen zu einem ähnlichen Aktivierungsmuster. Dahingegen resultierte die Anwendung gleicher Druckstärken, die jedoch von den FMS-Patienten schmerzhafter empfunden wurden als von den Kontrollen, in einer bei den Patienten deutlich vermehrten Aktivierung in 13 kortikalen und subkortikalen Arealen. Diese Beobachtung konnte durch methodologisch ähnliche fMRT-Studien in den darauf folgenden Jahren bestätigt werden (Cook et al., 2004; Giesecke et al., 2004; Pujol et al., 2009). In einer weiteren fMRT-Studie beschäftigte sich Gracely mit dem schmerzmodulierenden Effekt des Katastrophisierens (Gracely et al., 2004). Zum Katastrophisieren neigende Patienten zeigten bei einem Schmerzstimulus eine vermehrte Aktivierung in Gehirnarealen, die assoziiert sind mit der Schmerzantizipation (medialer frontaler Kortex, Kleinhirn), der Aufmerksamkeit für Schmerz (dorsolateraler präfrontaler Kortex, anteriores Zingulum), emotionalen Schmerzaspekten (Clastrum, Amygdala) und der motorischen Kontrolle. Einen weiteren Hinweis auf den Einfluss affektiver und kognitiver Areale bei der veränderten zentralen Schmerzverarbeitung fanden Burgmer und Kollegen (Burgmer et al., 2009b). Auf einen tonischen Schmerzreiz hatten FMS-Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen im Zeitverlauf eine veränderte Aktivierung im Zingulum, im mittleren frontalen Kortex, im supplementären Motorkortex und im Thalamus.

Zur zentralen Augmentation tragen multiple Mechanismen bei (Petzke, 2010). Zum einen wird von einer Dysfunktion deszendierender antinozizeptiver Systeme, wie die diffuse noxische inhibitorische Kontrolle, mit einer fehlerhaften Modulation afferent sensorischer Informationen ausgegangen (Jensen et al., 2009; Jensen et al., 2012; Jensen, 2013). Des Weiteren konnte beim FMS ein Wind-Up-Phänomen, d.h. spinale Vorgänge, die eine Schmerzverstärkung bewirken, nachgewiesen werden: Von C-Fasern geleitete repetitive schmerzhafte Hitzereize führten zu einer verstärkten zeitlichen Summation auf Rückenmarkebene (Staud et al., 2008).

Napadow und Kollegen fanden in einer fMRT-Studie bei FMS eine veränderte Ruheaktivität intrinsischer Verbindungen neuronaler Netzwerke, die mit spontan auftretendem Schmerz und kognitiven Defiziten assoziiert war (Napadow et al., 2010). Voxel-basierte Morphometrie (VBM)-Studien konzentrierten sich auf strukturelle Veränderungen des zentralen Nervensystems. Burgmer et al. konnten einen Zusammenhang zwischen erhöhten Glukokortikoid-Werten und einer Atrophie des parahippokampalen Gyrus und der Amygdala feststellen (Burgmer et al., 2009a). Andere VBM-Untersuchungen zeigten einen Verlust grauer Substanz v.a. in Bereichen des zingulären Kortex, der Insula, des frontalen Kortex und des posterioren Thalamus, was dem Bild eines vorgealterten Gehirns entsprach (Kuchinad et al., 2007; Robinson et al., 2011; Schmidt-Wilcke et al., 2007; Wood et al., 2009). Bei der Testung kognitiver Defizite identifizierten Luerding et al. den anterioren zingulären Kortex und den medialen präfrontalen Kortex als wichtige Schnittstelle zwischen Kognition und Schmerzwahrnehmung (Luerding et al., 2008; Schmidt-Wilcke et al., 2010). Da weder die Schmerzdauer noch die funktionelle Beeinträchtigung mit der Volumenabnahme der grauen Substanz korrelierten, könnte die Gewebeatrophie eine Voraussetzung für die zentrale Augmentation beim FMS sein (Jorge und Amaro, 2012).

Fehlregulationen zeigten sich auch im neuronalen Metabolismus und in wichtigen Neurotransmittersystemen. Es wurden verminderte Liquorspiegel von Serotonin-, Dopamin- und Noradrenalin-Metaboliten bei Patienten mit FMS gemessen (Becker und Schweinhardt, 2012). Außerdem konnten mittels Protonen-Magnetresonanzspektroskopie erhöhte Glutamatwerte in der Insula, dem posterioren Zingulum und der Amygdala nachgewiesen werden, die mit einer erniedrigten Schmerzschwelle korrelierten (Fayed et al., 2010; Harris et al., 2009; Valdés et al., 2010). Darüber hinaus fand man bei PET-Untersuchungen eine verminderte Bindungsfähigkeit des D2D3-Rezeptors im Striatum und des μ -Opioid-Rezeptors in verschiedenen zerebralen Arealen, insbesondere im Striatum, dem anterioren Zingulum und der Amygdala (Harris et al., 2007; Wood et al., 2007). Dies könnte einerseits mit einer verminderten Rezeptordichte zu erklären sein, andererseits könnten erhöhte endogene

Opioide zu einem sog. Ceiling-Effekt führen, der eine weitere opioiderg vermittelte Schmerzhemmung verhindert (Ceko et al., 2012; Petzke, 2010). Letzteres deutet auf einen konstanten Input peripherer Schmerzgeneratoren hin.

Es ist weiterhin unklar, ob die Veränderungen im zentralen Nervensystem den primären Pathomechanismus von Schmerzen beim FMS darstellen oder ob sie als Folge primär peripherer Ursachen mit einem erhöhten nozizeptiven Input, z.B. durch eine Störung der kleinkalibrigen Nervenfasern (Üçeyler et al., 2013), entstehen. Daher ist die Darstellung kausaler Zusammenhänge in künftigen Studien dringend notwendig. Eine leicht anwendbare funktionelle Bildgebungstechnik, mit der man große Studienpopulationen, insbesondere in Kombination mit weiteren diagnostischen Verfahren und unter zeitgleicher Durchführung weiterer Tests untersuchen kann, wäre dazu wünschenswert. Die bisher in FMS-Studien verwendeten bildgebenden Verfahren wie z.B. fMRT sind meist nur begrenzt verfügbar, teuer und sehr empfindlich gegenüber Bewegungsartefakten. Die Nah-Infrarot-Spektroskopie (NIRS), ein neues, flexibel einsetzbares Verfahren der funktionellen Bildgebung, bietet genau diese Vorteile gegenüber der fMRT. Die Etablierung von geeigneten NIRS-Paradigmen in der Schmerzforschung wäre daher ein wichtiger Schritt in der weiteren Erforschung der FMS-Pathophysiologie.

1.2 Nah-Infrarot-Spektroskopie (NIRS)

1.2.1 Physikalische Grundlagen und Prinzip

NIRS ist ein nicht-invasives Verfahren, das eine indirekte Messung der regionalen kortikalen Hirnaktivierung erlaubt. Die Methode beruht auf den optischen Eigenschaften nah-infraroten Lichtes sowie auf dem physiologischen Prinzip der neurovaskulären Kopplung.

Wie Jöbsis in seiner grundlegenden Arbeit von 1977 zeigte, weist Licht im Nah-Infrarot-Spektrum günstige Transmissionseigenschaften für biologisches Gewebe auf, während Wellenlängen oberhalb oder unterhalb dieses Spektrums

durch Wasser bzw. Hämoglobin nahezu vollständig absorbiert werden (Jöbsis, 1977). Licht im Wellenlängenbereich von 650 bis 950 nm wird daher als optisches Fenster bezeichnet, das eine gute Penetration von Haut, Schädelkalotte und Hirngewebe gewährleistet (Strangman et al., 2002). Die wesentlichen Absorptionsfaktoren im Nah-Infrarot-Spektrum sind sauerstoffreiches bzw. oxygeniertes Hämoglobin und sauerstoffarmes bzw. desoxygeniertes Hämoglobin.

Nach dem Prinzip der neurovaskulären Kopplung (Abbildung 1.2) sind oxygeniertes und desoxygeniertes Hämoglobin biologische Marker neuronaler Aktivität (Logothetis und Wandell, 2004). In aktiviertem Hirngewebe kommt es zu einem lokal erhöhten Metabolismus mit zunehmendem zellulärem Sauerstoffverbrauch. Dies äußert sich zunächst in einer Abnahme der Oxyhämoglobin-Konzentrationen und einer Zunahme der Desoxyhämoglobin-Konzentrationen, was in der fMRT auch als „initial dip“ bezeichnet wird (Fallgatter et al., 2004). Bereits nach wenigen Sekunden wird dieser initiale Sauerstoffmangel jedoch von einer Zunahme des regionalen zerebralen Blutflusses gefolgt. Das Sauerstoffangebot übersteigt schließlich den regionalen Sauerstoffbedarf, so dass es zu einer Hyperperfusion mit oxygeniertem Blut kommt. Gleichzeitig sinkt der Gehalt an desoxygeniertem Hämoglobin. Demnach ist das typische NIRS-Signal in aktivierten Hirnarealen durch erhöhte Oxyhämoglobin-Konzentrationen und erniedrigte Desoxyhämoglobin-Konzentrationen charakterisiert (Obrig und Villringer, 2003). Die Konzentrationsveränderungen erreichen nach einigen Sekunden ihren Scheitelpunkt und kehren dann wieder zu ihren Ausgangswerten zurück (Huppert et al., 2006).

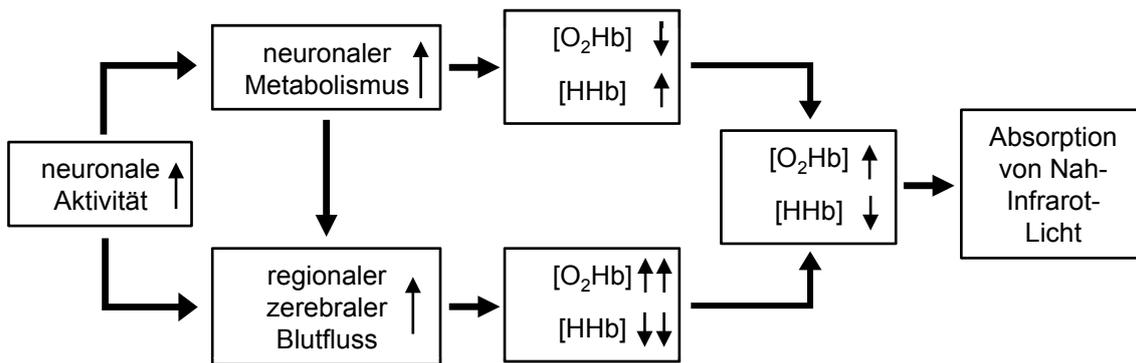


Abbildung 1.2 – Prinzip der neurovaskulären Kopplung
 Übersicht über die hämodynamische Antwort auf vermehrte neuronale Aktivität und den Effekt auf das mittels funktioneller Nah-Infrarot-Spektroskopie (fNIRS) gemessene Signal. [O₂Hb] = Oxyhämoglobin-Konzentration, [HHb] = Desoxyhämoglobin-Konzentration

1.2.2 Technischer Aufbau eines NIRS-Gerätes

Ein Gerät zur Durchführung von NIRS-Messungen besteht aus einer Steuerungseinheit, elektrooptischen Kabeln, sowie Lichtemittern und -detektoren (siehe Abbildung 1.3). In Abhängigkeit vom Redoxzustand weist Hämoglobin unterschiedliche Absorptionskoeffizienten im Nah-Infrarot-Spektrum auf. Daher wird in der Steuerungseinheit Licht genau definierter Wellenlängen (695 nm für HHb und 830 nm für O₂Hb) generiert und über die elektrooptischen Kabel zu den Emitteroptoden auf der Kopfhaut gesandt. Treffen Lichtphotonen auf biologisches Gewebe, so werden sie gestreut, absorbiert und reflektiert (Jöbsis, 1977). Der Anteil des reflektierten Lichtes, der durch den Detektor auf der Kopfoberfläche gemessen werden kann, hat einen ungefähr parabelförmigen Verlauf durch das Hirngewebe genommen (Quaresima et al., 2012). Das vom Detektor empfangene Signal wird über eine Verstärkereinheit wieder zum Steuerungselement zurückgeführt. Dort werden die Datensätze zur Lösung des modifizierten Lambert-Beer-Gesetzes herangezogen, das die Lichtextinktion in stark streuenden Medien empirisch beschreibt (Obrig et al., 2000; Obrig und Villringer, 2003):

$$A_{\lambda} = -\ln\left(\frac{I_{final}}{I_{initial}}\right) = \varepsilon \cdot DPF(\lambda) \cdot L \cdot \Delta C \quad \text{[Formel 1]}$$

Die Absorption von Licht einer bestimmten Wellenlänge A_λ ist gleich dem Logarithmus der detektierten Lichtintensität I_{final} dividiert durch die eingestrahlte Lichtintensität $I_{initial}$ und proportional zur Konzentrationsänderung ΔC der absorbierenden Substanz. Der „differential pathlength factor“ DPF einer bestimmten Wellenlänge λ und der Emitter-Detektor-Abstand L sind konstant (Obrig und Villringer, 2003). Der DPF beschreibt dabei die physikalische Gegebenheit, dass Licht aufgrund von Streuung im Gewebe nicht den kürzesten Weg zwischen Emitter und Detektor wählt.

Um die Absorption durch mehrere Chromophoren (O_2Hb und HHb) mit unterschiedlichen Extinktionskoeffizienten ε bei bestimmten Wellenlängen ($\varepsilon_{O_2Hb}(\lambda)$ und $\varepsilon_{HHb}(\lambda)$) zu berücksichtigen (Strangman et al., 2002), muss Formel 1 entsprechend angepasst werden:

$$A_\lambda = (\varepsilon_{O_2Hb}(\lambda) \cdot \Delta[O_2Hb] + \varepsilon_{HHb}(\lambda) \cdot \Delta[HHb]) \cdot DPF(\lambda) \cdot L \cdot \Delta C \quad [\text{Formel 2}]$$

Nach spektrometrischer Messung zweier verschiedener Wellenlängen und Anwendung dieser Gleichung ist jeweils eine unabhängige Bestimmung der Konzentrationsänderungen von Oxyhämoglobin ($\Delta[O_2Hb]$) und Desoxyhämoglobin ($\Delta[HHb]$) möglich. Durch Addition dieser beiden Werte erhält man einen dritten vaskulären Parameter: die Konzentrationsänderung des totalen Hämoglobins ($\Delta[Hb_{tot}]$).

NIRS ist gekennzeichnet durch eine relativ hohe zeitliche Auflösung (Quaresima et al., 2012). Dadurch ist es möglich, den Zeitverlauf hämodynamischer Veränderungen als Antwort auf bestimmte Stimuli oder Aufgaben in Echtzeit zu messen, was für die funktionelle NIRS (fNIRS) genutzt wird. Durch die Anwendung mehrerer Photoemitter und -detektoren, die als sog. Probe-Set in Plastikteilen angeordnet werden, können die hämodynamischen Antworten über größeren kortikalen Hirnarealen (frontal, frontoparietal, occipital etc.) aufgezeichnet werden. Die Strecke, die das Licht zwischen Emitter und Detektor zurücklegt, wird Kanal genannt. Daher werden diese Systeme als Multi-Kanal-Systeme bezeichnet. fNIRS-Messungen sind auf den äußeren Kortex beschränkt. Die Tiefe der Lichtpenetration hängt von multiplen Faktoren, u.a. der Lichtintensität, der Detektorsensibilität und den optischen

Eigenschaften der Kopfhaut bzw. der zu durchdringenden Gewebeschichten, ab (Fukui et al., 2003). Grob orientierend kann man davon ausgehen, dass die Tiefe etwa die Hälfte des Emitter-Detektor-Abstandes beträgt (Ferrari und Quaresima, 2012). Tiefere Strukturen wie Thalamus, Basalganglien und limbisches System werden mittels fNIRS nicht erfasst. Der Einfluss extrazerebralen Gewebes auf die fNIRS-Messung ist nicht abschließend geklärt. In einer Vielzahl von Studien wurde jedoch gezeigt, dass durch hämodynamische Veränderungen gekennzeichnete Aktivität in spezifischen kortikalen Hirnarealen mittels fNIRS valide und reliabel gemessen werden kann. Reproduzierbare Aktivierungen konnten bei visueller Stimulation über dem visuellen Kortex (Plichta et al., 2006a), bei motorischen Aufgaben über dem Motorkortex (Plichta et al., 2006b; Plichta et al., 2007b) und bei kognitiven Aufgaben über dem präfrontalen Kortex (Kono et al., 2007; Schecklmann et al., 2008) gemessen werden.

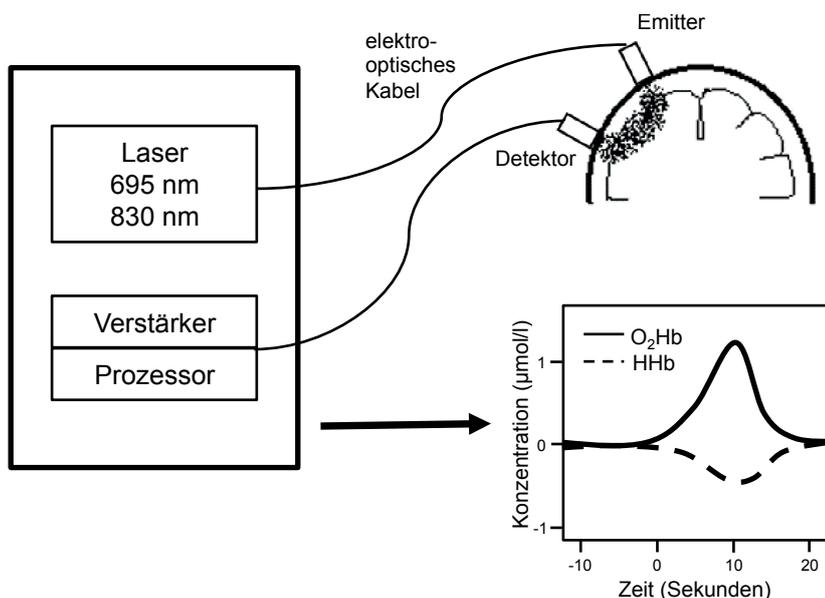


Abbildung 1.3 – Schematische Darstellung eines Nah-Infrarot-Spektroskopie-Systems
Das durch einen Laser generierte Nah-Infrarot-Licht gelangt über ein elektrooptisches Kabel zum Emitter auf dem Kopf des Probanden. Von dort wird es in die darunter liegenden Gewebeschichten ausgesendet, wo es gestreut, absorbiert und reflektiert wird. Das nicht absorbierte Licht wird durch einen Detektor auf der Kopfoberfläche empfangen und zu Verstärker und Prozessor zurückgeführt. Die Datenanalyse ergibt bei kortikaler Aktivierung typischerweise einen Oxyhämoglobin-(O₂Hb-)Anstieg und einen Desoxyhämoglobin-(HHb-)Abfall.

1.2.3 Anwendungsgebiete

Ursprünglich wurde die NIRS für die klinische Anwendung zur Messung der Sauerstoffversorgung von Geweben entwickelt (Hoshi, 2011). Als nicht invasive Monitoring-Methode der zerebralen Oxygenierung ist ein Einsatz in verschiedenen klinischen Szenarien denkbar, bei denen die Gefahr einer Unterversorgung des Gehirns besteht (Smith, 2011). Durch die konstante technische Weiterentwicklung und die Einführung von Multi-Kanal-Systemen entwickelte sich die Methode zu einem etablierten Instrument für funktionelle Hirnbildgebungs-Studien (Ferrari und Quaresima, 2012; Hoshi, 2011). Da fNIRS aufgrund der direkten Verfügbarkeit am Patientenbett und relativen Unempfindlichkeit gegenüber Bewegungen einige Vorteile bei Neugeborenen, Säuglingen und Kleinkindern im Vergleich zu anderen Bildgebungstechniken bietet, konzentrierten sich viele Studien auf dieses Anwendungsgebiet. Zudem können fNIRS-Messungen im Gegensatz zur fMRT bei Kindern auch im wachen Zustand durchgeführt werden, wodurch die Untersuchung der Gehirnaktivität bei verschiedenen Stimuli möglich ist. So wurde mittels fNIRS unter anderem die kindliche Entwicklung kognitiver Funktionen und Wahrnehmungen visueller, olfaktorischer und auditorischer Reize erforscht (Nagamitsu et al., 2012). Auch bei psychiatrischen Erkrankungen ist die unkomplizierte Anwendung von fNIRS von Vorteil. So gibt es eine seit Jahren zunehmende Anzahl an publizierten Artikeln zu fNIRS-Untersuchungen bei schizophrenen und affektiven Störungen, Persönlichkeitsstörungen, Essstörungen, Abhängigkeit und Entwicklungsstörungen, wie Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätssyndrom und Autismus (Ehlis et al., 2013).

1.2.4 fNIRS in der Schmerzforschung

Bislang existieren nur wenige Studien, die die Reaktion des Gehirns auf Schmerz mittels fNIRS untersucht haben. Dies könnte an der im Vergleich z.B. zum fMRT relativ jungen Geschichte des fNIRS liegen. Eine Vorreiterrolle haben Schmerzstudien an Früh- und Neugeborenen (Ranger et al., 2011). Da Neugeborene sich nicht über ihr Befinden und das Wahrnehmen von

Schmerzen verbal äußern können, orientiert man sich üblicherweise an Auffälligkeiten im Verhalten, wie Weinen oder Schreien, und an physiologischen Parametern, wie Herz- oder Atemfrequenz (Slater et al., 2007). Der Gesichtsausdruck eines Kindes korreliert stark mit der kortikalen Aktivierung in der fNIRS-Messung während eines Schmerzreizes im Rahmen einer Blutentnahme (Slater et al., 2008). Allerdings scheint ein solcher Zusammenhang nicht immer gegeben zu sein, da es wenige Ausnahmen gab, die trotz kortikaler Antwort keine Veränderung des Gesichtsausdrucks zeigten (Slater et al., 2008). In einer vorangegangenen Studie von Slater und Kollegen zogen manche Kinder auf einen schmerzlosen Reiz zwar reflektorisch den Fuß zurück, wiesen aber keine kortikale Aktivierung auf, die auf eine Schmerzwahrnehmung hingedeutet hätte (Slater et al., 2006). Dies unterstreicht, dass neben einer aufmerksamen klinischen Beobachtung eine objektive Methode zur Erkennung von Schmerzen dringend benötigt wird. In dieser Studie wurde außerdem nachgewiesen, dass Frühgeborene auf einen Schmerzreiz in Form eines Nadelstichs in die Ferse zur Blutentnahme eine Aktivierung der entsprechenden Schmerz-assoziierten kortikalen Areale haben (Slater et al., 2006). Eine spezifische hämodynamische Antwort im somatosensorischen Kortex auf einen taktilen und einen Schmerzstimulus konnte auch von Bartocci et al. festgestellt werden (Bartocci et al., 2006). Die Oxyhämoglobin-Anstiege bei einem Schmerzreiz korrelierten positiv zum postnatalen Alter und negativ zum Gestationsalter (Bartocci et al., 2006). In Anbetracht der Diskussion, ob eine bewusste Schmerzwahrnehmung bei Frühgeborenen aufgrund des unausgereiften Nervensystems überhaupt existiert und die Gabe von Analgetika unter Inkaufnahme der Nebenwirkungen nötig ist, sind dies wichtige mittels fNIRS erworbene Kenntnisse (Slater et al., 2007). In diesem Zusammenhang wurde außerdem nachgewiesen, dass eine vermehrte Anzahl schmerzhafter Eingriffe nach der Geburt das Muster der präfrontalen kortikalen Schmerzverarbeitung bei Frühgeborenen verändern kann (Ozawa et al., 2011). In einer Untersuchung an gesunden erwachsenen Männern wurde gezeigt, dass man anhand zeitlicher und räumlicher Charakteristika der Aktivierung im somatosensorischen Kortex mittels optischer

Bildgebung zwischen taktiler und schmerzhafter Stimulation unterscheiden kann (Becerra et al., 2008). Eine andere Studie bestätigte, dass fNIRS ein nützliches Instrument ist, um zerebrale Schmerzreaktionen objektiv zu erfassen, indem sie eine Korrelation zwischen fNIRS-Signalen und subjektiven Schmerzbewertungen feststellten (Azar, 2009). Die erste klinische Studie, die NIRS zur Messung von Schmerz während eines schmerzhaften Eingriffes verwendete, wurde an 40 Patienten durchgeführt, die sich einer Herz-Operation unterziehen mussten (Gélinas et al., 2010). Dabei konnten bei bestimmten Schmerzstimuli sowohl vor der Narkose, z.B. bei Injektionen durch den Anästhesisten, als auch während der Narkose, z.B. bei Sternuminzision und Thoraxeröffnung, erhöhte Oxyhämoglobin-Werte in frontalen Hirnregionen gemessen werden, welche bei Patienten, die eine Prämedikation mit Morphin erhalten hatten, geringer ausgeprägt waren (Gélinas et al., 2010). Die hämodynamischen Veränderungen in Schmerz relevanten Hirnarealen bei kurzen und lang andauernden Schmerzreizen wurden kürzlich erstmals mittels NIRS in einem Tierversuch an Ratten untersucht (He et al., 2012). Durch die beschriebenen Studien wurde gezeigt, dass eine Messung Schmerz-assoziiertes kortikaler Aktivierung mittels fNIRS möglich ist. Mit intensiver Forschungsarbeit könnte fNIRS zukünftig eine potentielle Technik zur Objektivierung von Schmerzerleben darstellen. Dies wäre nicht nur für Patienten, die ihr Empfinden nicht äußern können, wie Neugeborene oder Komapatienten, sondern auch für chronische Schmerzpatienten, die unter ständigem Rechtfertigungsdruck leiden, ein enorm wichtiger Fortschritt.

1.3 Zielsetzung und Hypothesen

Die veränderte zentrale Verarbeitung von Schmerzen bei FMS-Patienten ist durch zahlreiche Bildgebungsstudien belegt worden (Ceko et al., 2012; Cook et al., 2007; Jorge und Amaro, 2012; Williams und Gracely, 2006). Gleichzeitig hat sich die fNIRS wie oben beschrieben als Instrument der funktionellen Bildgebung etabliert. Allerdings wurde die zerebrale Schmerzverarbeitung bei FMS-Patienten bislang noch nie mittels fNIRS untersucht. Gerade für dieses

Patientenkollektiv ist fNIRS jedoch eine vielversprechende neue Technik, die durch die einfache Anwendbarkeit und zeitgleiche Kombinationsmöglichkeit mit anderen Untersuchungsverfahren eine Reihe bisher nicht durchführbarer Studiendesigns zur FMS-Pathophysiologie ermöglicht. So ist fNIRS gut mit anderen bildgebenden Methoden wie PET, EEG (Moosmann et al., 2003) und MRT (Steinbrink et al., 2006) anwendbar. Weitere Vorteile stellen die geräuschlose Messung, die Mobilität des Geräts und die Unempfindlichkeit gegenüber Bewegungsartefakten dar. Die hohe zeitliche Auflösung sowie die kostengünstige Anwendung erlaubt Langzeit-Messungen und wiederholte Messungen innerhalb kurzer Zeitintervalle. Um einem so vielseitigen Krankheitsbild wie dem FMS gerecht zu werden und die komplizierten Zusammenhänge der FMS-Pathophysiologie erfassen zu können, ist die Einführung der fNIRS auf diesem Forschungsgebiet sehr wichtig. Unser Ziel war es, einen Grundstein zu legen und als erste Studie zu zeigen, dass fNIRS dazu geeignet ist, veränderte kortikale Aktivierungen bei FMS-Patienten, insbesondere die zentrale Schmerzverarbeitung, zu messen.

Die Schmerzverarbeitung und -wahrnehmung findet in verschiedenen zerebralen Arealen statt, die durch Studien mittels experimenteller akuter Schmerzstimulation von gesunden Menschen identifiziert werden konnten. Zu dieser Schmerzmatrix gehören der primäre und sekundäre somatosensorische Kortex, der insuläre Kortex, der Thalamus, der präfrontale Kortex und der anteriore zinguläre Kortex (Apkarian et al., 2005). Der somatosensorische und präfrontale Kortex sind oberflächennahe, wichtige Bestandteile der Schmerzmatrix, deren Aktivierung mittels fNIRS nicht-invasiv erfasst werden kann.

Durch die fNIRS-Messung wurden folgende Hypothesen zur veränderten zentralnervösen Schmerzverarbeitung beim FMS überprüft:

- I. FMS-Patienten zeigen eine stärkere Aktivierung Schmerz-assoziiertes Hirnareale während mechanischer Schmerzstimuli im Vergleich zu gesunden Kontrollen.

- II. FMS-Patienten zeigen eine stärkere Aktivierung Schmerz-assoziiertes Hirnareale während visueller Schmerzstimuli im Vergleich zu gesunden Kontrollen.

Zum typischen Beschwerdebild des FMS gehören auch kognitive Defizite. Studien konnten mit objektiven Tests verminderte Leistungen des Arbeitsgedächtnisses, exekutiver Funktionen und der Aufmerksamkeitsfähigkeit bei FMS-Patienten bestätigen (Dick et al., 2002; Dick et al., 2008; Leavitt und Katz, 2006). Daher wurde eine dritte Hypothese mittels fNIRS überprüft:

- III. FMS-Patienten haben im Vergleich zu gesunden Kontrollen kognitive Defizite im Sinne von Wortfindungsstörungen und Konzentrationsstörungen.

Die häufige Assoziation von FMS und Depression lässt an einen gemeinsamen pathophysiologischen Hintergrund denken. Allerdings mehren sich die Hinweise, die gegen einen solchen Zusammenhang sprechen (Pae et al., 2008). Der Beziehung zwischen FMS und Depression wurde in unserer fNIRS-Studie anhand folgender Hypothese überprüft:

- IV. FMS-Patienten haben eine hohe depressive Komorbidität, allerdings liegt keine gemeinsame Pathophysiologie vor.

2 Probanden und Methoden

2.1 Probandengruppen

Es wurden drei Probandenkollektive untersucht. Eine Gruppe bestand aus Patienten, die an FMS erkrankt sind. Eine weitere Patientengruppe setzte sich aus Personen zusammen, die unter einer monopolen Depression (MD), aber nicht unter Schmerzen litten. Diese Gruppe wurde in die Studie eingeschlossen, weil depressive Symptome bei FMS-Patienten häufig sind (Fietta et al., 2007) und z.T. als Ursache für die Schmerzen angenommen werden. Zudem wurde ein Kontrollkollektiv bestehend aus gesunden Personen untersucht, die gemäß Alter, Geschlecht und Bildungsstand der FMS-Patienten ausgewählt wurden. Im Folgenden sind die Ein- und Ausschlusskriterien der drei Probandengruppen dargestellt:

Tabelle 2.1 - Ein- und Ausschlusskriterien zur Studienteilnahme

	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
FMS-Patienten	<ul style="list-style-type: none"> • Diagnose eines FMS nach ACR-1990-Kriterien (Wolfe et al., 1990), bestätigt durch eine Fachärztin für Neurologie • Alter >18 Jahre 	<ul style="list-style-type: none"> • Schmerzen anderer Ursache¹ • mögliche Differentialdiagnosen für die Schmerzen (z.B. rheumatologische oder orthopädische Erkrankungen) • bekannte zerebrale Erkrankungen²
MD-Patienten	<ul style="list-style-type: none"> • Diagnose einer MD nach ICD-10 DCR (Diagnostic Criteria for Research), bestätigt durch einen Facharzt für Psychiatrie • Alter >18 Jahre 	<ul style="list-style-type: none"> • akute Schmerzen jeglicher Art oder Genese • weitere diagnostisch gesicherte psychiatrische Erkrankungen, akut oder in der Anamnese³ • akute Suizidalität • bekannte zerebrale Erkrankungen²
Kontrollen	<ul style="list-style-type: none"> • gesunde Person • Alter >18 Jahre 	<ul style="list-style-type: none"> • akute Schmerzen jeglicher Art oder Genese • diagnostisch gesicherte psychiatrische Erkrankung, akut oder in der Anamnese³ • bekannte zerebrale Erkrankungen²

¹ z.B. rheumatoide Arthritis, postoperative Schmerzen

² z.B. ischämischer Schlaganfall, Hirnblutung, Schädel-Hirn-Trauma

³ z.B. bipolar-affektive Störungen, Schizophrenie, Alkoholabhängigkeit

Abkürzungen: FMS = Fibromyalgie-Syndrom, MD = monopolare Depression, ACR = American College of Rheumatology

Die Teilnahme an der Studie war freiwillig. Alle Teilnehmer waren volljährig und gaben ihr schriftliches Einverständnis. Die Studie wurde von der Ethikkommission der Universität Würzburg genehmigt (12/09) und entsprach der Deklaration von Helsinki (World Medical Association, <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html>). Alle bei der Durchführung der Studie beteiligten Personen unterliegen der Schweigepflicht und sind dem Datengeheimnis verpflichtet. Die geltenden Datenschutzbestimmungen wurden eingehalten. Die bei der Studie erhobenen personenbezogenen Daten wurden nur in pseudonymisierter Form weiterverarbeitet und nicht zugänglich gespeichert.

Die Untersuchungen wurden an der Neurologischen Klinik und an der Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie der Universität Würzburg durchgeführt. Die im Rahmen dieser Dissertationsschrift beschriebene Studie war Teil einer umfangreichen Gesamtstudie zur Untersuchung des peripheren und zentralen Nervensystems bei FMS. Entsprechend nahmen FMS- und MD-Patienten am gleichen oder folgenden Tag an weiteren Untersuchungen des peripheren Nervensystems teil, deren Ergebnisse separat veröffentlicht wurden (Üçeyler et al., 2013).

2.1.1 FMS-Patienten

Zwischen 2009 und 2011 wurden Patienten mit FMS deutschlandweit über Selbsthilfegruppen und aus dem Patientengut der Neurologischen Klinik der Universität Würzburg rekrutiert. Es meldeten sich 47 Interessenten, mit denen zunächst ein telefonisches Interview zur Abfrage der Ein- und Ausschlusskriterien geführt wurde. Von diesen 47 Patienten waren 27 für die Studienteilnahme geeignet. Nach einer ausführlichen Anamnese und klinisch-neurologischen Untersuchung wurden zwei weitere Patienten ausgeschlossen, da die FMS-Diagnose nach den ACR-1990-Kriterien nicht bestätigt werden konnte. Schließlich konnten 25 Personen an der Studie teilnehmen (siehe

Abbildung 2.1). Die FMS-Gruppe setzte sich aus 23 Frauen und zwei Männern im Alter von 49 bis 69 Jahren (Median 59 Jahre) zusammen.

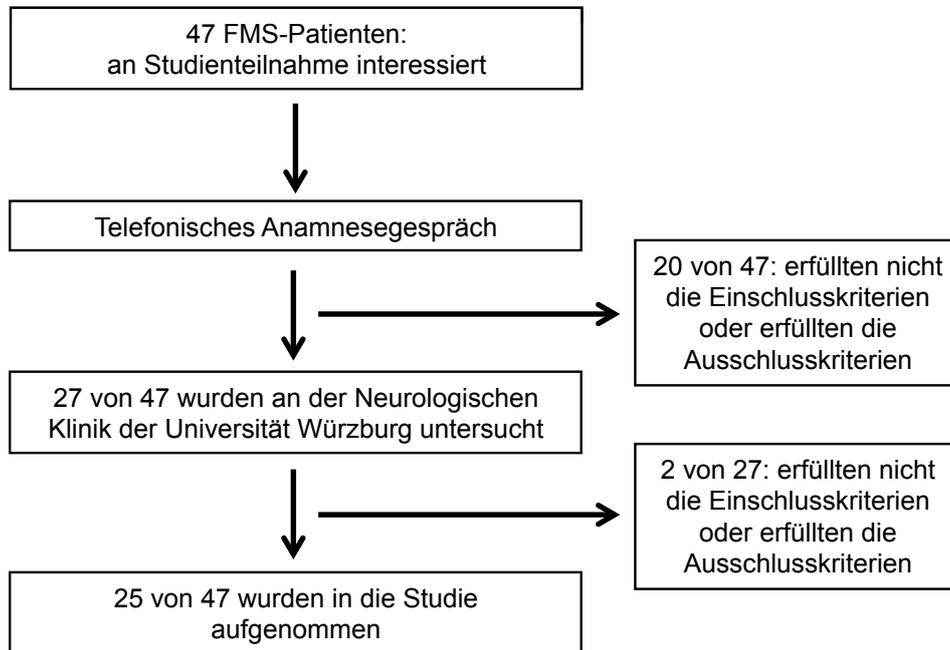


Abbildung 2.1 – Auswahl der FMS-Patienten

Das Flussdiagramm zeigt den Ablauf zur Auswahl geeigneter FMS-Patienten für die Studienteilnahme (angelehnt an Üçeyler et al., zur Veröffentlichung eingereicht).

2.1.2 MD-Patienten

Die Rekrutierung von Patienten mit MD fand zwischen 2010 und 2011 statt. Die Patienten befanden sich zu diesem Zeitpunkt entweder in stationärer oder ambulanter Behandlung in der Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie der Universität Würzburg. Von ursprünglich 12 für die Studie geeigneten Patienten erklärten sich zehn zur Teilnahme bereit. Dazu gehörten neun Frauen und ein Mann im Alter von 38 bis 74 Jahren (Median 50 Jahre).

2.1.3 Gesunde Kontrollen

Der Großteil der gesunden Kontrollpersonen wurde aus der Probandenkartei des Forschungslabors der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie der Universität Würzburg rekrutiert. Darüber hinaus erklärten sich weitere neun Personen zur Teilnahme an der Studie bereit.

Zwischen 2009 und 2011 konnten insgesamt 36 Freiwillige zur Studienteilnahme gewonnen werden. Eine Person musste im Nachhinein von der Studie ausgenommen werden, da in der Anamnese eine Alkoholabhängigkeit zu eruieren war. In die Kontrollgruppe wurden 31 Frauen und vier Männer im Alter von 41 bis 70 Jahren (Median 56 Jahre) eingeschlossen. Zehn der 35 Probanden wurden ausschließlich als zusätzliche Kontrollen zur fNIRS-Messung während der Anwendung von Druckkreizen einbestellt (siehe Kapitel 2.2.2.2).

2.2 Studiendesign

Von allen FMS-Patienten wurden in der Neurologischen Klinik der Universität Würzburg ein ausführlicher klinischer Untersuchungsbefund und die Krankheitsanamnese durch eine Fachärztin für Neurologie erhoben. Die vorliegende Studie untersuchte die kortikale Schmerzverarbeitung von FMS-Patienten im Vergleich zu MD-Patienten und gesunden Kontrollen anhand von drei Experimenten unter Aufzeichnung von fNIRS-Daten und zwei ergänzenden, fNIRS-unabhängigen Tests. Diese Untersuchungen fanden im Labor für Psychophysiologie und funktionelle Bildgebung der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie der Universität Würzburg statt und dauerten insgesamt ca. 90 Minuten. Außerdem waren den Studienteilnehmern vorab Fragebögen per Post zugesandt wurden, die selbständig ausgefüllt zum Untersuchungstermin mitgebracht wurden.

2.2.1 Fragebögen

Um die Schmerzlokalisierung und -charakteristik zu erfassen, wurden die Studienteilnehmer mit standardisierten Schmerzfragebögen, dem Graded Chronic Pain Scale (GCPS) und dem Neuropathic Pain Symptom Inventory (NPSI), befragt. Das FMS-Symptomenspektrum und damit einhergehende Einschränkungen wurden mit Hilfe des Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ) beurteilt. Um mögliche depressive Symptome zu erfassen wurden zwei Depressionsfragebögen, das Beck Depressionsinventar II (BDI II) und die

Allgemeine Depressionsskala (ADS), verwendet. Des Weiteren wurde der Saarbrücker Persönlichkeitsfragebogen (SPF) angewendet, um die Empathiefähigkeit der Probanden zu untersuchen.

2.2.1.1 Graded Chronic Pain Scale (GCPS)

Der GCPS ist ein Selbstbeurteilungsfragebogen zur Einschätzung des Schweregrades von chronischen Schmerzerkrankungen. Er wurde 1992 durch Von Korff et al. entwickelt (Von Korff et al., 1992). Eine deutsche Version wurde 2004 durch Klasen et al. 2004 validiert (Klasen et al., 2004). Die aktuelle, stärkste und durchschnittliche Schmerzintensität wird auf einer numerischen Ratingskala (NRS) von null (= kein Schmerz) bis zehn (= stärkster vorstellbarer Schmerz) erfasst. Die schmerzbedingte Beeinträchtigung der alltäglichen Aktivitäten, der Freizeitaktivitäten und der Arbeitsfähigkeit wird entsprechend auf einer NRS von null (= keine Beeinträchtigung) bis zehn (= keine Aktivität mehr möglich) beurteilt. Zudem wird nach der Anzahl der Tage gefragt, an denen die Ausübung der üblichen Alltagsaktivitäten schmerzbedingt nicht möglich war. Alle Fragen, ausgenommen die Frage nach dem aktuellen Schmerz, beziehen sich auf die letzten vier Wochen.

2.2.1.2 Neuropathic Pain Symptom Inventory (NPSI)

Der NPSI dient der qualitativen und quantitativen Beurteilung der Hauptmerkmale neuropathischer Schmerzsyndrome. Er wurde 2004 von Bouhassira et al. entwickelt und validiert (Bouhassira et al., 2004). Die deutsche Version NPSI-G wurde 2011 von Sommer et al. validiert (Sommer et al., 2011). Zehn Fragen zu Spontanschmerzen, Schmerzattacken, evozierten Schmerzen und Gefühlsstörungen werden auf einer NRS von null (= nicht zutreffend) bis zehn (= in maximal vorstellbarer Form zutreffend) erfasst. Zusätzlich gibt es zwei kategoriale Fragen zur Dauer der Spontanschmerzen und Anzahl der Schmerzattacken. Bezugszeitraum bei allen Fragen sind die letzten 24 Stunden. Alle Fragen, außer den zwei kategorialen Fragen, werden zum NPSI-

G-Summenwert addiert, sodass sich eine maximal mögliche Punktzahl von 100 ergibt.

2.2.1.3 Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ)

Der FIQ ist ein Instrument zur Erhebung des Gesundheitszustandes und der funktionellen Einschränkungen von FMS-Patienten. Er wurde erstmals 1991 von Burckhardt et al. veröffentlicht und seitdem mehrmals modifiziert und validiert (Bennett, 2005; Burckhardt et al., 1991). Die deutsche Version wurde 2000 von Offenbächer validiert (Offenbächer et al., 2000). Die Funktionsfähigkeit im Alltag wird anhand zehn verschiedener Tätigkeiten beurteilt. Je nach Fähigkeit zur Ausübung der Tätigkeit (immer, meistens, gelegentlich, nie) wird die Antwort auf einer vierstufigen Likert-Skala zugeordnet. Zwei Fragen erfassen die Anzahl von Tagen, an denen man sich wohlgeföhlt hat bzw. an denen man seiner Berufstätigkeit nicht nachgehen konnte. Sieben Fragen zu typischen FMS-Symptomen werden auf einer visuellen Analogskala von „kein Symptom“ bis „Symptom stark ausgeprägt“ bewertet. Bezugszeitraum sind die letzten sieben Tage. Der maximale Gesamtwert ist 80, wobei gemäß Offenbächer die zwei Fragen bezüglich des Berufslebens nicht einbezogen werden. Je höher der Gesamtwert, desto stärker sind die Patienten durch das FMS betroffen.

2.2.1.4 Beck Depressionsinventar II (BDI II)

Das BDI II ist ein Fragebogen, der eine Aussage über das Vorhandensein und die Ausprägung depressiver Symptome ermöglichen soll. Es stellt die revidierte Form des BDI dar, das 1996 von Beck veröffentlicht wurde (Beck et al., 1996). Die deutsche Version wurde von der Arbeitsgruppe um M. Hautzinger entwickelt und validiert (Hautzinger et al., 2006; Kühner et al., 2007). Es werden 21 verschiedene depressive Geföhle und negative Kognitionen erfasst. Zur Beantwortung soll jeweils eine Aussage gewählt werden, die am besten zutrifft. Diese wird mit null (= Symptom nicht vorhanden) bis drei (= Symptom sehr stark ausgeprägt) Punkten bewertet. Der erfragte Zeitraum bezieht sich auf die

letzten zwei Wochen. Durch Addition der Punkte der einzelnen Aussagen erhält man einen Gesamtwert, der zur Schweregrad-Einteilung verwendet wird. Dazu gelten folgende Cut-off-Werte: 0 bis 13 Punkte weisen auf keine Depression, 14 bis 19 Punkte auf eine milde, 20 bis 28 Punkte auf eine mittelschwere und 29 bis 63 Punkte auf eine schwere Depression hin.

2.2.1.5 Allgemeine Depressionsskala (ADS)

Die ADS erfasst depressive Stimmungslagen und mit Depressionen einhergehende körperliche Beschwerden. Sie wurde als „Center for Epidemiological Studies Depression Scale“ (CES-D) als Selbstbeurteilungsfragebogen für epidemiologische Studien entwickelt (Radloff, 1977). Die deutschsprachige Form wurde von M. Hautzinger und M. Bailer verfasst (Hautzinger und Bailer, 1993). Es wurde die lange Version verwendet, die in 20 Aussagen je ein depressives Symptom beschreibt. Je nach Häufigkeit des Auftretens des depressiven Symptoms („selten“, „manchmal“, „öfters“, „meistens“) kann jede Frage vierstufig beantwortet werden. Dabei wird auf das Befinden während der letzten Woche Bezug genommen. Es kann ein Summenwert zwischen null und 60 erreicht werden. Werte über 16 weisen auf eine hohe Anzahl und Häufigkeit depressiver Symptome hin, die fachärztlich untersucht werden sollten.

2.2.1.6 Saarbrücker Persönlichkeitsfragebogen (SPF)

Der SPF ist ein Instrument zur Erfassung von Empathiefähigkeit. Er ist eine von Paulus (Paulus, 2009) übersetzte und faktorenanalytisch überarbeitete Fassung des Interpersonal Reactivity Index (IRI) (Davis, 1983). Die Konstruktion des Fragebogens beruht auf einem mehrdimensionalen Ansatz von Empathiefähigkeit, die anhand von vier Faktoren analysiert wird:

- perspective taking (PT): Damit wird das kognitive Vermögen gemessen, einen Sachverhalt aus der Sichtweise einer anderen Person zu betrachten.

- fantasy scale (FS): Es wird die Bereitschaft erfasst, sich emotional auf fiktive Charaktere aus Romanen oder Filmen einzulassen.
- empathic concern (EC): Darunter werden fremdorientierte Gefühle wie Mitleid oder Sorge um Menschen in schwierigen Lebenslagen zusammengefasst.
- personal distress (PD): Dieser Faktor hingegen geht auf eigenfokussierte Gefühle wie Unruhe oder Unwohlsein in angespannten, interpersonalen Beziehungen ein.

Der Wert eines Faktors ist die Summe der Bewertungen von jeweils vier Aussagen auf einem fünfstufigen Antwortformat. Die Faktorenwerte werden auf den Mittelwert 100 und die Streuung 10 normiert. So ermittelte z-Werte weisen zwischen 90 und 110 auf eine normale, unter 90 bzw. über 110 auf eine unter- bzw. überdurchschnittliche Ausprägung eines Empathie-Faktors hin. Die Berechnung eines Gesamtwertes als Ausdruck der allgemeinen Empathiefähigkeit ist nicht vorgesehen, da sich einige der beteiligten Faktoren gegenseitig beeinflussen (Paulus, 2009).

2.2.2 Untersuchung der kortikalen Aktivierung mittels funktioneller Nah-Infrarot-Spektroskopie

2.2.2.1 Versuchsbedingungen

Zur Erhebung der fNIRS-Daten wurde ein „continuous wave“ NIRS-System (ETG-4000 Optical Topography System; Hitachi Medical Corporation, Tokyo, Japan) verwendet. Es sendet Licht der Wellenlängen 695 ± 20 nm und 830 ± 20 nm aus. Die Aufzeichnung der Konzentrationsänderungen des oxygenierten und desoxygenierten Hämoglobins erfolgte mit einer zeitlichen Auflösung von 0,1 Sekunden. Es wurden zwei identische Probe-Sets für jede Hemisphäre benutzt. Das Probe-Set bestand aus 3x5 Optoden (acht Emitter und sieben Detektoren), die jeweils 22 Kanäle bildeten (siehe Abbildung 2.2). Der mittlere Optodenabstand, der die räumliche Auflösung determiniert, betrug 3 cm. Damit kann von einer Penetrationstiefe des Lichtes ins Hirngewebe von 0,5 bis 2 cm ausgegangen werden (Ferrari und Quaresima, 2012).

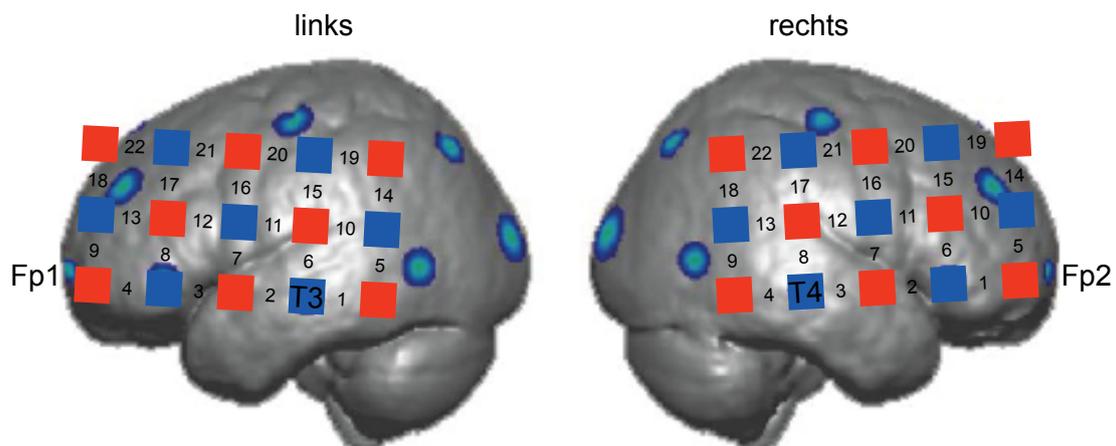


Abbildung 2.2 – Position des Probe-Sets über beiden Hemisphären

Es ist die Anordnung der Emitter (= rotes Rechteck) und Detektoren (= blaues Rechteck) über beiden Hemisphären dargestellt. Die zwischen den Optoden entstehenden Kanäle sind durchnummeriert. T3, T4, Fp1 und Fp2 sind EEG-Punkte nach dem 10-20-System und markieren die Position der Detektoroptode zwischen Kanal 1 und 2 links bzw. Kanal 3 und 4 rechts.

Die Probe-Sets wurden mittels elastischer Gummibänder auf dem Kopf des Probanden fixiert (siehe Abbildung 2.3 a). Die Positionierung erfolgte dabei mit Hilfe des internationalen 10-20-Systems für Elektroenzephalogramm (EEG)-Elektroden (Jasper, 1958). Die EEG-Punkte T3 und T4 markierten die Position der Detektoroptode zwischen Kanal eins und Kanal zwei über der linken bzw. zwischen Kanal drei und vier über der rechten Hemisphäre. Die Ausrichtung der untersten Optodenreihe orientierte sich an Fp1 links bzw. Fp2 rechts. Die anatomischen Korrelate wurden gemäß Okamoto et al. bestimmt (Okamoto et al., 2004). Demnach deckten die Probe-Sets den dorsolateralen präfrontalen Kortex sowie den primären und sekundären somatosensorischen Kortex beider Hemisphären ab. Zur Vermeidung von Bewegungs- und Muskelartefakten wurden die Versuchsteilnehmer angewiesen, während der NIRS-Aufzeichnungen möglichst entspannt zu sitzen und sich wenig zu bewegen. Um die Sinneseindrücke von außen auf ein Minimum zu reduzieren, sollten die Augen, außer während der Testung visueller Schmerzreize, geschlossen werden. Außerdem wurde der Raum abgedunkelt und möglichst leise gehalten. Der Proband saß auf einem Stuhl mit ca. einem Meter Abstand vor einem 17-Zoll-Bildschirm. Dazwischen befand sich ein Tisch mit einer Tastatur. Die

Versuchsleiterin befand sich im gleichen Raum hinter den elektronischen Steuerungselementen, bestehend aus NIRS-Gerät, „Presentation“-Computer und Anzeige-Bildschirm (siehe Abbildung 2.3 b) mit Blick zum Probanden.

Die NIRS-Messung erfolgte während der Anwendung eines mechanischen und eines visuell-emotionalen Reizes zur Untersuchung der Schmerz-assoziierten kortikalen Aktivität und während eines Wortflüssigkeitstests. Die Reihenfolge dieser drei Experimente war randomisiert.

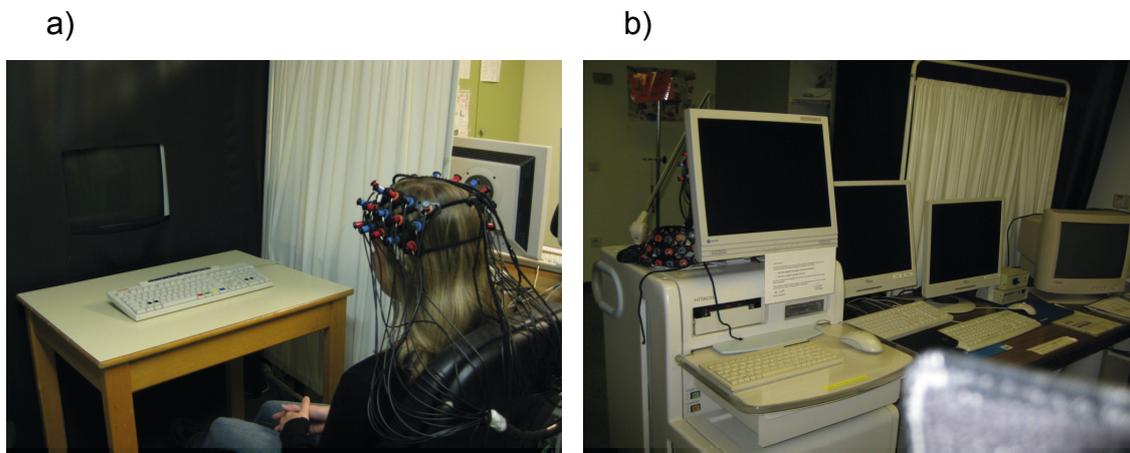


Abbildung 2.3 – Versuchsanordnung

- a) Das Probe-Set ist mittels Gummibändern auf dem Kopf des Probanden fixiert. Der Proband sitzt vor einem Tisch mit Tastatur und einem Bildschirm und ist vom Rest des Raumes möglichst abgeschirmt.
- b) Elektronische Steuergeräte, bestehend aus (von links nach rechts) dem NIRS-Gerät, dem Computer zur Steuerung der Presentation-Software und einem Bildschirm zur Ansicht der laufenden Präsentation.

2.2.2.2 Anwendung mechanischer Schmerzreize

Um die kortikale Aktivierung während eines schmerzhaften mechanischen Stimulus mittels fNIRS zu untersuchen, wurde ein Druckreiz auf den Muskelbauch des M. extensor digitorum am Unterarm der dominanten Hand des Probanden ausgeübt (siehe Abbildung 2.4). Der Druck wurde manuell mittels eines kalibrierten Algesiometers (Wagner Instruments, Greenwich, USA) generiert. Ein Algesiometer ist ein Gerät, das senkrecht zur Körperoberfläche des Probanden gehalten wird und eine einstellbare Kraft auf eine 1 cm² große Auflagefläche aus hartem Gummi überträgt. Zunächst wurde die individuelle Schmerzschwelle ermittelt, indem die Druckintensität bei 0 N/cm² beginnend

langsam erhöht wurde bis der Proband sie als schmerzhaft empfand. Um die subjektive Schmerzwahrnehmung der Versuchsperson zu quantifizieren, sollte der Proband die von ihm wahrgenommene Schmerzstärke auf einer NRS von 0 (= kein Schmerz) bis 100 (= stärkster vorstellbarer Schmerz) beurteilen. Für das Experiment wurden 20 Druckreize verwendet, die ca. 5 N/cm² über dieser Schmerzschwelle lagen und somit sicher schmerzhaft waren, und 20 nicht-schmerzhaft Druckreize, die weit unter der individuellen Schmerzschwelle lagen. Zusätzlich wurden weitere 10 gesunde Kontrollen mit Druckreizen stimuliert, die sich an der Schmerzschwelle der FMS-Patienten orientierten, so dass diese Zusatzkontrollgruppe genau die gleichen Druckstärken erhielt wie die FMS-Patienten. Jeder Druckstimulus dauerte zwei Sekunden. Zwischen zwei Stimuli gab es jeweils eine Pause von ca. zehn Sekunden. Um Antizipation zu vermeiden, wurde die Reihenfolge der schmerzhaften und nicht schmerzhaften Drücke durch den Computer randomisiert und dem Untersucher über den Bildschirm durch die Software Presentation (Neurobehavioral Systems, Berkeley, USA) auf dem Betriebssystem Windows XP (Microsoft, Redmond, USA) vorgegeben.



Abbildung 2.4 – Anwendung eines mechanischen Schmerzreizes
Es wurde ein Druckreiz auf den Muskel der Fingerextensoren der dominanten Hand mittels eines Algesiometers (Wagner Instruments, Greenwich, USA) ausgeübt.

2.2.2.3 Anwendung visuell-emotionaler Schmerzreize

Zur Messung des kortikalen Aktivierungsmuster während der Verarbeitung visuell dargebotener emotionaler Reize wurden 30 verschiedene Farbfotographien verwendet. Jeweils zehn Bilder hatten einen neutralen, einen negativen oder einen Schmerz-assoziierten Inhalt (vollständige Abbildung aller verwendeten Bilder siehe Anhang). Alle Bilder mit neutralem und negativem Inhalt wurden dem „International Affective Picture System (IAPS)“ entnommen, das eine Sammlung von international standardisierten Farbfotographien darstellt (Lang et al., 2008). Da das IAPS nicht genügend geeignete Bilder von Schmerz-assoziierten Motiven zur Verfügung stellte, mussten fünf der zehn Schmerz-assoziierten Bilder anderweitig akquiriert werden. Zwei Schmerz-assoziierte Bilder wurden einem veröffentlichten Artikel mit freundlicher Genehmigung der Autoren entnommen (Ogino et al., 2007). Um die fehlenden drei Schmerz-assoziierten Bilder zu finden, wurden zunächst zehn geeignete Bilder von verschiedenen Webseiten im Internet herausgesucht. Diese zehn Bilder wurden von 20 gesunden erwachsenen Kontrollen auf einer NRS von 0 bis 100 (0 = kein Schmerz; 100 = stärkster vorstellbarer Schmerz) nach ihrer Schmerzhaftigkeit beurteilt. Die drei am höchsten bewerteten Fotos wurden in die Versuchsreihe aufgenommen. Die drei aus je zehn neutralen, negativen bzw. Schmerz-assoziierten Bildern bestehenden Blöcke wurden insgesamt viermal in randomisierter Reihenfolge dem Probanden präsentiert. Jedes Bild wurde für zwei Sekunden auf dem Bildschirm gezeigt. Nach jedem Bild folgte eine Pause mit schwarzem Bild für zwei Sekunden und nach jedem Zehner-Block eine längere Pause von fünf Sekunden.

2.2.2.4 Wortflüssigkeitstest

Der Wortflüssigkeitstest ist ein reliabler neuropsychologischer Test zur Untersuchung exekutiver Funktionen (Kono et al., 2007; Schecklmann et al., 2008). Dabei kommt es v.a. zur Aktivierung des Frontalkortex (Chaudhary et al., 2011; Herrmann et al., 2003). Dieser ist auch bei der Verarbeitung von Schmerzreizen von Bedeutung (Luerding et al., 2008). In der phonologischen Bedingung sollten die Versuchsteilnehmer möglichst viele Substantive

aufzählen, die mit einem bestimmten Buchstaben (A, F und S) beginnen. In der semantischen Bedingung sollten möglichst viele Wörter genannt werden, die zur gleichen Kategorie (Tiere, Früchte und Blumen) gehören. Es waren nur Substantive und keine Wortwiederholungen erlaubt. Als Kontrollbedingung mit möglichst geringer kognitiver Anforderung sollten die Wochentage langsam aufgesagt werden. Für jede Aufgabe hatte der Proband 30 Sekunden Zeit, darauf folgte eine ebenso lange Pause. Zu jeder Bedingung gab es drei verschiedene Aufgaben, sodass insgesamt neun Aufgaben gestellt wurden. Die Reihenfolge der Bedingungen (Buchstaben, Kategorie, Wochentage) änderte sich nicht.

2.2.3 Ergänzende Tests

Es wurden zwei weitere Tests ohne fNIRS-Messung durchgeführt: Eine Bilderbewertung ergänzte das Experiment mit visuell-emotionalen Schmerzreizen und ein Zahlenverbindungstest wurde neben dem Wortflüssigkeitstest zur kognitiven Testung eingesetzt.

2.2.3.1 Bilderbewertung

Um die fNIRS-Ergebnisse unter Anwendung visuell-emotionaler Schmerzreize interpretieren zu können, sollte jedes der 30 neutralen, negativen und Schmerz-assoziierten Bilder von den Probanden mittels zwei NRS beurteilt werden. Dazu wurden die Bilder als Farbausdrucke vorgelegt. Auf einer Skala von -50 (= sehr unangenehm) bis +50 (= sehr angenehm) sollte bewertet werden, wie unangenehm oder angenehm das Bild wirkte, wobei 0 als „neutral“ galt. Auf einer weiteren NRS von 0 (= kein Schmerz) bis 100 (= stärkster vorstellbarer Schmerz) sollte der durch das Bild hervorgerufene subjektive Schmerz wiedergegeben werden.

2.2.3.2 Zahlenverbindungstest

Um im Gegensatz zum Wortflüssigkeitstest ein sprachunabhängiges Maß der basalen Intelligenzprozesse zu erhalten, wurde ein Zahlenverbindungstest

durchgeführt. Dabei handelt es sich um einen Wahlreaktionstest zur Beurteilung der kognitiven Leistungsfähigkeit, der durch die Messung von Reaktionszeiten insbesondere Rückschlüsse auf die Geschwindigkeitskomponente der Intelligenzleistung erlaubt (Oswald und Roth, 1987). Idealerweise unterscheiden sich die Stichproben bei diesem Test nicht, da sonst die Interpretation eventueller Unterschiede in der Leistung beim Wortflüssigkeitstest eingeschränkt ist. Dem Probanden wurden vier DIN-A4-Blätter mit jeweils willkürlich angeordneten Zahlen von eins bis 90, auch Matrizen genannt, vorgelegt. Die Zahlen sollten möglichst schnell in numerischer Reihenfolge mit einem Strich verbunden werden. Zwei aufeinander folgende Zahlen waren immer in unmittelbarer Nachbarschaft, wodurch die Wahlmöglichkeiten eingeschränkt werden konnten. Für jede Matrize wurde die benötigte Bearbeitungszeit gestoppt.

3 Ergebnisse

3.1 Statistische Datenauswertung

3.1.1 Statistische Auswertung der Fragebogendaten und der ergänzenden Tests

Die statistische Auswertung und graphische Bearbeitung der Fragebogendaten erfolgte mit der IBM SPSS Statistics Software, Version 21.0 (IBM, Armonk, USA). Die Verteilungseigenschaften der Daten wurden graphisch mittels Boxplots und Histogrammen sowie interferenzstatistisch mittels Shapiro-Wilk-Test überprüft. Im Falle normalverteilter Daten wurde eine einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) für unabhängige Stichproben durchgeführt. Zur Posthoc-Analyse dienten t-Tests für unabhängige Stichproben. Im Falle nicht-normalverteilter Daten wurde der nicht-parametrische Kruskal-Wallis-Rangsummentest für unabhängige Stichproben verwendet. Die paarweisen VergleichsprozEDUREN erfolgten mithilfe des Mann-Whitney-U-Tests für unabhängige Stichproben. Die Verteilungsunterschiede galten bei $p < 0,05$ als signifikant. Um lineare Zusammenhänge zwischen zwei metrischen Merkmalen zu untersuchen, wurde bei normalverteilten Daten der Korrelationskoeffizient nach Pearson und bei nicht-normalverteilten Daten der Korrelationskoeffizient nach Spearman berechnet. Zur Prüfung der Abhängigkeit zwischen einer metrischen und einer kategorialen Variablen wurde die Punkt-biserielle Korrelation bestimmt. Die Korrelationen galten bei $p < 0,05$ als signifikant. Ein linearer Zusammenhang wurde bei $0,2 < r < 0,4$ als schwach, bei $0,4 < r < 0,7$ als mittelstark und bei $r \geq 0,7$ als stark angenommen. Alle Tests wurden zweiseitig durchgeführt.

3.1.2 Statistische Auswertung der fNIRS-Daten

Für die statistische Analyse der fNIRS-Daten wurde MATLAB 7 (The MathWorks, Natick, USA) und die IBM SPSS Statistics Software Version 21.0 (IBM, Armonk, USA) verwendet. In dieser Studie wurden die O₂Hb-Werte betrachtet, da sich in vorangegangenen Studien gezeigt hatte, dass O₂Hb sensibler auf regionale Veränderungen des zerebralen Blutflusses reagiert (Dresler et al., 2009; Hoshi et al., 2001). Während der Aufnahme der fNIRS-Daten wurde eine Bewegungskorrektur über ein Zeitfenster von fünf Sekunden und ein Hochpassfilter durch die eingebaute ETG-4000 Software angewendet. Nach dem Datenexport wurden die fNIRS-Daten des Wortflüssigkeitstests und des visuell-emotionalen Stimulationstests so bearbeitet, dass in der Analyse die ersten drei Sekunden der Aufgabenblöcke von 30 Sekunden nicht einbezogen wurden, also eine Blocklänge von 27 Sekunden resultierte. Die Baseline startete jeweils drei Sekunden vor dem Aufgabenblock. Zur Analyse der mechanischen Schmerzstimulation (Ereignis basiertes Design) wurde ein Modell-basiertes Auswertungsschema herangezogen (Plichta et al., 2007a). Die Daten durchliefen einen Tiefpassfilter und einen Cosinusfilter. Unter Zuhilfenahme eines Generalisierten Linearen Modells wurden Beta-Werte für jede Bedingung und für jeden Kanal geschätzt. Dabei wurde eine hämodynamische Antwortreaktion mit einem Peak bei 6,5 Sekunden als Modell zugrunde gelegt. Zur Auswertung der fNIRS-Daten des mechanischen Schmerzreiztests wurden 2 x 3 ANOVAs für wiederholte Messungen durchgeführt, wobei die Faktoren „Bedingung“ (schmerzhafte Stimulation und nicht-schmerzhafte Stimulation) und „Gruppe“ (FMS-Patienten, MD-Patienten und Kontrollen) eingeschlossen wurden. Zur Analyse des Wortflüssigkeitstests wurden 3 x 3 ANOVAs berechnet, wobei die Faktoren „Bedingung“ (Buchstaben, Kategorie, Wochentage) und „Gruppe“ (FMS-Patienten, MD-Patienten und Kontrollen) einbezogen wurden. ANOVAs wurden für jeden Kanal einzeln durchgeführt. Als Posthoc-Vergleiche dienten t-Tests für verbundene und unabhängige Stichproben. Es wurde ein Signifikanzniveau von $p < 0,05$ angenommen.

3.2 Klinische Daten der Probandengruppen

Im Anhang sind in Tabelle I.I die individuellen klinischen Charakteristika und die Sozialanamnese der FMS-Patienten detailliert dargestellt. Für die Patienten mit MD sind diese Daten in Tabelle I.II wiedergegeben. Eine Übersicht über die wichtigsten Merkmale der drei Probandengruppen gibt Tabelle 3.1. Die Altersverteilung der drei Gruppen und die Krankheitsdauer von FMS- und MD-Patienten unterschieden sich nicht voneinander. Alle Studienteilnehmer waren Rechtshänder.

Tabelle 3.1 – Deskriptive Daten der Probandengruppen

	FMS- Patienten	MD- Patienten	Kontrollen
Gruppengröße (n)	25	10	35
Alter in Jahren: Median (Minimum bis Maximum)	59 (49 bis 69)	50 (38 bis 74)	56 (41 bis 70)
Geschlecht: weiblich / männlich	23 / 2	9 / 1	31 / 4
Krankheitsdauer in Jahren: Median (Minimum bis Maximum)	22 (3 bis 51)	22 (3 bis 33)	---

Abkürzungen: FMS = Fibromyalgie-Syndrom, MD = monopolare Depression

3.3 Fragebogendaten

3.3.1 GCPS

Die aktuelle Schmerzintensität war bei FMS-Patienten deutlich höher als bei MD-Patienten und Kontrollen: Bei der aktuellen Schmerzintensität unterschieden sich FMS-Patienten mit einem Median von 5 (1 bis 8) von MD-Patienten ($p < 0,001$), von denen mit acht Patienten die Mehrheit schmerzfrei war, und von Kontrollen ($p < 0,001$), von denen mit 17 Personen ebenfalls die Mehrheit schmerzfrei war. Bei der stärksten Schmerzintensität hatten FMS-Patienten einen Median von 8 (3 bis 10) und bei der mittleren Schmerzintensität einen Median von 5 (2 bis 8) und unterschieden sich somit jeweils von MD-Patienten (jeweils $p < 0,001$), von denen 7 Patienten in den letzten vier Wochen

schmerzfrei waren, und von Kontrollen (jeweils $p < 0,001$), von denen 14 Personen in den letzten vier Wochen schmerzfrei waren. Abbildung 3.1 fasst die Ergebnisse zur Schmerzintensität graphisch zusammen.

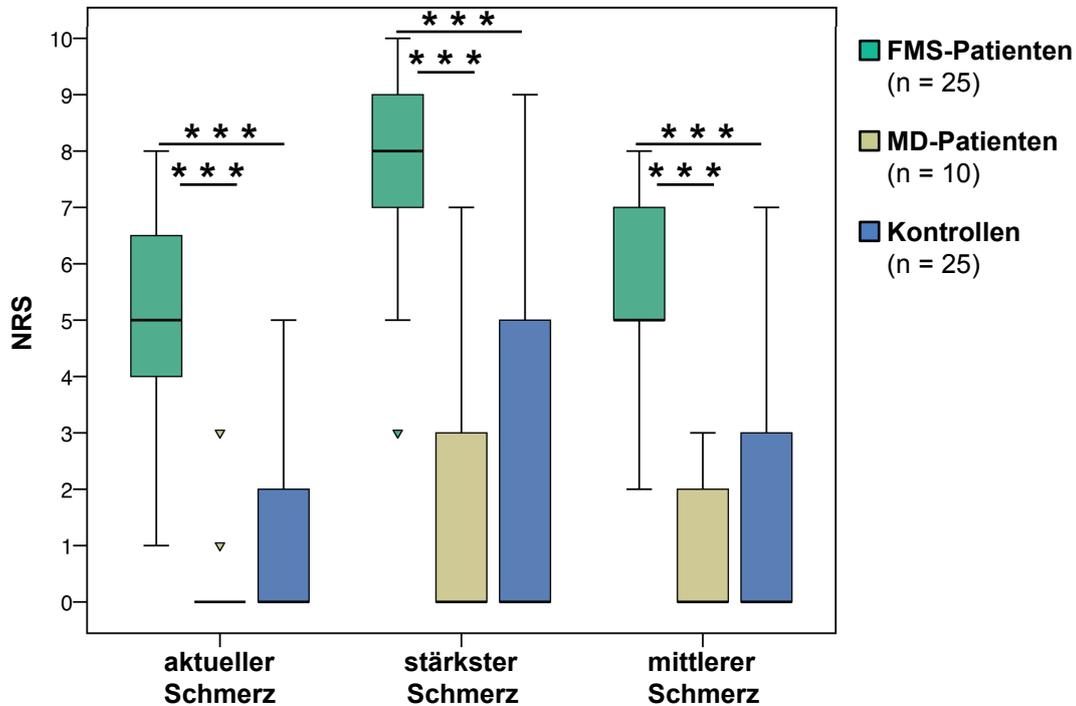


Abbildung 3.1 – Graded Chronic Pain Scale (GCPS): Schmerzintensität
 Die Boxplots stellen die Stärke des aktuellen, stärksten und mittleren Schmerzes in den letzten vier Wochen für alle drei Probandengruppen dar. Erläuterung: FMS = Fibromyalgie-Syndrom, MD = monopolare Depression, NRS = numerische Rating-Skala; 0 = kein Schmerz, 10 = stärkster vorstellbarer Schmerz; *** $p < 0,001$; ▼ = Ausreißerwert.

Die durch Schmerzen bedingte Beeinträchtigung war bei den FMS-Patienten mittelmäßig stark ausgeprägt. Bei der Beeinträchtigung im Alltag unterschieden sich FMS-Patienten mit einem Median von 4 (2 bis 8) von MD-Patienten ($p < 0,001$), von denen alle unbeeinträchtigt waren, und von Kontrollen ($p < 0,001$), von denen mit 20 Personen die Mehrheit unbeeinträchtigt war. Bei der Beeinträchtigung der Freizeit unterschieden sich die FMS-Patienten mit einem Median von 5 (1 bis 9) von MD-Patienten ($p < 0,001$), von denen alle unbeeinträchtigt waren, und von Kontrollen ($p < 0,001$), von denen mit 18 Personen die Mehrheit unbeeinträchtigt war. Bei der Beeinträchtigung der Arbeit unterschieden sich FMS-Patienten mit einem Median von 5 (1 bis 9) von

MD-Patienten ($p < 0,001$), von denen alle unbeeinträchtigt waren, und von Kontrollen ($p < 0,001$), von denen mit 18 Personen die Mehrheit unbeeinträchtigt war. Abbildung 3.2 fasst die Ergebnisse zur Beeinträchtigung durch Schmerz graphisch zusammen.

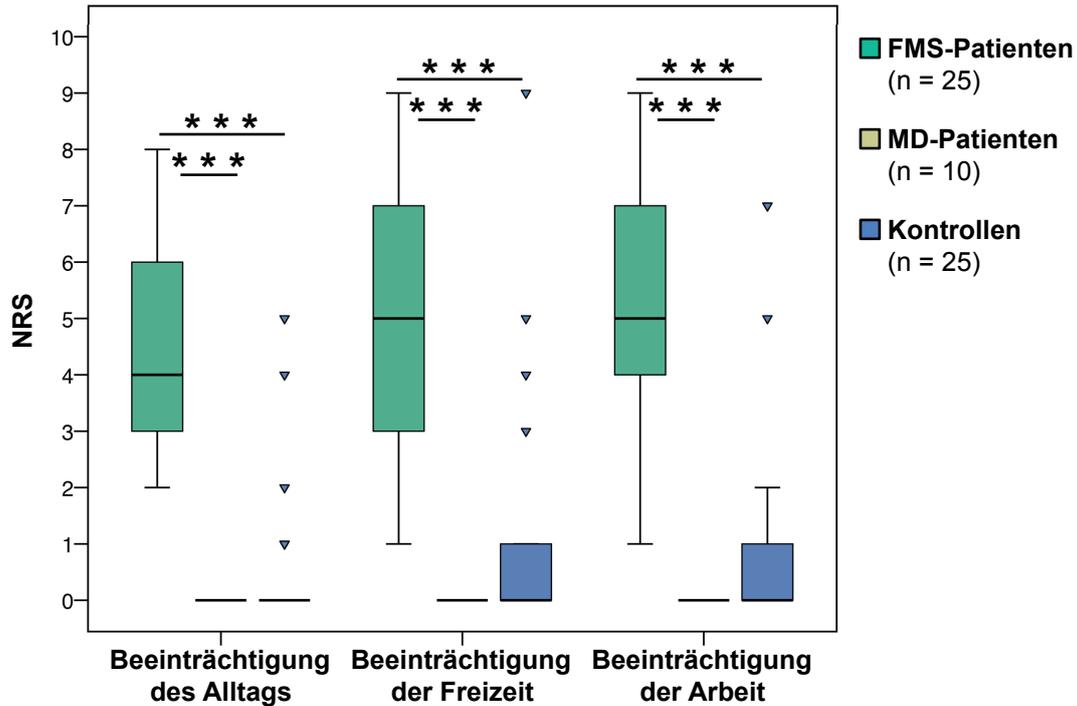


Abbildung 3.2 – Graded Chronic Pain Scale (GCPS): Beeinträchtigungen
 Die Boxplots stellen die Beeinträchtigung des Alltags, der Freizeit und der Arbeit in den letzten vier Wochen für alle drei Probandengruppen dar. Erläuterung: FMS = Fibromyalgie-Syndrom, MD = monopolare Depression, NRS = numerische Rating-Skala; 0 = kein Schmerz, 10 = stärkster vorstellbarer Schmerz; *** $p < 0,001$; ▼ = Ausreißerwert.

Die Anzahl der Tage ohne übliche Aktivitäten während der letzten vier Wochen betrug bei FMS-Patienten im Median 7 Tage (0 bis 31) und war damit deutlich höher als bei MD-Patienten ($p < 0,01$), die an allen Tagen ihren üblichen Aktivitäten nachgehen konnten, und bei Kontrollen ($p < 0,001$), von denen mit 22 Personen die Mehrheit dies an allen Tagen tun konnte. In Abbildung 3.3 sind die Unterschiede veranschaulicht.

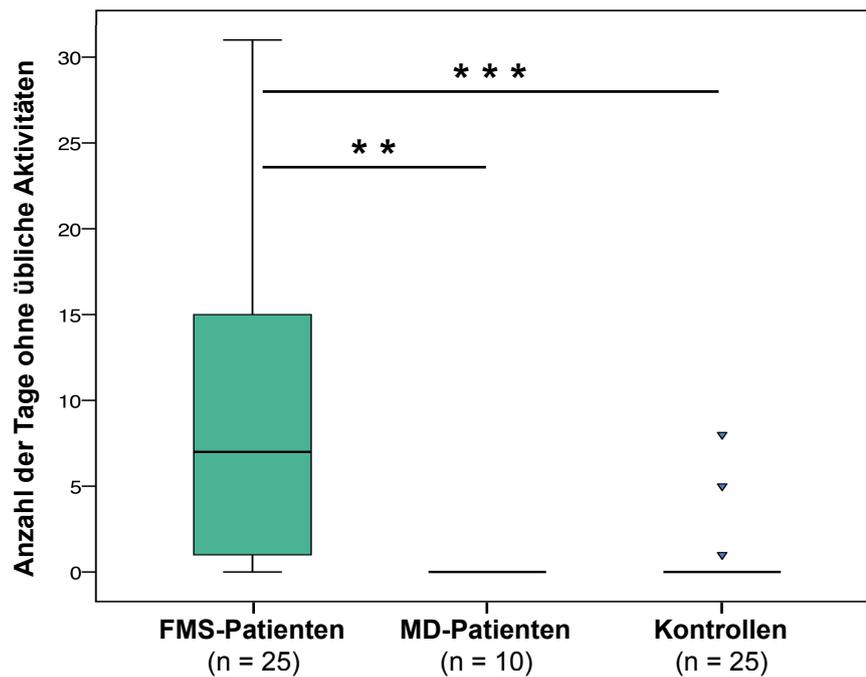


Abbildung 3.3 – Graded Chronic Pain Scale (GCPS): Anzahl der Tage ohne übliche Aktivitäten

Die Boxplots stellen für die drei Probandengruppen die Anzahl der Tage dar, an denen diese in den letzten vier Wochen den üblichen Aktivitäten nicht nachgehen konnten. Erläuterung: FMS = Fibromyalgie-Syndrom, MD = monopolare Depression, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$; ▼ = Ausreißerwert.

Die Analyse von Korrelationen zwischen den Fragen zur Schmerzintensität, zur Beeinträchtigung und zu den Tagen ohne übliche Aktivität aufgrund von Schmerzen ergab in der FMS-Gruppe zwei starke lineare Zusammenhänge ($p < 0,001$, siehe Abbildung 3.4): Die mittlere Schmerzintensität korrelierte positiv sowohl mit der Beeinträchtigung der Freizeitaktivitäten ($r = 0,715$) als auch mit der Beeinträchtigung der Arbeitsfähigkeit ($r = 0,777$).

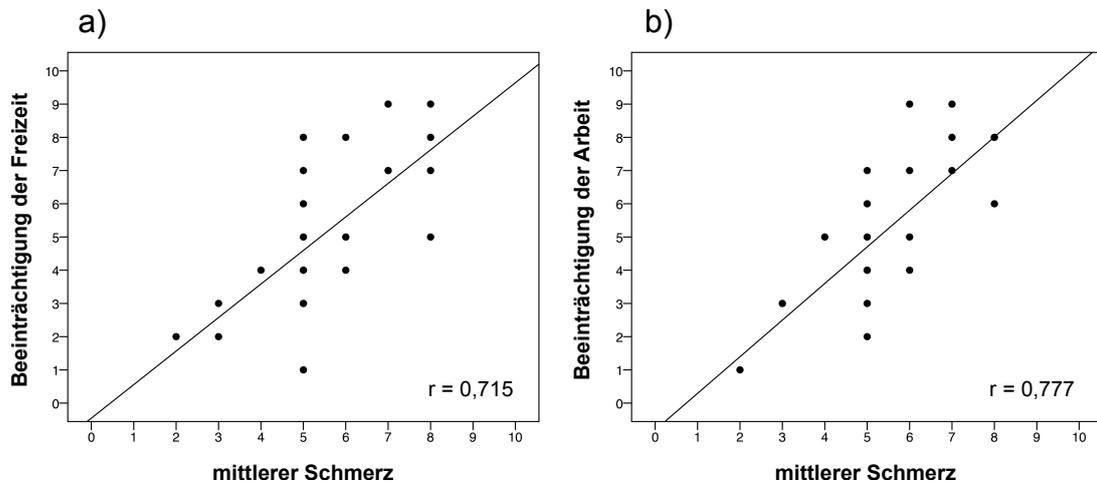


Abbildung 3.4 – Korrelationen zwischen Schmerzintensitätsfragen und Beeinträchtigungsfragen der Graded Chronic Pain Scale (GCPS)
Die mittlere Schmerzintensität korrelierte bei FMS-Patienten positiv mit a) der Beeinträchtigung der Freizeit ($p < 0,001$) sowie b) der Beeinträchtigung der Arbeit ($p < 0,001$).

3.3.2 NPSI

FMS-Patienten erreichten mit einem Median von 24 (6 bis 78) deutlich höhere NPSI-G-Summenwerte als MD-Patienten (Median 0, $p < 0,001$) und Kontrollen (Median 0, $p < 0,001$). Dies ist in Abbildung 3.5 veranschaulicht.

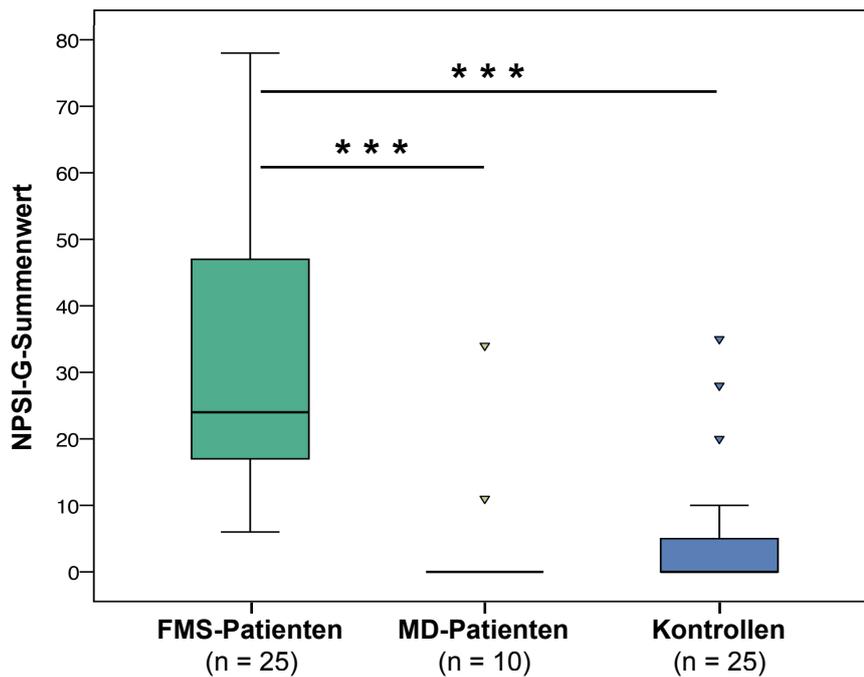


Abbildung 3.5 – Neuropathic Pain Symptom Inventory (NPSI): Summenwerte
 Die Boxplots stellen die NPSI-G-Summenwerte der drei Probandengruppen dar.
 Erläuterung: FMS = Fibromyalgie-Syndrom, MD = monopolare Depression; *** $p < 0,001$;
 ▼ = Ausreißerwert.

Die Aufschlüsselung in die einzelnen NPSI-Items, die unter den vier Schmerzkategorien zusammengefasst sind und zum NPSI-G-Summenwert addiert werden, zeigte Unterschiede zwischen FMS-Patienten und den beiden anderen Gruppen in allen zehn Attributen (siehe Abbildung 3.6). Besonders deutlich war der Unterschied bei durch Druck evozierten Schmerzen: FMS-Patienten hatten einen Median von 6 (0 bis 10) im Vergleich zu MD-Patienten (Median 0, $p < 0,001$) und zu Kontrollen (Median 0, $p < 0,001$). Das bedeutet, dass Schmerzen bei FMS-Patienten im Vergleich zu MD-Patienten und Kontrollen durch Druck besonders stark ausgelöst werden. Eine Ausnahme bildete die Frage nach Schmerzattacken, die sich wie elektrische Schläge anfühlen. Darin unterschieden sich FMS-Patienten und MD-Patienten nicht voneinander.

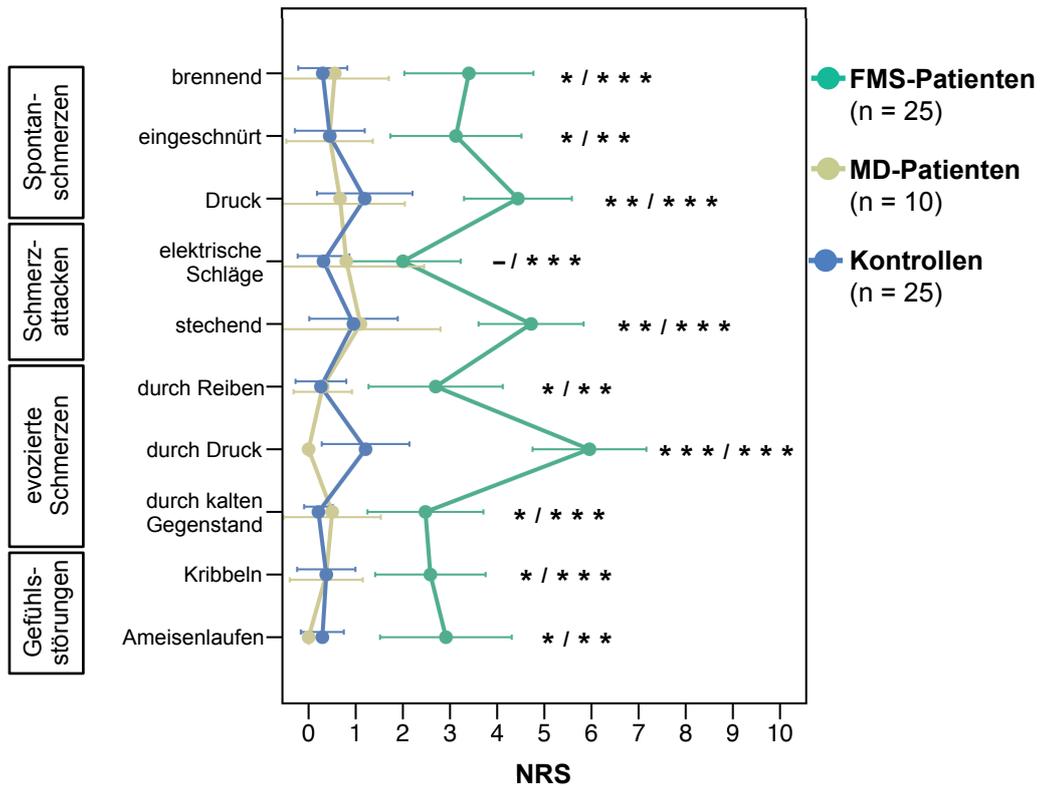


Abbildung 3.6 – Neuropathic Pain Symptom Inventory (NPSI): Schmerzprofile
 Das Liniendiagramm stellt die anhand von zehn Fragen erfassten Schmerzprofile der FMS-Patienten, MD-Patienten und Kontrollen dar. Gezeigt sind die Mittelwerte und die 95%-Konfidenzintervalle. Links des Schrägstrichs (/) stehen die Signifikanzen für den Vergleich FMS-Patienten versus MD-Patienten, rechts stehen die Signifikanzen für den Vergleich FMS-Patienten versus Kontrollen. Erläuterung: FMS = Fibromyalgie-Syndrom, MD = monopolare Depression, NRS = numerische Rating-Skala; * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$.

3.3.3 FIQ

Der Median des FIQ-Gesamtwerts lag für FMS Patienten bei 46 (11 bis 66). MD-Patienten hatten einen Median von 11 (1 bis 46). Kontrollen hatten einen Median von 4 (0 bis 30). Damit unterschied sich die Verteilung der Daten jeweils zwischen FMS- und MD-Patienten ($p < 0,01$), FMS-Patienten und Kontrollen ($p < 0,001$) sowie zwischen MD-Patienten und Kontrollen ($p < 0,05$). Dies ist in Abbildung 3.7 graphisch dargestellt.

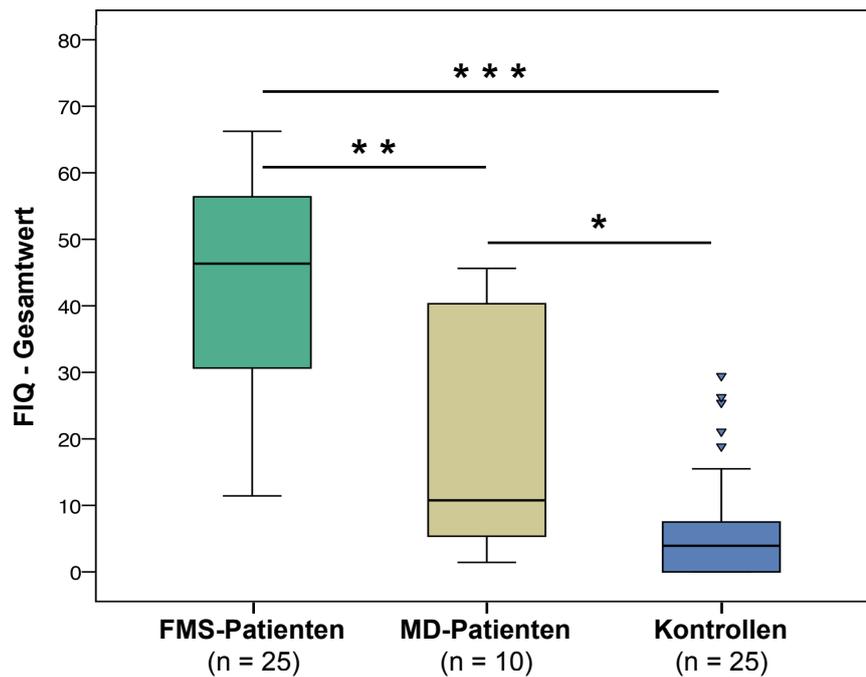


Abbildung 3.7 – Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ)
 Die Boxplots stellen die FIQ-Gesamtwerte der drei Probandengruppen dar. Erläuterung: FMS = Fibromyalgie-Syndrom, MD = monopolare Depression; * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$; ▼ = Ausreißerwert.

Der FIQ-Gesamtwert korrelierte weder mit der Krankheitsdauer noch mit dem Alter der FMS-Patienten. Allerdings korrelierte das FIQ-Ergebnis von FMS-Patienten positiv mit den Ergebnissen aller sieben Fragen des GCPS von FMS-Patienten. Eine starke Korrelation gab es jeweils zwischen dem FIQ und zwei GCPS-Fragen zur Beeinträchtigung. Der Pearson-Korrelationskoeffizient zwischen FIQ-Gesamtwert und der Beeinträchtigung in der Freizeit betrug $r = 0,701$ mit $p < 0,001$. Zwischen FIQ-Gesamtwert und Beeinträchtigung der Arbeitsfähigkeit ergab sich $r = 0,744$ mit $p < 0,001$. Diese linearen Abhängigkeiten sind in den in Abbildung 3.8 gezeigten Scatterplots erkennbar.

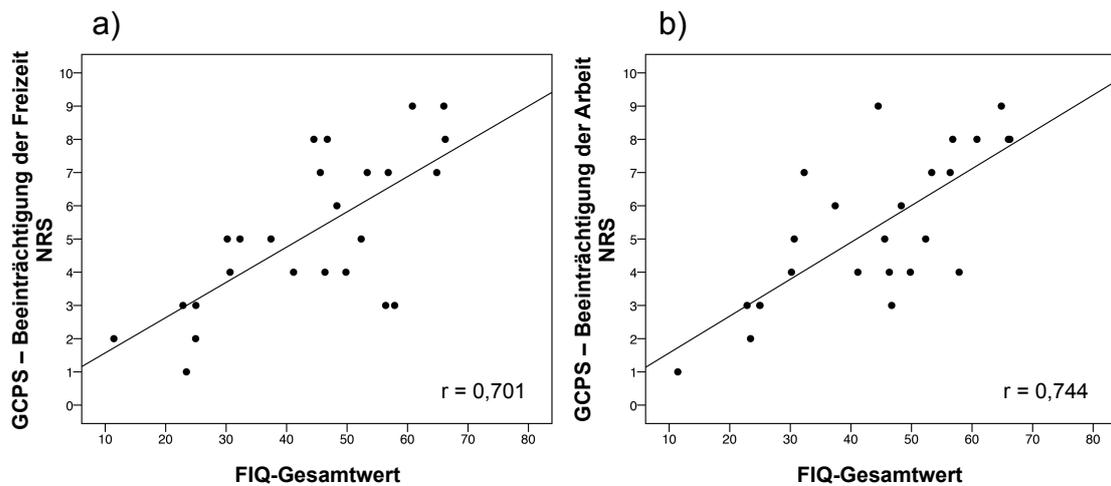


Abbildung 3.8 – Korrelationen zwischen dem FIQ-Gesamtwert und dem GCPS
 Der FIQ-Gesamtwert korrelierte positiv mit den beiden GCPS-Ergebnissen zur a) Beeinträchtigung der Freizeitaktivitäten ($p < 0,001$) und b) Beeinträchtigung der Arbeitsfähigkeit ($p < 0,001$). Erläuterung: FIQ = Fibromyalgia Impact Questionnaire, GCPS = Graded Chronic Pain Scale, NRS = numerische Rating-Skala

3.3.4 BDI II

Der Median der BDI II-Summenwerte von FMS-Patienten lag mit 12 (3 bis 45) noch im Wertebereich ohne Hinweis auf eine Depression. MD-Patienten kamen hingegen auf einen Median von 17 (3 bis 48), also mitten im Wertebereich mit Hinweis auf eine milde Depression. Der Median von 3 (0 bis 19) der Kontrollen befand sich ebenfalls weit unterhalb der Werte, die auf eine Depression hindeuten. Damit unterschieden sich Kontrollen von FMS-Patienten ($p < 0,001$) und von MD-Patienten ($p < 0,001$). Zwischen FMS- und MD-Patienten gab es hingegen keinen Unterschied (siehe Abbildung 3.9).

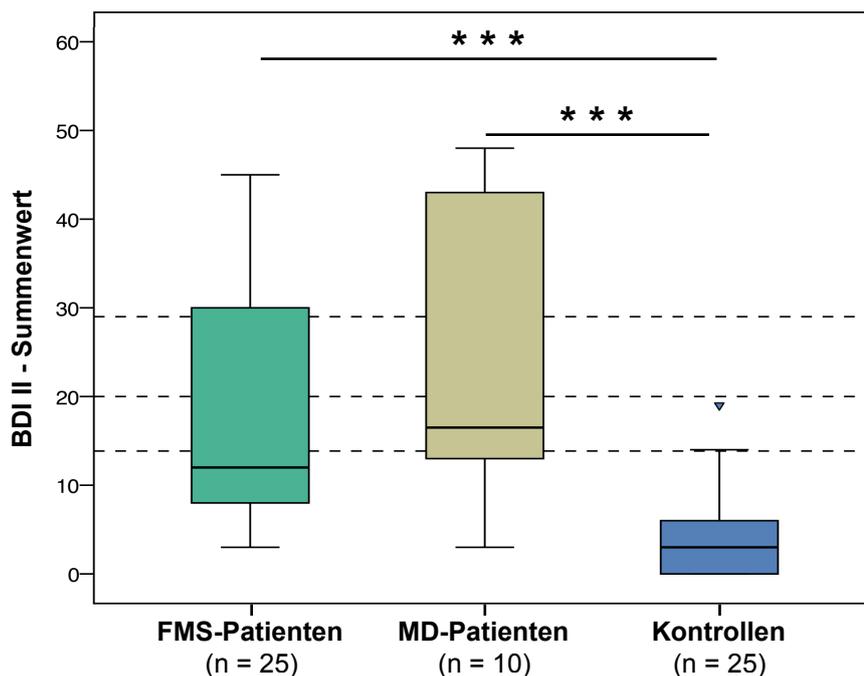


Abbildung 3.9 – Beck Depressionsinventar (BDI II): Summenwerte

Die Boxplots stellen die BDI II-Summenwerte der drei Probandengruppen dar. Die gestrichelten Linien bei den Summenwerten 14, 20 und 29 markieren die Grenzen der Wertebereiche mit Hinweis auf eine milde, mittelschwere oder schwere Depression. Erläuterung: FMS = Fibromyalgie-Syndrom, MD = monopolare Depression; *** $p < 0,001$; ▼ = Ausreißerwert.

Die Betrachtung der prozentualen Verteilung der BDI II-Summenwerte (siehe Abbildung 3.10) ergibt, dass 40% der FMS-Patienten und 70% der MD-Patienten Hinweise auf eine depressive Erkrankung zeigten. Von diesen hatten bei FMS-Patienten die meisten Zeichen einer schweren Depression (70%), während bei MD-Patienten genauso viele Zeichen einer milden wie auch einer schweren Depression (jeweils 43%) zeigten. Die Werte der Kontrollen wiesen in 8% der Fälle auf Anzeichen einer milden Depression hin. Der Wertebereich mit Hinweis auf eine mittelschwere oder schwere Depression wurde von keiner der Kontrollpersonen erreicht.

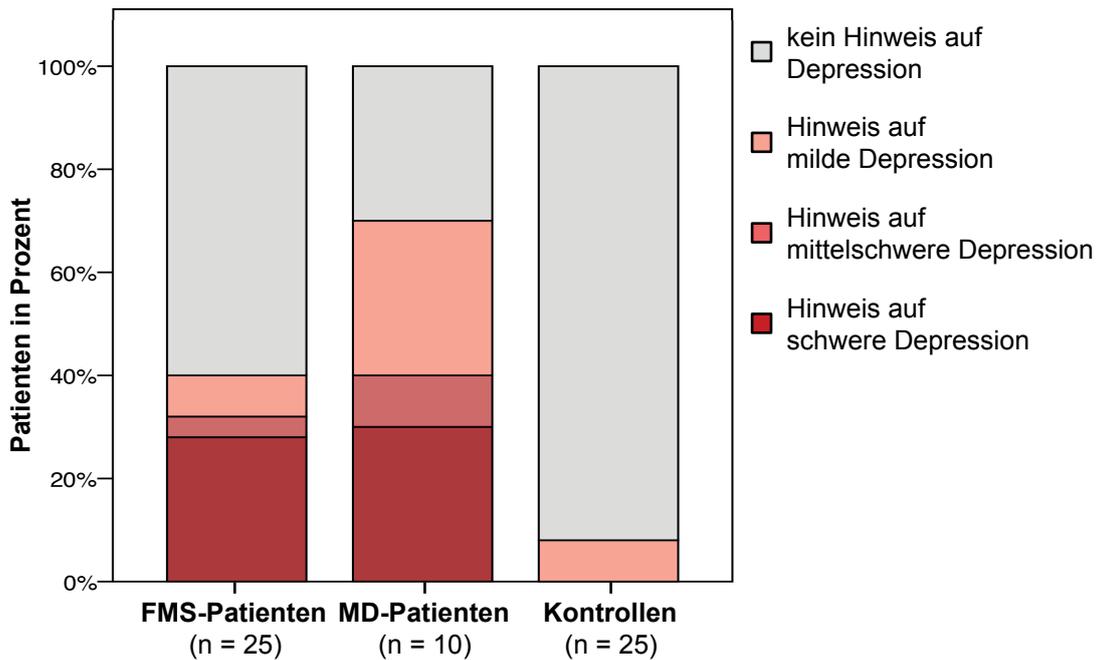


Abbildung 3.10 – Beck Depressionsinventar (BDI II): Prozentuale Verteilung
 Es sind die prozentualen Häufigkeiten der BDI II-Summenwerte mit Hinweis auf keine, eine leichte, mittelschwere oder schwere Depression für alle drei Probandengruppen dargestellt. Erläuterung: FMS = Fibromyalgie-Syndrom, MD = monopolare Depression

3.3.5 ADS

Der Median der ADS-Summenwerte betrug bei FMS-Patienten 20 (2 bis 44) und bei MD-Patienten 29 (4 bis 50). Damit überstiegen beide den Cut-Off-Wert von 16 und deuteten somit auf eine hohe Anzahl depressiver Symptome hin. Dementsprechend zeigte der ADS keine Unterschiede zwischen FMS- und MD-Patienten. Die Kontrollen hingegen erreichten einen Median von 6 (0 bis 31) und lagen damit weit unter dem Cut-Off-Wert. Sie unterschieden sich sowohl von FMS-Patienten ($p < 0,001$) als auch von MD-Patienten ($p < 0,01$). Abbildung 3.11 stellt die Verteilung der Daten in Bezug zum Cut-Off-Wert dar.

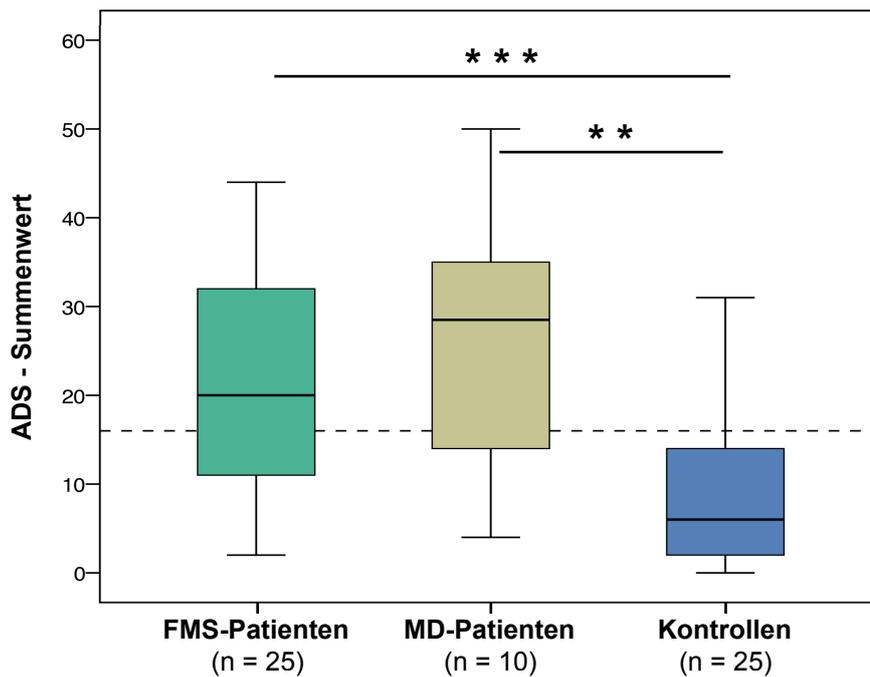


Abbildung 3.11 – Allgemeine Depressionsskala (ADS): Summenwerte
Die Boxplots stellen die ADS-Summenwerte der drei Probandengruppen dar. Die gestrichelte Bezugslinie beim Summenwert 16 markiert den untersten Grenzwert des Wertebereichs mit Hinweis auf eine Depression. Erläuterung: FMS = Fibromyalgie-Syndrom, MD = monopolare Depression; ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$.

Die prozentuale Verteilung (siehe Abbildung 3.12) zeigt, dass mit 64% der FMS-Patienten und 60% der MD-Patienten die Mehrheit dieser beiden Patientengruppen einen Summenwert größer als 16 erreichte. Auch in der Kontrollgruppe befanden sich Personen, die diesen Grenzwert überschritten, allerdings betrug dieser Anteil nur 12%.

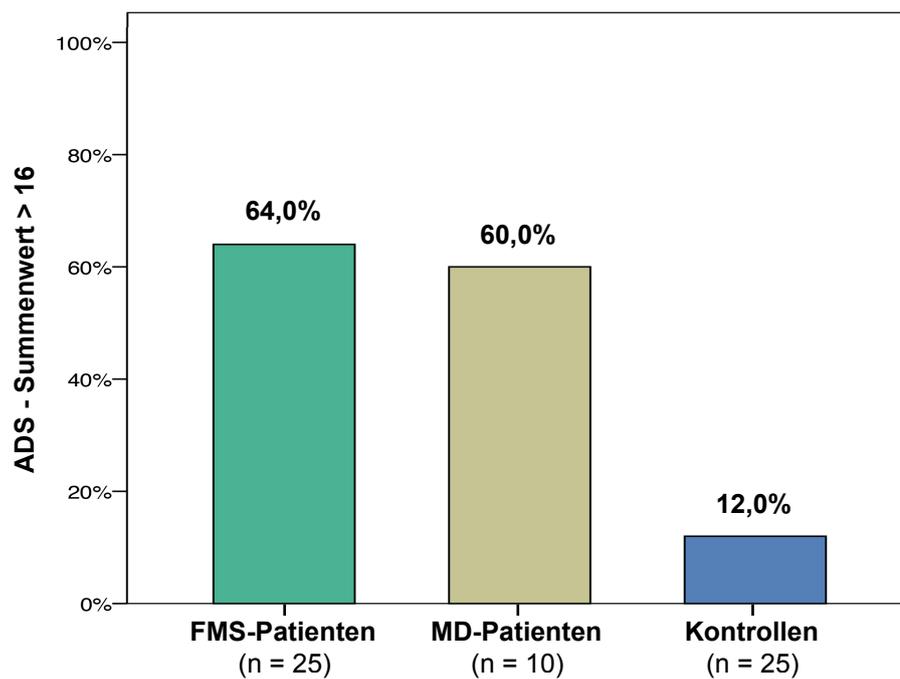


Abbildung 3.12 – Allgemeine Depressionsskala (ADS): Prozentuale Verteilung
Es sind die prozentualen Häufigkeiten von ADS-Summenwerten > 16 als Hinweis auf eine klinisch relevante Depression für alle drei Probandengruppen dargestellt. Erläuterung: FMS = Fibromyalgie-Syndrom, MD = monopolare Depression.

BDI II und ADS stellen somit zwei sich ergänzende Fragebögen zur Erfassung von depressiven Symptomen dar. Es konnte eine starke positive Korrelation nach Spearman ($r = 0,872$, $p < 0,001$) berechnet werden. Dieser lineare Zusammenhang wird durch den Scatterplot in Abbildung 3.13 veranschaulicht.

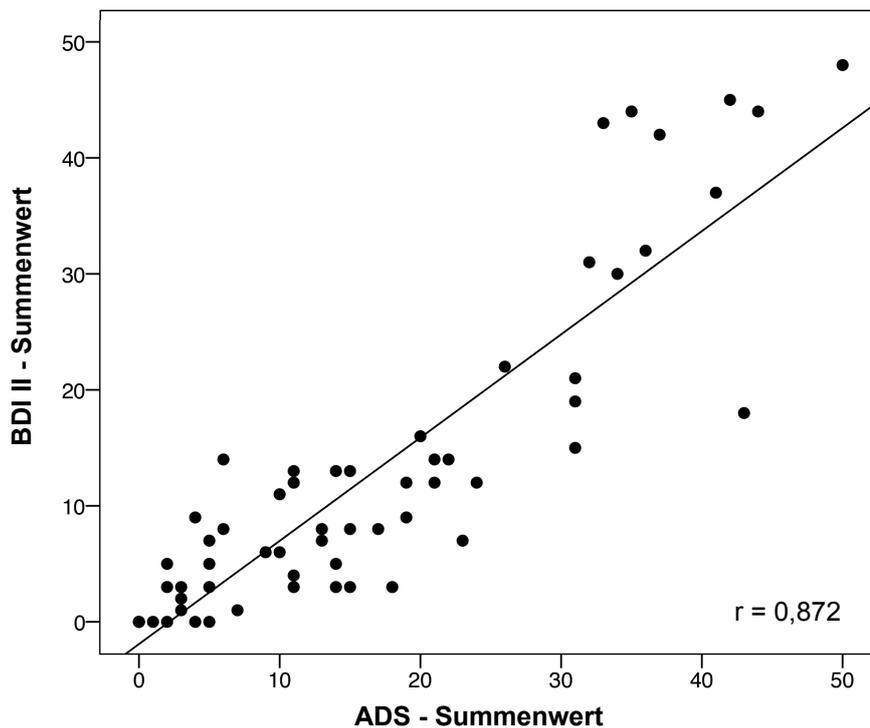


Abbildung 3.13 – Korrelation zwischen BDI II und ADS

Das Ergebnisse der beiden Depressionsfragebögen BDI II und ADS korrelierten positiv miteinander ($p < 0,001$). Erläuterung: BDI II = Beck Depressionsinventar II, ADS = Allgemeine Depressionsskala.

3.3.6 Saarbrücker Persönlichkeitsfragebogen

Abbildung 3.14 gibt die Mediane der z-Werte in einem Liniendiagramm wieder. Die grün eingezeichnete Linie der FMS-Patienten verläuft, einen Faktor ausgenommen, oberhalb der Linien der beiden anderen Gruppen. D.h. die Empathiefähigkeit war bei FMS-Patienten tendenziell stärker ausgeprägt als bei MD-Patienten und bei gesunden Kontrollen. Beim Empathie-Faktor „perspective taking“ lagen die Mediane aller Gruppen nahe beieinander im Normbereich: FMS-Patienten hatten einen Median von 100 (76 bis 120), MD-Patienten von 96 (68 bis 108) und Kontrollen von 100 (88 bis 108). Beim Empathie-Faktor „fantasy scale“ befand sich der Median der FMS-Patienten bei 95 (61 bis 112), d.h. im Normbereich. MD-Patienten hingegen lagen mit einem Median von 89 (70 bis 104) ebenso wie die Kontrollen mit einem Median von 87 (65 bis 112) knapp unter dem Normbereich. Es ergab sich dadurch aber kein Unterschied zu

FMS-Patienten. Der Empathie-Faktor „empathic concern“ war bei FMS-Patienten mit einem Median von 113 (77 bis 130) überdurchschnittlich ausgeprägt. Damit unterschieden sie sich von Kontrollen ($p < 0,05$), die mit einem Median von 97 (70 bis 110) im Normbereich lagen. Der Median der MD-Patienten erreichte dagegen gerade den Grenzwert von 90 (37 bis 130) und unterschied sich damit nicht von FMS-Patienten. Beim Empathie-Faktor „personal distress“ lagen FMS-Patienten mit einem Median von 107 (76 bis 128) nahe bei MD-Patienten mit einem Median von 111 (90 bis 128). Damit unterschieden sich sowohl FMS-Patienten ($p < 0,05$) als auch MD-Patienten ($p < 0,001$) von Kontrollen, deren Median 97 (83 bis 111) betrug.

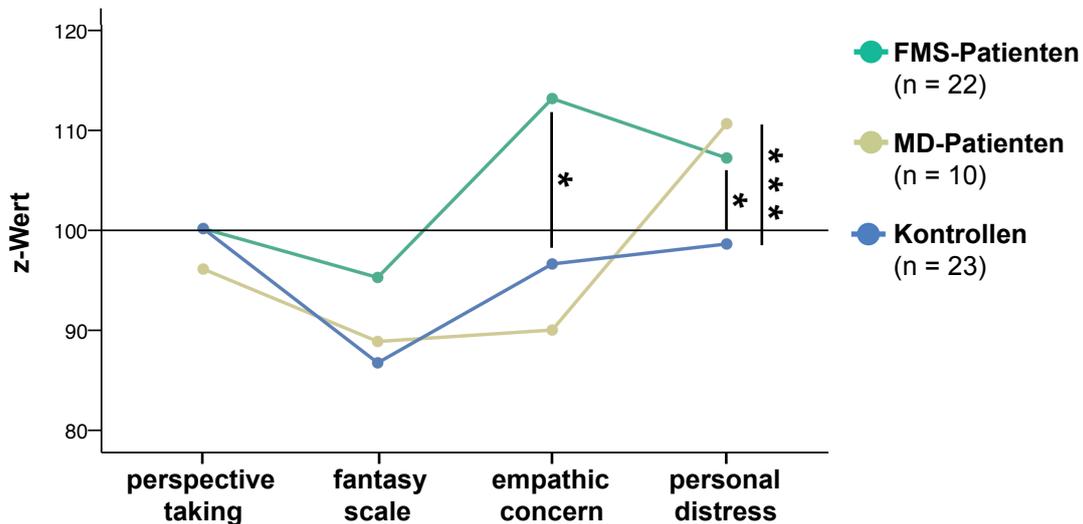


Abbildung 3.14 – Saarbrücker Persönlichkeitsfragebogen (SPF)

Das Liniendiagramm stellt jeweils den Median der z-Werte der vier Empathie-Faktoren des Saarbrücker Persönlichkeitsfragebogens für alle drei Probandengruppen dar. Z-Werte zwischen 90 und 110 gelten als Hinweis auf eine normale Ausprägung des Faktors. Erläuterung: FMS = Fibromyalgie-Syndrom, MD = monopolare Depression; * $p < 0,05$, *** $p < 0,001$. Auf Fehlerbalken wurde aus Gründen der Übersichtlichkeit verzichtet.

3.4 Untersuchung der kortikalen Aktivierung mittels fNIRS

3.4.1 Anwendung mechanischer Schmerzreize

Individuelle Schmerzschwelle und Schmerzintensität

Die Schmerzschwelle von FMS-Patienten wurde mit einem Druck von im Median 16 N/cm² (13 bis 27 N/cm²) erreicht. Im Gegensatz dazu empfanden sowohl MD-Patienten als auch Kontrollen den Druck erst bei einem Median von 35 N/cm² (MD-Patienten 25 bis 55, Kontrollen 21 bis 60) als schmerzhaft. FMS-Patienten hatten also eine wesentlich niedrigere Schmerzschwelle als die beiden anderen Gruppen (jeweils $p < 0,001$). Der Unterschied ist in Abbildung 3.15 veranschaulicht.

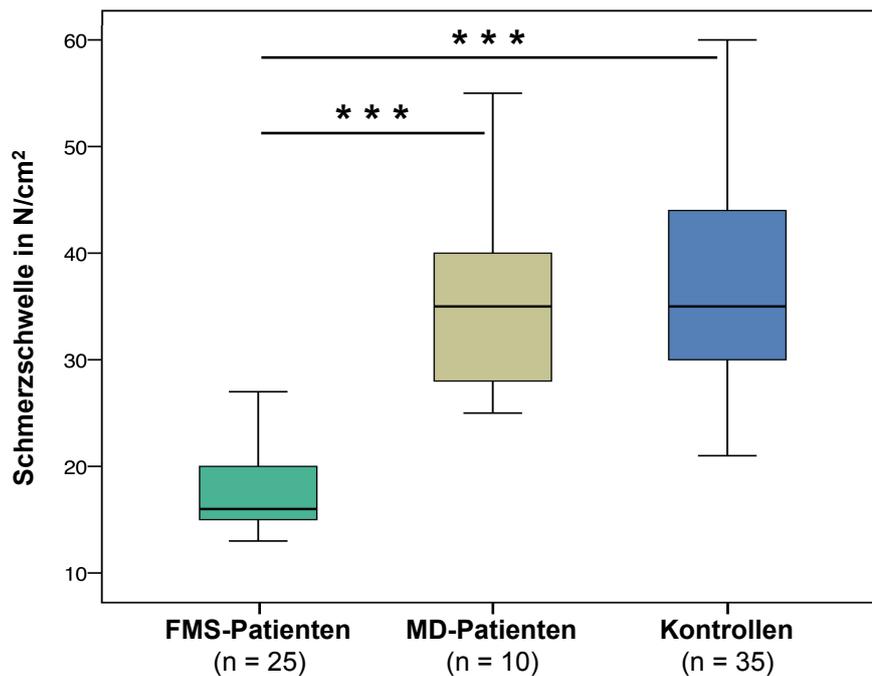


Abbildung 3.15 – Schmerzschwellen bei Druckreiz

Die Boxplots stellen die unterschiedlichen Druckstärken (in N/cm²) dar, die zum Erreichen der individuellen Schmerzschwellen benötigt wurden. Erläuterung: FMS = Fibromyalgie-Syndrom, MD = monopolare Depression; *** $p < 0,001$.

Trotz der unterschiedlichen Schmerzschwellen unterschied sich die individuell empfundene Schmerzintensität nicht zwischen den Gruppen. Der Median der Schmerzintensität war bei allen drei Probandengruppen hoch und betrug bei

FMS-Patienten 72 (58 bis 88), bei MD-Patienten 67 (10 bis 84) und bei Kontrollen 53 (7 bis 92). Damit empfanden FMS-Patienten gleich starke bzw. tendenziell stärkere Schmerzen bei einer viel niedrigeren Druckstärke als die beiden Vergleichsgruppen (siehe Abbildung 3.16).

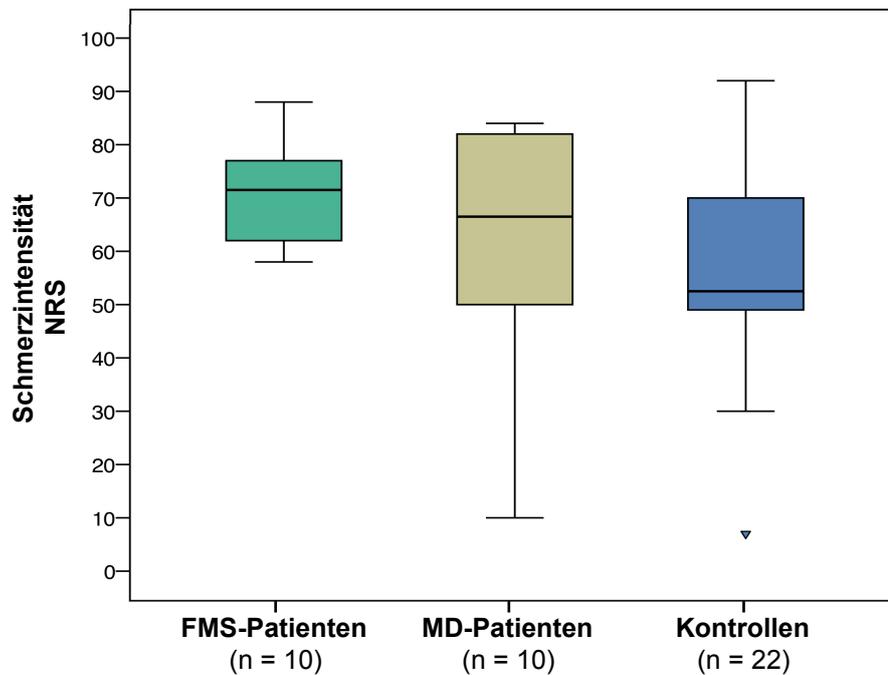


Abbildung 3.16 – Schmerzintensitäten bei Druckreiz
Die Boxplots stellen die an der Schmerzschwelle von FMS-Patienten, MD-Patienten und Kontrollen empfundene Schmerzintensität dar, gemessen auf einer numerischen Rating-Skala (NRS) von 0 = kein Schmerz bis 100 = stärkster vorstellbarer Schmerz. Erläuterung: FMS = Fibromyalgie-Syndrom, MD = monopolare Depression; ▼ = Ausreißerwert.

Es gab keine Korrelation zwischen der Schmerzschwelle und der Schmerzintensität. D.h. die empfundene Schmerzintensität war unabhängig davon, ab welcher Druckstärke Schmerz wahrgenommen wurde. Es konnte auch keine Korrelation mit dem Geschlecht der Probanden festgestellt werden. Allerdings schienen die Schmerzen mit höherem Alter stärker wahrgenommen zu werden. Es zeigte sich zwischen dem Alter der Probanden und der subjektiven Schmerzintensität eine sehr schwach positive Korrelation mit $r = 0,316$ und $p < 0,05$.

Kortikale Aktivierung

Bei der Auswertung der fNIRS-Daten wurde zunächst nach kortikalen Aktivierungsunterschieden zwischen einem Schmerzreiz und einem nicht schmerzhaften Reiz gesucht (Abbildung 3.17). Die Differenzwerte der Aktivierungen zwischen Kontroll- und Experimentalbedingung werden in den fNIRS-Ergebnismaps im Folgenden als t-Werte farblich dargestellt. Die FMS-Patienten zeigten einen bilateralen Anstieg der kortikalen Aktivität während des mechanischen Schmerzstimulus, obwohl dieser nur unilateral angewendet wurde. Dieser Effekt wurde v.a. links in den Kanälen 4, 13, 16, 20, 21 und 22 und rechts in den Kanälen 1, 5 und 21 deutlich ($p < 0.05$). Diese Kanäle lagen größtenteils über dem dorsolateralen präfrontalen Kortex sowie dem somatosensorischen Kortex beider Hemisphären. Auch bei Kontrollen und MD-Patienten stellte sich ein solcher Unterschied dar. Allerdings war dieser nur gering ausgeprägt und betraf lediglich Kanal 20 über der linken Hemisphäre bei den Kontrollen ($p < 0,05$) und die Kanäle 3 und 22 links sowie Kanal 1 rechts bei MD-Patienten ($p < 0,05$).

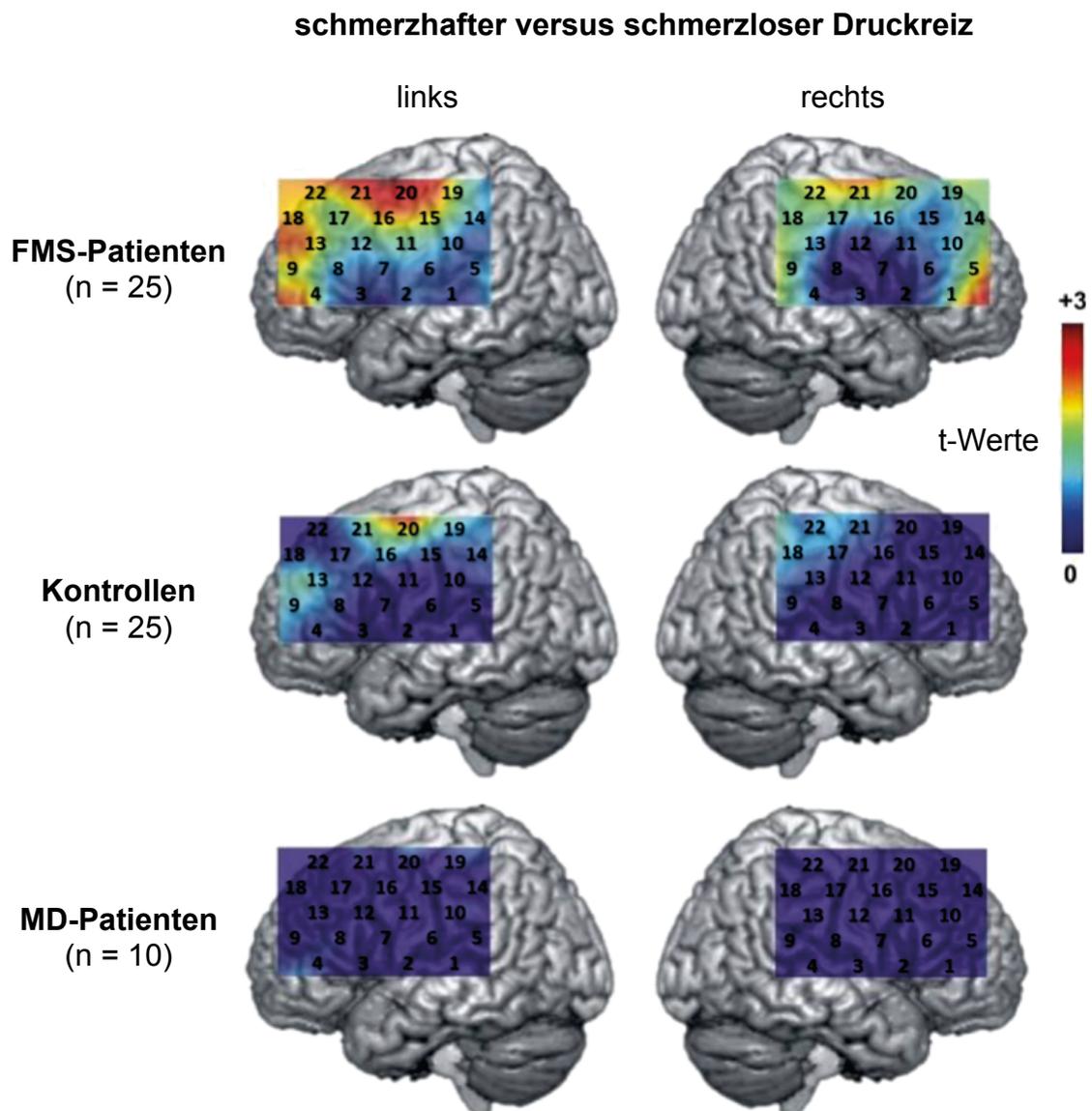


Abbildung 3.17 – Mittels funktioneller Nah-Infrarot-Spektroskopie (fNIRS) gemessene kortikale Aktivierungsunterschiede zwischen schmerzhaftem und schmerzlosem Druckreiz.

Die farbigen Flächen zeigen die fNIRS-Ergebnisse beider Hemisphären für alle drei Probandengruppen. Gelbe und rote Farbtöne deuten auf eine höhere Aktivierung hin, während blaue Farbtöne eine geringe Aktivierung anzeigen. Erläuterung: FMS = Fibromyalgie-Syndrom, MD = monopolare Depression.

Im Weiteren wurden die Aktivierungsunterschiede (Differenz aus Aktivierung während eines Schmerzreizes und eines nicht schmerzhaften Reizes) zwischen den Gruppen verglichen. Der direkte Vergleich von FMS-Patienten und Kontrollen zeigte, dass FMS-Patienten eine stärkere Aktivierung in den Kanälen

5, 14 und 19 über dem rechten präfrontalen Kortex hatten ($p < 0,05$; siehe Abbildung 3.18).

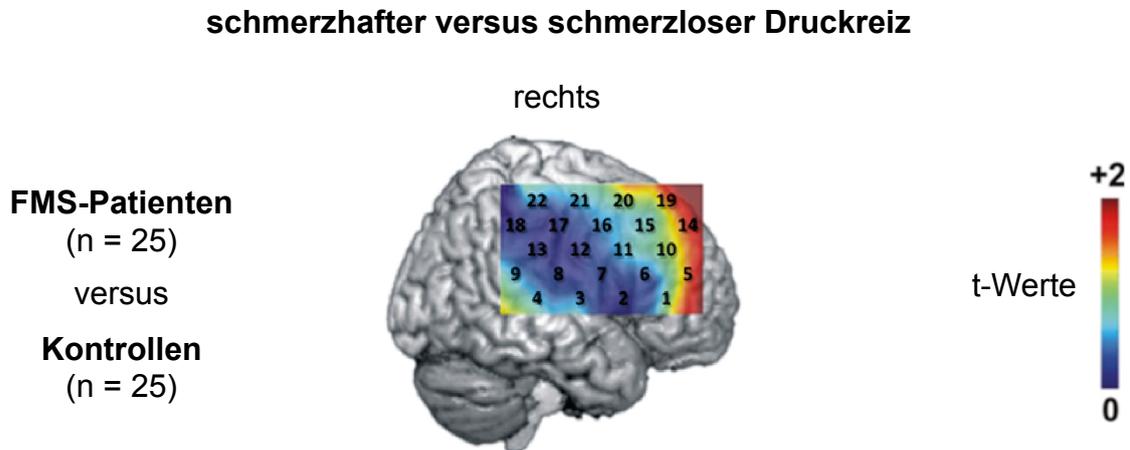


Abbildung 3.18 – Mittels funktioneller Nah-Infrarot-Spektroskopie (fNIRS) gemessene kortikale Aktivierungsunterschiede zwischen schmerzhaftem und schmerzlosem Druckreiz bei FMS-Patienten im Vergleich zu Kontrollen.

Die farbige Fläche zeigt den direkten Vergleich der fNIRS-Ergebnisse von FMS-Patienten und Kontrollen für die rechte Hemisphäre. Gelbe und rote Farbtöne deuten auf eine höhere Aktivierung hin, während blaue Farbtöne eine geringe Aktivierung anzeigen. Erläuterung: FMS = Fibromyalgie-Syndrom.

Im Vergleich zu MD-Patienten wurde für FMS-Patienten höhere bilaterale Aktivierungen in acht Kanälen über der linken und drei Kanälen über der rechten Hemisphäre nachgewiesen ($p < 0,05$). Diese Kanäle decken weite Teile des frontalen Kortex ab, was in Abbildung 3.19 a veranschaulicht ist. Zwischen MD-Patienten und Kontrollen gab es keinen Unterschied. Zusätzlich wurden zehn Kontrollen statt mit einem schmerzhaften Reiz mit der Druckstärke stimuliert, die über der Schmerzschwelle von FMS-Patienten, aber noch unter der Schmerzschwelle von Kontrollen lag und für diese somit schmerzfrei war. Trotz gleicher Stimulationsstärke zeigten FMS-Patienten eine stärkere kortikale Aktivierung, insbesondere in den Kanälen 13, 14, 18, 21 und 22 über dem linken dorsolateralen präfrontalen Kortex ($p < 0,05$; Abbildung 3.19 b).

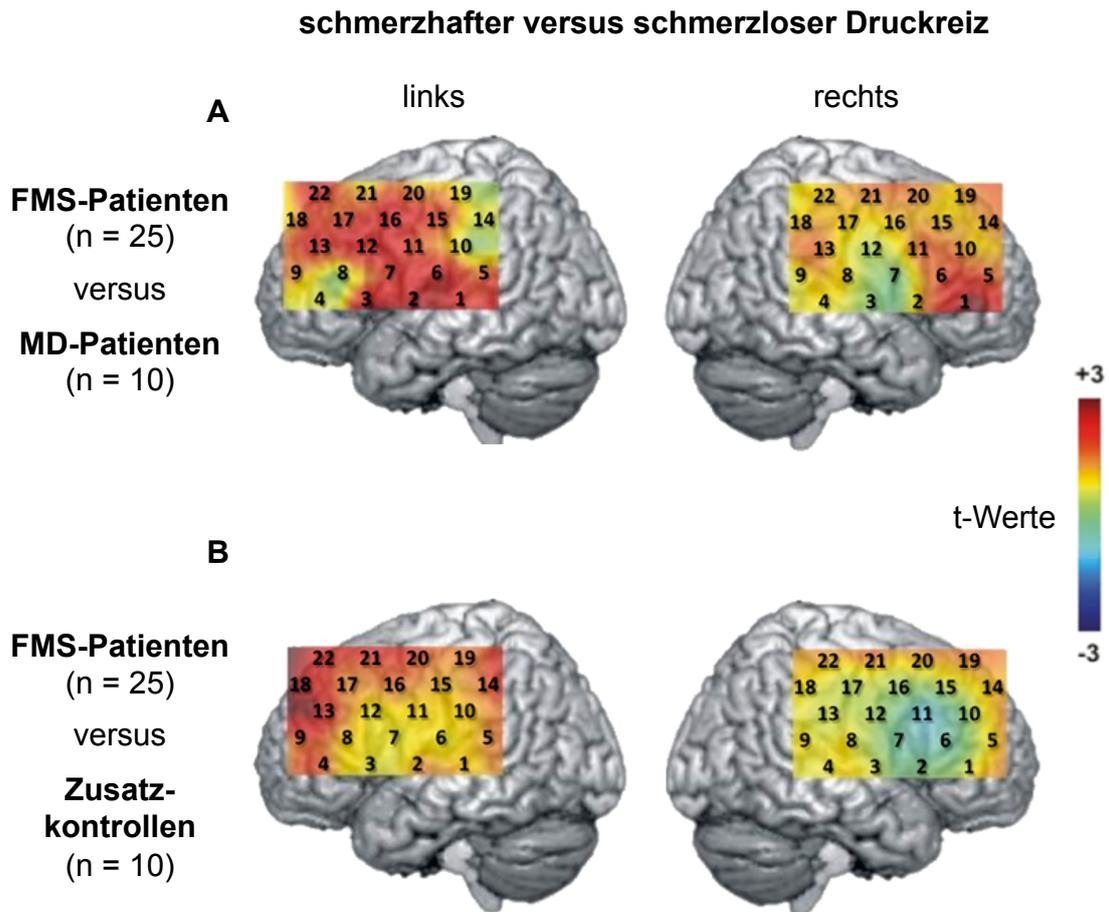


Abbildung 3.19 – Mittels funktioneller Nah-Infrarot-Spektroskopie (fNIRS) gemessene kortikale Aktivierungsunterschiede zwischen schmerzhaftem und schmerzlosem Druckreiz bei FMS-Patienten im Vergleich zu a) depressiven Patienten und b) Zusatzkontrollen.

Die farbigen Flächen zeigen den direkten Vergleich der fNIRS-Ergebnisse zwischen den Probandengruppen für jeweils beide Hemisphären. Gelbe und rote Farbtöne deuten auf eine höhere Aktivierung hin, während blaue Farbtöne eine geringe Aktivierung anzeigen. Erläuterung: FMS = Fibromyalgie-Syndrom, MD = monopolare Depression.

Es fand sich keine Korrelation zwischen den individuellen Schmerzschwellen und der mittels fNIRS gemessenen kortikalen Aktivierung.

3.4.2 Anwendung visuell-emotionaler Schmerzreize

Die kortikale Verarbeitung visueller Reize in Form von neutralen, negativen und Schmerz-assoziierten Bildern wurde durch fNIRS gemessen. Es wurde die Aktivierung bei Schmerz-assoziierten und neutralen Bildern verglichen (Abbildung 3.20). Die Schmerz-assoziierten Bilder riefen bei FMS-Patienten im

Bereich des frontalen Kortex tendenziell einen stärkeren Oxyhämoglobin-Anstieg hervor als die neutralen Bilder. Ein Unterschied wurde allerdings nur in den Kanälen 15 und 18 der linken Hemisphäre ($p < 0,05$) nachgewiesen. Diese Tendenz konnte mit geringerer Ausprägung auch bei Kontrollen und MD-Patienten festgestellt werden. Ein Unterschied zeigte sich bei Kontrollen in Kanal 19 rechts und bei MD-Patienten in Kanal 13 links ($p < 0,05$).

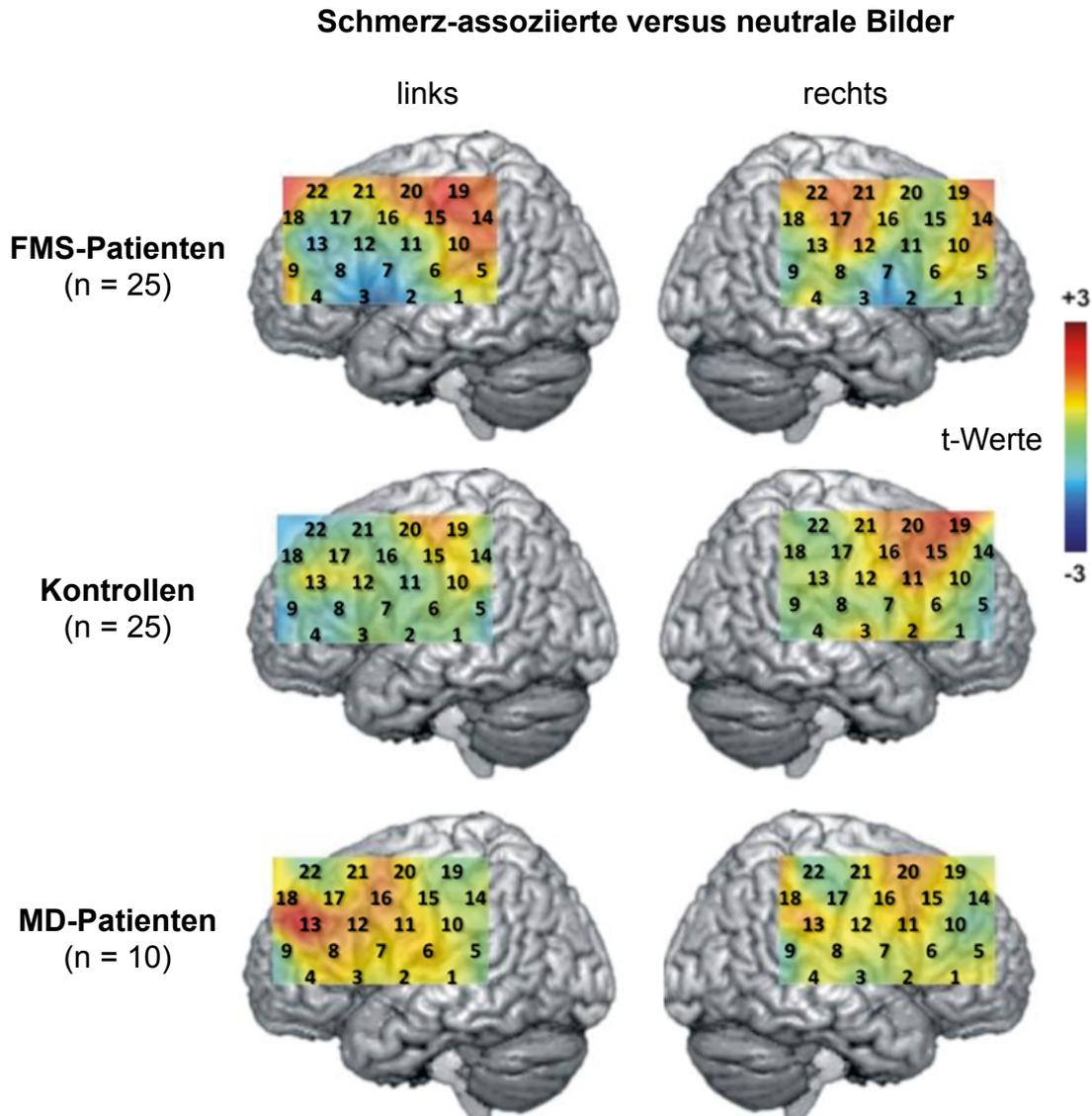


Abbildung 3.20 – Mittels funktioneller Nah-Infrarot-Spektroskopie (fNIRS) gemessene kortikale Aktivierungsunterschiede zwischen Schmerz-assoziierten und neutralen Bildern.

Die farbigen Flächen zeigen die fNIRS-Ergebnisse beider Hemisphären für alle drei Probandengruppen. Gelbe und rote Farbtöne deuten auf eine höhere Aktivierung hin, während grüne und blaue Farbtöne eine geringere Aktivierung anzeigen. Erläuterung: FMS = Fibromyalgie-Syndrom, MD = monopolare Depression.

Die oben dargestellten Differenzwerte (Schmerz-assoziierte Bilder versus neutrale Bilder) wurden zwischen den Gruppen verglichen (Abbildung 3.21). Dies ergab einen Unterschied zwischen FMS-Patienten und Kontrollen, wobei FMS-Patienten stärkere Aktivierungen in den linkseitigen Kanälen 9, 18 und 22 zeigten ($p < 0,05$). Demnach scheint es zwischen diesen beiden Gruppen eine unterschiedliche Verarbeitung der Schmerz-assoziierten Bilder in den präfrontalen Arealen zu geben. MD-Patienten zeigten keine Unterschiede zu den beiden anderen Gruppen.

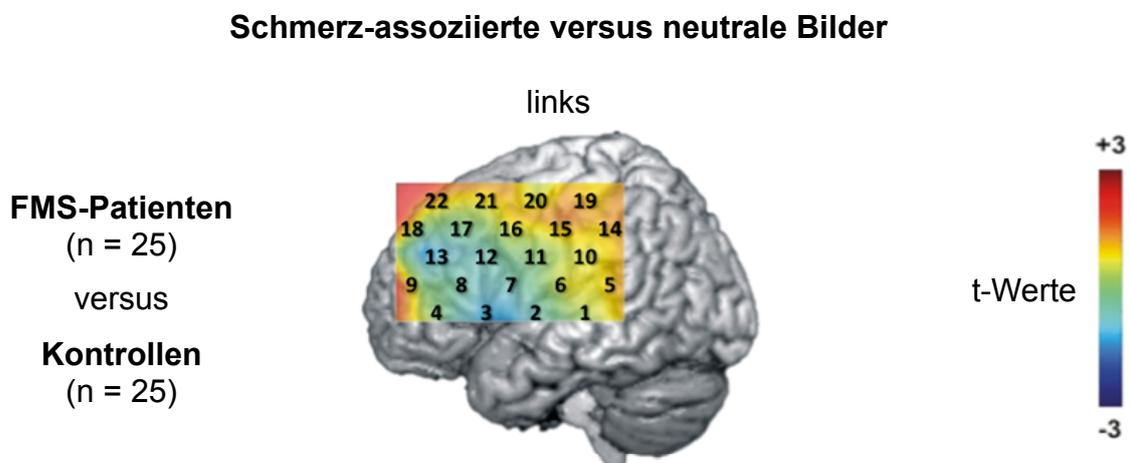


Abbildung 3.21 – Mittels funktioneller Nah-Infrarot-Spektroskopie (fNIRS) gemessene kortikale Aktivierungsunterschiede zwischen Schmerz-assoziierten und neutralen Bildern bei FMS-Patienten im Vergleich zu Kontrollen.

Die farbige Fläche zeigt den direkten Vergleich der fNIRS-Ergebnisse von FMS-Patienten und Kontrollen für die linke Hemisphäre. Gelbe und rote Farbtöne deuten auf eine höhere Aktivierung hin, während blaue Farbtöne eine geringe Aktivierung anzeigen. Erläuterung: FMS = Fibromyalgie-Syndrom.

Es wurde die Aktivierung bei der Präsentation negativer Bilder mit der Aktivierung bei der Präsentation neutraler Bilder verglichen (Abbildung 3.22). Dabei ergab sich nur bei Kontrollen ein kortikaler Aktivierungsunterschied. Sie zeigten während der Betrachtung negativer Bilder eine deutliche frontale Aktivierung rechtsseitig in den Kanälen 1, 12, 16 und 19 ($p < 0,05$). Diese ließ sich weder bei FMS-Patienten noch bei MD-Patienten feststellen.

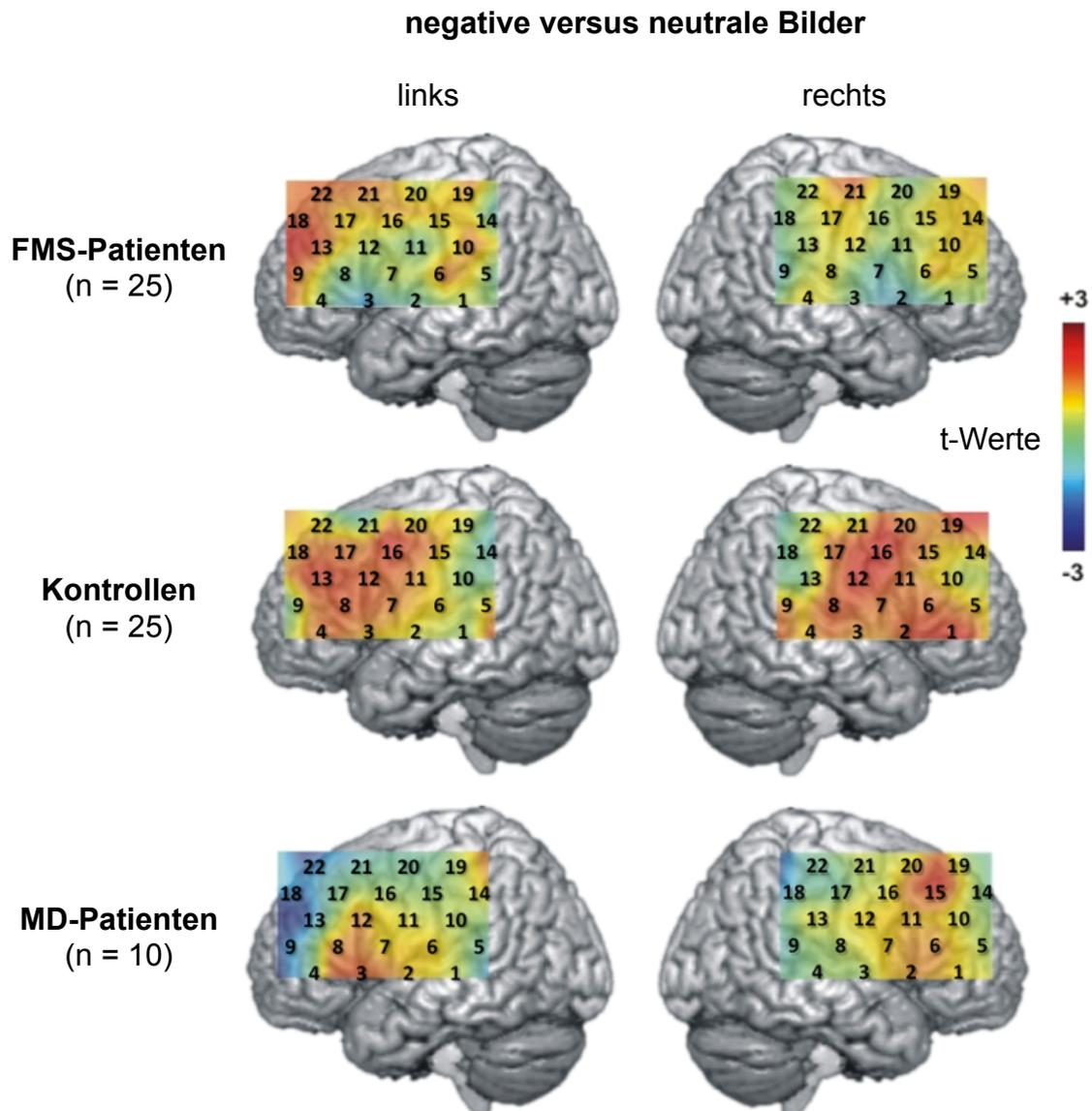


Abbildung 3.22 – Mittels funktioneller Nah-Infrarot-Spektroskopie (fNIRS) gemessene kortikale Aktivierungsunterschiede zwischen negativen und neutralen Bildern. Die farbigen Flächen zeigen die fNIRS-Ergebnisse beider Hemisphären für alle drei Probandengruppen. Gelbe und rote Farbtöne deuten auf eine höhere Aktivierung hin, während grüne und blaue Farbtöne eine geringere Aktivierung anzeigen. Erläuterung: FMS = Fibromyalgie-Syndrom, MD = monopolare Depression.

Die Differenzwerte (negative versus neutrale Bilder) wurden zwischen den Gruppen verglichen (Abbildung 3.23). Zwischen FMS-Patienten und Kontrollen konnten keine Unterschiede gefunden werden. Diese beiden Gruppen wiesen jedoch im Vergleich zu MD-Patienten jeweils größere Aktivierungsunterschiede im linken frontalen Kortex auf (jeweils $p < 0,05$).

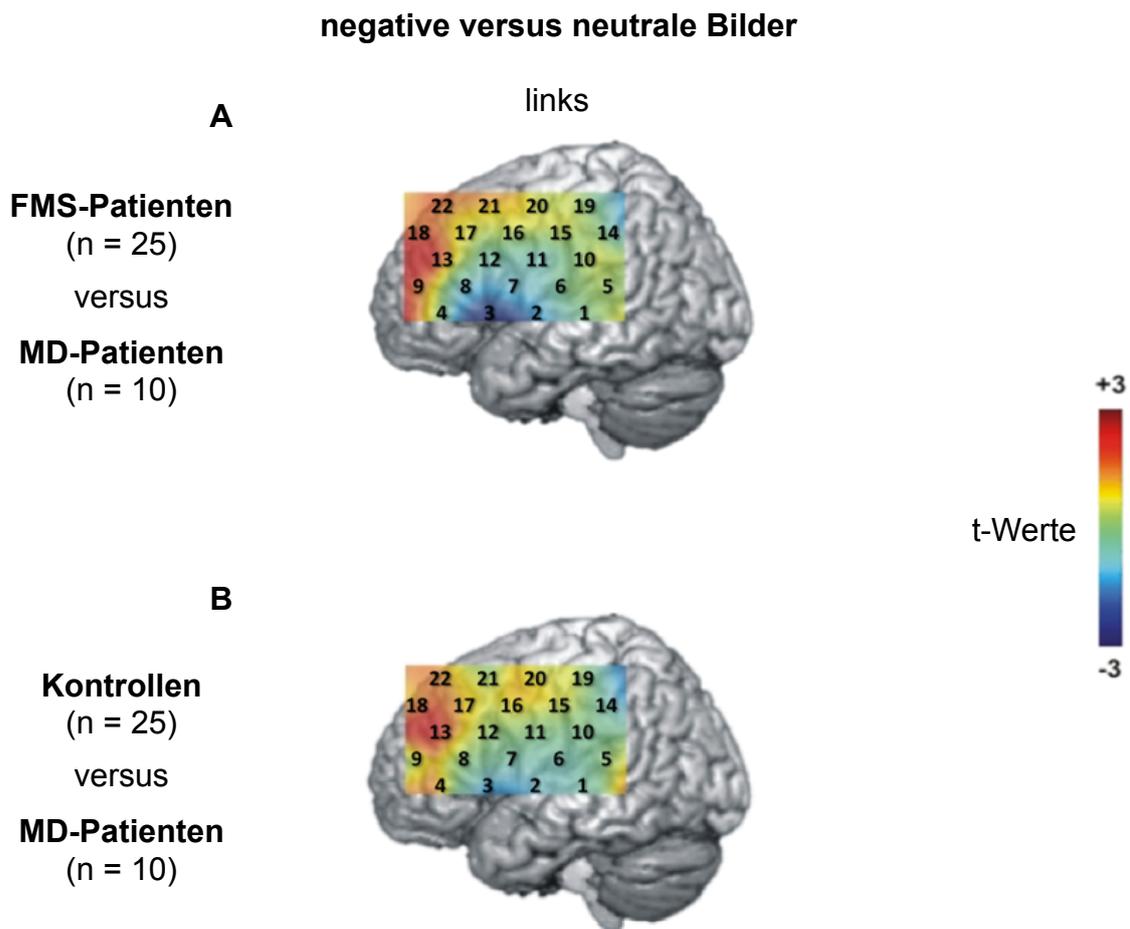


Abbildung 3.23 – Mittels funktioneller Nah-Infrarot-Spektroskopie (fNIRS) gemessene kortikale Aktivierungsunterschiede zwischen negativen und neutralen Bildern bei MD-Patienten im Vergleich zu a) FMS-Patienten und b) Kontrollen.

Die farbigen Flächen zeigen den direkten Vergleich der fNIRS-Ergebnisse zwischen den Probandengruppen für die jeweils linke Hemisphäre. Gelbe und rote Farbtöne deuten auf eine höhere Aktivierung hin, während blaue Farbtöne eine geringe Aktivierung anzeigen. Erläuterung: FMS = Fibromyalgie-Syndrom, MD = monopolare Depression.

3.4.3 Wortflüssigkeitstest

Leistungen

Die Leistungen im Wortflüssigkeitstest unterschieden sich zwischen den drei untersuchten Gruppen nicht voneinander (Abbildung 3.24). Bei der Bedingung „Buchstaben“ konnten FMS-Patienten im Median 18 (5 bis 35), MD-Patienten 20 (8 bis 33) und Kontrollen 21 (10 bis 33) Wörter nennen, die mit dem gleichen Buchstaben beginnen. Im Gegensatz dazu wurde die Bedingung „Kategorie“ mit Wörtern aus der gleichen Kategorie von allen Probanden besser bewältigt. Der

Median betrug hier bei FMS-Patienten 32 (24 bis 48), bei MD-Patienten 34 (14 bis 49) und bei Kontrollen 38 (21 bis 58) Wörter.

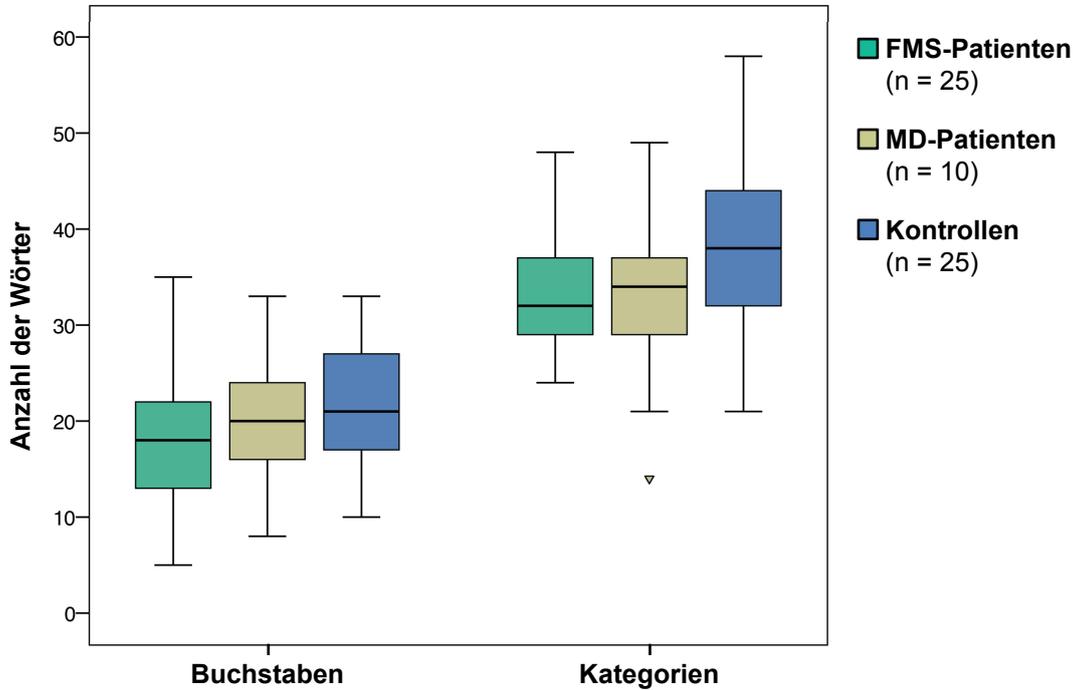


Abbildung 3.24 – Anzahl der genannten Wörter im Wortflüssigkeitstest

Die Boxplots stellen dar, wie viele Wörter die drei Probandengruppen jeweils mit gleichem Anfangsbuchstaben (= Buchstaben) bzw. aus der gleichen Kategorie (= Kategorien) aufzählen konnten. Erläuterung: FMS = Fibromyalgie-Syndrom, MD = monopolare Depression; ▼ = Ausreißerwert.

Die anamnestischen Angaben von Wortfindungsstörungen (siehe Tabelle I.I im Anhang) bei FMS-Patienten standen nicht in Zusammenhang mit den Leistungen im Wortflüssigkeitstest: Die Punkt-biserielle Korrelation war zwischen Wortfindungsstörungen (ja/nein) und der Wortanzahl bei der Bedingung „Buchstaben“ mit $p = 0,396$ bzw. bei der Bedingung „Kategorien“ mit $p = 0,4$ nicht unterschiedlich.

Kortikale Aktivierung

Es wurde die mittels fNIRS gemessene Aktivierung während der Buchstaben-Bedingung mit der Aktivierung während der Kontroll-Bedingung (Wochentage) verglichen (Abbildung 3.25). FMS-Patienten und Kontrollen zeigten bei der Buchstaben-Bedingung im Vergleich zur Kontrollaufgabe einen deutlich stärkeren Anstieg von oxygeniertem Hämoglobin in fast allen Kanälen ($p < 0,05$). Im Gegensatz dazu fiel der Aktivierungsanstieg zwischen diesen beiden Bedingungen bei MD-Patienten wesentlich geringer aus: Eine stärkere Aktivierung konnte nur in den Kanälen 4, 8 und 13 der linken Seite und in den Kanälen 5, 10, 11 und 15 der rechten Seite festgestellt werden ($p < 0,05$).

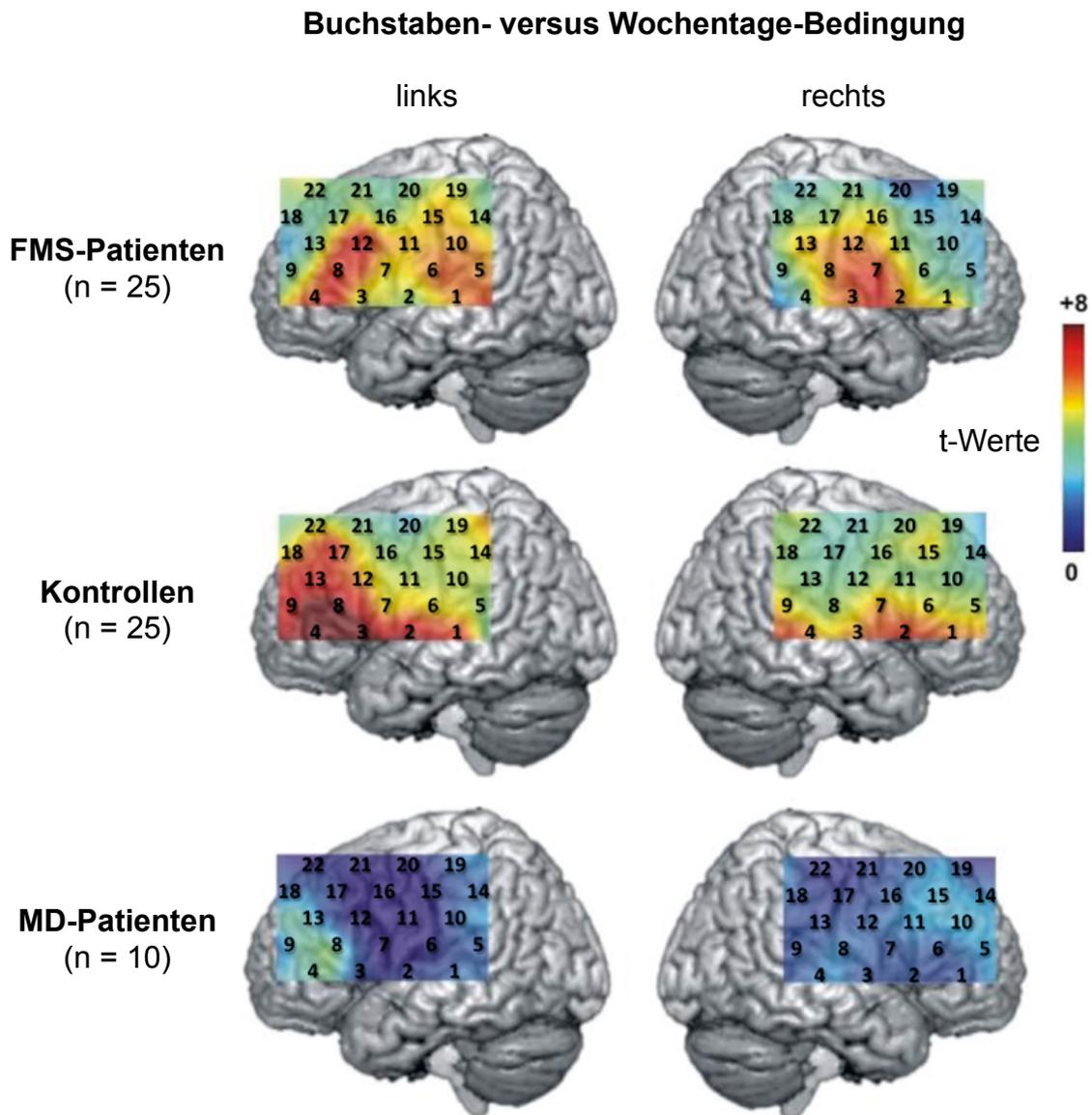


Abbildung 3.25 – Mittels funktioneller Nah-Infrarot-Spektroskopie (fNIRS) gemessene kortikale Aktivierungsunterschiede zwischen der Bedingung „Buchstaben“ und „Wochentage“.

Die farbigen Flächen zeigen die fNIRS-Ergebnisse beider Hemisphären für alle drei Probandengruppen. Gelbe und rote Farbtöne deuten auf eine höhere Aktivierung hin, während grüne und blaue Farbtöne eine geringere Aktivierung anzeigen. Erläuterung: FMS = Fibromyalgie-Syndrom, MD = monopolare Depression.

Die Differenzwerte (Buchstaben- versus Wochentage-Bedingung) wurden zwischen den Gruppen verglichen (Abbildung 3.26). Die ausgeprägte bilaterale Aktivierung bei Durchführung der Buchstabenbedingung im Vergleich zur Kontrollaufgabe unterschied sich zwischen FMS-Patienten und Kontrollen nicht

voneinander. Allerdings ergaben sich aufgrund der wesentlich schwächeren Oxyhämoglobin-Anstiege der MD-Patienten im direkten Vergleich zu FMS-Patienten Unterschiede in neun Kanälen jeweils über der linken und der rechten Hemisphäre ($p < 0,05$; Abbildung 3.26 a). Auch im Vergleich zu Kontrollen zeigte sich die kortikale Aktivierung der MD-Patienten in 16 Kanälen linksseitig und 8 Kanälen rechtsseitig wesentlich geringer ausgeprägt ($p < 0,05$; Abbildung 3.26 b).

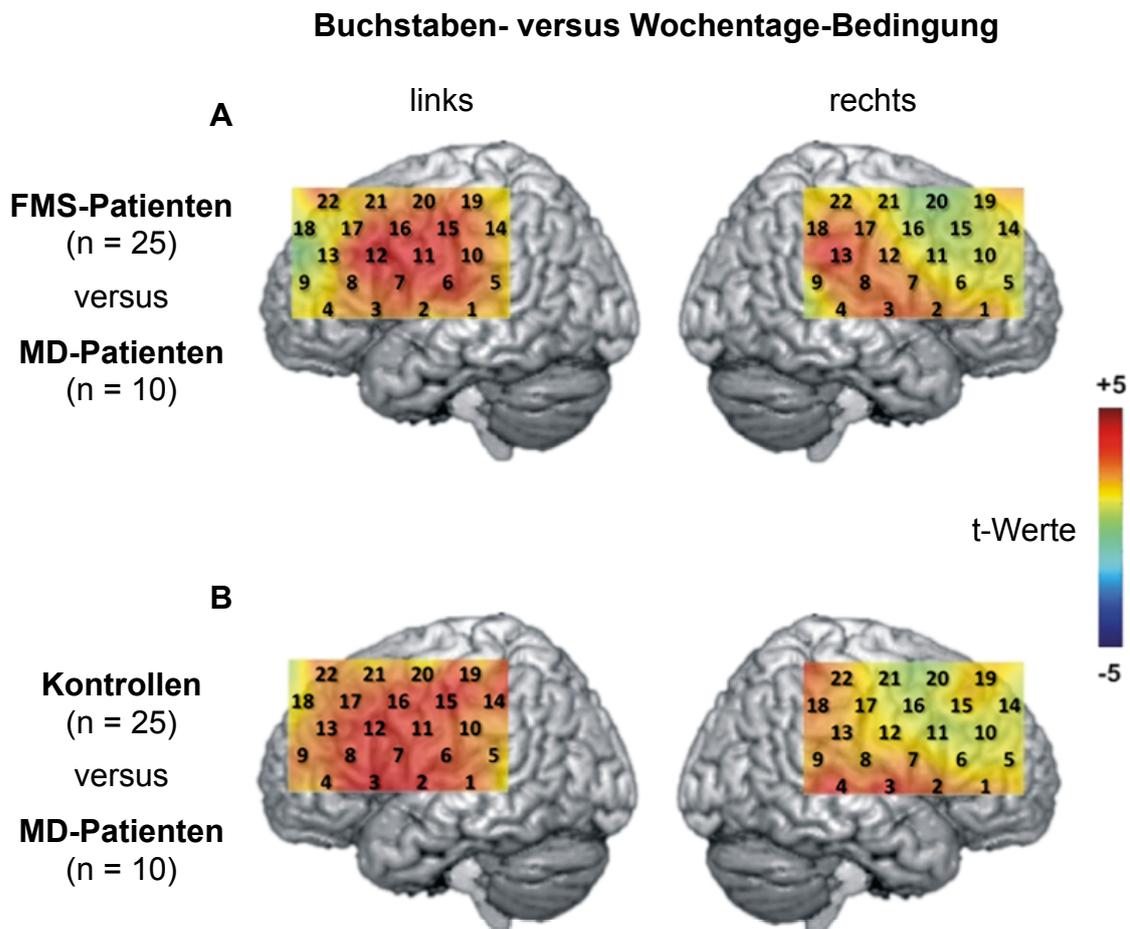


Abbildung 3.26 – Mittels funktioneller Nah-Infrarot-Spektroskopie (fNIRS) gemessene kortikale Aktivierungsunterschiede zwischen der Bedingung „Buchstaben“ und „Wochentage“ bei MD-Patienten im Vergleich zu a) FMS-Patienten und b) Kontrollen. Die farbigen Flächen zeigen den direkten Vergleich der fNIRS-Ergebnisse zwischen den Probandengruppen für jeweils beide Hemisphären. Gelbe und rote Farbtöne deuten auf eine höhere Aktivierung hin, während blaue Farbtöne eine geringe Aktivierung anzeigen. Erläuterung: FMS = Fibromyalgie-Syndrom, MD = monopolare Depression.

Es wurde die Aktivierung während der Kategorien-Bedingung mit der Aktivierung während der Kontroll-Bedingung verglichen (Abbildung 3.27). Dies ergab wie bei der Buchstaben-Bedingung einen deutlichen bilateralen Anstieg bei FMS-Patienten und Kontrollen während der Kategorien-Bedingung ($p < 0,05$). Die MD-Patienten hingegen zeigten abermals eine nur sehr schwache Aktivierung in Kanal 3 auf der linken Seite des Probe-Sets ($p < 0,05$).

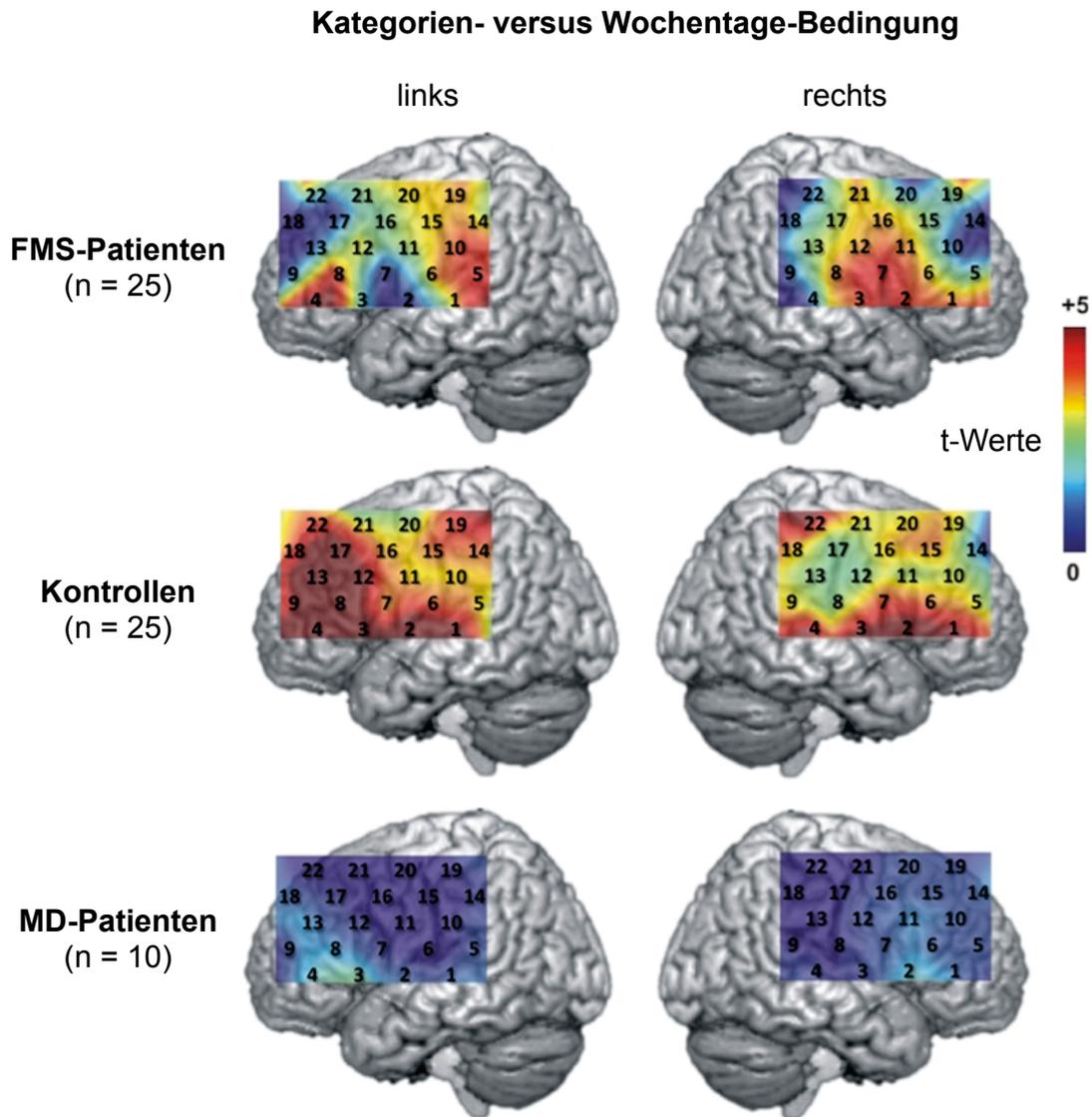


Abbildung 3.27 – Mittels funktioneller Nah-Infrarot-Spektroskopie (fNIRS) gemessene kortikale Aktivierungsunterschiede zwischen der Bedingung „Kategorien“ und „Wochentage“.

Die farbigen Flächen zeigen die fNIRS-Ergebnisse beider Hemisphären für alle drei Probandengruppen. Gelbe und rote Farbtöne deuten auf eine höhere Aktivierung hin, während grüne und blaue Farbtöne eine geringere Aktivierung anzeigen. Erläuterung: FMS = Fibromyalgie-Syndrom, MD = monopolare Depression.

Die Differenzwerte (Kategorien- versus Wochentage-Bedingung) wurden zwischen den Gruppen verglichen (Abbildung 3.28). Der direkte Vergleich von FMS-Patienten und Kontrollen zeigte, dass sich diese nur in zwei Kanälen auf jeder Seite unterschieden ($p < 0,05$). MD-Patienten hatten im Vergleich zu FMS-Patienten v.a. linksseitig in den Kanälen 6, 10, 15 und 22 geringere Oxyhämoglobin-Anstiege ($p < 0,05$; Abbildung 3.28 a). Auch im Vergleich zur Kontrollgruppe wurde die schwache kortikale Aktivierung der MD-Patienten während des Aufzählens von Wörtern der gleichen Kategorie deutlich: ein Unterschied wurde in neun Kanälen der linken Hemisphäre und vier Kanälen der rechten Hemisphäre nachgewiesen ($p < 0,05$; Abbildung 3.28 b).

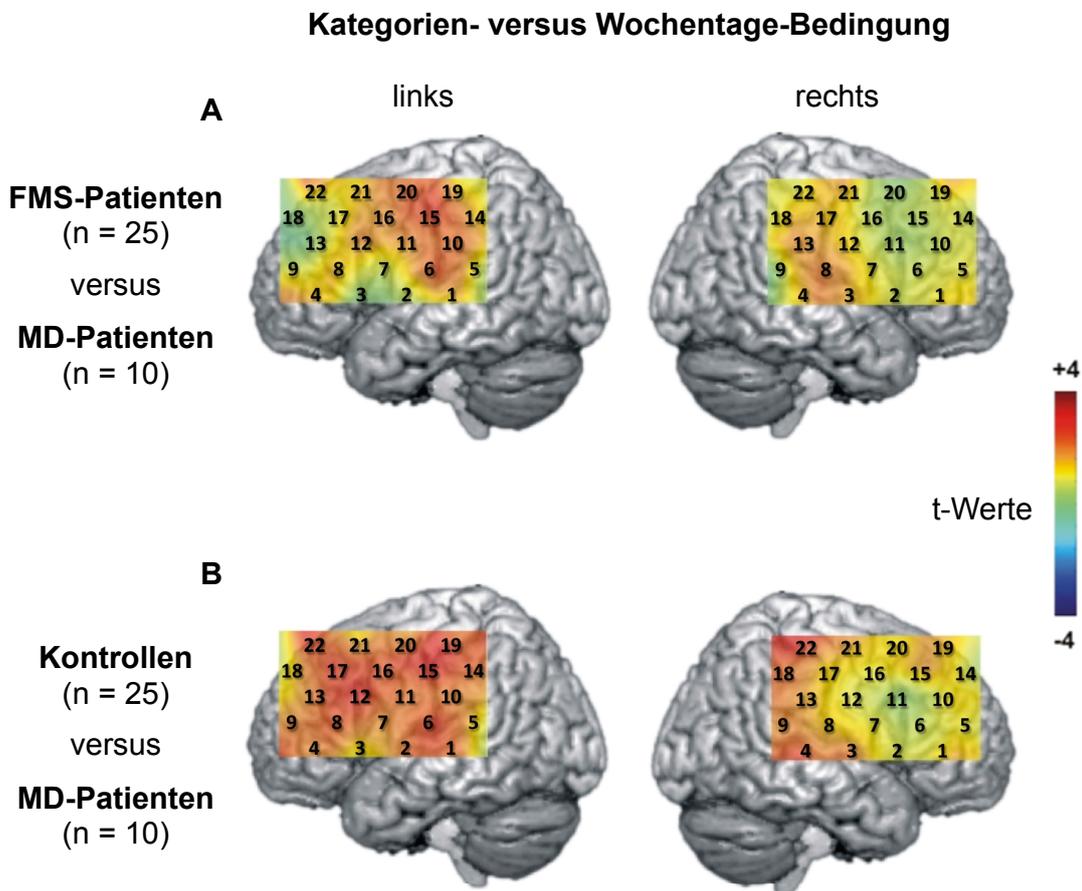


Abbildung 3.28 – Mittels funktioneller Nah-Infrarot-Spektroskopie (fNIRS) gemessene kortikale Aktivierungsunterschiede zwischen der Bedingung „Kategorien“ und „Wochentage“ bei depressiven Patienten im Vergleich zu a) FMS-Patienten und b) Kontrollen.

Die farbigen Flächen zeigen den direkten Vergleich der fNIRS-Ergebnisse zwischen den Probandengruppen für jeweils beide Hemisphären. Gelbe und rote Farbtöne deuten auf eine höhere Aktivierung hin, während blaue Farbtöne eine geringe Aktivierung anzeigen. Erläuterung: FMS = Fibromyalgie-Syndrom, MD = monopolare Depression.

Es wurde nach Korrelationen zwischen der Leistung der Wortanzahl und der mittels fNIRS gemessenen kortikalen Aktivierung gesucht. Bei der Kategorien-Bedingung wurde für keine der drei untersuchten Probandengruppen eine Korrelation zwischen der Wortanzahl und der Aktivierung gefunden. Bei der Buchstaben-Bedingung hingegen wurde für FMS-Patienten ein negativer Zusammenhang zwischen Wortanzahl und kortikaler Aktivierung festgestellt: FMS-Patienten, die mehr Wörter nennen konnten, hatten gleichzeitig eine geringere kortikale Aktivierung (siehe Abbildung 3.29 a). Diese Korrelationen waren in den Kanälen 10, 14, 15, 20 und 21 über der linken und in den Kanälen 11, 13, 17, 18, 19 und 21 über der rechten Hemisphäre signifikant ($r < -0,04$; $p < 0,05$). Im Gegensatz dazu zeigten MD-Patienten eine positive Korrelation zwischen der Anzahl der Wörter, die mit dem gleichen Buchstaben beginnen, und den zerebralen Oxygenierungsveränderungen: MD-Patienten, die mehr Wörter nennen konnten, hatten eine höhere kortikale Aktivierung in den temporo-frontalen Anteilen (siehe Abbildung 3.29 b). Dies wurde insbesondere in den Kanälen 1, 8 und 10 über der linken und in den Kanälen 1, 2, 7, und 11 über der rechten Hemisphäre gemessen ($r > 0,65$; $p < 0,05$). Bei Kontrollen wurde kein derartiger Zusammenhang gefunden.

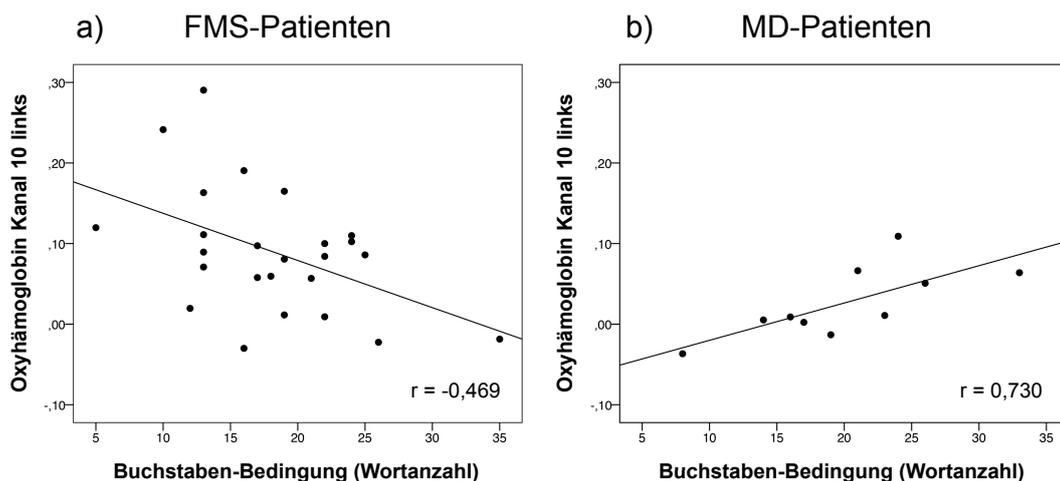


Abbildung 3.29 – Korrelation zwischen der Wortanzahl im Wortflüssigkeitstest und der kortikalen Aktivierung

Gezeigt sind die Korrelationen zwischen der Anzahl der Wörter in der Buchstaben-Bedingung des Wortflüssigkeitstests und der damit verbundenen kortikalen Aktivierung in Kanal 10 über der linken Hemisphäre für Patienten mit a) FMS und b) MD ($p < 0,05$). Erläuterung: FMS = Fibromyalgie-Syndrom, MD = monopolare Depression.

3.5 Ergänzende Tests

3.5.1 Bilderbewertung

Jedes der 30 neutralen, negativen und Schmerz-assoziierten Bilder zur Testung visuell-emotionaler Reize wurde anhand zweier NRS bewertet. Auf die Frage „Wie (un)angenehm?“ wurde jedem Bild ein Wert auf einer Skala von -50 (= sehr unangenehm) bis 50 (= sehr angenehm) zugeordnet. Die neutralen Bilder wurden dabei von allen Gruppen ähnlich angenehm empfunden: Der Median betrug bei FMS-Patienten 31 (-50 bis 50), bei MD-Patienten 38 (-50 bis 50) und bei Kontrollen 32 (-49 bis 50). Dagegen ergaben sich bei der Bewertung der negativen Bilder Unterschiede zwischen den Gruppen. FMS-Patienten hatten einen Median von -32 (-50 bis 46), MD-Patienten einen Median von -39 (-50 bis 50) und Kontrollen einen Median von -37 (-50 bis 50). Damit wurden die negativen Bilder von MD-Patienten und Kontrollen unangenehmer bewertet als von FMS-Patienten (jeweils $p < 0,05$). Die Schmerz-assoziierten Bilder wurden von FMS-Patienten mit einem Median von -33 (-50 bis 48), von MD-Patienten mit einem Median von -44 (-50 bis 26) und Kontrollen mit einem Median von -40,5 (-50 bis 36) bewertet. Damit unterschieden sich auch hier FMS-Patienten von MD-Patienten ($p < 0,001$) und Kontrollen ($p < 0,01$). Die Schmerz-assoziierten Bilder wurden also ebenso wie die negativen Bilder von FMS-Patienten nicht so unangenehm wahrgenommen wie von den beiden anderen Probandengruppen. Die Daten sind in Abbildung 3.30 graphisch zusammengefasst.

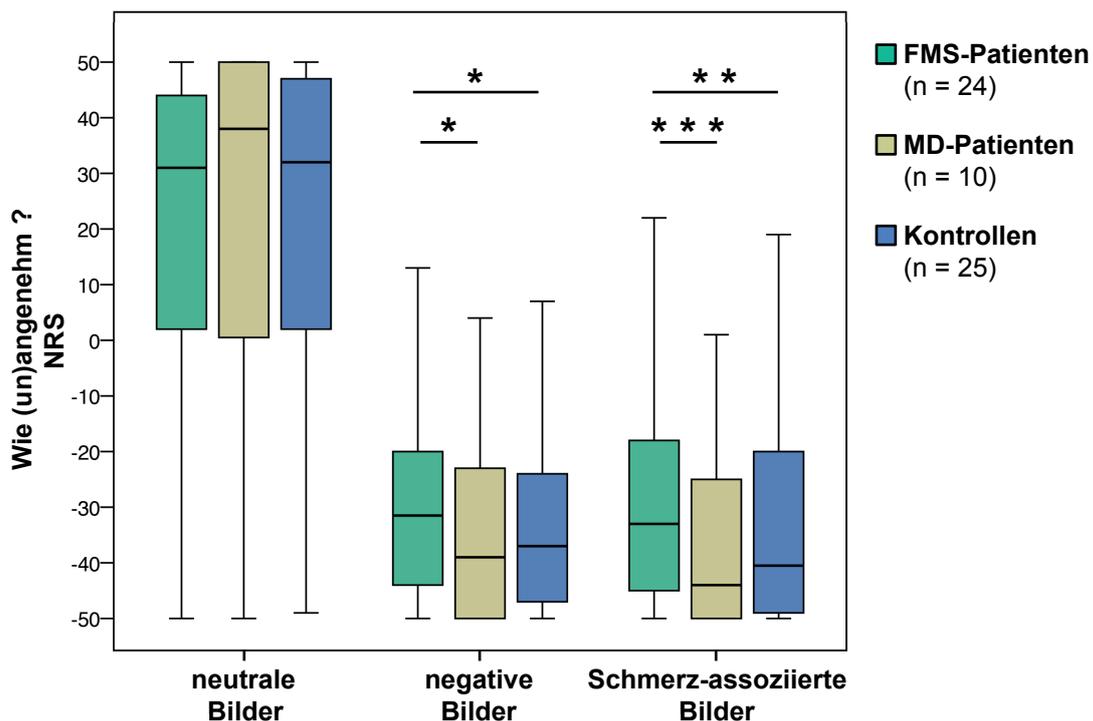


Abbildung 3.30 – Bilderbewertung „Wie (un)angenehm?“
 Die Boxplots stellen dar, wie (un)angenehm die neutralen, negativen und Schmerz-assoziierten Bilder von den Probandengruppen bewertet wurden. Erläuterung: -50 = sehr unangenehm, 50 = sehr angenehm; FMS = Fibromyalgie-Syndrom, MD = monopolare Depression, NRS = numerische Rating-Skala; * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$.

Beim Vergleich der einzelnen Bilderbewertungen „Wie (un)angenehm?“ zeigten sich unterschiedliche Wahrnehmungen der beiden in Abbildung 3.31 dargestellten Bilder. Das Bild A, das als neutrale Situation einen asiatischen Markt darstellt, wurde von FMS-Patienten mit einem Median von 18 (-30 bis 50) zwar als angenehm wahrgenommen, jedoch nicht so angenehm wie von Kontrollen ($p < 0,01$) mit einem Median von 37 (1 bis 50). Außerdem wurde das Bild B mit einem blutenden Boxer von allen drei Gruppen als unangenehm empfunden, jedoch wurde es von MD-Patienten mit einem Median von -50 (-50 bis -47) unangenehmer bewertet als von FMS-Patienten ($p < 0,01$) mit einem Median von -44 (-50 bis 2).



Abbildung 3.31 – Darstellung der Bilder, die unterschiedlich (un)angenehm von den Probandengruppen bewertet wurden. Bild A gehört zu den neutralen Bildern. Bild B gehört zu den Schmerz-assoziierten Bildern.

Auf einer zweiten NRS von 0 (= kein Schmerz) bis 100 (= stärkster vorstellbarer Schmerz) wurde die Frage „Wie schmerzhaft?“ für jedes Bild beantwortet.

Wie in Abbildung 3.32 graphisch dargestellt, lagen die Mediane bei der Bewertung der neutralen Bilder eng zusammen mit 3 (0 bis 100) bei FMS-Patienten, 0 (0 bis 86) bei MD-Patienten und 1 (0 bis 72) bei Kontrollen. Die Verteilung der Daten unterschied sich jedoch zwischen FMS- und MD-Patienten ($p < 0,001$), FMS-Patienten und Kontrollen ($p < 0,001$) sowie zwischen MD-Patienten und Kontrollen ($p < 0,01$). Bei der Bewertung der Bilder mit negativem Reiz zeigten sich keine Gruppenunterschiede: Der Median von FMS-Patienten lag bei 53 (0 bis 100), von MD-Patienten bei 61 (0 bis 100) und von Kontrollen bei 63 (0 bis 100). Bei der Bewertung der Schmerz-assoziierten Bilder hatten FMS-Patienten einen Median von 76 (0 bis 100), MD-Patienten einen Median von 87 (0 bis 100) und Kontrollen einen Median von 79 (0 bis 100). FMS-Patienten empfanden die Schmerz-assoziierten Bilder weniger schmerzhaft als MD-Patienten ($p < 0,01$).

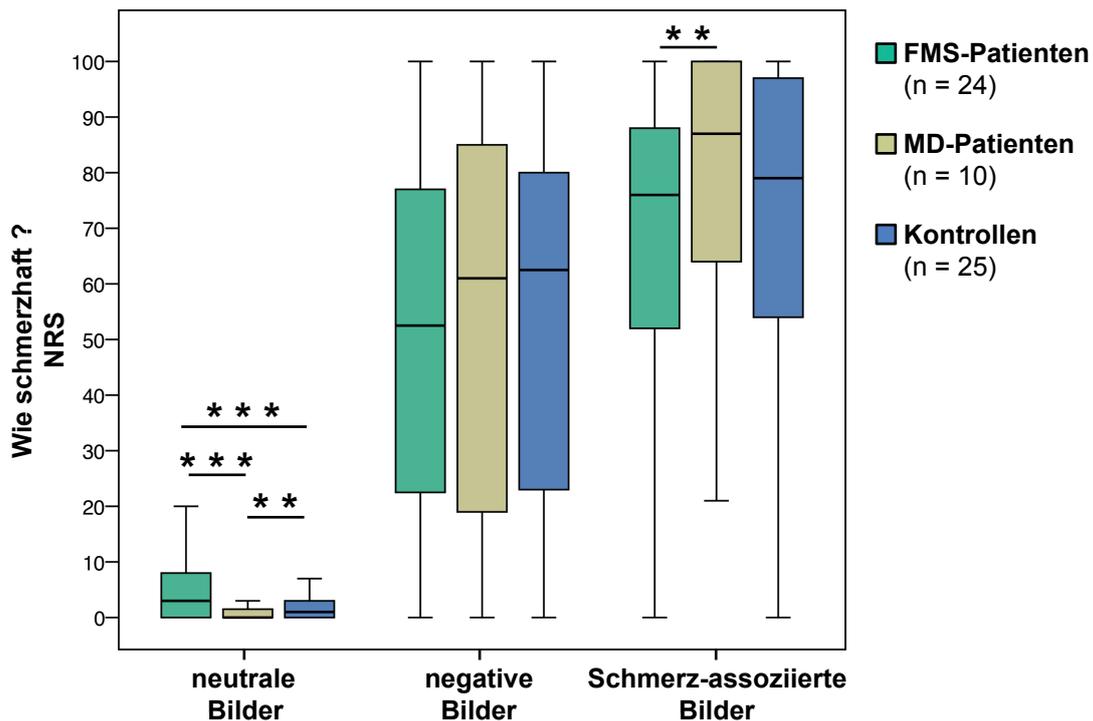


Abbildung 3.32 – Bilderbewertung „Wie schmerzhaft?“

Die Boxplots stellen dar, wie schmerzhaft die neutralen, negativen und Schmerz-assoziierten Bilder von den Probandengruppen bewertet wurden. Erläuterung: 0 = kein Schmerz, 100 = stärkster vorstellbarer Schmerz; FMS = Fibromyalgie-Syndrom, MD = monopolare Depression, NRS = numerische Ratingskala; ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$.

Die Analyse der einzelnen Bilderbewertungen „Wie schmerzhaft?“ ergab Gruppenunterschiede aufgrund der hohen Werte von FMS-Patienten bei den sechs neutralen Bildern, die in Abbildung 3.33 dargestellt sind. Bei Bild A unterschied sich die Verteilung der Werte der MD-Patienten mit dem Median 0 (0 bis 5) von derjenigen der FMS-Patienten ($p < 0,05$) mit dem Median 2 (0 bis 21) und der Kontrollen ($p < 0,05$) mit dem Median 2 (0 bis 7). Die in Bild B gezeigte Situation rief bei FMS-Patienten mit dem Median 5 (0 bis 46) schmerzhaftere Empfindungen hervor als bei Kontrollen ($p < 0,05$) mit dem Median 2 (0 bis 17). Bei Bild C zeigten FMS-Patienten mit 3 (0 bis 79) einen höheren Median als MD-Patienten ($p < 0,05$) mit 0 (0 bis 17). Auch Bild D wurde von FMS-Patienten mit dem Median 5 (0 bis 56) schmerzhafter bewertet als von MD-Patienten ($p < 0,05$) mit einem Median von 0 (0 bis 9) und Kontrollen ($p < 0,05$) mit einem Median von 2 (0 bis 51). Die Darstellung eines Musikers auf Bild E brachte bei FMS-Patienten mit dem Median 3 (0 bis 77)

schmerzhaftere Assoziationen hervor als bei MD-Patienten ($p < 0,05$) mit dem Median 0 (0 bis 5). Auch Bild F erhielt von FMS-Patienten mit dem Median 2 (0 bis 61) höhere Werte als von MD-Patienten ($p < 0,05$) mit einem Median von 0 (0 bis 4) und Kontrollen ($p < 0,05$) mit einem Median von 0 (0 bis 50).



Abbildung 3.33 – Darstellung der Bilder, die unterschiedlich schmerzhaft von den Probandengruppen bewertet wurden. A – F gehören zu den neutralen Bildern.

Es wurde nach Korrelationen zwischen den Bilderbewertungen und den Ergebnissen des Saarbrücker Persönlichkeitsfragebogens (siehe Kapitel 3.3.6) gesucht. Es fand sich bei FMS-Patienten ein negativer linearer Zusammenhang zwischen den Angaben, wie (un)angenehm ein Bild empfunden wird und dem Empathie-Faktor „fantasy scale“ ($r = -0,433$ und $p < 0,05$). D.h. je ausgeprägter ihre Fähigkeit war, sich in fiktive Personen oder Situationen hineinzusetzen, desto unangenehmer wurde ein Bild beurteilt, und umgekehrt. Diese negative Korrelation wird in Abbildung 3.34 veranschaulicht.

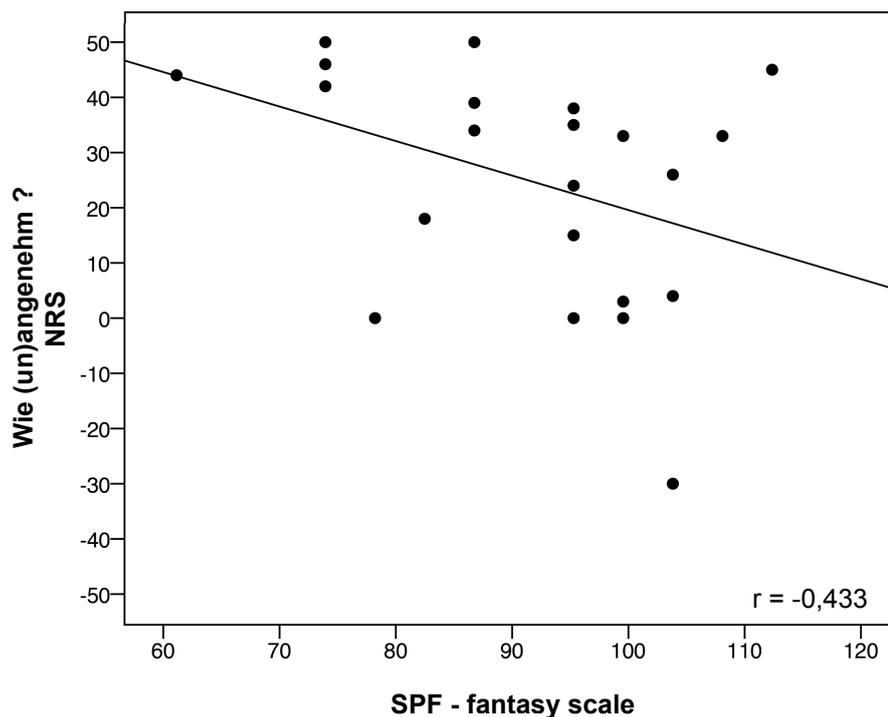


Abbildung 3.34 – Korrelation zwischen dem Saarbrücker Persönlichkeitsfragebogen (SPF) und der Bilderbewertung.

Bei FMS-Patienten korreliert die Ausprägung des SPF-Empathie-Faktors „fantasy scale“ negativ mit der Bewertung, wie (un)angenehm ein Bild empfunden wird ($p < 0,05$).
 Erläuterung: FMS = Fibromyalgie-Syndrom, MD = monopolare Depression, NRS = numerische Rating-Skala. y-Achse: -50 = sehr unangenehm, 50 = sehr angenehm.

3.5.2 Zahlenverbindungstest

In Abbildung 3.35 sind die durchschnittlich benötigten Zeiten pro Matrize veranschaulicht. Mit jeweils 91 Sekunden erreichten FMS-Patienten (58 bis 143 Sekunden) und Kontrollen (51 bis 154 Sekunden) exakt den gleichen Median. MD-Patienten benötigten mit einem Median von 96 Sekunden (70 bis 278 Sekunden) tendenziell etwas länger zur Lösung der Aufgabe, unterschieden sich aber nicht von den beiden anderen Gruppen.

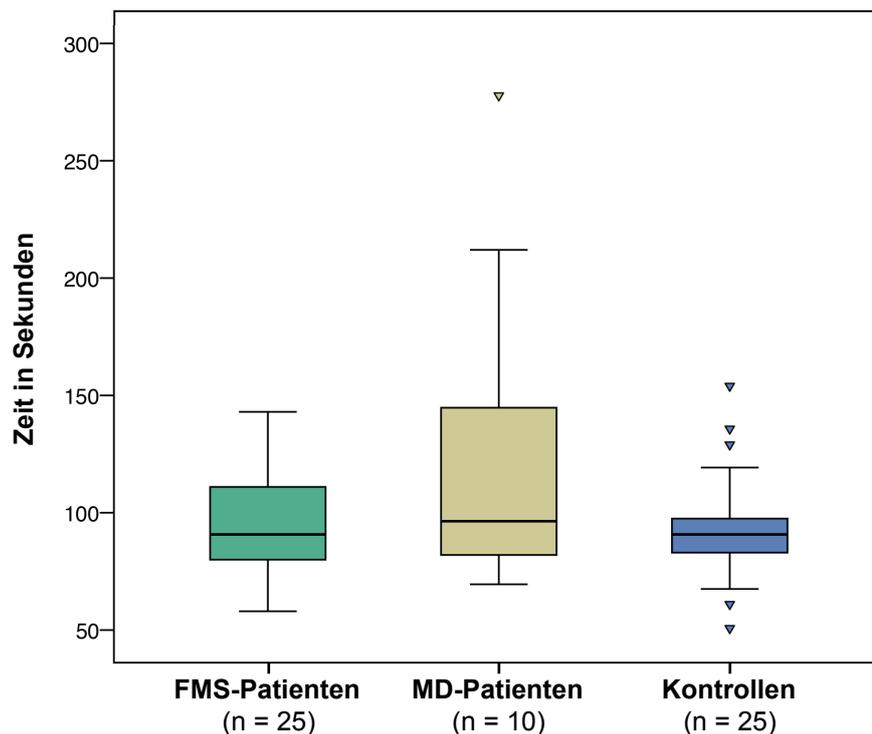


Abbildung 3.35 – Zahlenverbindungstest

Die Boxplots stellen für jede Probandengruppe die Zeit in Sekunden dar, die durchschnittlich pro Matrize benötigt wurde. Erläuterung: FMS = Fibromyalgie-Syndrom, MD = monopolare Depression, ▼ = Ausreißerwert.

Der Zahlenverbindungstest und der Wortflüssigkeitstest (siehe Kapitel 3.4.3) wurden als zwei sich ergänzende Mittel zur Testung kognitiver Funktionen eingesetzt.

Es zeigte sich, dass der Zahlenverbindungstest sowohl mit der Buchstaben-Bedingung ($r = -0,380$ und $p < 0,01$) als auch mit der Kategorien-Bedingung ($r = -0,496$ und $p < 0,001$) negativ korrelierte. Wie an den beiden Graphen in Abbildung 3.36 abzulesen ist, konnten also die Probanden, die den Zahlenverbindungstest nur langsam lösten, auch eher wenige Wörter im Wortflüssigkeitstest nennen und umgekehrt.

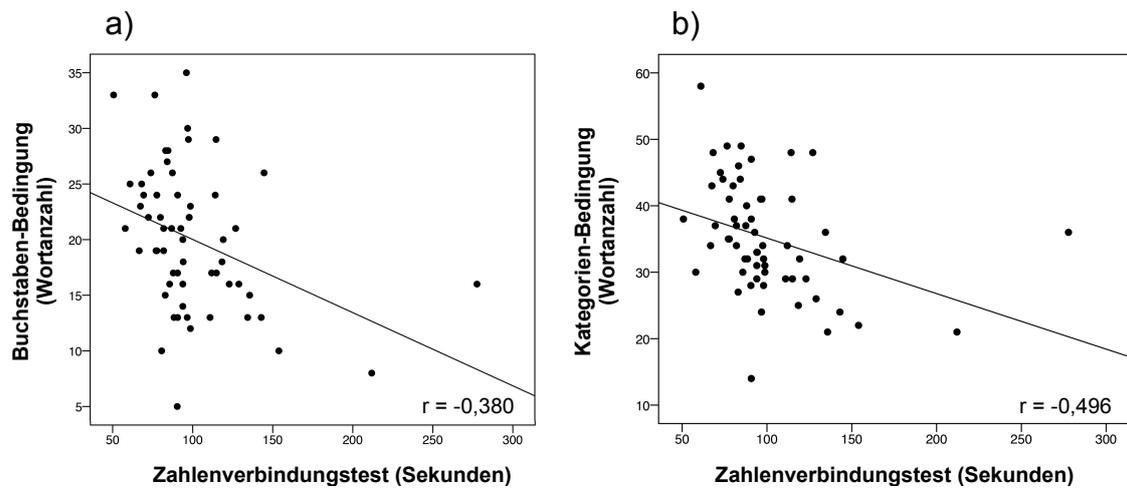


Abbildung 3.36 – Korrelationen zwischen Zahlenverbindungstest (ZVT) und Wortflüssigkeitstest

Die im ZVT benötigten Zeit (Sekunden) korrelierte negativ mit der Wortanzahl a) in der Buchstaben-Bedingung bzw. b) in der Kategorien-Bedingung des Wortflüssigkeitstests.

4 Diskussion

Dies ist die erste Studie, in der FMS-Patienten mittels fNIRS untersucht wurden. Es konnte zum ersten Mal gezeigt werden, dass Änderungen der zerebralen Aktivierung von FMS-Patienten mit fNIRS messbar sind. Zur Einführung von fNIRS als neue Methode der funktionellen Bildgebung auf dem Forschungsgebiet der FMS-Pathophysiologie, wurde die zentrale Verarbeitung von mechanischen und visuellen Schmerzreizen sowie von kognitiven Aufgaben bei FMS-Patienten getestet. Zudem wurden die zentralen Aktivierungsmuster bei FMS und MD miteinander verglichen.

- I) Hypothese I konnte bestätigt werden: FMS-Patienten zeigten stärkere Aktivierungen Schmerz-assoziiertes Hirnareale während mechanischer Schmerzstimuli im Vergleich zu gesunden Kontrollen.

Während der Anwendung eines unilateralen schmerzhaften Muskeldruckreizes wurde mittels fNIRS eine deutliche bilaterale zerebrale Aktivierung bei FMS-Patienten gemessen. Diese wurde insbesondere über dem dorsolateralen präfrontalen Kortex sowie dem somatosensorischen Kortex deutlich. Bei den Kontrollpersonen zeigte sich diese bilaterale Aktivierung nicht. Der direkte Gruppenvergleich zwischen FMS-Patienten und Kontrollen ergab einen besonders starken Aktivierungsunterschied im rechten präfrontalen Kortex. Diese mittels fNIRS erfasste starke bilaterale Aktivierung auf einen unilateralen Schmerzreiz bei FMS-Patienten stimmt mit den Ergebnissen von Untersuchungen mit verschiedenen bildgebenden Verfahren überein. In einer fMRT-Studie untersuchten Cook und Kollegen FMS-Patienten und gesunde Kontrollen mit einem schmerzlosen Wärmereiz und einem schmerzhaften Hitzereiz. Sie stellten bei den Patienten eine bilateral vermehrte Aktivierung in schmerzverarbeitenden Gehirnarealen fest, während die Kontrollpersonen eher kontralateral zum Stimulus reagierten (Cook et al., 2004). In einer anderen fMRT-Studie zeigten FMS-Patienten im zeitlichen Verlauf eines durch eine Hautinzision ausgelösten akuten und andauernden Schmerzreizes eine im

Vergleich zu Kontrollen v.a. im frontalen und zingulären Kortex vermehrte Aktivierung (Burgmer et al., 2009b). In einer PET-Studie mit schmerzhaftem Druck auf einen Tender-Point am Oberarm wurde ein erhöhter regionaler zerebraler Blutfluss bilateral im Parietalkortex und rechts im Frontalkortex bei FMS-Patienten nachgewiesen (Wik et al., 2006). Durch Druck erzeugte Schmerzen scheinen also ein adäquates Mittel zu sein, um mittels fNIRS Daten zu erhalten, die in Übereinstimmung mit ähnlichen Bildgebungsstudien stehen.

Eine weitere Beobachtung unseres Druckschmerzexperiments war, dass FMS-Patienten eine erniedrigte Schmerzschwelle aufwiesen. Im Vergleich zu den Kontrollpersonen empfanden FMS-Patienten den Druckstimulus bei wesentlich geringeren Druckstärken als schmerzhaft. Trotz des geringeren Druckes, der zum Erreichen der Schmerzschwelle der FMS-Patienten benötigt wurde, bewerteten sie diesen ebenso schmerzhaft wie die Kontrollen, die jedoch einen wesentlich höheren Schmerzschwellen-Stimulus erhielten. Auch diese Befunde stimmen mit den Ergebnissen zahlreicher experimenteller Studien überein (Ceko et al., 2012). FMS-Patienten zeigten nicht nur bei mechanischen Reizen (Giesecke et al., 2004; Gracely et al., 2002; Jensen et al., 2009), sondern auch bei anderen Arten der Schmerzstimulation, inklusive Hitze- und Kälteschmerz (Cook et al., 2004; Desmeules et al., 2003; Petzke et al., 2003; Staud et al., 2008), elektrischer Stimulation (Ang et al., 2011) und intramuskulärer Injektion einer hypertonen Kochsalzlösung (Wood et al., 2007), eine gegenüber gesunden Kontrollen erhöhte Schmerzsensibilität. Dies bestätigt, dass die von uns untersuchte Stichprobe von FMS-Patienten repräsentativ war. Eine gute externe Validität der Studie wurde zudem durch den FIQ-Gesamtwert der FMS-Patienten mit einem Median von 46,3 belegt. Bei der Validierungsstudie der deutschen Version hatten die 55 befragten FMS-Patienten im Mittel 46,1 Punkte (Offenbächer et al., 2000).

Um auch die kortikale Aktivierung bei der Anwendung gleicher Druckstärken vergleichen zu können, untersuchten wir eine Zusatzkontrollgruppe. Diese erhielt einen Druckreiz, der die gleiche Stärke hatte wie der durchschnittliche

schmerzhafte Druckstimulus bei FMS-Patienten. Da dieser unter der Schmerzschwelle der gesunden Zusatzkontrollen lag, wurde er von diesen als schmerzlos empfunden. Der Schmerz, den die Patienten bei diesem Druck wahrnahmen, spiegelte sich im Vergleich zu den Zusatzkontrollen durch eine deutlich vermehrte Aktivierung über dem dorsolateralen präfrontalen Kortex der kontralateralen Hemisphäre wider. Giesecke et al. errechneten zwischen Schmerz und der Aktivierung des präfrontalen Kortex der zum Stimulus kontralateralen Seite eine positive Korrelation (Giesecke et al., 2005). Eine stärkere zerebrale Aktivierung der FMS-Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen bei gleicher Druckstärke konnte auch in der fMRT-Studie von Gracely et al. beobachtet werden (Gracely et al., 2002). Die Anwendung eines Druckreizes auf den Daumennagel, der für die Patienten schmerzhaft war, führte zu einer erhöhten Aktivierung in 13 Arealen bei den FMS-Patienten im Vergleich zu den Kontrollen, für die dieser Druck nicht schmerzhaft war.

Sowohl bei gleichen Druckstärken als auch bei praktisch gleichen Schmerzstimuli konnte mittels fNIRS in Übereinstimmung mit anderen Bildgebungsstudien eine stärkere zentrale Aktivierung bei FMS-Patienten im Vergleich zu Kontrollen nachgewiesen werden. Diese äußerte sich in unserer Studie v.a. im Bereich des dorsolateralen präfrontalen Kortex und des somatosensorischen Kortex.

Der somatosensorische Kortex hat im Allgemeinen sensibel-diskriminative Funktionen, wie die Identifikation von Schmerzintensität, Qualität und zeitlich-räumlichen Eigenschaften (Ploner und Schnitzler, 2004). Eine erhöhte Aktivierung in somatosensorischen Arealen könnte auch auf erhöhte Aufmerksamkeit und Hypervigilanz gegenüber Schmerzreizen zurückzuführen sein (Gracely et al., 2002). Bisher wurde in Studien nur gezeigt, dass der präfrontale und somatosensorische Kortex bei der Antizipation von Schmerzreizen vermehrt aktiviert werden (Burgmer et al., 2011; Cook et al., 2004), jedoch ist nicht geklärt, in welchem Maße die Antizipation die zentrale Schmerzwahrnehmung während eines schmerzhaften oder nicht schmerzhaften Stimulus bei FMS-Patienten beeinflusst. Die Beeinflussung unserer Ergebnisse

durch Antizipation wurde durch die randomisierte Applikation schmerzhafter und nicht schmerzhafter Stimuli verhindert.

Der präfrontale Kortex, insbesondere der dorsolaterale präfrontale Kortex, spielt im zentralen schmerzverarbeitenden System eine wichtige Rolle (Apkarian et al., 2005). Ihm wird allgemein eine Analyse- und Überwachungsfunktion zur situationsangemessenen Handlungssteuerung zugeschrieben (Bunge et al., 2001; MacDonald et al., 2000). Er erhält sensorische Informationen aus anderen kortikalen Strukturen und verarbeitet sie mit Signalen aus dem limbischen System und Gedächtnisinhalten (Funahashi und Andreau, 2013). Durch die Modulation kortikokortikaler und kortikosubkortikaler Nervenbahnen übt der dorsolaterale präfrontale Kortex eine aktive Kontrolle auf die Schmerzverarbeitung aus (Lorenz et al., 2003) und stellt einen wichtigen Teil des absteigenden antinozizeptiven Systems dar (Porro, 2003). Eine vermehrte Aktivierung im präfrontalen Kortex zeigt, dass kognitive und sensorische Aspekte wie Antizipation, Aufmerksamkeit und Schmerzgedächtnis beim FMS von Bedeutung sind (Cook et al., 2004). Eine fNIRS-Studie fand eine vermehrte Aktivierung des dorsolateralen präfrontalen Kortex als Antwort auf eine langsame sanfte Berührung des Armes im Vergleich zur Berührung an der Handfläche (Bennett et al., 2013). An der behaarten Haut wird diese Empfindung über kleinkalibrige C-Fasern an das zentrale Nervensystem weitergeleitet (Bennett et al., 2013). Die Autoren diskutierten, dass der dorsolaterale präfrontale Kortex bei der Verarbeitung von C-Faser-Input eine bewertende Funktion haben könnte. Die genaue Rolle dieser Hirnregion konnten sie nicht erklären, während sie jedoch festhielten, dass ihre Ergebnisse auf eine wichtige Funktion dieser Region bei der Verarbeitung von C-Fasern-Information hindeuteten. Üçeyler et al. fanden bei FMS-Patienten eine funktionelle und morphologische Störung der kleinkalibrigen Nervenfasern (Üçeyler et al., 2013). In Zusammenschau mit der in unserer Studie gemessenen vermehrten Aktivierung des dorsolateralen präfrontalen Kortex während eines schmerzhaften Druckreizes auf den Unterarm bei FMS-Patienten könnte dies auf eine Störung des peripheren und zentralen somatosensorischen Nervensystems bei FMS hindeuten. Dies unterstreicht die

Bedeutung neuropathischer Schmerzmechanismen bei der Entwicklung vom FMS-Schmerz. Neuropathischer Schmerz ist definiert als Schmerz, der als eine direkte Folge einer Läsion oder Erkrankung, die das somatosensorische System betrifft, entsteht (Treede et al., 2008). Daraufhin wiesen auch die Ergebnisse des NPSI-Fragebogens, bei dem alle Attribute neuropathischer Schmerzen bei FMS-Patienten wesentlich ausgeprägter vorhanden waren als bei gesunden Kontrollen und MD-Patienten (siehe Kapitel 3.3.2).

- II) Hypothese II konnte bestätigt werden: FMS-Patienten zeigten stärkere Aktivierungen Schmerz-assoziiertes Hirnareale während visueller Schmerzstimuli im Vergleich zu gesunden Kontrollen.

Aufgrund der generellen Hypersensibilität gegenüber schmerzhaften Stimuli bei FMS wurde angenommen, dass dies nicht nur für akute somatische Schmerzreize gilt, sondern auch für Schmerz-assoziierte Informationen, die über andere sensorische Systeme zugeführt werden (Ceko et al., 2012). An gesunden Probanden konnte mittels bildgebender Methoden bereits nachgewiesen werden, dass eine durch Bilder hervorgerufene Vorstellung von Schmerz die gleichen kortikalen Schmerzareale beeinflusst wie der am eigenen Körper erfahrene Schmerz (Ogino et al., 2007). Mehrere Studien haben bestätigt, dass die Präsentation Emotions-assoziiertes Bilder eine reliable Methode ist, um die supraspinale Modulation nozizeptiver Prozesse zu untersuchen (Bartley et al., 2009).

Mittels fNIRS konnten wir zeigen, dass die Betrachtung Schmerz-assoziiertes Bilder sowohl bei FMS-Patienten als auch bei Kontrollen zu einem tendenziell stärkeren Oxyhämoglobin-Anstieg führte als die Betrachtung neutraler Bilder. Dieser Anstieg fand bei FMS-Patienten eher linkshemisphärisch und bei Kontrollen eher rechtshemisphärisch statt. Beim direkten Vergleich dieser beiden Gruppen fand sich ein Aktivierungsunterschied v.a. links präfrontal. Gleichzeitig fiel auf, dass die Schmerz-assoziiertes Bilder von FMS-Patienten weniger unangenehm bewertet wurden als von Kontrollen. In der Beurteilung der Schmerzhaftigkeit der Schmerz-assoziiertes Bilder unterschieden sich

FMS-Patienten und Kontrollen nicht voneinander. Das stimmt mit einer kürzlich erschienenen Studie überein, bei der Bilder von Menschen in schmerzhaften Situationen von 23 FMS-Patienten nicht schmerzhafter bewertet wurden als von 24 gesunden Kontrollen (Lee et al., 2013). Die Einschätzung von Schmerzen bei anderen Personen wird durch mehrere Faktoren beeinflusst, u.a. durch stereotype Attributionen, die persönliche Beziehung zur betroffenen Person, sowie eigene Erfahrungen und Erkenntnisse aus schmerzhaften Situationen (González-Roldán et al., 2013). Daher könnte man erwarten, dass gerade FMS-Patienten aufgrund ihrer meist langjährigen Schmerzgeschichte mit einhergehenden Beeinträchtigungen Schmerz-assoziierte Informationen und Emotionen besonders negativ bewerten. Ein Grund, warum dies bei unserem Patientenkollektiv nicht der Fall war, könnte sein, dass sich die Patienten an ihren Schmerz adaptiert haben. Alle in die Studie eingeschlossenen Patienten hatten eine Erkrankungsdauer von mehreren Jahren (Median 22, Range 3 - 51). Gleichzeitig scheinen FMS-Patienten besonders viel Mitgefühl für andere Personen, die gerade Schmerz erfahren, aufbringen zu können. Der Empathie-Faktor „empathic concern“ im Saarbrücker Persönlichkeitsfragebogen war bei FMS-Patienten entsprechend überdurchschnittlich stark ausgeprägt. Bei Übernahme und Verständnis eines schwierigen emotionalen Zustandes einer anderen Person kann es als situationsbezogene Reaktion zu ausgeprägten eigenfokussierten Gefühlen wie Unruhe oder Angst kommen (Lee et al., 2013). Dieser als „personal distress“ bezeichnete Empathieaspekt war bei den untersuchten FMS-Patienten zwar noch im Normwertbereich, aber deutlich stärker vorhanden als bei den Kontrollpersonen. D.h., dass die Betrachtung der Schmerz-assoziierten Bilder und das Hineinversetzen in die abgebildete Person bei den FMS-Patienten möglicherweise wesentlich stärkere Emotionen auslöste als bei Kontrollpersonen, was sich aber nach bewussten Überlegungen in den subjektiven Bilderbewertungen nicht widerspiegelte. Folglich scheint bei den FMS-Patienten eine stärkere kognitive Leistung mit Verarbeitung, Selektion und Integration emotionaler, evaluativer und sensorischer Informationen erforderlich zu sein. Dies könnte eine Erklärung für die Aktivierungsunterschiede im linken präfrontalen Kortex im Vergleich zu gesunden Kontrollen sein. Entsprechend

konnte gezeigt werden, dass das Volumen des linken dorsolateralen präfrontalen Kortex positiv mit der Leistung des visuellen Arbeitsgedächtnisses korreliert (Luerding et al., 2008). Aus evolutionsbiologischer Sicht ist darüber hinaus zu beachten, dass die Beobachtung einer anderen Person mit Verletzungen und Schmerzen immer auch eine Bedrohung und Gefahr für den Beobachter selbst bedeuten könnte. Der frontale Kortex ist in Prozesse involviert, die erhöhte Aufmerksamkeit und schnelle Strategieentwicklung erfordern (González-Roldán et al., 2013). Dieser Alarmzustand scheint bei FMS schneller und stärker aktivierbar zu sein, wobei FMS-Patienten bei Bildern von schmerzhaften oder bedrohlichen Situationen vermehrt defensive Reaktionen zeigen (Bartley et al., 2009; González-Roldán et al., 2013).

Interessanterweise wurden die neutralen Bilder von FMS-Patienten durchweg schmerzhafter empfunden als von Kontrollen. Eine ähnliche paradoxe Beobachtung konnte auch in einer Studie gemacht werden, die die Reaktion von Patienten mit FMS, rheumatoider Arthritis und gesunden Kontrollen auf Bilder von Verstümmelungen (negativer Reiz), erotische Bilder (positiver Reiz) und neutrale Bildern untersuchte (Rhudy et al., 2013). Die erotischen Bilder wurden von FMS-Patienten im Vergleich zu den beiden anderen Gruppen unangenehmer bewertet. Möglicherweise könnte dies auf das häufige Vorkommen sexueller Misshandlung in der Vorgeschichte von FMS-Patienten zurückzuführen sein (Häuser et al., 2011), jedoch wurden in der Studie diesbezüglich keine Daten erhoben. Im Gegensatz dazu zeigten FMS-Patienten bei den Verstümmelungs-Bildern Zeichen von positiven Gefühlen, was von den Autoren mit einer möglicherweise vorhandenen größeren Zuneigung und Empathie der FMS-Patienten mit den verletzten Personen erklärt wurde (Rhudy et al., 2013). Die größere Empathiefähigkeit der FMS-Patienten könnte auch in unserer Studie der Grund für die schmerzhaftere Bewertung der neutralen Bilder sein. Viele Patienten äußerten sich während des Ausfüllens des Bewertungsbogens spontan zu den abgebildeten Situationen. Dabei wurde deutlich, dass gerade die in den neutralen Bildern häufig abgebildeten Alltagssituationen, die für gesunde Menschen selbstverständlich und unproblematisch sind, aus der Sichtweise von FMS-Patienten mit potentiellen

Beeinträchtigungen und Bedenken verbunden sind. An dieser Stelle wäre es interessant gewesen, neben neutralen Bildern auch die Wirkung von positiven Bildern zu vergleichen. Studien weisen darauf hin, dass FMS-Patienten Defizite bei positiven Affekten haben (van Middendorp et al., 2008; Zautra et al., 2005). Allerdings wurde unter Berücksichtigung der zeitlichen Durchführbarkeit mehr Wert auf die Präsentation negativer Bilder gelegt, da wir diese Fragestellung insbesondere im Vergleich mit MD-Patienten als wichtiger erachtet haben. Die Zusammenschau der Ergebnisse der visuellen Stimulation zeigt, dass auch visuell präsentierte Schmerz-assoziierte Informationen zu vermehrten Aktivierungen in Hirnarealen der Schmerzmatrix bei FMS führen.

III) Hypothese III wurde nicht bestätigt: FMS-Patienten hatten im Vergleich zu gesunden Kontrollen keine kognitiven Defizite im Sinne von Wortfindungsstörungen oder Konzentrationsstörungen.

Damit Schmerz bewusst wahrgenommen werden kann, muss eine kognitive Verarbeitung stattfinden (Moriarty et al., 2011). Schmerzwahrnehmung und Kognition sind somit eng miteinander verknüpft. Als wichtige Schnittstellen der Schmerz-Neuromatrix und neuronaler Netzwerke kognitiver Funktionen haben sich insbesondere das anteriore Zingulum sowie der mediale frontale und präfrontale Kortex inklusive supplementärem motorischen Kortex und dorsolateralem präfrontalen Kortex hervorgetan (Luerding et al., 2008; Schmidt-Wilcke et al., 2010). Der präfrontale Kortex ist nicht nur entscheidend an der Schmerzverarbeitung beteiligt, sondern ist auch das neuronale Zentrum exekutiver Funktionen (Funahashi, 2001; Robbins, 1996; Seniow, 2012). Ein häufig angewandter Test, um exekutive Funktionen und damit die Aktivierung des präfrontalen Kortex zu untersuchen, ist der Wortflüssigkeitstest (Henry und Crawford, 2004; Herrmann et al., 2003). Als exekutive Funktionen werden dabei besonders eine schnelle Initiation, die effiziente Organisation der Erinnerung und Selektion passender Wörter aus dem vorhandenen Wissen sowie die kontrollierte Wiedergabe dieser, um nicht zweimal das gleiche Wort zu nennen, gefordert. Für die vorliegende Studie wurde der Wortflüssigkeitstest unter

simultaner NIRS-Aufzeichnung der kortikalen Oxygenierungszustände durchgeführt. Um bei verminderter Leistung im Wortflüssigkeitstest zwischen exekutiver Dysfunktion und generalisiertem kognitiven Defizit zu unterscheiden, wurde darüber hinaus ein Zahlenverbindungstest zur Untersuchung der Geschwindigkeitskomponente der kognitiven Verarbeitungsprozesse eingesetzt (Henry und Crawford, 2004; Oswald und Roth, 1987). In beiden Tests unterschieden sich die Leistungen der Probandengruppen nicht voneinander, d.h. FMS-Patienten zeigten in diesen Tests keine kognitiven Defizite. Dass FMS-Patienten im Wortflüssigkeitstest ungefähr die gleiche Anzahl an Wörtern nennen wie gesunde Kontrollen bzw. die Leistungen sich nur marginal unterscheiden, konnte bereits in anderen Studien gezeigt werden (Cherry et al., 2012; Park et al., 2001). Das Phänomen, dass im Allgemeinen bessere Ergebnisse in der semantischen Bedingung als in der phonologischen Bedingung erreicht werden, ist gut bekannt (Henry und Crawford, 2004; Tupak et al., 2012). Die Anforderungen des Zahlenverbindungstests sind mit denen des in der englischsprachigen Literatur häufig verwendeten Trail Making Test Teil A (TMT-A) vergleichbar. In dem von uns angewandten Zahlenverbindungstest zeigte keine der Studiengruppen ein Defizit. Ebenso konnten die meisten Studien mit dem TMT-A keine Unterschiede in der psychomotorischen Verarbeitungsgeschwindigkeit bei FMS-Patienten feststellen (Cherry et al., 2012; Suhr, 2003).

Gründe, warum die kognitiven Beschwerden der FMS-Patienten weder im Wortflüssigkeitstest noch im Zahlenverbindungstest objektiviert werden konnten, könnten zu geringe Anforderungen der Aufgabenstellung und die optimalen Bedingungen während der Durchführung sein. Kognitive Defizite wurden bei FMS-Patienten insbesondere bei komplexen Aufgaben, die selektive Aufmerksamkeit bei ablenkenden Faktoren und Multitasking-Fähigkeit erforderten, beschrieben (Glass, 2008; Leavitt und Katz, 2006). Im Gegensatz dazu konnte bei den beiden in dieser Studie verwendeten kognitiven Tests der Proband seine volle Aufmerksamkeit einer Aufgabe widmen, die eine vorhersehbare und nicht alternierende Anforderung darstellte.

Der Wortflüssigkeitstest führte bei FMS-Patienten und gesunden Kontrollen zu einer bilateralen Aktivierung im frontalen und temporalen Kortex. Dies ist ein für diese Aufgabe typisches Aktivierungsmuster (Herrmann et al., 2003; Schecklmann et al., 2008; Tupak et al., 2012). Es gab keinen Unterschied zwischen den Aktivierungen dieser beiden Gruppen. Dies entspricht nicht den Ergebnissen zweier Bildgebungsstudien, die sich mit den morphologischen Korrelaten kognitiver Leistungen bei FMS-Patienten befasst haben (Glass et al., 2011; Williams und Gracely, 2006). Eine fMRT-Studie beschrieb für FMS-Patienten eine vermehrte Aktivierung frontaler und parietaler Strukturen beim Lösen einer Arbeitsgedächtnisaufgabe, deren Ergebnis sich allerdings nicht zu gesunden Kontrollen unterschied. Dies legte die Interpretation nahe, dass FMS-Patienten zum Erbringen gleicher Leistungen mehr neuronale Ressourcen beanspruchen (Williams und Gracely, 2006). Zu einem ähnlichen Schluss kam man in einer Studie, die mittels fMRT das inhibitorische Netzwerk exekutiver Funktionen untersuchte und dabei eine Aktivierung normalerweise nicht beteiligter Nachbarstrukturen feststellte (Glass et al., 2011). Allerdings wurden in diesen Studien andere Tests als der Wortflüssigkeitstest verwendet. Somit sind die Ergebnisse nicht unmittelbar mit unserer Studie vergleichbar.

IV) Hypothese IV wurde bestätigt: FMS-Patienten hatten eine hohe depressive Komorbidität, allerdings gab es keine Hinweise auf eine gemeinsame Pathophysiologie von FMS und depressiven Erkrankungen.

Die von uns untersuchte Stichprobe von FMS-Patienten wies eine erhöhte depressive Komorbidität auf. In den Depressionsfragebögen BDI II und ADS unterschieden sich die Werte von FMS- und MD-Patienten nicht voneinander, obgleich tendenziell weniger FMS-Patienten Hinweise auf depressive Erkrankungen zeigten. Die hohen Werte der FMS-Patienten in den Depressionsfragebögen könnten auch auf überlappende somatische Themen zwischen FMS und MD zurückzuführen sein. So werden z.B. Fragen nach Schlafstörungen und Müdigkeit zwar von FMS-Patienten bejaht, allerdings treten diese Symptome unabhängig von einer komorbiden Depression beim

FMS häufig auf (Lange 2010, Gracely 2012). Mehrere Autoren haben die Anwendung von Depressionsfragebögen, wie dem BDI, bei chronischen Schmerzpatienten aufgrund der Gefahr fehlerhafter Interpretationen in Frage gestellt (Williams 1993, Novy 1995). Umgekehrt kann auch der erhöhte FIQ-Wert der MD-Patienten (Median 11) darauf zurückzuführen sein, dass der FIQ nach depressiven Symptomen als häufige Begleiterscheinung des FMS fragt.

Trotz klinisch überschneidender Symptomatik bei FMS und MD wiesen unsere fNIRS-Daten auf grundlegend verschiedene zentralnervöse Mechanismen bei der Verarbeitung mechanischer und visueller Reize sowie bei kognitiven Prozessen hin.

Die veränderte zentrale Schmerzverarbeitung der FMS-Patienten ließ sich bei MD-Patienten nicht nachweisen. Die durch einen schmerzhaften Druckreiz ausgelöste bilaterale Gehirnaktivierung der FMS-Patienten unterschied sich von den MD-Patienten sogar noch stärker als von den Kontrollen. Insbesondere über der linken Hemisphäre zeigten die FMS-Patienten im Gegensatz zu den MD-Patienten eine breitflächige kortikale Aktivierung, während diese in der rechten Hemisphäre v.a. in den präfrontalen Arealen betont war. Die MD-Patienten zeigten mit einer geringen, kontralateral zum Schmerzreiz auftretenden Aktivierung eine ähnliche kortikale Schmerzverarbeitung wie die gesunden Kontrollen. Auch die Schmerzschwelle und die Schmerzintensität waren bei den MD-Patienten ebenso hoch wie bei den Kontrollen. In den meisten Studien, die einen experimentellen Schmerzstimulus bei MD-Patienten anwendeten, wurde sogar eine erhöhte Schmerzschwelle und damit eine verminderte Schmerzsensibilität gegenüber gesunden Kontrollen gefunden (Bär et al., 2005; Dickens et al., 2003). Dies scheint Studien zu widersprechen, die positive Korrelationen zwischen Schmerz und Depression gefunden haben. Allerdings wurden dabei in der Regel depressive Patienten mit komorbiden chronischen Schmerzen oder Schmerzpatienten mit depressiven Symptomen untersucht (Dickens et al., 2003). Eine der wenigen Studien, die nur MD-Patienten ohne akute oder chronische Schmerzen einschlossen, wurde von

Strigo et al. durchgeführt (Strigo et al., 2008). Sie verglichen in einer fMRT-Studie 15 MD-Patienten mit 15 gesunden Kontrollpersonen. Unter Anwendung eines schmerzlosen und schmerzhaften thermischen Reizes wurde bei MD-Patienten im Vergleich zu Kontrollen eine Deaktivierung des präfrontalen Kortex gemessen (Strigo et al., 2008). Es ist möglich, dass wir einen solchen Unterschied aufgrund der niedrigen Patientenzahl in unserer MD-Gruppe nicht feststellen konnten. Für unsere Fragestellung einer gemeinsamen Pathophysiologie von MD und FMS ist jedoch festzuhalten, dass sich der Unterschied zwischen diesen beiden Gruppen sowohl in Form unterschiedlicher Schmerzschwellen als auch in Form bilateral verschiedener kortikaler Aktivierungsmuster deutlich zeigte.

Es ist zu beachten, dass diese Aussage nur für die mittels fNIRS untersuchbaren Hirnareale getroffen werden kann. Depression scheint insbesondere mit funktionellen Veränderungen von Hirnarealen assoziiert zu sein, die an der affektiven Schmerzverarbeitung beteiligt sind. Dazu gehören u.a. der anteriore zinguläre Kortex, die Amygdala und der insuläre Kortex (Giesecke et al., 2005; Graff-Guerrero et al., 2008; Strigo et al., 2008). Mittels fMRT wurde nachgewiesen, dass depressive Komorbidität bei FMS keinen Einfluss auf die Aktivierung von Hirnarealen hat, die in die sensorisch-diskriminative Schmerzverarbeitung involviert sind (primärer und sekundärer somatosensorischer Kortex), sondern nur mit der affektiven Schmerzverarbeitung in Amygdala und Insula assoziiert ist (Giesecke et al., 2005). Jensen et al. fand eine Assoziation von depressiven Symptomen bei FMS mit funktionellen Veränderungen im mesolimbischen System und Volumenverminderungen kortikaler Areale, die allerdings unabhängig von Schmerz waren (Jensen et al., 2013). Zusammengefasst sprechen die Studienergebnisse dafür, dass depressive Komorbidität zwar Einfluss auf die affektive Verarbeitung hat, dies jedoch keine Voraussetzung bzw. Bedingung für die veränderte kortikale Schmerzverarbeitung bei FMS ist. Vielmehr scheinen zwei getrennte neuronale Mechanismen zum einen das FMS, zum anderen die Depression zu bedingen. Dies spricht deutlich gegen eine gemeinsame Pathophysiologie von FMS und MD.

Die unterschiedliche zentrale Aktivierung bei FMS und MD zeigte sich auch bei der Verarbeitung visueller Reize.

Insbesondere bei der Verarbeitung negativer Bilder konnten wichtige Unterschiede zwischen FMS- und MD-Patienten herausgestellt werden. MD-Patienten zeigten im Bereich des linken präfrontalen Kortex geringere Aktivierungsunterschiede zwischen negativen und neutralen Bildern als FMS-Patienten und Kontrollen. D.h. MD-Patienten konnten die Ressourcen des präfrontalen Kortex zur Verarbeitung negativer Bilder nicht in dem Maße rekrutieren wie die beiden anderen Gruppen. Zwischen FMS-Patienten und gesunden Kontrollen stellten sich keine Unterschiede dar. Das Unvermögen einer suffizienten Verarbeitung negativer Reize bei MD schlug sich auch in der Bewertung der Bilder nieder. Die negativen Bilder wurden von den MD-Patienten wesentlich unangenehmer wahrgenommen als von den FMS-Patienten. Die Bewertung der Schmerzhaftigkeit der negativen Bilder wurde dadurch jedoch nicht beeinflusst: MD- und FMS-Patienten unterschieden sich darin nicht.

Im Gegensatz zur unterschiedlichen Aktivierung bei der Betrachtung negativer Bilder ergaben die Aktivierungen bei Schmerz-assoziierten Bildern keinen Unterschied zwischen MD- und FMS-Patienten. D.h. Depression scheint keinen Einfluss auf die Verarbeitung visueller Schmerz-assoziiierter Reize, sondern nur auf die Verarbeitung visueller negativer Reize zu haben.

Auch die Testung kognitiver Leistung mit dem Wortflüssigkeitstest bestätigte den Unterschied zentralnervöser Prozesse bei FMS und MD. Kognitive Defizite sind sowohl bei FMS als auch bei Depression bekannt. Eine in der Fachliteratur häufig aufgegriffene Hypothese ist, dass kognitive Beeinträchtigungen beim FMS ein Symptom von Depressionen sind (Landro et al., 1997; Suhr, 2003). In einer Studie zeigten sich die Leistungen des Langzeitgedächtnisses bei FMS- und MD-Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen gleichermaßen herabgesetzt (Landro et al., 1997). In dem von uns verwendeten Wortflüssigkeitstest unterschieden sich weder FMS-Patienten noch MD-Patienten in der Anzahl der genannten Wörter von gesunden Kontrollen. Dies

war ein zu erwartendes Ergebnis in Anbetracht der bisherigen Studien, die diesen Test bei Patienten mit MD durchgeführt haben (Klumpp und Deldin, 2010). Dennoch wurden trotz gleicher Leistung unterschiedliche kortikale Aktivierungsmuster gemessen. Im Gegensatz zu den FMS-Patienten zeigten MD-Patienten eine bilateral stark reduzierte Aktivierung im frontalen Kortex. Dieses präfrontal betonte Defizit von MD-Patienten im Wortflüssigkeitstest wurde bereits in anderen fNIRS-Studien beschrieben (Herrmann et al., 2004; Matsuo et al., 2000; Noda et al., 2012). Die verminderte Aktivierung tendierte insbesondere während der semantischen Bedingung zur linksseitigen Lateralisation. Eine solche linksfrontal akzentuierte Hypoaktivierung konnte bei Studien beobachtet werden, bei denen die Aufgabenstellung des Wortflüssigkeitstests nach kurzen Intervallen, z.B. nach 30 Sekunden, wechselte (Audenaert et al., 2002; Kameyama et al., 2006; Okada et al., 2003). Dies zeigt, dass der Wortflüssigkeitstest exekutive Funktionen wie Initiation testet (Klumpp und Deldin, 2010). FMS- und MD-Patienten präsentierten folglich grundsätzlich unterschiedliche kognitive Verarbeitungsmechanismen in kortikalen Strukturen exekutiver Funktionen. Des Weiteren ließ sich nachweisen, dass eine vermehrte kortikale Aktivierung bei FMS-Patienten negativ mit der Wortanzahl in der Buchstaben-Bedingung korrelierte, während hingegen bei MD-Patienten eine vermehrte Aktivierung mit einer besseren Leistung einherging. Das Ergebnis des Wortflüssigkeitstests verdeutlicht, dass trotz gleicher kognitiver Leistung bei MD und FMS unterschiedliche zentrale Prozesse zugrunde liegen.

Zusammengefasst erbrachte unsere Studie damit eindeutige Hinweise darauf, dass sich die Pathophysiologie des FMS von der depressiver Erkrankungen unterscheidet.

Die erhöhte Prävalenz depressiver Symptome beim FMS ist eventuell dadurch zu erklären, dass das FMS im Gegensatz zu anderen Schmerzsyndromen einige Aspekte hat, die eine erhöhte depressive Reaktion fördern (Gracely et al., 2012). So stellt z.B. das Auftreten der Schmerzen am ganzen Körper, teilweise mit Schmerzattacken, und die multiplen Symptome mit

entsprechenden Beeinträchtigungen eine große psychische Belastung dar. Das Fehlen eines organischen Korrelats und einer spezifischen Therapie führt dazu, dass sich die Betroffenen ständig rechtfertigen und um Akzeptanz kämpfen müssen (Gracely et al., 2012). Die zusätzliche Unsicherheit über Verlauf und Prognose trägt zu einem Gefühl von Kontrollverlust und Hilflosigkeit bei (Palomino et al., 2007).

Zudem ist eine gegenseitige Beeinflussung von FMS und Depression wahrscheinlich. In einer klinischen Studie wurde für FMS-Patienten mit Depression ein stärkeres Defizit der noxischen inhibitorischen Kontrolle gezeigt als für FMS-Patienten ohne Depression (de Souza et al., 2009). Die Interpretation, dass das Defizit sekundär durch die depressiven Symptome entsteht, weisen die Autoren zurück, da die defizitäre Schmerzinhibition unabhängig von depressiven Symptomen bei beiden FMS-Gruppen nachgewiesen werden konnte, während sie bei komorbider Depression lediglich stärker ausgeprägt war. Weitere klinische Befunde deuten darauf hin, dass komorbide depressive Symptome einen aggravierenden Effekt auf die FMS-Symptomatik haben. Hohe Werte in Depressionsfragebögen waren mit verminderter Lebensqualität und stärkeren körperlichen Einschränkungen beim FMS assoziiert (Özçetin et al., 2007).

Grenzen der Studie

Unsere Studie hat einige Limitationen. Die Gruppengröße der MD-Patienten war mit $n = 10$ klein. Möglicherweise stellten sich daher bei manchen Gruppenvergleichen keine Unterschiede heraus. Darüber hinaus wurde keine Gruppe von MD-Patienten mit chronischen Schmerzen untersucht. Ein wesentlicher Grund für die geringe Gruppenstärke war neben den strengen Ein- und Ausschlusskriterien die Tatsache, dass viele Patienten physisch und psychisch so sehr betroffen waren, dass sie sich die Teilnahme an dieser zeit- und aufgabenintensiven Studie nicht zutrauten. Eine weitere Einschränkung ist, dass alle Studienteilnehmer ihre Medikamenteneinnahme wie gewohnt fortführten. Aus ethischen Gründen musste bei den größtenteils schwer betroffenen Patienten auf ein Absetzen der analgetischen und antidepressiven

Medikation verzichtet werden. Bei den FMS-Patienten handelte es sich dabei hauptsächlich um Nicht-Opioid-Analgetika wie Acetylsalicylsäure, Paracetamol, Meloxicam oder Ibuprofen. Drei Patienten nahmen das Opioid Tramadol ein. Nicht wenige nahmen zusätzlich oder als alleinige Therapie Antidepressiva ein, wobei trizyklische Antidepressiva, insbesondere Amitriptylin, den größten Anteil hatten. Die Patienten, die sich wegen monopolarer Depression in psychiatrischer Behandlung befanden, nahmen bis zu vier verschiedene antidepressiv wirksame Medikamente ein. Es ist allgemein bekannt, dass diese Medikamente Auswirkungen auf das zentrale Nervensystem haben. Somit kann eine Beeinflussung der Studienergebnisse durch medikamentöse Wirkungen nicht ausgeschlossen werden. Allerdings nahmen nur neun der FMS-Patienten regelmäßig zentral wirksame Medikamente ein, zum größten Teil in der niedrigsten Dosierung, z.B. Amitriptylin 25 mg pro Tag. Ein Nachteil von fNIRS ist die relativ geringe räumliche Auflösung. Die zerebralen Aktivierungen sind nicht in dem Maße exakt lokalisierbar, wie z.B. mittels fMRT. Zudem ist die Messung tiefer gelegener Strukturen wie Thalamus, Basalganglien und Amygdala nicht möglich. Allerdings hat fNIRS eine sehr gute zeitliche Auflösung. Zudem misst die fNIRS im Gegensatz zur fMRT außer Desoxyhämoglobin- auch Oxyhämoglobin-Konzentrationen und erlaubt so eine vollständigere Aussage zur hämodynamischen Reaktion (Quaresima et al., 2012). Wie die fMRT erlaubt auch die fNIRS keine Messung absoluter Werte. Es können nur Signalveränderungen relativ zur Baseline-Bedingung gemessen werden. Daher ist es möglich, dass sich z.B. bei verschiedenen hohen Ausgangswerten die Konzentrationsveränderungen des Hämoglobins nicht unterscheiden, während die absoluten Konzentrationen unterschiedlich sind.

5 Zusammenfassung

In dieser Studie wurde die zerebrale Aktivierung von Patienten mit FMS mittels fNIRS untersucht. Das FMS ist ein Symptomenkomplex aus Schmerzen in mehreren Körperregionen sowie weiteren körperlichen und seelischen Beschwerden, wie Schlafstörungen, kognitiven Defiziten und Depressionen. Die fNIRS ist eine neue, nicht-invasive Technik, die eine indirekte Messung der regionalen kortikalen Hirnaktivierung erlaubt.

Es wurden 25 FMS-Patienten, 10 MD-Patienten ohne Schmerzen und 35 gesunde Kontrollen in die Studie eingeschlossen. Alle Patienten wurden klinisch-neurologisch untersucht. Darüber hinaus füllten alle Teilnehmer Fragebögen zu Schmerzen (GCPS, NPSI), FMS-Symptomen (FIQ), Depressionen (BDI II, ADS) und Empathiefähigkeit (SPF) aus. Die kortikale Aktivierung wurde unter drei Stimulations-Bedingungen mittels fNIRS gemessen: 1.) Anwendung mechanischer (Druck-) Schmerzreize auf den dorsalen Unterarm; 2.) Anwendung visuell-emotionaler Reize in Form von neutralen, negativen und Schmerz-assoziierten Bildern; 3.) Wortflüssigkeitstest. Ergänzend wurden die unter 2.) präsentierten Bilder bewertet sowie ein Zahlenverbindungstest durchgeführt.

FMS-Patienten hatten in den Schmerzfragebögen und im FIQ-Fragebogen deutlich höhere Werte als MD-Patienten und Kontrollen ($p < 0,001$). In den Depressionsfragebögen erreichten FMS-Patienten ähnlich hohe Werte wie MD-Patienten. Die Empathiefähigkeit war bei FMS-Patienten tendenziell stärker ausgeprägt als bei MD-Patienten und Kontrollen. FMS-Patienten zeigten niedrigere Druckschmerzschwellen bei gleicher Schmerzintensität als MD-Patienten und Kontrollen ($p < 0,001$). Auf einen unilateralen schmerzhaften Druckreiz reagierten FMS-Patienten mit einer verstärkten bilateralen kortikalen Aktivierung, die sich im Vergleich zu Kontrollen insbesondere im rechten präfrontalen Kortex ($p < 0,05$) sowie zu MD-Patienten bilateral im Frontalkortex unterschied ($p < 0,05$). Auf einen Druckreiz der gleichen Stärke, der für FMS-Patienten schmerzhaft, aber für Zusatzkontrollen schmerzfrei war, zeigten FMS-Patienten im Vergleich zu diesen eine verstärkte Aktivierung im linken dorsolateralen präfrontalen Kortex ($p < 0,05$). Der kortikale

Aktivierungsunterschied bei Schmerz-assoziierten versus neutralen Bildern war bei FMS-Patienten im linken präfrontalen Kortex wesentlich ausgeprägter als bei Kontrollen ($p < 0,05$), während die Schmerz-assoziierten Bilder von FMS-Patienten weniger unangenehm bewertet wurden als von Kontrollen. Der Aktivierungsunterschied bei negativen versus neutralen Bildern war bei MD-Patienten im linken Frontalkortex wesentlich geringer ausgeprägt als bei FMS-Patienten und Kontrollen ($p < 0,05$). Im Wortflüssigkeitstest und im Zahlenverbindungstest konnten keine kognitiven Defizite bzw. Aktivierungsunterschiede zwischen FMS-Patienten und Kontrollen gefunden werden. Allerdings zeigten MD-Patienten in beiden Bedingungen des Wortflüssigkeitstests eine geringere frontale Aktivierung als FMS-Patienten und Kontrollen ($p < 0,05$).

Diese Studie belegt die veränderte zentrale Schmerzverarbeitung bei FMS-Patienten und zeigt, dass diese mittels fNIRS messbar ist. FMS-Patienten zeigten stärkere Aktivierungen Schmerz-assoziiierter Hirnareale während mechanischer und visueller Schmerzstimuli im Vergleich zu gesunden Kontrollen. Zudem bestätigt diese Studie die Unterscheidung zwischen FMS und Depression.

6 Literaturverzeichnis

- Aguglia, A., Salvi, V., Maina, G. et al. (2011). "Fibromyalgia syndrome and depressive symptoms: comorbidity and clinical correlates." *J Affect Disord* 128: 262-266.
- Ambrose, K. R., Gracely, R. H. und Glass, J. M. (2012). "Fibromyalgia dyscognition: concepts and issues." *Reumatismo* 64: 206-215.
- Ang, D. C., Chakr, R., France, C. R. et al. (2011). "Association of nociceptive responsivity with clinical pain and the moderating effect of depression." *J Pain* 12: 384-389.
- Apkarian, A. V., Bushnell, M. C., Treede, R. D. et al. (2005). "Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health and disease." *Eur J Pain* 9: 463-484.
- Arnold, B., Häuser, W., Arnold, M. et al. (2012). "[Multicomponent therapy of fibromyalgia syndrome : Systematic review, meta-analysis and guideline]." *Schmerz* 26: 287-290.
- Arnold, L. M., Crofford, L. J., Mease, P. J. et al. (2008). "Patient perspectives on the impact of fibromyalgia." *Patient Educ Couns* 73: 114-120.
- Arnold, L. M., Fan, J., Russell, I. J. et al. (2013). "The fibromyalgia family study: a genome-wide linkage scan study." *Arthritis Rheum* 65: 1122-1128.
- Arnold, L. M., Hudson, J. I., Hess, E. V. et al. (2004). "Family study of fibromyalgia." *Arthritis Rheum* 50: 944-952.
- Audenaert, K., Goethals, I., Van Laere, K. et al. (2002). "SPECT neuropsychological activation procedure with the Verbal Fluency Test in attempted suicide patients." *Nucl Med Commun* 23: 907-916.
- Azar, A. A. (2009). "Monitoring blood oxygenation changes due to acute pain stimuli using functional near-infrared spectroscopy (fNIRS)." *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2009: 1375-1379.
- Bär, K. J., Brehm, S., Boettger, M. K. et al. (2005). "Pain perception in major depression depends on pain modality." *Pain* 117: 97-103.
- Bartley, E. J., Rhudy, J. L. und Williams, A. E. (2009). "Experimental assessment of affective processing in fibromyalgia." *J Pain* 10: 1151-1160.
- Bartocci, M., Bergqvist, L. L., Lagercrantz, H. et al. (2006). "Pain activates cortical areas in the preterm newborn brain." *Pain* 122: 109-117.
- Becerra, L., Harris, W., Joseph, D. et al. (2008). "Diffuse optical tomography of pain and tactile stimulation: activation in cortical sensory and emotional systems." *Neuroimage* 41: 252-259.
- Beck, A. T., Steer, R. A. und Brown, G. K. (1996). "Beck Depression Inventory, 2nd edn. Manual.", The Psychological Corporation, San Antonio.

- Becker, S. und Schweinhardt, P. (2012). "Dysfunctional neurotransmitter systems in fibromyalgia, their role in central stress circuitry and pharmacological actions on these systems." *Pain Res Treat* 2012: 741746.
- Bennett, R. (2005). "The Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ): a review of its development, current version, operating characteristics and uses." *Clin Exp Rheumatol* 23: S154-162.
- Bennett, R. H., Bolling, D. Z., Anderson, L. C. et al. (2013). "fNIRS detects temporal lobe response to affective touch." *Soc Cogn Affect Neurosci*, doi 10.1093/scan/nst008.
- Bennett, R. M., Jones, J., Turk, D. C. et al. (2007). "An internet survey of 2,596 people with fibromyalgia." *BMC Musculoskelet Disord* 8: 27.
- Bernardy, K., Klose, P., Üçeyler, N. et al. (2008). "[Methodological fundamentals for the development of the guideline]." *Schmerz* 22: 244-254.
- Blackburn-Munro, G. und Blackburn-Munro, R. E. (2001). "Chronic pain, chronic stress and depression: coincidence or consequence?" *J Neuroendocrinol* 13: 1009-1023.
- Blumenstiel, K., Gerhardt, A., Rolke, R. et al. (2011). "Quantitative sensory testing profiles in chronic back pain are distinct from those in fibromyalgia." *Clin J Pain* 27: 682-690.
- Bouhassira, D., Attal, N., Fermanian, J. et al. (2004). "Development and validation of the Neuropathic Pain Symptom Inventory." *Pain* 108: 248-257.
- Branco, J. C., Bannwarth, B., Failde, I. et al. (2010). "Prevalence of fibromyalgia: a survey in five European countries." *Semin Arthritis Rheum* 39: 448-453.
- Brückle, W. und Zeidler, H. (2004). "[Fibromyalgia]." *Internist (Berl)* 45: 923-932; quiz 933-924.
- Bunge, S. A., Ochsner, K. N., Desmond, J. E. et al. (2001). "Prefrontal regions involved in keeping information in and out of mind." *Brain* 124: 2074-2086.
- Burckhardt, C. S., Clark, S. R. und Bennett, R. M. (1991). "The fibromyalgia impact questionnaire: development and validation." *J Rheumatol* 18: 728-733.
- Burckhardt, C. S., Goldenberg, D., Crofford, L. et al. (2005). "Guideline for the management of fibromyalgia syndrome. Pain in adults and children. APS Clinical Practice Guideline Series No. 4." Glenview, IL: American Pain Society.
- Burgmer, M., Gaubitz, M., Konrad, C. et al. (2009a). "Decreased gray matter volumes in the cingulo-frontal cortex and the amygdala in patients with fibromyalgia." *Psychosom Med* 71: 566-573.
- Burgmer, M., Petzke, F., Giesecke, T. et al. (2011). "Cerebral activation and catastrophizing during pain anticipation in patients with fibromyalgia." *Psychosom Med* 73: 751-759.
- Burgmer, M., Pogatzki-Zahn, E., Gaubitz, M. et al. (2009b). "Altered brain activity during pain processing in fibromyalgia." *Neuroimage* 44: 502-508.

- Buskila, D. und Cohen, H. (2007). "Comorbidity of fibromyalgia and psychiatric disorders." *Curr Pain Headache Rep* 11: 333-338.
- Caro, X. J. und Winter, E. F. (2014). "Evidence of abnormal epidermal nerve fiber density in fibromyalgia: Clinical and immunologic implications." *Arthritis & rheumatology*, doi 10.1002/art.38662.
- Carville, S. F., Arendt-Nielsen, S., Bliddal, H. et al. (2008). "EULAR evidence-based recommendations for the management of fibromyalgia syndrome." *Ann Rheum Dis* 67: 536-541.
- Ceko, M., Bushnell, M. C. und Gracely, R. H. (2012). "Neurobiology underlying fibromyalgia symptoms." *Pain Res Treat* 2012: 585419.
- Chandran, A., Schäfer, C., Ryan, K. et al. (2012). "The comparative economic burden of mild, moderate, and severe fibromyalgia: results from a retrospective chart review and cross-sectional survey of working-age u.s. Adults." *J Manag Care Pharm* 18: 415-426.
- Chaudhary, U., Hall, M., DeCerce, J. et al. (2011). "Frontal activation and connectivity using near-infrared spectroscopy: verbal fluency language study." *Brain Res Bull* 84: 197-205.
- Chen, J. J., Wang, J. Y., Chang, Y. M. et al. (2007). "Regional cerebral blood flow between primary and concomitant fibromyalgia patients: a possible way to differentiate concomitant fibromyalgia from the primary disease." *Scand J Rheumatol* 36: 226-232.
- Cherry, B. J., Zettel-Watson, L., Shimizu, R. et al. (2012). "Cognitive Performance in Women Aged 50 Years and Older With and Without Fibromyalgia." *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*, doi 10.1093/geronb/gbs122.
- Cook, D. B., Lange, G., Ciccone, D. S. et al. (2004). "Functional imaging of pain in patients with primary fibromyalgia." *J Rheumatol* 31: 364-378.
- Cook, D. B., Stegner, A. J. und McLoughlin, M. J. (2007). "Imaging pain of fibromyalgia." *Curr Pain Headache Rep* 11: 190-200.
- Cöster, L., Kendall, S., Gerdle, B. et al. (2008). "Chronic widespread musculoskeletal pain - a comparison of those who meet criteria for fibromyalgia and those who do not." *Eur J Pain* 12: 600-610.
- Davis, M. H. (1983). "Measuring individual differences in empathy: Evidence for a multidimensional approach." 44: 113-126.
- de Souza, J. B., Potvin, S., Goffaux, P. et al. (2009). "The deficit of pain inhibition in fibromyalgia is more pronounced in patients with comorbid depressive symptoms." *Clin J Pain* 25: 123-127.
- de Tommaso, M., Nolano, M., Iannone, F. et al. (2013). "Update on laser-evoked potential findings in fibromyalgia patients in light of clinical and skin biopsy features." *J Neurol*, doi 10.1007/s00415-013-7211-9.

Desmeules, J. A., Cedraschi, C., Rapiti, E. et al. (2003). "Neurophysiologic evidence for a central sensitization in patients with fibromyalgia." *Arthritis Rheum* 48: 1420-1429.

Deutsches Institut für medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) (2013). "ICD-10-GM, Version 2013. Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification." <http://www.dimdi.de/static/de/klassi/icd-10-gm/kodesuche/onlinefassungen/htmlgm2013/index.htm> (Zugriff am: 08.11.2013).

Dick, B., Eccleston, C. und Crombez, G. (2002). "Attentional functioning in fibromyalgia, rheumatoid arthritis, and musculoskeletal pain patients." *Arthritis Rheum* 47: 639-644.

Dick, B. D., Verrier, M. J., Harker, K. T. et al. (2008). "Disruption of cognitive function in fibromyalgia syndrome." *Pain* 139: 610-616.

Dickens, C., McGowan, L. und Dale, S. (2003). "Impact of depression on experimental pain perception: a systematic review of the literature with meta-analysis." *Psychosom Med* 65: 369-375.

Dresler, T., Obersteiner, A., Schecklmann, M. et al. (2009). "Arithmetic tasks in different formats and their influence on behavior and brain oxygenation as assessed with near-infrared spectroscopy (NIRS): a study involving primary and secondary school children." *J Neural Transm* 116: 1689-1700.

Dreyer, L., Kendall, S., Danneskiold-Samsøe, B. et al. (2010). "Mortality in a cohort of Danish patients with fibromyalgia: increased frequency of suicide." *Arthritis Rheum* 62: 3101-3108.

Ehlis, A. C., Schneider, S., Dresler, T. et al. (2013). "Application of functional near-infrared spectroscopy in psychiatry." *Neuroimage*, doi 10.1016/j.neuroimage.2013.03.067.

Eich, W., Häuser, W., Arnold, B. et al. (2012a). "[Fibromyalgia syndrome : General principles and coordination of clinical care and patient education]." *Schmerz* 26: 268-275.

Eich, W., Häuser, W., Arnold, B. et al. (2012b). "[Fibromyalgia syndrome : Definition, classification, clinical diagnosis and prognosis]." *Schmerz* 26: 247-258.

Eich, W., Häuser, W., Friedel, E. et al. (2008). "[Definition, classification and diagnosis of fibromyalgia syndrome]." *Schmerz* 22: 255-266.

Eraso, R. M., Bradford, N. J., Fontenot, C. N. et al. (2007). "Fibromyalgia syndrome in young children: onset at age 10 years and younger." *Clin Exp Rheumatol* 25: 639-644.

Fallgatter, A. J., Ehlis, A., Wägener, A. et al. (2004). "[Near-infrared spectroscopy in psychiatry]." *Nervenarzt* 75: 911-916.

Fayed, N., Garcia-Campayo, J., Magallón, R. et al. (2010). "Localized 1H-NMR spectroscopy in patients with fibromyalgia: a controlled study of changes in

cerebral glutamate/glutamine, inositol, choline, and N-acetylaspartate." *Arthritis Res Ther* 12: R134.

Ferrari, M. und Quaresima, V. (2012). "A brief review on the history of human functional near-infrared spectroscopy (fNIRS) development and fields of application." *Neuroimage*, doi 10.1016/j.neuroimage.2012.03.049.

Fietta, P., Fietta, P. und Manganelli, P. (2007). "Fibromyalgia and psychiatric disorders." *Acta Biomed* 78: 88-95.

Fukui, Y., Ajichi, Y. und Okada, E. (2003). "Monte Carlo prediction of near-infrared light propagation in realistic adult and neonatal head models." *Appl Opt* 42: 2881-2887.

Funahashi, S. (2001). "Neuronal mechanisms of executive control by the prefrontal cortex." *Neurosci Res* 39: 147-165.

Funahashi, S. und Andreau, J. M. (2013). "Prefrontal cortex and neural mechanisms of executive function." *J Physiol Paris*.

Gélinas, C., Choinière, M., Ranger, M. et al. (2010). "Toward a new approach for the detection of pain in adult patients undergoing cardiac surgery: near-infrared spectroscopy--a pilot study." *Heart Lung* 39: 485-493.

Giannoccaro, M. P., Donadio, V., Incensi, A. et al. (2014). "Small nerve fiber involvement in patients referred for fibromyalgia." *Muscle Nerve* 49: 757-759.

Giesecke, T., Gracely, R. H., Grant, M. A. et al. (2004). "Evidence of augmented central pain processing in idiopathic chronic low back pain." *Arthritis Rheum* 50: 613-623.

Giesecke, T., Gracely, R. H., Williams, D. A. et al. (2005). "The relationship between depression, clinical pain, and experimental pain in a chronic pain cohort." *Arthritis Rheum* 52: 1577-1584.

Glass, J. M. (2008). "Fibromyalgia and cognition." *J Clin Psychiatry* 69 Suppl 2: 20-24.

Glass, J. M., Williams, D. A., Fernandez-Sanchez, M. L. et al. (2011). "Executive function in chronic pain patients and healthy controls: different cortical activation during response inhibition in fibromyalgia." *J Pain* 12: 1219-1229.

Goldenberg, D. L. (2010). "Pain/Depression dyad: a key to a better understanding and treatment of functional somatic syndromes." *Am J Med* 123: 675-682.

González-Roldán, A. M., Muñoz, M. A., Cifre, I. et al. (2013). "Altered psychophysiological responses to the view of others' pain and anger faces in fibromyalgia patients." *J Pain* 14: 709-719.

Gowers, W. R. (1904). "A Lecture on Lumbago: Its Lessons and Analogues: Delivered at the National Hospital for the Paralysed and Epileptic." *Br Med J* 1: 117-121.

- Gracely, R. H., Ceko, M. und Bushnell, M. C. (2012). "Fibromyalgia and depression." *Pain Res Treat* 2012: 486590.
- Gracely, R. H., Geisser, M. E., Giesecke, T. et al. (2004). "Pain catastrophizing and neural responses to pain among persons with fibromyalgia." *Brain* 127: 835-843.
- Gracely, R. H., Petzke, F., Wolf, J. M. et al. (2002). "Functional magnetic resonance imaging evidence of augmented pain processing in fibromyalgia." *Arthritis Rheum* 46: 1333-1343.
- Graff-Guerrero, A., Pellicer, F., Mendoza-Espinosa, Y. et al. (2008). "Cerebral blood flow changes associated with experimental pain stimulation in patients with major depression." *J Affect Disord* 107: 161-168.
- Hammen, C. (2005). "Stress and depression." *Annual review of clinical psychology* 1: 293-319.
- Harris, R. E., Clauw, D. J., Scott, D. J. et al. (2007). "Decreased central mu-opioid receptor availability in fibromyalgia." *J Neurosci* 27: 10000-10006.
- Harris, R. E., Sundgren, P. C., Craig, A. D. et al. (2009). "Elevated insular glutamate in fibromyalgia is associated with experimental pain." *Arthritis Rheum* 60: 3146-3152.
- Häuser, W., Akritidou, I., Felde, E. et al. (2008a). "[Steps towards a symptom-based diagnosis of fibromyalgia syndrome. Symptom profiles of patients from different clinical settings]." *Z Rheumatol* 67: 511-515.
- Häuser, W., Bernardy, K., Üçeyler, N. et al. (2009a). "Treatment of fibromyalgia syndrome with gabapentin and pregabalin--a meta-analysis of randomized controlled trials." *Pain* 145: 69-81.
- Häuser, W., Bernardy, K., Wang, H. et al. (2012). "[Methodological fundamentals of the development of the guideline]." *Schmerz* 26: 232-246.
- Häuser, W., Eich, W., Herrmann, M. et al. (2009b). "Fibromyalgia syndrome: classification, diagnosis, and treatment." *Dtsch Arztebl Int* 106: 383-391.
- Häuser, W., Kosseva, M., Üçeyler, N. et al. (2011). "Emotional, physical, and sexual abuse in fibromyalgia syndrome: a systematic review with meta-analysis." *Arthritis Care Res (Hoboken)* 63: 808-820.
- Häuser, W., Schmutzer, G., Glaesmer, H. et al. (2009c). "[Prevalence and predictors of pain in several body regions. Results of a representative German population survey]." *Schmerz* 23: 461-470.
- Häuser, W., Schmutzer, G., Hinz, A. et al. (2013a). "[Prevalence of chronic pain in Germany. A representative survey of the general population]." *Schmerz (Berlin, Germany)* 27: 46-55.
- Häuser, W., Thieme, K. und Turk, D. C. (2010). "Guidelines on the management of fibromyalgia syndrome - a systematic review." *Eur J Pain* 14: 5-10.

- Häuser, W., Urrútia, G., Tort, S. et al. (2013b). "Serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors (SNRIs) for fibromyalgia syndrome." The Cochrane database of systematic reviews 1: Cd010292.
- Häuser, W., Zimmer, C., Felde, E. et al. (2008b). "[What are the key symptoms of fibromyalgia? Results of a survey of the German Fibromyalgia Association]." Schmerz 22: 176-183.
- Hautzinger, M. und Bailer, M. (1993). "Allgemeine Depressions Skala. Manual.". Göttingen, Beltz Test GmbH.
- Hautzinger, M., Keller, F., Kühner, C. et al. (2006). "Das Beck Depressionsinventar II. Deutsche Bearbeitung und Handbuch zum BDI II.", Harcourt Test Services, Frankfurt a. M.
- He, J. W., Tian, F., Liu, H. et al. (2012). "Cerebrovascular responses of the rat brain to noxious stimuli as examined by functional near-infrared whole brain imaging." J Neurophysiol 107: 2853-2865.
- Hench, P. K. (1976). "Nonarticular rheumatism, 22nd rheumatism review: review of the American and English literature for the years 1973 and 1974." 19 (suppl): 1081-1089.
- Henry, J. D. und Crawford, J. R. (2004). "A meta-analytic review of verbal fluency performance following focal cortical lesions." Neuropsychology 18: 284-295.
- Herrmann, M. J., Ehlis, A. C. und Fallgatter, A. J. (2003). "Frontal activation during a verbal-fluency task as measured by near-infrared spectroscopy." Brain Res Bull 61: 51-56.
- Herrmann, M. J., Ehlis, A. C. und Fallgatter, A. J. (2004). "Bilaterally reduced frontal activation during a verbal fluency task in depressed patients as measured by near-infrared spectroscopy." J Neuropsychiatry Clin Neurosci 16: 170-175.
- Hoshi, Y. (2011). "Towards the next generation of near-infrared spectroscopy." Philos Transact A Math Phys Eng Sci 369: 4425-4439.
- Hoshi, Y., Kobayashi, N. und Tamura, M. (2001). "Interpretation of near-infrared spectroscopy signals: a study with a newly developed perfused rat brain model." J Appl Physiol 90: 1657-1662.
- Huppert, T. J., Hoge, R. D., Diamond, S. G. et al. (2006). "A temporal comparison of BOLD, ASL, and NIRS hemodynamic responses to motor stimuli in adult humans." Neuroimage 29: 368-382.
- Hurtig, I. M., Raak, R. I., Kendall, S. A. et al. (2001). "Quantitative sensory testing in fibromyalgia patients and in healthy subjects: identification of subgroups." Clin J Pain 17: 316-322.
- Inanici, F. und Yunus, M. B. (2004). "History of fibromyalgia: past to present." Curr Pain Headache Rep 8: 369-378.

- Jasper, H. H. (1958). "Report of the committee on methods of clinical examination in electroencephalography." *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 10: 370-375.
- Jensen, K. B., Kosek, E., Petzke, F. et al. (2009). "Evidence of dysfunctional pain inhibition in Fibromyalgia reflected in rACC during provoked pain." *Pain* 144: 95-100.
- Jensen, K. B., Loitole, R., Kosek, E. et al. (2012). "Patients With Fibromyalgia Display Less Functional Connectivity In The Brain's Pain Inhibitory Network." *Mol Pain* 8: 32.
- Jensen, K. B., Petzke, F., Carville, S. et al. (2010). "Anxiety and depressive symptoms in fibromyalgia are related to poor perception of health but not to pain sensitivity or cerebral processing of pain." *Arthritis Rheum* 62: 3488-3495.
- Jensen, K. B., Srinivasan, P., Spaeth, R. et al. (2013). "Overlapping structural and functional brain changes in patients with long-term exposure to fibromyalgia." *Arthritis Rheum*, doi 10.1002/art.38170.
- Jöbsis, F. F. (1977). "Noninvasive, infrared monitoring of cerebral and myocardial oxygen sufficiency and circulatory parameters." *Science* 198: 1264-1267.
- Jorge, L. L. und Amaro, E., Jr. (2012). "Brain Imaging in Fibromyalgia." *Curr Pain Headache Rep*, doi 10.1007/s11916-012-0284-9.
- Kameyama, M., Fukuda, M., Yamagishi, Y. et al. (2006). "Frontal lobe function in bipolar disorder: a multichannel near-infrared spectroscopy study." *Neuroimage* 29: 172-184.
- Karjalainen, K., Malmivaara, A., van Tulder, M. et al. (2000). "Multidisciplinary rehabilitation for fibromyalgia and musculoskeletal pain in working age adults." *The Cochrane database of systematic reviews*: CD001984.
- Katz, R. S., Heard, A. R., Mills, M. et al. (2004). "The prevalence and clinical impact of reported cognitive difficulties (fibrofog) in patients with rheumatic disease with and without fibromyalgia." *J Clin Rheumatol* 10: 53-58.
- Klasen, B. W., Hallner, D., Schaub, C. et al. (2004). "Validation and reliability of the German version of the Chronic Pain Grade questionnaire in primary care back pain patients." *Psychosoc Med* 1: Doc07.
- Klumpp, H. und Deldin, P. (2010). "Review of brain functioning in depression for semantic processing and verbal fluency." *Int J Psychophysiol* 75: 77-85.
- Knight, T., Schaefer, C., Chandran, A. et al. (2013). "Health-resource use and costs associated with fibromyalgia in France, Germany, and the United States." *ClinicoEconomics and outcomes research : CEOR* 5: 171-180.
- Köllner, V., Häuser, W., Klimczyk, K. et al. (2012). "[Psychotherapy for patients with fibromyalgia syndrome : Systematic review, meta-analysis and guideline]." *Schmerz* 26: 291-296.

- Kono, T., Matsuo, K., Tsunashima, K. et al. (2007). "Multiple-time replicability of near-infrared spectroscopy recording during prefrontal activation task in healthy men." *Neurosci Res* 57: 504-512.
- Kuchinad, A., Schweinhardt, P., Seminowicz, D. A. et al. (2007). "Accelerated brain gray matter loss in fibromyalgia patients: premature aging of the brain?" *J Neurosci* 27: 4004-4007.
- Kühner, C., Bürger, C., Keller, F. et al. (2007). "[Reliability and validity of the Revised Beck Depression Inventory (BDI-II). Results from German samples]." *Nervenarzt* 78: 651-656.
- Kwiatek, R., Barden, L., Tedman, R. et al. (2000). "Regional cerebral blood flow in fibromyalgia: single-photon-emission computed tomography evidence of reduction in the pontine tegmentum and thalami." *Arthritis Rheum* 43: 2823-2833.
- Landro, N. I., Stiles, T. C. und Sletvold, H. (1997). "Memory functioning in patients with primary fibromyalgia and major depression and healthy controls." *J Psychosom Res* 42: 297-306.
- Lang, P. J., Bradley, M. M. und Cuthbert, B. N. (2008). "International affective picture system (IAPS): Affective ratings of pictures and instruction manual." Technical report A-8. University of Florida, Gainesville, FL.
- Lange, M. und Petermann, F. (2010). "[Influence of depression on fibromyalgia : A systematic review]." *Schmerz* 24: 326-333.
- Langhorst, J., Häuser, W., Bernardy, K. et al. (2012). "[Complementary and alternative therapies for fibromyalgia syndrome : Systematic review, meta-analysis and guideline]." *Schmerz* 26: 311-317.
- Leavitt, F. und Katz, R. S. (2006). "Distraction as a key determinant of impaired memory in patients with fibromyalgia." *J Rheumatol* 33: 127-132.
- Lee, S. J., Song, H. J., Decety, J. et al. (2013). "Do patients with fibromyalgia show abnormal neural responses to the observation of pain in others?" *Neurosci Res* 75: 305-315.
- Lee, Y. H., Choi, S. J., Ji, J. D. et al. (2012). "Candidate gene studies of fibromyalgia: a systematic review and meta-analysis." *Rheumatol Int* 32: 417-426.
- Lépine, J. P. und Briley, M. (2004). "The epidemiology of pain in depression." *Hum Psychopharmacol* 19 Suppl 1: S3-7.
- Logothetis, N. K. und Wandell, B. A. (2004). "Interpreting the BOLD signal." *Annu Rev Physiol* 66: 735-769.
- Lorenz, J., Minoshima, S. und Casey, K. L. (2003). "Keeping pain out of mind: the role of the dorsolateral prefrontal cortex in pain modulation." *Brain* 126: 1079-1091.
- Luerding, R., Weigand, T., Bogdahn, U. et al. (2008). "Working memory performance is correlated with local brain morphology in the medial frontal and

anterior cingulate cortex in fibromyalgia patients: structural correlates of pain-cognition interaction." *Brain* 131: 3222-3231.

MacDonald, A. W., 3rd, Cohen, J. D., Stenger, V. A. et al. (2000). "Dissociating the role of the dorsolateral prefrontal and anterior cingulate cortex in cognitive control." *Science* 288: 1835-1838.

Marschall, U., Arnold, B. und Häuser, W. (2011). "[Treatment and healthcare costs of fibromyalgia syndrome in Germany: analysis of the data of the Barmer health insurance (BEK) from 2008-2009]." *Schmerz* 25: 402-404, 406-410.

Matsuo, K., Kato, T., Fukuda, M. et al. (2000). "Alteration of hemoglobin oxygenation in the frontal region in elderly depressed patients as measured by near-infrared spectroscopy." *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 12: 465-471.

McBeth, J., Silman, A. J., Gupta, A. et al. (2007). "Moderation of psychosocial risk factors through dysfunction of the hypothalamic-pituitary-adrenal stress axis in the onset of chronic widespread musculoskeletal pain: findings of a population-based prospective cohort study." *Arthritis Rheum* 56: 360-371.

Mease, P. J., Arnold, L. M., Crofford, L. J. et al. (2008). "Identifying the clinical domains of fibromyalgia: contributions from clinician and patient Delphi exercises." *Arthritis Rheum* 59: 952-960.

Moosmann, M., Ritter, P., Krastel, I. et al. (2003). "Correlates of alpha rhythm in functional magnetic resonance imaging and near infrared spectroscopy." *Neuroimage* 20: 145-158.

Moriarty, O., McGuire, B. E. und Finn, D. P. (2011). "The effect of pain on cognitive function: a review of clinical and preclinical research." *Prog Neurobiol* 93: 385-404.

Mork, P. J., Vasseljen, O. und Nilsen, T. I. (2010). "Association between physical exercise, body mass index, and risk of fibromyalgia: longitudinal data from the Norwegian Nord-Trøndelag Health Study." *Arthritis Care Res (Hoboken)* 62: 611-617.

Mountz, J. M., Bradley, L. A., Modell, J. G. et al. (1995). "Fibromyalgia in women. Abnormalities of regional cerebral blood flow in the thalamus and the caudate nucleus are associated with low pain threshold levels." *Arthritis Rheum* 38: 926-938.

Müller, W., Schneider, M., Joos, T. et al. (2007). "[Subgroups of fibromyalgia]." *Schmerz* 21: 424-429.

Nagamitsu, S., Yamashita, Y., Tanaka, H. et al. (2012). "Functional near-infrared spectroscopy studies in children." *Biopsychosoc Med* 6: 7.

Napadow, V., LaCount, L., Park, K. et al. (2010). "Intrinsic brain connectivity in fibromyalgia is associated with chronic pain intensity." *Arthritis Rheum* 62: 2545-2555.

Noda, T., Yoshida, S., Matsuda, T. et al. (2012). "Frontal and right temporal activations correlate negatively with depression severity during verbal fluency

- task: a multi-channel near-infrared spectroscopy study." *J Psychiatr Res* 46: 905-912.
- Oaklander, A. L., Herzog, Z. D., Downs, H. M. et al. (2013). "Objective evidence that small-fiber polyneuropathy underlies some illnesses currently labeled as fibromyalgia." *Pain* 154: 2310-2316.
- Obrig, H. und Villringer, A. (2003). "Beyond the visible--imaging the human brain with light." *J Cereb Blood Flow Metab* 23: 1-18.
- Obrig, H., Wenzel, R., Kohl, M. et al. (2000). "Near-infrared spectroscopy: does it function in functional activation studies of the adult brain?" *Int J Psychophysiol* 35: 125-142.
- Offenbächer, M., Waltz, M. und Schöps, P. (2000). "Validation of a German version of the Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ-G)." *J Rheumatol* 27: 1984-1988.
- Ogino, Y., Nemoto, H., Inui, K. et al. (2007). "Inner experience of pain: imagination of pain while viewing images showing painful events forms subjective pain representation in human brain." *Cereb Cortex* 17: 1139-1146.
- Okada, G., Okamoto, Y., Morinobu, S. et al. (2003). "Attenuated left prefrontal activation during a verbal fluency task in patients with depression." *Neuropsychobiology* 47: 21-26.
- Okamoto, M., Dan, H., Sakamoto, K. et al. (2004). "Three-dimensional probabilistic anatomical cranio-cerebral correlation via the international 10-20 system oriented for transcranial functional brain mapping." *Neuroimage* 21: 99-111.
- Okifuji, A. und Turk, D. C. (2002). "Stress and psychophysiological dysregulation in patients with fibromyalgia syndrome." *Appl Psychophysiol Biofeedback* 27: 129-141.
- Oswald, W. D. und Roth, E. (1987). "Der Zahlen-Verbindungs-Test (ZVT). Ein sprachfreier Intelligenz-Test zur Messung der „kognitiven Leistungsgeschwindigkeit“". Göttingen, Hogrefe.
- Ozawa, M., Kanda, K., Hirata, M. et al. (2011). "Influence of repeated painful procedures on prefrontal cortical pain responses in newborns." *Acta Paediatr* 100: 198-203.
- Özçetin, A., Ataoglu, S., Kocer, E. et al. (2007). "Effects of depression and anxiety on quality of life of patients with rheumatoid arthritis, knee osteoarthritis and fibromyalgia syndrome." *West Indian Med J* 56: 122-129.
- Pae, C. U., Luyten, P., Marks, D. M. et al. (2008). "The relationship between fibromyalgia and major depressive disorder: a comprehensive review." *Curr Med Res Opin* 24: 2359-2371.
- Palomino, R. A., Nicassio, P. M., Greenberg, M. A. et al. (2007). "Helplessness and loss as mediators between pain and depressive symptoms in fibromyalgia." *Pain* 129: 185-194.

- Park, D. C., Glass, J. M., Minear, M. et al. (2001). "Cognitive function in fibromyalgia patients." *Arthritis Rheum* 44: 2125-2133.
- Paulus, C. (2009). "Der Saarbrücker Persönlichkeitsfragebogen SPF (IRI) zur Messung von Empathie - Psychometrische Evaluation der deutschen Version des Interpersonal Reactivity Index." (Zugriff am: 21.04.2012)
- Petzke, F. (2010). "[CNS processing of pain in functional somatic syndromes]." *Schmerz* 24: 146-155.
- Petzke, F., Clauw, D. J., Ambrose, K. et al. (2003). "Increased pain sensitivity in fibromyalgia: effects of stimulus type and mode of presentation." *Pain* 105: 403-413.
- Pfau, D. B., Rolke, R., Nickel, R. et al. (2009). "Somatosensory profiles in subgroups of patients with myogenic temporomandibular disorders and Fibromyalgia Syndrome." *Pain* 147: 72-83.
- Plichta, M. M., Heinzl, S., Ehlis, A. C. et al. (2007a). "Model-based analysis of rapid event-related functional near-infrared spectroscopy (fNIRS) data: a parametric validation study." *Neuroimage* 35: 625-634.
- Plichta, M. M., Herrmann, M. J., Baehne, C. G. et al. (2006a). "Event-related functional near-infrared spectroscopy (fNIRS): are the measurements reliable?" *Neuroimage* 31: 116-124.
- Plichta, M. M., Herrmann, M. J., Baehne, C. G. et al. (2007b). "Event-related functional near-infrared spectroscopy (fNIRS) based on craniocerebral correlations: reproducibility of activation?" *Hum Brain Mapp* 28: 733-741.
- Plichta, M. M., Herrmann, M. J., Ehlis, A. C. et al. (2006b). "Event-related visual versus blocked motor task: detection of specific cortical activation patterns with functional near-infrared spectroscopy." *Neuropsychobiology* 53: 77-82.
- Ploner, M. und Schnitzler, A. (2004). "[Cortical representation of pain]." *Nervenarzt* 75: 962-969.
- Porro, C. A. (2003). "Functional imaging and pain: behavior, perception, and modulation." *Neuroscientist* 9: 354-369.
- Pujol, J., Lopez-Sola, M., Ortiz, H. et al. (2009). "Mapping brain response to pain in fibromyalgia patients using temporal analysis of FMRI." *PLoS One* 4: e5224.
- Quaresima, V., Bisconti, S. und Ferrari, M. (2012). "A brief review on the use of functional near-infrared spectroscopy (fNIRS) for language imaging studies in human newborns and adults." *Brain Lang* 121: 79-89.
- Radloff, L. S. (1977). "The CES-D Scale: A Self-Report Depression Scale for Research in the General Population." 1: 385-401.
- Ranger, M., Johnston, C. C., Limperopoulos, C. et al. (2011). "Cerebral near-infrared spectroscopy as a measure of nociceptive evoked activity in critically ill infants." *Pain Res Manag* 16: 331-336.

- Raphael, K. G., Janal, M. N., Nayak, S. et al. (2004). "Familial aggregation of depression in fibromyalgia: a community-based test of alternate hypotheses." *Pain* 110: 449-460.
- Recla, J. M. (2010). "New and emerging therapeutic agents for the treatment of fibromyalgia: an update." *J Pain Res* 3: 89-103.
- Rhudy, J. L., DelVentura, J. L., Terry, E. L. et al. (2013). "Emotional modulation of pain and spinal nociception in fibromyalgia." *Pain* 154: 1045-1056.
- Robbins, T. W. (1996). "Dissociating executive functions of the prefrontal cortex." *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 351: 1463-1470; discussion 1470-1461.
- Robinson, M. E., Craggs, J. G., Price, D. D. et al. (2011). "Gray matter volumes of pain-related brain areas are decreased in fibromyalgia syndrome." *J Pain* 12: 436-443.
- Sauer, K., Kemper, C. und Glaeske, G. (2011). "Fibromyalgia syndrome: prevalence, pharmacological and non-pharmacological interventions in outpatient health care. An analysis of statutory health insurance data." *Joint Bone Spine* 78: 80-84.
- Schecklmann, M., Ehlis, A. C., Plichta, M. M. et al. (2008). "Functional near-infrared spectroscopy: a long-term reliable tool for measuring brain activity during verbal fluency." *Neuroimage* 43: 147-155.
- Schiltenswolf, M., Eich, W., Schmale-Grete, R. et al. (2008). "[Aims of the guidelines for diagnostic and treatment of fibromyalgia syndrome]." *Schmerz* 22: 241-243.
- Schmidt-Wilcke, T., Luerding, R., Weigand, T. et al. (2007). "Striatal grey matter increase in patients suffering from fibromyalgia--a voxel-based morphometry study." *Pain* 132 Suppl 1: S109-116.
- Schmidt-Wilcke, T., Wood, P. und Lürding, R. (2010). "[Cognitive impairment in patients suffering from fibromyalgia. An underestimated problem]." *Schmerz* 24: 46-53.
- Seniow, J. (2012). "Executive dysfunctions and frontal syndromes." *Front Neurol Neurosci* 30: 50-53.
- Serra, J., Collado, A., Solà, R. et al. (2013). "Hyperexcitable C nociceptors in fibromyalgia." *Ann Neurol*.
- Settan, M., Eis, S. und Häuser, W. (2012). "[Fibromyalgia syndrome guideline : Interim assessment]." *Schmerz* 26: 229-231.
- Slater, R., Cantarella, A., Franck, L. et al. (2008). "How well do clinical pain assessment tools reflect pain in infants?" *PLoS Med* 5: e129.
- Slater, R., Cantarella, A., Gallella, S. et al. (2006). "Cortical pain responses in human infants." *J Neurosci* 26: 3662-3666.

- Slater, R., Fitzgerald, M. und Meek, J. (2007). "Can cortical responses following noxious stimulation inform us about pain processing in neonates?" *Semin Perinatol* 31: 298-302.
- Smith, B. W., Tooley, E. M., Montague, E. Q. et al. (2008). "Habituation and sensitization to heat and cold pain in women with fibromyalgia and healthy controls." *Pain* 140: 420-428.
- Smith, M. (2011). "Shedding light on the adult brain: a review of the clinical applications of near-infrared spectroscopy." *Philos Transact A Math Phys Eng Sci* 369: 4452-4469.
- Smith, S. B., Maixner, D. W., Fillingim, R. B. et al. (2012). "Large candidate gene association study reveals genetic risk factors and therapeutic targets for fibromyalgia." *Arthritis Rheum* 64: 584-593.
- Smythe, H. (1972). "Nonarticular rheumatism and psychogenic musculoskeletal syndromes." *Arthritis and Allied Conditions* edn 8: 881-891.
- Sommer, C., Häuser, W., Alten, R. et al. (2012a). "[Drug therapy of fibromyalgia syndrome : Systematic review, meta-analysis and guideline]." *Schmerz* 26: 297-310.
- Sommer, C., Häuser, W., Burgmer, M. et al. (2012b). "[Etiology and pathophysiology of fibromyalgia syndrome]." *Schmerz* 26: 259-267.
- Sommer, C., Richter, H., Rogausch, J. P. et al. (2011). "A modified score to identify and discriminate neuropathic pain: a study on the German version of the Neuropathic Pain Symptom Inventory (NPSI)." *BMC Neurol* 11: 104.
- Staud, R., Craggs, J. G., Perlstein, W. M. et al. (2008). "Brain activity associated with slow temporal summation of C-fiber evoked pain in fibromyalgia patients and healthy controls." *Eur J Pain* 12: 1078-1089.
- Steinbrink, J., Villringer, A., Kempf, F. et al. (2006). "Illuminating the BOLD signal: combined fMRI-fNIRS studies." *Magn Reson Imaging* 24: 495-505.
- Strangman, G., Boas, D. A. und Sutton, J. P. (2002). "Non-invasive neuroimaging using near-infrared light." *Biol Psychiatry* 52: 679-693.
- Strigo, I. A., Simmons, A. N., Matthews, S. C. et al. (2008). "Association of major depressive disorder with altered functional brain response during anticipation and processing of heat pain." *Arch Gen Psychiatry* 65: 1275-1284.
- Suhr, J. A. (2003). "Neuropsychological impairment in fibromyalgia: relation to depression, fatigue, and pain." *J Psychosom Res* 55: 321-329.
- Treede, R. D., Jensen, T. S., Campbell, J. N. et al. (2008). "Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes." *Neurology* 70: 1630-1635.
- Tupak, S. V., Badewien, M., Dresler, T. et al. (2012). "Differential prefrontal and frontotemporal oxygenation patterns during phonemic and semantic verbal fluency." *Neuropsychologia* 50: 1565-1569.

- Tzellos, T. G., Toulis, K. A., Goulis, D. G. et al. (2010). "Gabapentin and pregabalin in the treatment of fibromyalgia: a systematic review and a meta-analysis." *J Clin Pharm Ther* 35: 639-656.
- Üçeyler, N., Häuser, W. und Sommer, C. (2011). "Systematic review with meta-analysis: cytokines in fibromyalgia syndrome." *BMC Musculoskelet Disord* 12: 245.
- Üçeyler, N., Zeller, D., Kahn, A. K. et al. (2013). "Small fibre pathology in patients with fibromyalgia syndrome." *Brain* 136: 1857-1867.
- Üçeyler, N., Zeller, J. B., Kewenig, S. et al. (zur Veröffentlichung eingereicht). "Increased cortical activation upon painful stimulation in fibromyalgia syndrome."
- Valdés, M., Collado, A., Bargalló, N. et al. (2010). "Increased glutamate/glutamine compounds in the brains of patients with fibromyalgia: a magnetic resonance spectroscopy study." *Arthritis Rheum* 62: 1829-1836.
- Van Houdenhove, B. und Egle, U. T. (2004). "Fibromyalgia: a stress disorder? Piecing the biopsychosocial puzzle together." *Psychother Psychosom* 73: 267-275.
- van Middendorp, H., Lumley, M. A., Jacobs, J. W. et al. (2008). "Emotions and emotional approach and avoidance strategies in fibromyalgia." *J Psychosom Res* 64: 159-167.
- Von Korff, M., Ormel, J., Keefe, F. J. et al. (1992). "Grading the severity of chronic pain." *Pain* 50: 133-149.
- Walitt, B., Fitzcharles, M. A., Hassett, A. L. et al. (2011). "The longitudinal outcome of fibromyalgia: a study of 1555 patients." *J Rheumatol* 38: 2238-2246.
- Weir, P. T., Harlan, G. A., Nkoy, F. L. et al. (2006). "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: 124-128.
- Widder, B. (2009). "[Visualization of a myth--the new S3 guidelines for fibromyalgia syndrome]." *Schmerz* 23: 72-74; author reply 74-76.
- Wik, G., Fischer, H., Finer, B. et al. (2006). "Retrosplenial cortical deactivation during painful stimulation of fibromyalgic patients." *Int J Neurosci* 116: 1-8.
- Williams, D. A. und Gracely, R. H. (2006). "Biology and therapy of fibromyalgia. Functional magnetic resonance imaging findings in fibromyalgia." *Arthritis Res Ther* 8: 224.
- Winkelmann, A., Häuser, W., Friedel, E. et al. (2012). "[Physiotherapy and physical therapies for fibromyalgia syndrome : Systematic review, meta-analysis and guideline]." *Schmerz* 26: 276-286.
- Wolfe, F. (2009). "Fibromyalgia wars." *J Rheumatol* 36: 671-678.
- Wolfe, F., Brahler, E., Hinz, A. et al. (2013). "Fibromyalgia prevalence, somatic symptom reporting, and the dimensionality of polysymptomatic distress: results

- from a survey of the general population." *Arthritis Care Res (Hoboken)* 65: 777-785.
- Wolfe, F., Clauw, D. J., Fitzcharles, M. A. et al. (2011a). "Fibromyalgia criteria and severity scales for clinical and epidemiological studies: a modification of the ACR Preliminary Diagnostic Criteria for Fibromyalgia." *J Rheumatol* 38: 1113-1122.
- Wolfe, F., Clauw, D. J., Fitzcharles, M. A. et al. (2010). "The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity." *Arthritis Care Res (Hoboken)* 62: 600-610.
- Wolfe, F., Hassett, A. L., Walitt, B. et al. (2011b). "Mortality in fibromyalgia: a study of 8,186 patients over thirty-five years." *Arthritis Care Res (Hoboken)* 63: 94-101.
- Wolfe, F., Häuser, W., Hassett, A. L. et al. (2011c). "The development of fibromyalgia--I: examination of rates and predictors in patients with rheumatoid arthritis (RA)." *Pain* 152: 291-299.
- Wolfe, F. und Michaud, K. (2004). "Severe rheumatoid arthritis (RA), worse outcomes, comorbid illness, and sociodemographic disadvantage characterize ra patients with fibromyalgia." *J Rheumatol* 31: 695-700.
- Wolfe, F., Smythe, H. A., Yunus, M. B. et al. (1990). "The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the Classification of Fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee." *Arthritis Rheum* 33: 160-172.
- Wood, P. B., Glabus, M. F., Simpson, R. et al. (2009). "Changes in gray matter density in fibromyalgia: correlation with dopamine metabolism." *J Pain* 10: 609-618.
- Wood, P. B., Schweinhardt, P., Jaeger, E. et al. (2007). "Fibromyalgia patients show an abnormal dopamine response to pain." *Eur J Neurosci* 25: 3576-3582.
- Yunus, M., Masi, A. T., Calabro, J. J. et al. (1981). "Primary fibromyalgia (fibrositis): clinical study of 50 patients with matched normal controls." *Semin Arthritis Rheum* 11: 151-171.
- Zautra, A. J., Fasman, R., Reich, J. W. et al. (2005). "Fibromyalgia: evidence for deficits in positive affect regulation." *Psychosom Med* 67: 147-155.
- Zernikow, B., Gerhold, K., Bürk, G. et al. (2012). "[Definition, diagnosis and therapy of chronic widespread pain and so-called fibromyalgia syndrome in children and adolescents. Systematic literature review and guideline]." *Schmerz* 26: 318-330.

7 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1.1	Lokalisation der Tender-Points nach den ACR-Kriterien von 1990.....	1
Abbildung 1.2	Prinzip der neurovaskulären Kopplung.....	19
Abbildung 1.3	Schematische Darstellung eines Nah-Infrarot-Spektroskopie-Systems.....	21
Abbildung 2.1	Auswahl der FMS-Patienten.....	29
Abbildung 2.2	Position des Probe-Sets über beiden Hemisphären.....	35
Abbildung 2.3	Versuchsordnung.....	36
Abbildung 2.4	Anwendung eines mechanischen Schmerzreizes.....	37
Abbildung 3.1	Graded Chronic Pain Scale (GCPS): Schmerzintensität.....	44
Abbildung 3.2	Graded Chronic Pain Scale (GCPS): Beeinträchtigungen.....	45
Abbildung 3.3	Graded Chronic Pain Scale (GCPS): Anzahl der Tage ohne übliche Aktivitäten.....	46
Abbildung 3.4	Korrelationen zwischen Schmerzintensitätsfragen und Beeinträchtigungsfragen der Graded Chronic Pain Scale (GCPS).....	47
Abbildung 3.5	Neuropathic Pain Symptom Inventory (NPSI): Summenwerte.....	48
Abbildung 3.6	Neuropathic Pain Symptom Inventory (NPSI): Schmerzprofile.....	49
Abbildung 3.7	Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ).....	50
Abbildung 3.8	Korrelationen zwischen dem FIQ-Gesamtwert und dem GCPS.....	51
Abbildung 3.9	Beck Depressionsinventar (BDI II): Summenwerte.....	52
Abbildung 3.10	Beck Depressionsinventar (BDI II): Prozentuale Verteilung.....	53
Abbildung 3.11	Allgemeine Depressionsskala (ADS): Summenwerte.....	54
Abbildung 3.12	Allgemeine Depressionsskala (ADS): Prozentuale Verteilung.....	55
Abbildung 3.13	Korrelation zwischen BDI II und ADS.....	56
Abbildung 3.14	Saarbrücker Persönlichkeitsfragebogen (SPF).....	57
Abbildung 3.15	Schmerzschwellen bei Druckreiz.....	58
Abbildung 3.16	Schmerzintensitäten bei Druckreiz.....	59

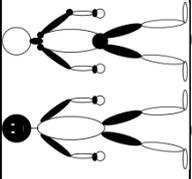
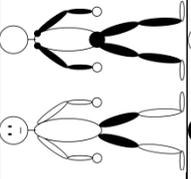
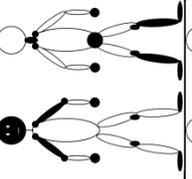
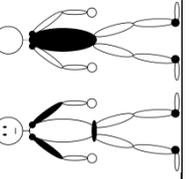
Abbildung 3.17	Mittels funktioneller Nah-Infrarot-Spektroskopie (fNIRS) gemessene kortikale Aktivierungsunterschiede zwischen schmerzhaftem und schmerzlosem Druckreiz.	61
Abbildung 3.18	Mittels funktioneller Nah-Infrarot-Spektroskopie (fNIRS) gemessene kortikale Aktivierungsunterschiede zwischen schmerzhaftem und schmerzlosem Druckreiz bei FMS-Patienten im Vergleich zu Kontrollen.	62
Abbildung 3.19	Mittels funktioneller Nah-Infrarot-Spektroskopie (fNIRS) gemessene kortikale Aktivierungsunterschiede zwischen schmerzhaftem und schmerzlosem Druckreiz bei FMS-Patienten im Vergleich zu a) depressiven Patienten und b) Zusatzkontrollen.....	63
Abbildung 3.20	Mittels funktioneller Nah-Infrarot-Spektroskopie (fNIRS) gemessene kortikale Aktivierungsunterschiede zwischen Schmerz-assoziierten und neutralen Bildern.	64
Abbildung 3.21	Mittels funktioneller Nah-Infrarot-Spektroskopie (fNIRS) gemessene kortikale Aktivierungsunterschiede zwischen Schmerz-assoziierten und neutralen Bildern bei FMS-Patienten im Vergleich zu Kontrollen.	65
Abbildung 3.22	Mittels funktioneller Nah-Infrarot-Spektroskopie (fNIRS) gemessene kortikale Aktivierungsunterschiede zwischen negativen und neutralen Bildern.	66
Abbildung 3.23	Mittels funktioneller Nah-Infrarot-Spektroskopie (fNIRS) gemessene kortikale Aktivierungsunterschiede zwischen negativen und neutralen Bildern bei MD-Patienten im Vergleich zu a) FMS-Patienten und b) Kontrollen.....	67
Abbildung 3.24	Anzahl der genannten Wörter im Wortflüssigkeitstest	68
Abbildung 3.25	Mittels funktioneller Nah-Infrarot-Spektroskopie (fNIRS) gemessene kortikale Aktivierungsunterschiede zwischen der Bedingung „Buchstaben“ und „Wochentage“.....	70
Abbildung 3.26	Mittels funktioneller Nah-Infrarot-Spektroskopie (fNIRS) gemessene kortikale Aktivierungsunterschiede zwischen der	

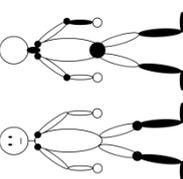
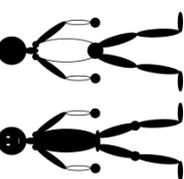
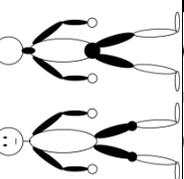
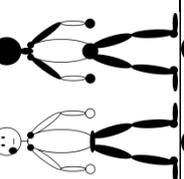
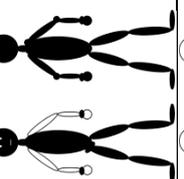
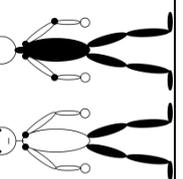
Bedingung „Buchstaben“ und „Wochentage“ bei MD-Patienten im Vergleich zu a) FMS-Patienten und b) Kontrollen.	71
Abbildung 3.27 Mittels funktioneller Nah-Infrarot-Spektroskopie (fNIRS) gemessene kortikale Aktivierungsunterschiede zwischen der Bedingung „Kategorien“ und „Wochentage“.....	72
Abbildung 3.28 Mittels funktioneller Nah-Infrarot-Spektroskopie (fNIRS) gemessene kortikale Aktivierungsunterschiede zwischen der Bedingung „Kategorien“ und „Wochentage“ bei depressiven Patienten im Vergleich zu a) FMS-Patienten und b) Kontrollen.	73
Abbildung 3.29 Korrelation zwischen der Wortanzahl im Wortflüssigkeitstest und der kortikalen Aktivierung.....	74
Abbildung 3.30 Bilderbewertung „Wie (un)angenehm?“	76
Abbildung 3.31 Darstellung der Bilder, die unterschiedlich (un)angenehm von den Probandengruppen bewertet wurden.....	77
Abbildung 3.32 Bilderbewertung „Wie schmerzhaft?“	78
Abbildung 3.33 Darstellung der Bilder, die unterschiedlich schmerzhaft von den Probandengruppen bewertet wurden.....	79
Abbildung 3.34 Korrelation zwischen dem Saarbrücker Persönlichkeitsfragebogen (SPF) und der Bilderbewertung. ...	80
Abbildung 3.35 Zahlenverbindungstest.....	81
Abbildung 3.36 Korrelationen zwischen Zahlenverbindungstest (ZVT) und Wortflüssigkeitstest	82

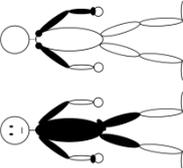
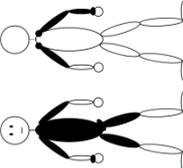
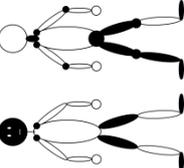
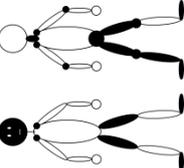
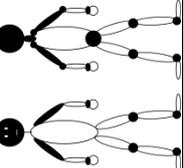
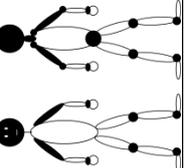
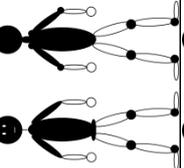
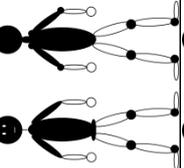
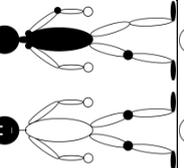
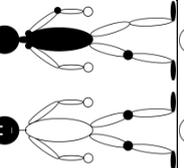
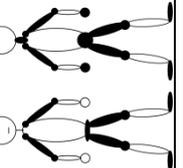
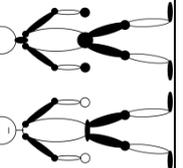
Anhang

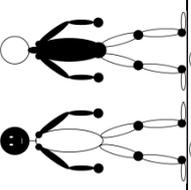
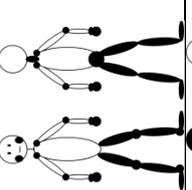
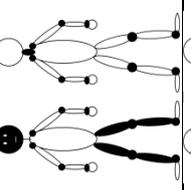
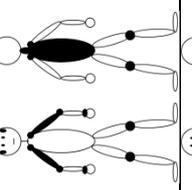
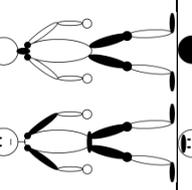
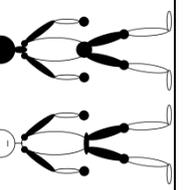
I. Tabellarische Übersichten zu den Daten der Patientengruppen

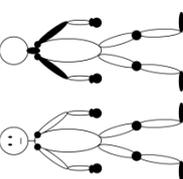
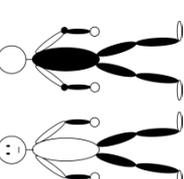
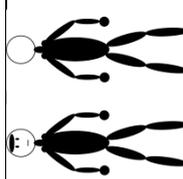
Tabelle I.1 – Daten zur Krankheits- und Sozialanamnese der Patienten mit Fibromyalgie-Syndrom

Patient	Alter in Jahren, Geschlecht, Beruf	Krankheitsdauer in Jahren	Schmerzorte bei Krankheitsbeginn	aktuelle Schmerzlokalisation	Life-Event oder Trigger	zusätzliche Symptome	analgetische und antidepressive Medikation (Tagesdosis)	Beruf
1	58, w	17	Arme und Beine		nein	Diarrhö und Obstipation, Dranginkontinenz, rasche Ermüdbarkeit, Schlafstörungen, Konzentrationsstörung	Acetylsalicylsäure 100 mg, Meloxicam b.B., Zopiclon b.B.	Industriekauffrau (berentet)
2	53, m	22	Oberschenkel		nein	Schlafstörungen, depressive Symptome	Doxepin 100 mg	Gas- und Wasserinstallateur
3	54, w	12	Halswirbelsäule		nein	Diarrhö und Obstipation, Bauchkrämpfe, Schlafstörungen, Gedächtnisstörung, Wortfindungsstörung	keine	Lehrerin (pensioniert)
4	62, w	28	Rücken		familiäre Probleme	Diarrhö, Schlafstörungen, depressive Symptome, Konzentrationsstörung, Wortfindungsstörung	Doxepin 5 mg, Flupirtin retard 400 mg, Ibuprofen 800 mg b.B.	Zahn-technikerin

5	65, w	47	Brust- und Lendenwirbelsäule		nein	Magenschmerzen, rezidivierend Diarrhöen, Schwellungsgefühl, Kraftlosigkeit, Gedächtnisstörung, Wortfindungsstörung	Paracetamol 500 mg b.B., Tolperison b.B.	Steuerfachgehilfin (berentet)
6	49, m	17	Rücken		Band-scheiben-vorfall	Magenkrämpfe, Schwellungsgefühl, Schlafstörungen, depressive Symptome, Konzentrationsstörung, Wortfindungsstörung	Acetylsalicylsäure 100 mg, Amitriptylin 25 mg	Verwaltungsfachangestellter (berentet)
7	60, w	51	Beine		nein	Migräne, Morgensteifigkeit, Schwellungsgefühl, Schlafstörungen, Konzentrationsstörung, Wortfindungsstörung	keine	Beamtin (pensioniert)
8	56, w	45	Linker Arm		nein	Miktionsbeschwerden, Morgensteifigkeit, Schwellungsgefühl, depressive Symptome, Schlafstörungen, Wortfindungsstörung	Metamizol 500 mg b.B.	Verkäuferin im Einzelhandel
9	68, w	22	Arme, Nacken, Hinterkopf, Rücken		Nein	Diarrhöe und Obstipation, Schlafstörungen, depressive Symptome, Fatigue-Episoden, Gedächtnisstörung	Ibuprofen 400-800 mg b.B., Flupirtin 100-300 mg b.B., homöopathische Substanzen	Lehrerin (pensioniert)
10	59, w	30	Rücken		Uterus-exstirpation	Dranginkontinenz, Nykturie, Schlafstörungen, Konzentrationsstörung, Wortfindungsstörung	Ibuprofen 800 mg	Verlagsangestellte (Alters-teilzeit)

11	62, w	46	Nacken, Rücken, Oberschenkel	 	nein	Diarrhö und Obstipation, Harninkontinenz, Schlafstörungen, depressive Symptome, Gedächtnisstörung, Wortfindungsstörung	Paracetamol Zäpfchen 1000 mg b.B.	Personal- leiterin (berentet)
12	64, w	40	Lendenwirbel säule	 	nein	Diarrhö und Obstipation, Polyurie, depressive Symptome, Wortfindungsstörung	Duloxetin 30 mg	Sekretärin (berentet)
13	66, w	22	ganzer Körper	 	Tod der 25- jährigen Tochter durch einen Autounfall	Obstipation, Morgensteifigkeit, Schlafstörungen	Acetylsalicylsäure 100 mg, Ibuprofen 400 mg b.B., Metamizol 500 mg b.B.	kaufm. Angestellte (berentet)
14	54, w	25	Nacken, Rücken, Knie	 	nein	Diarrhö und Obstipation, Morgensteifigkeit, Schlafstörungen, depressive Symptome, Gedächtnisstörung	keine	Verwaltungs- angestellte
15	54, w	37	Rücken	 	nein	Obstipation, Harninkontinenz, Schlafstörungen, depressive Symptome, Konzentrationsstörung, Wortfindungsstörung	Diclofenac 100 mg b.B., Amitriptylin 150 mg, Fluoxetin 20 mg, Citalopram 20 mg, Tolperison 100 mg	medizinische Fach- angestellte
16	53, w	12	Rücken, Knie	 	körperlicher Missbrauch durch den Vater	Magenbeschwerden, Schlafstörungen, depressive Symptome	Piroxicam 20 mg b.B., Johanniskraut-Extrakt 900 mg	medizinische Fach- angestellte

17	59, w	12	rechter Arm		nein	Obstipation, Magenkrämpfe, Muskelkrämpfe, Schwindel, Schlafstörungen, depressive Symptome	keine	Verkäuferin im Einzelhandel (berentet)
18	56, w	20	ganzer Körper		Missbrauch und Gewalt durch den ersten Ehemann	Reizdarm, Reizblase, leichte Erschöpfbarkeit, Schlafstörungen, Restless-legs-Syndrom	Tramadol 50 mg b.B., Paracetamol 1000 mg b.B.	Verkäuferin im Einzelhandel (berentet)
19	60, w	17	ganzer Körper		Band- scheiben- operation und Ehekrise	Obstipation, Schlafstörungen, depressive Symptome	Metamizol Tropfen b.B., Diclofenac b.B., Amitriptylin 25 – 50 mg, Bromazepam 6 mg b.B.	Schneiderin
20	52, w	11	Lendenwirbel säule		Stress und Unsicherheit am Arbeitsplatz	reduzierte Leistungsfähigkeit, rasche Ermüdbarkeit, depressive Symptome, Konzentrationsstörung, Wortfindungsstörung	Opipramol 100 mg	Kinder- betreuerin
21	69, w	38	Rücken		familiäre Probleme mit den Schwieger- eltern	Schlafstörungen	Metamizol 20 Tropfen	Verwaltungs- angestellte (berentet)
22	59, w	7	Beckengürtel, Lendenwirbel säule		schwere Depression und Suizid- versuch des Ehemanns	Harninkontinenz, Müdigkeit, Geräusch- empfindlichkeit, Schlafstörungen	Ibuprofen 600 mg b.B.	Rechts- anwältin

23	52, w	27	Ellenbogen		nein	Diarrhö und Obstipation, Morgensteifigkeit, Schwellungsgefühl, Schlafstörungen, depressive Symptome	Tramadol 150 mg b.B., Tramadol Tropfen b.B., Acetylsalicylsäure b.B., Amitriptylin 25 mg	Sekretärin (arbeits- suchend)
24	61, w	25	Arme, Beine, Rücken		Suizid des 26-jährigen Sohnes; Verge- wältigung durch den Ehemann	Harnblasenkrämpfe, rasche Ermüdbarkeit, innere Unruhe, nicht erholsamer Schlaf, depressive Symptome	Acetylsalicylsäure 100 mg	Industrie- kauffrau (berentet)
25	61, w	3	ganzer Körper		nein	Obstipationsneigung, rasche Ermüdbarkeit, Schlafstörungen	Tramadol 50 mg, Lidocain Spritzen 1x/Woche	Elektro- technikerin

Abkürzungen : w = weiblich, m = männlich

Tabelle I.II – Daten zur Krankheits- und Sozialanamnese der Patienten mit monopolarer Depression

Patient	Alter in Jahren, Geschlecht	Krankheitsdauer in Jahren	Medikation (Tagesdosis)	Beruf
1	53, m	33	Amitriptylin 150 mg	Landwirt
2	62, w	21	Venlafaxin 150 mg	Hebamme (berentet)
3	44, w	24	Lithium 400 mg Tranylcypromin 40 mg Maprotilin 175 mg Quetiapin 450 mg	Krankenschwester
4	46, w	10	Venlafaxin 300 mg Mirtazapin 30 mg	Angestellte in Wäscherei
5	42, w	13	Lithium 450 mg Amitriptylin 75 mg Omeprazol 20 mg	Erzieherin
6	55, w	10	Amitriptylin 75 mg Nortriptylin 75 mg Mirtazapin 15 mg Quetiapin 400 mg	Hausfrau
7	42, w	22	keine Angaben	Angestellte in Fast-Food-Gastronomie
8	74, w	24	Amitriptylin 120 mg	Hausfrau
9	55, w	3	Clomipramin 37,5 mg, Venlafaxin 187,5 mg	Reinigungsfachangestellte, Zeitungsausträgerin
10	38, w	24	Escitalopram 15 mg Mirtazapin 15 mg Lorazepam 0,75 mg Zolpidem 10 mg	Hausfrau

Abkürzungen : w = weiblich, m = männlich

II. Tabellarische Übersichten zu den Ergebnissen der Fragebögen

Tabelle II.1 – Übersicht über die Daten des Graded Chronic Pain Scale (GCPS)

	Median (Minimum – Maximum)			Signifikanz			
	FMS-Patienten (n = 25)	MD-Patienten (n = 10)	Kontrollen (n = 25)	FMS- Patienten vs. MD-Patienten	FMS-Patienten vs. Kontrollen	MD-Patienten vs. Kontrollen	
in den letzten vier Wochen	aktueller Schmerz	5 (1 – 8)	0 (0 – 3)	0 (0 – 5)	p < 0,001	p < 0,001	n. s.
	stärkster Schmerz	8 (3 – 10)	0 (0 – 7)	0 (0 – 9)	p < 0,001	p < 0,001	n. s.
	mittlerer Schmerz	5 (2 – 8)	0 (0 – 3)	0 (0 – 7)	p < 0,001	p < 0,001	n. s.
	Beeinträchtigung des Alltags	4 (2 – 8)	0 (0 – 0)	0 (0 – 5)	p < 0,001	p < 0,001	n. s.
	Beeinträchtigung der Freizeit	5 (1 – 9)	0 (0 – 0)	0 (0 – 9)	p < 0,001	p < 0,001	n. s.
	Beeinträchtigung der Arbeit	5 (1 – 9)	0 (0 – 0)	0 (0 – 7)	p < 0,001	p < 0,001	n. s.
	Anzahl der Tage ohne übliche Aktivität	7 (0 – 31)	0 (0 – 0)	0 (0 – 8)	p < 0,01	p < 0,001	n. s.

Abkürzungen: FMS = Fibromyalgie-Syndrom, MD = monopolare Depression, vs. = versus, n. s. = nicht signifikant

Tabelle II.II – Übersicht über die Daten des Neuropathic Pain Symptom Inventory (NPSI)

	positive Antworten			Median (Minimum – Maximum)			Signifikanz		
	FMS-Pat. (n = 25)	MD-Pat. (n = 10)	Kontr. (n = 25)	FMS-Pat. (n = 25)	MD-Pat. (n = 10)	Kontr. (n = 25)	FMS- vs. MD-Pat.	FMS-Pat. vs. Kontr.	MD-Pat. vs. Kontr.
Spontanschmerzen									
- brennend	60 %	10 %	8 %	2 (0 – 9)	0 (0 – 5))	0 (0 – 5)	p < 0,05	p < 0,001	n. s.
- eingeschnürt	56 %	10 %	8 %	2 (0 – 9)	0 (0 – 4)	0 (0 – 7)	p < 0,05	p < 0,01	n. s.
- Druck	84 %	10 %	24 %	4 (0 – 8)	0 (0 – 6)	0 (0 – 8)	p < 0,01	p < 0,001	n. s.
Dauer in den letzten 24 Stunden									
- dauerhaft (mehr als 12 Stunden)	44 %	0 %	0 %						
- zwischen 8 und 12 Stunden	12 %	0 %	0 %						
- zwischen 4 und 7 Stunden	32 %	10 %	8 %						
- zwischen 1 und 3 Stunden	12 %	0 %	12 %						
- weniger als 1 Stunde	0 %	30 %	20 %						
Schmerzattacken									
- elektrische Schläge	44 %	10 %	8 %	0 (0 – 9)	0 (0 – 8)	0 (0 – 5)	n. s.	p < 0,05	n. s.
- stechend	88 %	20 %	16 %	5 (0 – 9)	0 (0 – 8)	0 (0 – 6)	p < 0,01	p < 0,001	n. s.
Anzahl in den letzten 24 Stunden									
- mehr als 20	0 %	0 %	0 %						
- zwischen 11 und 20	28 %	0 %	0 %						
- zwischen 6 und 10	32 %	0 %	4 %						
- zwischen 1 und 5	28 %	20 %	12 %						
- keine Schmerzattacken	8 %	60 %	52 %						
Evozierte Schmerzen durch									
- Reiben	48 %	10 %	4 %	1 (0 – 10)	0 (0 – 3)	0 (0 – 6)	p < 0,05	p < 0,01	n. s.
- Druck	88 %	0 %	32 %	6 (0 – 10)	0 (0 – 0)	0 (0 – 7)	p < 0,001	p < 0,001	n. s.
- Kontakt mit kaltem Gegenstand	52 %	10 %	8 %	1 (0 – 7)	0 (0 – 5)	0 (0 – 3)	p < 0,05	p < 0,001	n. s.
Gefühlsstörungen									
- Kribbeln	56 %	10 %	8 %	2,5 (0 – 8)	0 (0 – 3)	0 (0 – 7)	p < 0,05	p < 0,001	n. s.
- Ameisenlaufen	48 %	0 %	8 %	2 (0 – 9)	0 (0 – 0)	0 (0 – 5)	p < 0,05	p < 0,01	n. s.

Abkürzungen: FMS = Fibromyalgie-Syndrom, MD = monopolare Depression, vs. = versus, n. s. = nicht signifikant

Tabelle II.III – Übersicht über die Daten des Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ)

	Median (Minimum – Maximum)			Signifikanz		
	FMS-Patienten (n = 25)	MD-Patienten (n = 10)	Kontrollen (n = 25)	FMS- Patienten vs. MD-Patienten	FMS-Patienten vs. Kontrollen	MD-Patienten vs. Kontrollen
FIQ-Gesamtwert	46 (11 – 66)	11 (1 – 46)	4 (0 – 30)	p < 0,01	p < 0,001	p < 0,05

Abkürzungen: FMS = Fibromyalgie-Syndrom, MD = monopolare Depression, vs. = versus

Tabelle II.IV – Übersicht über die Daten des Beck Depressions Inventar II (BDI II)

	Median (Minimum – Maximum)			Signifikanz		
	FMS-Patienten (n = 25)	MD-Patienten (n = 10)	Kontrollen (n = 25)	FMS- Patienten vs. MD-Patienten	FMS-Patienten vs. Kontrollen	MD-Patienten vs. Kontrollen
BDI II-Summenwert:						
Median	12	17	3	n. s.	p < 0,001	p < 0,001
(Minimum – Maximum)	(3 – 45)	(3 – 48)	(0 – 19)			
<u>Hinweis auf</u>						
keine Depression	60 %	30 %	92 %			
milde Depression	8 %	30 %	8 %			
mittelschwere Depression	4 %	10 %	0 %			
schwere Depression	28 %	30 %	0 %			

Abkürzungen: FMS = Fibromyalgie-Syndrom, MD = monopolare Depression, vs. = versus, n. s. = nicht signifikant

Tabelle II.V – Übersicht über die Daten der Allgemeinen Depressionsskala (ADS)

	FMS-Patienten (n = 25)	MD-Patienten (n = 10)	Kontrollen (n = 25)	Signifikanz		
				FMS- Patienten vs. MD-Patienten	FMS-Patienten vs. Kontrollen	MD-Patienten vs. Kontrollen
ADS-Summenwert: Median (Minimum – Maximum)	20 (2 – 44)	29 (4 – 50)	6 (0 – 31)	n. s.	p < 0,001	p < 0,01
ADS-Summenwert mit Hinweis auf eine Depression (> 16)	64 %	60 %	12 %			

Abkürzungen: FMS = Fibromyalgie-Syndrom, MD = monopolare Depression, vs. = versus, n. s. = nicht signifikant

Tabelle II.VI – Übersicht über die Daten des Saarbrücker Persönlichkeitsfragebogen (SPF)

	Median (Minimum – Maximum)			Signifikanz		
	FMS-Patienten (n = 22)	MD-Patienten (n = 10)	Kontrollen (n = 23)	FMS- Patienten vs. MD-Patienten	FMS-Patienten vs. Kontrollen	MD-Patienten vs. Kontrollen
perspective taking	100 (76 – 120)	96 (68 – 108)	100 (88 – 108)	n. s.	n. s.	n. s.
fantasy scale	95 (61 – 112)	89 (70 – 104)	87 (65 – 112)	n. s.	n. s.	n. s.
empathic concern	113 (77 – 130)	90 (37 – 130)	97 (70 – 110)	n. s.	p < 0,05	n. s.
personal distress	107 (76 – 128)	111 (90 – 128)	97 (83 – 111)	n. s.	p < 0,05	p < 0,001

Abkürzungen: FMS = Fibromyalgie-Syndrom, MD = monopolare Depression, vs. = versus, n. s. = nicht signifikant

III. Tabellarische Übersichten zu den Ergebnissen der fNIRS-Messungen

Tabelle III.1 – Übersicht über die Daten zur Schmerzschwelle und Schmerzintensität bei Druckreizen

	Median (Minimum – Maximum)			Signifikanz		
	FMS-Patienten (n = 25)	MD-Patienten (n = 10)	Kontrollen (n = 35)	FMS- Patienten vs. MD-Patienten	FMS-Patienten vs. Kontrollen	MD-Patienten vs. Kontrollen
Schmerzschwelle in N/cm²	16 (13 – 27)	35 (25 – 55)	35 (21 – 60)	p < 0,001	p < 0,001	n. s.
Schmerzintensität auf einer NRS (0 bis 100)	72 (58 – 88)	67 (10 – 84)	53 (7 – 92)	n. s.	n. s.	n. s.

Abkürzungen: FMS = Fibromyalgie-Syndrom, MD = monopolare Depression, vs. = versus, n. s. = nicht signifikant ; NRS = numerische Ratingskala

Tabelle III.II – Übersicht über die Daten der Untersuchung kortikaler Aktivierung mittels fNIRS

	FMS-Patienten (n = 25)		MD-Patienten (n = 10)		Kontrollen (n = 25)		FMS- Patienten vs. MD-Patienten		FMS-Patienten vs. Kontrollen		MD-Patienten vs. Kontrollen		FMS-Patienten vs. Zusatzkontrollen (n = 10)	
	links	rechts	links	rechts	links	rechts	links	rechts	links	rechts	links	rechts	links	rechts
mechanische Reize														
schmerzhafte vs. schmerzlose Druckreize	4, 13, 16, 20, 21, 22	1, 5, 21	3, 22	1	20	n. s.	1, 2, 3, 6, 12, 13, 16, 22	1, 6, 19	n. s.	5, 14, 19	n. s.	n. s.	13, 14, 18, 21, 22	n. s.
visuell-emotionale Reize														
Schmerz-assozierte vs. neutrale Bilder	15, 18	n. s.	13	n. s.	n. s.	19	n. s.	n. s.	9, 18, 22	n. s.	n. s.	n. s.	/	/
negative Bilder vs. neutrale Bilder	n. s.	n. s.	n. s.	n. s.	n. s.	1, 12, 16, 19	3, 13	n. s.	n. s.	n. s.	13	n. s.	/	/
Wortflüssigkeitstest														
Buchstaben vs. Wochentage	alle	alle außer 20	4, 8, 13	5, 10, 11, 15	alle	alle	6, 7, 8, 10, 11, 12, 15, 16, 22	1, 2, 3, 7, 8, 12, 13, 17, 19	n. s.	n. s.	1, 2, 3, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 22	1, 2, 3, 4, 7, 13, 18, 22	/	/
Kategorien vs. Wochentage	1, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 19, 20, 21, 22	1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 11, 12, 13, 15, 16, 17, 19, 21	3	n. s.	alle	alle außer 14	6, 10, 15, 22	n. s.	14, 19	18, 22	2, 6, 8, 12, 14, 15, 16, 17, 22	3, 4, 18, 22	/	/

Aufgeführt sind die Kanäle mit signifikanten Aktivierungsunterschieden (Signifikanzniveau $p < 0,05$) jeweils für die linke (= links) und die rechte (= rechts) Hemisphäre. Abkürzungen: FMS = Fibromyalgie-Syndrom, MD = monopolare Depression, vs. = versus, n. s. = nicht signifikant

IV. Tabellarische Übersichten zu den Ergebnissen der ergänzenden Tests

Tabelle IV.I – Übersicht über die Daten der Bilderbewertung

	Median (Minimum – Maximum)			Signifikanz		
	FMS-Patienten (n = 24)	MD-Patienten (n = 10)	Kontrollen (n = 25)	FMS- Patienten vs. MD-Patienten	FMS-Patienten vs. Kontrollen	MD-Patienten vs. Kontrollen
<u>Wie (un)angenehm?</u>						
neutrale Bilder	31 (-50 – 50)	38 (-50 – 50)	32 (-49 – 50)	n. s.	n. s.	n. s.
negative Bilder	-32 (-50 – 46)	-39 (-50 – 50)	-37 (-50 – 50)	p < 0,05	p < 0,05	n. s.
Schmerzbilder	-33 (-50 – 48)	-44 (-50 – 26)	-41 (-50 – 36)	p < 0,001	p < 0,01	n. s.
<u>Wie schmerzhaft?</u>						
neutrale Bilder	3 (0 – 100)	0 (0 – 86)	1 (0 – 72)	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,01
negative Bilder	53 (0 – 100)	61 (0 – 100)	63 (0 – 100)	n. s.	n. s.	n. s.
Schmerzbilder	76 (0 – 100)	87 (0 – 100)	79 (0 – 100)	p < 0,01	n. s.	n. s.

Abkürzungen: FMS = Fibromyalgie-Syndrom, MD = monopolare Depression, vs. = versus, n. s. = nicht signifikant

Tabelle IV.II – Übersicht über die Daten der einzelnen Bilder, deren Bewertung Gruppenunterschiede ergaben

	Median (Minimum – Maximum)			Signifikanz		
	FMS-Patienten (n = 24)	MD-Patienten (n = 10)	Kontrollen (n = 25)	FMS- Patienten vs. MD-Patienten	FMS-Patienten vs. Kontrollen	MD-Patienten vs. Kontrollen
<u>Wie unangenehm?</u>						
	18 (-30 – 50)	42 (-38 – 50)	37 (1 – 50)	n. s.	p < 0,01	n. s.

	-44 (-50 – 2)	-50 (-50 – -47)	-48 (-50 – -13)	p < 0,01	n. s.	n. s.
Wie schmerzhaft?						
	2 (0 – 21)	0 (0 – 5)	2 (0 – 7)	p < 0,05	n. s.	p < 0,05
	4,5 (0 – 46)	0 (0 – 27)	2 (0 – 17)	n. s.	p < 0,05	n. s.
	3 (0 – 79)	0 (0 – 17)	0 (0 – 22)	p < 0,05	n. s.	n. s.
	5 (0 – 56)	0 (0 – 9)	2 (0 – 51)	p < 0,05	p < 0,05	n. s.
	2,5 (0 – 77)	0 (0 – 5)	2 (0 – 17)	p < 0,05	n. s.	n. s.
	2 (0 – 61)	0 (0 – 4)	0 (0 – 50)	p < 0,05	p < 0,05	n. s.

Abkürzungen: FMS = Fibromyalgie-Syndrom, MD = monopolare Depression, vs. = versus, n. s. = nicht signifikant

Tabelle IV.III – Übersicht über die Daten des Zahlenverbindungstests

	Median (Minimum – Maximum)			Signifikanz		
	FMS-Patienten (n = 25)	MD-Patienten (n = 10)	Kontrollen (n = 25)	FMS- Patienten vs. MD-Patienten	FMS-Patienten vs. Kontrollen	MD-Patienten vs. Kontrollen
Zeit in Sekunden	91 (58,00 – 143,00)	96 (69,50 – 277,75)	91 (50,75 – 154,00)	n. s.	n. s.	n. s.

Abkürzungen: FMS = Fibromyalgie-Syndrom, MD = monopolare Depression, vs. = versus, n. s. = nicht signifikant

V. Geräte und Software

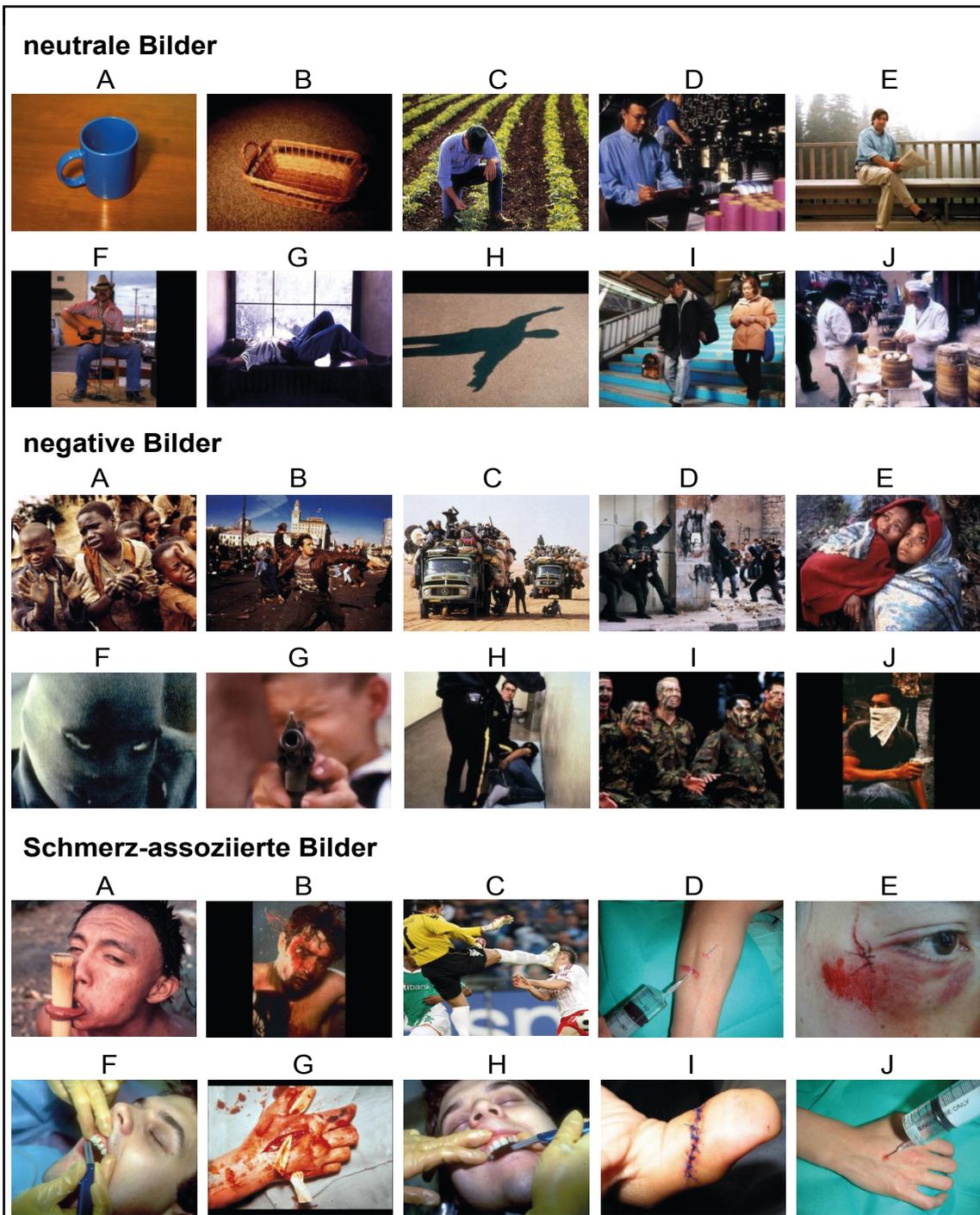
Tabelle V.I – Verwendete Geräte

Verwendungszweck	Bezeichnung	Hersteller
funktionelle Nah-Infrarot-Spektroskopie	ETG-4000 Optical Topography System	Hitachi Medical Corporation, Tokyo, Japan
Druckreiz	Algesiometer	Wagner Instruments, Greenwich (CT), USA

Tabelle V.II – Verwendete Software

Verwendungszweck	Bezeichnung	Hersteller
Textverarbeitung, Tabellenkalkulation	Office 2007	Microsoft, Redmond (WA), USA
Statistische Auswertung	IBM SPSS Statistics Version 21.0	IBM, Armonk (NY), USA
Literaturverwaltung	EndNote X7.0.1	Thomson Reuters, New York City, USA
Stimuluspräsentation	Presentation	Neurobehavioral Systems, Berkeley (CA), USA
Auswertung und grafische Darstellung der fNIRS-Daten	MATLAB 7	The MathWorks, Natick (MA), USA

VI. Material



Quelle: Neutrale Bilder A-J, negative Bilder A-J und Schmerzbilder A, B, F, G, H aus "International Affective Picture System (IAPS)" (Lang et al., 2008).

Schmerzbilder D und J aus (Ogino et al., 2007).

Schmerzbild C: <http://img175.imageshack.us/img175/1456/wiese.jpg>

Schmerzbild E: http://files.forensicmed.webnode.com/200000025-5ce9c5de3e/bft_to_face.jpg

Schmerzbild I: <http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/1/12/Sutures.jpg>

Danksagung

Mein ganz herzlicher Dank geht an

Frau Priv.-Doz. Dr. Nurcan Üçeyler für die hervorragende Betreuung und wissenschaftliche Anleitung, die unermüdliche Motivation sowie für das Korrekturlesen der Dissertationsschrift,

Herrn Prof. Dr. Erhard Wischmeyer für die freundliche Übernahme des Zweitgutachtens,

Frau Dr. Julia Zeller für die geduldige Anleitung, die stets vorhandene Hilfsbereitschaft und die sehr angenehme Zusammenarbeit im fNIRS-Labor,

Frau Prof. Dr. Claudia Sommer für die fachliche Supervision mit vielen Anregungen und Ratschlägen sowie für das Korrekturlesen der Dissertationsschrift,

Herrn Prof. Dr. Andreas Fallgatter für die freundliche Zusammenarbeit und Bereitstellung des Labors für Psychophysiologie und funktionelle Bildgebung der Psychiatrischen Uniklinik Würzburg,

Dr. Sarah Kittel-Schneider für die freundliche Hilfe bei der Rekrutierung von Patienten mit monopolarer Depression,

Frau Lydia Biko für die Zurverfügungstellung der Studienwohnung zur Unterbringung der FMS-Patienten,

die Patienten mit Fibromyalgie-Syndrom und monopolarer Depression sowie die Kontrollpersonen für das Interesse an der Studie, ihr Engagement und die selbstlose Teilnahme, die diese Arbeit ermöglicht haben,

meine Eltern und meine Schwester für die moralische Unterstützung,

meinen Partner für den verständnisvollen Beistand und die technische Hilfestellung.

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Susanne Katharina Kewenig
Geburtsdatum: 08. Juli 1986
Geburtsort: Saarlouis
Staatsangehörigkeit: deutsch

Schulbildung:

August 1993 – Juli 1997: Grundschule Kreuzbergschule Merzig
September 1997 – Juni 2006: Peter-Wust-Gymnasium Merzig
Juni 2006: Abitur mit den Leistungsfächern Mathematik, Englisch und Biologie

Hochschulausbildung:

WS 2006 – SS 2013: Studium der Humanmedizin an der Julius-Maximilians-Universität Würzburg
August 2008: Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
Juni 2013: Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

Berufliche Tätigkeit:

Seit 01. Dezember 2013 Assistenzärztin an der Neurologischen Klinik der Dr.-Horst-Schmidt Kliniken in Wiesbaden.

Publikationen:

N. Üçeyler, **S. Kewenig**, J. Zeller, A. Fallgatter, C. Sommer. „Bilateral cortical activation in Fibromyalgia patients after unilateral painful stimulation measured with near-infrared spectroscopy.“ Poster anlässlich des 7. Kongresses der European Federation of IASP® Chapters (EFIC®), September 2011, Hamburg.

N. Üçeyler, D. Zeller, A. K. Kahn, **S. Kewenig**, S. Kittel-Schneider, A. Schmid, J. Casanova-Molla, K. Reiners, C. Sommer (2013). "Small fibre pathology in patients with fibromyalgia syndrome." Brain, 136(Pt 6): 1857-1867.

N. Üçeyler, J. Zeller, **S. Kewenig**, S. Kittel-Schneider, A. Fallgatter, C. Sommer.
„Increased cortical activation upon painful stimulation in fibromyalgia
syndrome“, zur Veröffentlichung eingereicht.

Susanne Kewenig