



DGS - PRAXISLEITLINIEN SCHMERZMEDIZIN



HILFSMITTEL FÜR DIE TÄGLICHE PRAXIS

FIBROMYALGIE - SYNDROM v3.0

HILFSMITTEL FÜR DIE TÄGLICHE PRAXIS

DGS-PRAXISLEITLINIE FIBROMYALGIE - SYNDROM

Version: 3.0 für Fachkreise
Erscheinungsjahr: 2025

Verantwortliche Leitlinienautoren:
SanRat Dr. med. Oliver Emrich
Dr. med. Jakob Emrich

Herausgeber:



DGS Deutsche Gesellschaft für
Schmerzmedizin e.V.
German Pain Association · Société Allemande de la Douleur

Deutsche Gesellschaft für Schmerzmedizin e.V.
Lennéstr. 9
10785 Berlin
<https://dgschmerzmedizin.de>

Redaktion:
DGS-PraxisLeitlinien
redaktion@dgs-praxisleitlinien.de
<https://dgs-praxisleitlinien.de>

Printed in Germany

Umschlaggestaltung: O.Meany MD&PM GmbH
Umschlaggraphik: istockphoto
Satz: O.Meany MD&PM GmbH

ISBN: 978-3-00-083621-3

Wichtiger Hinweis:

Wie jede Wissenschaft ist die Medizin ständigen Entwicklungen unterworfen. Forschung und klinische Erfahrung erweitern unsere Erkenntnisse, insbesondere was Behandlung und medikamentöse Therapie anbelangt. Soweit in dieser PraxisLeitlinie eine Dosierung oder eine Applikation erwähnt wird, darf der Leser zwar darauf vertrauen, dass Autoren und Herausgeber große Sorgfalt darauf verwandt haben, dass diese Angaben dem Wissensstand bei Fertigstellung des Werkes entsprechen.

Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann jedoch keine Gewähr übernommen werden. Jeder Benutzer ist angehalten, durch sorgfältige Prüfung der Beipackzettel der verwendeten Präparate und gegebenenfalls nach Konsultation eines Spezialisten festzustellen, ob die dort gegebene Empfehlung für Dosierungen oder die Beachtung von Kontraindikationen gegenüber den Angaben in dieser PraxisLeitlinie abweichen. Eine solche Prüfung ist besonders wichtig bei selten verwendeten Präparaten oder solchen, die neu auf den Markt gebracht worden sind. Jede Dosierung oder Applikation erfolgt auf Gefahr des Benutzers. Herausgeber und Autoren appellieren an jeden Benutzer, auffallende Ungenauigkeiten mitzuteilen.

Geschützte Warennamen (Warenzeichen) werden nicht besonders kenntlich gemacht. Aus dem Fehlen eines solchen Hinweises kann also nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handelt.

Diese PraxisLeitlinie ist urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der engen Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ist ohne Zustimmung der Herausgeber unzulässig und strafbar. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

Vorwort

Liebe Kolleginnen und Kollegen,
liebe Leserinnen und Leser,

mit großer Freude präsentiere ich Ihnen die dritte Ausgabe der DGS-PraxisLeitlinie Fibromyalgie, die 2025 in überarbeiteter und aktualisierter Form erscheint. Diese Leitlinie ist das Ergebnis intensiver wissenschaftlicher Arbeit und reflektiert den aktuellen Stand der Erkenntnisse zur Diagnostik und Therapie des Fibromyalgiesyndroms.

Die Fibromyalgie stellt uns in der schmerzmedizinischen Praxis immer wieder vor besondere Herausforderungen: Ihre vielgestaltige Symptomatik, die komplexe Pathophysiologie und der oft lange Leidensweg der Betroffenen erfordern ein hohes Maß an interdisziplinärem Verständnis, Empathie und Erfahrung. Genau hier setzt die PraxisLeitlinie an. Sie bietet evidenzbasierte, zugleich aber auch praxisnahe Empfehlungen – fundiert, strukturiert und orientiert an den Bedürfnissen von Behandelnden wie Betroffenen.

Gegenüber der vorherigen Version wurde die Leitlinie grundlegend überarbeitet. Sie integriert die neuesten wissenschaftlichen Publikationen und Studien, die bis Ende 2024 verfügbar waren, und berücksichtigt sowohl etablierte als auch neue therapeutische Ansätze. Damit wollen wir die Versorgung von Menschen mit Fibromyalgie nachhaltig verbessern und eine Orientierungshilfe für den klinischen Alltag geben.

Ich danke allen Expertinnen und Experten, die an der Erarbeitung dieser Leitlinie mitgewirkt haben – insbesondere Herrn Dr. Oliver Emrich und seinem Sohn Dr. Jakob Emrich – für ihr Engagement, ihre Fachkenntnis und ihren Blick für das Machbare im Praxisalltag. Besonderer Dank gilt auch den betroffenen Patientinnen und Patienten, deren Erfahrungen und Perspektiven unsere Arbeit stets bereichert haben. Die hohe Teilnahme von schmerzmedizinischen Expertinnen und Experten an der Konsentierung zeigt, welch großes Interesse an praxisnahen Handlungsempfehlungen besteht. Gleichzeitig kann die hohe Zustimmung der in dieser PraxisLeitlinie formulierten Aussagen und Empfehlungen durch die konsentierenden Ärztinnen und Ärzte als Beleg dafür herangezogen werden, dass die DGS mit dieser PraxisLeitlinie mal wieder den Nerv der Zeit getroffen und eine wichtige Lücke im Versorgungsalltag geschlossen hat.

Vorwort (Fortsetzung)

Ich wünsche Ihnen eine anregende Lektüre und erfolgreiche Umsetzung der Empfehlungen – im Sinne einer individuellen, patientenzentrierten und qualitätsgesicherten Schmerzmedizin.

Mit kollegialen Grüßen

Dr. med. Richard Ibrahim

Präsident der Deutschen Gesellschaft für Schmerzmedizin e.V.

Inhaltsverzeichnis

Vorwort	3
Inhaltsverzeichnis	5
Anmerkung der Autoren	6
Methode	13
Entstehungsgeschichte dieser PraxisLeitlinie	14
Aussagen / Empfehlungen	17
Erläuterung	88
Literaturverzeichnis	89
Wichtige Adressen	121

Anmerkung der Autoren:

Die DGS legt hiermit nach dem Erscheinen der ersten DGS „Praxis Leitlinie Fibromyalgiesyndrom“ im Jahre 2017 eine revidierte Fassung vor. Die rasante Zunahme von Untersuchungen, Studien, Reviews, neue Kategorisierungen und Anpassungen der diagnostischen Kriterien führen zu präziseren Einsichten in die Diagnostik, Pathogenese und Therapie des Fibromyalgiesyndroms.

Die klinischen Diagnose-Kriterien des FMS sind zum ersten Mal von der ACR (American College of Rheumatology) 1990 definiert worden. Damals stand ein „Chronic Widespread Pain“ (CWP) im Zentrum der Diagnose. Gefordert wurden >11 von 18 genau definierten positiven „Tenderpoints“ (die „3 Grazien“), während assoziierten Symptomen zunächst kein diagnostisches Gewicht beigemessen wurde. Die Untersuchung auf definierte Tender-Points erwies sich jedoch als klinisch wenig praktisch und vergleichbar, so dass das ACR 2010 und 2011 modifizierte Diagnosekriterien definierte, die die Notwendigkeit Tender-Points zu untersuchen eliminierte, und das FMS zu einer multisymptomatischen Erkrankung erklärten. Jetzt spielten Begleitsymptome, wie z.B. Schlafstörung, unerfrischtes Erwachen, Fatigue und psycho-vegetative Begleitsymptome eine sogar eher größere Rolle als der chronische Schmerz. Danach ist der klinische Verdacht auf das Vorliegen eines FMS gegeben, wenn keine andere Symptomerklärung vorliegt, ein „Widespread Pain Index“ (WPI) von = oder > 7 (0-19 Körperregionen) zusammen mit einem „Symptom Severity Score“ (SSS) von = oder > 9, bzw. WPI 3-6 und SSS = oder > 9 und wenn die Beschwerden seit mindestens 3 Monaten vorliegen. Der Symptom Severity Score setzt sich aus der Schwere von 0-3 für die 3 Kern-Begleitcharakteristika eines FMS zusammen, wie „Fatigue“, unerfrischtes Erwachen und kognitive Probleme, sowie 0-3 andere Symptome, also zusammen gewichtet Kopfschmerzen, Schmerzen oder Bauchkrämpfe im unteren Abdomen und Depressionen. Je nach Schwere dieser 4 Kategorien von 0-3 kann dabei maximal ein SSS von 12 resultieren.

Leider konnten in dieser Klassifikation Patienten auch eine FMS-Diagnose bekommen, wenn sie keinen „Widespread Pain“ hatten, beispielsweise nur einen Schulter-Armschmerz (3 von 19 Regionen: WPI 3) zusammen mit schweren Schlafstörungen, Fatigue und Depressionen (SSS 9). Damit musste 2016 erneut eine Revision der ACR-Kriterien erfolgen. Jetzt ist es erforderlich, dass Patienten einen „Generalized Pain“ in 4 von 5 Regionen haben sollen und die Untergrenze für den WPI (Widespread Pain Index) wurde auf 4 angehoben.

2019 erschien nun ein neuerlicher Taxonomie-Versuch, jetzt von der Amerikanischen Schmerzgesellschaft (APS) zusammen mit einer internationalen klinischen- und Forschungsarbeitsgruppe (FM Working Group). Ziel war noch stringenter klinisch konsentiert Kernsymptome zu definieren, die es dem Behandler einfacher und sicherer machen sollen zur Diagnose FMS zu gelangen. Darin werden eine Dimension 1 (Kern-diagnostische Kriterien, v.a. Schmerz) und weitere Dimensionen (typische/häufige Begleit-Symptome, z.B. auch „tender points“) definiert. Die APS definiert die Dimension 1 (obligate Kernsymptome) FMS als „Chronische Schmerzkrankheit“ mit:

1. „Multisite Pain“ (MSP), d.h. Schmerzen in 6 von 9 Körperarealen (die 19 ACR-Körperareale werden hier auf 9 reduziert: Kopf, Arme (li und re), Brustkorb, Abdomen, obere und untere Wirbelsäule, Beine (li und re) und
2. mäßige bis schwere Schlafprobleme oder/und Fatigue.

Beide Kernsymptome müssen wenigstens seit 3 Monaten bestehen. Die Schwere der jeweiligen Symptome bezogen auf Schmerz und Schlaf/Fatigue werden vom Untersucher und nach dem Report des Patienten klinisch gewichtet.

Dies bedeutet mehr Interpretationsfreiheit für den Untersucher, denn dem erfahrenen Untersucher ist ja oft schnell klar, dass ein Patient FMS hat, wenn er die typische Schmerz/Beschwerden-Vielfalt im Einzelfall individuell eruiert. Schmerzmediziner verwenden für die Wichtung eines FMS-Schmerzpatienten ohnehin weitere Schmerzmessinstrumente (z.B. in Deutschland den Deutschen Schmerzfragebogen, I-Doc Live) zur Diagnostik von Schmerzstärke und der konkreten Vielfalt körperlicher und psychosozialer Behinderungen.

Weitere Schmerz- oder andere Erkrankungen sind daneben auch zu diagnostizieren, genauso wie mögliche Differenzialdiagnosen, die ebenfalls mit „Multisite Pain“ (AAPT), bzw. „Generalized Pain (ACR), und Schlaf-/Fatigue-Problemen einhergehen können, bzw. FMS-Symptome imitieren und auch neben einem FMS bestehen können.

FMS ist keine Ausschlussdiagnose mehr und besteht als Syndrom ggf. parallel zu anderen Diagnosen.

Bereits im Erscheinungsjahr dieser Praxisleitlinie 2017 führte die IASP (International Association for the Study of Pain) eine dritte, die Mechanismen fokussierende Schmerzentität ein: Zusätzlich zu den Termini technici „Nozizeptorschmerz“ und „neuropathischer Schmerz“ wird nun der „nozioplastische Schmerz“ als dritte Kategorie implementiert. Der „nozioplastische Schmerz“, zu dem das Fibromyalgiesyndrom nun gezählt wird, beschreibt Schmerzen die vorwiegend oder allein aufgrund einer veränderten Nozizeption entstehen, ohne dass sie durch eine Gewebeschädigung oder Schädigung des Nervensystems begründet sind. Der „nozioplastische Schmerz“ löst damit die „Central Sensiti-

zation“ (CS) Kategorisierung von Schmerzen ab, die die Schmerzen über eine gesteigerte Schmerzempfindung des zentralen Nervensystems erklärt. In der Kategorie „Nozioplastischer Schmerz“ ist nun das gesamte Nervensystem von peripher bis zentral inklusive der kompromittierten Schmerzhemmsysteme adressiert. Im Zuge dessen werden die Schmerzen des FMS als ein nozioplastischer Schmerz, das muskuloskelettale System betreffend, zu klassifizieren sein.

Das Format „DGS-Praxisleitlinie“ hat zum Zweck dem Nutzer eine verlässliche und aktuelle Quelle für die Arbeit in der täglichen medizinischen Praxis zu sein. Aus diesem Grund gilt nach der Maßgabe der ÄZQ und der AWMF, dass Leitlinien alle 5 Jahre nach dem Erscheinen auf weitere Gültigkeit geprüft werden.

Das Ziel einer solchen PraxisLeitlinie ist dem Behandler eine individualisierte, personalisierte Medizin für den jeweiligen Einzelfall von FMS zu formulieren. In diesem Zusammenhang sind Termini technici wie „precision medicine“ als einer Bewertung und Selektionierung „positiver Prädiktoren“ einer individuellen Krankheitssituation „best practice“ Entscheidungskriterien in der Medizin.

Die Leitlinie soll den aktuellen Wissenstand über das „Fibromyalgiesyndrom“ darstellen und Behandlungsempfehlungen bewerten. Im Unterschied zu anderen Leitlinien ist die PLL Fibromyalgiesyndrom keine puristische Akkumulation von Studienergebnissen, sondern die gemeinsame Rationale von Expertenerfahrungen, Patientenerwartungen und Ergebnissen von Studien, deren Resultate nützliche Hinweise zu Diagnostik und Therapie des Fibromyalgiesyndroms sind.

David Sackett: „Evidence based Medicine (EbM) ist der gewissenhafte, ausdrückliche und vernünftige Gebrauch der gegenwärtig besten externen, wissenschaftlichen Evidenz für Entscheidungen in der medizinischen Versorgung individueller Patienten. Die Praxis der EbM bedeutet die Integration individueller klinischer Expertise mit der bestverfügbaren externen Evidenz aus systematischer Forschung“.

Die erste Leitlinie zum „Fibromyalgiesyndrom“ in Deutschland erschien 2008: Die Behandlung des Fibromyalgiesyndroms – eine interdisziplinäre Evidenz-basierte Leitlinie. Die 4 Jahre später erschienene S3 Leitlinie „Definition, Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie des Fibromyalgiesyndroms“ in der Systematik der AWMF (Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlich medizinischen Fachgesellschaften) wurde 2017 einer Revision unterzogen und ist nach dem Verständnis der AWMF nun wieder nicht mehr gültig. Eine 3. Revision ist demnächst zu erwarten.

Die bis dato neuesten Leitlinienempfehlungen zum Fibromyalgiesyndrom aus 2021 stammen von der italienischen Gesellschaft für Rheumatologie. Diese Leitlinie fasst in 17 Aussagen u.a. die bisherigen Empfehlungen aus Kanada 2012 (Fitzcharles), der EULAR 2016 (European League Against Rheumatism, (McFarla-

ne), Deutschland 2017 (AWMF, Häuser), sowie einer weiteren italienischen Leitlinie aus der Emilia Romagna von 2018 zusammen. Sie ist, wie die DGS-Leitlinie eine erklärte „Praxisleitlinie“.

Die deutsche Leitlinie der AWMF lässt im Wesentlichen aber nur klare Beweise in Form von mehreren RCTs (randomisiert kontrollierte Studien) gelten, um eine Aussage zu einer Therapie zu empfehlen oder zu verwerfen. Als Beispiel sei die Aussage der S3-Leitlinie Seite 113 von 178, Leitlinie Fibromyalgiesyndrom, 2. Aktualisierung 2017, zum Einsatz von Tramadol bei FMS aufgeführt:

„Tramadol: Zeitlich befristeter Einsatz von Tramadol (50-400 mg/d). Evidenzlevel 2a. Qualität der Evidenz sehr gering. Mehrheitliche Zustimmung. Keine evidenzbasierte Empfehlung, da kein Konsens. Tramadol ist in Deutschland zur Behandlung von mäßig starken bis starken Schmerzen zugelassen. Kommentar: Eine Stellungnahme zu Tramadol erfolgte aus zwei Gründen: Das Medikament wird in Deutschland häufig beim FMS verschrieben. Die S3 Leitlinie zur Langzeitanwendung von Opioiden bei chronischen nichttumorbedingten Schmerzen gab eine offene Empfehlung zur Verwendung von Tramadol beim FMS. Auf Grund der ungenügenden Quantität der Evidenz erfolgte die Abstufung des Evidenzlevels um einen Grad. Auf Grund von ethischen Verpflichtungen (Bewahrung der Patienten vor schwerwiegenden potentiellen Nebenwirkungen) erfolgt eine Abstufung des Empfehlungsgrades um einen Grad. Auf Grund einer nur mehrheitlichen Zustimmung erfolgte nach dem Regelwerk der AWMF keine offene Empfehlung.“

Die kanadische Leitlinie weiß indes genauso um die unbefriedigende Studienlage der von der deutschen FMS-Leitlinie beurteilten RCTs aus den Jahren 2000 und 2003, urteilt aber anders: „A trial of opioids, beginning with a weak opioid such as tramadol, should be reserved for treatment of patients with moderate to severe pain that is unresponsive to other treatment modalities [Level 2, Grade D]. Strong opioid use is discouraged, and patients who continue to use opioids should show improved pain and function. Healthcare professionals must monitor for continued efficacy, side effects or evidence of aberrant drug behaviours [Level 5, Grade D].“.

Die LONTS Leitlinie spricht ebenfalls eine offene Empfehlung für den Einsatz von Tramadol aus, die FMS-Leitlinie aber nicht und die kanadische Leitlinie rät zu einem Versuch mit Tramadol, wenn bei Patienten mit mäßigen bis starken Schmerzen andere Therapiestrategien keinen Erfolg hatten. Solche Unterschiede in der Interpretation waren einer der Gründe, warum es der DGS notwendig schien eine eigene Praxisleitlinie zu erstellen und jetzt 2023 zu überprüfen.

Für die Mehrzahl der Therapien, die FMS-Patienten vorgeschlagen werden ist die Datenlage nach den Kriterien der EbM (Evidence based Medicine) weiterhin schlecht oder nicht vorhanden. Die Patienten unterziehen sich diesen Therapien aber aus einem großen Leidensdruck heraus und machen persönlich gute Erfah-

rungen, die z.T. von den Empfehlungen und Erkenntnissen bisheriger Leitlinien abweichen. Handeln sie deshalb falsch und dürfen verantwortungsvoll handeln? Die Ärzte deshalb diese Therapien nicht anwenden? Diese Frage ist mit einem klaren Nein zu beantworten.

Liegen Studien nicht vor, oder sind sie nicht nach RCT-Kriterien gemacht, oder können sie nicht gemacht werden, weil Geldgeber dafür fehlen oder das Design schwierig bis unmöglich ist, dann kommen Bewertungskriterien ins Spiel die einer der wichtigsten Begründer der EBM, David Sackett, als gleich wichtig bewertet hat. Dies sind neben der Studienlage die Erfahrungen der qualifizierten Therapeuten, unter Berücksichtigung von Indikation und Kontraindikation, individuelle Wirksamkeits- und Unwirksamkeits-Aspekte nach dem Rapport der Patienten. Letztere berichten dem Therapeuten von Wirkung und Nebenwirkungen und der individuell erlebten Verbesserung von Behinderung und Schmerz.

Solcherart „real world“ Daten zu sammeln kann nur einer großen Datenbank, wie dem „Praxisregister Schmerz“ der DGS, gelingen. Dieses Register, auf dem Boden der internetbasierten Dokumentation iDocLive® („Deutscher Schmerzfragebogen, Verlaufsmonitoring u.a), hat sich inzwischen in Deutschland zum höchsten Standard sowie ständig weiterentwickelten und viel zitierten Dokumentationssystem in der Schmerzmedizin etabliert. Im Sommer 2021 hat die Deutsche Gesellschaft für Schmerzmedizin (DGS) deswegen ein Versorgungsforschungsprojekt konzipiert und in Kooperation mit dem Praxis-Register Schmerz realisiert um realistische und konkrete Einblicke in die Epidemiologie und die biopsychosozialen Beeinträchtigungen von Patienten mit Fibromyalgiesyndrom zu erhalten. Denn trotz der stetigen Zunahme von FMS bezogener Literatur und immer besserem Verständnis der Phänomenologie (nicht der Ursache) des Krankheitsbildes ist wenig wirklich Konkretes zum Krankheitsbild bekannt. Die jetzt in der Praxisregister-Analyse zusammengefassten wesentlichen Ergebnisse der epidemiologischen Analyse von 15.211 Patienten mit Fibromyalgie liefern in dieser Form bislang weder qualitativ noch quantitativ verfügbare Einblicke in Epidemiologie, Altersstruktur, Erkrankungsverlauf, körperliches wie seelisches Beschwerdebild und die an/mit ihnen realisierten Therapien von Menschen mit Fibromyalgie in Deutschland.

Diese Studie aus 2022 zeigt, wie weit weg gültige Leitlinien von den tatsächlich angewandten Therapien sind, denn die meisten von den Patienten wahrgenommen Therapien werden darin nicht empfohlen.

Die „real world“ Daten von M. Überall zeigen, dass bei über 15.000 der „im Rahmen dieser Studie evaluierten Patienten die Anwendung von durchschnittlich 11,3±2,7 (Median 11, Spannweite 3–22) verschiedene Behandlungen“ durchgeführt wurden.

„Dabei gaben sechs von zehn Patienten (n=9.179, 60,3%) an, mindestens elf

verschiedene Pharmakotherapien eingenommen zu haben, jeder fünfte Patient (n=3.055, 20,1%) sogar mindestens 14“. Dies zeigt eine nach wie vor große Unsicherheit und mangelnde Kenntnisse in der Anwendung einer möglicherweise wirksamen medikamentösen Therapiestrategie. Offensichtlich werden viele Behandlungen und häufig die Medikation gewechselt.

Die Überall-Studie: „Das Spektrum der medikamentösen Dauertherapie umfasste alle verfügbaren und schmerzmedizinisch bekannten Behandlungsoptionen sowie eine Reihe von eher ungewöhnlichen (aber unter Betroffenen häufiger diskutierten) Alternativtherapien. Nichtopioidanalgetika wendeten 11.609 Patienten (76,3%) an, NSAR 11.696 (76,9%), niederpotente Opioide 12.065 (79,3%) und 12.006 Patienten (78,9%) mindestens ein stark wirksames Opioidanalgetikum. Zudem dokumentierten 5.141 Patienten (33,8%) den Einsatz von mindestens einem Cannabinoid, 11.650 (76,6%) von mindestens einem Antiepileptikum und 14.266 (93,8%) von mindestens einem Antidepressivum. 14.670 Patienten (96,4%) gaben darüber hinaus an, Erfahrungen mit mindestens einem in der Schmerzmedizin tendenziell eher selten verabreichten oder ungewöhnlichen Arzneimittel/Wirkstoff gemacht zu haben“.

(Weit) über die Hälfte der FMS-Patienten nutzen umstrittene Therapien: „Massage (n=11.140, 73,2%), Homöopathie (n=9.707, 63,8%), Injektionsbehandlungen (n=8.895, 58,5%), Akupunktur (n=8.714, 57,3%), diätetischen Maßnahmen (n=8.319, 54,7%), und TENS (n=7.805; 51,3%)“.

Unter den anerkannt wirksamen Behandlungen nutzen fast alle Patienten „Physiotherapie (n=13.111, 86,2%)“, viel weniger, aber doch vergleichsweise häufig eine „Psychotherapie (n=7.942, 52,2%)“. In Deutschland ist es bekanntlich schwierig einen Psychotherapie-Platz zu bekommen. Und so verhält es sich auch bei nachweislich wirksamen multimodalen Therapieformen: „7.289 Patienten (47,9%) gaben an, stationär, 5.731 (37,7%) ambulant an einer multimodalen schmerztherapeutischen Behandlung (MMST) teilgenommen zu haben“.

Dies ist das gegenwärtige Abbild der (oft wenig zielgerichtet anmutenden) therapeutischen Linderungsversuche der Schmerzen und Behinderungen von FMS-Patienten und nicht das, was in vielen Leitlinien empfohlen ist.

Die erstaunliche Diversität von schrotschussähnlich angelegten Therapieangeboten spiegelt die noch immer mit dem Begriff „Fibromyalgiesyndrom“ verknüpften Vorurteile und Mythen, die von 2 Pionieren eines wissenschaftlichen Verständnisses des FMS (Fitzcharles, Kanada, Häuser, Deutschland 2018) allesamt widerlegt oder relativiert wurden:

Fibromyalgie sei gar keine Erkrankung, eine maskierte Depression, eine anhaltende somatoforme Schmerzstörung, eine Psychalgie mit somatischer Ausprägung, eine Erkrankung des zentralen Nervensystems, eine „small fiber Neuropathie“, Erkrankung mittelalter Frauen usw., während tatsächlich bisher und auch weiterhin das Fibromyalgiesyndrom als eine muskuloskelettale Erkrankung in der ICD 10 unter M79.90 kategorisiert wird. Auch Letzteres ist nach heutigen Erkenntnissen nicht mehr aufrecht zu erhalten. Das ICD 11 Committee wird wohl künftig das Fibromyalgiesyndrom als „chronic primary pain“ klassifizieren. Die ICD 11 trat bereits am 1.1.2022 „in Kraft“ braucht aber noch einen Konsentierungsvorbehalt der Fachgesellschaften von mindestens 5 Jahren. Bis dahin gilt noch die alte ICD 10.

Was Ärzte/-innen in der täglichen Praxis benötigen, sind Anregungen um ihre „ärztliche Kunst“ weiter zu entwickeln, sowie Erkenntnisse, Erfahrungen und Therapieerfolge individuell zu bewerten und in einen Konsens mit anderen Anwendern zu kommen. In diesem Sinne bewertet die PLL FMS der DGS die Diagnose und Therapie des FMS auf dem Boden des gleichen Datenmaterials wie die der anderen Fachgesellschaften, Stand 2022, aber im Sinne der in der Behandlungs-Praxis stehenden Anwender. Hier sollen Strategien und Empfehlungen gegeben werden, hinter denen man 2023 mit der begründeten Erwartung das „Beste“ zu tun stehen kann, aber auch das, was man mit Vorsicht oder gar nicht anwenden sollte. FMS ist ein Syndrom mit vielen Facetten und erfordert somit auch eine vielschichtig integrierte multimodale, oft auch multiprofessionelle Behandlung. Gerade dafür, nämlich für multifacetären Behandlungskombinationen gibt es schon gar keine Studien, bis auf die Empfehlung sogenannter multimodaler Therapie, wobei sich dies auf die Kombination von Physiotherapie, Psychotherapie und ärztlicher Therapie in einem Gesamtkonzept bezieht. Ohne dass in diesen Studien auf die medikamentöse Begleittherapie eingegangen wird, waren solche Strategien aber am erfolgreichsten, z.T. schon in einer sehr kurzen Behandlungszeit. Auch dies beleuchtet die Sinnhaftigkeit von Einzel-Bewertungen für Einzel-Therapien in einer bemerkenswerten Weise.

SanRat Dr. med. Oliver Emrich

Dr. med. Jakob Emrich

Methode:

Das Expertenpanel unter dem Dach der Deutschen Gesellschaft für Schmerzmedizin bewertete bislang vorhandenes Wissen über das Fibromyalgiesyndrom stets im Hinblick auf die praktische Patientenversorgung bezüglich sinnvoller Diagnostik und Therapie. Zu jeder Aussage über die Charakteristika des Fibromyalgiesyndroms, den empfohlenen Diagnoseschritten und den Therapieempfehlungen wurde das Expertengremium und die Patientenorganisation DSL zu Bewertungen aufgefordert.

Entstehungsgeschichte und relevante Eckpunkte dieser PraxisLeitlinie:

Im Jahr 2015 entstand unter der Federführung von SanRat Dr. Oliver Emrich die letzte DGS-PraxisLeitlinie zum Thema FibroMyalgie-Syndrom. 2025, also 10 Jahre später legen die Dres. Emrich eine aktualisierte Version vor die, neuerlich den aktuellen Stand der medizinischen Wissenschaft und der schmerzmedizinischen Versorgung zusammenfasst.

In akribischer Kleinarbeit haben die verantwortlichen Leitlinienautoren alle relevanten und vor allem alle aktuellen Veröffentlichungen zu diesem komplexen Thema zusammengesucht und mit diesen, sowie auf der Grundlage ihres umfangreichen praktischen Erfahrungsschatzes, wichtige und breit bewertete Aussagen zu Ätiologie, Phänomenologie und den Therapieoptionen von Patienten entwickelt.

Diese Praxisleitlinie soll eine praxisnahe Hilfe im Umgang mit Patienten sein, die an Symptomen des Fibromyalgiesyndroms leiden und das sind eben nicht wenige Patienten im Alltag einer Schmerzpraxis, aber vor allem auch von Allgemeinpraxen, Praxen für Orthopädie und Neurologie, sowie Psychotherapie und Physiotherapie. Wenn die Patienten von den hier vorgeschlagenen Möglichkeiten profitieren und die Leitlinie dazu beiträgt noch mehr Patienten zu erkennen, die an Fibromyalgiesyndrom leiden, das aber bisher nicht wussten, dann ist das Ziel dieses Werks vollkommen erreicht.

Diese DGS-PraxisLeitlinie umfasst 45 Empfehlungen, die in fünf Kapiteln (allgemeine Informationen: 5 Empfehlungen, Symptomatik: 7 Empfehlungen, Begleiterkrankungen: 7 Empfehlungen, Ätiologie und Pathogenese: n=8 Aussagen und Therapie: 18 Empfehlungen) zu den relevanten Aspekten des FibroMyalgie-Syndroms (FMS) Stellung nehmen.

Die Entwicklung dieser Leitlinie folgte den Standards der Deutschen Gesellschaft für Schmerzmedizin. Alle Empfehlungen wurden zunächst im Rahmen eines öffentlichen Kommentierungsverfahrens der breiten/interessierten Öffentlichkeit mit der Bitte um Stellungnahme vorgelegt. Nach Überarbeitung erfolgte dann eine abschließende öffentliche Konsentierung, an der sich insgesamt 176 Schmerzspezialisten der Deutschen Gesellschaft für Schmerzmedizin und Schmerzexperten der Deutschen Schmerzliga beteiligten. Der Konsentierungsgrad der Aussagen war hoch (siehe Abbildung 1) und lag im Mittel auf der zugrunde gelegten Zustimmungsskala (einer VAS100 mit den Endpunkten 0 = keine Zustimmung bzw. 100 = volle Zustimmung) bei $88,9 \pm 4,1$ (Median: 100) mm VAS.

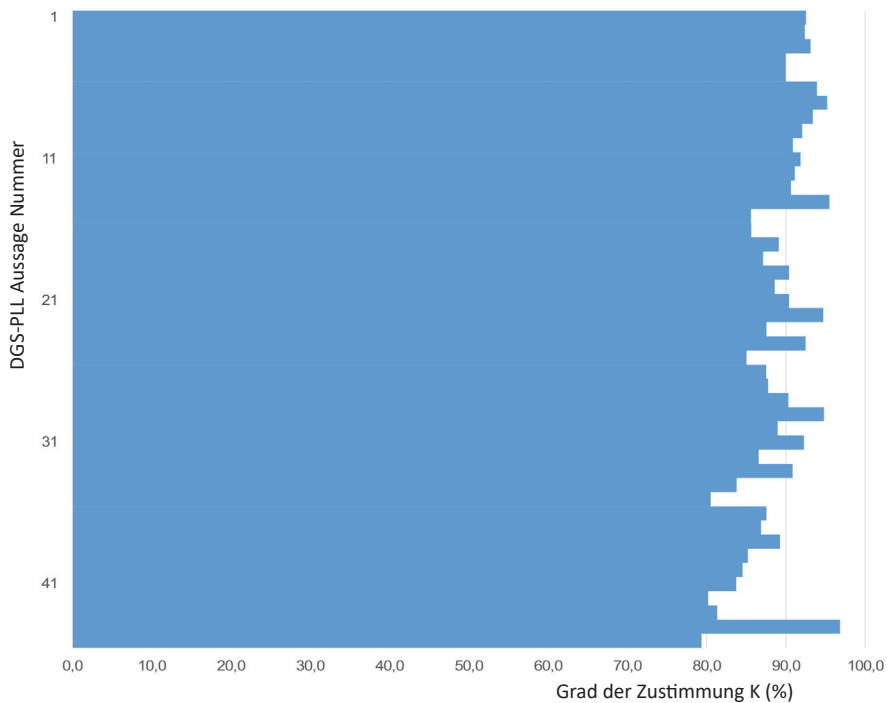


Abbildung 1: Graphische Darstellung des Konsentierungsgrades der Empfehlungen der Praxis-Leitlinie „FibroMyalgie-Syndrom V3“.

Aussagen / Empfehlungen



1

EL: 4

EG: C

K: 92,5

BEGRIFFSBESTIMMUNG UND KRANKHEITSDEFINITION

Das Fibromyalgiesyndrom wird abgekürzt als FMS. „Fibromyalgie“, „Weichteilrheumatismus“ und andere Bezeichnungen sind früher gebräuchliche Synonyme, die man aber nicht mehr benutzen sollte, denn das FMS hat als Syndrom mehr Facetten als nur „Muskel-Sehnenschmerz“ und ist definitiv keine Erkrankung aus dem rheumatischen Formenkreis.

Das Fibromyalgiesyndrom ist ganz unzweifelhaft seit der ersten Formulierung der ACR- Kriterien 1990 und deren Aktualisierungen 2010, 2011 und 2016 als eine definierte eigenständige Erkrankung anzusehen. Sie ist derzeit in der ICD 10 noch unter der Nummer M79.70 codiert.

Die IASP (International Association for the Study of Pain) führte 2017 eine dritte, die Mechanismen fokussierende Schmerzentität ein: Zusätzlich zu den Termini technici „Nozizeptorschmerz“ und „neuropathischer Schmerz“ wird nun der „nozioplastische Schmerz“ als dritte Kategorie implementiert. Der „nozioplastische Schmerz“, zu dem das Fibromyalgiesyndrom nun gezählt wird, beschreibt Schmerzen die vorwiegend oder allein aufgrund einer veränderten Nozizeption entstehen, ohne dass sie durch eine Gewebeschädigung oder Schädigung des Nervensystems begründet sind. Der „nozioplastische Schmerz“ löst damit die „Central Sensitization“ (CS) Kategorisierung von Schmerzen ab, die die Schmerzen über eine gesteigerte Schmerzempfindung des zentralen Nervensystems erklärt. In der Kategorie „Nozioplastischer Schmerz“ ist nun das gesamte Nervensystem von peripher bis zentral inklusive der kompromittierten Schmerzhemmsysteme adressiert. Im Zuge dessen werden die Schmerzen des FMS als ein „nozioplastischer Schmerz, das muskuloskelettale System betreffend“, zu klassifizieren sein.

In der ICD 11 von 2022, die noch eine Konsentierungs-Phase bis 2027 durchläuft wird das FMS unter der Kategorie „chronisch primärer Schmerz“ erscheinen.

DIAGNOSEKRITERIEN

Nach dem aktuellen ACR-Kriterien-Katalog für die Diagnose FMS (American College of Rheumatology) von 2016 werden für das sehr wahrscheinliche Vorliegen eines Fibromyalgiesyndroms 3 Diagnose-Kriterien gefordert:

Widespread Pain: Die Patienten sollen über einen „Generalized Pain“ an mindestens 4 von 19 Körperstellen (Kiefer links/rechts, Schultergürtel links/rechts, Oberarm links/rechts, Unterarm links/rechts, Nacken, oberer Rücken, unterer Rücken, Brust, Bauch, Hüfte/Gesäß/Trochanter links/rechts, Oberschenkel links/rechts, Unterschenkel links/rechts) in 4 von 5 Körper-Regionen (rechts oben, links oben, rechts unten, links unten und axial) des

FORTSETZUNG: BEGRIFFSBESTIMMUNG UND KRANKHEITSDEFINITION

1. „WPI“ (Widespread Pain Index, siehe Abbildung unten) klagen. Die Schmerzstellen werden berichtet und/oder untersucht, in der „WPI“-Liste markiert und die Anzahl (0-19) festgestellt.
2. Symptomschwere: Weitere 3 Kernsymptome sind Müdigkeit, unerholsamer Schlaf (unerfrishtes Erwachen) und kognitive Symptome (z.B. Konzentrationsstörungen). Diese werden auf einer Skala von 0 (kein Problem), 1 (milde, nur zeitweise), 2 (mäßige, deutliche, häufige, mittelmäßig) bis 3 (heftig, durchdringend, dauerhaft das Leben störend) bewertet. (0-9 Punkte möglich, siehe Abbildung). 3 weitere typische Symptome werden mit 0 (kein Problem) oder 1 (Problem) bewertet: Kopfschmerzen, Schmerzen oder Krämpfe im Unterbauch und Depressionen. Hier sind demnach weitere 0-3 Punkte möglich. Die in diesem „SSS“ (Symptom Severity Score) erreichte Punktzahl (0-12) wird in der Liste festgestellt.
3. Die Beschwerden müssen seit mindestens 3 Monaten bestehen.

Ein FMS (Fibromyalgiesyndrom) liegt vor

- bei einem WPI > oder = 7 und einem SSS > oder = 5
- bei einem WPI 4-6 und einem SSS von > oder = 9
- bei generalisierten Schmerzen in 4 von 5 Körperregionen
- wenn die Symptome seit mehr als 3 Monaten bestehen

In diesem Falle ist ein Fibromyalgiesyndrom zu diagnostizieren, auch wenn andere Erkrankungen gleichzeitig bestehen. FMS ist keine Ausschlussdiagnose mehr.

1. WPI - Widespread Pain Index

Kontrollieren Sie jede Zone des Körpers, die in der **letzten Woche** Schmerzen verursacht hat.

Linke obere Region

- ☐ Kiefer links
- ☐ Schultergürtel links
- ☐ Oberarm links
- ☐ Unterarm links

Rechte obere Region

- ☐ Kiefer rechts
- ☐ Schultergürtel links
- ☐ Oberarm rechts
- ☐ Unterarm rechts

Axiale Region

- ☐ Nacken
- ☐ oberer Rücken
- ☐ Unterer Rücken
- ☐ Brust
- ☐ Bauch

Linke untere Region

- ☐ Hüfte links (Gesäß/Trochanter)
- ☐ Oberschenkel links
- ☐ Unterschenkel links
- ☐ Unterarm links

Rechte untere Region

- ☐ Hüfte rechts (Gesäß/Trochanter)
- ☐ Schultergürtel links
- ☐ Oberschenkel rechts
- ☐ Unterschenkel rechts

Total **WPI**: _____ (0-19) und Anzahl der Regionen: _____ (>=4/5)

FORTSETZUNG: BEGRIFFSBESTIMMUNG UND KRANKHEITSDEFINITION

2. SSS - Symptom Severity Score

Geben Sie jedes der folgenden Symptome an, das Sie in der letzten Woche gehabt haben.

	0 = kein Problem	1 = leichte bis milde Probleme, im Allgemeinen mild oder zeitweise auftretend	2 = mäßig bis deutliche Probleme, häufig und/oder auf einem mittelmäßigen Niveau	3 = häufig, durchdringend, dauerhaft, stört das Leben
Müdigkeit	☐	☐	☐	☐
Unerholbarer Schlaf	☐	☐	☐	☐
Kognitive Symptome (z.B. Konzentrationsstörungen)	☐	☐	☐	☐

Wurden sie in der letzten Woche durch eins oder mehrere der unteren Symptome tangiert bzw. beeinträchtigt?

	0 = kein Problem	1 = Problem
Kopfschmerzen	☐	☐
Schmerzen o. Krämpfe im Unterbauch	☐	☐
Depressionen	☐	☐

Total |SSS _____ (0-12)

3. Symptome bestehen seit >=3 Monaten

Zusammenfassend:

- ➔ ☐ 1. Kriterium ist erfüllt, wenn
 - ☐ WPI ≥ 7 und SSS ≥ 5 oder
 - ☐ WPI 4-6 und SSS ≥ 9
- ➔ ☐ 2. Generalisierte Schmerzen: trifft zu, wenn 4/5 Regionen
- ➔ ☐ 3. Symptome bestehen ≥ 3 Monate

Ein Fibromyalgiesyndrom ist zu diagnostizieren, wenn alle 3 Kriterien, unabhängig davon ob andere Diagnosen zu diesen Symptomen passen können, erfüllt sind. (FMS ist keine Ausschlussdiagnose mehr).

Nach: Frederick Wolfe, Daniel J Clauw, Mary Ann Fitzcharles, Don L. Goldenberg, Winfried Häuser, Robert I. Katz, Philip Mease, Anthony S. Russell, Irwin Jon Russell, Brain Wilt, 2016 Revisions to the 2010/2011 fibromyalgia diagnostic criteria Seminars in Arthritis and rheumatism, Volume 46, Issue 3, 2016, Pages 318329.

Die Sensitivität und Spezifität der ACR 2016 Kriterien (ACR 2016 Cr) wurde bislang nicht durch spätere/andere Taxonomie-Versuche (AAPT Cr,) verbessert und liegt bei über 80% Diagnosesicherheit. Weitere spezifische FM-Assessments zur Einschätzung der Ausprägung der individuellen Beschwerden-Ausprägung sind verfügbar, wie z.B. das revised Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQR), die modifizierte Fibromyalgia Assessment Scale (FAS 2019mod) und die Polysymptomatic Distress Scale (PDS).

Literatur

1, 21, 135, 140, 191, 215, 354

KLINISCHES BILD

2

EL: 4

EG: C

K: 92,4

Das klinische Bild, bezogen auf die Kern-Symptome (weit über den Körper ausgebreitete) Schmerzen mit wechselnder Topik und Intensität, verbunden mit mäßigen bis starken Schlaf/Fatigue und kognitiven Problemen und weiteren häufig bei FMS vorkommenden Beschwerden, wie Kopf-/Unterbauchschmerzen und Depressionen sind genauso phänotypisch charakteristisch, wie bunt in der individuellen Ausprägung. Die Schmerzen werden charakteristischerweise in der Muskulatur oder den Sehnen-Knochenübergängen verortet.

Die Spezifizierung von Tender Points, wie noch in den ACR-Kriterien von 1990 beschrieben, wird nicht mehr empfohlen. Trotzdem ist die gesteigerte Druckempfindlichkeit an vielen Körperstellen ein typisches Kennzeichen des Fibromyalgiesyndroms und sollte deshalb auch am Patienten untersucht werden. Häufig klagen die Patienten auch über sehr störende kognitive Einschränkungen (Vergesslichkeit, verlangsamte Denkabläufe, Konzentrationsstörungen), Überempfindlichkeit des Geruchssinnes, Licht-Lärmempfindlichkeit und Muskelsteifigkeit.

Die DGS (Deutsche Gesellschaft für Schmerzmedizin) empfiehlt zur Differenzierung und Spezifizierung des chronischen Schmerzes dringend zusätzlich ein weiterführendes Schmerz-Assessment, wie z.B. den „Deutschen Schmerzfragebogen“ (DSF), im Internet erhältlich: <https://www.dgschmerzmedizin.de/versorgung/schmerzdokumentation/patientendokumentation/>. So ist eine weitere Dokumentation/Objektivierung von Schmerzstärke, Schmerzart und der konkreten biopsychosozialen Auswirkungen der chronischen Schmerzen möglich und der weitere Verlauf unter Therapiemaßnahmen besser abschätzbar.

Für das typische klinische Bild eines FMS ist noch am besten der Bericht von Betroffenen authentisch:

„Seit 1992 habe ich wechselnde Beschwerden in Bereich der Muskeln, wie Muskelkater, Brennen, Ziehen, Stechen und Zucken im Wechsel, mal mehr, mal weniger. Gelenkbeschwerden, Unbeweglichkeit beim Aufstehen. In der Nacht sind die Beschwerden stärker als am Tag und in Bewegung besser. Pelzigkeit in den Händen und Füßen, Gleichgewichtsstörungen, Gangunsicherheit, Konzentrations- und Sprachstörungen, d.h. Buchstaben-Verdrehen beim Schreiben, selbst beim eigenen Namen, sowie viele andere Symptome, die auch andere Betroffene nennen.

Zu Beginn der Beschwerden hieß es, da ich Mutter von fünf Kindern und 40 Jahre alt bin und auch wieder ganztags arbeite, ich wäre überbelastet, obwohl ich im Haushalt nach der Arbeit keinerlei hauswirtschaftliche Tätigkeiten verrichten musste, da meine Familie mich unterstützte. Hinzu kamen Äußerungen, wie „Das sind die Wechseljahre“, das Alter, mein Gewicht (165 Zentimeter, 68 Kilogramm) und die teilweise

FORTSETZUNG: KLINISCHES BILD

Versorgung meiner damals pflegebedürftigen Mutter. Ein Neurologe stellte dann Polyneuropathie fest.

Die Langzeitwirkung der Fibromyalgie im Vergleich zwischen damals und heute würde ich so beschreiben: Der Zustand hat sich im körperlichen Bereich schleichend eingeschränkter, träger, unbeweglicher werdend entwickelt. Im psychischen Bereich stark stimmungsschwankend, da das ständige Ankämpfen gegen die Dauermüdigkeit Stress für den Körper bedeutet. Denn bei der Arbeit fragt keiner, ob es geht. Da muss es gehen, man bewältigt die Arbeit wie auf Hochtouren und bricht nach getaner Arbeit zusammen, ist erst einmal platt und geschafft und fällt erst in ein „Loch“. Der Körper benötigt immer längere Zeiten, sich zu erholen und zu entspannen, wenn eine Entspannung überhaupt möglich ist, denn im Unterbewusstsein bleibt das Unruhegefühl im Körper...Es ist aber auch für die Angehörigen sehr schwer, die Veränderungen zu verstehen, abzufangen und mit zu tragen. Das Schlimmste ist: Der Kopf mit seinem Willen und Ideen kann alles, nur der Körper macht nicht mit. So nach dem Motto „der Geist ist willig – das Fleisch ist schwach“.

Und das in allen Bereichen. Mitmenschen, die neu betroffen sind von der Krankheit und ihren Symptomen, möchte ich wünschen, gleich von Anfang an einen Mediziner zu finden, der sich mit der Symptomatik befasst. Das Aufsuchen einer Selbsthilfegruppe kann sehr hilfreich sein, dort erhält man viel fachliche Information und Wissen zu den entsprechenden Krankheitsbildern. So kann man selber gut hinterfragen und ein gutes Arzt-Patienten-Verhältnis aufbauen. Es kann auch sehr hilfreich sein, seine Behandlungsunterlagen zu Diagnose und Behandlungsarten oder verabreichten Medikationen zu sammeln. Ansonsten ist trotz allem für mich wichtig, mich nicht von der Krankheit beherrschen zu lassen, sondern das Leben zu genießen“.

Literatur

21, 48, 135, 438

Meine Notizen:

ANAMNESE - UNTERSUCHUNG

3

EL: 4

EG: C

K: 93,1

Die Diagnose FMS (Fibromyalgiesyndrom) ist eine klinische Diagnose auf der Basis der Beschwerdeschilderung des Patienten, der typische Klagen äußert, und keine Ausschlussdiagnose mehr. Die Diagnose wird durch die Zuhilfenahme standardisierter Fragebogeninventare, (ACR 2016 Cr), DSF (deutscher Schmerzfragebogen) ergänzt. Die Anamnese umfasst die gesamte Vorgeschichte und bisherige Diagnosen, die neben den Diagnosen „Chronisches Schmerzsyndrom mit psychischen und somatischen Faktoren“ (ICD 10: F45.41) und Fibromyalgiesyndrom ICD 10: M79.90 stehen.

Anamnestisch ist wegen psycho-somatischer Ko-Morbiditäten und möglichen Beschwerdeauslösern/-verstärkern unbedingt die Erfragung zurückliegender psychophysisch traumatisierender Ereignisse (Gewalt, Missbrauch, Katastrophen etc.) erforderlich.

Darauf erfolgt eine eingehende neuroorthopädische körperliche Untersuchung. Alle begleitenden Symptome und Befunde sind zu dokumentieren und nach ICD 10 zu codieren.

Die Untersuchung auf die 1990 formulierten 11 von 19 spezifischen Tenderpoints ist nicht mehr erforderlich, wohl aber die klinische Untersuchung auf allgemein erhöhte Druckschmerzhaftigkeit im Sinne einer fast regelhaft festzustellenden Hyperpathie auf Druckreize.

Bislang ist eine Labortestung oder ein Biomarker zur Diagnose des FMS nicht verfügbar. Ohne Ko-Morbiditäten sind normale Labor-Befunde typisch. Grundsätzlich müssen aber Erkrankungen, die FMS ähnliche Symptome generieren können (z.B. rheumatologische, internistische oder neuromuskuläre Erkrankungen), neben der Anamnese und Untersuchung mit einem Basis Labor, ausgeschlossen werden. Dies sind entzündliche, rheumatische Erkrankungen, Muskelerkrankungen und einige Stoffwechsel-Erkrankungen. Deshalb sollte eine Bestimmung von BSG, CRP, CCP, Differenzial-Blutbild, CK, Schilddrüsenwerte, Leber- und Nierenwerte und eine Blutzuckerbestimmung sowie die Bestimmung des Vitamin D-Spiegels erfolgen.

Auch an die Möglichkeit einer „seronegativen“ RA sollte gedacht werden. Da ein FMS-Syndrom manchmal in der Folge viraler Infekte auftritt sollte auch an Differenzialdiagnosen wie Borreliose gedacht werden.

FORTSETZUNG: ANAMNESE - UNTERSUCHUNG

Trotzdem gibt es mittlerweile zahlreiche Untersuchungen, die bei FMS häufige Gen-Profile, Micro-RNAs, Expressionsprofile von proinflammatorischen Zytokinen und Repräsentation von My Rezeptor auf B-Lymphozyten als Biomarker, herausgearbeitet haben. Bis zur klinischen Routine solcher Tests wird es aber noch dauern. Sie bieten interessante Einblicke in die Pathophysiologie des FMS.

Literatur

102, 135, 245, 369, 440

Meine Notizen:

EPIDEMIOLOGIE

4

EL: --

EG: --

K: 90,0

Die Angaben über die Prävalenz des FMS schwanken stark und wurden von der APS (American Pain Society) in der zum Teil 30 Jahre alten zurückliegenden Literatur zwischen 0,5 und 12 % angegeben, je nachdem welche Population untersucht worden ist.

Die letzte große epidemiologische Studie wurde 2013 in der Allgemeinbevölkerung in Minnesota (USA) erhoben und war damit die erste, die „real live Daten“ lieferte. In der Altersgruppe 20-40 betrug die Gesamtprevalenz 8%, zwischen 40 und 60 6% und bei den über 60-Jährigen nurmehr unter 4%. Bei den 40–60-Jährigen war das Geschlechter Verhältnis ausgeglichen, darunter und darüber überwogen die Frauen um ca. das Doppelte.

In der täglichen Praxis eines Schmerzzentrums beobachtet man ein deutliches Überwiegen des weiblichen Geschlechts.

Literatur

221, 271, 295, 297, 364, 416, 429, 436, 437

Meine Notizen:

5

PROGNOSE

EL: 4

EG: C

K: 90,0

Die Lebenserwartung bei Fibromyalgiesyndrom ist nach heutiger Kenntnis nicht beeinträchtigt. FMS ist jedoch in erster Linie eine chronische (Schmerz-) Erkrankung und die Patienten leiden oft schwer und über lange Zeit an den physischen, psychischen und sozialen Folgen. Dies kann, besonders bei schwerer Ausprägung des FMS, zu einer verkürzten Lebensdauer, durch die Folgen von

chronischem psycho-physischem Stress, im Extremfall durch Suizid führen. Nach einer Erhebung einer Forschergruppe von der Vanderbilt Universität, Nashville (USA) haben FMS-Patienten ein 10-fach höheres Suizidrisiko als die Normalbevölkerung.

Die Hauptrisiken sind u.a. die bei FMS-Patienten häufigen Symptome Erschöpfung, Schwindel, Schwäche, ausbleibende/ungenügende Besserung des Beschwerdekompleses und Hoffnungs- bzw. Aussichtslosigkeit. In einer spanischen Studie von 2011 hatte mindestens jeder 6. FMS-Patient schon mal einen Suizidversuch unternommen. In einer Folgeuntersuchung 2015 fand dieselbe Forschergruppe, dass 48 Prozent der Patienten über Selbstmordgedanken berichteten. 8,3 Prozent gaben aktive Selbstmordgedanken an. Patienten ohne Suizidgedanken suchten ca. 3,5-mal pro Jahr einen Arzt auf, Patienten mit latenter Suizidalität ca. 40-mal. Die Zahlen implizieren, dass man im empathischen Umgang mit dem Patienten vor allem sehr eingehend auch auf sich anbahnende persönlichen Katastrophen im psychosozialen Bereich fokussieren sollte. Epidemiologische Zahlen zeigen zwar, dass die Prävalenz von FMS mit dem Alter abnimmt, aber die Kernsymptome (Muskel-) Schmerz und Steifigkeit, Einschränkungen der physischen Aktivität, des Schlafes und der Stimmung persistieren auch in der Gruppe der Älteren, gerade auch deshalb, das konnte eine Studie aus 2015 zeigen, weil auch in dieser Altersgruppe kaum eine leitliniengerechte Therapie erfolgt.

Literatur

62, 63, 203, 239, 244, 421, 439

Meine Notizen:

KERNSYMPTOM: SCHMERZ

6

EL: 3

EG: C

K: 93,9

Das Fibromyalgiesyndrom ist in allererster Linie ein chronisches Schmerzsyndrom, d.h. das führende Symptom des Symptom-Komplexes ist Schmerz. Die überwiegend in Muskeln oder Sehnenübergängen und Gelenken verorteten Schmerzen sollten seit mindestens 3 Monaten bestehen. Erstaunlicherweise liest man in der Literatur aber wenig über die konkreten typischen Klagen der Patienten, die Schmerzphänomenologie, Schmerzstärken und bevorzugte Lokalisationen, sondern alle bisherigen Leitlinien fokussieren nur ganz allgemein auf den typischen „widespread pain“. Eine Studie aus Brasilien fächert die geklagten Symptome von fast 1500 FMS-Patienten auf: Die Patienten litten zum Zeitpunkt dieser Untersuchung schon 8-10 Jahre an Schmerzen und häufig wird „ein chronischer, diffuser, schlecht lokalisierbarer Schmerz“ beklagt. Die Schmerzstärke variiert stark von „mild bis schwer“ und die konkreten Klagen ähneln überwiegend neuropathischen Schmerzqualitäten: „brennend, einschließend, scharf, pulsierend, drückend“, die hauptsächlichen Lokalisationen waren „*Nacken, Schultergürtel und dorsaler Stamm*“ und tatsächlich generalisieren die Schmerzen häufig in „*Arme, Beine, Hände und Füße*“.

Der Lokalbefund in den Haupt- Schmerzzonen ist sehr oft ein Druckschmerz schon auf leichten Druck, eine Überempfindlichkeit („Hypersensitivity“), ähnlich den neuropathischen „signs“ von Hyperpathie und/oder Allodynie. Wetterwechsel, Kälte oder Stress verschlechtern oft die Symptome während Wärme und Ruhe als bessernd empfunden werden.

Nach einer „real world“ Beobachtungsstudie aus 2021 an 480 FMS-Patienten machten die geklagten Schmerzen, bezogen auf die Beeinträchtigung der allgemeinen Lebensqualität, selbst etwa die Hälfte der ins Gewicht fallenden Faktoren aus. FMS ist ein multifacetäres Syndrom und deshalb sind neben dem Schmerz die häufigen Kofaktoren bedeutsam, wie Schlafmangel, Müdigkeit, Depressivität, allgemeines Krankheitsgefühl, kognitive Beeinträchtigungen und allgemeine Einschränkung der Vitalität.

Aus schmerzmedizinischer Sicht ist die individuelle Rolle der empfundenen und geklagten Schmerzen deshalb im Gesamtkontext einer in jedem Falle durchzuführenden eingehenden Schmerzanalyse (Deutscher Schmerzfragebogen) zu betrachten.

Literatur

270, 305, 383

7

EL: 2 -

EG: C

K: 95,2

KERNSYMPTOM: SCHLAFSTÖRUNGEN-FATIGUE

65%-99%, in den meisten Studien über 90% der Patienten mit der Diagnose FMS leiden an Schlafstörungen. In einer Studie aus Kalifornien 2008 an 500 Patienten mit FMS waren es gar 96%, wobei die Schlafstörung den Schmerz verschlimmerte, der Schmerz wiederum die körperliche Leistungsfähigkeit und letztere die Neigung zu Depressionen. Die Schlafqualität von FM-Patienten ist vermindert, wie auch die Schlafdauer. Sie kommen schlechter in den Schlaf und der Anteil der Phasen von leichtem Schlaf ist deutlich vergrößert.

Ein erholsamer Schlaf folgt einer typischen strukturellen Architektur von 4 Phasen NREM (non-rapid eye movement) und Phasen mit schnellen Augenbewegungen REM (rapid eye movement), bei letzterer verbunden mit tiefer Muskelrelaxation. Für einen erholsamen Schlaf wichtig sind die normale Abfolge und Dauer der Schlafphasen und eine ausreichende Schlaftiefe, kenntlich an langsamen Alphawellen v.a. in den Phasen 3 und 4 des NREM-Schlafs. Genau dort streuen FMS Patienten Deltawellen (Alpha-Delta-Schlaf) ein. Sie wachen häufiger auf (erinnert sich auch daran bei > 2 min Wachheit), kommen schlechter wieder in den Schlaf, erholen sich nicht ausreichend in den Tiefschlafphasen usw. Das klinische Ergebnis ist die Klage über schlechten und häufig unterbrochenen Schlaf bis hin zur „Insomnie“, unerfrischtes Erwachen und Tagesmüdigkeit (Fatigue).

Bekannt ist, dass experimenteller Schlafentzug Muskelsymptome, wie Muskelsteifheit und Fatigue hervorrufen kann, bis hin zur Begünstigung der Ausbildung eines „Widespread Pain“. Schlafapnoe und Restless Legs Syndrom kommen ebenfalls gehäuft bei FMS Patienten vor. Klinische Studien zur Wirkung von Pharmakologischen und Nicht-Pharmakologischen Therapien haben zeigen können, dass die Verbesserung der Schlafqualität bei FMS-Patienten genauso Schmerzen wie Fatigue bessert. Damit sind die Schlafstörungen ein erstrangiges Therapieziel bei FMS. Schlafstörungen müssen im Therapieverlauf genauso fortlaufend monitiert werden wie Schmerz und Behinderungen.

Literatur

51, 72, 75, 79, 93, 166, 196, 223, 287, 312, 346, 371, 442

Meine Notizen:

WEITERE HÄUFIGE SYMPTOME: DRUCKEMPFINDLICHKEIT

8

EL: 2 -

EG: C

K: 93,4

Die gesteigerte Empfindlichkeit (Hyperpathie) auf Druckreize („Tenderness“) führte in den 1990 erschienen ACR (American College of Rheumatology) Kriterien zur Propagierung von charakteristischen „Tender-Points“. 11 von definierten 18 sollten positiv sein (im Bild der „drei Grazien“). In der Praxis zeigte sich jedoch, dass es sich um eine generelle Überempfindlichkeit auf Druck handelt, nicht nur an den definierten Stellen, was zu Folge hatte, dass in den modifizierten ACR-Kriterien von 2010 und 2016 die Prüfung auf die „Tender Points“ als diagnostisches Leitkriterium weggefallen ist. Trotzdem sollte eine körperliche Untersuchung eine ggf. bestehende Hyperpathie auf Druck feststellen und dokumentieren. Die Diagnose FMS wird dadurch gestützt.

Literatur

21, 433, 434, 435, 440

Meine Notizen:

9

EL: 2 -

EG: C

K: 92,1

WEITERE HÄUFIGE SYMPTOME: KOGNITIVE STÖRUNGEN

Sehr häufig berichten die Patienten über mnestiche Störungen, Konzentrations- und Erinnerungsvermögen betreffend. „Fibro-Fog“ (Nebel) ist ein anderer gängiger Ausdruck für die sehr häufig beklagte Vergesslichkeit und Verlangsamung der Denkabläufe bei FMS-Patienten. Das Ausmaß der kognitiven Störungen kann in neuro-physiologischen Testungen (z.B. „Raven’s 2 Test“) quantifiziert werden.

Eine f-MRI Studie an 18 FMS Patienten im Vergleich zu 14 Gesunden konnte eine verminderte Aktivierung im „Inhibition und Attention-Network“ zeigen. Die inhibitorische Aktivität der thalamo-corticalen Bahnen ist aber in die Aufmerksamkeitsprozesse einer gesunden Hirnfunktion eingebunden. Das „Inhibition-Network“ und „Pain-Perception“ Areale überlappen teilweise, was bedeuten kann, dass eine gesteigerte Schmerzwahrnehmung andere Hirnprozesse stört.

Literatur

21, 150, 151, 228, 235, 247, 318, 339, 348, 376, 393

Meine Notizen:

WEITERE HÄUFIGE SYMPTOME: MUSKELSTEIFE

10

EL: 4

EG: C

K: 90,9

Bei fast allen FMS-Patienten imponiert neben der erhöhten Sensibilität auf Druck, interindividuell unterschiedlich ausgeprägt, auch eine Muskelsteifigkeit. Diese Steifigkeit bessert sich auch kaum über Tag und spricht nicht auf Entzündungshemmung an. Symptome wie „Muskelkater“ verstärken sich nach körperlichem Training/Anstrengung, meist akzentuiert am Folgetag. Dies ist eine sehr häufige klinische Beobachtung aus der Praxis (Bennett 2007) und bislang kein offizielles Kriterium zur Diagnosesicherung FMS.

Literatur

21, 41

Meine Notizen:

11

EL: 3

EG: C

K: 91,8

WEITERE HÄUFIGE SYMPTOME: „FLARES“

Sehr häufig berichten FMS-Patienten über (Symptom-) Schmerzschnübe (sog. „Flares“ oder „Flare Ups“), die einen oder mehrere Tage andauern. Die Patienten berichten als Einflussfaktoren einen besonders schlechten Schlaf, Überanstrengung (nach körperlicher Betätigung, Sport), Wetterwechsel und psycho-physischem Stress (Psychotraumen, Operationen, Infektionen etc.).

In einer Beobachtungsstudie über 6 Monate an 124 Patienten berichteten 75% über im Schnitt 2 Flares im Beobachtungszeitraum. Die mittlere Dauer eine Flare-Periode betrug 11 Wochen. Die Trigger waren (in abnehmender Häufigkeit): Dauerstress, extremes Stressereignis, körperliche Überanstrengung und Wetterwechsel.

Literatur

153, 229, 415

Meine Notizen:

WEITERE HÄUFIGE SYMPTOME: ÜBEREMPFINDLICHKEIT GEGEN UMWELTEINFLÜSSE

12

EL: 3

EG: C

K: 91,1

Sehr häufig berichten FMS-Patienten über Licht-Lärm-Geruchs-Empfindlichkeit oder über Kälteintoleranz. Auch diese Überempfindlichkeiten werden von Untersuchern zentralen Sensitivierungs-Prozessen zugeordnet. Interessanterweise wird gemutmaßt, dass solche Umwelteinflüsse Nerven so bahnen könnten, dass vorher nicht schmerzhaft Reize im Sinne eines „wind up“ als Schmerz empfunden werden.

Literatur

40, 113, 153, 229, 265, 311, 415

Meine Notizen:

13

EL: 4

EG: C

K: 90,6

HÄUFIGE CO-MORBIDITÄTEN: GASTROINTESTINALE ERKRANKUNGEN UND „OVERLAP SYNDROME“

Häufig mit FMS assoziiert finden sich u.a.: Reizdarmsyndrom, Unterleibsschmerzen, interstitielle Zystitis, chronische Kopf- und Gesichtsschmerzen, Migräne und temporomandibuläre Dysfunktion. Unterleibsschmerzen und -Krämpfe sind neben Problemen mit Müdigkeit/Abgeschlagenheit, Erinnerungs-/

Denk-Vermögen, erholsamem Schlaf, Depression Und Kopfschmerzen eines der gewichteten Symptome in der „Symptom-Severity-Scale“ (SSS) der 2011/2016 revidierten ACR-Kriterien zur Diagnosesicherung eines FMS.

Reizdarmsyndrom ist ein wichtiger Grund für die von FMS-Patienten beklagten abdominellen Beschwerden, Bauchschmerzen, Verdauungsbeschwerden, wie z.B. Änderungen und Wechsel der Stuhlkonsistenz.

Erklärungen dafür werden gesucht in Gluten/-Lactose/-FODMAPs (fermentierbare Oligosaccharide, Disaccharide, Monosaccharide und (and) Polyole) - Unverträglichkeiten, Dysfunktionen der Interaktion zwischen ZNS und den sympathischen, parasympathischen und enterischen Anteilen der autonomen Innervation des Verdauungstraktes („Brain Gut Axis“), pathologische Veränderungen des „Mikrobioms“, chronisch entzündliche Darmerkrankungen etc.

„Chronic Overlapping Pain Conditions“ (COPCs) sind eine neue Bezeichnung für die früheren „funktionellen Schmerzsyndrome“ und zentrale Sensitivierungssyndrome. Beispiele sind z.B. Unterleibsschmerzen, interstitielle Zystitis, chronische Kopf- und Gesichtsschmerzen, Migräne und temporomandibuläre Dysfunktion. Sie kommen gehäuft bei FMS-Patienten vor.

Dies beleuchtet die mögliche Bandbreite eventuell weiterer notwendiger diagnostischer und therapeutischer Interventionen dieser Komorbiditäten im Zusammenhang mit FMS.

Literatur

3, 11, 21, 92, 95, 174, 197, 211, 249, 259, 262, 331, 372, 433, 447

Meine Notizen:

HÄUFIGE CO-MORBIDITÄTEN: PSYCHISCHE ERKRANKUNGEN

14

EL: 3

EG: C

K: 95,5

Häufig mit FMS assoziiert finden sich Depressive- und Angst-Erkrankungen (Major Depression, Bipolare Störung, generalisierte Angst), Panikstörungen, Posttraumatische Belastungsstörungen, Sozialphobische Störungen, Medikamentenfehl- und Übergebrauch, sowie Substanzabhängigkeiten (Benzodiazepine, Opioide etc.).

Ein wichtiger Trigger für jedwede psycho-somatische Ko-Morbidität ist Stress. Stress setzt neurohumorale und Entzündungs-Mediatoren frei, die die Symptomlast bei FMS und vielen Ko-Morbiditäten negativ beeinflusst.

Depressionen, Angst und Stress wirken sich bidirektional auf ein FMS aus. Ein FMS wird durch psychische Erkrankungen verschlimmert und ein FMS erhöht das Risiko der Ausbildung psychischer Erkrankungen. Die für FMS pathognomonischen Schlafstörungen wirken sich ihrerseits, auch als Stressfaktor, wiederum negativ auf Schmerz und andere FMS-Symptome und Ko-Morbiditäten aus.

Deshalb wird dringend empfohlen gerade die psychischen Ko-Morbiditäten anamnestisch, diagnostisch und therapeutisch zu monitorieren. Als Instrument bietet sich unter anderem der Deutsche Schmerzfragebogen, speziell das DASS Fragebogen-Inventar als Hilfsmittel an.

Literatur

21, 25, 51, 53, 101, 291, 302, 314, 433, 448

Meine Notizen:

15

EL: 4

EG: C

K: 85,6

HÄUFIGE CO-MORBIDITÄTEN: NEUROLOGISCHE ERKRANKUNGEN

Neben den pathognomonischen Störungen der allgemeinen Schlaf-Architektur mit den FMS-typischen Folgen, flacher Schlaf mit nächtlich häufigem Erwachen, morgens unerfrishtes Erwachen und darauffolgend Tagesmüdigkeit/Fatigue imponieren nicht selten auch speziell klassifizierte Schlafstörungen, wie (obstruktive oder zentrale) Schlafapnoe („OSAS“), Schlafhypoventilationen und -Hypoxämien, Insomnie u.a., auch Parasomnien, wie nächtlicher Bewegungsdrang. Bei Verdacht auf solche Co-Morbiditäten ist eine Polygrafie/neurologische Untersuchung zur Abklärung indiziert und es ergibt sich ein spezieller therapeutischer Interventionsbedarf.

Eine hohe Prävalenz bei FMS-Patienten wurde für das RLS (Restless Legs Syndrom) beschrieben.

In der Literatur finden sich auch hereditäre Neuropathien, Multiple Sklerose, Morbus Parkinson, CRPS und Post-Polio Syndrome mit einem gehäuften Bezug zu FMS.

Literatur

21, 253, 279, 341, 349, 381

Meine Notizen:

HÄUFIGE CO-MORBIDITÄTEN: ENDOKRINE ERKRANKUNGEN

16

EL: 2+

EG: C

K: 85,6

Einige unbehandelte endokrine Erkrankungen können ebenfalls „Widespread Pain“ und vor allem „Fatigue“ ausprägen, die einem FMS ähneln. Zu nennen sind hier: Schilddrüsenerkrankungen, insbesondere die Hypothyreose und/oder Hashimoto, Hyperparathyreodismus und Akromegalie. Auch (starkes) Übergewicht geht häufig mit FMS-Symptomen einher. Deshalb sollte beim Laborcheck die Analyse der Schilddrüsenhormone nicht fehlen, während Akromegalie eher eine klinische Diagnose ist, die mit einer Erhöhung des Wachstumshormons aus der Hypophyse (z.B. Hypophysenadenom) einhergeht.

Literatur

21, 85, 155, 163, 165, 210, 254, 308

Meine Notizen:

17

EL: 2+

EG: C

K: 89,1

HÄUFIGE CO-MORBIDITÄTEN: RHEUMATISCHE ERKRANKUNGEN

Früher wurde das FMS „Weichteilrheumatismus“ genannt. Deshalb, weil Erkrankungen aus dem rheumatischen Formenkreis ähnlich Symptome generieren können, ist die klinische und humorale Diagnostik auf rheumatische Erkrankungen erforderlich.

Rheumatoide Arthritis (seropositiv/seronegativ) ähnelt symptomatisch FMS und kann mit FMS einhergehen. In diesem Zusammenhang ebenfalls zu nennen: u.a. Systemischer Lupus erythematoses, Sklerodermie, Sjögren Syndrom, Spondylarthritis und Psoriasis-Arthritis.

Bei Polymyalgia rheumatica (PMR), Polymyositis und anderen Myopathien dominieren entzündliche Muskelschmerzen, symptomatisch einem FMS ähnlich.

Auch Hypermobilitätssyndrome, insbesondere das Ehlers-Danlos-Syndrom können zu FMS prädisponieren. Auch an seltene infektiöse Ursachen von Polyarthralgien/Polyalgien sollte gedacht werden, hier ist vor allem die Borreliose zu nennen (Lyme disease). Aktuell zeigt sich, dass auch Patienten nach ihrer Covid19 Erkrankung FM-Symptome als „Long Covid Syndrom“ ausprägen können und bei FMS Patienten können sich die Symptome durch die Infektion verstärken. Die Prävalenz von FMS bei Post-Covid und Rheumatischen Erkrankungen unterscheidet sich nach bisherigen Erkenntnissen kaum und liegt zwischen 20 und 30%.

Literatur

21, 31, 67, 74, 82, 121, 162, 164, 195, 254, 269, 336, 344, 355, 411

Meine Notizen:

HÄUFIGE CO-MORBIDITÄTEN: UAW – UNERWÜNSCHTE ARZNEIWIRKUNGEN

18

EL: 2+

EG: C

K: 87,1

Von einigen Medikamenten sind als unerwünschte Arzneimittelwirkungen Muskelschmerzen möglich. Genannt werden hier Statine, Aromatase-Inhibitoren und Bisphosphonate. Die Häufigkeit solcher UAWs ist unklar. Deswegen sollten UAWs auch Verdachtsfälle an die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AKDAE) und/oder das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) gemeldet werden. Ebenfalls möglich ist eine Interferenz zur seltenen Opioid-induzierten Hyperalgesie (OIH).

Literatur

21, 185, 200, 201, 254, 350, 366, 455

Meine Notizen:

19

EL: 2+

EG: C

K: 90,4

ÄTIOLOGIE/PATHOGENESE - SENSIBILISIERUNG DES NERVENSYSTEMS

Patienten mit FMS haben eine erniedrigte Schmerzschwelle und generieren phänotypisch überwiegend neuropathische Schmerzen als Hyperpathie und/oder Allodynie. Neuroimaging-Verfahren und Neurotransmitter-Bestimmungen konnten belegen was den klinischen Symptomen des FMS zugrunde liegt:

Eine Dysregulation (neuroendokriner) Funktionen des Schmerz-verarbeitenden Nervensystems im Sinne einer (zentralen) Sensibilisierung der Schmerz-relevanten Neuromatrix, eines „Wind Up“ der zentripetalen Schmerzreizleitung bei einem gleichzeitigen „Wind Down“ absteigender Schmerzhemmbahnen. In vielen Fällen ist auch die Peripherie des nozizeptiven Systems betroffen im Sinne einer „Small Fiber Neuropathie“, d.h. Veränderungen in Dichte und Funktion sensibler Nervenendigungen. Nozizeptive Trigger befeuern von peripher die Schmerzmatrix des ZNS und unterhalten auch von peripher die weitere zentrale Sensitivierung. Die klinische Kaskade der funktionellen und strukturellen Änderungen im Nervensystem ist eine erniedrigte sensorische und Schmerz-Schwelle, Dauerschmerzen und evozierter Schmerzen schon auf geringe Druckreize (Hyperpathie, Allodynie), (dadurch) gestörter Schlaf, Überreizung des vegetativen Nervensystems und einem bunten Mix aus all den anderen beschriebenen Symptomen/ Wechselwirkungen und Ko-Morbiditäten. Immer mehr verdichten sich die Kenntnisse über mögliche Schmerzmechanismen, so dass zielgerichtete Therapien mit hoher Erfolgsaussicht eingesetzt werden können. Das Schmerzbild ist jedoch breit gefächert, multifaktoriell generiert und entsprechend multimodal muss für den Patienten/ die Patientin ein individueller Mix von erfolgversprechenden Therapie zusammengestellt werden („Precision Medicine“). Dahin ist noch ein weiter Weg, was sich auch daran zeigt, dass sich 90 % der betroffenen Patienten auch komplementärmedizinischen Behandlungen zuwenden um ihre Symptome zu lindern. Gleichzeitig werden als wirksam beschriebene Behandlungen in wiederum 90 % der Fälle von den Behandlern weder empfohlen noch angewendet.

Literatur

2, 14, 21, 23, 24, 57, 58, 77, 91, 100, 110, 133, 136, 143, 144, 169, 170, 171, 184, 205, 206, 217, 218, 219, 222, 232, 243, 246, 261, 263, 266, 274, 298, 309, 332, 334, 369, 373, 390, 401, 441

Meine Notizen:

ÄTIOLOGIE/PATHOGENESE - SENSIBILISIERUNG DES NERVENSYSTEMS

20

EL: 2+

EG: C

K: 88,6

Neuro-Imaging Verfahren (fMRI) geben immer genauere Einblicke in die Aktivität und Verschaltungen gewisser Hirnareale unter Schmerzeinfluss. Als aktivste Hirnregion haben sich dabei Amygdala und die Inselrinde dargestellt, deren hinterer Anteil wohl die sensorische Rolle repräsentiert und deren vorderer Anteil in Verschaltung mit dem limbischen System die emotionale Einfärbung der Schmerzerfahrung. Wenn man bis dato auch noch nicht ganz versteht warum sich Hirnteile unter Schmerz aktivieren und/oder verschalten, so beweist dies aber schon, dass der Schmerz bei FMS zu nachweisbaren Veränderungen führt. Interessanterweise sind viele dieser Hirnareale auch bei der Ko-Morbidität Depression betroffen. Die Verschaltungen von Hirnarealen unter Schmerzerfahrung zeigen sich bei chronischem Schmerz als anhaltend aktiv und antinozizeptive Hirnareale (Anteriorer Cingulärer Cortex (ACC) und absteigende Schmerzhemmung im Hirnstamm) werden heruntergefahren.

Es gibt Hinweise für ein für FMS typisches Aktivierungsmuster. Ein interessanter Gegenstand von Forschung ist, ob bei bestimmtem Schmerz-Mustern Gehirn-Areale typisch zusammengeschlossen bzw. involviert werden. Bei FMS scheint eine engere Verschaltung von Pain-Matrix (Insula) zur Ruhe-Modus-Netzwerk („default mode network“) zu bestehen, was den Dauerschmerz und das „nie zur Ruhe kommen“ erklären würde.

Literatur

2, 14, 21, 23, 24, 57, 58, 77, 91, 100, 110, 133, 136, 143, 144, 169, 170, 171, 184, 205, 206, 217, 218, 219, 222, 232, 243, 246, 261, 263, 266, 274, 298, 309, 332, 334, 369, 373, 390, 401, 441

Meine Notizen:

21

EL: 3

EG: C

K: 90,4

ÄTIOLOGIE/PATHOGENESE - NEUROTRANSMITTER

Neuro-Imaging Verfahren untersuchen auch die Expressierung von Neurotransmittern, dessen wichtigste exzitatorischen Transmitter, Glutamat, und das pro-neuro-inflammatorische Protein „Substanz-P“, in den schmerzbezogenen Hirnarealen (ACC (Anteriorer Cingulärer Cortex), Inselrinde, Amygdala, Nucleus accumbens und Hypothalamus) unter Schmerz deutlich ansteigen. Da-

gegen ist die Y-Opioid-Rezeptordichte bei FM-Gehirnen herabgesetzt, während der Endorphin-Spiegel ansteigt. Dies ist wohl der neuronale Grund dafür, dass sich therapeutische Opioide bei FMS als wenig wirksam erwiesen haben. Dagegen zeigen Substanzen wie Pregabalin und Gabapentin eine Wirksamkeit gegen glutaminerge Signaltransduktion und erhöhen den Spiegel des inhibitorischen Neurotransmitters GABA.

Letzterer ist bei FM-Patienten erniedrigt. Die Dopamin-Konzentration sinkt (in den Basalganglien, Inselrinde, ACC, Thalamus und PAG (Periaquäduktale Grau), wobei dieser Neurotransmitter eine größere Rolle, nicht nur bekannterweise bei Morbus Parkinson, sondern auch in der Schmerzmodulation spielen soll als bisher angenommen. Wie Serotonin und Adrenalin, deren spinale Konzentration bei FMS erniedrigt gemessen wurde, ist auch Dopamin in die absteigende Schmerzhemmung involviert.

Literatur

2, 14, 21, 23, 24, 57, 58, 77, 91, 100, 110, 133, 136, 143, 144, 169, 170, 171, 184, 205, 206, 217, 218, 219, 222, 232, 243, 246, 261, 263, 266, 274, 298, 309, 332, 334, 369, 373, 390, 401, 441

Meine Notizen:

ÄTIOLOGIE/PATHOGENESE - STRESS-ACHSE

22

EL: 3

EG: C

K: 94,7

Die Auswirkungen von akutem und chronischem psycho-physischem Stress auf die Ausprägung von FMS sind unzweifelhaft. Stress hat eine direkte Beziehung zur HPA-Achse („Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse“, syn. „Stressachse“), hat direkte Auswirkungen auf das vegetative Nervensystem (Sympathikotonus), Glucosestoffwechsel, Prolactinfreisetzung, Sexualhormone, Freisetzung proinflammatorischer Zytokine (IL6 u.a.). Akuter Stress setzt sinnvolle Schutzreaktionen des Körpers vor Gefahr in Gang, chronischer Stress, wie bei FMS-Patienten, ist dagegen ein langer kumulativer Prozess mit anhaltend negativen Folgen auf alle Dimension des FMS, Schmerz, Schlaf, mentale Gesundheit und vegetative Begleiterkrankungen. Die Wechselwirkungen von chronischem Stress sind mehr als augenscheinlich: „Immer müde, zerschlagen, innerlich aber „unter Strom“, Überempfindlichkeit gegen verschiedenartigste Reize, gesunkene Schmerzschwelle, Bauch- und Kopfschmerzen, Leistungs- und Antriebsschwäche, Stimmungsschwankungen u.a.). Die normale Alltagsbelastung wird subjektiv schon als Überforderung in jede Richtung verspürt.

Literatur

2, 14, 21, 23, 24, 57, 58, 77, 91, 100, 110, 133, 136, 143, 144, 169, 170, 171, 184, 205, 206, 217, 218, 219, 222, 232, 243, 246, 261, 263, 266, 274, 298, 309, 332, 334, 369, 373, 390, 401, 441

Meine Notizen:

23

EL: 3

EG: C

K: 87,6

ÄTIOLOGIE/PATHOGENESE - „GREY MATTER LOSS“

„Grey Matter Loss“, eine vergleichsweise Minderung der grauen Substanz bei FMS-Patienten ist ein Befund, der bislang noch nicht in seiner wirklichen Bedeutung geklärt ist. Tatsache aber ist, dass Neuro-Imaging Verfahren (fMRI) dies beschreiben. Ist ein Weniger an grauer Substanz aber nun tatsächlich ein Anzeichen veränderte Hirnleistung, das Substrat der z.B. kognitiven

Störungen oder für vorzeitige Hirnalterung? Vorzugsweise betroffen war die graue Substanz im präfrontalen Cortex und der hinteren Inselrinde. Untersucher sehen hier eine Beziehung zur „Pain Matrix“ und damit zur affektiven Ausprägung des Schmerzerlebens als neuroanatomisches Korrelat für die emotionalen und kognitiven Störungen bei FMS-Patienten. Darüber hinaus wird zunehmend die funktionelle Rolle der Micro-Glia im Sinne neuroinflammatorischer Aktivierung bei FMS diskutiert.

Literatur

2, 14, 21, 23, 24, 57, 58, 77, 91, 100, 110, 133, 136, 143, 144, 169, 170, 171, 184, 205, 206, 217, 218, 219, 222, 232, 243, 246, 261, 263, 266, 274, 298, 309, 332, 334, 369, 373, 390, 401, 441

Meine Notizen:

ÄTIOLOGIE/PATHOGENESE - PERIPHERE TRIGGER

24

EL: 3

EG: C

K: 92,5

Auch wenn es allgemeine Erkenntnis ist, dass Veränderungen in Struktur und Funktion des Schmerz-Nervensystems die Ursache der Symptome des FMS sind, darf man nicht vergessen, dass auch periphere Trigger die hochgeregelte Schmerzperzeption befeuern. Viele FMS-Patienten haben „auch“ myofascielle Schmerzen, Polyarthrose und andere Ko-Morbiditäten, die ständig „Input“ ins Schmerzsystem liefern. Diese Patienten profitieren möglicherweise von Therapien, die den peripheren physio-psychischen Schmerz-Eintrag mindern. Diese Faktoren zu untersuchen und zu erkennen ist damit häufig sehr wichtig für ein schmerztherapeutisches multimodales Gesamt-Konzept.

Literatur

2, 14, 21, 23, 24, 57, 58, 77, 91, 100, 110, 133, 136, 143, 144, 169, 170, 171, 184, 205, 206, 217, 218, 219, 222, 232, 243, 246, 261, 263, 266, 274, 298, 309, 332, 334, 369, 373, 390, 401, 441

Meine Notizen:

25

EL: 2+

EG: C

K: 85,0

ÄTIOLOGIE/PATHOGENESE - IMMUNSYSTEM

Es gibt zunehmend Hinweise und Spekulationen über die Rolle des Immunsystems bei FMS. FMS ist zwar keine Autoimmunerkrankung im eigentlichen Sinne und antientzündliche antirheumatische Therapien schlagen deshalb in der Regel fehl, wenn keine rheumatoiden oder andere entzündliche Ko-Morbiditäten vorliegen. Trotzdem gibt es Hinweise auf Expression von proinflammatorischen (TNF- α , Zytokinen, IL-6, IL-8), sowie auch antiinflammatorische (IL-10) Zytokine und Chemokine (eotaxin-2). Welche Bedeutung diese Befunde letztendlich haben bleibt bislang unklar, könnte aber das Korrelat einer „Low Grade Inflammation“ im Nervensystem sein. Der Befund der Aktivierung von Micro-Glia könnte ebenfalls in diesem Zusammenhang gesehen werden. Weiterhin ist aber eine Definition bestimmter Zytokin-Muster et.al. als Biomarker für FMS nicht gelungen.

Literatur

2, 14, 21, 23, 24, 57, 58, 77, 91, 100, 110, 133, 136, 143, 144, 169, 170, 171, 184, 205, 206, 217, 218, 219, 222, 232, 243, 246, 261, 263, 266, 274, 298, 309, 332, 334, 369, 373, 390, 401, 441

Meine Notizen:

ÄTIOLOGIE/PATHOGENESE - GENETIK

26

EL: 3

EG: C

K: 87,5

Bezüglich der Pathogenese des FMS fokussierte man in den letzten Jahren auf psychosoziale Faktoren (Stressoren), genetische, epigenetische, endokrine und immunologische Ursachen. Man sucht nach diagnostischen Zugängen durch die Analyse von genetischen, epigenetischen und serologischen Biomarkern zu einem Syndrom, das zwar häufig nach einem physischen oder psychischen Trauma entsteht, aber auch ohne jeden erkennbaren Trigger, wobei Frauen eher betroffen sind als Männer. Verwandte ersten Grades eines FMS-Patienten haben ein 8-fach höheres Risiko für FMS und andere chronische Schmerzerkrankungen. Zwillings-Studien ergaben ein 50% genetisches Risiko für FMS. Die übrigen 50% werden äußeren Einflüssen zugeschrieben, v.a. psychosozialen Stress-Faktoren (Posttraumatische Belastungsfaktoren, Depression, Angst etc.). Dies war der Anlass dafür die genetischen Ursachen näher zu beleuchten und man fand sehr Interessantes: Rezeptor Polymorphismen am 5-HT_{2A} Serotonin Rezeptor, von COMT (Katecholamin o-Methyl Transferase), dem Serotonin Transporter u.a., eingebunden in der Serotoninstoffwechsel und dem Abbau von Stress-Hormonen der sog. Stress-Achse (HPA-Achse). Man fand eine strenge Verbindung von FM zu den Chromosomen-Regionen 17p11.2- q11.2 und typische Unterschiede in 4 Genen (TAAR1, RGS4, CNR1, and GRIA4) von FMS-Patienten im Vergleich zu Gesunden. Es ist völlig unklar ob solche Befunde letztendlich weiterführen, denn auch epigenetische Einflüsse durch Stress verändern Genfunktion und fördern Polymorphismen.

Literatur

21, 22, 35, 55, 56, 89, 91, 94, 105, 111, 119, 125, 127, 132, 175, 180, 189, 190, 198, 233, 256, 260, 301, 352, 394, 406, 419, 433, 434, 435, 440

Meine Notizen:

ÄTIOLOGIE/PATHOGENESE - MIKROBIOM

Das Mikrobiom, d.h. die Zusammensetzung der Mikroorganismenflora in Organen, v.a. dem Darm, wurde als individualtypisch beschrieben, unterliegt aber sowohl externen als auch internen Plastizitäten. Krankheitstypische Dysbalancen wurden bei verschiedenen, (v.a. Magen-Darm-) Erkrankungen gefunden und therapeutisch z.B. Stuhlverpflanzungen gesunder Probanden in die Behandlung eingeführt. Mittlerweile wird auch bei vielen anderen extra-enteralen Erkrankungen (z.B. u.a. auch psychischen Erkrankungen) die Rolle des Mikrobioms intensiv beforscht.

Die residenten Mikroorganismen produzieren eine Vielzahl von Metaboliten, darunter auch potente Neurotransmitter (z.B. Serotonin, Acetylcholin, Katecholamine, Histamin). Eine Mikrobiom-Darm-Hirnachse (gut-brain-axis) wird postuliert, wobei deren klinische Bedeutung bislang unklar bleibt. Sind Alterationen des Mikrobioms Krankheit-typisch und damit mögliche Biomarker und/oder gar pathogenetisch? Das Mikrobiom, dessen Zellzahl mit 10^{13} größer ist wie des gesamten übrigen Körpers, stellt eine Vielzahl von Metaboliten und Neurotransmittern her.

Minerba et al interpretierten 2019 erste Hinweise auf ein FMS typische Alterationen des Mikrobioms, so dass sie z.B. KI gestützt in der Gensequenzierung mit einer Treffsicherheit von fast 90 % Sicherheit allein anhand des Mikrobioms FMS Patienten von Gesunden unterscheiden konnten. An den Zusammenhängen von Mikrobiom und FMS, sowie an FMS typischen Co-Morbiditäten, wie irritables Colon und Fatigue und psychischen Störungen wird derzeit intensiv geforscht.

Literatur

65, 81, 141, 281, 282, 283, 284, 340, 425, 427

Meine Notizen:

EL: 3

EG: C

K: 90,3

Arzt-Patient-Beziehung: Vorverurteilende und/oder moralisierende (Negativ-)Äußerungen über eine vermutete zentralnervöse Genese des Schmerzbildes und seiner Begleitphänomene sollte man unterlassen. (Ich bilde mir doch die Schmerzen nicht ein!). Dasselbe gilt für Vermutungen über eine vermeintlich pathologische Fixierung des Patienten auf sein Krankheitsbild (Sie steigern sich da hinein!), sowie über angeblich forderndes Verhalten (Rentenneurose) und nur vermutete Medikamentenabhängigkeit (weil der Patient halt vieles ausprobiert). Dagegen sollte man dafür sorgen, dass eine empathische/einfühlende Arzt-Patienten Beziehung aufgebaut wird, mit dem Ziel einer gemeinsamen Strategieentwicklung. In diesem Zusammenhang ist die frühe Information des Patienten über die Diagnose-Sicherheit und die Möglichkeiten der Behandlung von allergrößter Bedeutung. Dies vermeidet weiteres Doktor-Hopping im Gesundheitssystem, weitere unnötige Untersuchungen, sowie die Fixierung des Patienten auf die Idee, dass möglicherweise doch noch nicht gefunden und behandelt wurde, was ihm vermeintlich fehlt.

Im Gespräch mit dem Patienten und den erstellten Befunden fallen häufig synonym oder erklärend gemeinte Termini technici, wie „funktionelles somatisches Syndrom, Somatisierungsstörung oder somatoforme Schmerzstörung“. Solche Bezeichnungen sind allesamt aber nicht überprüft und diskriminieren den Patienten im Hinblick auf eine eingebildete Erkrankung. Im Gegensatz zum FMS erfordert die „Somatisierungsstörung“ (richtig: „somatoforme Schmerzstörung“) zwingend eine Erkrankung aus dem affektiven Formenkreis als Ursache. Bei FMS ist eine Depression jedweder Schweregrade zumeist eine konkomitante Erkrankung. Im Gegensatz zu Patienten mit somatoformen Störungen meiden FMS-Patienten aus Negativ-Erfahrungen heraus häufig frustriert medizinische Hilfen und suchen verzweifelt nach somatischen Erklärungen für ihren (unerklärten) Zustand. Am besten ist FMS neben der derzeit noch gültigen ICD Codierung M79.90 gleichzeitig deshalb viel besser mit der ICD F45.41 „chronische Schmerzstörung mit somatischen und psychischen Faktoren“ beschrieben.

Alle in der Anamnese und Untersuchung gefundenen Beschwerden sind Therapieadressen. Da jeder FMS Patient sein eigenes buntes Bild an vielen Beschwerden hat, muss der therapeutische Zugang zwangsläufig multifaktoriell sein. Es gilt die Symptom-Last auf jeden Einzelfall und jede einzelne Beschwerde hin zu mildern, d.h. Schmerz lindern, Funktion verbessern, Eigenkontrolle der Beschwerden herstellen etc... Einen Goldstandard in der Behandlung gibt es nicht, sondern der therapeutische Zugang muss stets ausgesprochen individuell erfolgen. „No simple solutions to a complex problem“. Negative psychosoziale Kontextfaktoren

FORTSETZUNG: THERAPIE – GRUNDSÄTZLICHE ERWÄGUNGEN

(z.B. Stress, Schlafstörungen) sollen vermindert werden, positive Kontextfaktoren (z.B. Wärme, Sport, Entspannung) müssen in den Alltag integriert werden. Der Patient sollte aufgeklärt sein, dass seine FMS Erkrankung nur selten vollends heilbar ist, jedoch durch Beachtung aller Behandlungsmöglichkeiten doch deutlich besserbar ist und kontrollierbar werden kann. Dazu gehört das Setzen von (kleinen) Zielen, die man erreicht (z.B. den Sport zu finden, der einem am besten „gut“ tut).

Die Therapie erfolgt idealerweise überwiegend nichtpharmakologisch, ggf. auch pharmakologisch unter Verwendung niedrig angepasster Dosen von ausgewiesenen wirksamen Medikamenten (z.B. Antidepressiva, Antikonvulsiva), häufig in Kombination derselben, mit dem Ziel der Symptomkontrolle und Verbesserung der körperlichen und psychosozialen Funktionalität. Der Patient bekommt überdies nicht eine Therapie „verordnet“, sondern muss aktiver Teil in einer konzentrierten Strategie sein um seine täglichen Aktivitäten auch in Gegenwart der meist nicht ganz heilbaren, aber meist deutlich verbesserbaren, Symptome aufrecht zu erhalten oder zu verbessern. In diesem Zusammenhang wird die Anbindung an eine Patientenselbsthilfegruppe (z.B. Deutsche Schmerzliga DSL) dringend empfohlen.

Literatur

21, 149, 369

Meine Notizen:

NICHTMEDIKAMENTÖSE THERAPIE - ÜBUNGS-TRAININGSTHERAPIE

29

EL: --

EG: --

K: 94,8

Übungs-Trainings-Therapie spielt eine Schlüsselrolle im Therapiesetting von FMS-Symptomen. Mittlerweile ist zweifelsfrei nachgewiesen, dass regelmäßiges Training fast alle wesentlichen Symptome des FMS nachhaltig bessert, insbesondere die allgemeine Lebensqualität und sich auch positiv auf die Arbeits- und Leistungsfähigkeit der Patienten auswirkt. Insbesondere hat sich gezeigt, dass ein Langzeittrainingsprogramm (3 Tage pro Woche für 35-60 Minuten) deutlich neben der erwartbaren allgemeinen Kraft- und Fitness-Steigerung, die Lebensqualität deutlich hebt und sich positiv auf die Schmerzen auswirkt. Diese Befunde aus RCTs decken sich mit den bisherigen Empfehlungen auf übertätiges Training (ein Tag Training, ein Tag Pause) im aeroben Bereich. FMS Patienten haben eine vergleichsweise geringere Muskelkraft der statischen und bewegenden Muskulatur. Dem kann man am Besten auch durch die Aufnahme von adaptiertem isokinetischem Krafttraining ins Trainingsprogramm entgegenwirken.

Spezielle Gymnastikformen (Pilates und Wassergymnastik) haben sich als dem aeroben Training ebenbürtig im Effekt auf FM Symptome gezeigt. Als noch effektiver erwies sich in einer kleinen Studie Zumba (-Tanz). Welche Form von sportlicher Betätigung gewählt wird unter einer großen Zahl von Angeboten, muss deshalb der Patient nach Neigung und Spaß selber entscheiden. Wichtig aber ist, dass man eine starke Empfehlung in diese Richtung ausspricht und ggf. dem Patienten hilft das richtige Training für ihn auszusuchen und zu organisieren. Selbsthilfegruppen helfen hier bei der Entscheidungsfindung und Organisation. (Deutsche Schmerzlīga, Rheumaliga, Kneipp Verein etc. und viele gesetzliche (Krankenkassen) sowie private Anbieter). Im Rahmen eines Reha-Aufenthaltes oder in einer speziell schmerztherapeutischen teil- oder stationären Therapie können die persönlichen Neigungen am besten ausgelotet und dann ins ambulante Setting transportiert werden.

Literatur

15, 83, 96, 114, 304, 357, 367, 389

Meine Notizen:

30

EL: 1+

EG: A

K: 89,0

NICHTMEDIKAMENTÖSE THERAPIE - PHYSIOTHERAPIE

Physiotherapie durch händige Manipulation eines Therapeuten am Patienten mit definierten Techniken (z.B. „MFR“ (Muscle Release, Faszien-Techniken), Manuelle Therapie, Massage und Osteopathie) wird für das FMS bei bislang begrenzter Datenlage kontrovers diskutiert. Einen signifikanten Effekt für MFR direkt postinterventionell fanden 6 Studien in einer Meta-Analyse. Der Effekt nahm 6 Monate postinterventionell jedoch deutlich ab. Manuelle Therapie, d.h. direkte Manipulation von Gelenken, Muskeln etc., durch einen geschulten Therapeuten kann ebenfalls akute Schmerzen, v.a. im Bereich von Schulter-Nacken mindern.

Eine 15-minütige mäßige Druck-Massage-Manipulation im Bereich der Schulter-Nacken Muskulatur hatte einen ad hoc Effekt im Vergleich zu Placebo. Die Studien hierzu sind jedoch von sehr geringer Qualität. Es hängt sicherlich sehr von der „Kunst“ des Therapeuten ab, ob hier ein Benefit im Einzelfall erzielbar ist. Insbesondere kommt es dabei darauf an, dass nicht ein zusätzlicher Schmerzreiz durch die Manipulation gesetzt wird. Myofasciales Release (MFR) schnitt in Studien jeweils schlechter ab, als manuelle Lymphdrainage, Magnetfeld Therapie und Pilates Training. Allein für Osteopathie konnte einen mäßigen Effekt belegen.

Literatur

15, 32, 39, 86, 296, 361, 387, 410

Meine Notizen:

NICHTMEDIKAMENTÖSE THERAPIE - PHYSIKALISCHE THERAPIE

31

EL: 2-

EG: C

K: 92,3

Anwendungen von Wärme oder Kälte (als Balneotherapie, Wärme-Applikationen z.B. Infrarot oder Fango, Kältekammer), Elektrotherapie (TENS), Magnetfeldtherapie, Laser, Stoßwelle und Vibrationsplatten-Therapie, erfreuen sich einer breiten Anwendung durch FMS-Patienten, meist auch in Kombination mit physiotherapeutischen Anwendungen und/ oder interventionellen Therapien durch den Arzt (Neuraltherapie, Akupunktur etc.).

Fast alle FMS-Patienten berichten über positive Erfahrungen mit Wärme-Anwendungen (Fango, Sauna, Infrarotlicht, Thermalbad, Schlammbad etc.), bzw. wenden Wärmetherapie (Bettflasche, Heizdecke) sehr häufig an. In einem RCT mit 100 FMS-Patienten konnte Balneotherapie und Schlammbad in einem Beobachtungszeitraum von 6 Monaten Schmerzen lindern und die Lebensqualität verbessern. Auch nach anderen Untersuchungen macht Wärmetherapie in einem multimodalen Gesamtkonzept nachweislich Sinn. Wärme wirkt muskelrelaxierend und stressmildernd. Die Art der Applikation ist sicherlich vom individuellen Bedürfnis des Patienten abhängig. Nicht selten sieht man auch bei der Untersuchung von FM-Patienten aber dann auch die negativen Folgen der chronischen Wärmetherapie an Schmerzprädispositionsstellen, ein „Erythema ab igne“ oder „toasted skin Syndrom“. Diesbezüglich sollte man die Patienten aufklären.

Kryotherapie wird wegen ihrer antiödematösen und analgetischen Wirkung in der Sportmedizin geschätzt. In einem RCT an 60 Patienten konnte Kältekammeranwendung innerhalb in 4 Wochen Schmerzen lindern und die Lebensqualität steigern. Die Autoren sprechen von einem möglicherweise hilfreichen adjuvanten Verfahren. Allerdings kam es gehäuft zu negativen „Flares“ wie konsekutive Muskelsteife, Schlafstörungen u.a.. In einer neueren Studie mit 23 Patienten, 6 Sitzungen und 3 Monate Nach-Beobachtung waren alle Probanden mit dem Ergebnis zufrieden und die pro-inflammatorischen Zytokine 1, 6- und 10 fielen im Vergleich zu gesunden Probanden ab. Ein weiterer RCT empfiehlt Kältekammer in einer Studie an 24 Patienten mit einer über 1 Monat anhaltenden Schmerzlinderung und Verbesserung der Lebensqualität. Danach scheint diese Behandlungsform in einem Gesamtkonzept durchaus sinnvoll.

Elektrotherapie in Form von TENS wird von Schmerzmedizinern gerne in einem Gesamtkonzept verordnet. Ein Cochrane Review von 2017 ergab in 8 Studien mit wenigen Teilnehmern zu dem Ergebnis, dass eine milde Schmerzreduktion und eine Verbesserung der Lebensqualität möglich sind. Eine Empfehlung konnte wegen der schwachen Studienlage nicht ausgesprochen werden. TENS-Behandlungen sind meist regionäre oder Lokalbehandlungen. Schon konzeptionell macht daher eine solche Therapieform wenig Sinn für die Behandlung

FORTSETZUNG: NICHTMEDIKAMENTÖSE THERAPIE - PHYSIKALISCHE THERAPIE THERAPIE

von „Widespread Pain“. Allenfalls bei lokalen Schmerz-Hotspots ist eine Wirkung denkbar. Eine Metaanalyse von 2023 zeigte jedoch, dass die Behandlung ohne Berücksichtigung der angewendeten TENS-Dosis zwar insgesamt keine Wirkung auf die Schmerzen hatte. Signifikant mit Effektstärken verbunden waren aber die Anzahl der Sitzungen und die Intensität, während die Platzierung der Elektroden nicht entscheidend war. Es gibt also Hinweise darauf, dass TENS-Schmerzen bei Personen mit FM wirksam lindern kann, wenn es mit hohen oder gemischten Frequenzen, hoher Intensität oder in Langzeitinterventionen mit 10 oder mehr Sitzungen angewendet wird.

Eine niedrigenergetische gepulste Magnetfeldtherapie auf einer BEMER Matte soll die Micro-Zirkulation verbessern und wurde in einer Studie an 108 FMS-Patienten gegen Scheintherapie geprüft und konnte keine Wirkung zeigen.

Punktuelle Bestrahlung mit einem medizinischen Soft-Laser („Low Level Laser“) macht konzeptionell bei „Widespread Pain“ keinen Sinn und hat bislang bei FMS-Patienten keinen Wirknachweis erbracht. Bei lokalen orofasialen Schmerzen bei FM-Patienten konnte Laser allerdings denselben Effekt wie Neuraltherapie mit 2% Lidocain zeigen. Dies bedeutet, dass bei lokalen Schmerz-Hotspots Laser Sinn machen kann, wenn man nichtinvasiv behandeln möchte. Es mehren sich aber Hinweise für eine Wirksamkeit nicht invasiver elektrischer oder magnetischer Hirnstimulationstechniken, hier insbesondere für die Transcranielle Gleichstrom-Stimulation (dTCS, transcranial direct current stimulation). Jüngst veröffentlichte Reviews postulieren Wirkungen der dTCS auf Schmerz bei Stimulation des Motor-cortex M1, weniger bei Stimulation des dorsolateralen präfrontalen Cortex (DL-PFC) wo sich tendenziell Verbesserungen der Stimmungslage zeigten, allerdings weniger, je älter die FM-Patienten waren. Die transcranielle Magnetstimulation (TMS) scheint vergleichsweise weniger wirksam. Die Studienlage ist bislang nicht einheitlich und es wird derzeit geforscht ob Kombinationen mit anderen physikalischen Therapien bessere Wirksamkeiten zeigen könnten. Die Verfahren sind nicht invasiv und können nach Anleitung auch in Heimtherapie gemacht werden.

Stoßwelle („extracorporeal shock-wave Therapy“, ESWT) wird als radiale Stoßwellen-Form (im Gegensatz zur fokussierten Stoßwellenform), d.h. mit geringer Tiefenwirkung, zunehmend bei regionalen myofasialen Schmerzen eingesetzt. Ziel sind Triggerpunkt-Areale, sog. „Taut Bands“ und andere schmerzhaftes Muskelverhärtungen. In pathologisch kontrahierten Muskelarealen herrscht eine Ischämie-Bedingung, die über Entzündungsmediatoren die lokalen Nozizeptoren

FORTSETZUNG: NICHTMEDIKAMENTÖSE THERAPIE - PHYSIKALISCHE THERAPIE

sensibilisiert. Theoretisch ist Stoßwellen Therapie, so wie alle anderen durchblutungsfördernden Therapien (lokale Wärme, Procain-Neuraltherapie, Bindegewebsmassage etc.), in der Lage diese Ischämiesituation und damit den Schmerz zu bessern. In einem RCT mit 24 Patienten wurden Verbesserungen für Schmerz und andere FM-Symptome gefunden. Die Autoren empfehlen ESWT im Rahmen eines multifaktoriellen Therapiekonzepts bei entsprechender Indikation. Es können hier größere Bereiche behandelt werden, die sich als Schmerzpräferenzzone im „Widespread Pain“ darstellen. Mehrere Studien belegen die Wirksamkeit auf Muskelschmerzen bei Nicht- FM-Patienten.

Ganzkörper-Vibrationstherapie (Power-Plate et.al.) ist ein „Hype“ in Fitnessstudios. Eine Meta-Analyse bei FM-Patienten konnte aber bei dieser Patientengruppe keine messbaren Erfolge auf Schmerz, Fatigue und Lebensqualität bestätigen. Es wurde allerdings nur die Wirkung der Vibrationsplatte selbst untersucht, nicht ein Training, bei dem eine Vibrationsplatte Teil eines multifacetären Zirkel-Programms ist. Untersuchungen dazu gibt es nicht, es scheint aber wahrscheinlich, dass ein so ergänztes Gesamtkonzept einer funktionellen Trainings-/Gymnastiktherapie bei FM-Patienten erfolgreich sein könnte.

Zusammengefasst kann man konstatieren, dass physikalische Zusatzbehandlungen bei Schmerz-Hotspots für lokale/regionale Maßnahmen und bei „Widespread Pain“, wenn Ganzkörper-Anwendungen erfolgen, ein nicht unwichtiger Therapiebaustein sein können. Limitiert werden solche Therapien dadurch, dass die gesetzlichen Krankenkassen (GKV) eine Vielzahl dieser Therapien nicht kompensieren. Auch privat Versicherte sollten erst nachfragen, ob ihre Krankenkasse (PKV) bezahlt.

Literatur

5, 15, 18, 19, 32, 39, 71, 80, 84, 97, 107, 112, 124, 130, 145, 146, 147, 148, 156, 209, 226, 242, 258, 290, 292, 294, 320, 345, 359, 387, 417, 453, 454

Meine Notizen:

32

MUSIKTHERAPIE

EL: 2-

EG: C

K: 86,6

Musiktherapie findet sich immer häufiger als fester Bestandteil von Therapieprogrammen in ambulanten/stationär/teilstationären multimodalen Therapiesettings schmerztherapeutischer Einrichtungen. Gleich mehrere RCTs konnten zeigen, dass Musiktherapie den Outcome bezogen auf Schmerz, Depression und Lebensqualität verbessern kann. Obwohl den bisherigen Studi-

en Qualitätsdefizite anhaften, ist es aber eigentlich plausibel, dass beruhigende Klänge (!) sich im Gesamtsetting eines Therapiekonzepts als stressreduzierendes Prinzip erwartbar positiv auswirken.

Literatur

15, 310, 399, 424

Meine Notizen:

NICHTMEDIKAMENTÖSE THERAPIE - PSYCHOTHERAPIE

33

EL: 2++

EG: A

K: 90,9

Psychische Ko-Morbiditäten sind bei FM-Patienten sehr häufig. Mit 50% -90% Lebenszeitprävalenz findet sich mindestens eine reaktive (bis majore) Depression, in Wechselbeziehung zu den chronischen Schmerzen, Schlafstörungen, Fatigue, Leistungsminderung und sozialmedizinischen Konsequenzen der Erkrankung. Die Lebenszeitprävalenz von Bipolaren Störungen, Panikstörungen, Post-traumatischer Belastungsstörung und Stress beträgt über 30%, seltener, aber auch vorkommend, sind generalisierte Angststörungen, Zwangs- und phobische Störungen. Überraschend häufig ist FMS assoziiert mit Alexithymie (sog. „Gefühlsblindheit“) assoziiert. Eine Studie fand eine 2/3 Ko-Inzidenz und alle FMS-Symptome waren bei diesen Patienten stärker ausgeprägt, vor allem die globale Einschränkung der psychischen und physischen Lebensqualität.

Deshalb sind spezifische psychotherapeutische/psychiatrische Behandlungen der psychischen Ko-Morbiditäten ausgesprochen wichtig. Generell haben sich bei FMS-Patienten haben sich psychologische Therapieverfahren aus dem Bereich der Verhaltenstherapie (VT) etabliert und sind regelhaft in multimodale, multiprofessionelle Therapie-Settings integriert.

Die empfohlenen Methoden umfassen kognitiv behaviorale Verhaltenstherapie (CBT), motivationale und edukative Verfahren in einem multimodalen Setting zusätzlich zur Eigenbehandlung, Sport-Therapie und der ärztlichen Behandlung. Die kognitiv behaviorale Therapie konnte nach 8 Wochen zeigen, dass sich der Verlust an grauer Substanz bei FMS-Patienten mit Insomnie verlangsamt wird.

Im ambulanten Therapiesetting ist es jedoch schwer Therapeuten und Therapieplätze zu finden und die Adhärenz zur Therapie ist nicht ausreichend herstellbar. Schmerzmediziner und Hausärzte sind hier zu einem konsequenten Patienten-Coaching aufgerufen. Internetbasierte digitale Gesundheitsanwendungen (DiGA) können hier einen wertvollen Beitrag leisten. Bis dato sind 9 von 45 DiGAs beim BfArM dauerhaft akkreditiert (Deprexis, Hello Better et.al.).

Achtsamkeit (Mindfulness) ist eine bestimmte Form der Aufmerksamkeitslenkung und schon sehr lange aus Meditationen z.B. im Buddhismus bekannt. Für den klinisch psychologischen Alltag ist Achtsamkeit 1990 durch Zinn als Stress-kontrollierendes Verfahren beschrieben worden. Erfasst wird Achtsamkeit z.B. mit der deutschen Version des „Five Facet Mindfulness Questionnaires“ (FFMQ-D). Es handelt sich um innere Konzentration (Beobachtung), Zustands-Beschreibung, bewusstes Erleben des Moments, Annehmen von Gefühlen, Gedanken und Körperlichkeit, nicht wertend und nicht reagierend. Es handelt sich nicht

FORTSETZUNG: NICHTMEDIKAMENTÖSE THERAPIE - PSYCHOTHERAPIE

um eine fokussierende Konzentrationsübung, sondern um eine weitwinkelartige Aufmerksamkeit, am besten geübt in Tibetischer Meditation oder Tai-Chi. Konzeptionell kommt hier Kritik aus der psychologischen Verhaltenstherapie, die diesen Methoden konzeptionelle Unschärfe anlastet. Trotzdem haben solche Methoden der Symptomkontrolle in einer Studie mit 177 FM-Patienten den Schlaf verbessert, Schmerz gemindert und Angst/Depression verbessert.

Literatur

9, 15, 17, 36, 42, 46, 47, 73, 120, 148, 154, 182, 183, 187, 188, 207, 214, 227, 230, 273, 277, 317, 330

Meine Notizen:

NICHTMEDIKAMENTÖSE THERAPIE - INTERVENTIONELLE VERFAHREN - AKUPUNKTUR

34

EL: 3

EG: C

K: 83,8

Die mögliche Wirkung einer Akupunkturbehandlung konnte in mehreren Studien gezeigt werden. In einer spanischen Doppelblind-Studie an 164 FM-Patienten konnte individualisierte Akupunktur über 10 Wochen die Schmerzempfindung beeinflussen. Im Mausmodell konnte die Schmerzsignalübertragung durch Elektro-Akupunktur herunterreguliert werden. In Vergleichsstudien war Akupunktur einer Therapie mit einem Nahrungssupplement (mit Q10, Vitamin D, Alphaiponsäure, Magnesium und Tryptophan) bezüglich Schmerzsenkung ebenbürtig und bezüglich Lebensqualitätsverbesserung und Senkung der Symptomschwere statistisch signifikant überlegen. Im Vergleich mit Wärme-TENS war Akupunktur gleich wirksam.

Literatur

15, 99, 106, 107, 148, 167, 194, 248, 313, 362, 414

Meine Notizen:

35

EL: 3

EG: C

K: 80,5

NICHTMEDIKAMENTÖSE THERAPIE - KOMPLEMENTÄRMEDIZINISCHE VERFAHREN

Als komplementärmedizinische Verfahren werden alle Therapie-Verfahren bezeichnet, die ausserhalb der sogenannten Schulmedizin angeboten werden. Über 90 % der FMS Patienten nutzen solche Verfahren, vermutlich wegen der dort oft dargebotenen Heilsversprechen, der Enttäuschung über der Schulmedizin, wo häufig wenig ausreichend informierte Ärzte und Therapeuten, gar keine oder wenig bis nicht wirksame Therapien verordnet haben und ihnen kein oder ein nicht zutreffendes Verständnis ihrer Leiden entgegengebracht worden ist. Die Patienten flüchten sich in pflanzliche oder homöopathische Tablettenzubereitungen, gewisse Diäten oder obskuren Behandlungen, die alle Besserung versprechen, von denen aber keine einzige bisher einen überzeugenden Wirknachweis erbacht hat. Deshalb sollten primär nur Therapien in Erwägung gezogen werden, die zwar keinen überzeugenden, aber doch immerhin einen Ansatz auf Wirksamkeitsnachweis gezeigt haben: z.B. Akupunktur

Literatur

86, 326, 329, 391, 392

Meine Notizen:

MEDIKAMENTÖSE THERAPIE - MEDIKAMENTÖSE VERFAHREN - VORBEMERKUNG

36

EL: 4

EG: C

K: 87,5

Eine medikamentöse Therapie der FM-Symptome kann erwogen werden, wenn ohne den Einsatz von medikamentösen Verfahren keine ausreichende Symptomlinderung zustande gekommen ist, bzw. ein Therapiesetting zur Facilitierung nichtmedikamentöser Therapien im Rahmen eines multimodalen Konzepts aussichtsreich bzw. geboten erscheint. Eine Konzeptionierung einer zielgerichteten Mechanismen-orientierten Therapie („Targeted Therapy“) sollte zunächst bedenken, welche Symptome unter welcher führenden pathophysiologischen Ursache behandelt werden sollen. FM-Patienten demonstrieren sehr häufig neuropathische Schmerzqualitäten (Hyperalgesie, Allodynie) und ein zentrales Sensibilisierungssyndrom und es wird hierfür u.a. einer Down-Regulierung der Neurotransmitter Serotonin und Noradrenalin wird als Hauptmechanismus dafür angenommen. Medikamente, die diese Situation modulieren, können daher prinzipiell als aussichtsreich gelten. Die Situation ist auch deswegen so komplex, weil etliche weitere Neurotransmitter, Rezeptoren und pro-neuroinflammatorische Zytokine in diesem Sensibilisierungs-Prozess eine wesentliche Rolle zu spielen scheinen (GABA, Cannabinoid- und Opioid-Rezeptoren, Substanz P, TNF α , NGF, div. Interleukine u.v.a.). Neben Schmerz sind weitere Begleitsymptome ggf. therapiepflichtig, am häufigsten Schlafstörungen, Fatigue, Depression, Angst und Reizdarmsyndrom. In Deutschland ist kein Medikament explizit zur Behandlung des FMS zugelassen. In den USA sind dies Pregabalin, Duloxetine und Milnacipran zugelassen. Selbstredend können aber alle Teil-Symptome je nach Krankheitslast in der jeweiligen Teil-Diagnose individualisiert und integriert behandelt werden: Schmerz, Schlaf, Depression etc.

Beim Einsatz von schulmedizinisch bei FMS empfohlenen Medikamenten sollte man stets bedenken, dass als erfolgreiche Strategie häufig erst eine Kombination aus den Zielsymptomen angepassten Dosen dieser Medikamente wirksam wird. Dies lehrt die Erfahrung stattdessen Studien zu Kombinationstherapien fehlen. Das Maß aller Dinge ist die fortlaufende Überprüfung der Befindlichkeit des Patienten unter den jeweiligen Medikamenten oder deren Kombination. Verschlechtern sich die FMS typischen Symptome darunter muss die möglicherweise verursachende Medikation bzw. Kombination neu überdacht werden, ggf. wieder abgesetzt werden. Alle derzeit praktisch eingesetzten Medikamente können die urtypischen Symptome von FMS (Schmerz, Müdigkeit, Vigilanz-Störungen, gastrointestinale Symptome), die man dadurch bessern möchte, auch hervorrufen oder verschlechtern, ganz abgesehen von den insgesamt stets zu bedenkenden möglichen Medikamenteninteraktionen bei Polypharmazie ganz allgemein.

Literatur 34, 78, 109, 173, 224, 343, 405, 408, 452

<https://DGS-PraxisLeitlinien.de>

EL: 1+

EG: A

K: 86,9

MEDIKAMENTÖSE THERAPIE - ANTIKONVULSIVA

„Gabapentioide“ Antikonvulsiva (Gabapentin, Pregabalin) werden neben einigen Antidepressiva (Amitriptylin, Duloxetin) bei FMS eingesetzt. In Deutschland zugelassen ist Gabapentin zur Therapie von Epilepsie und „peripheren neuropathischen Schmerzen“, Pregabalin zur Behandlung von „peripheren und zentralen neuropathischen Schmerzen“, Epilepsie und „generalisierten Angststörungen“.

Besonders wichtig ist, dass man, wie bei allen Medikamenten, bei denen die Diagnose FMS nicht explizit als Indikation im Beipackzettel (Fachinformation) aufgeführt ist, den Patienten den Sinn dieser antikonvulsiven Therapie im Rahmen der Schmerzbehandlung verständlich erklärt.

Diese Antikonvulsiva greifen an der $\alpha 2\text{-}\delta$ Untereinheit des Kalzium Kanals an. Der Kalzium-Einstrom in die Nervenzelle wird reduziert und weniger Glutamat als exzitatorischer Neurotransmitter freigesetzt. Dies erklärt die generell schmerzhemmende Wirkung von Gabapentin und Pregabalin bei ganz verschiedenen chronischen (neuropathischen) Schmerzformen. Sie werden auch als sog. „atypische Antikonvulsiva“ oder Antikonvulsiva der zweiten Generation bezeichnet und haben einen nachgewiesenen Effekt für Schmerzreduktion, Verbesserung des Schlafes und von Lebensqualitäts-Parametern. Postulierte antidepressive und anxiolytische Effekte werden kontrovers beurteilt. Fast alle Studien zur Wirksamkeit bei FMS wurden mit Pregabalin gemacht und die Wirkung wird als „Gruppen Effekt“ auch dem Gabapentin zugeschrieben.

2022 untersuchte eine Studie an 85 weiblichen FM-Patienten die Zytokin-Level mit und ohne Therapie mit Pregabalin. Antiinflammatorische Zytokine fanden sich signifikant häufiger in der Pregabalin Gruppe.

In einer Vergleichsstudie ebenfalls von 2022 konnte Pregabalin Schmerzen bei FM-Patienten um 30% senken, wirkt demnach etwas schwächer als Amitriptylin und gleich gut wie Duloxetin. Die Effektstärke einer Kombination von Amitriptylin und Pregabalin ist nicht untersucht.

Studien, die explizit die Wirkung von Gabapentin auf FM-Symptome gemessen haben sind kaum zu finden. Die meisten Studien zur Wirksamkeit von Gabapentin beschäftigten sich mit der Wirkung auf diverse Outcome-Parameter bei „neuropathischen Schmerzen“ ganz allgemein. Diesbezüglich wurden für eine signifikante Schmerzreduktion in Monotherapie mindestens 1200 mg Gabapentin benötigt. Im „Head to Head“ Vergleich bei chronischen Kreuzschmerzen wurden 3 mal 400-800 mg Gabapentin mit 2 mal 150-300 mg Pregabalin verglichen.

Gabapentin **FORTSETZUNG: MEDIKAMENTÖSE THERAPIE - ANTIKONVULSIVA**

hatte dabei weniger Nebenwirkungen, wie Sedierung und Schwindel u.a. und es wurde empfohlen diese Substanz deshalb dem Pregabalin vorzuziehen. Die Maximaldosen werden in der Fachinformation mit 3600 mg Gabapentin und 600 mg Pregabalin angegeben.

Die beobachtbaren Nebenwirkungen sind Dosisabhängig und betreffen, wie bei anderen zentralnervös angreifend dämpfenden Medikationen, v.a. Vigilanz aber auch z.B. mögliche Gewichtszunahme und periphere Wassereinlagerungen. Die Äquipotenz von Gabapentin zu Pregabalin wird mit ca. 2:1 angenommen, d.h. zum Start einer Therapie entsprächen 3 mal 100 mg Gabapentin etwa 2*75 mg Pregabalin. Wir empfehlen jedoch die Eindosierung mit noch niedrigeren Dosen, zumal auch hier oft schon ausreichende Effekte bei FMS zu erzielen sind, gerade weil diese Medikamente auch in Kombination mit anderen Medikationen eingesetzt werden (können). Die angegebenen Höchstdosen werden bei FMS so gut wie nie erforderlich sein.

Ein weiteres gabapentoides Antiepileptikum, das für neuropathische Schmerzen untersucht worden ist, ist Lacosamid. Lacosamid ist in Deutschland nur für die Behandlung von Epilepsie zugelassen und hat bei neuropathischen Schmerzen Wirkung zeigen können. Unklar blieb aber in einem Cochrane Review zu dieser Substanz die Effektivität bei FMS. Mirogabalin ist noch selektiver an der $\alpha_2\delta$ -Untereinheit des Calcium Kanals als Pregabalin, konnte aber in Studien bei FMS nicht überzeugen. Mirogabalin ist nur in Japan für neuropathische Schmerzen und Postherpetische Neuralgie zugelassen.

Literatur

12, 20, 60, 87, 107, 116, 126, 147, 148, 179, 181, 186, 288, 289, 307, 347, 351, 368, 386, 400, 404, 407, 428, 443

Meine Notizen:

EL: 1+

EG: A

K: 89,3

Psychische Erkrankungen, insbesondere aus dem depressiven Formenkreis, haben eine hohe Ko-Inzidenz mit dem Fibromyalgiesyndrom. Unter anderem deshalb finden Antidepressiva Verwendung im Rahmen einer medikamentösen Behandlung des FMS. Besonders wichtig ist, dass man den Patienten vor Beginn der Behandlung verständlich erklärt, dass man ein Antidepressivum als Schmerzmittel und zur Besserung anderer FMS-Symptome einsetzt, damit sie nicht erst zu Hause wahrnehmen ein Antidepressivum erhalten zu haben und sich dadurch stigmatisiert fühlen. Explizit zur Schmerzbehandlung in Deutschland zugelassen sind Amitriptylin, Clomipramin und Imipramin. Neben Pregabalin sind die Antidepressiva Duloxetin und Milnacipran offiziell durch die FDA (Food and Drug Administration) bei FMS zugelassene Medikationen in den USA.

1. „TCA“, Trizyklische Antidepressiva

Die beste Evidenz von allen für die Behandlung des FMS einsetzbaren Antidepressiva und aller dafür verwendeten Medikamente gibt es für Amitriptylin. Amitriptylin ist in Deutschland zugelassen für die Behandlung „depressiver Erkrankungen“ und für „langfristige Schmerzbehandlung im Rahmen eines therapeutischen Gesamtkonzeptes“. Amitriptylin gilt, noch eher als die gabapentoiden Antiepileptika als Mittel der ersten Wahl, wenn man eine medikamentöse Therapie in Betracht zieht. Amitriptylin ist in allen bisherigen Leitlinien und Veröffentlichungen für die Behandlung von FMS empfohlen. Amitriptylin in Monotherapie verbesserte Schmerz, Fatigue, Schlaf und allgemeine Lebensqualität.

Fast alle trizyklischen Antidepressiva, mit Ausnahme von Trimipramin, -und unter allen TCAs am stärksten Amitriptylin- entfalten ihre schmerzhemmende Wirkung über die Hemmung spannungsabhängiger Natriumkanäle, ähnlich den Lokalanästhetika, sie wirken antidepressiv über eine „nichtselektive Monoamin-Wiederaufnahmehemmung, d.h. von Serotonin und Noradrenalin (SRI= Serotonin Reuptake Inhibitor, NRI= Noradrenalin Reuptake Inhibitor). Dazu wirkt Amitriptylin anxiolytisch über den 5HT_{2A} Rezeptor und schlafanstossend über den Histamin-1 Rezeptor, magensäuremindernd über den H₂ Rezeptor. Darüber hinaus hemmt Amitriptylin die muskarinergen Acetylcholin-Rezeptoren, was z.B. die Nebenwirkung Mundtrockenheit erklärt. Amitriptylin blockiert auch exprimierte HERG-Kanäle die für die Repolarisation im Herzen verantwortlich sind. Daher hat Amitriptylin, wie alle

FORTSETZUNG: MEDIKAMENTÖSE THERAPIE - ANTIDEPRESSIVA

Tricyclika das Potential, die QTc Zeit der Repolarisation am Herzen zu beeinflussen und z.B. im ungünstigsten Falle Herzrhythmusstörungen (Torsades de Pointes) auszulösen.

Die Verwendung von Tropfenzubereitungen sind ideal zur langsamen Eindosierung. 1 ml Lösung zum Einnehmen (ca. 20 Tropfen) enthält 45,28 mg Amitriptylin-Hydrochlorid, entsprechend 40 mg Amitriptylin. Die mögliche Maximaldosis wird mit 300 mg angegeben. Klinisch gebräuchlich für schmerztherapeutische Zwecke sind 5-75 mg am Abend in Einmalgabe. Die Plasma-Halbwertszeit von Amitriptylin beträgt nach oraler Gabe ca. 10 bis 28 Stunden; bei älteren Menschen ist die Halbwertszeit noch weiter verlängert. Amitriptylin wird hauptsächlich in der Leber metabolisiert. Der durch N-Demethylierung (CYP3A4) entstehende Hauptmetabolit Nortriptylin ist ebenfalls pharmakologisch antidepressiv aktiv. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen können u.a. sein: Mundtrockenheit, Gewichtszunahme, Aggression, suizidale Gedanken, Benommenheit, Schwindel, Sprachstörungen, Tremor, Akkommodationsstörungen, Tachykardie, Herzrhythmusstörungen, Schwitzen, Müdigkeit, Hypotonie, orthostatische Dysregulation. Alle möglichen Nebenwirkungen treten zu Beginn der Behandlung auf, weswegen im Rahmen einer Schmerzbehandlung sehr niedrig beginnend titriert werden sollte, bis die gewünschte Wirkung im Rahmen des schmerzmedizinischen Monitorings für definierte Outcome-Parameter ggf. erzielt wird oder auch nicht.

Doxepin wird von Schmerzmedizinern gerne als Alternative zu Amitriptylin eingesetzt. Doxepin ist in Deutschland zugelassen für die Behandlung depressiver Erkrankungen, Angstsyndromen, leichten Entzugssyndromen bei Alkohol-, Arzneimittel- oder Drogenabhängigkeit, sowie für Unruhe, Angst oder Schlafstörungen im Zusammenhang mit depressiven Erkrankungen oder leichten Entzugssyndromen. Doxepin hemmt als tricyclisches Antidepressivum ebenfalls den aktiven Rücktransport von Serotonin und Noradrenalin in die präsynaptischen Speicher der Nervenzellen im ZNS. Es wirkt anti-histaminerg durch Blockade der H1-Rezeptoren und der H2-Rezeptoren. Auch Doxepin blockiert Natriumkanäle und wirkt schlafanstossend und etwas schwächer als Amitriptylin anxiolytisch. Auch hier empfiehlt sich eine niedrige Eindosierung, z. B. mit den erhältlichen Tropfen. 1 ml Lösung zum Einnehmen (ca. 20 Tropfen) enthält 45,22 mg Doxepinhydrochlorid, entsprechend 40 mg Doxepin. Die Maximaldosis wird mit 300 mg angegeben. Klinisch gebräuchlich für schmerztherapeutische Zwecke sind 5-50 mg

FORTSETZUNG: MEDIKAMENTÖSE THERAPIE - ANTIDEPRESSIVA

am Abend. Plasmaeliminationshalbwertszeit für Doxepin beträgt nach oraler Gabe 16,8 h, d.h. tendenziell kürzer als Amitriptylin, so dass seltener über „Overhang“ Effekte mit Tagesmüdigkeit berichtet wird. Die möglichen Nebenwirkungen gleichen im Wesentlichen denen von Amitriptylin, sind aber im Allgemeinen milder.

Clomipramin zu 10 und 25 mg Tabletten, retardiert und unretardiert und zu 75 mg Retardtabletten. Dieses tricyclische Antidepressivum ist in Deutschland zugelassen für die Behandlung von depressiven Syndromen unabhängig von ihrer nosologischen Zuordnung, Zwangsstörungen, Phobien, Schlafähmung, Kataplexie und hypnagoge Halluzinationen bei Narkolepsie. Clomipramin hat neben einer gering sedierenden eine antinozizeptive Wirkung. Clomipramin hat eine starke Hemmwirkung auf die neuronale Aufnahme von Serotonin, weniger stark auf die neuronale Aufnahme von Noradrenalin und antagonistische Eigenschaften an den M-Cholinozeptoren (M1 und M2), Histamin Rezeptoren (H1 stärker als H2), an α -Adrenozeptoren (α_1 stärker als α_2) und Serotoninrezeptoren (5-HT₂ stärker als 5-HT₁). Der Hauptmetabolit Desmethylclomipramin hemmt dagegen die neuronale Aufnahme von Noradrenalin stärker als von Serotonin. In der Geriatrie (dies sollte auch für die Schmerzbehandlung reichen) sind beginnend mit 10 mg bis 50 mg Tagesdosis empfohlen, Maximaldosen können ansonsten bis 150 mg reichen. Während die beruhigende Wirkung meist unmittelbar in den ersten Tagen einsetzt, ist die stimmungsaufhellende Wirkung in der Regel nach 1 - 3 Wochen zu erwarten. Maximale Plasmakonzentrationen werden nach 3 - 4 Stunden erreicht bzw. nach 5 - 8 Stunden für die Retard Form. Die höchsten Plasmakonzentrationen des Metaboliten N-Desmethylclomipramin zeigen sich nach 4 - 14 Stunden. Die Plasmahalbwertszeiten betragen nach oraler Gabe 20 - 26 Stunden und können bei Überdosierungen deutlich verlängert sein. Die Mittelwerte der Plasmahalbwertszeiten von N-Desmethylclomipramin betragen 37 - 43 Stunden.

Gewichtszunahme, Benommenheit, Müdigkeit, innere Unruhe, Appetitsteigerung, Schwindel, Tremor, Kopfschmerzen, Myoklonien, Mundtrockenheit, Obstipation, Übelkeit und Sehstörungen. Sehr selten: Reizleitungsstörungen (z. B. QRS-Verbreiterung, Verlängerung des QT-Intervalls, PQ-Veränderungen, Schenkelblock, Torsades des Pointes). Theoretisch auch Erhöhung von Suizidgedanken.

Imipramin Tabletten zu 10, 25 und 100 mg Tabletten (die 100 mg sind viertelbar). Dieses tricyclische Antidepressivum ist in Deutschland zugelassen für depressive Syndrome unabhängig von ihrer nosologischen Zuordnung und zur langfristigen Schmerzbehandlung im Rahmen eines therapeutischen

FORTSETZUNG: MEDIKAMENTÖSE THERAPIE - ANTIDEPRESSIVA

Gesamtkonzeptes. Imipramin hat eine vergleichsweise geringe sedierende Wirkkomponente. Darüber hinaus zeigt Imipramin eine antinozizeptive Wirkung. Akut gegeben, zeigt Imipramin eine starke Hemmwirkung auf die neuronale Aufnahme von Noradrenalin (vorwiegend durch seinen Hauptmetaboliten Desipramin), eine weniger stark ausgeprägte Hemmwirkung auf die neuronale Aufnahme von Serotonin und antagonistische Eigenschaften an den M-Cholinozeptoren (M1 und M2), Histamin Rezeptoren (H1 stärker als H2), an alpha-Adrenozeptoren (alpha1 stärker als alpha2) und Serotoninrezeptoren (5-HT2 stärker als 5-HT1). Die mittlere Halbwertszeit beträgt ca. 12 Stunden. Das Nebenwirkungsspektrum entspricht im Wesentlichen dem der anderen TCAs.

Trimipramin ist in Deutschland zugelassen für die Behandlung von depressiven Erkrankungen (Episoden einer Major Depression) mit den Leitsymptomen Schlafstörungen, Angst und innere Unruhe und ist kein Reuptake-Hemmer für Serotonin und Noradrenalin. Die Darreichungsformen sind 10, 25 und 100 mg Tabletten, sowie Tropfen. 1 ml Lösung zum Einnehmen (ca. 40 Tropfen) enthält 53,06 mg Trimipraminmesilat, entsprechend 40 mg Trimipramin. 1 Tropfen = 1 mg Trimipramin. Üblich sind Einstiegsdosierungen von 10-50 mg, bei schweren depressiven Zuständen können über die Zeit bis 400 mg Trimipramin verabreicht werden. Trimipramin wirkt antidepressiv, sedierend und anxiolytisch. Trimipramin wirkt nicht als Monoamin-Reuptake-Hemmstoff oder Down-Regulation adrenerger Rezeptoren, wie die übrigen gebräuchlichen TCAs. Trimipramin besitzt eine Affinität zu 5 HT2 Rezeptoren und Dopamin 2 Rezeptoren und wirkt stark H1-antagonistisch mit einer deutlichen Affinität für muskarinische Acetylcholin Rezeptoren. Es wirkt deshalb stark schlafanstossend, wirkt gegen Alpträume und Agitiertheit. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt ca. 24 Stunden. Die Nebenwirkungen entsprechen in etwa denen der übrigen TCAs: Müdigkeit, Gewichtszunahme, Schwitzen, Mundtrockenheit, Obstipation, Verdauungsstörungen und Übelkeit orthostatische Hypotonie, Synkope, Tachykardie, Blutdrucksenkung, Verlängerung des QT-Intervalls im EKG, u.a.

Opipramol liegt in den Darreichungsformen 50, 100, und 150 mg vor und ist in Deutschland für die Behandlung von generalisierter Angststörung und Somaformen Störungen zugelassen und ist ebenfalls kein Reuptake-Hemmer für Serotonin und Noradrenalin. Opipramol ist den Tricyclika aber strukturverwandt, hat hohe Affinität zu den Sigma-Bindungsstellen (Typ 1 und Typ 2) und wirkt antagonistisch an den Histamin-Rezeptoren vom Typ 1. Die Affinitäten zu den Serotonin-Rezeptoren vom Typ 2A, Dopamin-Rezeptoren vom

FORTSETZUNG: MEDIKAMENTÖSE THERAPIE - ANTIDEPRESSIVA

Typ 2 und den α -adrenergen Rezeptoren sind geringergradig. Im Unterschied zu den strukturverwandten trizyklischen Antidepressiva besitzt Opipramol nur geringe anticholinerge Aktivität und hemmt die Rückaufnahme von Serotonin oder Noradrenalin nicht. Über die Sigma-Rezeptoren wirkt Opipramol modulierend im NMDA-System. Opipramol wirkt sedierend, angstlösend und geringergradig stimmungsaufhellend. Anticholinerge Nebenwirkungen sind deshalb vergleichsweise weniger ausgeprägt.

2. „NaSSA“, Tetrazyklische Antidepressiva

Der Hauptvertreter dieser Strukturgruppe von Antidepressiva ist Mirtazapin, dem Pyridyl-Analagon von Mianserin. Mirtazapin ist in Deutschland zur Behandlung depressiver Erkrankungen (Episoden einer majoren Depression) zugelassen. Mirtazapin ist ein zentral wirksamer, präsynaptisch angreifender 5-HT_2 -Antagonist, der die zentrale noradrenerge und serotonerge Neurotransmission verstärkt. Die Verstärkung der serotonergen Neurotransmission wird spezifisch durch 5-HT_1 -Rezeptoren vermittelt, da 5-HT_2 - und 5-HT_3 -Rezeptoren durch Mirtazapin blockiert werden. Dadurch werden Ängstlichkeit und Stressreaktionen vermindert. Die Histamin- H_1 -antagonistische Wirkung von Mirtazapin steht im Zusammenhang mit seinen sedierenden Eigenschaften. Es besitzt praktisch keine anticholinerge Wirkung und hat in therapeutischen Dosen nahezu keinen Einfluss auf das kardiovaskuläre System. Es wird auch als „NaSSA“ bezeichnet (Noradrenergic and Specific Serotonergic Antidepressant). Die wirksame Tagesdosis beträgt im Regelfall zwischen 15 und 45 mg; die Anfangsdosis beträgt 15 oder 30 mg. Die Wirkung von Mirtazapin tritt im Allgemeinen nach einer Therapiedauer von 1-2 Wochen ein. Bei einer ausreichenden Dosierung sollte sich innerhalb von 2-4 Wochen ein Therapieerfolg einstellen.

Mirtazapin hat eine Eliminationshalbwertszeit von 20 – 40 Stunden. Mirtazapin eignet sich daher für die tägliche (abendliche) Einmalgabe. Das Nebenwirkungsspektrum ist aufgrund der fehlenden anticholinergen Wirkungen geringer als bei den Tricyklika und umfasst neben Schläfrigkeit, trockenem Mund, verstärkten Appetit und ggf. Gewichtszunahme. Vorsicht ist bei der Komorbidität RLS (Restless Legs Syndrom) geboten, weil Mirtazapin symptomverstärkend bzw. auslösend wirken kann.

FORTSETZUNG: MEDIKAMENTÖSE THERAPIE - ANTIDEPRESSIVA

3. „NSRI“, Noradrenalin und Serotonin Reuptake Inhibitoren

Duloxetin blockiert die Serotonin-Wiederaufnahme etwa 10-mal stärker als die Noradrenalin-Wiederaufnahme und hat eine große Bedeutung quasi als Ko-Analgetikum bei neuropathischen Schmerzen erlangt, damit auch im Rahmen einer Behandlung von Symptomen des FMS. Duloxetin ist zugelassen zur Behandlung von depressiven Erkrankungen (Episoden einer Major Depression), zur Behandlung von Schmerzen bei diabetischer Polyneuropathie bei Erwachsenen und zur Behandlung der generalisierten Angststörung.

Duloxetin ist ein kombinierter Serotonin (5-HT) und Noradrenalin (NA) Wiederaufnahmehemmer. Es zeigt eine geringe Wiederaufnahmehemmung von Dopamin ohne signifikante Affinität für histaminerge, dopaminerge, cholinerge und adrenerge Rezeptoren. Die schmerzhemmende Wirkung von Duloxetin erklärt man sich über eine Verstärkung der absteigenden hemmenden Schmerzbahnen im zentralen Nervensystem.

Hartkapseln zu 30 und 60 mg sind für diese Indikationen verfügbar, sowie Dosierungen von 20 und 40 mg zur Behandlung von Frauen mit mittelschwerer bis schwerer Belastungs(harn)inkontinenz. Die Startdosis sowie die empfohlene Erhaltungsdosis betragen 60 mg einmal täglich, unabhängig von den Mahlzeiten. In klinischen Studien wurde die Unbedenklichkeit von Duloxetin in Dosierungen von über 60 mg, bis zu einer maximalen Dosis von 120 mg pro Tag, aufgeteilt in zwei gleich große Dosen bewertet.

Die am häufigsten berichteten serotonergen/noradrenergen Nebenwirkungen sind Übelkeit, Kopfschmerzen, Mundtrockenheit, Schläfrigkeit, Müdigkeit, Schlaflosigkeit, Schwindel, Harnverhalt und Obstipation. Häufig wird über verminderten Appetit und Gewichtsabnahme berichtet.

Die Eliminationshalbwertszeit von Duloxetin beträgt im Mittel 12 Stunden. Die Metabolisierung erfolgt über CYP2D6 und CYP1A2. Letzteres wird über Rauchen von Nikotin induziert. Raucher im Vergleich zu Nichtraucher weisen eine um nahezu 50 % reduzierte Plasmakonzentration von Duloxetin auf, weswegen hier eine Verdoppelung der empfohlenen Dosis von 60 mg geboten scheint.

Die gleichzeitige Anwendung von Duloxetin und Antikoagulantien oder Thrombozytenaggregationshemmern darf aufgrund der erhöhten Blutungsgefahr nur mit Vorsicht erfolgen. Venlafaxin blockiert die Serotonin-Wiederaufnahme etwa 30-mal stärker als die Noradrenalin-Wiederaufnahme und ist damit ein klassisches Antidepressivum, aber auch bei neuropathischen

FORTSETZUNG: MEDIKAMENTÖSE THERAPIE - ANTIDEPRESSIVA

Schmerzen wirksam. Venlafaxin ist in Deutschland zugelassen für depressive Erkrankungen, einschließlich Depressionen mit begleitenden Angstzuständen - Erhaltungstherapie und Rezidivprophylaxe depressiver Erkrankungen (Prävention eines Rückfalls nach Remission der depressiven Symptomatik bzw. Prävention des Wiederauftretens neuer depressiver Episoden) - Generalisierte Angststörung, gekennzeichnet durch übermäßige Angst und Besorgnis bezüglich mehrerer Ereignisse oder Tätigkeiten mit Begleitsymptomen wie Unruhe, leichte Ermüdbarkeit, Konzentrationsschwierigkeiten, Reizbarkeit, Muskelspannung oder Schlafstörungen - Soziale Angststörung (soziale Phobie) - Panikstörung, mit oder ohne Agoraphobie. Venlafaxin und sein aktiver Metabolit, O-Desmethylvenlafaxin (ODV), sind starke Inhibitoren der neuronalen Wiederaufnahme von Serotonin und Noradrenalin und schwache Inhibitoren der Dopamin-Wiederaufnahme.

Im Unterschied zu trizyklischen Antidepressiva hat Venlafaxin keine Affinität zu histaminergen (H₁), cholinergen (M) oder adrenergen (?1, ?2) Rezeptoren. Venlafaxin besitzt auch praktisch keine Affinität zu Opiat-, Benzodiazepin-, Phenyklidin (PCP)- oder N-Methyl-d-Aspartam (NMDA)-Rezeptoren. Die Monoaminoxidase (MAO) wird durch Venlafaxin nicht beeinflusst. Venlafaxin liegt in den Dosierungen 37,5 mg, 75 mg, 150 mg, 225 mg und 300 mg, mg als Retardkapsel, 37,5 und 75 auch nicht retardiert, vor. Die mögliche Maximaldosis beträgt 375 mg. Startdosis ist 37,5 mg über eine Woche, bevor man steigern kann. Venlafaxin wird vor allem über Cyp2D6 zum aktiven Metaboliten O-Desmethylvenlafaxin metabolisiert. Die Halbwertszeiten betragen 5 Stunden für Venlafaxin und 11 Stunden für O-Desmethylvenlafaxin.

Mögliche unerwünschte Wirkungen sind vorwiegend Magen-Darm-Störungen, wie Erbrechen, Appetitlosigkeit, Verstopfung, aber auch zentralnervös, wie Schwindel, Schlaflosigkeit, Nervosität, Zähneknirschen, Benommenheit und Müdigkeit. Bei Patienten mit suizidalem Verhalten in der Anamnese oder solchen, die vor der Therapie ausgeprägte Suizidabsichten hatten, ist das Risiko für die Auslösung von Suizidgedanken oder -versuchen erhöht. Sie sollten daher während der Behandlung besonders sorgfältig überwacht werden.

Milnacipran blockiert die Noradrenalin-Wiederaufnahme etwa 3-mal stärker als die Serotonin-Wiederaufnahme, womit Milnacipran eine Sonderstellung unter den SNRIs einnimmt. Neben Pregabalin und Duloxetin ist Milnacipran die dritte offiziell durch die FDA (Food and Drug Administration) bei FMS zugelassene Medikation in den USA. Milnacipran ist in Deutschland zuge-

FORTSETZUNG: MEDIKAMENTÖSE THERAPIE - ANTIDEPRESSIVA

lassen für Behandlung von Episoden einer Major Depression bei Erwachsenen. Es gibt Tabletten zu 25mg und 50 mg. Im Gegensatz zu den meisten trizyklischen Antidepressiva hat Milnacipran keine Affinität zu α 1-adrenergen oder histaminergen H1-Rezeptoren. Rezeptorbindungsstudien haben gezeigt, dass Milnacipran keine signifikante Affinität zu cholinergen (muscarinischen) Rezeptoren aufweist. Weiterhin hat Milnacipran auch keine Affinität zu dopaminergen D1- und D2-Rezeptoren oder Benzodiazepin und Opiatrezeptoren.

Die empfohlene Dosis beträgt 100mg pro Tag, verteilt auf zwei Gaben morgens und mittags von je 50mg. Milnacipran verursacht keine klinisch signifikante Änderung der kardialen Repolarisation oder Überleitung. Es verändert die kognitiven Funktionen nicht und hat nur eine geringe sedierende Wirkung. Die Schlafstörungen von depressiven Patienten verbessern sich unter der Behandlung mit Milnacipran. Die Latenzzeiten beim Einschlafen werden ebenso wie die Häufigkeit des nächtlichen Erwachens verringert, und die Latenzzeit bis zum Eintreten des paradoxen Schlafs wird erhöht. Die Gesamtschlafdauer wird erhöht. Mögliche unerwünschte Arzneimittelwirkungen: Am Darm (indirekte anticholinerge Wirkung) Obstipation, Abdominalschmerzen, Mundtrockenheit, ansonsten Agitiertheit, Essstörungen, Tremor, Schwindel u.a. Suizidales Verhalten kann, wie bei allen anderen Antidepressiva gefördert werden.

4. „SSRI“, selektive Serotonin-Reuptakehemmstoffe

Citalopram, Fluoxetin und Paroxetin wurden auf ihre Wirksamkeit bei FMS geprüft. Die Kernsymptome Schmerz, Fatigue und Schlaf werden offenbar nicht beeinflusst. SSRI bewirken aber in erster Linie das, wozu sie zugelassen sind: Besserung von Depression. Citalopram besprochen.

Citalopram ist in Deutschland zugelassen für die Behandlung depressiver Erkrankungen und Panikstörungen mit und ohne Agoraphobie.

Citalopram ist ein sehr selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) und hat keinen oder nur minimalen Effekt auf die Noradrenalin- (NA), Dopamin- (DA) und Gamma-Aminobuttersäure- (GABA) Aufnahme. Eine Langzeitbehandlung induziert keine Toleranzentwicklung. Citalopram hat keine oder nur eine sehr niedrige Affinität zu einer Reihe von anderen Rezeptoren, darunter 5-HT_{1A}, 5-HT₂, DA D₁ und D₂ Rezeptoren sowie α 1-, α 2-, β -Adrenorezeptoren und Histamin H₁-, Benzodiazepin- und Opioidrezeptoren.

ren und cholinerge Rezeptoren vom MuskarinTyp. Citalopram unterdrückt wie trizyklische Antidepressiva, andere SSRIs und MAO-Hemmer den REM-Schlaf und verlängert die Tiefschlafphasen. Dies gilt als Indikator für eine antidepressive Wirkung. Obwohl Citalopram an Opioidrezeptoren nicht bindet, wird die analgetische Wirkung üblicherweise verwendeter Opioidanalgetika verstärkt. Kognitive und psychomotorische Fähigkeiten werden durch Citalopram nicht beeinträchtigt. Allein und auch in Kombination mit Alkohol hat Citalopram keine oder nur minimale sedierende Eigenschaften.

Citalopram ist zu 10, 20 und 40 mg Tabletten portioniert. Es sollte in einer Einzeldosis von 20 mg pro Tag eingenommen werden. Abhängig vom individuellen Ansprechen des Patienten kann die Dosis auf maximal 40 mg pro Tag erhöht werden.

Unerwünschte Wirkungen sind selten und entsprechen denen anderer Serotonin-Reuptake Inhibitoren, u.a. Vermehrtes Schwitzen, Mundtrockenheit, Schlaflosigkeit, Schläfrigkeit, Diarrhö, Übelkeit und Müdigkeit.

5. „NDRI“-Noradrenalin-Dopamin Reuptake Inhibitoren

Bupropion (syn. Amfebutamon) ist ein amphetaminartiger schwacher Hemmstoff der Noradrenalin- und Dopamin-Wiederaufnahme. Bupropion ist als „Elontril“ mit 150 mg und 300 mg Darreichungsform in Deutschland zugelassen zur Behandlung von Episoden einer depressiven Erkrankung (Episoden einer Major Depression). Als „Zyban“ ist es zur Raucherentwöhnung zugelassen. Bupropion hemmt selektiv die neuronale Wiederaufnahme von Katecholaminen (Noradrenalin und Dopamin), hemmt nur minimal die Wiederaufnahme von Serotonin. Theoretisch sollte es damit die absteigende noradrenerge Schmerzhemmung stärken.

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 150 mg einmal täglich. Eine optimale Dosis wurde in klinischen Studien nicht ermittelt. Zeigt sich nach vierwöchiger Behandlung mit 150 mg keine Besserung, kann die Dosis auf 300 mg einmal täglich gesteigert werden. Zwischen den aufeinander folgenden Einzeldosen muss eine Zeitspanne von mindestens 24 Stunden liegen. Die Wirkung von Bupropion auf neuropathische Schmerzen ist nicht belegt, wurde aber in der Literatur diskutiert.

Als Antrieb steigerndes Psychostimulans kann es bei FMS gegen psychomotorische Verlangsamung von Nutzen sein. Unerwünschte Nebenwirkungen bestehen u.a. in Appetitlosigkeit, Gewichtsabnahme, Schlafstörungen und indirekten anticholinergen Wirkungen, wie Mundtrockenheit etc.

FORTSETZUNG: MEDIKAMENTÖSE THERAPIE - ANTIDEPRESSIVA

6. Phytotherapie: Johanniskraut

Johanniskraut hatte im Tiermodell antinozizeptive Effekte. Eine Metanalyse konnte bei Depressionen milder und mäßiger Ausprägung einen den SSRI vergleichbaren Effekt zeigen. Johanniskrautextrakt ist „atypisches Antidepressivum“ einzuordnen. Der Wirkmechanismus wird durch die zentrale Wiederaufnahmehemmung von Serotonin und durch die „Down-Regulation“ von Serotonin-Rezeptoren erklärt.

Die wirksame Tagesdosis sind 900mg. Wegen Enzyminduktion kann die Wirksamkeit von Antikoagulantien vom Cumarintyp, Theophyllin, Ciclosporin, Digoxin und einigen Antidepressiva abgeschwächt sein.

Vor allem bei hellhäutigen Personen kann es durch erhöhte Empfindlichkeit der Haut gegenüber UV-Licht (Photosensibilisierung) zu sonnenbrandähnlichen Reaktionen der Hautpartien kommen, die starker Bestrahlung (Sonne, Solarium) ausgesetzt sind. Bekannt als UAWs sind auch gelegentlich allergische Exantheme, gastrointestinale Beschwerden, Müdigkeit, Parästhesien und Erhöhungen von Leberwerten.

Literatur

7, 10, 13, 26, 59, 61, 66, 69, 76, 88, 122, 126, 138, 139, 147, 158, 159, 176, 177, 178, 204, 231, 250, 251, 280, 300, 303, 324, 325, 365, 384, 386, 398, 403, 409, 420, 456

Meine Notizen:

MEDIKAMENTÖSE THERAPIE – SCHLAFMITTEL

Gestörter Schlaf, verbunden mit unerfrischem Erwachen und Tagesmüdigkeit, sind Kernsymptome von FMS. Die Verbesserung von Schlaf und Fatigue sind neben Schmerz ein vorrangiges Therapieziel. Analyse der Ursachen und Anregungen zu Änderungen der Lebensführung sind erste Pflicht in der Beratung der Patienten. Behandlungsmethode der Wahl ist kognitive Verhaltenstherapie. Die Ursachen von Schlafstörungen sind komplex und vielschichtig. Zugrundeliegende Ursachen und Erkrankungen bedürfen einer spezifischen Behandlung. In schwierigen Fällen ist eine Schlafdiagnostik (Polysomnografie) notwendig.

Häufig werden die Schlafstörungen schon besser durch die nichtmedikamentösen Behandlungen und durch die medikamentösen Erstlinientherapien mittels Gabapentoiden und/oder Antidepressiva.

Trotzdem gibt es Patienten, die einer Medikation mit schlafregulierenden Medikamenten, die im Folgenden besprochen werden.

Benzodiazepine und Benzodiazepin-Analoga: Als GABA-Agonisten wirken sie analog dem inhibitorischen Neurotransmitter Gamma-Amino-Buttersäure an zentralen Neuronen. Die Herabsetzung der neuronalen Erregbarkeit führt zu Sedierung, Angstlösung und Muskelrelaxation. Die längste Wirkdauer hat Diazepam. Als GABA-Agonist hat er auch die längste Geschichte. Diazepam ist in Deutschland zugelassen zur symptomatischen Behandlung von akuten und chronischen Spannungs-, Erregungs- und Angstzuständen, zur Prämedikation vor chirurgischen oder diagnostischen Eingriffen/postoperative Medikation und zur Behandlung von Zuständen mit erhöhtem Muskeltonus. Wegen der langen Halbwertszeit von bis zu 48 Stunden ist der Einsatz von Diazepam als Schlafmittel ist aber nur dann gerechtfertigt, wenn gleichzeitig Diazepam-Wirkungen am Tage erwünscht sind. Deshalb ist Diazepam für die Indikation Schlafstörung in der Regel nicht indiziert. Kürzer wirksam ist Oxazepam.

Oxazepam ist in Deutschland zur symptomatischen Behandlung von Durchschlafstörungen zugelassen und auch zur symptomatischen Behandlung von akuten und chronischen Angst-, Spannungs- und Erregungszuständen. Erwachsene erhalten als Einzeldosis abends 5-10 mg und im Bedarfsfall kann diese Dosis auf 20 mg bis höchstens 30 mg Oxazepam erhöht werden. Die Plasma-Halbwertszeit liegt bei ca. 6-10 Stunden oder länger. Die originären Benzodiazepine haben ein sehr hohes Gewöhnungspotential. Bei Langzeitanwendern betrifft dies bis zu 40 % der Patienten. In der Praxis fallen vor allem viele ältere Patienten auf, die ohne den Dauergebrauch von Benzodiazepinen angeben gar nicht mehr schlafen zu können (Rebound-Effekte beim Absetzen). Es ist angebracht, den Patienten zu Beginn der Therapie über die begrenzte Dauer der Behandlung zu informieren

FORTSETZUNG: MEDIKAMENTÖSE THERAPIE - SCHLAFMITTEL

und ihm die allmähliche Verringerung der Dosis genau zu erklären. Lorazepam ist der dritte häufig gebrauchte Vertreter dieser Substanzklasse und wirkt vor allem Angstlösend. Die Wirkdauer ist etwas länger als die von Oxazepam. Die sogenannten „Z-Drogen“ Zolpidem, Zopiclon, Es-Zopiclon binden spezifischer an Untereinheiten der GABA-Rezeptoren (GABAA-Rezeptor-Komplex, der die Untereinheiten alpha-1, alpha-2, alpha-3 und alpha-5 enthält) und haben eine kürzere Wirkdauer. Sie wirken vergleichsweise weniger Angstlösend und mehr schlafanstoßend. Sie sind zur Kurzzeitbehandlung von klinisch schwerwiegendem Ausmaß zugelassen. Die unerwünschten Wirkungen ähneln aber denen der originären Benzodiazepine. Auch die Z-Drogen haben in höheren Dosierungen ein Missbrauchs- und Gewöhnungspotential. Während die Benzodiazepine die Schlaftiefe vermindern können (was bei FMS gerade mal gar nicht Therapieziel sein kann), wirken die Z-Drogen nicht auf die Tiefschlafphasen. Zolpidem in einer Dosierung von 5-10mg wirkt etwa 2-3 Stunden lang, Zopiclon in einer Dosierung von 3,75 bis 7,5 mg ca. 5-6 Stunden. Eszopiclon in einer Dosierung von 1-3 mg wirkt etwa 6-8 Stunden und soll auch bei längerer Anwendung über Monate keine Gewöhnungseffekte gezeitigt haben.

Alle GABA-Analoga können die Vigilanz und damit z.B. die Teilnahme am Straßenverkehr negativ beeinflussen, je länger die Wirkdauer und je höher die Dosis umso eher. Die Dauer der Behandlung sollte so kurz wie möglich sein. Sie sollte, einschließlich der schrittweisen Absetzphase, 4 Wochen nicht übersteigen. Eine Verlängerung der Behandlung über diesen Zeitraum hinaus sollte nicht ohne erneute Beurteilung des Zustandsbildes erfolgen.

Melatonin und Melatonin-Agonisten Melatonin ist das Schlaf-regulierende Hormon, das in der Epiphyse (Corpus pineale) aus L-Tryptophan/Serotonin entsteht. Tageslicht bremst die Produktion, die nachts ihren Peak erreicht, bei jungen Menschen um den Faktor 12, bei älteren nur um den Faktor 3.

Physiologisch steigt die Melatoninsekretion bald nach Einsetzen der Dunkelheit, gipfelt um 2 bis 4 Uhr nachts und fällt in der zweiten Nachthälfte dann wieder ab. Melatonin ist assoziiert mit der Steuerung des zirkadianen Rhythmus und der Synchronisation der inneren Uhr mit dem Tag-Nacht-Zyklus. Es ist ebenfalls assoziiert mit einer schlafanstoßenden Wirkung und einer Erhöhung der Schlafneigung. Melatonin wird seit geraumer Zeit klinisch auch bei FMS assoziierten Schlafstörungen eingesetzt in Dosierungen von 2 mg oder höher.

In Deutschland ist unter dem Handelsnamen Circadin eine 2 mg Retard Zubereitung erhältlich, die zugelassen ist als Monotherapie für die kurzzeitige Be-

FORTSETZUNG: MEDIKAMENTÖSE THERAPIE - SCHLAFMITTEL

handlung der primären, durch schlechte Schlafqualität gekennzeichneten Insomnie bei Patienten ab 55 Jahren. In einer Anwendungsstudie verbesserten sich Schlafqualität und -Dauer, die Patienten erwachten frischer und die allgemeine Lebensqualität verbesserte sich. In amerikanischen Vitamin-Shops ist Melatonin bis 10 mg frei verkäuflich.

Agomelatin ist ein Melatonin-Analogon mit antidepressiven Eigenschaften. Agomelatin ist ein melatonenerger (MT1- und MT2-Rezeptoren) Agonist und 5-HT_{2C}-Antagonist. Bindungsstudien zeigen, dass Agomelatin keinen Effekt auf die Monoamin-Aufnahme hat und keine Affinität zu α - und β -adrenergen, histaminergen, cholinergen, dopaminergen und Benzodiazepin-Rezeptoren. Unter dem Handelsnamen Valdoxan sind Tabletten zu 25 mg erhältlich, die beim Zubettgehen eingenommen werden sollen. Agomelatin ist in Deutschland zugelassen für die Behandlung von Episoden einer Major Depression. Nebeneffekt ist die Schlafregulierung. Vor Beginn der Behandlung müssen die Leberwerte bestimmt werden. Nach der Markteinführung sind bei Patienten, die mit Valdoxan behandelt wurden, Fälle von Leberschädigung, einschließlich Leberinsuffizienz (bei Patienten mit Risikofaktoren für eine Leberschädigung in wenigen Ausnahmefällen mit tödlichem Ausgang oder Lebertransplantation), erhöhte Leberenzymwerte um mehr als das 10-Fache des oberen Normbereichs, Hepatitis und Ikterus aufgetreten. In einer Vergleichsstudie mit 30 Patienten war Mirtazapin stärker wirksam als Agomelatin. Die diätetische Supplementierung mit dem Serotonin/Melatonin Vorstufe L-Tryptophan hat in Dosen > 19 täglich ebenfalls Effekte auf den Schlaf.

In Mischungen aus Nahrungszusätzen, die diesbezüglich empfohlen werden sind häufig Mischungen aus Aminosäuren, Vitaminen und Orthomolekularen Zusätzen. Neu eingeführt wurde ein dualer Orexin-Hemmer, das Daridorexant mit dem Handelsnamen Quviviq 50 mg zur Nacht, 30 mg vor dem Zubettgehen. Halbwertszeit ca. 8 Stunden. Orexine werden im Hypothalamus gebildet und binden an 2 Orexin Rezeptoren und lösen Wachheit aus. Daridorexant blockiert hier und induziert damit Schlaf. In den USA sind seit geraumer Zeit 2 weitere Orexin-Hemmer auf dem Markt. Daridorexant ist 10–20-mal so teuer wie eine Z-Droge. Einige Antihistaminika (z.B. Diphenhydramin oder Doxylamin) wirken auch Schlafinduzierend. Diphenhydraminhydrochlorid blockiert kompetitiv und reversibel die Wirkungen endogenen Histamins an den H₁-Rezeptoren und findet deshalb als Antihistaminikum Verwendung. Darüber hinaus hat Diphenhydramin sedative, anticholinerge (antimuskarinerge) und lokalanästhetische Effekte, so dass der Wirkstoff auch als Sedativum und Antiemetikum eingesetzt wird.

Die ZNS-Wirkung wird bei therapeutischer Dosierung in der Regel durch die

FORTSETZUNG: MEDIKAMENTÖSE THERAPIE - SCHLAFMITTEL

dämpfenden Effekte bestimmt. Die empfohlene Dosis für Erwachsene beträgt 50 mg Diphenhydraminhydrochlorid. Diese Dosis sollte nicht überschritten werden. Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion sollten reduzierte Dosen erhalten. Auch bei älteren oder geschwächten Patienten, die u. U. besonders empfindlich reagieren, wird empfohlen, die Dosis erforderlichenfalls anzupassen. Art und Dauer der Anwendung Die Tablette wird abends 30 Minuten vor dem Schlafengehen mit etwas Flüssigkeit (Wasser) eingenommen. Anschließend sollte eine ausreichende Schlafdauer (7-8 Stunden) gewährleistet sein. Die Dauer der Behandlung sollte so kurz wie möglich sein. Sie sollte im Allgemeinen nur wenige Tage betragen und 2 Wochen nicht überschreiten. Nach Einnahme von Diphenhydramin 50 mg Tabletten dürfen keine Fahrzeuge geführt oder gefährliche Maschinen bedient werden.

Auch am Folgetag können sich Sedierung und beeinträchtigtes Reaktionsvermögen noch nachteilig auf die Fahrtüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Arbeiten mit Maschinen auswirken. Dies gilt in besonderem Maße nach unzureichender Schlafdauer bzw. im Zusammenwirken mit Alkohol. Pflanzliche Schlaffördernde Medikamente. Hier sind vor allem Baldrian, Hopfen und Melisse zu nennen. In den Auszügen von Baldrian mittels Methylalkohols wirken Terpene und Lignane Schlaffördernd und beruhigend durch Wirkung auf GABA-Rezeptoren. I

m echten Hopfen wirken Lignane und 2-Methyl-3-buten-2-ol Schlafanstossend. Extrakte aus Melissen-Blättern wirken ebenfalls beruhigend. Alle 3 Pflanzenstoffe kommen in Kombinationen mit den jeweilig anderen vor als Tees oder Kapseln. Cannabinoide gewinnen für die Schlafregulation bei Schmerzpatienten, insbesondere bei FMS-Patienten, zunehmend an Bedeutung. Sie werden im nächsten Kapitel behandelt.

Literatur

4, 54, 68, 115, 157, 161, 192, 240, 241, 268, 278, 299, 335, 444, 445

Meine Notizen:

EL: 1-

EG: A

K: 84,5

MEDIKAMENTÖSE THERAPIE – CANNABINOIDE

Cannabinoide greifen an Rezeptoren des Endocannabinoid-Systems an und können positive Wirkungen auf die Symptomlast von FM-Patienten haben. Cannabinoide gewinnen im klinischen Gebrauch deutlich an Wertigkeit. Sie können u.a. Schmerz dämpfen, den Schlaf verbessern und negative Emotionen beeinflussen.

Das Endocannabinoid-System umfasst etliche Rezeptoren, die wichtigsten sind der CB1 und der CB2 Rezeptor. Die Neuromodulation über Cannabinoid-Rezeptoren beeinflusst viele physiologische Funktionen, wie Nozizeption, Übelkeit, Erbrechen, Wahrnehmung, Erinnerungsfähigkeit, endokrine Funktionen u.a.

Der CB1 Rezeptor findet sich in Nervenstrukturen, vorwiegend im ZNS, während der CB2 Rezeptor vorwiegend im Immunsystem und im Knochenstoffwechsel eine Bedeutung hat. Die analgetische Wirkung von Cannabinoiden wird über die Aktivierung spinaler, supraspinaler und peripherer CB1 Rezeptoren bewirkt. THC ist ein Partial-Agonist an CB1 und CB2 Rezeptoren und zeigte positive Effekte auf Schmerz, Appetit und Stimmung, CBD ist ein negativ allosterischer Modulator des CB1 Rezeptors und hat anti-inflammatorische und Schmerz-mindernde Wirkungen. Theoretisch dürfte damit die Kombination von THC und CBD synergistische Effekte haben. Seit dem 10. März 2017 sind Cannabinoide nach einem Antragsverfahren durch die gesetzlichen Krankenkassen erstattungsfähig. Seit dem 1.4.2024 sind bis auf Nabilon alle Medizinal-Cannabiszubereitungen aus der BtMVV herausgenommen worden und können von dezidierten Arztgruppen und/oder Arztgruppen mit dezidierten Zusatzbezeichnungen ohne Antrag verordnet werden. Im Einzelnen: Cannabisblüten, Cannabisextrakte, Dronabinol und Nabiximols. Eine reguläre Fertigarzneimittel-Zulassung mit Fachinformation besitzen nur der Pflanzenextrakt Sativex (THC/CBD 1:1, zugelassen als Zweitlinienmedikament zur Behandlung von Spastik bei multipler Sklerose) und Nabilon, ein synthetisches THC-Präparat, zugelassen als „ultima ratio“ Medikament für die Behandlung von Chemotherapie-bedingter Emesis und Nausea bei Krebs-Patienten. Alle anderen Zubereitungen sind Rezepturen und standardisierte Pflanzenauszüge.

An dieser Stelle verweisen wir auf die Praxisleitlinie „Cannabis in der Schmerzmedizin“ der DGS ([file:///C:/Users/User/Downloads/PLL_Cann_%20\(1\).pdf](file:///C:/Users/User/Downloads/PLL_Cann_%20(1).pdf)) Die Datenlage, die für den Einsatz von Cannabinoiden bei chronischen (neuropathischen und noziplastischen) Schmerzen spricht ist mittlerweile sehr umfangreich, aber inkonsistent und die klinische Erfahrung blickt nun auf fast 10 Jahre Einsatz von Cannabinoiden zur Schmerzbehandlung und Beeinflussung konkomitanter

FORTSETZUNG: MEDIKAMENTÖSE THERAPIE - CANNABINOIDE

Symptomlast zurück. Ein systematischer Review von August 2021 identifizierte 22 Veröffentlichungen guter Qualität, die jeweils deutliche Verbesserungen unter Therapie mit medizinischem Cannabis zeigen konnten. Monotherapien mit THC alleine hatten bezogen auf Schmerz keinen überzeugenden Wirknachweis. Wenn aber die Verbesserung von Lebensqualität als Kriterium zugrunde gelegt wurde, schnitten Cannabis-Patienten besser ab. Es scheint einen Unterschied zu machen, ob medizinisches Cannabis unter kontrollierten Behandlungsbedingungen verabreicht wird, oder ob die Patienten sich selbst behandeln. Die Selbstmedikation mit Cannabisblüten war von negativen psychosozialen Outcome-Parametern begleitet.

Ein weiterer Review aus 2023 untersuchte beide, THC and CBD, als Behandlungsoptionen für Fibromyalgie. Die Ergebnisse von vier randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) und fünf Beobachtungsstudien (insgesamt 564 Patienten), die die Auswirkungen von Cannabis auf Fibromyalgiesymptome untersuchten, wurden in diese Überprüfung aufgenommen. Von den RCTs zeigte nur eine, dass Cannabinoide keine andere Wirkung auf die Schmerzreaktion hatten als Placebos. Insgesamt zeigt diese Analyse minderwertige Beweise für eine kurzfristige Schmerzlinderung bei Menschen mit Fibromyalgie, die mit Cannabinoid-Therapeutika behandelt wurden. Obwohl die aktuellen Beweise begrenzt sind, scheint medizinisches Cannabis eine sichere Alternative zur Behandlung von Fibromyalgie zu sein.

Literatur

8, 64, 98, 129, 131, 134, 220, 236, 252, 276, 315, 327, 353, 360, 370, 374, 382, 386, 396, 418, 422, 426

Meine Notizen:

41

EL: 2+

EG: B

K: 83,7

MEDIKAMENTÖSE THERAPIE – NICHT-OPIOIDE ANALGETIKA

NSAR (Nichtsteroidale Antirheumatika), engl. NSAID (nonsteroidal antiinflammatory drugs) hemmen im Körper Cyclooxygenase und wirken darüber entzündungshemmend und fiebersenkend. Man zählt sie auch zur Gruppe der Nicht-Opioid-Analgetika.

NSAR haben keine Empfehlung zur Behandlung von FMS. Alle diesbezüglichen Untersuchungen ergaben, dass keine spezielle Wirksamkeit auf FMS-Symptome besteht. Da FMS im Wesentlichen eine zentrale Schmerz-Prozessing-Störung mit überwiegend neuropathischen Schmerzmustern darstellt ist die Rationale für den Einsatz von überwiegend peripher-antientzündlichen Medikationen kaum gegeben, auch wenn zentrale Schmerzmechanismen z.T. auch unter Cox-Einfluss ablaufen. Trotzdem können sie bei konkomitanten entzündlichen Erkrankungen (aktivierte Polyarthralgie, Erkrankungen aus dem rheumatischen Formenkreis u.a.) mit nozizeptiven Schmerzen für die kürzest erforderliche Zeit in der niedrigst erforderlichen Dosis eingesetzt werden unter Beachtung des jeweiligen substanz-eigenen Nebenwirkungsspektrums und der von der EMA 2013 neu formulierten Anwendungsrichtlinien, Indikationen und Kontraindikationen.

Weil aber ohnehin die potentiellen Risiken einen erwartbaren und tatsächlichen Nutzen weit überwiegen kann der Einsatz dieser Medikamente nur für sehr kurze Zeit (z.B. direkt einmalig nach schmerzhaften Übungstherapien) und ohnehin nicht als dauerhafte Therapieoption empfohlen werden, es sei denn sie sind aufgrund der Grundkrankheit für Langzeitbehandlung unverzichtbar. Gleiches gilt auch für den Einsatz von steroidalen Antirheumatika, den Corticoiden. In der Praxis kann man immer wieder beobachten, dass bei Schmerzpatienten, bei denen die Diagnose „FMS“ in über 40% der Fälle spät oder gar nicht gestellt wird, eine sog. „Cortisonstoßtherapie“ indiziert wurde („ut aliquid fiat“). Corticoide haben in der Forschung bei FMS-Patienten einen Stellenwert in Studien zum Cortisolspiegel bei chronischen Schmerzerkrankungen, wie FMS, Fatigue Syndrom, Depressionen etc... Zur Therapie von FM-Symptomen sind Corticoide nicht empfohlen. Novaminsulfon (Metamizol) wird in den vergangenen Jahren in Deutschland als „All round“ Analgetikum immer beliebter. Die Umsätze sind derzeit über 20 mal so hoch, wie z.B. für Paracetamol und wesentlich höher als für jedes Opioid. Aufgrund eines erhöhten Risikos für Blutbildschäden (Agranulozytose Risiko) ist Novaminsulfon in vielen Ländern, v.a. des englischsprachigen Raumes nicht zugelassen. Dafür ist Novaminsulfon in Russland, Polen, Bulgarien, Türkei u.a. ein OTC („over the counter“) Präparat und damit rezeptfrei. In Deutschland ist es rezeptpflichtig und zugelassen für akute starke Schmerzen nach Verletzungen oder

FORTSETZUNG: MEDIKAMENTÖSE THERAPIE - NICHT-OPIOIDE ANALGETIKA

Operationen, Koliken, Tumorschmerzen, sonstige akute oder chronische starke Schmerzen, soweit andere therapeutische Maßnahmen nicht indiziert sind und hohes Fieber, das auf andere Maßnahmen nicht anspricht. Der Wirkmechanismus ist bis heute nicht geklärt, man vermutet einen zentralen und peripheren Wirkmechanismus. Die empfohlene Einzeldosis beträgt 500 bis 1000 mg, die Tagesmaximaldosis sollte 4 Einzelgaben und 4000 mg nicht übersteigen. Neben dem Agranulozytose- Risiko besteht auch ein erhöhtes Risiko für anaphylaktoide Reaktionen und Hautausschläge. Für den Einsatz als Analgetikum bei FMS gibt es keinerlei Literaturbelege oder Empfehlungen. Novaminsulfon soll nicht zusammen mit Methotrexat verabreicht werden, weil die Lebertoxizität dann deutlich erhöht ist.

Zur Anwendung von Paracetamol gibt es Studien bei FMS-Patienten. Diese beziehen sich aber allesamt auf Fixkombination mit dem Opioid Tramadol und nicht auf Paracetamol alleine. Bezogen auf den Wirkmechanismus von Paracetamol wird angenommen, dass diese Substanz die absteigenden serotonergen Bahnen boostert. Die Kombination mit Tramadol war in einer Studie effektiv zur Schmerzbeeinflussung von FMS. Tramadol besprechen wir im Kapitel Opiode. Die Kombination mit 325mg Paracetamol und 37,5 mg Tramadol ist in Deutschland zugelassen „zur Behandlung von mäßig starken bis starken Schmerzen ab 12 Jahren“. Bei Erwachsenen wird Paracetamol als Einzeldosis mit 2 Tabletten zu jedem Einnahmezeitpunkt empfohlen. Die maximale Tagesdosis wird mit 8 Tabletten angegeben, i.e. 300 mg Tramadol und 2600 mg Paracetamol (8 Filmtabletten) pro Tag. Die Nebenwirkungspalette entspricht denen der enthaltenen Einzelsubstanzen. Schmerzmediziner bewerten eine solche Kombination sehr vorsichtig als „Reserve-Analgesie Verfahren“ für den kurzfristigen Einsatz.

Literatur

16, 30, 44, 52, 103, 104, 212, 321, 328, 337, 375, 388, 402, 430

Meine Notizen:

MEDIKAMENTÖSE THERAPIE – OPIOIDE

Opioide zur Therapie von FM-Schmerzen sind weit verbreitet. Gleichwohl ist aus Studien nur eines bekannt: FM-Patienten, die Opioide zur Behandlung erhalten, haben vergleichsweise schlechtere Behandlungs-Outcomes als FM-Patienten ohne Opioide. Es gibt bislang keine Evidenz dafür, dass Opioide in der Behandlung von FM-Patienten effektiv wären, mit Ausnahme von

Tramadol. In Kombination mit Paracetamol verminderte Tramadol die Schmerzen von FM-Patienten, nicht aber Schlaf und Depression. Als Monotherapie scheint Tramadol nicht ausreichend wirksam um eine Empfehlung aussprechen zu können. Unter Schmerzmediziner ist man der Auffassung, dass der kurzzeitige Gebrauch von Opioiden, wie Tramadol, für schwere Fälle von FM-Schmerz vorbehalten sein sollte. Trotzdem benutzen viele FM Patienten Opioide oder bekommen diese verschrieben. Die Angaben reichen von 10% bis 60% der Betroffenen. Die Konzentration von Endorphinen im Zentralnervensystem bei FM-Patienten ist erhöht. Gleichzeitig ist die Opioid-Rezeptoren Dichte deutlich vermindert. Allein dies konterkariert eine Rationale für den Einsatz von Opioiden bei FMS. Bisherige Leitlinien bewerten den von der IASP noch empfohlenen Einsatz von Tramadol allerdings sehr unterschiedlich. Während die kanadische Leitlinie von 2012 den Einsatz bei Therapieresistenten Fällen empfiehlt, lehnen die EULAR Leitlinie und die deutsche AWMF Leitlinie den Einsatz ab.

Die Tatsache der verminderten Opioid-Rezeptoren-Dichte ließ indes an eine andere Therapieoption denken: Opioid-Rezeptor-Antagonisten, wie z.B. Naltrexon. 4,5 mg „low dose“ Naltrexon besserte in einer Studie von 2009 FM-Symptome, bestätigt in einem RCT von 2013 und einem Review von 2023. Naltrexon, bekannt aus der Behandlung von Opioid- und Alkoholabhängigkeit, stellt, so ist die Hypothese, die normale Rezeptorempfindlichkeit von Opioidrezeptoren im ZNS wieder her. Dem „low dose“ Einsatz wird eine Beeinflussung neuroinflammatorischer Prozesse zugeschrieben, in der Gliazellen und der Toll-like Rezeptor 4, eine Rolle spielen.

Literatur

6, 16, 37, 43, 45, 49, 90, 108, 128, 137, 142, 152, 168, 172, 208, 255, 257, 316, 319, 323, 405, 412, 446, 449, 450, 451

Meine Notizen:

EL: 4

EG: B

K: 81,3

Muskelrelaxantien sind in der Praxis der Symptombehandlung bei FMS wenig gebräuchlich, weil dafür die Rationale (Muskelkrämpfe und Muskelüberspannung) in der Regel fehlt. Die früher gesuchten „Tenderpoints“ sind Punkte überhöhter Schmerzempfindlichkeit und eher nicht Regionen von „Tenderness“. Deshalb sind sie auch als Diagnosekriterium weggefallen und damit auch der Therapieansatz von Muskelrelaxantien.

Davon unberührt können Muskelkrämpfe und (regionale) Verspannungen auch konkomitant bei FMS bestehen, was wiederum den Einsatz von Muskelrelaxantien fallbezogen wiederum nahelegen würde.

Bis vor ca. 10 Jahren war in USA der Einsatz des Muskelrelaxans **Cyclobenzaprin** Gegenstand von Studien und eine offene Therapieempfehlung. Vor allem der „low dose“ Einsatz von 1-4 mg am Abend führte in Studien vor 2011 zu einer Besserung von Schmerz, Schlaf, Depression und Fatigue. Cyclobenzaprin ist nur in den USA als Muskelrelaxans zugelassen und ist ein 5-HT_{2A} Antagonist, d.h. besetzt zentrale Serotonin-Rezeptoren. Deshalb soll Cyclobenzaprin auch nicht mit Duloxetin kombiniert werden. Eine Studie fand ein erhöhtes Risiko für ein Serotonin-Syndrom. Eine Cochrane Metaanalyse von 2009 bestätigte der Substanz keinen Wirknachweis bei FMS, während RCT von 2011 wiederum eine Wirkung fand. Die Daten bleiben demnach widersprüchlich, was aber auch weniger relevant ist, weil Cyclobenzaprin in Deutschland keine Zulassung besitzt. Andere 5HT₂ rezeptoraffine Medikamente aus dem Bereich der Antidepressiva haben dagegen eine Zulassung.

Methocarbamol ist ein weiteres zentrales Muskelrelaxans, das in Deutschland für die „symptomatische Behandlung schmerzhafter Muskelverspannungen, insbesondere des unteren Rückenbereiches (Lumbago)“ zugelassen ist. Methocarbamol entfaltet die muskelrelaxierende Wirkung über eine Hemmung der (vermutlich Glycinerge) polysynaptischen Reflexleitung im Rückenmark und subkortikalen Zentren. Der physiologische Tonus und die Kontraktilität der Skelettmuskulatur werden nicht beeinträchtigt. Die empfohlene Dosis sind 3-mal (zu Beginn 4-mal) 1500 mg. 30 - 60 Minuten nach Einnahme wird der maximale Wirkstoffspiegel im Blut erreicht. Die Plasmahalbwertszeit von Methocarbamol beträgt ca. 2 Stunden. Bei Myasthenie ist Methocarbamol kontraindiziert und sollte nicht zusammen mit Alkohol eingenommen werden. Vorsicht ist geboten bei Einnahme von weiteren zentral wirksamen Substanzen (z.B. Opioiden).

FORTSETZUNG: MEDIKAMENTÖSE THERAPIE – MUSKELRELAXANTIEN

Eine Zulassung für „zentrale und periphere Muskelspasmen, Lumbalgie, Torticollis und allgemeine Muskelschmerzen bei Erwachsenen“ hat die Substanz **Myopyridin**. Die empfohlene Dosis beträgt 3-mal täglich 1,5 – 3 mg ($\frac{1}{2}$ bis 1 Tablette). Seine pharmakologische Wirkung entfaltet Myopyridin über einen Atropin-ähnlichen Mechanismus an sowohl der glatten als auch der quergestreiften Muskulatur. Zusammen mit anderen anticholinerg wirksamen Medikamenten sollte Myopyridin nicht verabreicht werden.

Die UAWs sind eher selten Mundtrockenheit und andere anticholinerge Wirkungen. Myopyridin kann sehr gut auch bei (Waden-) Beinkrämpfen zusammen mit Magnesium eingesetzt werden. Zur Therapie nächtlicher Wadenkrämpfe kann auch Limptar eingesetzt werden. Limptar ist Chinin und verlängert die Refraktärzeit durch direkte Wirkung auf die Muskelfaser.

Chinin vermindert die Erregbarkeit der motorischen Endplatte, ähnlich Curare, und beeinflusst die Verteilung von Calcium in der Muskelfaser.

Andere Muskelrelaxantien, insbesondere auch Benzodiazepine, haben keine Zulassung mehr für diese Indikation. Methocarbamol hätte sie auch nur im Zusammenhang mit konkomitanten Muskelschmerzen bei FMS.

Literatur

27, 238, 285, 286, 342, 397, 432

Meine Notizen:

MULTIMODALE BEHANDLUNG

44

EL: 3

EG: C

K: 96,8

Die multifacetäre Symptomatik des FMS (widespread pain, Schlafstörungen und unerfrischtes Erwachen, Fatigue, Depression etc.) erfordert logischerweise kombinierte, dh. „multimodale“ Therapiestrategien. Diese Strategien sollten in erster Linie nichtpharmakologische Herangehensweisen sein, ggf. aber auch kombinierte Pharmakotherapien.

Multidisziplinäre (Gruppen-) Behandlung über 8 Wochen hatte anhaltende Wirkung auf die Lebensqualität, anhaltend 12 Monate, vor allem wenn die Patienten jünger und depressiv waren. Schon ein Programm über 1,5 Tage zeigte anhaltende Effekte über 6-12 Monate. In der Regel bestehen solche Therapieprogramme aus einer Kombination von Übungs-Trainingstherapie, Physikalischer Therapie und Cognitiv behavioraler Verhaltenstherapie incl. Edukation als Hauptbestandteile.

Die Übungs- und Trainingstherapie als aerobes Training mit „low impact“ gymnastischen Übungen zwischen 40 und 60 Minuten mindestens 2 mal pro Woche hat einen Placebo-kontrollierten Wirknachweis auf alle FM Symptome erbracht. Nachweislich sind neben Übungs- und Sporttherapie, Pilates, Zumba, Tai-Chi, Physiotherapie KG (- Gerät), Isokinetische Übungen, Physikalische Therapie und Wärme (Thermalbad) mögliche erfolgreiche Bestandteile. Sinnvoll erscheint die Kombination mit Cognitiv behavioraler Therapie, Basic Body Awareness, Mindfulness, Gruppenmusik- und Imaginationstherapie, Aufmerksamkeitslenkung und Edukation in Coping-Strategien. Die Integration von FM-Patienten in Selbsthilfegruppen zeigte, dass sich dort vor allem Patienten treffen, die älter und stärker schmerzgeplagt sind und bezüglich Angst, Depression und Adhärenz zu Übungs- und Trainingstherapie, sowie der Anwendung komplementärer Therapieverfahren profitieren.

Ob für die pharmakologische Behandlung eine Kombinationstherapie gegenüber einer Mono-Therapie Vorteile hat ist bislang unklar. Die klinisch praktische Erfahrung lehrt: Die Dosierung der einzelnen kombinierten Medikationen kann niedriger gewählt werden, was unerwünschte Begleitwirkungen vermindert. Es gibt aber bislang keine Studie, die auch einen dadurch besseren Therapieerfolg impliziert. Dies ist die Aussage von Cochrane Reviews aus 2018 und 2020.

FORTSETZUNG: MULTIMODALE BEHANDLUNG

In welchem Rahmen multidisziplinäre und multimodale Herangehensweisen stattfinden wird durch die Verfügbarkeit solcher Strategien in Kliniken, Rehe-Einrichtungen und Einrichtungen im niedergelassenen Bereich definiert. Die Krankenkassen bieten Kompensation in diesen Therapiesettings an, bestehend in Kostenübernahme von ambulanter „spezieller Schmerztherapie“, Rehasport, Krankengymnastik, Ergotherapie und Reha-Maßnahmen, sowie stationärer sowie teilambulanter multimodaler Therapie in speziellen schmerzmedizinisch klinischen Einrichtungen. Daneben werden edukative, psychotherapeutische und Übungs- und Sporttherapie programmatisch angeboten. Es ist Aufgabe des Hausarztes, der Schmerztherapeuten und des Fachärztlichen Bereiches diese sinnvollen Therapieangebote für jeden Einzelnen FM Patienten programmatisch zu verzahnen.

Literatur

33, 50, 117, 118, 199, 202, 213, 267, 306, 356, 357, 367, 385, 395

Meine Notizen:

MEDIKAMENTÖSE THERAPIE – INTERVENTIONELLE VERFAHREN - LOKALANÄSTHETIKA

45

EL: 3

EG: C

K: 79,4

Lokalanästhetika-Infusionen mit Procain oder Lidocain können die FM-Symptomlast mildern, indem zunächst einmal über die Natriumkanalblockade die Schmerz-Perzeption und Schmerz-Transduktion beeinflusst wird. Lidocain moduliert oder blockiert aber auch Calcium- und Kalium- Kanäle, beeinflusst muskarinische und glycinerge Signalübertragung, setzt endogene Opiode frei u.a. in der Summe resultierten daraus eine Schmerzreduktion und ein entspanntes Muskelgefühl. In einer kürzlich aufgelegten Studie an 74 FM-Patienten wurde alle 2 Monate über 90 Minuten eine Infusion mit Lidocain durchgeführt. 7,5 mg/kg waren wirksamer als 5 mg/kg und Magnesium-Zusatz erbrachte aber keinen weiteren Effekt. Die Dauer der Schmerzreduktion war im Schnitt etwa 14 Tage. Die Patienten müssen während der Infusion sorgfältig überwacht werden, damit toxische UAW frühzeitig erkannt werden können. Toxische Plasmakonzentrationen, ab denen z.B. zentralnervöse Symptome als Warnsymptom entstehen, liegen nach Herstellerangaben zwischen 5 und 10 yg/ml. Die Eliminationshalbwertszeit liegt bei 1,5-2 Stunden bei einer 90% igen Metabolisierungsrate und renaler Elimination von 10 % unverändertem Lidocain.

„Neuraltherapeuten“ präferieren für diesen Zweck Procain, das geringere Toxizitätsdaten als Lidocain aufweist. Die Angaben über Maximaldosen liegen in etwa doppelt so hoch (500ml 1%ige Lösung). Procain wird durch die Pseudocholinesterase sehr schnell im Wesentlichen zu GABA abgebaut (Plasmahalbwertszeit etwa 7 Minuten), die Wirkdauer an nervalen Strukturen entspricht etwa der von Lidocain. Verwertbare Literatur zur Infusionstherapie mit Procain sucht man allerdings vergeblich und schon gar nicht zur Zugabe von Natriumbicarbonat. Rechtlich bewegt man sich mit solchen Therapien nicht auf sicherem Boden.

Blockadetherapien mit Lokalanästhetika von Triggerpunkten oder Regionalanästhesien haben bei FMS konzeptionell zur Trigger-Behandlung des Schmerz-Inputs eine Bedeutung, wenn ein umschriebener peripherer Schmerz-Hotspot identifiziert werden kann. Im Bereich des Musculus trapezius, einem häufigen „Hot-spot“ konnte die Schmerz-Afferenz durch Blockaden beeinflusst werden.

Literatur

15, 28, 29, 38, 70, 123, 160, 193, 216, 225, 234, 237, 264, 272, 275, 293, 322, 333, 338, 358, 363, 377, 378, 379, 380, 413, 423, 431

Erläuterung

Evidenzlevel (EL)

Level	Bedeutung
1++	hochwertige Meta-Analyse, systematische RCT reviews oder RCTs mit sehr geringem Bias-Risiko
1+	gute Meta-Analyse, systematische RCT reviews oder RCTs mit geringem Bias-Risiko
1-	Meta-Analyse, systematische Reviews, RCTs mit hohem Bias-Risiko
2++	hochwertige Meta-Analyse von Fall-Kontroll- oder Kohortenstudien, oder hochwertige Fall-Kontroll- oder Kohortenstudien mit einem sehr geringen Bias-/Konfounder-Risiko
2+	gut konzipierte Fall-Kontroll- oder Kohortenstudien mit einem geringen Bias-/Konfounder-Risiko
2-	Fall-Kontroll- oder Kohortenstudien mit einem hohen Bias-/Konfounder-Risiko
3	Fallberichte, Fallserien, etc.
4	Expertenmeinung

Evidenzgrad (EG)

Grad	Bedeutung
A	Die Aussage wird durch mehrere valide klinische Studien oder Metaanalysen oder systematische Reviews randomisierter kontrollierter Studien unterstützt.
B	Die Aussage wird durch mindestens eine valide klinische, randomisierte kontrollierte Studie belegt.
C	Die Aussage wird nicht durch sichere Studienergebnisse belegt, weil entweder adäquate Studien nicht vorliegen oder die Studienergebnisse widersprüchlich sind.

EL / EG nach: Harbour R, Miller J, for the Scottish Intercollegial Guidelines Network (SIGN) Grading Review Group. A new system for grading recommendations in evidence based guidelines. BMJ 2001; 323(11): 334-336.

Konsensgrad (K)

Grad	Bedeutung
%	Zustimmung der an der Konsensphase teilgenommenen Ärzte in % (Mittelwert)

Literaturverzeichnis

Nr.	Nachweis
1	A. Alciati, : Review One year in review 2021: fibromyalgia, Clin Exp Rheumatol 2021; 39 (Suppl. 130): S3-S12.
2	A. Kuchinad, P. Schweinhardt, D. A. Seminowicz, P. B. Wood, B. A. Chizh, and M. C. Bus-hnell, "Accelerated brain gray matter loss in fibromyalgia patients: premature aging of the brain?" The Journal of Neuroscience, vol. 27, no. 15, pp. 4004–4007, 2007
3	Aaron LA, Burke MM, Buchwald D: Overlapping conditions among patients with chronic fatigue syndrome, fibromyalgia, and temporomandibular disorder. Arch Intern Med 160:221-227, 2000
4	Abad VC, Guilleminault C. Insomnia in Elderly Patients: Recommendations for Pharmacological Management. Drugs Aging. 2018 Sep;35(9):791-817
5	ABD ELGHANY SE, AL ASHKAR DS, ELBARBARY AM et al.: Regenerative injection therapy and repetitive transcranial magnetic stimulation in primary fibromyalgia treatment: A comparative study. J Back Musculoskelet Rehabil 2018 Aug 17 Ramon S, Gleitz M, Hernandez L, Romero LD. Update on the efficacy of extracorporeal shockwave treatment for myofascial pain syndrome and fibromyalgia. Int J Surg. 2015 Dec;24(Pt B):201-6
6	Abeles, A.M., et al., Narrative review: the pathophysiology of fibromyalgia. Ann Intern Med, 2007. 146(10): p. 726-34
7	Ablin J., Fitzcharles M.-A., Buskila D., Shir Y., Sommer C., Häuser W. Treatment of fibromyalgia syndrome: recommendations of recent evidence-based interdisciplinary guidelines with special emphasis on complementary and alternative therapies. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine. 2013;2013:7
8	Agarwal, N.; Pacher, P.; Tegeder, I.; Amaya, F.; Constantin, C.E.; Brenner, G.J.; Rubino, T.; Michalski, C.W.; Marsicano, G.; Monory, K.; et al. Cannabinoids mediate analgesia largely via peripheral type 1 cannabinoid receptors in nociceptors. Nat. Neurosci. 2007, 10, 870–879.
9	Aguglia A., Salvi V., Maina G., Rossetto I., Aguglia E. Fibromyalgia syndrome and depressive symptoms: Comorbidity and clinical correlates. J. Affect. Disord. 2011;128:262–266
10	Aiyer R, Barkin RL, Bhatia A. Treatment of Neuropathic Pain with Venlafaxine: A Systematic Review. Pain Med. 2017 Oct 1;18(10):1999-2012
11	Alagiri M, Chottiner S, Ratner V, Slade D, Hanno PM: Interstitial cystitis: Unexplained associations with other chronic disease and pain syndromes. Urology 49:52-57, 1997
12	Alberti FF, Becker MW, Blatt CR, Ziegelmann PK, da Silva Dal Pizzol T, Pilger D. Comparative efficacy of amitriptyline, duloxetine and pregabalin for treating fibromyalgia in adults: an overview with network meta-analysis. Clin Rheumatol. 2022 Jul;41(7):1965-1978.
13	ALBERTI FF, BECKER MW, BLATT CR, ZIEGELMANN PK, DA SILVA DAL PIZZOL T, PILGER D: Comparative efficacy of amitriptyline, duloxetine and pregabalin for treating fibromyalgia in adults: an overview with network meta-analysis. Clin Rheumatol 2022; 41(7): 1965-78.

Nr. Nachweis

- 14 Albrecht DS, Forsberg A, Sandström A, Bergan C, Kadetoff D, Protsenko E, Lampa J, Lee YC, Höglund CO, Catana C, Cervenka S, Akeju O, Lekander M, Cohen G, Halldin C, Taylor N, Kim M, Hooker JM, Edwards RR, Napadow V, Kosek E, Loggia ML. Brain glial activation in fibromyalgia - A multi-site positron emission tomography investigation. *Brain Behav Immun.* 2019 Jan; 75:72-83
- 15 Alciati A, Nucera V, Masala IF, Giallanza M, La Corte L, Giorgi V, Sarzi-Puttini P, Atzeni F. One year in review 2021: fibromyalgia. *Clin Exp Rheumatol.* 2021 May-Jun;39 Suppl 130(3):3-12
- 16 Alorfi NM. Pharmacological treatments of fibromyalgia in adults; overview of phase IV clinical trials. *Front Pharmacol.* 2022 Sep 23; 13:1017129.
- 17 ALSLMAN ET, HAMAIDEH SH, BANI HANI MA, ATIYEH HM: Alexithymia, Fibromyalgia, and psychological distress among adolescents: Literature review. *Int J Adol Med Health* 2020; 32.
- 18 AMER-CUENCA JJ, BADENES-RIBERA L, BIVIÁ-ROIG G, ARGUISUELAS MD, SUSOMARTÍ L, LISÓN JF: The dose-dependent effects of transcutaneous electrical nerve stimulation for pain relief in individuals with fibromyalgia: a systematic review and metaanalysis. *Pain* 2023; 164(8): 1645-57.
- 19 Arienti C. Is transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) effective in adults with fibromyalgia? A Cochrane Review summary with commentary. *J Musculoskelet Neuronal Interact.* 2019 Sep 1;19(3):250-252
- 20 Arnold L. M., Russell I. J., Diri E. W., et al. A 14-week, randomized, double-blinded, placebo-controlled monotherapy trial of pregabalin in patients with fibromyalgia. *The Journal of Pain.* 2008;9(9):792–805
- 21 Arnold L.M. et.al, AAPT Diagnostic Criteria for Fibromyalgia, *J. Pain*, 20, No 6 2019 611-628
- 22 Arnold LM, Bennett RM, Crofford LJ, Dean LE, Clauw DJ, Goldenberg DL, Fitzcharles MA, Paiva ES, Staud R, Sarzi-Puttini P, Buskila D, Macfarlane GJ. AAPT Diagnostic Criteria for Fibromyalgia. *J Pain.* 2019 Jun;20(6):611-628
- 23 Arnold LM, Fan J, Russell IJ, Yunus MB, Khan MA, Kushner I, Olson JM, Iyengar SK: The fibromyalgia family study: a genome-wide linkage scan study. *Arthritis Rheum* 65:1122-1128, 2013
- 24 Arnold LM, Hudson JI, Hess EV, Ware AE, Fritz DA, Auchenbach MB, Starck LO, Keck PE Jr: Family study of fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 50:944-952, 2004
- 25 Arnold LM, Hudson JI, Keck PE, Auchenbach MB, Javaras KN, Hess EV: Comorbidity of fibromyalgia and psychiatric disorders. *J Clin Psychiatry* 67:1219-1225, 2006
- 26 Arnold, L.M., et al., Comparisons of the efficacy and safety of duloxetine for the treatment of fibromyalgia in patients with versus without major depressive disorder. *Clinical Journal of Pain*, 2009. 25(6): p. 461-8.
- 27 Aster HC, Evdokimov D, Braun A, Üçeyler N, Sommer C. Analgesic Medication in Fibromyalgia Patients: A Cross-Sectional Study. *Pain Res Manag.* 2022 Sep 22; 2022:1217717

Nr. Nachweis

28	Attal N, Gaude V, Brasseur L, et al. Intravenous lidocaine in central pain: A double-blind, placebo-controlled, psychophysical study. <i>Neurology</i> 2000;54 (3):564–74.
29	Attal N, Rouaud J, Brasseur L, Chauvin M, Bouhassira D. Systematic lidocaine in pain due to peripheral nerve injury and predictors of response. <i>Neurology</i> 2004;62(2):218–25.
30	Atzeni F Chronic widespread pain in spondyloarthritis. <i>Reumatismo</i> . 2014 Jun 6;66(1):28–32.
31	Atzeni F, Cazzola M, Benucci M, Di Franco M, Salaffi F, Sarzi-Puttini P: Chronic widespread pain in the spectrum of rheumatological diseases. <i>Best Pract Res Clin Rheumatol</i> 25:165–171, 2011
32	Atzeni F, Talotta R, Masala IF, Giacomelli C, Conversano C, Nucera V, Lucchino B, Iannucelli C, Di Franco M, Bazzichi L. One year in review 2019: fibromyalgia. <i>Clin Exp Rheumatol</i> . 2019 Jan-Feb;37 Suppl 116(1):3–10
33	Atzeni F, Talotta R, Masala IF, Giacomelli C, Conversano C, Nucera V, Lucchino B, Iannucelli C, Di Franco M, Bazzichi L. One year in review 2019: fibromyalgia. <i>Clin Exp Rheumatol</i> . 2019 Jan-Feb;37 Suppl 116(1):3–10. Epub 2019 Feb 6
34	Atzeni F, Gerardi M. C., Masala I. F., Alciati A., Batticciotto A., Sarzi-Puttini P. An update on emerging drugs for fibromyalgia treatment. <i>Expert Opinion on Emerging Drugs</i> . 2017;22(4):357–367
35	B Arnold Multicomponent therapy of fibromyalgia syndrome. Systematic review, meta-analysis and guideline] <i>Der Schmerz</i> , . 2012 Jun;26(3):287–90.
36	BAER RA, SMITH GT, LYKINS E et al.: Construct validity of the five facet mindfulness questionnaire in meditating and nonmeditating samples. <i>Assessment</i> 2008; 15: 329–42
37	Baraniuk J. N., Whalen G., Cunningham J., Clauw D. J. Cerebrospinal fluid levels of opioid peptides in fibromyalgia and chronic low back pain. <i>BMC Musculoskeletal Disorders</i> . 2004;5(1)
38	Baranowski AP, De Courcey J, Bonello E. A trial of intravenous lidocaine on the pain and allodynia of postherpetic neuralgia. <i>J Pain Symptom Manage</i> 1999;17(6):429–33.
39	Bazzichi L, Giacomelli C, Consensi A, Giorgi V, Batticciotto A, Di Franco M, Sarzi-Puttini P. One year in review 2020: fibromyalgia. <i>Clin Exp Rheumatol</i> . 2020 Jan-Feb;38 Suppl 123(1):3–8
40	Bennett RM, Friend R, Marcus D, Bernstein C, Han BK, Yachoui R, Deodhar A, Kaell A, Bonafede P, Chino A, Jones KD: Criteria for the diagnosis of fibromyalgia: Validation of the modified 2010 preliminary American College of Rheumatology criteria and the development of alternative criteria. <i>Arthritis Care Res (Hoboken)</i> 66:1364– 1373, 2014
41	Bennett RM, Jones J, Turk DC, Russell IJ, Matallana L: An internet survey of 2,596 people with fibromyalgia. <i>BMC Musculoskelet Disord</i> 8:27, 2007
42	Bennett, R. and D. Nelson, Cognitive behavioral therapy for fibromyalgia. <i>Nat Clin Pract Rheumatol</i> , 2006. 2(8): p. 416–24.
43	Bennett, R. M., Kamin, M., Karim, R., and Rosenthal, N. (2003). Tramadol and acetaminophen combination tablets in the treatment of fibromyalgia pain: A double-blind, randomized, placebo-controlled study. <i>Am. J. Med.</i> 114, 537–545

Nr. Nachweis

- | | |
|----|---|
| 44 | Bennett, R. M., Kamin, M., Karim, R., and Rosenthal, N. (2003). Tramadol and acetaminophen combination tablets in the treatment of fibromyalgia pain: A double-blind, randomized, placebo-controlled study. <i>Am. J. Med.</i> 114, 537–545 |
| 45 | Bennett, R.M., et al., Tramadol and acetaminophen combination tablets in the treatment of fibromyalgia pain: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. <i>American Journal of Medicine</i> , 2003. 114(7): p. 537-45. |
| 46 | BERNARDY K, KLOSE P, WELSCH P, HÄUSER W: Efficacy, acceptability and safety of Internet-delivered psychological therapies for fibromyalgia syndrome: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. <i>Eur J Pain</i> 2019; 23: 3-14. 43. |
| 47 | Bernardy, K., et al., Efficacy of cognitive-behavioral therapies in fibromyalgia syndrome – a systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. <i>Journal of Rheumatology</i> , 2010. 37(10): p. 1991-2005. |
| 48 | Betroffene berichten: Fibromyalgie nach langen Jahren, https://www.rheuma-liga-bw.de/fileadmin/pdf/Betroffene%20berichten-Fibromyalgie.pdf |
| 49 | Biasi, G., et al., Tramadol in the fibromyalgia syndrome: a controlled clinical trial versus placebo. <i>International Journal of Clinical Pharmacology Research</i> , 1998. 18(1): p. 13-9. |
| 50 | Bidonde J, Busch AJ, Schachter CL, Overend TJ, Kim SY, Góes SM, Boden C, Foulds HJ. Aerobic exercise training for adults with fibromyalgia. <i>Cochrane Database Syst Rev</i> . 2017 Jun 21;6(6):CD012700 |
| 51 | Bigatti SM, Hernandez AM, Cronan TA, Rand KL. Sleep disturbances in fibromyalgia syndrome: relationship to pain and depression. <i>Arthritis Rheum</i> . 2008 Jul 15;59(7) |
| 52 | Bjoridal, J.M., et al., Non-steroidal anti-inflammatory drugs, including cyclo-oxygenase-2 inhibitors, in osteoarthritic knee pain: meta-analysis of randomised placebo controlled trials. <i>BMJ</i> , 2004. 329(7478): p. 1317. |
| 53 | Bradley LA: Psychiatric comorbidity in fibromyalgia. <i>Curr Pain Headache Rep</i> 9:79-86, 2005 |
| 54 | Brasure M, MacDonald R, Fuchs E, et al. Management of insomnia disorder. Comparative effectiveness reviews no. 159. Rockville, Md.: Agency for Healthcare Research and Quality; 2015 |
| 55 | Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Programm für Nationale VersorgungsLeitlinien – Methodenreport, 5. Auflage. Version 1. 2017 www.leitlinien.de/methodik . Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); Ärztliche Zentralstelle Qualitätssicherung (ÄZQ) (2001). Das Leitlinien-Manual von AWMF und ÄZQ. <i>Z Arztl Fortbild Qualitätssich</i> . 95 Suppl 1: 1-84 |
| 56 | Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung (1997). Beurteilungskriterien für Leitlinien in der medizinischen Versorgung – Beschlüsse der Vorstände der Bundesärztekammer und Kassenärztlicher Bundesvereinigung, Juni 1997. <i>Dtsch Arztebl.</i> 94(33): A2154–55 |
| 57 | Buskila D, Sarzi-Puttini P, Ablin JN: The genetics of fibromyalgia syndrome. <i>Pharmacogenomics</i> 8:67-74, 2007 |

Nr. Nachweis

58	Cai K, Nanga RP, Lamprou L, Schinstine C, Elliott M, Hariharan H, Reddy R, Epperson CN. The impact of gabapentin administration on brain GABA and glutamate concentrations: a 7T ¹ H-MRS study. <i>Neuropsychopharmacology</i> . 2012 Dec;37(13):2764-71
59	Calandre E. P., Rico-Villademoros F., Galán J., et al. Quetiapine extended-release (seroquel-xr) versus amitriptyline monotherapy for treating patients with fibromyalgia: a 16-week, randomized, flexible-dose, open-label trial. <i>Psychopharmacology</i> . 2014;231(12):2525–2531.
60	Calandre E. P., Rico-Villademoros F., Slim M. An update on pharmacotherapy for the treatment of fibromyalgia. <i>Expert Opinion on Pharmacotherapy</i> . 2015;16(9):1347–1368
61	Calandre E. P., Rico-Villademoros F., Slim M. An update on pharmacotherapy for the treatment of fibromyalgia. <i>Expert Opinion on Pharmacotherapy</i> . 2015;16(9):1347–1368.
62	Calandre EP, Navajas-Rojas MA, Ballesteros J, Garcia-Carrillo J, Garcia-Leiva JM, Rico-Villademoros F. Suicidal ideation in patients with fibromyalgia: a cross-sectional study. <i>Pain Pract</i> . 2015 Feb;15(2):168-74.
63	Calandre EP, Vilchez JS, Molina-Barea R, Tovar MI, Garcia-Leiva JM, Hidalgo J, Rodriguez-Lopez CM, Rico-Villademoros F. Suicide attempts and risk of suicide in patients with fibromyalgia: a survey in Spanish patients. <i>Rheumatology (Oxford)</i> . 2011 Oct;50(10):1889-93.
64	Calandre, E.P.; Rico-Villademoros, F.; Slim, M. An update on pharmacotherapy for the treatment of fibromyalgia. <i>Expert Opin. Pharmacother</i> . 2015, 16, 1347–1368.
65	Carrasco-Querol N, Cabricano-Canga L, Bueno Hernández N, Gonçalves AQ, Caballol Angelats R, Pozo Ariza M, Martín-Borràs C, Montesó-Curto P, Castro Blanco E, Dalmau Llorca MR, Aguilar Martín C. Nutrition and Chronobiology as Key Components of Multi-disciplinary Therapeutic Interventions for Fibromyalgia and Associated Chronic Fatigue Syndrome: A Narrative and Critical Review. <i>Nutrients</i> . 2024 Jan 5;16(2):182
66	Carville S. F., Arendt-Nielsen S., Bliddal H., et al. EULAR evidence-based recommendations for the management of fibromyalgia syndrome. <i>Annals of the Rheumatic Diseases</i> . 2008;67(4):536–541
67	Castori M, Morlino S, Celletti C, Ghibellini G, Bruschini M, Grammatico P, Blundo C, Camerota F: Re-writing the natural history of pain and related symptoms in the joint hypermobility syndrome/Ehlers-Danlos syndrome, hypermobility type. <i>Am J Med Genet A</i> 161A:2989-3004, 2013
68	Chan V, Lo K. Efficacy of dietary supplements on improving sleep quality: a systematic review and meta-analysis. <i>Postgrad Med J</i> . 2022 Apr;98(1158):285-293
69	Chappell, A.S., et al., A 1-year safety and efficacy study of duloxetine in patients with fibromyalgia. <i>Clinical Journal of Pain</i> , 2009. 25(5): p. 365-75.
70	Chen X, Zou K, Abdullah N, et al. The placebo effect and its determinants in fibromyalgia: Meta-analysis of randomized controlled trials. <i>Clin Rheumatol</i> 2017;36(7):1623–30.
71	CHENG YC, HSIAO CY, SU MI, CHIU CC, HUANG YC, HUANG WL: Treating fibromyalgia with electrical neuromodulation: a systematic review and meta-analysis. <i>Clin Neurophysiol</i> 2023; 148: 17-28.

Nr.	Nachweis
72	Chiu, Y.H., et al., Poor sleep and depression are independently associated with a reduced pain threshold. Results of a population based study. <i>Pain</i> , 2005. 115(3): p. 316-21.
73	Chögyam Trungpa: Aktive Meditation. Tibetische Weisheit. 7. Auflage. Walter, Olten 1972, 1988, S. 100. ISBN 3-530-88801
74	Choi BY, Oh HJ, Lee YJ, Song YW: Prevalence and clinical impact of fibromyalgia in patients with primary Sjogren's syndrome. <i>Clin Exp Rheumatol</i> 34: S9-S13, 2016
75	Choy EH. The role of sleep in pain and fibromyalgia. <i>Nat Rev Rheumatol</i> . 2015 Sep;11(9):513-20
76	Choy, E.H.S., et al., Safety and tolerability of duloxetine in the treatment of patients with fibromyalgia: pooled analysis of data from five clinical trials. <i>Clinical Rheumatology</i> , 2009. 28(9): p. 1035-44
77	Ciampi de Andrade D, Maschietto M, Galhardoni R, Gouveia G, Chile T, Victorino Krepsch AC, Dale CS, Brunoni AR, Parravano DC, Cueva Moscoso AS, Raicher I, Kaziyama HHS, Teixeira MJ, Brentani HP: Epigenetics insights into chronic pain: DNA hypomethylation in fibromyalgia-a controlled pilot-study. <i>Pain</i> 158:1473-1480, 2017
78	Clauw D. J., Arnold L. M., McCarberg B. H. The science of fibromyalgia. <i>Mayo Clinic Proceedings</i> . 2011;86(9):907-911
79	Climent-Sanz C, Marco-Mitjavila A, Pastells-Peiró R, Valenzuela-Pascual F, Blanco-Blanco J, Gea-Sánchez M. Patient Reported Outcome Measures of Sleep Quality in Fibromyalgia: A COSMIN Systematic Review. <i>Int J Environ Res Public Health</i> . 2020 Apr 26;17(9):2992
80	Clinical researches on the efficacy of spa therapy in fibromyalgia. A systematic review. Fraioli A, Grassi M, Mennuni G, Geraci A, Petraccia L, Fontana M, Conte S, Serio A. <i>Annali des Istituto Superiore di Sanità</i> 49(2):219-29 . 2013;49(2):219-29
81	Clos-García M, Andrés-Marín N, Fernández-Eulate G, Abecia L, Lavín JL, van Liempd S, Cabrera D, Royo F, Valero A, Errazquin N, Vega MCG, Govillard L, Tackett MR, Tejada G, González E, Anguita J, Bujanda L, Orcasitas AMC, Aransay AM, Maíz O, López de Munain A, Falcón-Pérez JM. Gut microbiome and serum metabolome analyses identify molecular biomarkers and altered glutamate metabolism in fibromyalgia. <i>EBioMedicine</i> . 2019 Aug; 46:499-511
82	Coiffier G, Tattevin P. Lyme disease: End of the debate?. <i>Joint Bone Spine</i> . 2021 Jul;88(4):105181
83	Collado-Mateo D, Adsuar JC, Dominguez-Muñoz FJ, Olivares PR, Gusi N. Impact of Fibromyalgia in the Sit-to-Stand-to-Sit Performance Compared With Healthy Controls. <i>PM R</i> . 2017 Jun;9(6):588-595
84	CONDE-ANTÓN Á, HERNANDO-GARIJO I, JIMÉNEZ-DEL-BARRIO S, MINGO-GÓMEZ MT, MEDRANO-DE-LA-FUENTE R, CEBALLOS-LAITA L: Effects of transcranial direct current stimulation and transcranial magnetic stimulation in patients with fibromyalgia. A systematic review. <i>Neurologia (Engl Ed)</i> 2023; 38(6): 427-39.
85	Costa JM, Ranzolin A, da Costa Neto CA, Marques CD, Duarte AL. High frequency of asymptomatic hyperparathyroidism in patients with fibromyalgia: random association or misdiagnosis? <i>Rev Bras Reumatol Engl Ed</i> . 2016 Sep-Oct;56(5):391-397

Nr. Nachweis

86	Coste J, Medkour T, Maigne JY, Pérez M, Laroche F, Perrot S. Osteopathic medicine for fibromyalgia: a sham-controlled randomized clinical trial. <i>Ther Adv Musculoskelet Dis</i> . 2021 Apr 16;13
87	Crofford L. J., Rowbotham M. C., Mease P. J., et al. Pregabalin for the treatment of fibromyalgia syndrome: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. <i>Arthritis & Rheumatism</i> . 2005;52(4):1264–1273
88	Crofford, L.J., Meta-analysis of antidepressants in fibromyalgia. <i>Curr Rheumatol Rep</i> , 2001. 3(2): p. 115.
89	D.L.Sackett et al Was ist Evidenz-basierte Medizin und was nicht? . . [MMW Originalia Editorial Münch. med. Wschr. 139 (1997) Nr. 44 S 644-645]
90	da Rocha AP, Mizzaci CC, Nunes Pinto ACP, da Silva Vieira AG, Civile V, Trevisani VFM. Tramadol for management of fibromyalgia pain and symptoms: Systematic review. <i>Int J Clin Pract</i> . 2020 Mar;74(3):e13455
91	D'Agnelli S, Arendt-Nielsen L, Gerra MC, Zatorri K, Boggiani L, Baciarello M, Bignami E. Fibromyalgia: Genetics and epigenetics insights may provide the basis for the development of diagnostic biomarkers. <i>Mol Pain</i> . 2019 Jan-Dec;15
92	Dao, T.T., W.J. Reynolds, and H.C. Tenenbaum, Comorbidity between myofascial pain of the masticatory muscles and fibromyalgia. <i>J Orofac Pain</i> , 1997. 11(3): p. 232-41.
93	Dauvilliers Y, Touchon J. Le sommeil du fibromyalgique: revue des données cliniques et polygraphiques [Sleep in fibromyalgia: review of clinical and polysomnographic data]. <i>Neurophysiol Clin</i> . 2001 Feb;31(1):18-33.
94	David Lawrence Sackett (* 17. November 1934 in Chicago, Illinois, Vereinigte Staaten; † 13. Mai 2015 in Markdale, Ontario, Kanada) war ein kanadischer Mediziner und einer der Pioniere der evidenzbasierten Medizin. Sackett gründete 1967 an der McMaster University in Hamilton in Kanada die erste Universitätsabteilung für Klinische Epidemiologie und Biostatistik.
95	de Araujo, M.P., et al., Urodynamic study and quality of life in patients with fibromyalgia and lower urinary tract symptoms. <i>Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct</i> , 2008. 19(8): p. 1103-7
96	DE MEDEIROS SA, DE ALMEIDA SILVA HJ, DO NASCIMENTO RM, DA SILVA MAIA JB, DE ALMEIDA LINS CA, DE SOUZA MC: Mat Pilates is as effective as aquatic aerobic exercise in treating women with fibromyalgia: a clinical, randomized and blind trial. <i>Adv Rheumatol</i> 2020; 60: 21.
97	de SOUZA RC, de SOUSA ET, SCUDINE KG et al.: Low-level laser therapy and anesthetic infiltration for orofacial pain in patients with fibromyalgia: a randomized clinical trial. <i>Med Oral Patol Oral Cir Bucal</i> 2018; 23: e65-e71.
98	De Vries, M.; van Rijckevorsel, D.C.M.; Wilder-Smith, O.H.G.; van Goor, H. Dronabinol and chronic pain: Importance of mechanistic considerations. <i>Expert Opin. Pharmacother</i> . 2014, 15, 1525–1534
99	Deare JC, Zheng Z, Xue CC, Liu JP, Shang J, Scott SW, Littlejohn G. Acupuncture for treating fibromyalgia. <i>Cochrane Database Syst Rev</i> . 2013 May 31;2013(5)

Nr. Nachweis

- 100 Dehghan M, Schmidt-Wilcke T, Pfeleiderer B, Eickhoff SB, Petzke F, Harris RE, Montoya P, Burgmer M: Coordinatebased (ALE) meta-analysis of brain activation in patients with fibromyalgia. Hum Brain Mapp 37:1749-1758, 2016
- 101 Der Deutsche Schmerzfragebogen DGS: <https://www.dgschmerzmedizin.de/versorgung/schmerzdokumentation/patientendokumentation/>
- 102 Der deutsche Schmerzfragebogen: <https://www.dgschmerzmedizin.de/versorgung/schmerzdokumentation/patientendokumentation/> <https://info.idoclive.de/individuelle-fragebogen/>
- 103 Derry S, Wiffen PJ, Häuser W, Mücke M, Tölle TR, Bell RF, Moore RA. Oral nonsteroidal anti-inflammatory drugs for fibromyalgia in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews 2017, Issue 3. Art. No.: CD012332
- 104 Derry S, Wiffen PJ, Häuser W, Mücke M, Tölle TR, Bell RF, Moore RA. Oral nonsteroidal anti-inflammatory drugs for fibromyalgia in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2017 Mar 27;3(3)
- 105 Deutsche Schmerzgesellschaft. Definition, Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie des Fibromyalgiesyndroms. Available from: <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/041-004.html> Internet: www.awmf-leitlinien.de
- 106 DI CARLO M, BECI G, SALAFFI F: Pain changes induced by acupuncture in single body areas in fibromyalgia syndrome: results from an open-label pragmatic study. Evid Based Complement Alternat Med 2021; 2021: 9991144
- 107 Di Carlo M, Bianchi B, Salaffi F, Pellegrino G, Iannuccelli C, Giorgi V, Sarzi-Puttini P. Fibromyalgia: one year in review 2024. Clin Exp Rheumatol. 2024 Jun;42(6):1141-1149
- 108 Di Carlo M, Bianchi B, Salaffi F, Pellegrino G, Iannuccelli C, Giorgi V, Sarzi-Puttini P. Fibromyalgia: one year in review 2024. Clin Exp Rheumatol. 2024 Jun;42(6):1141-1149.
- 109 Di Franco M Pharmacological treatment of fibromyalgia. Clin Exp Rheumatol. 2010 Nov-Dec;28(6 Suppl 63):S110-6. Hooten, W.M., et al., Treatment outcomes after multidisciplinary pain rehabilitation with analgesic medication withdrawal for patients with fibromyalgia. Pain Medicine, 2007. 8(1): p. 8-16
- 110 Diatchenko L, Fillingim RB, Smith SB, Maixner W: The phenotypic and genetic signatures of common musculoskeletal pain conditions. Nat Rev Rheumatol 9:340-350, 2013
- 111 Direzione Generale Cura della Persona, Salute e Welfare regionale, dell'Agenzia Sanitaria e Sociale regionale, delle Aziende Sanitarie della Emilia-Romagna. Linee di Indirizzo per la diagnosi e il trattamento della Fibromialgia; 2018. Available from: <https://salute.regione.emilia-romagna.it/normativa-e-documentazione/linee-di-indirizzo/fibromialgia>
- 112 Does addition of 'mud-pack and hot pool treatment' to patient education make a difference in fibromyalgia patients? A randomized controlled single blind study. Bağdatlı AO, Donmez A, Eröksüz R, Bahadır G, Turan M, Erdoğan N. Int J Biometeorol. 2015 Dec;59(12):1905-11.
- 113 Dohrenbusch R, Sodhi H, Lamprecht J, Genth E: Fibromyalgia as a disorder of perceptual organization? An analysis of acoustic stimulus processing in patients with widespread pain. Zeitschrift Fur Rheumatologie 56: 334-341, 1997

Nr.	Nachweis
114	Dr. Pia Nitz, Michael Mibs, Volker Hoffmann, Wissenschaftliche Beratung: Univ.Ass. Mag. rer.nat. Thomas Semlitsch: https://www.stiftung-gesundheitswissen.de/mediathek/videos/bewegung-gesunder-leben-mit-sport-und-bewegung/aerobes-und-anaerobes-training-was-ist-bewegung.. Zuletzt aktualisiert am 30.12.2021
115	Drover DR. Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of short-acting hypnotosedatives: zaleplon, zolpidem and zopiclone. Clin Pharmacokinet. 2004;43(4):227-238.
116	ELLERGEZEN P, ALP A, ÇAVUN S, ÇELEBI M, MACUNLUOĞLU AC: Pregabalin inhibits pro-inflammatory cytokine release in patients with fibromyalgia syndrome. Arch Rheumatol 2022; 38(2): 307-14.
117	ERÖKSÜZ R, EROL FORESTIER FB, KARAASLAN F et al.: Comparison of intermittent and consecutive balneological outpatient treatment (hydrotherapy and peloidotherapy) in fibromyalgia syndrome: a randomized, single-blind, pilot study. Int J Biometeorol 2020; 64: 513-20
118	Espí-lópez G.V., Inglés M., Ruescas-Nicolau M.-A., Moreno-Segura N. Effect of low-impact aerobic exercise combined with music therapy on patients with fibromyalgia. A pilot study. Complement. Ther. Med. 2016; 28:1–7
119	Europarat (2002). Entwicklung einer Methodik für die Ausarbeitung von Leitlinien für optimale medizinische Praxis. Empfehlung Rec(2001) 13 des Europarats und Erläuterndes Memorandum. Deutschsprachige Ausgabe. Z Arztl Fortbild Qualitatssich. 96 Suppl 3: 1-60
120	Falcao, D.M., et al., Cognitive behavioral therapy for the treatment of fibromyalgia syndrome: A randomized controlled trial. Journal of Musculoskeletal Pain, 2008. 16(3): p. 133-140.
121	Fan A, Pereira B, Tournadre A, Tatar Z, Malochet-Guinamand S, Mathieu S, Couderc M, Soubrier M, Dubost JJ: Frequency of concomitant fibromyalgia in rheumatic diseases: Monocentric study of 691 patients. Semin Arthritis Rheum 47:129-132, 2017
122	FARAG HM, YUNUSA I, GOSWAMI H, SULTAN I, DOUCETTE JA, EGUALE T: Comparison of amitriptyline and US Food and Drug Administration-approved treatments for fibromyalgia: a systematic review and network meta-analysis. JAMA Netw Open 2022; 5(5): e2212939.
123	Finnerup NB, Biering-Sørensen F, Johannesen IL, et al. Intravenous lidocaine relieves spinal cord injury pain: A randomized controlled trial. Anesthesiology 2005;102(5):1023–30.
124	FIORAVANTI A, MANICA P, BORTOLOTTI R, CEVENINI G, TENTI S, PAOLAZZI G: Is balneo-therapy effective for fibromyalgia? Results from a 6-month double-blind randomized clinical trial. Clin Rheumatol 2018; 37: 2203-12< Balneotherapy in fibromyalgia: a single blind randomized controlled clinical study. Ozkurt S, Dönmez A, Zeki Karagülle M, Uzunoğlu E, Turan M, Erdoğan N.Rheumatol Int. 2012 Jul;32(7):1949-54
125	Fishman L. Methoden zur Aktualisierung von medizinischen Leitlinien: Eine quantitative und qualitative Analyse. Berlin: ÄZQ; 2012. (äzq Schriftenreihe; 40)
126	Fitzcharles M.-A., Ste-Marie P. A., Goldenberg D. L., et al. 2012 Canadian guidelines for the diagnosis and management of fibromyalgia syndrome: executive summary. Pain Research and Management. 2013;18(3):119–126

Nr. Nachweis

- 127 Fitzcharles M-A, Ste-Marie PA, Goldenberg DL, et al. 2012 Canadian Guidelines for the diagnosis and management of fibromyalgia syndrome: executive summary. Vol. 18, Pain Research & Management; 2013. pp. 119-126.
- 128 Fitzcharles, M.A., et al., Opioid use, misuse, and abuse in patients labeled as fibromyalgia. Am J Med, 2011. 124(10): p. 955-60.
- 129 Fitzcharles, M.A.; Ste-Marie, P.A.; Goldenberg, D.L.; Pereira, J.X.; Abbey, S.; Choiniere, M.; Ko, G.; Moulin, D.E.; Panopalis, P.; Proulx, J.; et al. 2012 Canadian guidelines for the diagnosis and management of fibromyalgia syndrome: Executive summary. Pain Res. Manag. 2013, 18, 119–126.
- 130 FITZGIBBON BM, HOY KE, KNOX LA et al.: Evidence for the improvement of fatigue in fibromyalgia: A 4-week left dorsolateral prefrontal cortex repetitive transcranial magnetic stimulation randomized-controlled trial. Eur J Pain 2018; 22: 1255-67.
- 131 Fiz, J.; Duran, M.; Capella, D.; Carbonell, J.; Farre, M. Cannabis use in patients with fibromyalgia: Effect on symptoms relief and health-related quality of life. PLoS ONE 2011, 6, 5.
- 132 Fletcher, Robert H. Fletcher ; Suzanne W. (2005). Clinical epidemiology : the essentials (4th ed.). Baltimore, Md.: Lippincott Williams & Wilkins. pp. 45. ISBN 0-7817-5215-9.
- 133 Foerster BR, Petrou M, Edden RA, Sundgren PC, Schmidt-Wilcke T, Lowe SE, Harte SE, Clauw DJ, Harris RE: Reduced insular gamma-aminobutyric acid in fibromyalgia. Arthritis Rheum 64:579-583, 2012
- 134 Franjo Grotenhermen: Endogene Cannabinoide und das Endocannabinoidsystem. In: von Heyden M., Jungaberle H., Majić T. (eds) Handbuch Psychoaktive Substanzen. Springer Reference Psychologie. Springer, Berlin, Heidelberg, 2018, pp 411-420, ISBN 978-3-642-55125-3
- 135 Frederick Wolfe, Daniel J. Clauw, Mary-Ann Fitzcharles, Don L. Goldenberg, Winfried Häuser, Robert L. Katz, Philip J. Mease, Anthony S. Russell, Irwin Jon Russell, Brian Walitt, 2016 Revisions to the 2010/2011 fibromyalgia diagnostic criteria, Seminars in Arthritis and Rheumatism, Volume 46, Issue 3, 2016, Pages 319-329
- 136 Furer V, Hazan E, Mor A, Segal M, Katav A, Aloush V, Elkayam O, George J, Ablin JN. Elevated Levels of Eotaxin-2 in Serum of Fibromyalgia Patients. Pain Res Manag. 2018 May 13;
- 137 Furlan, A.D., R. Reardon, and C. Weppler, Opioids for chronic noncancer pain: a new Canadian practice guideline. CMAJ Canadian Medical Association Journal, 2010. 182(9): p. 923-30
- 138 Galeotti, N. Hypericum perforatum (St John's Wort) beyond Depression: A Therapeutic Perspective for Pain Conditions. J. Ethnopharmacol. 2017, 200, 136–146
- 139 Gallagher HC, Gallagher RM, Butler M, Buggy DJ, Henman MC. Venlafaxine for neuropathic pain in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2015 Aug 23;2015(8):CD011091
- 140 Galvez-Sánchez CM, Reyes Del Paso GA. Diagnostic Criteria for Fibromyalgia: Critical Review and Future Perspectives. J Clin Med. 2020 Apr 23;9(4):1219

Nr.	Nachweis
141	Garofalo C, Cristiani CM, Ilari S, Passacatini LC, Malafoglia V, Viglietto G, Maiuolo J, Oppedisano F, Palma E, Tomino C, Raffaelli W, Mollace V, Muscoli C. Fibromyalgia and Irritable Bowel Syndrome Interaction: A Possible Role for Gut Microbiota and Gut-Brain Axis. <i>Biomedicines</i> . 2023 Jun 13;11(6):1701
142	Gaskell H, Cochrane Database Syst Rev. Oxycodone for neuropathic pain and fibromyalgia in adults, 2014 Jun 23;6:CD010692
143	Geisser ME, Glass JM, Rajcevska LD, Clauw DJ, Williams DA, Kileny PR, Gracely RH: A psychophysical study of auditory and pressure sensitivity in patients with fibromyalgia and healthy controls. <i>J Pain</i> 9:417-422, 2008
144	Geisser ME, Strader Donnell C, Petzke F, Gracely RH, Clauw DJ, Williams DA: Comorbid somatic symptoms and functional status in patients with fibromyalgia and chronic fatigue syndrome: Sensory amplification as a common mechanism. <i>Psychosomatics</i> 49:235-242, 2008
145	GERMANO MACIEL D, TRAJANO DA SILVA M et al.: Low-level laser therapy combined to functional ex-ercise on treatment of fibromyalgia: a double-blind randomized clinical trial. <i>Lasers Med Sci</i> 2018 Jun 21
146	GIKARO JM, BIGAMBO FM, MINDE VM, SWAI EA: Efficacy of electrophysical agents in fibromyalgia: A systematic review and network meta-analysis. <i>Clin Rehabil</i> 2023; 37(10): 1295-310.
147	Giorgi V, Bazzichi L, Batticciotto A, Pellegrino G, Di Franco M, Sirotti S, Atzeni F, Alciati A, Salaffi F, Sarzi Puttini P. Fibromyalgia: one year in review 2023. <i>Clin Exp Rheumatol</i> . 2023 Jun;41(6):1205-1213
148	Giorgi V, Sirotti S, Romano ME, Marotto D, Ablin JN, Salaffi F, Sarzi-Puttini P. Fibromyalgia: one year in review 2022. <i>Clin Exp Rheumatol</i> . 2022 Jun;40(6):1065-1072
149	Gist, R., & Woodall, S. J. (2000). There are no simple solutions to complex problems. In J. M. Violanti, D. Paton, & C. Dunning (Eds.), <i>Posttraumatic stress intervention: Challenges, issues, and perspectives</i> (pp. 81–95). Charles C Thomas Publisher, Ltd.
150	Glass JM, Williams DA, Fernandez-Sanchez ML, Kairys A, Barjola P, Heitzeg MM, Clauw DJ, Schmidt-Wilcke T: Executive function in chronic pain patients and healthy controls: Different cortical activation during response inhibition in fibromyalgia. <i>J Pain</i> 12:1219-1229, 2011
151	Glass JM: Review of cognitive dysfunction in fibromyalgia: A convergence on working memory and attentional control impairments. <i>Rheum Dis Clin North Am</i> 35:299-311, 2009
152	Goldenberg, D.L.; Clauw, D.J.; Palmer, R.E.; Clair, A.G. Opioid use in fibromyalgia: A cautionary tale. <i>Mayo Clin. Proc.</i> 2016, 91, 640–648.
153	Gomez-Arguelles JM, Moreno-Zazo M, Maestu C. Characterizing fibromyalgia flares: a prospective observational study. <i>Reumatologia</i> . 2022;60(4):242-246.
154	Goossens, M.E., et al., Cognitive-educational treatment of fibromyalgia: a randomized clinical trial. II. Economic evaluation. <i>Journal of Rheumatology</i> , 1996. 23(7): p. 1246-54.

Nr. Nachweis

- 155 Gota CE, Kaouk S, Wilke WS: Fibromyalgia and obesity: The association between body mass index and disability, depression, history of abuse, medications, and comorbidities. *J Clin Rheumatol* 21:289-295, 2015
- 156 GUIDELLI GM, TENTI S, DE NOBILI E, FIORAVANTI A: Fibromyalgia syndrome and spa therapy: myth or reality? *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord* 2012; 5: 19- 26.
- 157 Gunja N. The clinical and forensic toxicology of z-drugs. *J Med Toxicol.* 2013;9(2):155-162
- 158 Gupta H, Girma B, Jenkins JS, Kaufman SE, Lee CA, Kaye AD. Milnacipran for the Treatment of Fibromyalgia. *Health Psychol Res.* 2021 Jul 10;9(1):25532
- 159 Gür A., Karakoc M., Nas K., Cevik R., Sarac A., Ataoglu S. Effects of low power laser and low dose amitriptyline therapy on clinical symptoms and quality of life in fibromyalgia: a single-blind, placebo-controlled trial. *Rheumatology International.* 2002;22(5):188–193.
- 160 Hahn-Godeffroy JD, Mangold S, Bernert M, Bartelt A, Herdegen T. [Langanhaltende Besserung von somatischen und psychovegetativen Störungen unter Procain-Infusionen: Eine multizentrische Anwendungsbeobachtung]. *Complement Med Res.* 2019;26(1):13-21
- 161 Hajak G, Lemme K, Zisapel N. Lasting treatment effects in a postmarketing surveillance study of prolonged-release melatonin. *Int Clin Psychopharmacol.* 2015 Jan;30(1):36-42.
- 162 Haliloglu S, Carlioglu A, Akdeniz D, Karaaslan Y, Kosar A: Fibromyalgia in patients with other rheumatic diseases: Prevalence and relationship with disease activity. *Rheumatol Int* 34:1275-1280, 2014
- 163 Haliloglu S, Ekinci B, Uzkeser H, Sevimli H, Carlioglu A, Macit PM. Fibromyalgia in patients with thyroid autoimmunity: prevalence and relationship with disease activity. *Clin Rheumatol.* 2017 Jul;36(7):1617-1621
- 164 Haliloglu, S., Carlioglu, A., Akdeniz, D., Karaaslan, Y., Kosar, A. (2014). Fibromyalgia in patients with other rheumatic diseases: Prevalence and relationship with disease activity. *Rheumatol Int* 34, 1275–1280
- 165 Haliloglu, S., Ekinci, B., Uzkeser, H., Sevimli, H., Carlioglu, A., Macit, P.M. (2017). Fibromyalgia in patients with thyroid autoimmunity: Prevalence and relationship with disease activity. *Clin Rheumatol* 36, 1617–1621.
- 166 Hamilton, N.A., et al., Fibromyalgia: the role of sleep in affect and in negative event reactivity and recovery. *Health Psychol*, 2008. 27(4): p. 490-7.
- 167 HAN D, LU Y, HUANG R et al.: Acupuncture for fibromyalgia: a review based on multidimensional evidence. *Am J Chin Med* 2023; 51(2): 249-77
- 168 Harris R. E., Clauw D. J., Scott D. J., McLean S. A., Gracely R. H., Zubieta J.-K. Decreased central-opioid receptor availability in fibromyalgia. *Journal of Neuroscience.* 2007;27(37):10000–10006
- 169 Harris RE, Clauw DJ, Scott DJ, McLean SA, Gracely RH, Zubieta JK: Decreased central mu-opioid receptor availability in fibromyalgia. *J Neurosci* 27:10000-10006, 2007
- 170 Harris RE, Clauw DJ: How do we know that the pain in fibromyalgia is real? *Curr Pain Headache Rep* 10:403-407, 2006

Nr. Nachweis

171	Harris RE: Elevated excitatory neurotransmitter levels in the fibromyalgia brain. <i>Arthritis Res Ther</i> 12:141, 2010
172	Harris, R.E.; Clauw, D.J.; Scott, D.J.; McLean, S.A.; Gracely, R.H.; Zubieta, J.K. Decreased central mu-opioid receptor availability in fibromyalgia. <i>J. Neurosci.</i> 2007, 27, 10000–10006
173	Häuser W The German fibromyalgia consumer reports - a cross-sectional survey <i>BMC Musculoskelet Disord.</i> 2012 May 18;13:74.
174	Häuser W, Hausteiner-Wiehle C, Henningsen P, Brähler E, Schmalbach B, Wolfe F. Prevalence and overlap of somatic symptom disorder, bodily distress syndrome and fibromyalgia syndrome in the German general population: A cross sectional study. <i>J Psychosom Res.</i> 2020 Jun;133:110111
175	Häuser W. 2. Aktualisierung der S3 Leitlinie „Langzeitanwendungen von Opioiden bei chronischen nicht-tumorbedingten Schmerzen „LONTS“. <i>Der Schmerz</i> 2020; 34, 204244.
176	Häuser W., Arnold B., Eich W., et al. Management of fibromyalgia syndrome-an interdisciplinary evidence-based guideline. <i>German Medical Science.</i> 2008;6
177	Häuser W1, Urrútia G, Tort S, Uçeyler N, Walitt <i>BCochrane Database Syst Rev.</i> Serotonin and noradrenaline Reuptake inhibitors (SNRIs) for fibromyalgia syndrome 2013 Jan 31
178	Hauser, W., et al., Treatment of fibromyalgia syndrome with antidepressants: a meta-analysis. <i>JAMA</i> , 2009. 301(2): p. 198-209.
179	Häuser, W., et al., Treatment of fibromyalgia syndrome with gabapentin and pregabalin—a meta-analysis of randomized controlled trials. <i>Pain</i> , 2009. 145(1-2): p. 69-81.
180	Häuser/Fitzcharles Facts and Myths pertaining to fibromyalgia, <i>Dialogues in Clinical Neuroscience</i> Vol 20, No 1, 2018
181	Hearn L., Derry S., Moore R. A. Lacosamide for neuropathic pain and fibromyalgia in adults. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews.</i> 2012;(2)
182	HEDMAN-LAGERLÖF M, HEDMAN-LAGERLÖF E, AXELSSON E et al.: Internet-Delivered Exposure Therapy for Fibromyalgia: A Randomized Controlled Trial. <i>Clin J Pain</i> 2018; 34: 532-42. 41.
183	HEDMAN-LAGERLÖF M, HEDMAN-LAGERLÖF E, LJÖTSSON B, WICKSELL RK, FLINK I, S-10 Clinical and Experimental Rheumatology, Cost-effectiveness and costutility of internet-delivered exposure therapy for fibromyalgia: results from a randomized, controlled trial. <i>J Pain</i> 2019; 20: 47-59. 42.
184	Herman JP, McKlveen JM, Ghosal S, Kopp B, Wulsin A, Makinson R, Scheimann J, Myers B. Regulation of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenocortical Stress Response. <i>Compr Physiol.</i> 2016 Mar 15;6(2):603-21
185	Higgins C, Smith BH, Matthews K. Evidence of opioid-induced hyperalgesia in clinical populations after chronic opioid exposure: a systematic review and meta-analysis. <i>Br J Anaesth.</i> 2019 Jun;122(6): e114-e126.
186	Holtedah, R., [Questionable documentation of the effect of pregabalin in fibromyalgia]. <i>Tidsskr Nor Laegeforen</i> , 2010. 130(10): p. 1032-6.

Nr.	Nachweis
187	HORTA-BAAS G, PELÁEZ-BALLESTAS I DEL P, QUEIPO G, HERNÁNDEZ UM, ROMERO-FIGUEROA MDS: Alexithymia is associated with mood disorders, impairment in quality of life and disability in women with Fibromyalgia. Clin Exp Rheumatol 2020; 38 (Suppl. 123): S17-24. 31.
188	https://diga.bfarm.de/de/verzeichnis?category=%5B%2277%22%5D&type=%5B%22active%22%5D
189	https://medlineplus.gov/genetics/understanding/precisionmedicine/precisionvpersonalized/
190	https://www.iasp-pain.org/resources/terminology/?ItemNumber=1698
191	https://www.pfizerpro.com/sites/default/files/lyrica-pbp01671b1pbp420315-01_fm_pain_and_function_checklist_fiq.pdf
192	Hussain SA, Al-Khalifa II, Jasim NA, Gorial FI. Adjuvant use of melatonin for treatment of fibromyalgia. J Pineal Res. 2011 Apr;50(3):267-71.
193	Iacob E, Hagn EE, Sindt J, et al. Tertiary care clinical experience with intravenous lidocaine infusions for the treatment of chronic pain. Pain Med 2018;19 (6):1245–53.
194	IANNUCELLI C, MANNOCCI F, GUZZO MP et al.: Complementary treatment in fibromyalgia: combination of somatic and abdominal acupuncture. Clin Exp Rheumatol 2012; 30 (Suppl. 74): 112-6.
195	Iannuccelli C, Spinelli FR, Guzzo MP, Priori R, Conti F, Ceccarelli F, Pietropaolo M, Olivieri M, Minniti A, Alessandri C, Gattamelata A, Valesini G, Di Franco M: Fatigue and widespread pain in systemic lupus erythematosus and Sjogren's syndrome: Symptoms of the inflammatory disease or associated fibromyalgia? Clin Exp Rheumatol 30:117-121, 2012
196	Ichesco E, et.al. Altered resting state connectivity of the insular cortex in individuals with fibromyalgia. J Pain. 2014 Aug;15(8):815-826.e1
197	Ifergane G, Buskila D, Simiseshvely N, Zeev K, Cohen H: Prevalence of fibromyalgia syndrome in migraine patients. Cephalalgia 26, 2006. 451-46
198	Institute of Medicine (IOM), Committee on Standards for Developing Trustworthy Clinical Practice Guidelines (2011). Clinical Practice Guidelines We Can Trust. Graham R, Mancher M, DM Wolman, Greenfield S, Steinberg E (ed). Washington, DC: National Academies Press Shojania KG, Sampson M, Ansari MT, Ji J, Doucette S, Moher D (2007). How Quickly Do Systematic Reviews Go Out of Date? A Survival Analysis. Ann Intern Med. 147(4): 224-33
199	Izquierdo-Alventosa R, Inglés M, Cortés-Amador S, Gimeno-Mallench L, Chirivella-Garrido J, Kropotov J, Serra-Añó P. Low-Intensity Physical Exercise Improves Pain Catastrophizing and Other Psychological and Physical Aspects in Women with Fibromyalgia: A Randomized Controlled Trial. Int J Environ Res Public Health. 2020 May 21;17(10):3634
200	Jackson C, Freeman ALJ, Szlamka Z, Spiegelhalter DJ. The adverse effects of bisphosphonates in breast cancer: A systematic review and network meta-analysis. PLoS One. 2021 Feb 5;16(2)

Nr. Nachweis

- 201 Jackson D, Singh S, Zhang-James Y, Faraone S, Johnson B. The Effects of Low Dose Naltrexone on Opioid Induced Hyperalgesia and Fibromyalgia. *Front Psychiatry*. 2021 Feb 16; 12:593842
- 202 JACOBS H, BOCKAERT M, BONTE J et al.: The impact of a group-based multidisciplinary rehabilitation program on the quality of life in patients with fibromyalgia: results from the QUALIFIBRO study. *J Clin Rheumatol* 2019 Jun 19
- 203 Jacobson SA, Simpson RG, Lubahn C, Hu C, Belden CM, Davis KJ, Nicholson LR, Long KE, Osredkar T, Lorton D. Characterization of fibromyalgia symptoms in patients 55-95 years old: a longitudinal study showing symptom persistence with suboptimal treatment. *Aging Clin Exp Res*. 2015 Feb;27(1):75-82
- 204 James CF, Tripathi S, Karampatou K, Gladston DV, Pappachan JM. Pharmacotherapy of Painful Diabetic Neuropathy: A Clinical Update. *Sisli Etfal Hastan Tip Bul*. 2022 Mar 28;56(1):1-20
- 205 Jensen KB, Kosek E, Petzke F, Carville S, Fransson P, Marcus H, Williams SC, Choy E, Giesecke T, Mainguy Y, Gracely R, Ingvar M: Evidence of dysfunctional pain inhibition in fibromyalgia reflected in rACC during provoked pain. *Pain* 144:95-100, 2009
- 206 Jensen KB, Loitole R, Kosek E, Petzke F, Carville S, Fransson P, Marcus H, Williams SC, Choy E, Mainguy Y, Vitton O, Gracely RH, Gollub R, Ingvar M, Kong J: Patients with fibromyalgia display less functional connectivity in the brain's pain inhibitory network. *Mol Pain* 8:32, 2012
- 207 Johannes Michalak, Erfassung von Achtsamkeit mit der deutschen Version des Five Facet Mindfulness Questionnaires (FFMQ-D), Online veröffentlicht: June 09, 2016
- 208 Johnson B, Fibromyalgia, autism, and opioid addiction as natural and induced disorders of the endogenous opioid hormonal system. *Discov Med*. 2014 Oct;18(99):209-20
- 209 Johnson MI, Claydon LS, Herbison GP, Jones G, Paley CA. Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) for fibromyalgia in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 10. Art. No.: CD012172
- 210 Jones KD, Deodhar P, Lorentzen A, Bennett RM, Deodhar AA. Growth hormone perturbations in fibromyalgia: a review. *Semin Arthritis Rheum*. 2007 Jun;36(6):357-79
- 211 Jones KD, Maxwell C, Mist SD, King V, Denman MA, Gregory WT. Pelvic Floor and Urinary Distress in Women with Fibromyalgia. *Pain Manag Nurs*. 2015 Dec;16(6):834-40
- 212 Jozwiak-Bebenista, M., and Nowak, J. Z. (2014). Paracetamol: Mechanism of action, applications and safety concern. *Acta Pol. Pharm*. 71, 11–23
- 213 Jung E, Erbslöh-Möller B, Gesmann M, Kühn-Becker H, Petermann F, Langhorst J, Weiss T, Thoma R, Winkelmann A, Häuser W. Sind Mitglieder von Fibromyalgiesyndrom-Selbsthilfegruppen anders? Demografische und klinische Charakteristika von Mitgliedern und Nicht-Mitgliedern von Fibromyalgiesyndrom-Selbsthilfegruppen [Are members of fibromyalgia syndrome self-help groups different? Demographic and clinical characteristics of members and non-members of fibromyalgia syndrome self-help groups]. *Z Rheumatol*. 2013 Jun;72(5):474-81

Nr. Nachweis

- 214 Kabat-Zinn, J. (1990) Full catastrophe living: The Program of the Stress Reduction Clinic at the University of Massachusetts Medical Center. New York: Delta
- 215 Kang JH, Choi SE, Xu H, Park DJ, Lee JK, Lee SS. Comparison of the AAPT Fibromyalgia Diagnostic Criteria and Modified FAS Criteria with Existing ACR Criteria for Fibromyalgia in Korean Patients. *Rheumatol Ther.* 2021 Jun;8(2):1003-1014. doi: 10.1007/s40744-021-00318-8. Epub 2021 May 21
- 216 Kasaba T, Onizuka S, Takasaki M. Procaine and mepivacaine have less toxicity in vitro than other clinically used local anesthetics. *Anesth Analg.* 2003 Jul;97(1):85-90
- 217 Kato K, Sullivan PF, Evengard B, Pedersen NL: A population-based twin study of functional somatic syndromes. *Psychol Med* 39:497-505, 2009
- 218 Kelley, M.A.; Hackshaw, K.V. Intraepidermal Nerve Fiber Density as Measured by Skin Punch Biopsy as a Marker for Small Fiber Neuropathy: Application in Patients with Fibromyalgia. *Diagnostics* 2021, 11, 536
- 219 Kerr JI, Burri A. Genetic and epigenetic epidemiology of chronic widespread pain. *J Pain Res.* 2017 Aug 24
- 220 Khurshid H, Qureshi IA, Jahan N, Went TR, Sultan W, Sapkota A, Alfonso M. A Systematic Review of Fibromyalgia and Recent Advancements in Treatment: Is Medicinal Cannabis a New Hope? *Cureus.* 2021 Aug 20;13(8)
- 221 Kim C, Kim H, Kim J: Prevalence of chronic widespread pain and fibromyalgia syndrome: A Korean hospital-based study. *Rheumatol Int* 32:3435-3442, 2012
- 222 Kim CH, Vincent A, Clauw DJ, Luedtke CA, Thompson JM, Schneckloth TD, Oh TH: Association between alcohol consumption and symptom severity and quality of life in patients with fibromyalgia. *Arthritis Res Ther* 15:R42, 2013
- 223 Kim J, et.al. The somatosensory link: S1 functional connectivity is altered by sustained pain and associated with clinical/autonomic dysfunction in fibromyalgia, *Arthritis Rheumatol.* 2015 Jan 26
- 224 Kim SC, Landon JE, Solomon DH. Clinical characteristics and medication uses among fibromyalgia patients newly prescribed amitriptyline, duloxetine, gabapentin, or pregabalin. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2013 Nov;65(11):1813-9
- 225 Kim YC, Castañeda AM, Lee CS, Jin HS, Park KS, Moon JY. Efficacy and Safety of Lidocaine Infusion Treatment for Neuropathic Pain: A Randomized, Double-Blind, and Placebo-Controlled Study. *Reg Anesth Pain Med.* 2018 May;43(4):415-424.
- 226 Klemm P, Becker J, Aykara I, Asendorf T, Dischereit G, Neumann E, Müller-Ladner U, Lange U. Adv Rheumatol. Serial whole-body cryotherapy in fibromyalgia is effective and alters cytokine profiles. 2021 Jan 13;61(1):3
- 227 Kleykamp BA, Ferguson MC, McNicol E, Bixho I, Arnold LM, Edwards RR, Fillingim R, Grol-Prokopczyk H, Turk DC, Dworkin RH. The Prevalence of Psychiatric and Chronic Pain Comorbidities in Fibromyalgia: an ACTTION systematic review. *Semin Arthritis Rheum.* 2021 Feb;51(1):166-174
- 228 Koch, J.: Psychologische Tests Klassiker und neue im Vergleich, Deutsches Ärzteblatt PP Heft 9 September 2020, 406-408

Nr. Nachweis

229	Kocyigit BF. Assessment and management of fibromyalgia flares in clinical practice. <i>Reumatologia</i> . 2022;60(4):229-230.
230	Kollner V Psychotherapy for patients with fibromyalgia syndrome: systematic review, meta-analysis and guideline, <i>Schmerz</i> 2012; 26(3): 291-296.
231	Konuk N., Ortancil O., Bostanci B., Kiran S., Sapmaz P. A comparison of reboxetine and amitryptilline in the treatment of fibromyalgia syndrome with co-morbid depressive symptoms: an open-label preliminary study. <i>Klinik Psikofarmakoloji Bülteni-Bulletin of Clinical Psychopharmacology</i> . 2010;20(1):29–37.
232	Kosek E, Martinsen S, Gerdle B, Mannerkorpi K, Lofgren M, Bileviciute-Ljungar I, Fransson P, Schalling M, Ingvar M, Ernberg M, Jensen KB: The translocator protein gene is associated with symptom severity and cerebral pain processing in fibromyalgia. <i>Brain Behav Immun</i> 58:218-227, 2016
233	Kosek, E, Clauw, D. et.al., Chronic nociplastic pain affecting the musculoskeletal system: clinical criteria and grading system, <i>PAIN</i> : November 2021 - Volume 162 - Issue 11 - p 2629-2634
234	Kosharsky B, Almonte W, Shaparin N, Pappagallo M, Smith H. Intravenous infusions in chronic pain management. <i>Pain Phys</i> 2013;16(3):231–49.
235	Kravitz HM, Katz RS. Fibrofog and fibromyalgia: a narrative review and implications for clinical practice. <i>Rheumatol Int</i> . 2015 Jan 13.
236	Kurlyandchik I, Tiralongo E, Schloss J. Safety and Efficacy of Medicinal Cannabis in the Treatment of Fibromyalgia: A Systematic Review. <i>J Altern Complement Med</i> . 2021 Mar;27(3):198-213
237	Kvarnstrom A, Karlsten R, Quiding H, Gordh T. The analgesic effect of intravenous ketamine and lidocaine on pain after spinal cord injury. <i>Acta Anaesthesiol Scand</i> 2004;48(4):498–506.
238	Leite FM, Atallah AN, El Dib R, Grossmann E, Januzzi E, Andriolo RB, da Silva EM (July 2009). Cyclobenzaprine for the treatment of myofascial pain in adults. <i>The Cochrane Database of Systematic Reviews</i> . 2009 (3): CD006830
239	Levine D, Horesh D. Suicidality in Fibromyalgia: A Systematic Review of the Literature. <i>Front Psychiatry</i> . 2020 Sep 23;11:535368. < Horlemann, J. Fibromyalgie-Symptomatik bei älteren Patienten, <i>Schmerzmedizin Ausgabe 1/2021</i> 27.01.2021
240	Liang L, Huang Y, Xu R, Wei Y, Xiao L, Wang G. Eszopiclone for the treatment of primary insomnia: a systematic review and meta-analysis of double-blind, randomized, placebo-controlled trials. <i>Sleep Med</i> . 2019 Oct;62:6-13
241	Lie JD, Tu KN, Shen DD, Wong BM. Pharmacological Treatment of Insomnia. <i>P T</i> . 2015 Nov;40(11):759-71
242	LIM M, KIM DJ, NASCIMENTO TD et al.: Functional magnetic resonance imaging signal variability is associated with neuromodulation in fibromyalgia. <i>Neuromodulation</i> 2023; 26(5): 999-1008.
243	Lin C, Lee SH, Weng HH. Gray Matter Atrophy within the Default Mode Network of Fibromyalgia: A Meta-Analysis of Voxel-Based Morphometry Studies. <i>Biomed Res Int</i> . 2016;

Nr. Nachweis

- 244 Lindsey C. McKernan, Matthew C. Lenert, Leslie J. Crofford, Colin G. Walsh, Outpatient Engagement and Predicted Risk of Suicide Attempts in Fibromyalgia, Arthritis care and Research, ACR 07 September 2018
- 245 Lombardo M Feraco A, Ottaviani M, Rizzo G, Camajani E, Caprio M Armani A. The Efficacy of Vitamin D Supplementation in the Treatment of Fibromyalgia Syndrome and Chronic Musculoskeletal Pain. *Nutrients*. 2022 Jul 22;14(15):3010.
- 246 Lopez-Sola M, Woo CW, Pujol J, Deus J, Harrison BJ, Monfort J, Wager TD: Towards a neurophysiological signature for fibromyalgia. *Pain* 158:34-47, 2017
- 247 Lotte J Herstel, Corette J Wierenga, Network control through coordinated inhibition, *Current Opinion in Neurobiology*, Volume 67, 2021, Pages 34-41
- 248 LU KW, HSIEH CL, YANG J et al.: Effects of electroacupuncture in a mouse model of fibromyalgia: role of N-methyl-D-aspartate receptors and related mechanisms. *Acupunct Med* 2017; 35: 59-68
- 249 Lubrano E, Iovino P, Tremolaterra F, Parsons WJ, Ciacci C, Mazzacca G: Fibromyalgia in patients with irritable bowel syndrome. An association with the severity of the intestinal disorder. *Int J Colorectal Dis* 16:211-215, 2001
- 250 Lunn MP, Hughes RA, Wiffen PJ. Duloxetine for treating painful neuropathy, chronic pain or fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Jan 3;(1):CD007115.
- 251 Lunn, M.P., R.A. Hughes, and P.J. Wiffen, Duloxetine for treating painful neuropathy or chronic pain. *Cochrane Database Syst Rev*, 2009(4): p. CD007115.
- 252 Lynch, M.E. and F. Campbell, Cannabinoids for treatment of chronic non-cancer pain; a systematic review of randomized trials. *Br J Clin Pharmacol*, 2011. 72(5): p. 735-44.
- 253 M.-A. Fitzcharles, S. Perrot, W. Häuser, REVIEW ARTICLE: Comorbid fibromyalgia: A qualitative review of prevalence and importance, *Eur J Pain* 22(2018) 1565--1576
- 254 M.-A. Fitzcharles, S. Perrot, W. Häuser, REVIEW ARTICLE: Comorbid fibromyalgia: A qualitative review of prevalence and importance, *Eur J Pain* 22(2018) 1565--1576
- 255 Macfarlane G. J., Kronisch C., Dean L. E., et al. EULAR revised recommendations for the management of fibromyalgia. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2017;76(2):318–328
- 256 Macfarlane GJ, Kronisch C, Dean LE, et al. EULAR revised recommendations for the management of fibromyalgia. *Ann Rheum Dis*. 2016; 76: 318-328
- 257 MacLean AJ, Schwartz TL. Tramadol for the treatment of fibromyalgia. *Expert Rev Neurother*. 2015 May;15(5):469-75
- 258 MAEDA T, KUDO Y, HORIUCHI T, MAKINO N: Clinical and anti-aging effect of mud-bathing therapy for patients with fibromyalgia. *Mol Cell Biochem* 2018; 444: 87-92.
- 259 Maixner W, Fillingim RB, Williams DA, Smith SB, Slade GD. Overlapping Chronic Pain Conditions: Implications for Diagnosis and Classification. *J Pain*. 2016 Sep;17(9 Suppl)

Nr. Nachweis

- | | |
|-----|--|
| 260 | Management of fibromyalgia syndrome – an interdisciplinary evidence-based guideline Winfried Häuser, Bernhard Arnold, Wolfgang Eich, Eva Felde, Christl Flügge, Peter Henningsen, Markus Herrmann, Volker Köllner, Edeltraud Kühn, Detlev Nutzinger, Martin Offenbächer, Marcus Schiltenswolf, Claudia Sommer, Kati Thieme, Ina Kopp Ger Med Sci. 2008; 6: Doc14. Published online 2008 Dec 9. |
| 261 | Maneuf YP, Hughes J, McKnight AT: Gabapentin inhibits the substance P-facilitated K(+)-evoked release of [(3)H]glutamate from rat caudal trigeminal nucleus slices. Pain 93:191-196, 2001 |
| 262 | Marcus DA, Bernstein C, Rudy TE: Fibromyalgia and headache: An epidemiological study supporting migraine as part of the fibromyalgia syndrome. Clin Rheumatol 24:595-601, 2005 |
| 263 | Markkula RA, Kalso EA, Kaprio JA. Predictors of fibromyalgia: a population-based twin cohort study. BMC Musculoskelet Disord. 2016 Jan |
| 264 | Marks AD, Newhouse A. Durability of benefit from repeated intravenous lidocaine infusions in fibromyalgia patients: A case series and literature review. Prim Care Companion CNS Disord 2015;17(5) |
| 265 | Martenson ME, Halawa OI, Tonsfeldt KJ, Maxwell CA, Hammack N, Mist SD, Pennesi ME, Bennett RM, Mauer KM, Jones KD, Heinricher MM: A possible neural mechanism for photosensitivity in chronic pain. Pain 157:868-878, 2016 |
| 266 | Martucci KT, Ng P, Mackey S. Neuroimaging chronic pain: what have we learned and where are we going? Future Neurol. 2014 Nov;9(6):615-626 |
| 267 | Masquelier E, D'haeyere J. Physical activity in the treatment of fibromyalgia. Joint Bone Spine. 2021 Oct;88(5):105202 |
| 268 | Matheson E, Hainer BL. Insomnia: Pharmacologic Therapy. Am Fam Physician. 2017 Jul 1;96(1):29-35 |
| 269 | Mau W, Raspe HH. Das fibromyalgische Syndrom. Ein aktueller Beitrag zur Ätiologie, Diagnose und Therapie des sogenannten Weichteilrheumatismus [Fibromyalgia syndrome. Current contributions to the etiology, diagnosis and therapy of so-called soft tissue rheumatism]. Wien Med Wochenschr. 1990 Jun 30;140(12):343-8 |
| 270 | Maugars Y, Berthelot JM, Le Goff B, Darrieutort-Laffite C. Fibromyalgia and Associated Disorders: From Pain to Chronic Suffering, From Subjective Hypersensitivity to Hypersensitivity Syndrome. Front Med (Lausanne). 2021 Jul 14;8:666914 |
| 271 | McBeth J, Jones K: Epidemiology of chronic musculoskeletal pain. Best Pract Res Clin Rheumatol 21:403-425, 2007 |
| 272 | McCleane G. Does intravenous lidocaine reduce fibromyalgia pain?: A randomized double-blind, placebo-controlled cross-over study. Pain Clinic 2000;12 (3):181–5. |
| 273 | McCRAE CS, MUNDT JM, CURTIS AF et al.: Gray matter changes following cognitive behavioral therapy for patients with comorbid fibromyalgia and insomnia: a pilot Study. J Clin Sleep Med 2018; 14: 1595-603. |
| 274 | McLean SA, Clauw DJ: Predicting chronic symptoms after an acute stressor—Lessons learned from 3 medical conditions. Med Hypotheses 63:653-658, 2004 |

Nr. Nachweis

- 275 McMullin PR, Hynes AT, Arefin MA, Saeed M, Gandhavadi S, Arefin N, Eckmann MS. Infusion Therapy in the Treatment of Neuropathic Pain. *Curr Pain Headache Rep.* 2022 Sep;26(9):693-699.
- 276 Mease, P.J.; Seymour, K. Fibromyalgia: Should the treatment paradigm be monotherapy or combination pharmacotherapy? *Curr. Pain Headache Rep.* 2008, 12, 399–405.
- 277 MEHTA S, PEYNENBURG VA, HADJISTAVROPOULOS HD: Internet-delivered cognitive behaviour therapy for chronic health conditions: a systematic review and meta-analysis. *J Behav Med* 2018 Nov 1.
- 278 Mi WF, Tabarak S, Wang L, Zhang SZ, Lin X, Du LT, Liu Z, Bao YP, Gao XJ, Zhang WH, Wang XQ, Fan TT, Li LZ, Hao XN, Fu Y, Shi Y, Guo LH, Sun HQ, Liu L, Si TM, Zhang HY, Lu L, Li SX. Effects of agomelatine and mirtazapine on sleep disturbances in major depressive disorder: evidence from polysomnographic and resting-state functional connectivity analyses. *Sleep.* 2020 Nov 12;43(11)
- 279 Michael J Sateia, International Classification of Sleep Disorders-Third Edition, Chest, Volume 146, Issue 5, 2014, Pages 1387-1394
- 280 MIGLIORINI F, MAFFULLI N, ESCHWEILER J, KNOBE M, TINGART M, COLAROSSO G: Pharmacological management of fibromyalgia: a Bayesian network meta-analysis. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2022; 15(2): 205-14.
- 281 Minerbi A, Brereton NJB, Anjarkouchian A, Moyen A, Gonzalez E, Fitzcharles MA, Shir Y, Chevalier S. Dietary Intake Is Unlikely to Explain Symptom Severity and Syndrome-Specific Microbiome Alterations in a Cohort of Women with Fibromyalgia. *Int J Environ Res Public Health.* 2022 Mar 10;19(6):3254
- 282 Minerbi A, Fitzcharles MA. Gut microbiome: pertinence in fibromyalgia. *Clin Exp Rheumatol.* 2020 Jan-Feb;38 Suppl 123(1):99-104. Epub 2020 Feb 12
- 283 Minerbi A, Gonzalez E, Brereton N, Fitzcharles MA, Chevalier S, Shir Y. Altered serum bile acid profile in fibromyalgia is associated with specific gut microbiome changes and symptom severity. *Pain.* 2023 Feb 1;164(2):e66-e76
- 284 Minerbi A, Gonzalez E, Brereton NJB, Anjarkouchian A, Dewar K, Fitzcharles MA, Chevalier S, Shir Y. Altered microbiome composition in individuals with fibromyalgia. *Pain.* 2019 Nov;160(11):2589-2602
- 285 Moldofsky H, Harris HW, Archambault WT, Kwong T, Lederman S. Effects of bedtime very low dose cyclobenzaprine on symptoms and sleep physiology in patients with fibromyalgia syndrome: a double-blind randomized placebo-controlled study. *J Rheumatol.* 2011 Dec;38(12):2653-63
- 286 Moldofsky H, Inhaber NH, Guinta DR, Alvarez-Horine SB, . Effects of sodium oxybate on sleep physiology and sleep/wake-related symptoms in patients with FM syndrome: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *J Rheumatol* 2010;37:2156–66
- 287 Moldofsky, H., The significance of the sleeping-waking brain for the understanding of widespread musculoskeletal pain and fatigue in fibromyalgia syndrome and allied syndromes. *Joint Bone Spine*, 2008. 75(4): p. 397-402.

Nr. Nachweis

- 288 Moore RA, Wiffen PJ, Derry S, Toelle T, Rice AS. Gabapentin for chronic neuropathic pain and fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Apr 27;2014(4)
- 289 Moore, R.A., et al., Pregabalin for acute and chronic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*, 2009(3): p. CD007076
- 290 Moretti E, Tenório A, Holanda L, Campos A, Lemos A. Efficacy of the whole-body vibration for pain, fatigue and quality of life in women with fibromyalgia: a systematic review. *Disabil Rehabil*. 2018 May;40(9):988-996
- 291 Moser G, Brain-Gut-Achse: Stress und seine Wirkung auf den Verdauungstrakt *Journal für Gastroenterologische und Hepatologische Erkrankungen* 2009; 7 (3), 12-15
- 292 MOSHFEGHINIA R, SHEKOUH D, MOSTAFAVI S et al.: The effects of transcranial direct-current stimulation (tDCS) on pain intensity of patients with fibromyalgia: a systematic review and meta-analysis. *BMC Neurol* 2023; 23(1): 395.
- 293 Moulin DE, Morley-Foster PK, Pirani Z, Rohfritsch C, Stitt L. Intravenous lidocaine in the management of chronic peripheral neuropathic pain: a randomized-controlled trial. *Can J Anaesth*. 2019 Jul;66(7):820-827.
- 294 MULTANEN J, HÄKKINEN A, HEIKKINEN P, KAUTIAINEN H, MUSTALAMPI S, YLINEN J: Pulsed electro-magnetic field therapy in the treatment of pain and other symptoms in fibromyalgia: A randomized controlled study. *Bioelectromagnetics* 2018; 39: 405-13
- 295 Nach: Arnold L.M. et.al, AAPT Diagnostic Criteria for Fibromyalgia, *J. Pain*, 20, No 6 2019 611-628
- 296 NADAL-NICOLÁS Y, RUBIO-ARIAS JÁ, MARTÍNEZ-OLCINA M, RECHE-GARCÍA C, HERNÁNDEZ-GARCÍA M, MARTÍNEZ-RODRÍGUEZ A: Effects of manual therapy on fatigue, pain, and psychological aspects in women with fibromyalgia. *Int J Environ Res Public Health* 2020; 17:4611.
- 297 Nakamura I, Nishioka K, Usui C, Osada K, Ichibayashi H, Ishida M, Turk DC, Matsumoto Y, Nishioka K: An epidemiologic internet survey of fibromyalgia and chronic pain in Japan. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 66:1093-1101, 2014
- 298 Napadow V, Kim J, Clauw DJ, Harris RE: Decreased intrinsic brain connectivity is associated with reduced clinical pain in fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 64:2398-2403, 2012
- 299 Neubauer DN. New and emerging pharmacotherapeutic approaches for insomnia. *Int Rev Psychiatry*. 2014 Apr;26(2):214-24
- 300 Ng QX, Venkatanarayanan N, Ho CY. Clinical use of *Hypericum perforatum* (St John's wort) in depression: A meta-analysis. *J Affect Disord*. 2017 Mar 1;210:211-221
- 301 Nijs, J. Nociceptive Pain Criteria or Recognition of Central Sensitization? Pain Phenotyping in the Past, Present and Future, *J. Clin Med*, 2021, 10, 3203
- 302 Nilges, P. & Essau, C. (2021). DASS. Depressions-Angst-Stress-Skalen - deutschsprachige Kurzfassung [Verfahrensdokumentation und Fragebogen mit Auswertung]. In Leibniz-Institut für Psychologie (ZPID) (Hrsg.), Open Test Archive. Trier: ZPID. <https://doi.org/10.23668/psycharchives.4579>
- 303 Nishishinya, B., et al., Amitriptyline in the treatment of fibromyalgia: a systematic review of its efficacy. *Rheumatology*, 2008. 47(12): p. 1741-6.

Nr.	Nachweis
304	NOROUZI E, HOSSEINI F, VAEZMOSAVI M, GERBER M, PÜHSE U, BRAND S: Zumba dancing and aerobic exercise can improve working memory, motor function, and depressive symptoms in female patients with fibromyalgia. <i>Eur J Sport Sci</i> 2020; 20: 981- 91.
305	Offenbaecher, M., Kohls, N., Ewert, T. et al. Pain is not the major determinant of quality of life in fibromyalgia: results from a retrospective “real world” data analysis of fibromyalgia patients. <i>Rheumatol Int</i> 41, 1995–2006 (2021).
306	Oh TH, Stueve MH, Hoskin TL, Luedtke CA, Vincent A, Moder KG, Thompson JM. Brief interdisciplinary treatment program for fibromyalgia: six to twelve months outcome. <i>Am J Phys Med Rehabil.</i> 2010 Feb;89(2):115-24
307	Ohta H., Oka H., Usui C., Ohkura M., Suzuki M., Nishioka K. A randomized, double-blind, multicenter, placebo-controlled phase III trial to evaluate the efficacy and safety of pregabalin in Japanese patients with fibromyalgia. <i>Arthritis Research & Therapy.</i> 2012;14(5)
308	Okifuji A, Donaldson GW, Barck L, Fine PG: Relationship between fibromyalgia and obesity in pain, function, mood, and sleep. <i>J Pain</i> 11:1329-1337, 2010
309	O'Mahony LF, Srivastava A, Mehta P, Ciurtin C. Is fibromyalgia associated with a unique cytokine profile? A systematic review and meta-analysis. <i>Rheumatology (Oxford).</i> 2021 Jun 18;60(6):2602-2614
310	Onieva-Zafra MD, Castro-Sánchez AM, Matarán-Peñarrocha GA, Moreno-Lorenzo C. Effect of music as nursing intervention for people diagnosed with fibromyalgia. <i>Pain Manag Nurs.</i> 2013 Jun;14(2)
311	Orriols R, Costa R, Cuberas G, Jacas C, Castell J, Sunyer J: Brain dysfunction in multiple chemical sensitivity. <i>J Neurol Sci</i> 287:72-78, 2009
312	Osorio, C.D., et al., Sleep quality in patients with fibromyalgia using the Pittsburgh Sleep Quality Index. <i>Journal of Rheumatology</i> , 2006. 33(9): p. 1863-5.
313	Ozen S, Saracgil Cosar SN, Cabioglu MT, Cetin N. A Comparison of Physical Therapy Modalities Versus Acupuncture in the Treatment of Fibromyalgia Syndrome: A Pilot Study. <i>J Altern Complement Med.</i> 2019 Mar;25(3):296-304.
314	P. Nilges, Die Depressions-AngstStress-Skalen Der DASS – ein Screeningverfahren nicht nur für Schmerzpatienten, <i>Der Schmerz</i> , 4-2015 published online
315	Pacher, P.; Batkai, S.; Kunos, G. The endocannabinoid system as an emerging target of pharmacotherapy. <i>Pharmacol. Rev.</i> 2006, 58, 389–462.
316	Painter, J.T.; Crofford, L.J. Chronic opioid use in fibromyalgia syndrome a clinical review. <i>JCR J. Clin. Rheumatol.</i> 2013, 19, 72–77
317	PARK M, ZHANG Y, PRICE LL, BANNURU RR, WANG C: Mindfulness is associated with sleep quality among patients with fibromyalgia. <i>Int J Rheum Dis</i> 2020; 23: 294-301.
318	Park, D.C., et al., Cognitive function in fibromyalgia patients. <i>Arthritis & Rheumatism</i> , 2001. 44(9): p. 2125-33.
319	Patten DK, Schultz BG, Berlau DJ. The Safety and Efficacy of Low-Dose Naltrexone in the Management of Chronic Pain and Inflammation in Multiple Sclerosis, Fibromyalgia, Crohn's Disease, and Other Chronic Pain Disorders. <i>Pharmacotherapy.</i> 2018 Mar;38(3):382-389

Nr.	Nachweis
320	PAULA TMH, CASTRO MS, MEDEIROS LF et al.: Association of low-dose naltrexone and transcranial direct current stimulation in fibromyalgia: a randomized, double-blinded, parallel clinical trial. <i>Braz J Anesthesiol</i> 2023; 73(4): 409-17.
321	Pednekar DD, Amin MR, Azgomi HF, Aschbacher K, Crofford LJ, Faghieh RT. Characterization of Cortisol Dysregulation in Fibromyalgia and Chronic Fatigue Syndromes: A State-Space Approach. <i>IEEE Trans Biomed Eng.</i> 2020 Nov;67(11):3163-3172.
322	Peixoto RD, Hawley P. Intravenous lidocaine for cancer pain without electrocardiographic monitoring: A retrospective review. <i>J Palliat Med</i> 2015;18 (4):373–7. 34. Mooney JJ, Pagel PS, Kundu A. Safety, tolerability, and short-term efficacy of intravenous lidocaine infusions for the treatment of chronic pain in adolescents and young adults: A preliminary report. <i>Pain Med</i> 2014;15(5):820–5.
323	Peng X <i>Clin J Pain.</i> Long-term evaluation of opioid treatment in fibromyalgia. 2015 Jan;31(1):7-13
324	Perrot, S., A.H. Dickenson, and R.M. Bennett, Fibromyalgia: harmonizing science with clinical practice considerations. <i>Pain Practice</i> , 2008.8(3): p. 177-89.
325	Perrot, S., et al., Is there any evidence to support the use of anti-depressants in painful rheumatological conditions? Systematic review of pharmacological and clinical studies. <i>Rheumatology</i> , 2008. 47(8): p. 1117-23.
326	Perry R, Leach V, Davies P, Penfold C, Ness A, Churchill R. An overview of systematic reviews of complementary and alternative therapies for fibromyalgia using both AMSTAR and ROBIS as quality assessment tools. <i>Syst Rev.</i> 2017 May 15;6(1):97
327	Pertwee, R.G., Cannabinoid receptors and pain. <i>Prog Neurobiol</i> , 2001. 63(5): p. 569-611.
328	Pickering, G., Estève, V., Lorient, M. A., Eschalié, A., and Dubray, C. (2008). Acetaminophen reinforces descending inhibitory pain pathways. <i>Clin. Pharmacol. Ther.</i> 84, 47–51
329	Pioro-Boisset, M., J.M. Esdaile, and M.A. Fitzcharles, Alternative medicine use in fibromyalgia syndrome. <i>Arthritis Care and Research</i> , 1996.9(1): p. 13-17.
330	Pleman B, Park M, Han X, Price LL, Bannuru RR, Harvey WF, Driban JB, Wang C. Mindfulness is associated with psychological health and moderates the impact of fibromyalgia. <i>Clin Rheumatol.</i> 2019 Jun;38(6):1737-1745
331	Plesh, O., F. Wolfe, and N. Lane, The relationship between fibromyalgia and temporomandibular disorders: Prevalence and symptom severity. <i>Journal of Rheumatology</i> , 1996. 23(11): p. 1948-1952.
332	Ploner M, Lee MC, Wiech K, Bingel U, Tracey I: Prestimulus functional connectivity determines pain perception in humans. <i>Proc Natl Acad Sci USA</i> 107:355-360, 2010
333	Przeklasa-Muszynska A, Kocot-Kepska M, Dobrogowski MW, Mika J. Intravenous lidocaine infusions in a multidirectional model of treatment of neuropathic pain patients. <i>Pharmacol Rep</i> 2016;68 (5):1069–75.
334	Pyke TL, Osmotherly PG, Baines S. Measuring Glutamate Levels in the Brains of Fibromyalgia Patients and a Potential Role for Glutamate in the Pathophysiology of Fibromyalgia Symptoms: A Systematic Review. <i>Clin J Pain.</i> 2017 Oct;33(10):944-954

Nr. Nachweis

- 335 Quera-Salva MA, Clausturat B. Mélatonine : aspects physiologiques et pharmacologiques en relation avec le sommeil, intérêt d'une forme galénique à libération prolongée (Circadin®) dans l'insomnie [Melatonin: Physiological and pharmacological aspects related to sleep: The interest of a prolonged-release formulation (Circadin®) in insomnia]. *Encephale*. 2018 Dec;44(6):548-557
- 336 Radolf JD, Strle K, Lemieux JE, Strle F. Lyme Disease in Humans. *Curr Issues Mol Biol*. 2021; 42:333-384
- 337 Rao, S.G. and D.J. Clauw, The management of fibromyalgia. *Drugs of Today*, 2004. 40(6): p. 539-54.
- 338 Raphael JH, Southall JL, Treharne GJ, Kitas GD. Efficacy and adverse effects of intravenous lignocaine therapy in fibromyalgia syndrome. *BMC Musculoskelet Disord* 2002;3(1):21:1–8.
- 339 Raven's Progressive Matrices 2. Clinical Edition. Deutsche Fassung. Frankfurt/ Main: Pearson Assessment 2019. 6. Zimmermann P, Fimm B: Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (Version Mobilität). TAP-M. Version 1.3.1. Herzogenrath: PSYTEST 2017
- 340 Refisch A, Walter M. Die Bedeutung des humanen Mikrobioms für die psychische Gesundheit [The importance of the human microbiome for mental health]. *Nervenarzt*. 2023 Nov;94(11):1001-1009
- 341 Rémi, J. Schlafbezogene Erkrankungen in Neurologie und Psychiatrie, Sleep-related disorders in neurology and psychiatry, *Dtsch Arztebl Int* 2019; 116: 681-8
- 342 Richards BL, Muscle relaxants for pain management in rheumatoid arthritis *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Jan 18;1
- 343 Rivera J Drug prescription strategies in the treatment of patients with fibromyalgia. *Rheumatol Clin*. 2012 Jul-Aug;8(4):184-8.
- 344 Rivera J, Rodríguez T, Pallarés M, Castrejón I, González T, Vallejo-Slocker L, Molina-Collada J, Montero F, Arias A, Vallejo MA, Alvaro-Gracia JM, Collado A. Prevalence of post-COVID-19 in patients with fibromyalgia: a comparative study with other inflammatory and autoimmune rheumatic diseases. *BMC Musculoskelet Disord*. 2022 May 19;23(1):471
- 345 RIVERA J, TERCERO MJ, SALAS JS, GIMENO JH, ALEJO JS: The effect of cryotherapy on fibromyalgia: a randomised clinical trial carried out in a cryosauna cabin. *Rheumatol Int* 2018; 38: 2243-50.
- 346 Rizzi M, Sarzi-Puttini P, Atzeni F, Capsoni F, Andreoli A, Pecis M, Colombo S, Carrabba M, Sergi M. Cyclic alternating pattern: a new marker of sleep alteration in patients with fibromyalgia? *J Rheumatol*. 2004 Jun;31(6):1193-9.
- 347 Robertson K, Marshman LAG, Plummer D, Downs E. Effect of Gabapentin vs Pregabalin on Pain Intensity in Adults With Chronic Sciatica: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol*. 2019 Jan 1;76(1):28-34.
- 348 Rodriguez-Andreu, J., et al., Cognitive impairment in patients with fibromyalgia syndrome as assessed by the mini-mental state examination. *BMC Musculoskeletal Disorders*, 2009. 10: p. 162
- 349 Roizenblatt S, Neto NS, Tufik S: Sleep disorders and fibromyalgia. *Curr Pain Headache Rep* 15:347-357, 2011

Nr.	Nachweis
350	Rosenson RS, Miller K, Bayliss M, Sanchez RJ, Baccara-Dinet MT, Chibedi-De-Roche D, Taylor B, Khan I, Manvelian G, White M, Jacobson TA. The Statin-Associated Muscle Symptom Clinical Index (SAMS-CI): Revision for Clinical Use, Content Validation, and Inter-rater Reliability. <i>Cardiovasc Drugs Ther.</i> 2017 Apr;31(2):179-186
351	Roskell NS1, Beard SM, Zhao Y, Le TK, A meta-analysis of pain response in the treatment of fibromyalgia <i>Pain Pract.</i> 2011 Nov-Dec;11(6):516-27
352	Ruschak I, Montesó-Curto P, Rosselló L, Aguilar Martín C, Sánchez-Montesó L, Toussaint L. Fibromyalgia Syndrome Pain in Men and Women: A Scoping Review. <i>Healthcare (Basel).</i> 2023 Jan 11
353	Russo, E.B. Clinical endocannabinoid deficiency (CECD)—Can this concept explain therapeutic benefits of cannabis in migraine, fibromyalgia, irritable bowel syndrome and other treatment-resistant conditions? <i>Neuroendocr. Lett.</i> 2004, 25.
354	SALAFFI F, DI CARLO M, FARAH S et al.: Diagnosis of Fibromyalgia: Comparison of the 2011/2016 ACR and AAPT criteria and validation of the modified Fibromyalgia Assessment Status. <i>Rheumatology</i> 2020; 59: 3042-9
355	Salaffi, F., De Angelis, R., Carotti, M., Gutierrez, M., Sarzi-Puttini, P., Atzeni, F. (2014). Fibromyalgia in patients with axial spondyloarthritis: Epidemiological profile and effect on measures of disease activity. <i>Rheumatol Int</i> 34, 1103–1110.
356	SALVAT I, ZALDIVAR P, MONTERDE S et al.: Functional status, physical activity level, and exercise regularity in patients with fibromyalgia after Multidisciplinary treatment: retrospective analysis of a randomized controlled trial. <i>Rheumatol Int</i> 2017; 37: 377-87
357	SANTOS E CAMPOS MA, PÁRRAGA-MONTILLA JA, ARAGÓN-VELA J, LATORRE-ROMÁN PA: Effects of a functional training program in patients with fibromyalgia: A 9-year prospective longitudinal cohort study. <i>Scand J Med Sci Sports</i> 2020; 30: 904-13
358	Schafranski MD, Malucelli T, Machado F, et al. Intravenous lidocaine for fibromyalgia syndrome: An open trial. <i>Clin Rheumatol</i> 2009;28(7):853–5.
359	SCHEIN B, BELTRAN G, FRANÇA BR et al.: Effects of hypnotic analgesia and transcranial direct current stimulation on pain tolerance and corticospinal excitability in individuals with fibromyalgia: a cross-over randomized clinical trial. <i>J Pain Res</i> 2023; 16: 187-203
360	Schley, M.; Legler, A.; Skopp, G.; Schmelz, M.; Konrad, C.; Rukwied, R. Delta-9-thc based monotherapy in fibromyalgia patients on experimentally induced pain, axon reflex flare, and pain relief. <i>Curr. Med. Res. Opin.</i> 2006, 22, 1269–1276
361	Schulze NB, Salemi MM, de Alencar GG, Moreira MC, de Siqueira GR. Efficacy of Manual Therapy on Pain, Impact of Disease, and Quality of Life in the Treatment of Fibromyalgia: A Systematic Review. <i>Pain Physician.</i> 2020 Sep;23(5):461-476
362	SCHWEIGER V, SECCHETTIN E, CASTELLANI C et al.: Comparison between acupuncture and nutraceutical treatment with Migratens® in patients with fibromyalgia syndrome: a prospective randomized clinical trial. <i>Nutrients</i> 2020; 12: 821.
363	Seifen AB, Ferrari AA, Seifen EE, Thompson DS, Chapman J. Pharmacokinetics of intravenous procaine infusion in humans. <i>Anesth Analg.</i> 1979 Sep-Oct;58(5):382-6.

Nr. Nachweis

- 364 Senna ER, De Barros AL, Silva EO, Costa IF, Pereira LV, Ciconelli RM, Ferraz MB: Prevalence of rheumatic diseases in Brazil: A study using the COPCORD approach. *J Rheumatol* 31:594-597, 2004
- 365 Shah TH, Moradimehr A. Bupropion for the treatment of neuropathic pain. *Am J Hosp Palliat Care*. 2010 Aug;27(5):333-6
- 366 Sheinin R, Nogueira AR, Bragazzi NL, Watad A, Tiosano S, Gonen T, Sharif K, Kameri Y, Amital H, Amital D, Cohen H. Are Chronic Pain Syndromes the Reason for Statin-associated Muscle Symptoms? *Isr Med Assoc J*. 2022 Nov;24(11):719-726
- 367 SIECZKOWSKA SM, VILARINO GT, DE SOUZA LC, ANDRADE A: Does physical exercise improve quality of life in patients with fibromyalgia? *Ir J Med Sci* 2020; 189: 341-7
- 368 Siler, A.C., et al., Systematic review of the comparative effectiveness of antiepileptic drugs for fibromyalgia. *Journal of Pain*, 2011. 12(4): p. 407-15.
- 369 Siracusa R, Paola RD, Cuzzocrea S, Impellizzeri D. Fibromyalgia: Pathogenesis, Mechanisms, Diagnosis and Treatment Options Update. *Int J Mol Sci*. 2021 Apr 9;22(8)
- 370 Skrabek, R.Q., et al., Nabilone for the treatment of pain in fibromyalgia. *Journal of Pain*, 2008. 9(2): p. 164-73.
- 371 Sleep Disorders and Sleep Deprivation: An Unmet Public Health Problem. Institute of Medicine (US) Committee on Sleep Medicine and Research; Colten HR, Altevogt BM, editors. Washington (DC): National Academies Press (US); 2006.
- 372 Slim M, Calandre EP, Rico-Villademoros F. An insight into the gastrointestinal component of fibromyalgia: clinical manifestations and potential underlying mechanisms. *Rheumatol Int*. 2015 Mar;35(3):433-44
- 373 Smith SB, Maixner DW, Fillingim RB, Slade G, Gracely RH, Ambrose K, Zaykin DV, Hyde C, John S, Tan K, Maixner W, Diatchenko L: Large candidate gene association study reveals genetic risk factors and therapeutic targets for fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 64:584-593, 2012
- 374 Smith, S.C.; Wagner, M.S. Clinical endocannabinoid deficiency (CECD) revisited: Can this concept explain the therapeutic benefits of cannabis in migraine, fibromyalgia, irritable bowel syndrome and other treatment-resistant conditions? *Neuroendocr. Lett.* 2014, 35, 198–201
- 375 Soni, P., et al., The hepatic safety and tolerability of the cyclooxygenase-2 selective NSAID celecoxib: pooled analysis of 41 randomized controlled trials. *Current Medical Research & Opinion*, 2009. 25(8): p. 1841-51.
- 376 Soriano-Maldonado A, Artero EG, Segura-Jimenez V, Aparicio VA, Estevez-Lopez F, Alvarez-Gallardo IC, Munguia-Izquierdo D, Casimiro-Andujar AJ, Delgado-Fernandez M, Ortega FB: al-Andalus Project Research Group. Association of physical fitness and fatness with cognitive function in women with fibromyalgia. *J Sports Sci* 34:1731-1739, 2016
- 377 Staud R, Nagel S, Robinson ME, Price DD. Enhanced central pain processing of fibromyalgia patients is maintained by muscle afferent input: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Pain*. 2009 Sep;145(1-2):96-104.

Nr. Nachweis

378	Staud R, Robinson ME, Weyl EE, Price DD. Pain variability in fibromyalgia is related to activity and rest: role of peripheral tissue impulse input. <i>J Pain</i> . 2010 Dec;11(12):1376-83.
379	Staud R, Weyl EE, Bartley E, Price DD, Robinson ME. Analgesic and anti-hyperalgesic effects of muscle injections with lidocaine or saline in patients with fibromyalgia syndrome. <i>Eur J Pain</i> . 2014 Jul;18(6):803-12
380	Staud R. Is it all central sensitization? Role of peripheral tissue nociception in chronic musculoskeletal pain. <i>Curr Rheumatol Rep</i> . 2010 Dec;12(6):448-54.
381	Stehlik R, Ulfberg J, Hedner J, Grote L: High prevalence of restless legs syndrome among women with multisite pain: A population-based study in Dalarna, Sweden. <i>Eur J Pain</i> 18:1402-1409, 2014
382	Ste-Marie, P.A.; Fitzcharles, M.A.; Gamsa, A.; Ware, M.A.; Shir, Y. Association of herbal cannabis use with negative psychosocial parameters in patients with fibromyalgia. <i>Arthritis Care Res</i> . 2012, 64, 1202–1208
383	Suélem Barros de Lorena, Eduardo Augusto dos Santos Pimentel, Vanessa Medeiros Fernandes: Evaluation of pain and quality of life of fibromyalgia patients, <i>Rev Dor. São Paulo</i> , 2016 jan-mar;17(1):8-11
384	Sultan, A., et al., Duloxetine for painful diabetic neuropathy and fibromyalgia pain: systematic review of randomised trials. <i>BMC Neurol</i> , 2008.8(29): p. 29.
385	Suman, A.L., et al., One-year efficacy of a 3-week intensive multidisciplinary non-pharmacological treatment program for fibromyalgia patients. <i>Clinical & Experimental Rheumatology</i> , 2009. 27(1): p. 7-14.
386	Sumpton JE, Moulin DE, Fibromyalgia, <i>Handb Clin Neurol</i> . 2014; 119:513-27
387	Talotta R, Bazzichi L, Di Franco M, Casale R, Batticciotto A, Gerardi MC, Sarzi-Puttini P. One year in review 2017: fibromyalgia. <i>Clin Exp Rheumatol</i> . 2017 May-Jun;35 Suppl 105(3):6-12
388	Tannenbaum, H., et al., An evidence-based approach to prescribing nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Third Canadian Consensus Conference. <i>Journal of Rheumatology</i> , 2006. 33(1): p. 140-57.
389	Tavares LF, Germano Maciel D, Pereira Barros da Silva TY, Brito Vieira WH. Comparison of functional and isokinetic performance between healthy women and women with fibromyalgia. <i>J Bodyw Mov Ther</i> . 2020 Jan;24(1):248-252
390	Taylor CP, Harris EW. Analgesia with Gabapentin and Pregabalin May Involve N-Methyl-D-Aspartate Receptors, Neurexins, and Thrombospondins. <i>J Pharmacol Exp Ther</i> . 2020 Jul;374(1):161-174
391	Terhorst L Complementary and alternative medicine in the treatment of pain in fibromyalgia: a systematic review of randomized controlled trials <i>J Manipulative Physiol Ther</i> . 2011 Sep;34(7):483-96
392	Terry R, Perry R, Ernst E. An overview of systematic reviews of complementary and alternative medicine for fibromyalgia. <i>Clin Rheumatol</i> . 2012 Jan;31(1):55-66

Nr.	Nachweis
393	Tesio V, Torta DM, Colonna F, Leombruni P, Ghiggia A, Fusaro E, Geminiani GC, Torta R, Castelli L: Are fibromyalgia Arnold et al The Journal of Pain 627 patients cognitively impaired? Objective and subjective neuropsychological evidence. Arthritis Care Res (Hoboken) 67:143-150, 2015
394	The Italian Society for Rheumatology clinical practice guidelines for the diagnosis and management of fibromyalgia Best practices based on current scientific evidence. Ariani A, Bazzichi L, Sarzi-Puttini P, Salaffi F, Manara M, Prevete I, Bortoluzzi A, Carrara G, Scirè CA, Ughi N, Parisi S.Reumatismo. 2021 Aug 3;73(2):89-105. doi: 10.4081/reumatismo.2021.1362.
395	THORPE J, SHUM B, MOORE RA, WIFFEN PJ, GILRON I: Combination pharmacotherapy for the treatment of fibromyalgia in adults. Cochrane Database Syst Rev 2018; 2: CD010585
396	Thorpe, J.; Shum, B.; Moore, R.A.; Wiffen, P.J.; Gilron, I. Combination pharmacotherapy for the treatment of fibromyalgia in adults. Cochrane Database Syst. Rev. 2018,.
397	Tofferi JK, Jackson JL, O'Malley PG, . Treatment of fibromyalgia with cyclobenzaprine: A meta-analysis. Arthritis Rheum 2004;51:9–13
398	Tofferi, J.K., J.L. Jackson, and P.G. O'Malley, Treatment of fibromyalgia with cyclobenzaprine: A meta-analysis. Arthritis & Rheumatism, 2004.51(1): p. 9-13.
399	Torres E, Pedersen IN, Pérez-Fernández JI. Randomized Trial of a Group Music and Image-ry Method (GrpMI) for Women with Fibromyalgia. J Music Ther. 2018 Jun 7;55(2):186-220
400	Toth C Substitution of gabapentin therapy with pregabalin therapy in neuropathic pain due to peripheral neuropathy. Pain Medicine 2010; 11:456-465
401	Tracey I: Neuroimaging of pain mechanisms. Curr Opin Support Palliat Care 1:109-116, 2007
402	Trelle, S., et al., Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis. BMJ, 2011. 342: p. c7086.
403	Trouvin AP, Perrot S, Lloret-Linares C. Efficacy of Venlafaxine in Neuropathic Pain: A Narrative Review of Optimized Treatment. Clin Ther. 2017 Jun;39(6):1104-1122
404	Tzadok R, Ablin JN. Current and Emerging Pharmacotherapy for Fibromyalgia. Pain Res Manag. 2020 Feb 11; 2020:6541798
405	Tzadok R, Ablin JN. Current and Emerging Pharmacotherapy for Fibromyalgia. Pain Res Manag. 2020 Feb 11;2020:6541798
406	Überall, M.A. Das Fibromyalgie-Projekt des Praxisregisters Schmerz, Schmerzmedizin 2022; 38 (2), S 37-40
407	Üçeyler N, Sommer C, Walitt B, Häuser W. Anticonvulsants for fibromyalgia, Cochrane Database Syst Rev. 2013 Oct 16
408	Üçeyler N., Häuser W., Sommer C. Systematic review with meta-analysis: cytokines in fibromyalgia syndrome. BMC Musculoskeletal Disorders. 2011;12(1): p. 245

Nr. Nachweis

- 409 Uceyler, N., W. Hauser, and C. Sommer, A systematic review on the effectiveness of treatment with antidepressants in fibromyalgia syndrome. *Arthritis Care and Research*, 2008. 59 (9): p. 1279-1298
- 410 Ughreja RA, Venkatesan P, Balebail Gopalakrishna D, Singh YP. Effectiveness of myofascial release on pain, sleep, and quality of life in patients with fibromyalgia syndrome: A systematic review. *Complement Ther Clin Pract*. 2021 Nov; 45:101477
- 411 Ursini F, Ciaffi J, Mancarella L, Lisi L, Brusi V, Cavallari C, D'Onghia M, Mari A, Borlandelli E, Faranda Cordella J, La Regina M, Viola P, Ruscitti P, Miceli M, De Giorgio R, Baldini N, Borghi C, Gasbarrini A, Iagnocco A, Giacomelli R, Faldini C, Landini MP, Meliconi R. Fibromyalgia: a new facet of the post-COVID-19 syndrome spectrum? Results from a web-based survey. *RMD Open*. 2021 Aug;7(3)
- 412 VALLADALES-RESTREPO LF, OYUELAGUTIÉRREZ MC, ALZATE-GARCÍA M et al.: Treatment patterns in fibromyalgia including the use of opioids. *Musculoskeletal Care* 2023; 21(1): 66-77
- 413 van der Wal SE, van den Heuvel SA, Radema SA, et al. The in vitro mechanisms and in vivo efficacy of intravenous lidocaine on the neuroinflammatory response in acute and chronic pain. *Eur J Pain* 2016;20 (5):655–74.
- 414 VAS J, SANTOS-REY K, NAVARRO-PABLO R et al.: Acupuncture for fibromyalgia in primary care: a randomised controlled trial. *Acupunct Med* 2016; 34: 257-66.
- 415 Vincent A et.al, *Pain Med*. Fibromyalgia Flares: A Qualitative Analysis. 2015 Jan 13.
- 416 Vincent A, Lahr BD, Wolfe F, Clauw DJ, Whipple MO, Oh TH, Barton DL, St Sauver J: Prevalence of fibromyalgia: A population-based study in Olmsted County, Minnesota, utilizing the Rochester Epidemiology Project. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 65:786-792, 2013
- 417 VITENET M, TUBEZ F, MARREIRO A et al.: Effect of whole body cryotherapy interventions on health-related quality of life in fibromyalgia patients: A randomized controlled trial. *Complement Ther Med* 2018; 36: 6-8
- 418 Vuckovic, S.; Srebro, D.; Vujovic, K.S.; Vučić, C.; Prostran, M. Cannabinoids and Pain: New Insights from Old Molecules. *Front. Pharmacol*. 2018, 9, 1259
- 419 W, Häuser W, Arnold B, et al; Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Das Fibromyalgiesyndrom. Definition, Klassifikation, klinische Diagnose und Prognose. *Schmerz*. 2012; 26: 247-258. [In German].28.
- 420 Walitt B, Urrútia G, Nishishinya MB, Cantrell SE, Häuser W. Selective serotonin reuptake inhibitors for fibromyalgia syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Jun 5;2015(6)
- 421 Walitt, B., et al., The longitudinal outcome of fibromyalgia: a study of 1555 patients. *Journal of Rheumatology*, 2011. 38(10): p. 2238-46
- 422 Walitt, B.; Klose, P.; Fitzcharles, M.A.; Phillips, T.; Hauser, W. Cannabinoids for fibromyalgia. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2016.
- 423 Wallace MS, Ridgeway BM, Leung AY, Gerayli A, Yaksh TL. Concentration-effect relationship of intravenous lidocaine on the allodynia of complex regional pain syndrome types I and II. *Anesthesiology* 2000;92 (1):75–83.

Nr.	Nachweis
424	WANG M, YI G, GAO H, WU B, ZHOU Y: Music-based interventions to improve fibromyalgia syndrome: A meta-analysis. <i>Explore</i> 2020; 16: 357-62.
425	Wang Z, Jiang D, Zhang M, Teng Y, Huang Y. Causal association between gut microbiota and fibromyalgia: a Mendelian randomization study. <i>Front Microbiol.</i> 2024 Jan 8;14:1305361
426	Ware, M.A., et al., The effects of nabilone on sleep in fibromyalgia: results of a randomized controlled trial. <i>Anesth Analg.</i> 2010. 110(2): p. 604-10
427	Watson C. The gut microbiome and chronic pain. <i>Nature.</i> 2024 Sep;633(8031):S34-S36
428	Wedekind, D. Bandelow, B. Die α 2 δ -Untereinheit der spannungsabhängigen Kalziumkanäle, in <i>Der Nervenarzt</i> July 2005, 76(7):888-892
429	White KP, Speechley M, Harth M, Ostbye T: The London Fibromyalgia Epidemiology Study: The prevalence of fibromyalgia syndrome in London, Ontario. <i>J Rheumatol</i> 26:1570-1576, 1999
430	White, W.B., et al., Risk of cardiovascular events in patients receiving celecoxib: a meta-analysis of randomized clinical trials. <i>Am J Cardiol.</i> 2007. 99(1): p. 91-8.
431	WILDERMAN I, PUGACHEVA O, PERELMAN VS, WANSBROUGH MCT, VOZNYAK Y, ZOLNIERCZYK L: Repeated intravenous lidocaine infusions for patients with fibromyalgia: higher doses of lidocaine have a stronger and longer-lasting effect on pain reduction. <i>Pain Med</i> 2020; 21: 1230-9.
432	Witenko C, et al, Considerations for the appropriate use of skeletal muscle relaxants for the management of acute low back pain P T. 2014 Jun;39(6):427-35
433	Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Katz RS, Mease P, Russell AS, Russell IJ, Winfield JB, Yunus MB: The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. <i>Arthritis Care Res (Hoboken)</i> 62:600-610, 2010
434	Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Hauser W, Katz RL, Mease PJ, Russell AS, Russell IJ, Walitt B: 2016 Revisions to the 2010/2011 fibromyalgia diagnostic criteria. <i>Semin Arthritis Rheum</i> 46:319-329, 2016
435	Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Hauser W, Katz RS, Mease P, Russell AS, Russell IJ, Winfield JB: Fibromyalgia criteria and severity scales for clinical and epidemiological studies: A modification of the ACR Preliminary Diagnostic Criteria for Fibromyalgia. <i>J Rheumatol</i> 38:1113-1122, 2011
436	Wolfe F, Ross K, Anderson J, Russell IJ, Hebert L: The prevalence and characteristics of fibromyalgia in the general population. <i>Arthritis Rheum</i> 38:19-28, 1995
437	Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, Bennett RM, Bombardier C, Goldenberg DL, Tugwell P, Campbell SM, Abeles M, Clark P: The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the Classification of Fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. <i>Arthritis Rheum</i> 33:160-172, 1990
438	Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, et al. The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the Classification of Fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. <i>Arthritis Rheum.</i> 1990;33:160–172

Nr. Nachweis

- 439 Wolfe, F., et al., Health status and disease severity in fibromyalgia: results of a six-center longitudinal study. *Arthritis & Rheumatism*, 1997. 40(9): p. 1571-9.
- 440 Wolfe, F., et al. The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the Classification of Fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee, *Arthr. Rheum.* 33:160-172, 1990
- 441 Wood PB. Role of central dopamine in pain and analgesia. *Expert Rev Neurother.* 2008 May;8(5):781-97.
- 442 Wu Y.-L., Chang L.-Y., Lee H.-C., Fang S.-C., Tsai P.-S. Sleep Disturbances in Fibromyalgia: A Meta-Analysis of Case-Control Studies. *J. Psychosom. Res.* 2017;96:89–97
- 443 Wymer J. P., Simpson J., Sen D., Bongardt S. Efficacy and safety of lacosamide in diabetic neuropathic pain: an 18-week double-blind placebo-controlled trial of fixed-dose regimens. *Clinical Journal of Pain.* 2009;25(5):376–385
- 444 Xiang T, Cai Y, Hong Z, Pan J. Efficacy and safety of Zolpidem in the treatment of insomnia disorder for one month: a meta-analysis of a randomized controlled trial. *Sleep Med.* 2021 Nov; 87:250-256
- 445 Xie Z, Chen F, Li WA, Geng X, Li C, Meng X, Feng Y, Liu W, Yu F. A review of sleep disorders and melatonin. *Neurol Res.* 2017 Jun;39(6):559-565.
- 446 YANG J, SHIN KM, DO A et al.: The safety and efficacy of low-dose naltrexone in patients with fibromyalgia: a systematic review. *J Pain Res* 2023; 16: 1017-23 Fitzcharles, M.-A.; Faregh, N.; Ste-Marie, P.A.; Shir, Y. Opioid use in fibromyalgia is associated with negative health related measures in a prospective cohort study. *Pain Res. Treat.* 2013, 2013, 7
- 447 Yang TY, Chen CS, Lin CL, Lin WM, Kuo CN, Kao CH. Risk for Irritable Bowel Syndrome in Fibromyalgia Patients: A National Database Study. *Medicine (Baltimore).* 2017 Apr;96(14)
- 448 Yepez D, Grandes XA, Talanki Manjunatha R, Habib S, Sangaraju SL. Fibromyalgia and Depression: A Literature Review of Their Shared Aspects. *Cureus.* 2022 May 11;14(5)
- 449 Younger J, Mackey S. Fibromyalgia symptoms are reduced by low-dose naltrexone: a pilot study. *Pain Med.* 2009 May-Jun;10(4):663-72
- 450 Younger J, Noor N, McCue R, Mackey S. Low-dose naltrexone for the treatment of fibromyalgia: findings of a small, randomized, double-blind, placebo-controlled, counterbalanced, crossover trial assessing daily pain levels. *Arthritis Rheum.* 2013 Feb;65(2):529-38
- 451 Younger, J.W., A.J. Zautra, and E.T. Cummins, Effects of naltrexone on pain sensitivity and mood in fibromyalgia: no evidence for endogenous opioid pathophysiology. *PLoS ONE [Electronic Resource]*, 2009. 4(4): p. e5180,
- 452 Yunus M. B. Central sensitivity syndromes: a new paradigm and group nosology for fibromyalgia and overlapping conditions, and the related issue of disease versus illness. *Seminars in Arthritis and Rheumatism.* 2008;37(6):339–352
- 453 ZHANG JH, LIANG J, YANG ZW: Non-invasive brain stimulation for fibromyalgia: current trends and future perspectives. *Front Neurosci* 2023; 17: 1288765.
- 454 ZHU PA, XIE JY, LIU H et al.: Efficacy of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation at 10 Hz in fibromyalgia: a systematic review and meta-analysis. *Arch Phys Med Rehabil* 2023; 104(1): 151-9.

Nr. Nachweis

- 455 Zhu Y, Loggia ML, Edwards RR, Flowers KM, Muñoz-Vergara DW, Partridge AH, Schreiber KL. Increased Clinical Pain Locations and Pain Sensitivity in Women After Breast Cancer Surgery: Influence of Aromatase Inhibitor Therapy. Clin J Pain. 2022 Dec 1;38(12):721-729.< Burstein HJ. Aromatase inhibitor-associated arthralgia syndrome. Breast. 2007 Jun;16(3):223-34
-
- 456 Zis P, Daskalaki A, Bountouni I, Sykioti P, Varrassi G, Paladini A. Depression and chronic pain in the elderly: links and management challenges. Clin Interv Aging. 2017 Apr 21;12:709-720.
-

Wichtige Adressen



Deutsche Gesellschaft für Schmerzmedizin e.V.
Lennéstr. 9
10785 Berlin

Telefon: 030 / 85 62 188-0
Telefax: 030 / 221 85 342
E-Mail: info@dgschmerzmedizin.de
Web: <https://dgschmerzmedizin.de>



Deutsche Schmerzliga e.V.
Parkstr. 13
65549 Limburg an der Lahn

Telefon: 069 / 26 94 64 00
E-Mail: info@schmerzliga.de
Web: <https://schmerzliga.de>