

Aus dem  
Friedrich-Baur-Institut der Medizinischen Fakultät  
an der Neurologischen Klinik und Poliklinik  
der Ludwig-Maximilians-Universität München  
Leitender Arzt: Prof. Dr. D. Pongratz

**Histologische und immunhistologische Untersuchungen  
zum Krankheitsbild der Fibromyalgie**

**Dissertation**

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin an der  
Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von  
**Claudia Langner**  
aus Mering

2006

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der  
Universität München.

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Dieter Pongratz  
Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. H. Kellner  
Mitbetreuung durch den  
promovierten Mitarbeiter: Dr. med. Petra Fischer  
Dekan: Prof. Dr. med. Dietrich Reinhardt  
Tag der mündlichen Prüfung: 19.10.2006

# Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung .....	5
2. Die Fibromyalgie.....	5
2.1. Allgemeines.....	5
2.2. Klinik.....	6
2.3. Diagnostik der Fibromyalgie.....	9
2.3.1. Labordiagnostik.....	9
2.3.2. Technische Untersuchungen .....	10
2.4. Morphologische Veränderungen bei Fibromyalgie.....	10
2.5. Pathophysiologische Erklärungsversuche .....	12
2.6. Differentialdiagnosen .....	16
2.7. Therapie der Fibromyalgie .....	19
2.8. Verlauf der Fibromyalgie .....	22
3. Material und Methoden .....	22
3.1. Patienten .....	22
3.2. Biopsien.....	23
3.3. Objektträger.....	23
3.4. Kryostatschnitte.....	23
3.5. Reagenzien .....	24
3.6. Antikörper .....	24
3.6.1. Monoklonale Primär-Antikörper, Maus-anti-human .....	24
3.6.2. Polyklonaler Sekundär-Antikörper, Kaninchen-anti-Maus.....	27
3.6.3. Monoklonaler Maus-APAAP-Komplex-Antikörper.....	27
3.7. APAAP-Färbemethode.....	27
3.7.1. Prinzip der APAAP-Technik.....	27
3.7.2. Probenvorbereitung .....	28
3.7.3 Färbung.....	28
3.8. Analyse der Färbungen.....	29
3.8.1. Hämatoxyllin-Eosin-Färbung.....	29
3.8.2. Messung der Faserdurchmesser .....	29
3.8.3. Messung der Färbung der alkalischen Phosphatase .....	30
3.8.4. Messung der Kollagenfärbung .....	30
3.8.5. Computer-Auswertung .....	30
3.8.6. Zellzählung.....	31
3.8.7. Statistik.....	31
4. Ergebnisse .....	31
4.1. HE-Färbung .....	31
4.2. Myofibrilläre ATPase-Reaktion .....	32
4.2.1. Faseranzahl.....	32
4.2.2. Faserdurchmesser .....	32
4.3. Kollagenfärbung.....	33
4.4 Alkalische Phosphatase .....	33
4.5. Macrophagen .....	33
4.6. T4-Lymphozyten .....	34
4.7. T8-Lymphozyten .....	34
4.8. B-Zellen.....	34
4.9. Vimentin.....	35
4.10. HLA-DR.....	35
4.11. Interleukin-2 .....	35

4. Histologische Ergebnisse .....	36
4.1. HE-Färbung .....	36
4.2. NADH-Reduktase-Färbung .....	36
4.3. APAAP-Färbungen .....	37
4.3.1. T4- und T8-Zellen .....	37
4.3.2. HLA-DR .....	37
4.3.3. B-Zellen .....	38
4.3.4. Macrophagen .....	38
4.3.5. Interleukin-2 .....	38
4.3.6. Vimentin .....	39
4.4. ATPase-Reaktion .....	39
4.4.1. Faseranzahl .....	39
4.4.2. Faserquerschnitte .....	40
4.5. Kollagen und alkalische Phosphatase .....	41
5. Diskussion .....	41
5.1. Morphologie der Fibromyalgie .....	41
5.2. Nachweis entzündlicher Parameter .....	42
6. Zusammenfassung .....	43
7. Anhang .....	44
8. Literatur .....	46

## **1. Einleitung**

Die Fibromyalgie ist ein komplexes Krankheitsbild, das immer häufiger diagnostiziert wird. Trotz zunehmendem Wissens über diese Erkrankung ist über das myopathologische Bild der Fibromyalgie nur relativ wenig bekannt.

Zielsetzung dieser Arbeit war es, herauszufinden, ob an Muskelbiopsien von Patienten mit Fibromyalgie eindeutige histologische bzw. immunhistologische Veränderungen gefunden werden können, die die Durchführung einer Muskelbiopsie zur Diagnostik einer Fibromyalgie rechtfertigen.

## **2. Die Fibromyalgie**

### **2.1. Allgemeines**

Der Begriff der generalisierten Tendomyopathie (170) bringt die bevorzugte Lokalisation der Erkrankung zum Ausdruck, der im anglo-amerikanischen Schriftgebrauch benutzte Begriff der „Fibromyalgie“ (164,165) ist dem deutschen Ausdruck gleichbedeutend. Der früher verwendete Begriff der „Fibrositis“ (92) ist heute obsolet, da ein entzündlicher Prozess in den betroffenen Teilen des Bewegungsapparates nicht nachweisbar ist.

Das Krankheitsbild der Fibromyalgie gewinnt zunehmend an Bedeutung, nachdem ihre Häufigkeit, die sozialmedizinische und -ökonomische Bedeutung bekannt geworden ist. Nach neuesten Untersuchungen ist die Fibromyalgie in den USA die dritthäufigste Ursache für eine Vorstellung bei einem Rheumatologen (263).

Aufgrund verschiedener Untersuchungen (163,165,166,168,272) kann mit einer Prävalenz der Erkrankung von 2-6 % der Bevölkerung gerechnet werden (24,31,133,170,201). Es sind 8-9x mehr Frauen als Männer betroffen (13), hauptsächlich Personen im mittleren Lebensalter, bei bis zu 25 % der Betroffenen beginnen die Symptome bereits im Kindes- und Jugendalter (43,205,291).

## 2.2. Klinik

Anamnestiche Faktoren und körperliche Untersuchungsbefunde sind die Grundlagen der Klassifikationskriterien des American College of Rheumatology (ACR) von 1990 (109, 201, 275, 283, 293).

### Klassifikationskriterien der Fibromyalgie des American College of Rheumatology

#### 1. Anamnese generalisierter Schmerzen

Definition: Schmerzen mit der Lokalisation in der linken und rechten Körperhälfte, im Ober- und Unterkörper und im Bereich des Achsenskelettes (Halswirbelsäule, Brustwirbelsäule oder tief sitzende Kreuzschmerzen) werden als generalisiert bezeichnet. Bei dieser Definition wird der Schulter- und Beckengürtelschmerz als Schmerz der jeweiligen Körperhälfte betrachtet.

#### 2. Schmerzen an 11 von 18 definierten „Tender Points“ auf Fingerdruck

Definition: Bei digitaler Palpation muss ein Schmerz in mindestens 11 von 18 der folgenden Tender Points (9 auf jeder Körperhälfte) als solcher palpierbar sein.

- Ansätze der subokzipitalen Muskeln
- Querfortsätze der Halswirbelsäule C5-C7
- M. trapezius (Mittelpunkt der oberen Begrenzung)
- M. supraspinatus
- Knochen-Knorpelgrenze der 2. Rippe
- Epiconylus radialis (2 cm distal)
- Regia glutea lateralis (oberer äußerer Quadrant)
- Trochanter major
- Fettpolster des Kniegelenks medial, proximal der Gelenklinie

Bewertung: Für die Klassifikation einer Fibromyalgie müssen beide Kriterien erfüllt sein. Die generalisierten Schmerzen müssen für die Dauer von mindestens 3 Monaten bestanden haben. Der Nachweis einer weiteren klinischen Erkrankung darf die Diagnose einer Fibromyalgie nicht ausschließen.

Die nachfolgende Graphik zeigt einen Überblick über die weiteren möglichen Tender points bei Patienten mit Fibromyalgie, die aber nicht mehr in die Kriterien des ACR aufgenommen wurden (191).

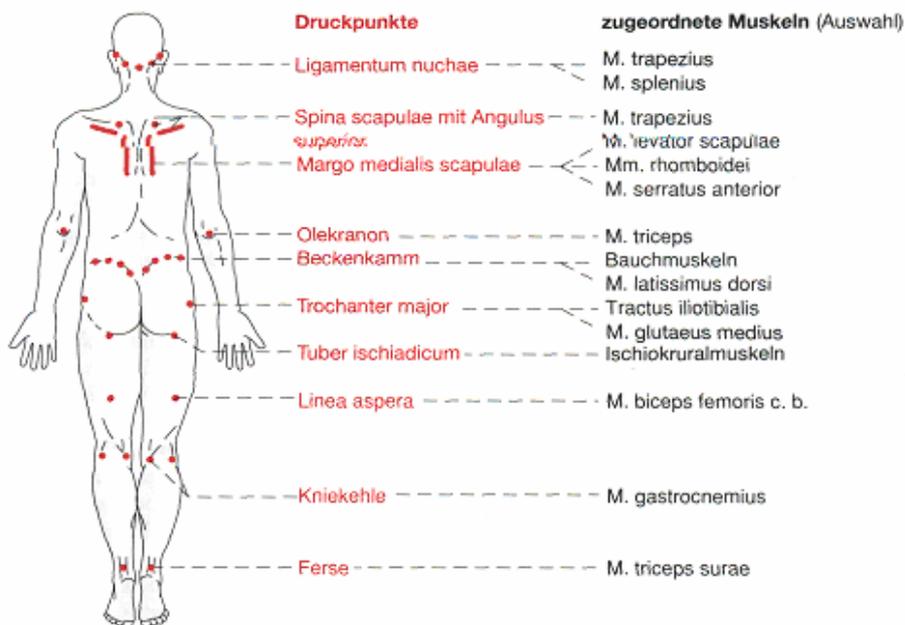
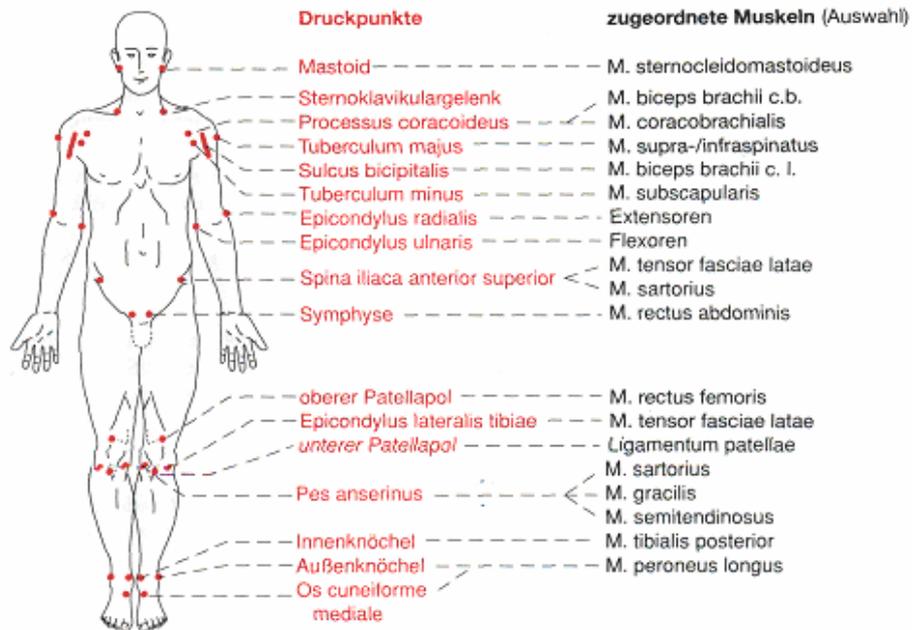


Abbildung 1

Die ACR-Kriterien sind sehr restriktiv, so ist z.B. das „jump sign“, ein schmerzhaftes Zusammenzucken des Patienten bei Druck auf einen Tender Point“ nicht obligat für die Diagnose einer Fibromyalgie gehört. Des Weiteren sind die Instruktionen zur Druckausübung und zur Bewertung der Schmerzreaktion nicht standardisiert.

Das Fibromyalgie-Syndrom ist häufig mit vegetativen und psychischen Symptomen assoziiert (44,124,140,149,189,221,238,257,263,277,278). Daher werden zusätzlich zu den Klassifikationskriterien der ACR noch weitere diagnostische Kriterien angewendet, wobei im deutschsprachigen Raum vor allem die Kriterien von Müller und Lautenschläger (131,163,164) verwendet werden.

#### Diagnostische Kriterien der Fibromyalgie nach Müller und Lautenschläger

1. Spontane Schmerzen in der Muskulatur, im Verlauf von Sehnen und Sehnenansätzen mit typischer stammnaher Lokalisation, die über mindestens 3 Monate in 3 verschiedenen Regionen vorhanden sind
2. Druckschmerzhaftigkeit an mindestens der Hälfte der typischen Schmerzpunkte (Druckdolorimetrie oder digitale Palpation mit 4 kp/cm<sup>2</sup>, sichtbare Schmerzreaktion)
3. begleitende vegetative und funktionelle Symptome inklusive Schlafstörungen

Bewertung: Für die Diagnose der Fibromyalgie sollen mindestens je 3 der folgenden vegetativen und funktionellen Störungen nachweisbar sein:

- a) vegetative Symptome
  - kalte Akren
  - trockener Mund
  - Hyperhidrosis (Hände)
  - Dermographismus
  - orthostatische Beschwerden
  - respiratorische Arrhythmie
  - Tremor der Hände
- b) funktionelle Störungen
  - Schlafstörungen
  - gastrointestinale Störungen (Obstipation, Diarrhoe)
  - Globusgefühl
  - funktionelle Atembeschwerden
  - Dys- oder Parästhesien
  - funktionelle kardiale Beschwerden
  - Dysurie und/oder Dysmenorrhoe
4. psychopathologische Befunde wie Ängstlichkeit, Nervosität oder Depressivität
5. normale Befunde der gängigen Laboruntersuchungen

## 2.3. Diagnostik der Fibromyalgie

### 2.3.1. Labordiagnostik

In der Regel sind bei Patienten mit Fibromyalgie die humoralen Entzündungszeichen wie BKS und Akute-Phase-Proteine normal, auch biochemische Werte wie Elektrolyte, Harnstoff, Kreatinin, Harnsäure, Leberwerte und Blutfette liegen im Normbereich, die Sekretion von Harnsäure und Kreatinin im Urin sind unauffällig. Messungen von 25-Hydroxyvitamin D, Cobalamin, Folsäure, Östrogen, Testosteron, Myoglobin, Melatonin und der Infektionsserologie im Serum zeigen keine Auffälligkeiten (15,69,197), Enkephalin- und  $\beta$ -Endorphin-Spiegel-Bestimmungen in Liquor und Serum (186,206) ergeben keine pathologischen Befunde.

Burda (42) beschrieb 1986, dass bei Patienten mit Fibrositis 67% einen positiven Nachweis von Antigen gegen HLA-DR-4 gezeigt hätten, allerdings konnte dieses Ergebnis in einer größeren Untersuchung (212) nicht nachvollzogen werden. Ein gehäuftes Vorkommen von HLA-B-27 konnte ebenfalls nicht bestätigt werden (81,123).

Es wurden Messungen der T4- und T8-Helfer-Zellen bei Fibromyalgie-Patienten durchgeführt, wobei eine erhöhte Anzahl von T4-Zellen gefunden wurde (185,211). Die T8-Suppressor-Zellen waren in einer Untersuchung normal (185), in einer anderen Untersuchung erhöht (211), wobei sich der Wert nach einer Therapie mit Ibuprofen bzw. Alprazolam wieder normalisierte.

In einer Untersuchung wurde bei 58 % der Patienten ein erhöhter Spiegel der Immunglobuline E bestimmt (47), in anderen Untersuchungen ergaben sich bezüglich einer Veränderung der Immunglobuline oder Cytokine im Serum jeweils keine Auffälligkeiten (49,262). Die Bedeutung teilweise erhöhter Ablagerungen von Immunglobulin G in der Haut bei Patienten mit Fibromyalgie ist unklar (47,48).

Bisher konnten keine Hinweise für eine autoimmune Genese der Fibromyalgie gefunden werden, obwohl einzelne Fälle mit einer leichten, lediglich unspezifischen Erhöhung der Titer für ANA-Antikörper beschrieben wurden, die aber von anderen Autoren nicht gefunden werden konnte (46,48,282,290). Vereinzelt war ein erniedrigtes C3-Komplement festgestellt worden (61). Die Bedeutung dieser Befunde ist noch unklar.

Definitive Hinweise für metabolische Muskelfaserdefekte konnten bei Patienten mit Fibromyalgie nicht gefunden werden (68).

Ein Serotonin-Mangel wurde von Russell (207,209,213,214), Nicolodi (175,176) und Stratz (251) als Ursache der Fibromyalgie beschrieben. Allerdings fand Sprott Normalwerte für Serotonin und verschiedene andere Neuropeptide (245).

Die Spiegel für Plasma-Tryptophan sind bei Fibromyalgie-Patienten zum Teil erniedrigt gefunden worden (280), einzelne Patienten wiesen erhöhte Norepinephrinwerte im Urin auf (216).

An Thrombozyten wurde bei einigen Patienten eine vermehrte Expression von Serotonin-Rezeptoren nachgewiesen (209). In wie weit diese Befunde für die Fibromyalgie relevant sind, muss erst noch geklärt werden.

Einer Messung der Substanz P, dem als Neurotransmitter eine mögliche Rolle bei der Schmerzentstehung bei der Fibromyalgie zugeschrieben wurde (88,139), konnte in einer Untersuchung von Reynolds (203) kein diagnostischer Wert beigemessen werden, obwohl Vaeroy (260) und Russell (210) einen Anstieg der Substanz P bei Patienten mit Fibromyalgie beschrieben hatten.

### **2.3.2. Technische Untersuchungen**

Bei der Fibromyalgie werden keine typischen radiologischen Veränderungen gefunden.

Aufwendige Untersuchungen mit Magnet-Spektroskopien der Muskulatur ergaben keinen eindeutigen Hinweis auf metabolische Veränderungen bei Patienten mit Fibromyalgie (58,229,252). Unauffällige Ergebnisse ergaben Muskel-Untersuchungen mittels Kernspintomographie (127,182), und die Messungen zum Blutfluss innerhalb der Muskulatur waren normal (122).

Mehrere Untersuchungen verschiedener Muskelgruppen mittels Elektromyographie ergaben keinen auffälligen Befund (64,249,295).

In der letzten Zeit wurden bei Patienten mit Fibromyalgie-Syndrom Messungen mittels funktioneller Gehirnuntersuchungen durchgeführt. Es ist jetzt möglich, z.B. über PET (Positron-Emission-Tomographie) Durchblutungsmessungen in verschiedenen Gehirnarealen bzw. den Stoffwechsel einzelner Gehirnregionen zu messen. Hier zeigte sich bei SPECT-Messungen (Single Photon Emission Computed Tomography), dass Patienten mit Fibromyalgie eine geringgradig niedrigere Durchblutung im Bereich des Thalamus und des Nucleus caudatus zeigten (117,128,136,292).

Gracely (95,97) fand bei funktionellen Gehirnuntersuchungen, dass bei Fibromyalgie-Patienten zwar insgesamt weniger Gehirnregionen einen vermehrten Blutfluss zeigten als gesunde Kontrollen, die Gehirnregionen dafür aber stärker aktiviert waren.

Insgesamt muss man zu den neuen Techniken jedoch sagen, dass sie zwar einen sehr interessanten Ansatzpunkt für weitere Untersuchungen in der Zukunft darstellen, deren Methoden jedoch noch zu unterschiedlich und die Ergebnisse noch nicht miteinander vergleichbar sind.

## **2.4. Morphologische Veränderungen bei Fibromyalgie**

Im folgenden Teil soll eine Übersicht über die bisher veröffentlichten Arbeiten zu morphologischen Veränderungen bei dem Krankheitsbild der Fibromyalgie gegeben werden.

Als einer der ersten Autoren beschrieb Stockmann (247) 1904 lichtmikroskopische Veränderungen aus fibrositischen Knoten im Sinne eines Ödems und einer Degeneration einzelner Muskelfasern.

Abel (1) beschrieb 1939 ebenfalls degenerative Veränderungen der Muskelfasern mit einem Verlust der Querstreifung und einer intrafaszikulären Fettansammlung, zusätzlich wurden vermehrt Lymphozyten gefunden.

Glogowski (87) fand bei Biopsien von Myogelosen Variationen der Muskelfaserdurchmesser und eine Anhäufung sarkolemmaler Kerne.

Brendstrup (29) beschrieb 1957 eine Häufung von Mastzellen und teilweise auch von Lymphozyten im Muskelansatz, zudem wurde eine Ansammlung saurer Mukopolysaccharide in der interfibrillären Matrix festgestellt.

Miehlke (155) stellte 1960 bei lichtmikroskopischen Untersuchungen von Muskelbiopsien aus Tender points eine etwas vermehrte feintropfige Fettbestäubung der Muskelfasern heraus, zusätzlich beschrieb er Variationen der Muskelfaserbreiten, außerdem wurden auf geringe lymphohistiozytäre Infiltrate im Perimysium hingewiesen. Diese Veränderungen waren aber insgesamt nur gering ausgeprägt.

Awad (8) beschrieb 1973 eine intrazelluläre Anhäufung saurer Mukopolysaccharide zwischen den Myofibrillen, zudem fand sich eine minimale Faseratrophie und -degeneration.

Fassbender fand 1973 an lichtmikroskopischen Untersuchungen bei Patienten mit „muskulärem Rheumatismus“ lediglich geringfügige Veränderungen wie eine minimale Atrophie einzelner Muskelfasern und eine diskrete Anhäufung sarkolemmaler Kerne (75,76).

Henriksson (106) beschrieb eine unregelmäßig verteilte Aktivität der NADH-Reduktase in Typ-I-Muskelfasern, welche deskriptiv den sog. „moth-eaten fibers“ entspricht, zudem berichtet der Autor über Faseratrophien, vereinzelt Fasernekrosen und kleinen Lymphozyteninfiltraten.

Diese Veränderungen wurden allerdings später von Bengtsson (16) stark relativiert, da sich bei weiteren Untersuchungen herausstellte, dass die „moth-eaten fibers“ einen sehr unspezifischen Befund darstellen und durchaus auch bei normalen Muskelbiopsien vorkommen können.

Yunus (284,286) fand bei lichtmikroskopischen Untersuchungen bei Biopsien aus dem Bereich der „tender points“ relativ ausgeprägte Veränderungen, wobei „moth-eaten fibers“, eine Typ-II-Faser Atrophie und einzelne hyalinisierte Fasern im Vordergrund standen. Allerdings sei selbst durch diese ausgeprägten Befunde keine definitive Diagnose der Fibromyalgie möglich.

Kalyan-Raman (119) beschrieb „moth-eaten fibers“ und eine signifikante Typ-II-Faser Atrophie.

Jacobsen (113) und Bartels (10) wiesen auf die sog. „rubber bands“ hin, die möglicherweise durch ein Netzwerk elastischer Fasern verursacht sein könnten.

Drewes (62) hingegen beschrieb 1993 lediglich degenerative Muskelveränderungen.

Elektronenmikroskopisch machte Fassbender (75,76) auf eine fokale Glykogenvermehrung und eine Kapillarschädigung aufmerksam.

Kalyan-Raman (119) beschrieb elektronenmikroskopisch ähnliche Veränderungen, beide Autoren stellten zudem eine subsarkolemmale Mitochondrienakkumulation heraus.

Russell (217) beschrieb elektronenmikroskopisch in einer Untersuchung von Biopsien unterschiedlicher rheumatischer Erkrankungen defekte Myofibrillen und Faseratrophien, wobei die Veränderungen jeweils als unspezifisch bewertet wurden.

In einer weiteren elektronenmikroskopischen Untersuchung von Yunus (285) wurden ebenfalls nur unspezifische Veränderungen aus dem Bereich der „tender points“ festgestellt, die auch bei normalen Kontrollbiopsien auftreten können.

In einer neueren Untersuchung (100) zeigte sich elektronenmikroskopisch und mittels HPLC ein verminderter Nachweis der Aminosäuren Hydroxyprolin, Prolin und Glycerin im Kollagen der Muskulatur von Fibromyalgie-Patienten. Der Spiegel der Aminosäurem Lysin, Leucin und Isoleucin war normal. Die Autoren schließen aus diesen Befunden auf eine verminderte Menge intramuskulären Kollagens und vermuten, dass dadurch eine stärkere Empfindlichkeit des Muskels für Mikroverletzungen resultiert. Die Bedeutung dieser Ergebnisse ist noch unklar, insbesondere, da die elektronenmikroskopischen Untersuchungen keine eindeutigen pathologischen Hinweise zeigen.

Bei Immunfluoreszenzuntersuchungen von Caro (48,49) an Hautpartikeln von Patienten mit Fibromyalgie wurden jeweils eine abnorme extravaskuläre Ablagerung von Plasmaproteinen gefunden, sodass eine Änderung der mikrovaskulären Permeabilität im Sinne einer Endothelläsion als mögliche Teilursache der Fibromyalgie angesehen wurde.

Bei verschiedenen anderen Untersuchungen wurden keine pathologischen Veränderungen gefunden, so bei Lange (129), Olsen (134), Schmidt (165), Simms (230,231), Slauck (234) und Slocumb (235).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass bei keiner der vorliegenden Untersuchungen signifikante morphologische Veränderungen gefunden werden konnten, die auf die eindeutige Diagnose einer Fibromyalgie schließen lassen, zudem handelt es sich fast ausschließlich um Biopsien aus dem Bereich des Sehnenansatzes der Muskeln, deren Bewertung bzw. die krankheitsspezifische Bedeutung als sehr schwierig zu interpretieren ist.

## **2.5. Pathophysiologische Erklärungsversuche**

Es gibt verschiedene ältere Modelle, die versuchen, die Schmerzentstehung bei der Fibromyalgie zu erklären.

Nach Handwerker (103) können zwei Arten von tonischen Reflexen zu Tendomyosen führen. Somatomotorische Reflexe der quergestreiften Muskulatur entsprechen reflektorischen Muskelverspannungen, die durch Gelenkirritation, Fehlhaltungen oder entzündlichen Veränderungen hervorgerufen werden. Durch Muskelanspannung kommt es dann zu Sehenschäden an der Insertionsfläche, was wiederum zu Schmerzen führt. Der vasomotorische Reflex wird dadurch erklärt, dass es über eine Erregung von Schmerzrezeptoren reflektorisch zur Vasokonstriktion mit konsekutiver Minderdurchblutung mit nachfolgendem Schmerz kommt.

In diese Richtung zielen auch Überlegungen (19,74,164,169), dass es durch exogene Faktoren wie z.B. eine Überbelastung der Muskulatur oder Wirbelsäulen-Fehlhaltungen, aber auch psychischen Faktoren, zu einer andauernden isometrischen Muskelanspannung mit nachfolgend vermehrtem Sauerstoffbedarf kommt. Durch Einschränkung der Durchblutung kommt es zur Muskelischämie mit nachfolgender Gewebsazidose und anschließenden Schmerzen. Damit schließt sich der Circulus vitiosus, da der Schmerz erneut eine Muskelverspannung hervorruft.

Nach einer Untersuchung von Krapf (126) kommt allerdings eine lokale Ischämie als Ursache der Schmerzen nicht in Frage. Der Autor vermutet vielmehr einen erhöhten Katabolismus der Muskulatur und eine Dysregulation des sympathischen Nervensystems als Auslöser der Schmerzen. Nach Frey (83) kommt es zu einem deutlichen Absinken der Glukose-Konzentration in den Muskelzellen der schmerzhaften Regionen. Goldenberg (90) dagegen bestreitet metabolische Veränderungen bei der Fibromyalgie.

Menninger (151,152) teilt Tendomyopathien in zwei Gruppen ein. Der Gruppe I entsprechen lokalisierte Schmerzen, die durch am Ort befindliche Nozizeptoren hervorgerufen werden. Tendomyopathien der Gruppe II sind funktionelle Schmerzen, die zum Schutz einer irritierten Region außerhalb des Ortes einer Nozizeptorenreizung auftreten. Das Hauptmerkmal beider Gruppen ist eine funktionsabhängige Steifigkeit.

Bennett (22) beschrieb 1989 den Skelettmuskel als Endorgan des Schmerzes, zu dem es über Müdigkeit und Inaktivität, damit zu untrainierter Muskulatur mit nachfolgenden Mikrotraumata kommt. Die auslösende Müdigkeit erklärt Bennett über das gestörte Schlafverhalten der Patienten. Ähnliche Schlafveränderungen wurden auch von anderen Autoren beschrieben (104,105,158,159).

Verschiedene Autoren (14,97,264,268) vermuteten bereits früher, dass als auslösende Ursache einer Fibromyalgie das veränderte Schmerzempfinden der jeweiligen Patienten in Frage kommt. In die gleiche Richtung gingen Beobachtungen von Tunks (258) und Mufson (162), die bei Fibromyalgie-Patienten eine erhöhte Schmerzempfindlichkeit sowohl an den Tender Points wie auch in der normalen Muskulatur gefunden hatten.

Heutzutage geht man von einem Zusammenspiel verschiedener Faktoren bei der Schmerzentstehung der Fibromyalgie aus.

#### a) generalisierte Schmerzhypersensitivität

Nachgewiesen ist bei Patienten mit Fibromyalgie eine Erniedrigung von Tryptophan und Serotonin im Serum (112,213,226) und eine Erhöhung von Substanz P im Liquor cerebrospinalis (210,215,226,259).

Tierexperimentell zeigte sich, dass es bei wiederholten synaptischen Erregungen oder der Applikation von Glutamat (einem Botenstoff im Schmerzsystem) in den Bereichen des Hinterhorns des Rückenmarks zur spontanen Aktivität von Neuronen im Gehirn kommt. Dadurch lässt sich eine Expansion der rezeptiven Felder im Cortex cerebri feststellen. Das periphere rezeptive Areal wird durch die Zunahme der Erregbarkeit der Neurone ebenfalls vergrößert. Die neuronale Übererregbarkeit wird großteils durch Aktivierung von Glutamatrezeptoren und Rezeptoren von Substanz P vermittelt, es kommt zu einem aktivitätsabhängigen Anstieg der Rezeptorgene (51,173,174,218,222).

Die tierexperimentellen Daten stehen in Zusammenhang mit Daten, die zeigen, dass Fibromyalgie-Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen vergrößerte Areale der Schmerzempfindung auf einen Standardreiz angeben (238).

Als weiterer wichtiger Mechanismus der Schmerzentstehung werden schmerz-modulierende Bahnen im Rückenmark angesehen. Es sind schmerz-hemmende Bahnen vorhanden, die die Weiterleitung eines Schmerzreizes effektiv unterdrücken können. Bei Gesunden dringt nur

jeder 1000. bis 10000. Schmerzreiz bis in das Gehirn vor. Damit ist erklärbar, warum z.B. die Konzentration auf ein anderes Thema effektiv von einem Schmerz ablenken kann. Muskelschmerzen haben eine stärkere Tendenz zur Ausstrahlung als Hautschmerzen, d.h. der Patient empfindet den Schmerz nicht nur am Ort der Muskelläsion, sondern unter Umständen in größerer Entfernung davon (154). Mögliche Ursache für die veränderte Schmerzlokalisation sind Umschaltprozesse im Rückenmark, sodass die Schmerzinformation falsch weitergeleitet wird.

Tierexperimentell lässt sich eine solche spinale Umschaltung durch eine Vergrößerung der Neuronenzahl, die durch elektrische Stimulation der Muskelnerven erregt werden, nachweisen. Möglicherweise wird durch ständig erregte Afferenzen Substanz P frei, dieses schaltet ursprünglich inaktive Synapsen frei, die dann so stark auf einen Reiz ansprechen, dass sie von Aktionspotentialen der Muskelzellen aktiviert werden, auf die sie normalerweise nicht reagieren würden. Zusätzlich besitzend die hemmenden deszendierenden Bahnen weit verzweigte Endigungen im Rückenmark. Insgesamt bedeutet das, dass die erregbare Zone im Rückenmark sich ausgebreitet hat (153), dies wäre eine mögliche Erklärung für die Schmerzgeneralisation bei Patienten mit Fibromyalgie (85,87,107).

Möglicherweise spielt die intramuskulär erhöhte Menge an Substanz P, die in einer Untersuchung beschrieben wurde, bei der Schmerzentstehung innerhalb des Muskels hier noch zusätzlich eine Rolle (242).

Haut- und Muskelreize erregen jeweils unterschiedliche Bereiche im Gehirn. Muskelschmerzen führen zu einer verstärkten Aktivität im Gyrus cinguli, dies ist mittels PET messbar. Diese vermehrte Erregung führt im Gyrus cinguli gleichzeitig zu einer erhöhten Aufmerksamkeit gegenüber Schmerzreizen, d.h. Schmerzreize werden affektiv betont. Die Schmerzempfindung führt wiederum zu einer Aktivierung schmerzhemmender Mechanismen, in diesem Fall deszendierender antinozizeptiver Bahnen, die vom Mesenzephalon über die Medulla oblongata über das gesamte Rückenmark nach caudal führen und im Hinterhorn nozizeptive Hinterhornneurone hemmen.

Eine Hemmung dieser Bahnen kann tierexperimentell so stark durchgeführt werden, dass die Neurone bereits bei schwächsten nicht schmerzhaften Reizen massive Aktivitäten entsprechend „Schmerz“ zeigen. Hautneurone lassen sich durch die hemmenden Bahnen wesentlich weniger beeinflussen als Muskelneurone (11,137). Die Übertragung auf den Menschen würde bedeuten, dass Tiefenschmerz (=Muskel) von den deszendierenden Bahnen wesentlich stärker gehemmt wird als Oberflächenschmerz (=Haut).

Als Transmitter in diesem komplexen System fungiert u.a. Enkephalin, das morphinartige Wirkungen entfaltet. Tatsächlich konnte gezeigt werden, dass morphinähnliche Substanzen Tiefenschmerzen deutlich besser lindern als Hautschmerzen (278,299).

Es wurden verschiedene funktionelle Kernspintomographien der Gehirne von Fibromyalgie-Patienten durchgeführt, um einen Hinweis auf mögliche zentrale Störungen bei chronischen Schmerzsyndromen zu erhalten (27,93,94,95,96,128,161). Dabei zeigte sich, dass bei Fibromyalgie-Patienten eine Schmerzstimulation eine gesteigerte neuronale Aktivität in Gehirnstrukturen hervorruft, die mit der Verarbeitung von Sensibilität, Bewegung, Denken und den Gefühlen zusammenhängen (50). Bei chronischen Schmerzpatienten zeigt sich eine verstärkte Antwort auf einen Standard-Druckreiz, ähnliche Reaktionen zeigen Patienten mit Reizdarm-Syndrom (95,96,125,241,243,256).

Diese Patienten empfinden den gleichen Schmerz, den Gesunde appliziert bekommen, als subjektiv sehr stark, objektivierbar zeigt sich bei Applikation eines Schmerzreizes, der geringer ist als bei Gesunden, bei Fibromyalgie-Patienten eine messbare gleich starke neuronale Aktivität im Vergleich zur Aktivität bei Gesunden.

Letztlich heißt das, dass gleicher Schmerz bei Fibromyalgie-Patienten zu erhöhter Schmerzwahrnehmung und ausgedehnteren Bereichen der Aktivität im Gehirn (86,93) führt. Diese wird wieder in die Bereiche der Schmerzwahrnehmung geleitet, damit verstärkt sich der Schmerz von selbst. Letztlich führt die gesteigerte somatosensorische Hyperreaktivität dazu, dass es zu einer zunehmenden Verselbständigung der Sensibilisierungsprozesse kommt, d.h. es kommt zur Ausbildung eines Schmerzgedächtnisses (108,219,254).

Möglicherweise kommt es also bei der Fibromyalgie zur kortikalen Verstärkung der Schmerzwahrnehmung, das heißt dass letztlich eine cerebrale Dysfunktion zur überstarken Schmerzwahrnehmung bei der Fibromyalgie führt.

Inwieweit noch genetische Faktoren, z.B. eine Variabilität des 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptor-Gens oder Veränderungen im Transport-Gen für Serotonin in der Schmerzentstehung und –verarbeitung eine Rolle spielen, ist derzeit noch ungeklärt (34,178,287,293).

#### b) neuroendokrinologische Dysregulationen

In früheren Arbeiten war diskutiert worden, ob das Krankheitsbild der Fibromyalgie eine Art neuroendokrinologische Autoimmunerkrankung darstellt, wobei es zu einer tief greifenden neuroendokrinologischen Dysregulation kommen könnte (17,20,24,41,57,60,99,203,214,213,216).

Heute geht man davon aus, dass die beiden wichtigsten Stress-verarbeitenden Hormonsysteme, das sympathische Nervensystem und die Achse Hypothalamus-Hypophyse-Nebenniere gestört sind. Die Corticotropin-releasing-hormone (CRH-)-Neurone im ZNS zeigen eine Überaktivität, damit wären verschiedene hormonelle Auffälligkeiten bei Fibromyalgie-Patienten erklärbar (18,56,60,172). Eine Hyperaktivität der Hormonachse wäre eine Erklärung für den erhöhten Spiegel für Serotonin im ZNS, wobei Serotonin eine Rolle bei der stressbedingten Sekretion von ACTH zu spielen scheint, zudem stimuliert Serotonin die Sekretion von CRH (84,172). Da ein erhöhtes CRH zu Depressionen führen kann, wäre damit die erhöhte Inzidenz von Depressionen bei Fibromyalgie-Patienten erklärt (255).

Bei Fibromyalgie-Patienten zeigt sich ein erniedrigter Kortisolspiegel, wobei sich auch bei langfristiger chronischer Überreizung eine reduzierte Kortisolproduktion mit erhöhter Prostaglandinsynthese findet. Die Folge davon wäre wieder eine zunehmende Hyperalgesie, gleichzeitig aber auch eine Abnahme für sensorische Reize, z.B. der Geschmacksschwelle (55,78,79,110,202).

#### c) psychosoziale Belastungen

Bei Fibromyalgie- Patienten liegen häufig prädisponierende Faktoren vor. Diese können schlechte familiäre Umstände in der Kindheit, Verletzungen, Unfälle, sexueller Missbrauch, körperliche Misshandlungen, Drogenkonsum oder die mangelnde Entwicklung von Selbstbewusstsein sein.

Dann treten noch sogenannte „trigger-Faktoren“ wie eine schwere Erkrankung oder langandauernde Arbeitsplatz- bzw. Partnerschaftskonflikte hinzu. Es resultieren chronische Anspannungen mit möglicher gestörter Stressverarbeitung.

Unter ungünstigen stabilisierenden Faktoren, z.B. einer Komorbidität mit einer Depression oder einer Angststörung, einem negativen Einfluss des Lebenspartners oder einem fehlendem Körpergefühl wird der Belastungszustand chronifiziert, es resultiert unwillkürlich von seitens des Patienten eine zunehmende körperliche Schonung und Schwäche (2,32,66,67,72).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass sich das Krankheitsbild der Fibromyalgie als ein multifaktorielles Geschehen darstellt. Verschiedene prädisponierende Faktoren werden vermutlich durch dauernde Überlastung bzw. Stress getriggert. Es kommt zu einer Fehlfunktion des hemmenden antinozizeptiven Systems, chronisch generalisierte Spontanschmerzen und eine Hyperalgesie in den tiefen Geweben wie Muskeln, Sehnen, Faszien und Gelenken sind die Folgen.

Zusätzlich kommt es noch zu einer neuroendokrinen Dysregulation der Stress-verarbeitenden Hormonsysteme und abschließend liegt vermutlich noch eine gestörte zentrale Schmerzverarbeitung vor. Die Kombination all dieser Faktoren führt zur vermehrten Schmerzentstehung beim Krankheitsbild der Fibromyalgie. Dazu kommt noch die Modulation der Schmerzen durch äußere Einflüsse, wie z.B. Wetterwechsel (90,142).

Damit ist der Teufelskreis geschlossen, die Bewegungsfähigkeit wird eingeschränkt, Inaktivität und begleitende depressive Störungen folgen.

In den letzten Jahren ist nun zunehmend die Diskussion aufgetreten, ob es sich bei der Fibromyalgie überhaupt um eine somatische Erkrankung im Sinne einer Erkrankung mit generalisierten Muskelschmerzen oder letztlich um eine primär somatoforme bzw. psychiatrische Erkrankung darstellt, wobei sich die Schmerzen nur als ein Symptom darstellen (193,266).

## **2.6. Differentialdiagnosen**

Um die Diagnose einer Fibromyalgie eindeutig stellen zu können, müssen verschiedene, zum Teil sehr ähnliche Erkrankungen ausgeschlossen werden. Bei diesen Erkrankungen können Symptome bzw. Symptomkomplexe aus dem Bild der Fibromyalgie imitiert werden.

Wichtig ist, dass bei einer Fibromyalgie nie Organdestruktionen auftreten, die Organfunktionen bleiben immer unbeeinträchtigt, lediglich die Beweglichkeit der Muskulatur ist schmerzbedingt eingeschränkt.

Eine der wichtigsten Differentialdiagnosen der Fibromyalgie ist das myofasziale Schmerzsyndrom. Obwohl es einige Überschneidungen in den Symptomen gibt, sind grundlegende Unterschiede vorhanden.

Die folgende Tabelle gibt einen Überblick über die beiden Krankheitsbilder (194):

<b>Vergleich der klinischen Symptome zwischen Fibromyalgie und myofaszialem Schmerzsyndrom</b>		
	<b>Fibromyalgie</b>	<b>myofasiales Schmerzsyndrom</b>
<b>Symptome</b>	<p>Muskelschmerzen vorhanden</p> <p>chronischer Schmerz</p> <p>diffuser Schmerz über mehrere Körperregionen</p> <p>schleichendes Auftreten</p> <p>regelmäßig Begleitsymptome (z.B. Schlafstörung)</p>	<p>Muskelschmerzen vorhanden</p> <p>Akuter/chronischer Schmerz</p> <p>lokaler/regionaler Schmerz</p> <p>akutes Auftreten</p> <p>gelegentlich Begleitsymptome</p>
<b>Klinischer Befund</b>	<p>schmerzhafte Muskelpalpation</p> <p>„Tender points“ ohne Beziehung zum Schmerz in definierter Anzahl</p> <p>zusätzliche „Trigger points“ häufig</p> <p>keine lokale Reaktion am „Tender point“</p> <p>keine pathologischen Strukturen tastbar</p>	<p>schmerzhafte Muskelpalpation</p> <p>„Trigger points“ (palpable Muskelverhärtung im Muskelbauch mit typischen, mit den Schmerzen in Verbindung stehenden Arealen, d.h. fortgeleiteter Schmerz („referred pain“))</p> <p>nie „Tender points“</p> <p>lokale Reaktion (sichtbares Muskelzucken über der Haut bei Palpation entspricht der „twitch response“) an den „Trigger points“</p> <p>tastbare bandförmige (entspricht einem verkürztem Muskelbündel) Verhärtung bei Muskelpalpation („taut band“)</p>

Tabelle 1: Krankheitsbilder

Das Problem besteht darin, dass beim Krankheitsbild der Fibromyalgie sowohl Tender als auch Trigger points parallel vorhanden sein können.

Bei dem Begriff der „Tendomyosen“ bestehen Schmerzen im Bereich des Muskelbauches und des Sehnen-Muskel-Überganges bzw. einer Sehneninsertionsstelle, die gesamte zugehörige Muskulatur ist verspannt.

Derzeit ist umstritten, ob die Trigger points alleine den Palpationsbefund darstellen oder die muskulären Verspannungen selbst als Ursache der Schmerzen angesehen werden müssen (186,194). Simons (232) postulierte in histologischen Untersuchungen der „Trigger points“ eine neuromuskuläre Dysfunktion im Bereich der motorischen Endplatte. Diese Hypothese ist derzeit noch Gegenstand laufender Untersuchungen.

Bereits in früheren Untersuchungen (24,150,261,288,294) wurden die Fibromyalgie in eine primäre Form und eine sekundäre Form (d.h. im Gefolge einer anderen Erkrankung auftretend) unterschieden. Die primäre Fibromyalgie stellt immer eine Ausschlussdiagnose dar.

Die folgende Übersicht zeigt verschiedene mögliche Ursachen einer sekundären Fibromyalgie (20,45,118,164,274):

#### 1. Rheumatologische Erkrankungen

- Chronische Polyarthritits
- Spondylitis ankylosans
- Systemischer Lupus erythematodes
- Polymyalgia rheumatica
- Myofaszielles Schmerzsyndrom
- Chronic Fatigue Syndrome

#### 2. endokrinologische Erkrankungen

- Hypothyreose
- Hypo- und Hyperparathyreoidismus

#### 3. entzündliche Erkrankungen

- Sarkoidose
- Colitis ulcerosa/M. Crohn

#### 4. maligne Tumoren

#### 5. Infektionskrankheiten

- virale Infekte
- Borreliose

#### 6. medikamentös-toxisch

- Lipidsenker
- D-Penicillamin

#### 7. Muskelerkrankungen

- Myositiden (z.B. Polymyositis)
- Mitochondriale Myopathien (z.B. Glykogenosen)
- Metabolische Myopathien
- Myasthenia gravis

Fließende Übergänge bestehen zwischen der Fibromyalgie und verschiedenen Schmerzsyndromen wie z.B. dem Chronic Fatigue Syndrome (CFS). Beide Erkrankungen besitzen im elektronenmikroskopischen Vergleich morphologische Gemeinsamkeiten wie z.B. Neutralfett- und Mitochondrienvermehrung. Letztlich aber zeigt sich bei der klinischen Untersuchung bei Patienten mit CFS weniger punktuell lokalisierte Schmerzempfindlichkeit bei der Palpation und eine geringere Anzahl an schmerzempfindlichen Punkten. Bei der Unsicherheit hinsichtlich der Pathogenese der Erkrankungen müssen diese Übergänge derzeit noch ungeklärt bleiben (121,199,246,228).

## **2.7. Therapie der Fibromyalgie**

### a) multimodale Therapieprogramme

Extrem wichtig bei der Therapie der Fibromyalgie ist die Patientenschulung, das heißt die Darlegung der therapeutischen Optionen. Der Patient muss merken, dass er und seine Beschwerden ernst genommen werden und er nicht als Simulant angesehen wird. Grundlage für die Patientenberatung ist die heutige Erkenntnis, dass der Schmerz in der Regel nicht vollständig beseitigt werden kann. Ziel aller Behandlungsoptionen muss sein, dass nach der Schmerzlinderung die funktionelle Wiederherstellung ermöglicht werden sollte. Hierzu sind multimodale Therapieprogramme notwendig. Diese beinhalten die Patientenschulung und die Einleitung symptomorientierter physikalischer Therapie. Gerade orthopädische Kausalfaktoren wie zum Beispiel Wirbelsäulenfehlbildungen bedürfen aktiver und passiver physikalische Therapie (4,146,248).

Hierbei ist der Einsatz von Neuraltherapie, d.h. die lokale Instillation von Lokalanästhetika durchaus einen Versuch wert, auch der Einsatz der Akupunktur kann durchaus viel versprechend sein und ist bei chronischen Wirbelsäulenbeschwerden auch wieder in das Leistungsvolumen der gesetzlichen Krankenkassen aufgenommen worden (25,26,35,135,204,246).

Zusätzlich sollte eine psychotherapeutische Schmerzbehandlung mit dem Erlernen von Stressreduktionstechniken eingeleitet werden. Autogenes Training oder Biofeedback-Training haben deutlichen Einfluss auf das Schmerzerleben bei Fibromyalgie-Patienten (171).

Am besten untersucht sind diesbezüglich die physikalische Therapie und Verhaltenstherapien (144,199,233,269).

Beide Methoden zeigen einen lang dauernden positiven Effekt und sind hochwirksam zur Schmerzreduktion, sofern der Patient genügend Compliance zeigt.

### b) medikamentöse Therapie

Die verschiedenen Anteile im komplexen System der Schmerzleitung und Schmerzwahrnehmung lassen verschiedene Therapieoptionen zu (3,23,39,80,91,167). Bei fehlender entzündlicher Ursache war zu erwarten gewesen, dass der Einsatz von Steroiden keinen Effekt zeigt (52).

Wichtig ist die Bedeutung peripherer nozizeptiver Mechanismen. Damit kommt der Einsatz nicht-steroidaler Antiphlogistika (NSAR) oder der neueren COX-2-Hemmer in Frage. Leider

zeigten sich bei kontrollierten Studien keine eindeutigen positiven Erfolge (9,83,89,132,244,271,276,289), einen therapeutischen Versuch sind diese Medikamente aber auf jeden Fall wert.

Die Anwendung von Muskelrelaxantien zeigt wenig Erfolg (198), eine Therapie mit Benzodiazepinen ist unwirksam (198,208), die Sedativa Zopiclon und Zolpidem sind nicht schmerzwirksam, können aber einen positiven Einfluß auf die häufig zusätzlich vorhandenen Schlafstörungen haben (101,157).

Gabapentin ist bei verschiedenen anderen Schmerzerkrankungen, z.B. einer peripheren Polyneuropathie, wirksam (265), Pregabalin zeigt durchaus Wirksamkeit bei Fibromyalgie-Patienten (187).

Bei einer vermutlichen Störung der zentralen Schmerzverarbeitung kommen Pharmaka zum Einsatz, die auf verschiedenen Ebenen des zentralen Nervensystems ihre Wirkung entfalten. Damit lässt sich zwar nicht immer der Fibromyalgie-typische Schmerz lindern, allerdings zeigt sich häufig ein positiver Effekt auf die Fibromyalgie-assoziierten Beschwerden.

Trizyklische Antidepressiva wie Amitriptylin oder Doxepin gelten heute als Standardtherapie (7,30,65,143,177,183,279), wobei auch eine Kombination z.B. mit Naproxen möglich ist (190), bei einigen Patienten kann der zusätzlich sedierende Effekt von Trimipramin hilfreich sein (239).

Inzwischen kommen auch die neueren Serotonin-reuptake-Hemmer (SSRI) wie z.B. Sertralin oder Citalopram zum Einsatz, leider sind für diese neueren Substanzen noch keine überzeugenden Daten zur Wirksamkeit bei der Fibromyalgie vorhanden (5,273).

Der einerseits nicht gesicherte Einsatz von Opioiden und andererseits die zu erwartenden Nebenwirkungen inklusive einer möglichen Abhängigkeit schränken den Einsatz dieser Medikamente bei der Therapie einer Fibromyalgie ein (29,200).

Aus den zunehmenden pathophysiologischen Erkenntnissen zur Fibromyalgie ergeben sich 3 neue Therapieoptionen:

#### 1. Substanz P-Rezeptorantagonisten

In mehreren Untersuchungen wird berichtet, dass bei Fibromyalgie-Patienten ein erhöhter Spiegel von Substanz P im Liquor cerebrospinalis gefunden wurde (210,260).

Substanz P wirkt durch die Bindung an Neurokinin-Rezeptoren und spielt eine zentrale Rolle unter anderen an den Schaltstellen Peripherie und Rückenmark-Hinterhorn, zusätzlich erhöht Substanz P die Zahl der rezeptiven Felder und vermindert die Erregungsschwelle postsynaptischer Potentiale. Bisher gibt es erst eine Studie zum Einsatz eines Substanz P-Rezeptorantagonisten, wobei sich allerdings noch keine eindeutig positiven Effekte hinsichtlich der Fibromyalgie-Symptome zeigen (141). Diesbezüglich werden in Zukunft noch weitere Studien erwartet.

## 2. NMDA-Rezeptorantagonisten

Der N-Methyl-D-Aspartat- (NMDA-) Rezeptor ist ein  $Ca^{++}$ -Kanal, der durch Glutamat aktiviert wird und auf zahlreichen Zellen des zentralen Nervensystems vorkommt. Die Depolarisation des Glutamat- und des Neurokinin1-Rezeptors führt zu verschiedenen chemischen Reaktionen, die die Erregbarkeit des jeweiligen Neurons ändern. Der NMDA-Rezeptor lässt sich außer durch  $Mg^{++}$  auch durch Ketamin und Dextrometorphan blockieren. Damit lässt sich durch Gabe von Ketamin eine Schmerzreduktion erwarten. Tatsächlich liess sich in Untersuchungen eine zum Teil lang andauernde Schmerzreduktion nach Gabe von Ketamin nachweisen (237).

Bei kombinierter Gabe von Opioiden und NMDA-Rezeptorantagonisten zeigt sich eine Vergrößerung des antinozizeptiven Effekts von Opioiden und eine Verminderung der Opioidtoleranz, das heißt, es kommt letztlich zu einer Schmerzreduktion mit einer geringeren Dosis eines Opioids mit Reduktion der entsprechenden Nebenwirkungen (53).

## 3. 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptorantagonisten

Der 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptor kommt sowohl peripher in Neuronen des sensorischen und enterischen Nervensystems als auch zentral z.B. im Brechzentrum und in Regionen, die an der Schmerzverarbeitung beteiligt sind, vor. Die Stimulation des Rezeptors führt zur Freisetzung von Neuropeptiden und Neurotransmittern wie GABA, Substanz P und Serotonin. Normalerweise werden 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptorantagonisten zur hochwirksamen antiemetischen Therapie bei Chemo- oder Strahlentherapie eingesetzt. Eine weitere Einsatzmöglichkeit ist die therapierefraktäre Diarrhoe. In neueren Untersuchungen zeigt sich bei der Behandlung von Fibromyalgie-Patienten mit dem 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptorantagonisten Tropisetron eine signifikante und langanhaltende Schmerzreduktion (73,181,250).

Insgesamt muss aber gesagt werden, dass eine grundlegende medikamentöse Schmerztherapie bei der Fibromyalgie bis heute nicht sehr Erfolg versprechend ist.

Bei vielen der Fibromyalgie-Patienten wird aber unter Einsatz der gesamten therapeutischen Möglichkeiten zumindest eine deutliche Schmerzreduktion und eine Verbesserung der Lebensqualität zu erreichen sein (21).

Hier muss dann allerdings einschränkend gesagt werden dass die Behandlung von Fibromyalgie-Patienten sich in der Praxis als sehr zeit-, arbeits- und (in Zeiten knapper werdender Kassen) auch sehr kostenintensiv darstellt.

Erfolge in der Schmerztherapie stellen sich nur langsam ein, der Patient braucht lange Geduld und es bedarf seiner intensiven Mitarbeit (physikalische Therapie, Psychotherapie usw.), um Erfolge feststellen zu können. Gerade Fibromyalgie-Patienten stellen aber ein schwieriges Patientengut dar. Sie haben oft bereits einen langen Leidensweg mit diversen Arztvorstellungen und vielen frustrierten Therapieversuchen hinter sich. Außerdem muss man leider feststellen, dass die Bereitschaft der Patienten, auch eine psychische Beeinflussung der Erkrankung zu akzeptieren, sehr oft nicht vorhanden ist. Eine tragfähige Patienten-Arzt-Beziehung herzustellen, um den Patienten weitere teure Untersuchungen (bis hin zu oft nicht notwendigen Operationen) zu ersparen, stellt für den niedergelassenen Arzt eine große Herausforderung dar.

Leider haben sich in den letzten Jahren die medizinischen Therapiemöglichkeiten durch den Kostendruck deutlich verschlechtert. Erinnerung soll hier an die strenge Budgetierung im Bereich der physikalischen Therapie, so dass leider eine kontinuierliche Versorgung mit dringend notwendiger Krankengymnastik kaum mehr möglich ist. Ähnliches gilt für die medikamentöse Therapie. Gerade eine unterstützende antidepressive Therapie mit gut verträglichen Serotonin-Reuptake-Hemmern ist um ein vielfaches teurer als die Therapie mit tri- oder tetrazyklischen Antidepressiva. Neuere Therapieoptionen (z.B. 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptorantagonisten) sind im ambulanten Bereich zum heutigen Zeitpunkt kaum finanzierbar.

## 2.8. Verlauf der Fibromyalgie

Aus den vorhergegangenen Abschnitten wird ersichtlich, dass die Patienten eine umfassende Therapie benötigen. Eine grundlegende Beeinflussung der Erkrankung ist aber trotz aller Bemühungen manchmal nicht zu erreichen, retrospektive Untersuchungen über eine Dauer von 10 Jahren zeigen, dass bei bis zu zwei Dritteln der Patienten nach der langen Erkrankungsdauer immer noch das Vollbild der Erkrankung vorlag, bei den übrigen Patienten waren noch deutliche Beschwerden vorhanden.

In der Regel nimmt die Symptomatologie erst bei 60- bis 70jährigen Patienten ab, Spontanheilungen sind selten (98,130,134).

Dies bedeutet für die Patienten oft einen langen, schwer zu beeinflussenden Krankheitsverlauf mit, vor allem bei jüngeren Patienten, häufigen Arbeitsausfällen, schlimmstenfalls einer frühen Invalidität, lediglich Kinder und Jugendliche sind zu ca. 70 % nach 2 Jahren völlig beschwerdefrei (43,227). Volkswirtschaftlich bedeutet das einen immensen Kostenfaktor (206), insbesondere, da die Fibromyalgie durch das bessere Krankheitsverständnis in den letzten Jahren zunehmend häufiger diagnostiziert wird.

## 3. Material und Methoden

### 3.1. Patienten

Die Diagnose der Fibromyalgie wurde klinisch streng nach den Kriterien des American College of Rheumatology (ACR) gestellt, die Patienten zeigten jeweils einen Krankheitsverlauf zwischen einem und zehn Jahren. Die genaue Aufschlüsselung der Patienten und der gesunden Kontrollen zeigt Tabelle 2.

	Anzahl	Geschlecht		Alter (Jahre)	Mittelwert (Jahre)
		männlich	weiblich		
<b>Kontrollen</b>	26	17	9	10 - 51	30,6
<b>Patienten</b>	25	10	15	10 - 68	41,4

Tabelle 2: Patienten

Als Kontrollgruppe wurden Biopsien gesunder Patienten verwendet, bei denen eine Muskelbiopsie zum Ausschluss einer malignen Hyperthermie durchgeführt wurde.

### 3.2. Biopsien

Das Muskelgewebe wurde mittels einer offenen Biopsie in Lokalanästhesie gewonnen. Die Entnahmestelle war jeweils der Bauch großer Muskeln (116), die genauen Entnahmestellen zeigt Tabelle 3.

	Anzahl	Muskel
<b>Patienten</b>	8	M. triceps brachii
	5	M. vastus medialis
	4	M. quadriceps femoris
	4	M. tibialis anterior
	2	M. biceps brachii
	1	M. deltoideus
	1	M. rhomboideus
<b>Kontrollen</b>	16	M. vastus medialis
	4	M. tibialis anterior
	4	M. quadriceps

Tabelle 3: Biopsiestellen

Gewebeproben aus den sog. „tender points“ wurden in die Untersuchungen nicht mit einbezogen. Die Stelle in der Nähe des Muskelansatzes gilt in der Muskelhistologie als schwierig zu beurteilen, da hier in variabler Weise unspezifische Veränderungen auftreten können, somit sind die Grenzen zum Normalen schlecht zu definieren (190,192).

Unmittelbar nach der Entnahme wurde die Muskelprobe in flüssigem Stickstoff tiefgefroren, anschließend erfolgte die sofortige Weiterverarbeitung oder eine Aufbewahrung der Gewebeproben bei -20 °C unter Luftabschluss.

### 3.3. Objektträger

Die Objektträger wurden mit Chrom-Hämalaun-Gelatine beschichtet, um während des Färbevorgangs eine bessere Haftung der Präparate zu gewährleisten.

### 3.4. Kryostatschnitte

Von den Gewebeschnitten wurde mittels eines Kryostaten serielle Schnitte von 5 µm Dicke angefertigt.

Danach wurde jeweils ein Schnitt zur histologischen Übersicht mit Hämatoxyllin-Eosin angefärbt, bei einem Präparat wurde eine myofibrilläre ATPase-Reaktion bei einem pH von 9,4 durchgeführt. Bei einem weiteren Schnitt erfolgte die Darstellung der sauren Phosphatase (116).

Die restlichen Kryostatschnitte wurden 24 Stunden luftgetrocknet und anschließend für zehn Minuten in reinem Aceton fixiert. Danach erfolgte die APAAP-Färbung.

Falls eine Verarbeitung der Kryostatschnitte nicht sofort möglich war, wurden jeweils zwei Schnitte in Aluminiumfolie verpackt und bei -20 °C aufbewahrt. Nach dem Auftauen erfolgte noch einmal eine Fixierung in Aceton für zehn Minuten, danach konnte die APAAP-Färbung durchgeführt werden.

### 3.5. Reagenzien

- a) Fixierungsmittel: Aceton
- b) Chrom-Hämalaun-Gelatine:  
3 g Gelatine werden zu 1 l Aqua bidest gegeben und auf ca. 60 °C erhitzt, anschließend erfolgte die Zugabe von 0,5 g Chrom(3)-Kaliumsulfat (Chrom-Alaun) und 1 Teelöffel Thymolkristalle
- c) MAYER`S Hämatoxylin
- d) Glyceringelatine
- e) 0,5 M Tris-Puffer pH 7,6 (TBS):  
60,550 g TRIS und 82,5 g NaCl werden in 500 ml Aqua dest gelöst, anschließend wird der pH-Wert mit ca. 370 ml HCl auf 7,6 eingestellt, danach wird mit Aqua dest auf 1000 ml aufgefüllt, die Mischung ist bei Raumtemperatur längere Zeit haltbar.  
Der Puffer wird vor Gebrauch mit Aqua dest auf 1:10 verdünnt.
- f) 0,1 M Tris-Puffer pH 8,2:  
1,21 g TRIS werden in ca. 80 ml Aqua dest gelöst, anschließend wird der pH-Wert mit ca. 4,8 ml HCl auf 8,2 eingestellt, danach wird mit Aqua dest auf 100 ml aufgefüllt, der Puffer ist bei 4 °C längere Zeit haltbar.
- g) Fast-Red-Substrat:  
2 mg Naphthol-AS-MX-Phosphat wird in 200 µl N,N-Dimethylformamid gelöst, anschließend werden 9,8 ml 0,1 M Tris-Puffer pH 8,2 zugegeben, danach erfolgt die Zugabe von 2,3 mg Levamisole und 10 mg Fast-Red-TR-Salz. Die Mischung wird vorsichtig von Hand geschüttelt und filtriert.  
Das Substrat muss vor jedem Färbevorgang frisch zubereitet werden.
- h) fetales Kälberserum

### 3.6. Antikörper

#### 3.6.1. Monoklonale Primär-Antikörper, Maus-anti-human

##### 3.6.1.1 B-Zellen, CD 19

Verdünnung: 1:10

- Spezifität: Reaktion mit CD 19, einem 95 kD-Polypeptid  
Das Antigen wird in einem frühen Stadium der B-Zell-Reifung ausgebildet und ist bis kurz vor der Umwandlung zur Plasmazelle vorhanden.
- Reaktivität: Der Antikörper reagiert mit humanen B-Zellen, mit anderen Zellen des hämatopoetischen Systems erfolgt keine Reaktion
- Quelle: DAKOPATTS GmbH, Hamburg

#### 3.6.1.2. T4-Helfer-Zellen

Verdünnung: 1:10

Spezifität: Reaktion mit CD 4-Antigen, ein 55 kD-Protein, das auf den meisten T-Zellen vom Helfertyp ausgebildet ist.

Reaktivität: Der Antikörper reagiert mit humanen T-Zellen vom Helfertyp. Das CD 4-Antigen ist nicht nur auf T-Zellen beschränkt, sondern kann auch auf Monozyten und Makrophagen vorkommen.

Quelle: DAKOPATTS GmbH, Hamburg

#### 3.6.1.3. T8-Suppressor-Zellen

Verdünnung: 1:10

Spezifität: Reaktion mit dem CD 8-Antigen, einem 33 kD-Protein, das auf Suppressor-T-Zellen und zytotoxischen T-Zellen ausgeprägt ist.

Reaktivität: Der Antikörper reagiert mit humanen T-Zellen vom Suppressor- und zytotoxischem Typ

Quelle: DAKOPATTS GmbH, Hamburg

#### 3.6.1.4. Makrophagen

Verdünnung: 1:10

Immunglobulin-  
klasse: Ig G1, kappa

Spezifität: Reaktion mit CD 68, einem 110 kD-Glykoprotein, das in Makrophagen als intrazytoplasmatisches Molekül vorkommt.

Reaktivität: Der Antikörper reagiert mit humanen Makrophagen, Kupffer-Zellen, Monozyten und Granulozyten.

Quelle: DAKOPATTS GmbH, Hamburg

#### 3.6.1.5. HLA-DR

Verdünnung: 1:10

Klon: CR 3/43

Immunglobulin-  
klasse: Ig G1, kappa

Spezifität: Der Histokompatibilitätskomplex der Klasse II besteht aus mindestens vier Untergruppen: HLA-DR, -DQ, -DP und -DX. Die jeweiligen Genprodukte zeigen eine ähnliche biochemische Struktur. Sie bestehen aus zwei Polypeptidketten mit einem Molekulargewicht von 34 bzw. 28 kD. Der Antikörper reagiert mit den Untergruppen DP, DQ und DR.

Reaktivität: Der Antikörper markiert B-Zellen, Langerhans-Zellen, viele Makrophagen, fibroblasten-ähnliche Zellen, aktivierte T-Zellen, einzelne Epithelzellen und dendritische Zellen.

Quelle: DAKOPATTS GmbH, Hamburg

#### 3.6.1.6. Interleukin-2-Rezeptor

Verdünnung: 1:10

Klon: ACT-1

Immunglobulin-  
klasse: Ig G1, kappa

Spezifität: Reaktion mit einem Teil des Rezeptors für den T-Zell-Wachstumsfaktor Interleukin 2, dieser Rezeptor wird auf aktivierten T-Zellen stark, auf aktivierten B-Zellen schwach exprimiert.

Reaktivität: Der Antikörper reagiert vor allem mit T-Zellen (schwächer auch mit B-Zellen), die durch Antigen-Kontakt aktiviert wurden, mit ruhenden Lymphozyten erfolgt keine Reaktion.

Quelle: DAKOPATTS GmbH, Hamburg

#### 3.6.1.7. Vimentin

Verdünnung: 1:10

Klon: V 9

Immunglobulin-  
klasse: Ig G1, kappa

Spezifität: Der Antikörper reagiert mit Vimentin, einem 57 kD-Intermediärfilament, das in allen Zellen mesenchymalen Ursprungs repräsentiert ist. Der Antikörper zeigt eine Kreuzreaktivität mit Ratten- und Huhnvimentin, mit eng verwandten Intermediärfilamenten wie z.B. Desmin oder GFAP zeigt sich keine Reaktion.

Reaktivität: Der Antikörper markiert eine Vielzahl von Zellen mesenchymalen Ursprungs. Dazu zählen lymphoide Zellen, Endothelzellen, Fibroblasten und glatte Muskelzellen. Der Vimentin-Antikörper kann zur histologischen Diagnose eines Schilddrüsen-, Speicheldrüsen- oder Nieren-Carcinoms oder von Weichteil-Tumoren verwendet werden.

Quelle: DAKOPATTS GmbH, Hamburg

#### 3.6.1.8. Kollagen IV

Verdünnung: 1:100

Klon: CIV 22

Immunglobulin-  
klasse: Ig G1, kappa

Spezifität: Reaktion mit Kollagen IV, einem Hauptbestandteil von Basalmembranen, das 40 % des Proteins der glomerulären und tubulären Basalmembranen darstellt. Der Antikörper reagiert mit einem Epitop der Helix des Kollagen IV, mit denaturiertem Kollagen erfolgt keine Reaktion.

Reaktivität: Es kommt zu einer charakteristischen Färbung der Basalmembranen in Niere, Haut, glatter und gestreifter Muskulatur, Milz, Lymphknoten, Lunge, Plazenta und Sehnen.

Quelle: DAKOPATTS GmbH, Hamburg

### **3.6.2. Polyklonaler Sekundär-Antikörper, Kaninchen-anti-Maus**

Verdünnung: 1:20

Spezifität: Das Kaninchen-anti-Maus-Immunglobulin reagiert mit den leichten und schweren Ketten von Maus-Immunglobulinen

Quelle: DAKOPATTS GmbH, Hamburg

### **3.6.3. Monoklonaler Maus-APAAP-Komplex-Antikörper**

Verdünnung: 1:50

Spezifität: Der APAAP ist ein löslicher Komplex, der aus monoklonalem Maus-Antikörper gegen alkalische Phosphatase und intestinaler Phosphatase vom Kalb besteht.

Quelle: DAKOPATTS GmbH, Hamburg

## **3.7. APAAP-Färbemethode**

### **3.7.1. Prinzip der APAAP-Technik**

Die APAAP (alkalische Phosphatase-anti-alkalische Phosphatase)-Technik ist eine indirekte immunhistologische Methode, wobei der monoklonale Primärantikörper über einen polyklonalen Brückenantikörper an einen Immunkomplex gebunden wird (36,54,145,223).

In einem ersten Schritt erfolgt die Reaktion eines monoklonalen Antikörpers (in den oben beschriebenen Untersuchungen jeweils von der Maus) gegen ein spezifisches Gewebs-Antigen. Anschließend wird an diesen Primärantikörper in einem zweiten Schritt ein polyklonaler Antikörper gegen Mäuseimmunglobulin verwendet.

Danach erfolgt die Zugabe eines Antikörper-Enzymkomplexes, der aus intestinaler alkalischer Phosphatase und einem monoklonalen Antikörper von der Maus gegen dieses Enzym besteht. Dieser Komplex lagert sich an den Brücken-Antikörper an.

Die Gesamtreaktion kann durch weitere Zugabe von Brücken-Antikörpern und Antikörper-Enzymkomplexen so weit verstärkt werden, dass an einen einzelnen Primär-Antikörper, entsprechend einem Gewebs-Antigen, ein Netz von Zweit- und Dritt-Antikörpern entsteht.

Das Diagramm soll das Prinzip der Färbung verdeutlichen:

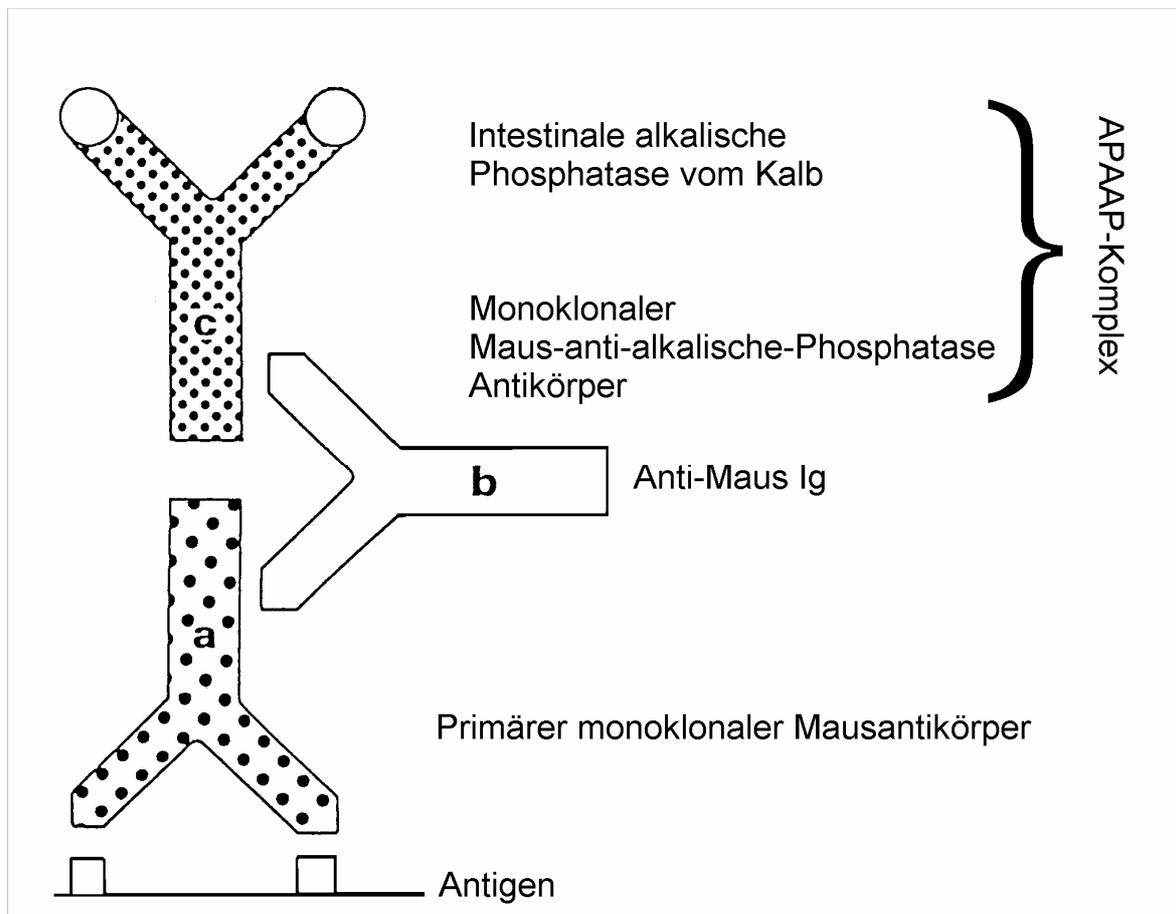


Abbildung 2

Zuletzt wird das gekoppelte Enzym mittels eines entsprechenden Substrates über einen Azofarbstoff sichtbar gemacht (bei dem Fast-Red-Substrat stellen sich die markierten Antigene als leuchtend rot dar).

Je nach Menge der gebundenen Antikörperkomplexe wird die Farbintensität verstärkt (29).

### 3.7.2. Probenvorbereitung

Die Kryostatschnitte werden entsprechend dem Abschnitt 3.4. vorbereitet.

### 3.7.3 Färbung

- Fetales Kälberserum wurde mit dem 1:10 verdünnten 0,5 M TBS-Puffer auf die Konzentration von 1:10 verdünnt.
- Jeder Antikörper wird mit dem verdünnten fetalem Kälberserum entsprechend der jeweiligen Antikörperverdünnung aufbereitet. Die Verdünnung für die Antikörper wurde in entsprechenden Verdünnungsreihen bestimmt.
- Der verdünnte Primär-Antikörper wird in einer Menge von ca. 60  $\mu$ l auf die mit einem Diamantschneider umrandeten Präparate aufgebracht.

Die Umrandung ist ein einfaches Hilfsmittel, mit dessen Hilfe die Präparate auch im feuchten Zustand erkannt werden kann und damit nicht versehentlich beim Trocknen weggewischt werden.

Die Präparate werden nun für 30 bis 45 Minuten in einer feuchten Kammer, die das Austrocknen der Schnitte verhindern soll, inkubiert.

- d) Anschließend werden die Präparate mit TBS gespült und dann sorgfältig abgetrocknet. Dabei muss darauf geachtet werden, dass die Präparate weder beschädigt werden noch austrocknen.
- e) Als nächster Schritt erfolgt die Zugabe des Brücken-Antikörpers, dem polyklonalen Kaninchen-anti-Maus-Serum, das in einer Menge von ca. 40 µl pro Präparat aufgetragen wird. Anschließend wird wieder eine Inkubation in einer feuchten Kammer für 30 Minuten notwendig.
- f) Nun erfolgt wieder eine Spülung der Schnitte mit TBS und vorsichtiges Abtrocknen.
- g) Anschließend wird der APAAP-Komplex in einer Menge von ca. 40 µl pro Präparat aufgetragen. Danach ist wieder eine Inkubation von 30 Minuten in einer feuchten Kammer nötig.
- h) Jetzt wird wieder mit TBS gespült und die Schnitte werden vorsichtig getrocknet.
- i) Um die spätere Farbintensität der Präparate zu erhöhen, werden die Schritte e) bis h) wiederholt, wobei sich die Inkubationszeit allerdings auf zehn Minuten reduziert.
- j) Anschließend wird das Fast-Red-Substrat zubereitet, von dieser Farblösung wird jeweils eine Menge von ca. 60 µl auf jeden Schnitt aufgetragen. Die Inkubationsdauer beträgt acht bis zehn Minuten. Die Farbintensität muss allerdings immer wieder lichtmikroskopisch überprüft werden, um eine Überfärbung der Präparate zu vermeiden.
- k) Im nächsten Schritt werden die Präparate noch einmal mit TBS gespült.
- l) Danach erfolgt eine sechsminütige Gegenfärbung in Hämatoxylin.
- m) Nun werden die Präparate für fünf Minuten in Fließwasser gespült.
- n) Als letzter Schritt erfolgt die Eindeckung der Präparate in Glyceringelatine. Nach dem endgültigen Trocknen kann mit der mikroskopischen Beurteilung der Schnitte begonnen werden.

### **3.8. Analyse der Färbungen**

#### **3.8.1. Hämatoxyllin-Eosin-Färbung**

Nach Durchführung der Hämatoxyllin-Eosin-Färbung (28,62) werden die Muskelstrukturen auf Faseranomalien, Fasernekrosen oder Zellinfiltrationen untersucht.

#### **3.8.2. Messung der Faserdurchmesser**

Mit Hilfe der myofibrillären ATPase-Reaktion können Typ I- und Typ II-Fasern gut voneinander unterschieden werden (62,116,253). Die Typ-II-Fasern beinhalten viele oxidative Enzyme und erscheinen bei pH 9,4 in roter Farbe. Die Typ-I-Fasern zeigen sich weiß angefärbt.

Da die Querschnitte der Fasern jedoch nicht kreisförmig, sondern als unregelmäßig rundliche oder polygonal begrenzte Flächen darstellbar sind, kann es bei der Messung der Faserdurchmesser zu Fehlbeurteilungen kommen. Verwertbare Ergebnisse lassen sich aus der Messung der größten Strecken, die auf dem jeweils größten Durchmesser senkrecht stehen, gewinnen (62,116).

Die mit der myofibrillären ATPase-Reaktion bei einem pH-Wert von 9,4 gefärbten Präparate werden bei einer Vergrößerung von 100 lichtmikroskopisch begutachtet. Von einem repräsentativen Ausschnitt wird eine Diaaufnahme gemacht. Diese wird über eine spezielle Vorrichtung auf eine Zeichenvorlage übertragen, worauf damit eine maßstabsgerechte Darstellung der Fasern auf Papier möglich ist. Anschließend werden pro Präparat 50 bis 150 Muskelfasern pro Fasertyp nach der oben erwähnten Methode ausgemessen. Durch die ermittelten Vergrößerungsmaßstäbe kann zuletzt von den Messwerten auf den ursprünglichen Faserdurchmesser zurückgerechnet werden.

### **3.8.3. Messung der Färbung der alkalischen Phosphatase**

Die Färbung der alkalischen Phosphatase stellt Bereiche aktiver Transportbereiche wie Gefäßendothelien und erhöhter mesenchymaler Tätigkeit z.B. nach Fasernekrosen dar. Normalerweise zeigt sich in Muskelfasern wenig bis gar keine Reaktion.

Nach der Färbung der Muskelschnitte für die alkalische Phosphatase (62,253) werden die Präparate in der Vergrößerung von 40 lichtmikroskopisch begutachtet. Die Aktivitätszonen der alkalischen Phosphatase stellen sich in der verwendeten Färbung als blaue Farbflächen auf gelbem Hintergrund dar. Von einem repräsentativen Ausschnitt wird eine Farbfotographie gemacht, wobei Abzüge jeweils gleicher Größe (10 cm x 15 cm) angefertigt werden. Anschließend wird jedes Bild mit Hilfe eines Farbscanners eingelesen. Über das Computerprogramm „Bitmap-Analyzer“ kann dann die genaue Größe jedes Aktivitätsfeldes für die alkalische Phosphatase ermittelt werden.

Damit ergibt sich die Möglichkeit, den prozentualen Anteil der Aktivitätszonen der alkalischen Phosphatase in Bezug auf die Gesamtfläche zu berechnen.

### **3.8.4. Messung der Kollagenfärbung**

Die Muskelschnitte werden mittels der APAAP-Methode mit dem monoklonalen Antikörper für Kollagen IV gefärbt.

Anschließend werden die Präparate lichtmikroskopisch begutachtet und ein repräsentativer Ausschnitt ausgewählt. Von diesem wird bei einer Vergrößerung von 400 eine Farbfotographie gemacht, wobei wieder Abzüge von jeweils gleicher Größe (10 cm x 15 cm) angefertigt werden. Diese werden mit einem Farbscanner eingelesen. Mit dem Computerprogramm „Bitmap-Analyzer“ können die Kollagenanteile sowohl als Absolut- wie auch als Prozentwerte im Verhältnis zum Hintergrund berechnet werden.

### **3.8.5. Computer-Auswertung**

Für die Auswertung der Färbung für die alkalische Phosphatase und des Kollagen IV wurde das Computerprogramm „Bitmap-Analyzer“, geschrieben in Windows 3.1, der Firma CLS

Software Engineering, Peterhofstr. 3, 86438 Kissing verwendet, die das Programm speziell für diese Fragestellung entwickelt hatte, da entsprechende Computer-Programme zur Farbanalyse nicht am Markt vorhanden waren.

Zuerst wurden die histologischen Schnitte entsprechend gefärbt, dann wurde von repräsentativen Ausschnitten eine Farbfotographie mit entsprechender Vergrößerung hergestellt. Farbabzüge von jeweils gleicher Größe wurden mit einem Farbscanner eingelesen. Anschließend wurde das Programm „Bitmap-Analyzer“ angewandt. Zunächst wurde die relevante Fläche optisch beurteilt, repräsentative Stellen wurden mit dem Computer händisch mit einem definierten Farbton (z.B. „blau“ für Stellen erhöhter Aktivität für alkalische Phosphatase) eingefärbt. Dabei können Artefakte aufgrund Fehler in der Probenaufbereitung oder der Färbung (z.B. Luftblasen auf dem Präparat) aus dem zu beurteilenden Teil ausgeblendet und damit ignoriert werden.

Das Prinzip des Programms besteht darin, Farbflächen in kleinste Teile, sogenannte „Pixel“, zu zerlegen und diese dann abzuzählen. Damit kann ein definierter Farbton anhand der Anzahl der Pixel im Verhältnis zur Gesamtanzahl der Pixel absolut und prozentual angegeben werden, wobei in einem Bild verschiedene Farben berechnet werden können.

#### **3.8.6. Zellzählung**

Die Muskelschnitte werden mit der APAAP-Methode mit den monoklonalen Antikörpern für Vimentin, HLA-DR, B-Zellen, T4-Zellen, T8-Zellen, Makrophagen, Kollagen und Interleukin-2 gefärbt.

Die Präparate werden anschließend lichtmikroskopisch bei einer Vergrößerung von 100 begutachtet. Je nach Qualität der Präparate werden drei bis fünf nebeneinander liegende Gesichtsfelder auf das Vorliegen von gefärbten Strukturen geprüft und anschließend ausgezählt. Es werden jeweils die absoluten Zellzahlen ermittelt, aus denen dann ein Durchschnittswert für ein Gesichtsfeld errechnet wird.

#### **3.8.7. Statistik**

Die statistische Auswertung erfolgt mittels des t-Tests für ungepaarte Beobachtungen. Die Normalverteilung der Daten wird überprüft. Ergebnisse werden dann als signifikant angesehen, wenn  $p < 0,05$  ist.

## **4. Ergebnisse**

Wie in Abschnitt 3 ausführlich beschrieben, wurden alle histologischen Schnitte genau untersucht. Die Ergebnisse sollen nun im Einzelnen dargestellt werden.

### **4.1. HE-Färbung**

Bei der Übersichtsbeurteilung fielen keine wesentlichen Besonderheiten der Muskelstrukturen zwischen Biopsien von Kontrollpersonen und Patienten mit Fibromyalgie auf, insbesondere konnten keine Kernanomalien oder Fasernekrosen festgestellt werden.

## 4.2. Myofibrilläre ATPase-Reaktion

### 4.2.1. Faseranzahl

Bei der Durchmusterung der myofibrillären ATPase-Reaktion fiel eine deutliche Differenz der Anzahl der Typ II-Fasern auf. Bei Patienten mit Fibromyalgie waren mit 60,8 Fasern signifikant mehr Typ II-Fasern vorhanden ( $p=0,0007$ ) als bei gesunden Kontrollen (41,7 Fasern). Bei der Anzahl der Typ I-Fasern war die Anzahl der Fasern nahezu identisch (Patienten mit Fibromyalgie: 65,7 Fasern, gesunde Personen: 65,9 Fasern). Dieser Unterschied ist nicht signifikant ( $p=0,6731$ ).

### 4.2.2. Faserdurchmesser

Der Durchmesser der Typ II-Fasern lag bei den gesunden Kontrollen bei 19,6  $\mu\text{m}$ , bei Patienten mit Fibromyalgie bei 18,5  $\mu\text{m}$ , dieser Unterschied ist signifikant ( $p=0,0361$ ).

Bei der Vermessung der Typ I-Fasern kommt man bei Schnitten gesunder Kontrollen auf einen Faserdurchmesser von 20,32  $\mu\text{m}$ , bei Patienten mit Fibromyalgie auf einen Faserdurchmesser von 20,27  $\mu\text{m}$ . Dieser Unterschied ist nicht signifikant ( $p=0,1454$ ).

Die nachfolgenden Tabellen zeigen noch einmal die Ergebnisse:

#### 3.1. Typ I-Fasern

	Faseranzahl (Mittelwert)	Standardab- weichung	Faserdurch- messer $\mu\text{m}$ (Mittelwert)	Standardab- weichung
<b>Kontrollen</b>	65,89	31,17	20,32	4,03
<b>Patienten</b>	65,68	33,91	20,27	5,41

Tabelle 4: ATP-Messung Typ I

#### 3.2. Typ II-Fasern

	Faseranzahl (Mittelwert)	Standardab- weichung	Faserdurch- messer $\mu\text{m}$ (Mittelwert)	Standardab- weichung
<b>Kontrollen</b>	41,71	13,74	19,55	3,07
<b>Patienten</b>	60,76	5,58	18,74	4,71

Tabelle 5: ATP-Messung Typ II

#### 3.3. Signifikanzwert

	Anzahl Typ I- Fasern	Anzahl Typ II- Fasern	Durchmesser Typ I-Fasern	Durchmesser Typ II-Fasern
<b>Signifikanzwert p</b>	0,67	0,0007	0,15	0,04

Tabelle 6: ATP-Messung Typ Signifikanzwert I und II

### 4.3. Kollagenfärbung

Bei der prozentualen Berechnung des Anteils an Kollagen im Verhältnis zur Gesamtfläche ergaben sich für die Patienten mit Fibromyalgie ein Wert von 7,95 % im Vergleich zu 6,51 % bei gesunden Kontrollen, dieser Unterschied ist signifikant ( $p=0,0314$ ).

	<b>Gesamtanzahl Pixel (Mittelwert)</b>	<b>Standardabweichung</b>	<b>Prozentanteil Pixel (Mittelwert)</b>	<b>Standardabweichung</b>
<b>Kontrollen</b>	8840,15	2611,20	6,51	1,90
<b>Patienten</b>	9325,48	3269,29	7,95	2,77

Tabelle 7: Kollagenfärbung

Bei der prozentualen Berechnung des Anteils an Kollagen im Verhältnis zur Gesamtfläche ergaben sich für die gesunden Kontrollen ein Wert von 7,95 % im Vergleich zu 6,51 % bei Patienten mit Fibromyalgie, dieser Unterschied ist signifikant ( $p=0,0314$ ).

### 4.4 Alkalische Phosphatase

Bei der Auswertung des prozentualen Anteils der Aktivität der alkalischen Phosphatase im Verhältnis zur gesamten Messfläche zeigte sich bei Patienten mit Fibromyalgie ein Wert von 0,70 %, bei gesunden Kontrollen ein Wert von 0,62 %, dies ist statistisch nicht signifikant ( $p=0,8729$ ).

	<b>Gesamtanzahl Pixel (Mittelwert)</b>	<b>Standardabweichung</b>	<b>Prozentanteil Pixel (Mittelwert)</b>	<b>Standardabweichung</b>
<b>Kontrollen</b>	825,57	568,24	0,62	0,43
<b>Patienten</b>	929,68	589,29	0,70	0,44

Tabelle 8: alkalische Phosphatase

### 4.5. Macrophagen

Bei der Auszählung der markierten Macrophagen ergab sich für Patienten mit Fibromyalgie eine Macrophagen-Anzahl von 0,0668 pro Gesichtsfeld im Gegensatz zu einer Anzahl von 0,0665 pro Gesichtsfeld bei gesunden Kontrollen. Dieser Unterschied ist nicht signifikant ( $p=0,175$ ).

	<b>Zellanzahl Macrophagen (Mittelwert)</b>	<b>Standardabweichung</b>
<b>Kontrollen</b>	0,0665	0,069
<b>Patienten</b>	0,0668	0,051

Tabelle 9: Macrophagen

#### 4.6. T4-Lymphozyten

Die Auszählung der T4-Lymphozyten ergab für die Fibromyalgie-Patienten einen Wert von 0,001 Zellen pro Gesichtsfeld, bei gesunden Kontrollen wurden 0,006 Zellen pro Gesichtsfeld gefunden. Dieser Unterschied ist statistisch nicht signifikant ( $p=0,8240$ ).

	<b>Zellanzahl T4-Lymphozyten (Mittelwert)</b>	<b>Standardabweichung</b>
<b>Kontrollen</b>	0,001	0,004
<b>Patienten</b>	0,006	0,020

Tabelle 10: T4-Lymphozyten

#### 4.7. T8-Lymphozyten

Bei der Bewertung der T8-Lymphozyten ergab sich eine Zellzahl von 0,0031 Zellen pro Gesichtsfeld (Patienten mit Fibromyalgie) im Gegensatz zu 0,0028 Zellen pro Gesichtsfeld. Dieser Unterschied ist nicht signifikant ( $p=1,00$ ).

	<b>Zellanzahl T8-Lymphozyten (Mittelwert)</b>	<b>Standardabweichung</b>
<b>Kontrollen</b>	0,003	0,008
<b>Patienten</b>	0,003	0,009

Tabelle 11: T8-Lymphozyten

#### 4.8. B-Zellen

Bei der Auswertung der HLA-DR-positiven Zellen ergab sich für Patienten mit Fibromyalgie ein Wert von 0,17 Zellen pro Gesichtsfeld, bei gesunden Kontrollen ein Wert von 0,17. Dieser Unterschied ist nicht signifikant ( $p=1,00$ ).

	<b>Zellanzahl B-Zellen (Mittelwert)</b>	<b>Standardabweichung</b>
<b>Kontrollen</b>	0,003	0,012
<b>Patienten</b>	0,002	0,009

Tabelle 12: B-Zellen

#### 4.9. Vimentin

Bei der Bewertung der Vimentin-positiven Zellen ergab sich für Patienten mit Fibromyalgie ein Wert von 0,31 Zellen/Gesichtsfeld, bei der Kontrollgruppe ein Wert von 0,35 Zellen pro Gesichtsfeld. Dieser Unterschied ist nicht signifikant ( $p=0,7773$ ).

	<b>Zellanzahl Vimentin (Mittelwert)</b>	<b>Standardabweichung</b>
<b>Kontrollen</b>	0,35	0,12
<b>Patienten</b>	0,31	0,11

Tabelle 13: Vimentin

#### 4.10. HLA-DR

Bei der Auszählung der HLA-DR-Zellen ergab sich bei gesunden Kontrollen eine Zellzahl von 0,21 Zellen/Gesichtsfeld, bei Patienten mit Fibromyalgie eine Zellzahl von 0,17 Zellen/Gesichtsfeld. Dieser Unterschied ist nicht signifikant ( $p=0,10$ ).

	<b>HLA-DR-positive Zellen (Mittelwert)</b>	<b>Standardabweichung</b>
<b>Kontrollen</b>	0,21	0,12
<b>Patienten</b>	0,17	0,11

Tabelle 14: HLA-DR

#### 4.11. Interleukin-2

Bei der Auswertung der Interleukin-2-positiven Zellen zeigte sich bei den gesunden Kontrollen keine positiven Zellen, bei den Fibromyalgie-Patienten zeigten sich im Durchschnitt nur 0,3 IL-2-positive Zellen pro Gesichtsfeld. Der Unterschied ist nicht signifikant ( $p=0,1819$ ).

	<b>Interleukin-2-positive Zellen (Mittelwert)</b>	<b>Standardabweichung</b>
<b>Kontrollen</b>	0	0,52
<b>Patienten</b>	0,03	0,46

Tabelle 15: Interleukin-2

Die nachfolgende Tabelle zeigt einen Überblick über die Signifikanzwerte.

Vergleich Werte Kontrollen-Patienten	Signifikanzwert p
Anzahl Typ I-Fasern	0,0007
Anzahl Typ II-Fasern	0,67
Durchmesser Typ I-Fasern	0,15
Durchmesser Typ II-Fasern	0,04
Anzahl Pixel Kollagen	0,25
Prozentanteil Kollagen	0,03
Macrophagen	0,18
HLA-DR	0,10
Vimentin	0,77
T4-Lymphozyten	0,82
T8-Lymphozyten	1,00
B-Zellen	1,00
Interleukin-2	0,18
Anzahl Pixel alkalische Phosphatase	0,86
Prozentanteil alkalische Phosphatase	0,87

Tabelle 16: Signifikanzwerte

## 4. Histologische Ergebnisse

### 4.1. HE-Färbung

Bei der HE-Übersichtsfärbung konnten verschiedene pathologische Veränderungen wie z.B. Fasernekrosen oder Fasersplitterungen als Ausdruck intermyofibrillärer Veränderungen oder polygonale bzw. abgerundete Zellen ausgeschlossen werden, basophile Zellen bei Regenerationsprozessen zeigten sich nicht. Eine Vermehrung subsarkolemmaler Muskelfaserkerne über 4-8/Faserquerschnitt, sogenannte zentrale Kerne als möglicher Ausdruck chronisch neurogener Prozesse wurden nicht gefunden. Degenerative Veränderungen wie eine trübe Faserschwellung oder eine zentrale Faserdegeneration waren nicht vorhanden.

Gerade bei den früheren Untersuchungen wurde immer wieder auf degenerative Veränderungen (1,8,62,247), Fasernekrosen (106) und Anhäufung subsarkolemmaler Kerne (75,76,87) hingewiesen. Letztlich sind jedoch all diese Veränderungen zu unspezifisch, um einen pathologischen Wert zu besitzen.

### 4.2. NADH-Reduktase-Färbung

Bei der NADH-Reduktase-Färbung konnten Fasergruppierungen ausgeschlossen werden. Pathologische Gruppierungen von Typ I- und Typ II-Fasern liegen vor, wenn mehr als 30-40 Fasern/Typ nebeneinander nachweisbar sind. Dies ist ein Hinweis für den Ausfall eines Motoneurons mit peripheren Einsprossungen und Reinnervation der denervierten Muskelfaser durch die erhaltenen Motoneurone.

Insbesondere die „moth-eaten fibers“, einer Beschreibung einer unregelmäßigen Verteilung der NADH-Reduktase-Aktivität an Typ-I-Fasern, wie sie von Henriksson (77), Yunus (284,286)

und Kalyan-Raman (119) beschrieben wurden, konnten nicht nachgewiesen werden. Bereits Bengtsson (16) wies darauf hin, dass „moth-eaten fibers“ einen sehr unspezifischen Befund darstellen, die auch bei normalen Biopsien vorkommen können. Zudem wies Yunus in seinen Untersuchungen darauf hin, dass die Biopsien aus dem Bereich der „tender points“ entnommen wurden, womit diese Ergebnisse nur eingeschränkt zu verwerten sind.

### **4.3. APAAP-Färbungen**

#### **4.3.1. T4- und T8-Zellen**

Bei den immunhistologischen Untersuchungen auf T4- und T8-Zellen fanden sich keine Unterschiede zwischen Patienten mit Fibromyalgie und gesunden Kontrollen.

Das Auftreten aktivierter T4- oder T8-Zellen ist typisch für das Vorliegen entzündlicher Muskelerkrankungen.

Die Polymyositis ist eine sporadisch auftretende entzündlich-degenerative Skelettmuskelerkrankung, die auf einem zellgebundenen Immunprozeß beruht und durch vermehrtes Auftreten immunhistologisch nachweisbarer T4- und T8-Zellen gekennzeichnet ist. Durch den zellvermittelten Entzündungsprozeß treten mehr T8- als T4- Zellen, die vor allem endomysial um einzelne nicht-nekrotische Fasern vorhanden sind.

Im Gegensatz dazu steht die Dermatomyositis, einer anderen entzündlichen Muskelerkrankung, die aber humoral vermittelt ist, sodass mehr T4- als T8-Zellen nachweisbar sind, die als perivaskulär angeordnete Infiltrate sichtbar sind. In diesen Infiltraten lassen sich zusätzlich B-Zellen und vermehrt HLA-DR nachweisen (188,195).

Bei der sehr selten auftretenden Einschlusskörperchenmyositis, einer langsam progredienten entzündlichen Muskelerkrankung können intrazytoplasmatische Einschlüsse nachgewiesen werden, wobei es als T-Zell-vermittelte Erkrankung zu einem vermehrten Auftreten aktivierter T-Zellen kommt (188).

Bei verschiedenen Formen von Muskeldystrophie kommt es zu Zellnekrosen z.T. mit ausgeprägten Zellinfiltraten (225).

Insgesamt ist damit eine entzündliche Genese der Fibromyalgie ausgeschlossen.

#### **4.3.2. HLA-DR**

Die Untersuchung auf HLA-DR zeigte keine vermehrte Aktivität.

Ein verstärkter Nachweis von HLA-DR beruht auf dem Vorliegen aktivierter B- oder T-Zellen, Makrophagen und Fibroblasten. Damit ist ein Anstieg dieses immunologischen Markers bei entzündlichen Muskelerkrankungen wie der Dermato- und Polymyositis, rheumatologischen Erkrankungen und einigen Dystrophien zu erwarten (188).

Bei der Fibromyalgie kann damit ein unspezifisches immunologisches Geschehen ausgeschlossen werden.

#### **4.3.3. B-Zellen**

Aktivierte B-Zellen reagieren bei verschiedenen entzündlichen Muskelprozessen, z.B. der Dermatomyositis. Die Bedeutung des Nachweises von B-Zellen tritt allerdings hinter dem Nachweis von T-Zellen zurück (188).

Erwartungsgemäß zeigte sich bei der Fibromyalgie keine erhöhte Aktivität an B-Zellen, auch damit ergab sich kein Hinweis auf eine entzündliche Genese der Fibromyalgie.

#### **4.3.4. Macrophagen**

Der Nachweis für Macrophagen war bei Patienten mit Fibromyalgie negativ.

Eine große Gruppe nicht-entzündlicher Myopathien sind die Muskeldystrophien, eine inhomogene Gruppe genetisch determinierter Erkrankungen mit fortschreitendem Muskelschwund ohne entsprechende Veränderungen am zentralen oder peripheren Nervensystem.

Bei der Duchenne-Muskeldystrophie liegt ein Mangel an dem Protein Dystrophin vor. Es zeigen sich entzündliche Zellreaktionen v.a. im Bereich der Fasernekrosen mit Nachweis aktivierter Macrophagen und T8-Zellen. Diese entzündlichen Infiltrate sind allerdings nur ein Epiphänomen der Erkrankung, der Dystrophin-Mangel ist inzwischen immunologisch beweisbar und die Diagnose der Duchenne-Dystrophie eindeutig zu stellen (6,12).

Bei der Fazioskapulohumeralen Muskeldystrophie lassen sich endo- und perimysial entzündliche Zellinfiltrate feststellen, die aus aktivierten Macrophagen und T4-Zellen bestehen (37,111).

Bei Rhabdomyolysen, bei der es durch akute Muskelfasernekrosen (angeboren bei metabolischen Störungen z.B. bei Carnitinmangel oder erworben z.B. bei Intoxikationen oder Überanstrengung) kommt es morphologisch zu einer Muskelfaserdegeneration unterschiedlicher Ausprägung bis hin zur Zellnekrose. Es finden sich histiozytäre Abräumreaktionen mit Nachweis infiltrierender Zellen, wobei meist Macrophagen oder Monozyten nachweisbar sind (40,120). Interleukin-2 kommt nicht vor. Anhand des Fehlens aktivierter T8-Zellen können Myositiden abgegrenzt werden. Bei nekrotisierenden Myopathien können jedoch Entzündungsreaktionen auch fehlen (195,196).

Bei fehlendem Nachweis von Macrophagen bei der Fibromyalgie zeigt sich wieder, dass kein Hinweis für eine entzündliche, dystrophische oder nekrotische Muskelerkrankung vorliegt.

#### **4.3.5. Interleukin-2**

Interleukin-2 wird von immunologisch wirksamen B- und T-Zellen produziert, die durch Antigen-Kontakt aktiviert werden, sodass ein vermehrtes Auftreten bei allen Formen von entzündlichen Muskelerkrankungen zu erwarten ist (36,145), z.T. sind Expressionen auch bei der FSH-Dystrophie festzustellen (111).

Auch beim Nachweis für Interleukin-2 war bei der Fibromyalgie keine erhöhte Aktivität festzustellen.

All diese beschriebenen immunologischen Parameter stellen mehr oder weniger einen Ausdruck einer Aktivierung des Immunsystems dar. Da keinerlei vermehrte Aktivität nachweisbar ist, kann eine entzündlich-immunologische Genese der Fibromyalgie ausgeschlossen werden. Bei Fehlen einer erhöhten Kreatinkinase im Serum war bereits im Vorfeld der immunhistologischen Untersuchungen zu erwarten gewesen, dass es sich bei der Fibromyalgie eher nicht um eine Erkrankung im Sinne einer Myositis handeln kann.

Bisher waren keine immunhistologischen Untersuchungen gerade bezüglich entzündlicher Veränderungen bei Patienten mit Fibromyalgie bekannt. Die bisherigen immunologischen Marker bezogen sich auf serologische Parameter, wobei dabei weder die T4- und T8-Zellen (185,211) noch der Nachweis von HLA-DR 4 oder -B27 (212) zur Diagnose der Fibromyalgie geeignet sind.

#### **4.3.6. Vimentin**

Vimentin wird von verschiedenen Zellen mesenchymalen Ursprungs exprimiert, wobei Fibroblasten als Ausdruck einer vermehrten Bindegewebs-Produktion im Vordergrund stehen (36).

Bei der Untersuchung für Vimentin war kein Unterschied zwischen Patienten mit Fibromyalgie und gesunden Kontrollen festzustellen gewesen. Damit findet sich kein Hinweis für eine vermehrte Bindegewebsproduktion.

### **4.4. ATPase-Reaktion**

#### **4.4.1. Faseranzahl**

Bei Patienten mit Fibromyalgie zeigten sich signifikant mehr Typ-II-Fasern als bei gesunden Kontrollen. Die Anzahl der Typ-I-Fasern sind nahezu identisch.

Die Anzahl der Muskelfasern in Relation zum Muskel ist sehr schwierig zu interpretieren. Es ist bekannt, dass die Faserzahl sowohl interindividuell sehr unterschiedlich ist als auch von Muskel zu Muskel stark schwankt. In tonischer Muskulatur liegen z.B. mehr Typ I-Fasern als Typ II-Fasern vor. In den hauptsächlich biopsierten Muskeln wie M. biceps brachii, M. deltoideus oder M. quadriceps femoris sind etwa doppelt so viele Typ II-Fasern wie Typ I-Fasern vorhanden. Außerdem hängt die Faserverteilung stark von der Tiefe der durchgeführten Biopsie ab, da mit zunehmender Tiefe die Zahl der Typ I-Fasern zunimmt (116,253).

Bei der vorliegenden Untersuchung zeigte sich eine signifikant höhere Anzahl an Typ II-Fasern bei Patienten mit Fibromyalgie. Der signifikante Unterschied in der Faseranzahl ist vermutlich probenbedingt (bei unterschiedlicher Biopsiemuskulatur). Wie zuvor dargestellt, ist die Faseranzahl ein zu wenig spezifisches und ein zu sehr biopsieabhängiges Kriterium, um das Vorliegen einer Fibromyalgie zu beweisen.

#### 4.4.2. Faserquerschnitte

Bei der ATPase-Färbung zeigte sich, dass die Querschnitte der Typ II-Fasern von Fibromyalgie-Patienten signifikant kleiner waren als bei gesunden Kontrollen. Damit liegt eine Typ II-Faser-Atrophie vor.

Für Muskelfaser-Atrophien kommen verschiedene Ursachen in Betracht.

Es gibt angeborene Kaliberveränderungen, z.B. die kongenitale Faserdisproportion, eine vermutlich dominant vererbte Erkrankung, bei der es zu charakteristischen Atrophien von Typ I- oder Typ II-Fasern kommt. Die Fasern selbst können zusätzlich noch zentrale Kerne aufweisen.

Teilweise lässt sich auch ein primärer Mangel z.B. von Typ II-Fasern feststellen, wobei hierfür eine bereits pränatal vorhandene Innervationsstörung der Muskelfasern angenommen wird.

Auch angeborene Enzymdefekte wie z.B. der Mangel an saurer Maltase führen zu einer primären Muskelfaseratrophie.

Typisch für all diese Erkrankungen ist, dass die Muskelprobleme angeboren sind und meist bereits im Kleinkindalter diagnostiziert werden, weil z.B. eine generalisierte Muskelhypotonie auffällig geworden ist (160).

Abzugrenzen von diesen primären bzw. angeborenen Faseratrophien sind alle sekundären Formen. Hier muss von einer neurogenen Form der Faseratrophie unterschieden werden. Dabei liegt in der Regel ein peripherer Nervenausfall mit typischer feldförmiger Fasergruppierung als Ausdruck einer Reinnervation des Muskels vor. Zusätzlich sind kleine eckige Fasern, sog. „small angulated fibers“ durch Faserreinnervation nachzuweisen. In der Mehrzahl der Fälle liegt bei neurogenen Prozessen eine gemischte Typ I- und Typ II-Atrophie vor (116).

Die sekundären Typ II-Faseratrophien resultieren als Inaktivitätsatrophie aus jeder Erkrankung, bei der die Muskelkraft reduziert ist. Sie wird als echte Inaktivitätsatrophie (z.B. bei mangelndem Training oder einer Immobilisation) oder im Rahmen anderer Erkrankungen wie z.B. beim M. Cushing, bei Kollagenosen, einer Polymyalgia rheumatica, einer chronischen Polyarthritis oder medikamentös induziert beschrieben (63,70,114,147,156,220).

Das Auftreten einer Inaktivitätsatrophie leuchtet bei Patienten mit Fibromyalgie ein, wenn man den chronischen Krankheitsverlauf in Betracht zieht, wobei die Patienten mit Schmerzen am Bewegungsapparat die entsprechende Muskulatur zunehmend schonen. Das Ausmaß der Atrophie wird umso stärker, je länger der Krankheitsverlauf ist.

Dieses Ergebnis der Typ II-Atrophie wird bereits von Yunus (212, 214) beschrieben, wobei der Autor darauf hinweist, dass allein durch diesen Befund keine eindeutige Diagnose der Fibromyalgie zu stellen ist.

Auch wenn die Ergebnisse der Faserdurchmesser statistisch signifikant sind, lässt sich die Atrophie lediglich als sekundäres Phänomen der Erkrankung erklären, eine pathogenetische Ursache liegt sicher nicht vor.

#### **4.5. Kollagen und alkalische Phosphatase**

Bei der vorliegenden Untersuchung war ein statistisch nicht signifikant erhöhtes Vorkommen von alkalischer Phosphatase als möglicher Ausdruck einer vermehrten mesenchymalen Aktivität und eine Vermehrung des Kollagens nachweisbar. Diese Vermehrung ist allerdings so diskret ausgebildet, dass es keine mikroskopische Blickdiagnose ist, sondern lediglich mittels eines speziell dafür entwickelten Computer-Programmes nachweisbar ist.

### **5. Diskussion**

In der vorliegenden Arbeit konnten im Skelettmuskel von Fibromyalgie-Patienten weder morphologische Veränderungen im Sinne eines myopathischen Gewebssyndroms noch entzündliche Veränderungen beobachtet werden. Allerdings waren sowohl eine diskrete Aktivitätserhöhung der alkalischen Phosphatase sowie eine signifikante Vermehrung von Kollagen nachweisbar.

#### **5.1. Morphologie der Fibromyalgie**

Diese Ergebnisse stehen scheinbar im Widerspruch zu älteren Untersuchungen (1,8,38,62,75,76,87,106,152,247,286 ) in denen über degenerative Veränderungen, Fasernekrosen und pathogene Kernvermehrungen, also Zeichen eines zum Teil deutlich ausgeprägtem myopathischen Gewebssyndroms, berichtet wurde. Allerdings fehlen in den meisten dieser Arbeiten Hinweise auf die Lokalisation der Biopsie innerhalb des Muskels. Dies ist insofern von großer Bedeutung, da gerade Biopsien aus dem Bereich des Sehnenansatzes ein buntes morphologisches Bild bieten (190,192).

Eine ähnliche Morphologie findet sich bei Biopsien aus dem Zwerchfell und dem Beckenboden (59,138,157,180,184). Auch bei diesen Biopsien handelt es sich nicht um pathologische Befunde, da beide Muskeln als dünne Muskel-Sehnenplatten dem eigentlichen Muskel-Sehnenübergang sehr ähnlich sind. Die eine große Spannbreite aufweisenden morphologischen Phänomene werden oft als unspezifische Veränderungen bezeichnet, stellen letztlich aber nichts anderes als das morphologische Korrelat des Muskel-Sehnen-Ansatzes dar.

Genau dort, im Bereich des Muskel-Sehnen-Ansatzes, sind auch die für die Fibromyalgie pathognomonischen „Tender points“ lokalisiert. Eine Biopsie dieser „Tender points“ erlaubte Einblicke in einen direkt betroffenen Bereich des Muskels und daher ist es durchaus möglich, dass ein Teil der vorbeschriebenen morphologischen Veränderungen auf die Wahl des Biopsieortes zurückzuführen ist. Ganz sicher gilt dies für die von Yunus (284,286) und Henriksson (106) beschriebenen „moth-eaten fibers“, die Ausdruck einer unregelmäßigen Verteilung der NADH-Reduktase-Aktivität in Typ I-Muskelfasern sind. Bereits Bengtsson (16) wie darauf hin, dass „moth-eaten fibers“ einen sehr unspezifischen Befund darstellen, der auch bei normalen Biopsien vorkommen kann.

Für die vorliegende Arbeit wurde ausschließlich Muskelgewebe aus dem Muskelbauch großer Extremitätenmuskeln untersucht. Damit geht zwar einerseits mögliche Information verloren, andererseits erlaubt die Biopsie aus dem Muskelbauch die Erstellung valider Befunde an einem gut untersuchten und bekannten Gewebe.

Ein weiterer Nachteil älterer Arbeiten liegt an der oft unscharfen Abgrenzung des Krankheitsbildes (1,38,87,151,247,284,286). So wird zum Teil angegeben, es seien Patienten mit „Trigger points“ in die Untersuchung einbezogen worden.

„Trigger points“ sind definiert als tastbare Muskelkontraktionen, die innerhalb eines „taut bands“, d.h. eines umschriebenen Muskelstranges gefunden werden (232). „Trigger points“ sind jedoch charakteristisch für das myofasziale Schmerzsyndrom (MFS), so dass zumindest für diese Patienten die Diagnose einer Fibromyalgie fraglich erscheint.

Auch die Abgrenzung gegen andere schmerzhafte Muskelerkrankungen ist gelegentlich ungenau und könnte zu verwirrenden morphologischen Befunden geführt haben. Aus diesem Grund wurde bei der vorliegenden Untersuchung großen Wert auf die Diagnose der Fibromyalgie gelegt, die anhand der Kriterien des American College of Rheumatology exakt gestellt werden kann.

Damit dürfte die hier gefundene völlig unauffällige Muskelmorphologie dem anatomischen Bild der Fibromyalgie entsprechen.

## **5.2. Nachweis entzündlicher Parameter**

Bei generalisierten Muskelschmerzen sind oft Myositiden und von diesen insbesondere die Dermatomyositis ursächlich. Dabei kommt es im Muskel ausgehend von kleinen im perimysialen Bindegewebe gelegenen Gefäßen zu einer lymphohistiozytären Infiltration sowohl von CD4- und CD8-positiven Lymphozyten als auch von B-Zellen (188,195). Neben der zellulären Komponente wird eine ganze Reihe humoraler Abläufe angestoßen. Es kommt zu einer Ablagerung von C5b9-Komplement in den Gefäßwänden und zur Expression von Zytokinen und Neuropeptiden, damit auch zur vermehrten Expression von Interleukinen.

Im Muskelgewebe der hier untersuchten Fibromyalgie-Patienten fanden sich keinerlei Hinweise auf ein entzündliches Geschehen. Es konnten weder CD4- positive-, CD8- positive- Zellen, B-Zellen oder Macrophagen nachgewiesen werden noch kam es zur Expression des HLA-DR-Markers oder des Interleukin-2-Rezeptors.

Das ist im Falle des Interleukin-2-Rezeptors überraschend. Neben anderen Effekten ist Interleukin-2 in der Lage, eine anti-nozizeptive Wirkung zu entfalten. So führt die Gabe von Interleukin-2 zumindest bei der Ratte zur konsekutiven Expression des Interleukin-2-Rezeptors in kleinen nozizeptiven Neuronen (236). Hader (102) berichtete über einen verminderten Interleukin-2-Spiegel bei Patienten mit Fibromyalgie. Eine Expression des Interleukin-2-Rezeptors konnte bei der vorliegenden Untersuchung weder im Muskelparenchym noch im Bindegewebe oder den Gefäßen beobachtet werden, sodass eine Beteiligung von Interleukin-2 an der Schmerzentstehung der Fibromyalgie zumindest unklar bleibt.

Die erhöhte Aktivität an alkalischer Phosphatase und Kollagen ist vermutlich als Zeichen eines vermehrten mesenchymalen Umsatzes zu sehen.

Bei negativem Nachweis von Vimentin kann eine vermehrte Fibroblastentätigkeit und damit einer vermehrte Bildung von Kollagen ausgeschlossen werden. Es ist letztlich nicht klar, ob es sich um eine Störung des Kollagenabbaus oder um einen vermehrten Kollagenstoffwechsel

handelt. Möglicherweise handelt es sich auch um minimale entzündliche Veränderungen, die sich aber bisher einem immunhistologischen Nachweis entziehen.

Ebenso unklar ist es, innerhalb welcher morphologischen Struktur diese Vermehrung vorliegt. Im Rahmen der möglichen vermehrten Nerveneinsprossungen bei der Schmerzgeneralisation könnten sich diese Veränderungen im Bereich des Nerven-Muskelüberganges abspielen. Es steht zur Diskussion, ob eventuell ein vermehrter Stoffwechselumsatz (mit Erhöhung der Substanz P) im Bereich der motorischen Endplatten als Ursache für eine Schmerzüberreaktion in Frage kommt. Dies würde in Übereinstimmung mit der bereits gefundenen Erhöhung von Substanz P innerhalb der Muskulatur stehen (242). Denkbar wäre auch eine Vermehrung der Anzahl der Schmerzrezeptoren. Hierzu wären noch weitere Untersuchungen der Schmerzrezeptoren bzw. der Nerven-Muskelübergänge notwendig.

Gerade bei nicht erhöhter Expression von Interleukin-2 könnte es aber auch sein, dass die Schmerzentstehung bei der Fibromyalgie eben nicht peripher an den für den Patienten spürbaren Schmerzpunkten, den Tender points, stattfindet, sondern analog dem heutigen Verständnis der Fibromyalgie doch eine zentrale Störung der Schmerzverarbeitung vorliegt.

## **6. Zusammenfassung**

Zielsetzung dieser Arbeit war es herauszufinden, ob sich histologisch oder immunhistologisch Veränderungen an Muskelbiopsien bei Patienten mit Fibromyalgie nachweisen lassen.

Es zeigten sich zwar diskrete morphologische Veränderungen, die sich aber nur mittels einer Computer-Quantifizierung nachweisen lassen. Für den klinischen Alltag mit der Notwendigkeit einer mikroskopischen „Blickdiagnose“ ist dieses Ergebnis nicht relevant, aber im Hinblick auf die Pathogenese der Fibromyalgie und die klinische Forschung ist das Computer-Programm zur Quantifizierung des Kollagens sinnvoll zu verwenden. Auf eine Muskelbiopsie rein zur Diagnose der Fibromyalgie kann verzichtet werden.

Bezüglich der Vermehrung von Kollagen sollten im Bereich der Muskulatur speziell im Hinblick auf die Schmerzrezeptoren oder die Muskel-Nervenübergänge weitere Untersuchungen folgen.

## 7. Anhang

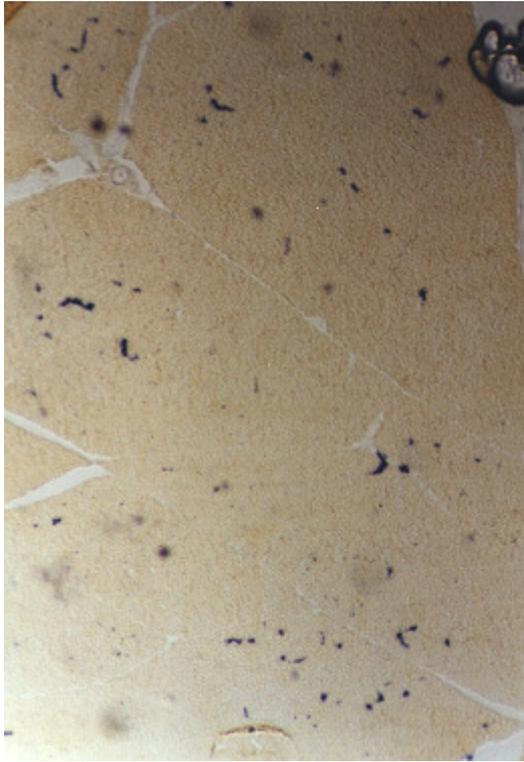


Bild 1: Färbung: alkalische Phosphatase  
Patient mit Fibromyalgie



Bild 2: Färbung: alkalische Phosphatase  
Normalbefund

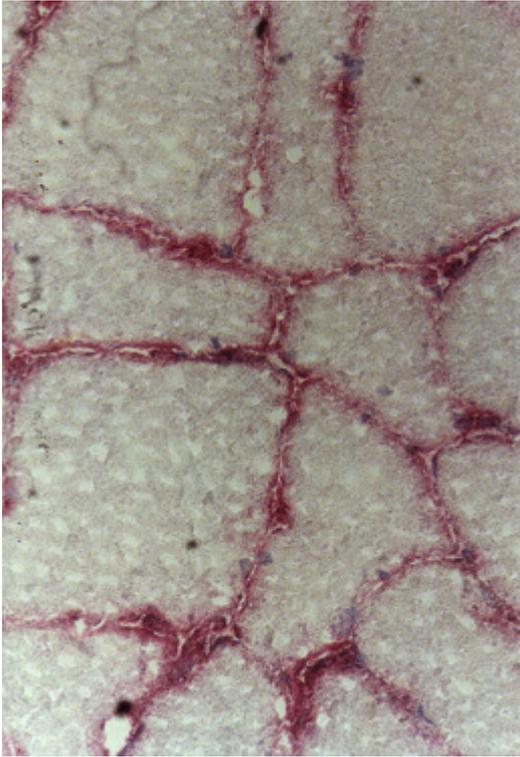


Bild 3: Färbung: APAAP:Kollagen  
Patient mit Fibromyalgie

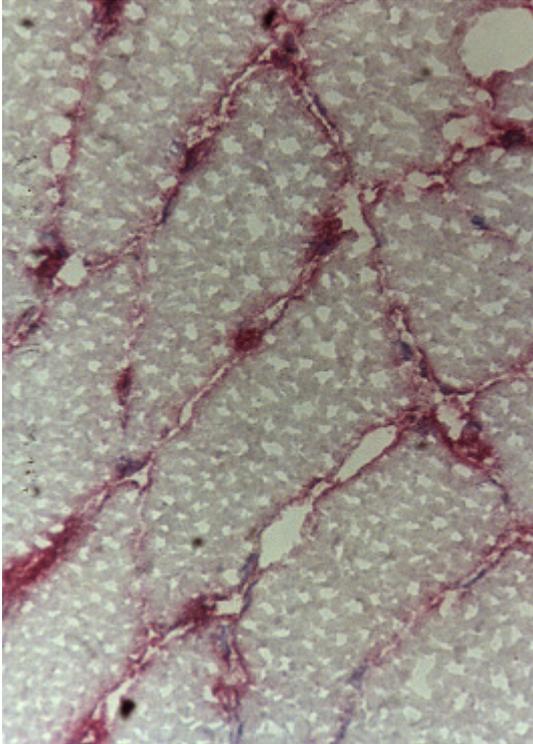


Bild 4: Färbung: APAAP:Kollagen  
Normalbefund

## 8. Literatur

- 1 Abel O, Siebart WJ, Earp R. Fibrositis. *J Missouri Med Assoc* 1939; 36: 435-437
- 2 Ahles TA, Yunus MB, Riley SD, Bradley JM, Masi AT. Psychological factors associated with primary fibromyalgia syndrome. *Arthr Rheum* 1984; 27: 1101-1106
- 3 Alarcon GS, Bradley LA. Advances in the treatment of fibromyalgia: current status and future directions. *Am J Med Sci* 1998; 315: 397-404
- 4 Ammer K, Melnizky P. Medicinal baths for treatment of generalized fibromyalgia. *Forsch Komplementarmed* 1999; 6: 80-85
- 5 Ansari A. The efficacy of newer antidepressants in the treatment of chronic pain: A review of current literature. *Harvard Rev Psychiatry* 2000; 7(5): 257-277
- 6 Arahata K, Ishihiura , Ishiguro T, Tsukahara T, Suhara Y, Eguchi C, Ishihara T, Nonaka J, Ozawa E, Sugita H. Immunostaining of skeletal and cardiac muscle surface membrane with antibody against Duchenne muscular dystrophy peptide. *Nature* 1988; 333: 861-866
- 7 Arnold LM, Keck PE, Welge JA. Antidepressant treatment of fibromyalgia. A metaanalysis and review. *Psychosomatics* 2000; 41: 104-113
- 8 Awad ES. Interstitiell Myofibrositis: Hypothesis of the Mechanism. *Arch Phys med Rehab* 1973; 54: 449-453
- 9 Barkhuizen A. Rational and targeted pharmacologic treatment of fibromyalgia. *Rheum Dis Clin North Am* 2002 ; 28 (2): 261-290
- 10 Bartels EM. Histological abnormalities in muscle from patients with certain types of fibrositis. *Lancet* 1986; 1: 755-757
- 11 Basbaum AI, Fields HL. Endogenous pain control systems: Brainstem spinal pathways and endorphin circuitry. *Ann Rev Neurosci* 1984; 7: 309-338
- 12 Beam KG. Duchenne muscular dystrophy. Localizing the gene product. *Nature* 1988; 333: 798-799
- 13 Belilos E, Carsons S. Rheumatologic disorders in women. *Med Clin North Am* 1998; 82: 77-101
- 14 Bendtsen L, Norregaard J, Jensen R, Olesen J. Evidence of qualitatively altered nociception in patients with fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 98-102
- 15 Bengtsson A, Hendriksson KG, Jorfeldt L, Kagedal B, Lenmarken C, Lindström F. Primary Fibromyalgia. *Scan J Rheumatol* 1986; 15: 340-347
- 16 Bengtsson A, Hendriksson KG, Larsson J. Muscle Biopsy in Primary Fibromyalgia. *Scand J Rheumatol* 1986; 15: 1-6
- 17 Bennett RM, Clark SC, Walczyk J. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of growth hormone in the treatment of fibromyalgia. *Am J Med* 1998; 104: 227-231
- 18 Bennett RM, Cook DM, Clark SR, Burckhardt CS, Campbell SM. Hypothalamic-pituitary-insulin-like growth factor-I axis dysfunction in patients with fibromyalgia. *J Rheumatol* 1997; 24: 1384-1389

- 19 Bennett RM. Beyond Fibromyalgia: Ideas on Etiology and Treatment. *J Rheumatol* 1989; 16 Suppl 19: 185-191
- 20 Bennett RM. Fibromyalgia and the facts. Sense or nonsense. *Rheum Dis Clin North Am* 1993; 19: 45-59
- 21 Bennett RM. Multidisciplinary group programs to treat fibromyalgia patients. *Rheum Dis Clin North Am* 1996; 22: 351-367
- 22 Bennett RM. Muscle Physiology and Cold Reactivity in the Fibromyalgia Syndrome. *Rheum Dis Clin North Am* 1989; 15: 135-147
- 23 Bennett RM. Rational management of fibromyalgia. *Rheum Dis Clin N Am* 2002; 28: 13-15
- 24 Berg PA, Klein R. Fibromyalgie-Syndrom. *Dtsch med. Wschr* 1994; 119: 429-435
- 25 Berman BM, Ezzo J, Hadhazy V, Swyers JP. Is acupuncture effective in the treatment of fibromyalgia? *J Fam Pract* 1999; 48: 213-218
- 26 Berman BM, Swyers JP. Complementary medicine treatments for fibromyalgia syndrome. *Baillieres Best Pract Res Clin Rheumatol* 1999, 13: 487-492
- 27 Berman J. Imaging pain in humans. *Br J Anaesth* 1995; 75: 209-216
- 28 Bethlem J. Muscle pathology - introduction and atlas 1970; North Holland Amsterdam London: 34-50
- 29 Biasi G, Manca S, Manganelli S, Marcolongo R. Tramadol in the fibromyalgia syndrome: a controlled clinical trial versus placebo. *Int J Clin Pharmacol Res* 1998; 18: 13-19
- 30 Bibolotti E, Borghi C, Pasculli E, Regoli F, Tavoni A, Baroni L, Castrogiovanni P, Pasero G. The management of fibrositis: a double-blind comparison of maprotiline, chlorimipramine, and placebo. *Clin Trials* 1986; 23: 269-280
- 31 Biewer W, Conrad I, Häuser W. Fibromyalgiesyndrom. *Schmerz* 2004; 18: 118-124
- 32 Blumenstiel K, Eich W. Psychosomatische Aspekte in Diagnostik und Therapie der Fibromyalgie. *Schmerz* 2003; 17: 399-404
- 33 Boissett-Pioro MH, Esdaile JM, Fitzcharles MA. Sexual and physical abuse in women with fibromyalgia syndrome. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 235-241
- 34 Bondy B, Spaeth M, Offenbaecher M, Glatzeder K, Stratz T, Schwarz M, de Jonge S, Krüger M, Engel RR, Färber L, Pongratz DE, Ackenheil M. The T102C polymorphism of the 5-HT<sub>2A</sub>-receptor gene in fibromyalgia. *Neurobiol Dis* 1999; 6: 433-439
- 35 Borg Stein J, Stein J. Trigger points and tender points: one and the same? Does injection treatment help? *Rheum Dis Clin North Am* 1996; 22: 305-322
- 36 Bourne JA. Handbuch der Immunperoxidase-Färbemethoden. *Immunochemistry Laboratory DAKO Corporation USA*, 1983: 1-39
- 37 Bradley NG. The limb-girdle syndromes. In: Vinken PJ, Bruyn GW (Hrsg). *Handbook of Clinical Neurology* 1979, Vol 40
- 38 Brendstrup P, Jespersen K, Asboe-Hansen. Morphological and chemical connective tissue changes in fibrositic muscles. *Ann rheum Dis* 1957; 16: 438-440

- 39 Briley M, Moret C. Fibromyalgia syndrome: An overview of potential drug targets. *IDrugs* 2003; 6: 668-673
- 40 Briner V, Colombi A, Brunner W, Truniger B. Die akute Rhabdomyolyse. *Schweiz. Med. Wschr.* 1986; 116: 198-208
- 41 Buchwald D, Umali J, Stene M. Insulin-like growth factor-I (somatomedin C) levels in chronic fatigue syndrome and fibromyalgia. *J Rheumatol* 1996; 23: 739-742
- 42 Burda CD, Cox FR, Osborne P. Histocompatibility antigens in the fibrositis (fibromyalgia) syndrome. *Clin Exp Rheum* 1986; 4: 355
- 43 Buskila D, Neumann L, Hershmann E, Gedalia A, Press J, Sukenik S. Fibromyalgia Syndrome in children: an outcome study. *J rheumatol* 1995; 22: 525-528
- 44 Campbell SM, Clark S, Tindall EA, Forehand ME, Bennett RM. Clinical characteristics of fibrositis. *Arth Rheum* 1983; 26: 817-824
- 45 Carette S, Lefrancois L. Fibrositis and primary hypothyroidism. *J Rheumatol* 1988; 15: 1418-1421
- 46 Caro XJ, Quismorio FP. Immunological studies of skin and circulating autoantibodies in primary fibrositis syndrome. *Arth Rheum* 1985; 28: 98
- 47 Caro XJ, Ramadas K, Heiner DC. Serum total IgE and IgG4 levels in primary fibrositis syndrome. Presented to the Study Group Session on Nonarticular Rheumatism, 49<sup>th</sup> Annual Meeting, American Rheumatism Association, Anaheim, June 1985
- 48 Caro XJ. Immunofluorescent detection of IgG at the dermal-epidermal junction in patients with apparent primary fibrositis syndrome. *Arth Rheum* 1984; 27: 1174-1179
- 49 Caro XJ. Is There An Immunologic Component to the Fibrositis Syndrome? *Rheum Dis Clin North Am* 1989; 15: 169-168
- 50 Casey KL. Match and mismatch. Identifying the neuronal determnts of pain. *Ann Intern Med* 1996; 124: 995-998
- 51 Castro-Lopes JP, Tölle TR, Pan B, Zieglgänsberger W. Expression of GADmRNA in spinal cord neurons of normal and monoarthritic rats. *Mol Brain Res* 1994; 26: 169-176
- 52 Clark S, Tindall E, Bennett RM. A double blind crossover trial of prednisone versus placebo in the treatments of fibrositis. *J Rheumatol* 1985; 12: 980—983
- 53 Clark SR, Bennett RM. Supplement dextromethorphan in the treatment of fibromyalgia. A double-blind, placebo-controlled study of efficacy and side-effects. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 333-339
- 54 Cordell JL, Falini B, Erber WN, Ghosh AK, Abdulaziz Z, MacDonald S, Pulford KAF, Stein H, Mason DY. Immunoenzymatic Labeling of Monoclonal Antibodies Using Immune Complexes of Alkaline Phosphatase and Monoclonal Anti-alkaline Phosphatase (APAAP Complexes). *J Histochem Cytochem* 1984; 32: 219-229
- 55 Crofford LJ, Demitrack MA. Evidence that abnormalities of central neurohormonal systems are key to understanding fibromyalgia and chronic fatigue syndrome.

- Rheum Dis Clin North Am 1996; 22: 267-184
- 56 Crofford LJ, Engleberg NC, Demitrack MA. Neurohormonal perturbations in fibromyalgia. *Baillieres Clin Rheumatol* 1996; 10: 365-378
- 57 Crofford LJ. Neuroendocrine abnormalities in fibromyalgia and related disorders. *Am J Med Sci* 1998; 315: 359-366
- 58 De Blecount AC, Wolf RF, van Rijswijk MH. In vivo 31-P magnetic resonance spectroscopy (MRS) of tender points in patients with primary fibromyalgia syndrome. *Rheumatol Int* 1991; 11: 51-54
- 59 De Lancey JO. Structural anatomy of the pelvic compartment as it relates to rectocele. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 815-823
- 60 Demitrack MA, Crofford LJ. Evidence for and pathophysiologic implications of hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysregulation in fibromyalgia and chronic fatigue syndrome. *Ann N Y Acad Sci* 1998; 840: 684-697
- 61 Dinerman H, Goldenberg DL, Felson DT. A prospective evaluation of 118 patients with the fibromyalgia syndrome: prevalence of Raynaud's Phenomenon, sicca symptoms, ANA, low complement and Ig deposition at the dermal-epidermal junction. *J Rheumatol* 1986; 13: 368-373
- 62 Drewes AM, Andreasen A, Schroder HD, Hogsaa B, Jennum P. Pathology of skeletal muscle in fibromyalgia: a histo-immuno-chemical and ultrastructural study. *Br J Rheumatol* 1993; 32: 479-483
- 63 Dubowitz V. Histological and Histochemical Stains and Reactions. In: Dubowitz V. *Muscle Biopsy - A Practical Approach* 2<sup>nd</sup> Ed. 1985; Bailliere Tindall: 19-129
- 64 Durette MR, Rodriquez AA, Agre JC, Silverman JL. Needle electromyographic evaluation of patients with myofascial or fibromyalgic pain. *Am J Phys Med Rehabil* 1991; 70: 154-156
- 65 Dwight MM, Arnold LM, O'Brien H, Metzger R, Morris Park E, Keck PE. An open clinical trial of venlafaxine treatment of fibromyalgia. *Psychosomatics* 1998; 39: 14-17
- 66 Egle UT, Rudolf ML, Hoffmann SO, König K, Schöfer M, Schwab R, von Wilmsky H. Persönlichkeitsmerkmale, Abwehrverhalten und Krankheitserleben bei Patienten mit primärer Fibromyalgie. *Z Rheumatol* 1989; 48: 73-78
- 67 Eich W, Hartmann M, Müller A, Fischer H. The role of psychosocial factors in fibromyalgia syndrome. *Scand J Rheumatol* 2000; 29 (Suppl): 30-31
- 68 Eisinger J, Plantamura A, Ayavou T. Glycolysis abnormalities in fibromyalgia. *J Am Coll Nutr* 1994; 13: 144-148
- 69 Eisinger J, Plantamura A, Marie PA, Ayavou T. Selenium and magnesium status in fibromyalgia. *Magnes Res* 1994 7: 285-288
- 70 Ekert JE, Rantapää-Dahlqvist SB, Hendriksson-Larsen, Lorentzon R, Gerdle BU. Muscle performance, electromyography and fibre type composition in fibromyalgia and work-related myalgia. *Scand J Rheumatol* 1992; 21: 28-34
- 71 Elam M, Johansson G, Wallin BG. Do patients with primary fibromyalgia have an altered muscle sympathetic nerve activity? *Pain* 1992; 48:371-375
- 72 Epstein SA, Kay G, Clauw D, Heaton R, Klein D, Krupp L, Kuck J, Leslie V,

- Masur D, Wagner M, Waid R, Zisook S. Psychiatric disorders in patients with fibromyalgia. A multicenter investigation. *Psychosomatics* 1999; 40: 57-63
- 73 Färber L, Stratz T, Brückle W, Späth M, Pongratz D, Lautenschlager J, Kötter J, Zöller B, Peter HH, Neeck G, Alten R, Müller W. Efficacy and tolerability of tropisetron in primary fibromyalgia – a highly selective and competitive 5-HT<sub>3</sub>-receptor antagonist. German Fibromyalgia Study Group. *Scand J Rheumatol Supp* 2000; 113: 49-54
- 74 Fassbender HG, Martens KD. Critical considerations of the pathogenesis of „soft tissue rheumatism“ (fibromyalgia) and its therapeutic consequences. *Z Orthop Ihre Grenzgeb* 1992; 130: 99-103
- 75 Fassbender HG, Wegner K. Morphologie und Pathogenese des Weichteilrheumatismus. *Z Rheumaforsch* 1973; 32: 355-374
- 76 Fassbender HG. Pathologie rheumatischer Erkrankungen. Springer Berlin Heidelberg New York 1975: 321-331
- 77 Fassbender HG. Pathologie rheumatischer Erkrankungen; Springer Berlin Heidelberg New York 1975: 7-10
- 78 Fehm-Wolfsdorf G, Scheible E, zenz H, Born J, Fehm HL. Taste threshold in man are differentially influenced by hydrocortisone and dexamethasone. *Psychoneuroendocrinology* 1989; 14: 433-440
- 79 Fehm-Wolfsdorf G, Soherr U, Arndt R, kern W, Fehm HL, Nagel D. Auditory reflex thresholds elevated by stress-induced cortisol secretion. *Psychoneuroendocrinology* 1993; 18: 579-589
- 80 Fietta P. Fibromyalgia: state of the art. *Minerva Med* 2004; 95: 35-52
- 81 Forre O, Vaeroy H, Kass E. Possible subgroups of the fibromyalgia syndrome. *Scan J Rheumatol* 1987; 69: 11-17
- 82 Fossaluzza V, De Vita S. Combined therapy with cyclobenzaprine and ibuprofen in primary fibromyalgia syndrome. *Int J Clin Pharmacol Res* 1992; 2: 99-102
- 83 Frey DL, Locher JT, Hrycaj P, Stratz T, Kovac C, Mennet P, Müller W. Bestimmung der regionalen Glukose-Metabolisierungsrate der Lumbalmuskulatur bei Patienten mit generalisierter Tendomyopathie mittels dynamischer 18-F-FDG PET. *Z Rheumatol* 1992; 51: 238-242
- 84 Fuller RW. The involvement of serotonin in regulation of pituitary-adrenocortical function. *Front Neuroendocrinol* 1992; 13: 250-257
- 85 Geel SE. The fibromyalgia syndrome: musculoskeletal pathophysiology. *Semin Arthritis Rheum* 1994; 23: 347-353
- 86 Giesecke T, Gracely RH, Grant MAB, Nachemson A, Petzke F, Williams DA, Clauw DJ. Evidence of Augmented Central Pain Processing in Idiopathic Chronic Low Back Pain. *Arthritis & Rheumatism* 2004; 50: 613-623
- 87 Glogowski G, Wallraff J. Ein Beitrag zur Klinik und Histologie der Muskelhärtungen (Myogelosen). *Z Orthop* 1951; 80: 237-268
- 88 Goetzl EJ, Speedharan SP, Harkonen WS. Pathogenetic roles of neuroimmunologic mediators. *Immunol Allergy Clin North Am* 1988; 8: 275-279
- 89 Goldenberg DL, Felson DT, Dinerman H. A randomised, controlled trial of

- amitriptyline and naproxen in the treatment of patients with fibromyalgia. *Arth Rheum* 1986; 29: 1371-1377
- 90 Goldenberg DL, Fibromyalgia, chronic fatigue syndrome, and myofascial pain syndrome. *Rheumatol* 1993; 5: 199-208
- 91 Goldenberg DL. Treatment of Fibromyalgia Syndrome. *Rheum Dis Clin North Am* 1989; 15: 61-71
- 92 Gowers WR. A lecture on lumbago: 1st lessons and analogues. *Br Med J* 1904; 1: 117-121
- 93 Gracely RH, Geisser ME, Giesecke T, Grant MAB, Petzke F, Williams DA, Clauw DJ. Pain catastrophizing and neural responses to pain among persons with fibromyalgia. *Brain* 2004; 127: 835-843
- 94 Gracely RH, Grant MA, Giesecke T. Evoked pain measures in fibromyalgia. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2003; 17: 593-609
- 95 Gracely RH, Petzke F, Wolf JM, Clauw DJ. Functional magnetic resonance imaging evidence of augmented pain processing in fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 1333-1346
- 96 Gracely RH. Pain measurement. *Acta Anaesthesiol Scand* 1999; 43: 897-908
- 97 Granges G, Lillejohn G. Pressure pain threshold in pain-free subjects, in patients with chronic regional pain, and in patients with fibromyalgia syndrome. *Arth rheum* 1993; 36: 642-646
- 98 Granges G, Zilko P, Littlejohn GO. Fibromyalgia syndrome: assesment of the severity of the condition 2 years after diagnosis. *J Rheumatol* 1994; 21: 523-529
- 99 Griep E, Boersma J, Lentjes E, Prins A, van der Korst J, de Kloet E. Function of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in patients with fibromyalgia and low back pain. *J Rheumatol* 1998; 25: 1374-1381
- 100 Gronemann ST, Ribel-Madsen S, Bartels EM. Collagen and muscle pathology in fibromyalgia patients. *Rheumatology* 2004; 43: 27-31
- 101 Groublad M, Nykanen J, Koutiinen Y, Jarvinen E, Helve T. Effect of zopiclone on sleep quality, morning stiffness, widespread tenderness and pain and general discomfort in primary fibromyalgia patients. A double-blind randomized trail. *Clin Rheumatol* 1993; 12(2): 186-191
- 102 Hader N, Rimon D, Kinarty A. Altered interleukin-2 secretion in patients with primary fibromyalgia syndrome. *Arthritis Rheum* 1991; 34: 866-872
- 103 Handwerker HO. Physiologische Hypothesen zum Weichteilrheumatismus. *Akt Rheumatol* 1989; 14: 89-90
- 104 Harding SM. Sleep in fibromyalgia patients: subjective and objective finding. *Am J Med Sci* 1998; 315: 367-376
- 105 Hawley DJ, Wolfe F, Cathey MA. Pain, Functional Disability, and Psychological Status: A 12-Month Study of Severity in Fibromyalgia. *J Rheumatol* 1988; 15: 1551-1556
- 106 Henriksson KG, Bengtsson A, Larsson J, Lindström F, Thornell LE. Muscle biopsy findings of possible diagnostic importance in primary fibromyalgia (fibrositis, myofascial syndromes). *Lancet* 1982; 12: 1395

- 107 Henriksson KG. Chronic muscular pain: aetiology and pathogenesis. *Ballieres Clin Rheumatol* 1994; 8: 703-719
- 108 Henriksson KG. Fibromyalgia – from syndrome to disease. Overview of pathogenetic mechanism. *J Rehabil Med* 2003; 41 Suppl.: 89-94
- 109 Hilden J. Diagnosis of fibromyalgia. A critical review of the Scandinavian literature. *Nord Med* 1996; 111: 308-312
- 110 Holsboer F, Grasser A, Friess E, Wiedemann K. Steroid effects on central neurons and implications for psychiatric and neurological disorders. *Ann NY Acad Sci* 1994; 746: 345-359
- 111 Honda H, Mano Y, Takahashi A. Inflammatory changes in affected muscles of facioscapulohumeral dystrophy. *J Neurol* 1987; 234: 408-411
- 112 Hrycaj P, Stratz T, Müller W. Platetel 3H-imipramine uptake receptor density and serum serotonin in patients with fibromyalgia/fibrositis syndrome. *J Rheumatol* 1992; 20: 593-598
- 113 Jacobsen S, Bartels EM, Danneskiold-Samsøe B. Single cell morphology of muscle in patients with chronic muscle pain. *Scand J Rheumatol* 1991; 20: 336-343
- 114 Jacobsen S. Physical biodynamics and performance capacities of muscle in patients with fibromyalgia syndrome. *Z Rheumatol* 1998; 57: 43-46
- 115 Jaradeh SS, Ho H. Muscle, nerve, and skin biopsy. *Neurol Clin* 2004; 22: 539-561
- 116 Jerusalem F. Normale Anatomie der Skelettmuskulatur. In: Jerusalem F: *Muskelerkrankungen Klinik-Therapie-Pathologie* 1979; Thieme Verlag Stuttgart: 1-13
- 117 Jimenez-Fuentes MA, Gea J, Marinan M, Galdiz JB, Gallego F, Broquetas JM. Cellular homogeneity in diverse portions of the diaphragm. *Arch Broncopneumol* 1998; 34: 82-86
- 118 Kahler-Hench P. Evaluation and Differential Diagnosis of Fibromyalgia. *Rheum Dis Clin North Am* 1989; 15: 19-29
- 119 Kalyan-Raman UP, Kalyan-Raman K, Yunus MB, Masi AT. Muscle Pathology in Primary Fibromyalgia Syndrome: A Light Microscopic, Histochemical and Ultrastructural Study. *J Rheumatol* 1984; 11: 808-823
- 120 Karpati G. The principles of skeletal muscle histochemistry in neuromuscular disorders. In *Handbook of Clinical Neurology* 1979, Vol 40
- 121 Kenner C. Fibromyalgia and chronic fatigue: the holistic perspective. *Holist Nurs Pract* 1998; 12: 55-63
- 122 Klemp P, Nielson H, Korsgard J, Crane P. Blood flow in fibromyotic muscles. *Scand J Rehabil Med* 1982; 14: 81-82
- 123 Kogstad O. Primary fibromyalgia syndrome - subgroups of inflammatory rheumatic nature? *Scand J Rheumatol* 1988; 17: 154
- 124 König WC, Powers JJ, Johnson EW. Does allergy play a role in fibrositis? *Arch Phys Med Rehabil* 1977; 58: 80-82
- 125 Kranzler JD, Gendreau JF, Rao SG. The psychopharmacology of fibromyalgia: a drug development perspective. *Psychopharmacol Bull* 2002; 36: 165-213

- 126 Krapf MW, Müller S, Mennet P, Stratz T, Samborski W, Müller W. Die Erfassung von Muskelverspannungen im Musculus erector spinae mit Hilfe der in vivo P-Magnetresonanzspektroskopie (P-MRS) bei Patienten mit chronischen Lumbalgie und generalisierten Tendomyopathien. *Z Rheumatol* 1992; 51: 229-237
- 127 Kravis MM, Munk PL, McCain GA. MR imaging of muscle and tender points in fibromyalgia. *J Magn Reson Imaging* 1993; 3: 669-670
- 128 Kwiatek R, Barnden L, Tedman R, Jarrett R, Chew J, Rowe C et al. Regional cerebral flow in fibromyalgia single-photon-emission computed tomography evidence of reduction in the pontine tegmentum and thalami. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 2823-2833
- 129 Lange F. Die Muskelhärten der Beinmuskeln. *Munich Med Wochenschr* 1925; 72: 1626-1629
- 130 Lapossy E, Maleitzke R, Hrycaj P, Mennet P, Müller W. Der Langzeitverlauf der generalisierten Tendomyopathie (Fibromyalgie) - eine retrospektive Untersuchung. *Akt Rheumatol* 1993; 18: 93-98
- 131 Lautenschläger J, Brückle W, Schnorrenberger CC, Müller W. Die Messung von Druckschmerzen im Bereich von Sehnen und Muskeln bei Gesunden und Patienten mit generalisierter Tendomyopathie (Fibromyalgie-Syndrom). *Z Rheumatol* 1988; 47: 397-404
- 132 Lautenschläger J. Present state of medication therapy in fibromyalgia syndrome. *Scand J Rheumatol* 2000; Supp 13: 32-36
- 133 Lawrence RC, Helmick CG, Arnett FC, Deyo RA, Felson DT, Giannini EH, Heyse SP, Hirsch R, Hochberg MC, Hunder GG, Liang MH, Pillemer SR, Steen VD, Wolfe F. Estimates of the prevalence of arthritis and selected musculoskeletal disorders in the United States. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 778-799
- 134 Ledingham J, Doherty S, Doherty M. Primary fibromyalgia syndrome - an outcome study. *Br J Rheumatol* 1993; 32: 139-142
- 135 Lee TL. Acupuncture and chronic pain management. *Ann Acad Med Singapore* 2000; 29: 17-21
- 136 Lekander M, Frederikson M, Wik G. Neuroimmune relations in patients with fibromyalgia: a positron emission tomography study. *Neurosci letters* 2000; 282: 193-196
- 137 Leza JC. Fibromyalgia: a challenge for neuroscience. *Rev Neurol* 2003; 36: 1165-1175
- 138 Lindsay DC, Lovegrove CA, Dunn MJ, Bennett JG, Pepper JR, Yacoub MH, Poole-Wilson PA. Histological abnormalities of muscle from limb, thorax and diaphragm in chronic heart failure. *Eur Heart J* 1996; 17: 1239-1250
- 139 Littlejohn GO, Weinstein C, Helme RD. Increased neurogenic inflammation in fibrositis syndrome. *J Rheumatol* 1987; 14: 1022-1025
- 140 Littlejohn GO. Fibromyalgia syndrome and disability: the neurogenic model. *Med J Aust* 1998; 168: 398-401
- 141 Littman BH, Newton FA, Russell IJ. Substance P antagonism in fibromyalgia: a trial with CJ-11974. Abstracts from the world Conference of Pain. Seattle, WA, IASP Press: 67

- 142 Lorenzen I. Fibromyalgia: a clinical challenge. *J Int Med* 1994; 235: 199-203
- 143 Maes M, Libbrecht I, Delmeire L, Lin A, De Clerck L, Scharpe S, Janca A. Changes in platelet alpha-2-adrenoceptors in fibromyalgia: effects of treatment with antidepressants. *Neuropsychobiology* 1999; 40: 129-133
- 144 Mannerkorpi K, Iversen MD. Physical exercise in Fibromyalgia and related syndromes. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2003; 17: 629-647
- 145 Mason DY, Abdulaziz Z, Falini B, Stein H. Double Immunoenzymatic Labelling. In: *Immunocytochemistry - Practical Applications in Pathology and Biology* 1983; Wright-PSG, Boston: 113-128
- 146 Mason LW, Goolkasian P, McCain GA. Evaluation of multinodal treatment program for fibromyalgia. *J Behav Med* 1998; 21: 163-178
- 147 Mastaglia FL, Walton SJ (Hrsg): *Skeletal Muscle Pathology*. Churchill Livingstone, Edingburgh 1982
- 148 Maurizio SJ, Rogers JL. Recognizing and treating fibromyalgia. *Nurse Pract* 1997; 22: 18-26
- 149 Mayer EA. Clinical implications of visceral hyperalgesia. *Contemp Intern Med* 1994; 6: 42-54
- 150 McCain GA, Scudds RA. The concept of primary fibromyalgia (fibrositis). Clinical value, relation and significance to other musculoskeletal pain syndromes. *Pain* 1988; 33: 273-287
- 151 Menninger H, Hiemeyer K. Pathogenese von Sehnen-/Muskelschmerzen unter besonderer Berücksichtigung der Körperhaltung - Ein konzeptioneller Beitrag zum Verständnis der generalisierten Tendomyopathie (GTMP). *Z Rheumatol* 1989; 48: 281-287
- 152 Menninger H, Hiemeyer K. Tendomyopathien. In: *Rheumatologie* 1990; Urban & Schwarzenberg München Wien Baltimore: 594-634
- 153 Mense S. Neurobiological concepts of fibromyalgia – the possible role of descending spinal tracts. *Scand J Rheumatol* 2000; 29: 32-36
- 154 Mense S. Was ist das Besondere am Muskelschmerz ? *Schmerz* 2003; 17: 459-463
- 155 Miehle K, Schulze G, Eger W. Klinische und experimentelle Untersuchungen zum Fibrositissyndrom. *Z Reumaforsch* 1960; 19: 310-330
- 156 Mittelbach F, Pongratz D. Immunhistochemische Untersuchungen bei verschiedenen menschlichen Myopathien. *Virchows Arch Abt A Path Anat* 1969; 348: 181-186
- 157 Moldofsky H, Lue FA, Mously C, Roth Schechter B, Reynolds WJ. The effect of zolpidem in patients with fibromyalgia: a dose ranging, double blind, placebo controlled, modified crossover study. *J Rheumatol* 1996; 23: 529-533
- 158 Moldofsky H, Saskin P, Lue FA. Sleep and Symptoms in Fibrositis Syndrome After a Febrile Illness. *J Rheumatol* 1988; 15: 1701-1704
- 159 Moldofsky H. Sleep and Fibrositis Syndrome. *Rheum Dis Clin North Am* 1989; 15: 91-103
- 160 Mortier W. *Muskel- und Nervenerkrankungen im Kindesalter*. Thieme-Verlag

- Stuttgart-New York 1994. 237-244
- 161 Mountz JM, Bradley LA, Alarcon GS. Abnormal functional activity of the central nervous system in fibromyalgia syndrome. *Am J Med Sci* 1998; 315: 385-396
- 162 Mufson M, Regestein QR. The spectrum of fibromyalgia disorders. *Arth Rheum* 1993; 36: 647-650
- 163 Müller B, Müller W. Die generalisierte Tendomyopathie (Fibromyalgie). *Z ges inn Med* 1991; 46: 361-369
- 164 Müller W, Lautenschläger J. Die generalisierte Tendomyopathie (GTM). Teil I: Klinik, Verlauf und Differentialdiagnose. *Z Rheumatol* 1990; 49: 11-21
- 165 Müller W, Lautenschläger J. Die generalisierte Tendomyopathie (GTM). Teil II: Pathogenese und Therapie. *Z Rheumatol* 1990; 49: 22-29
- 166 Müller W, Perini C, Battegay R, Labhardt F. Die generalisierte Tendomyopathie. *Int. Welt* 1981; 7: 268-277
- 167 Müller W, Pongratz D, Barlin E, Eich W, Farber L, Haus U, Lautenschlager J, Mense S, Neeck G, Offenbacher M, Späth M, Stratz T, Tolck J, Welzel D, Wiech K, Wohlgenuth M. The challenge of fibromyalgia: new approaches. *Scand J Rheumatol* 2000 (Suppl); 113: 86
- 168 Müller W. Die generalisierte Tendomyopathie (Fibromyalgie). *Rheumatol* 1990; 80:7-16
- 169 Müller W. Muskelschmerzen bei lokalisierten und generalisierten Tendomyopathien. *Int* 1987; 28: 659-667
- 170 Müller W. The fibrositis syndrome: diagnosis, differential diagnosis and pathogenesis. *Scand J Rheumatol* 1987; 65: 40-53
- 171 Mur E, Drexler A, Gruber J, Hartig F, Günther V. Electromyography biofeedback therapy in fibromyalgia. *Wien med Wochenschr* 1999; 149: 561-563
- 172 Neeck G, Crofford LJ. Neuroendocrinic perturbations in fibromyalgia and chronic fatigue syndrome. *Rheum Dis Clin North Am* 2000; 26: 989-1002
- 173 Neto FL, Schadrack J, Ableitner A, Castro-Lopes JM, Bartenstein P, Zieglgänsberger W, Tölle TR. Supra spinal metabolic activity changes in the rat during adjuvant monoarthritis. *Neuroscience* 1999; 94: 607-621
- 174 Neto FL, Schadrack J, Platzer S, Zieglgänsberger W, Tölle TR, Castro-Lopes JM. Upregulation of metabotropic glutamate receptor 3mRNA expression in the cerebral cortex of monoarthritic rats. *J Neurosci Res* 2001; 63: 356-367
- 175 Nicolodi M, Sicuteri F. Fibromyalgia and migraine, two factors of the same mechanism. Serotonin as the common clue for the pathogenesis and therapy. *Adv Exp Med Biol* 1996; 398: 373-379
- 176 Nicolodi M, Volpe AR, Sicuteri F. Fibromyalgia and headache. Failure of serotonergic analgesia and N-methyl-D-aspartate-mediated neuronal plasticity: their common clue. *Cephalgia* 1998; 18: 41-44
- 177 O'Malley PG, Balden E, Tomkins G, Santoro J, Kroenke K, Jackson JL. Treatment of fibromyalgia with antidepressants: A meta-analysis. *J Gen Intern Med* 2000; 15: 659-666
- 178 Offenbacher M, Bondy B, de Jobge S, Glatzeder K, Kruger M, Schoeps P,

- Ackenheil M. Possible association of fibromyalgia with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 2482-2488
- 179 Olsen NJ, Park JH. Skeletal muscle abnormalities in patients with fibromyalgia. *Am J Med Sci* 1998; 315: 351-358
- 180 Orliaguet G, Riou B, Leguen M. Postnatal maturation of the diaphragm muscle: ultrastructural and functional aspects. *Ann Fr Anaesth Reanim* 2004; 23: 482-494
- 181 Papadopoulos IA, Georgiou PE, Katsimbri PP, Drosos AA. Treatment of fibromyalgia with tropisetron, a 5HT3 serotonin antagonist: a pilot study. *Clin Rheumatol* 2000; 19: 6-8
- 182 Park JH, Phothimat P, Oates CT, Hernanz Schulman M, Olsen NJ. Use of P-31 magnetic resonance spectroscopy to detect metabolic abnormalities in muscles of patients with fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 406-413
- 183 Patrick M, Swannell A, Doherty M. Chlorzoxazone in primary fibromyalgia syndrome: a double blind placebo controlled study. *Br J Rheumatol* 1993; 32: 55-58
- 184 Perez T. Clinical investigation of diaphragmatic function. Relationships with the biology of muscle. *Rev Mal Respir* 2000; 17: 591-596
- 185 Peter JB, Wallace DJ. Abnormal immune regulation in fibromyalgia. *Arth Rheum* 1988; 31: 24-27
- 186 Petzke F, Gracely RH, Park KM, Ambrose K, Clauw DJ. What do tender points measure ? Influence of distress on 4 measures of tenderness. *J Rheumatol* 2003; 30: 567-574
- 187 Pfizer Inc. Pregabalin significantly improves pain in fibromyalgia patients. Press Release 2002; October 25
- 188 Pilz A. Differentialdiagnose nekrotisierender Myopathien unter Zuhilfenahme immunhistologischer Methoden. Dissertation Ludwig-Maximilians-Universität München 1989
- 189 Pongratz D, Späth M. Fibromyalgie. *Fortschr Neurol Psychiat* 2001; 69: 189-193
- 190 Pongratz D. Muskeluntersuchung. In: Zeidler H. *Rheumatologie* 1990; Urban & Schwarzenberg München Wien Baltimore: 209-215
- 191 Pongratz D. Rheumatische Erkrankungen und Nervensystem. In: Pongratz D. *Klinische Neurologie*. Urban & Schwarzenberg München Wien Baltimore 1992: 653-655
- 192 Pongratz DE, Burg D, Reimers CD, Karabensch F, Naegele M, Hübner G. Muskelschmerzen. *Internist* 1987; 28: 572-579
- 193 Pongratz DE, Sievers M. Fibromyalgia – symptom or diagnosis: A definition of the position. *Scand J Rheumatol* 2000; 29 (Suppl 11): 3-7
- 194 Pongratz DE, Späth M. Das myofasziale Schmerzsyndrom – häufig vorhanden und häufig verkannt. *Fortschritte der Medizin* 1998; 27: 24-29
- 195 Pongratz DE. Die Bedeutung lichtmikroskopischer Veränderungen für die Diagnose und Differentialdiagnose von Myositiden. *Verh Dtsch Ges Neurol* 1983; 2: 278-285
- 196 Pongratz DE. Die Morphologie immunogener Myopathien. *Verh dtsch Ges*

- Rheumatol 1981; 7: 1-5
- 197 Press J, Phillip M, Neumann L, Barak R, Segev Y, Abu Shakra M, Buskila D. Normal melatonin levels in patients with fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol* 1998; 25: 551-555
- 198 Quijada-Carrera J, Valenzuela-Castano A, Povedano-Gomez J. Comparison of tenoxicam and bromazepam in the treatment of fibromyalgia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pain* 1996; 65: 221-225
- 199 Rao SG, Clauw DJ. The management of fibromyalgia. *Drugs of Today* 2004; 40: 539-554
- 200 Rao SG. The neuropharmacology of centrally-acting analgesic medications in fibromyalgia. *Rheum Dis Clin North Am* 2002; 28: 235-259
- 201 Reiffenberger DH, Amundson LH. Fibromyalgia syndrome: a review. *Am Fam Physician* 1996; 53: 1698-1712
- 202 Reul JM, Bilang-Bleuel A, Droste S, Linthorst ACE, Holsboer F, Gesing A. New mode of hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis regulation: significance for stress-related disorders. *Z Rheumatol* 2000; 59: 22-25
- 203 Reynolds WJ, Chiu B, Inman RD. Plasma Substance P Levels in Fibrositis. *J Rheumatol* 1988; 15: 1802-1806
- 204 Ridgway K. Acupuncture as a treatment modality for back problems. *Vet Clin North Am Equine Pract* 1999; 15: 211-221
- 205 Romano TJ. Fibromyalgia in children; diagnosis and treatment. *W V Med J* 1991; 87: 112-114
- 206 Ruof J, Hülsemann JL, Stucki G. Evaluation of costs in rheumatic diseases: a literature review. *Curr Opin Rheumatol* 1999; 11: 104-109
- 207 Russell IJ, Bowden CL, Michalek J, Fletcher E, Hester GA. Imipramine receptor density on platelets of patients with fibrositis syndrome. Correlation with disease severity and response to therapy. *Arthr and Rheum* 1987; 30: 63-68
- 208 Russell IJ, Fletcher EM, Michalek JE, McBroom PC, Hester GG. Treatment of primary fibrositis/fibromyalgia syndrome with ibuprofen and alprazolam. A double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 1991; 34: 352-361
- 209 Russell IJ, Michalek JE, Vipraio GA, Fletcher EM, Javors MA, Bowden CA. Platelet 3H-imipramine uptake receptor density and serum serotonin levels in patients with fibromyalgia (fibrositis syndrome). *J Rheumatol* 1992; 19: 104
- 210 Russell IJ, Orr MD, Littmann B: Elevated cerebrospinal fluid levels of substance P in patients with fibromyalgia syndrome. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 1593-1501
- 211 Russell IJ, Vipraio GA, Michalek J, Fletcher E. Abnormal T cell subpopulations in fibrositis syndrome. *Ann Rheum Dis* 1984; 43: 232
- 212 Russell IJ, Wolfe F, Burda C. Histocompatibility (HLA) in primary fibrositis (fibromyalgia) syndrome. Presented to the Study Group Session on Nonarticular Rheumatism, 50<sup>th</sup> Annual Meeting American Rheumatism Association. New Orleans, June 1986
- 213 Russell IJ. Advances in fibromyalgia: possible role for central neurochemicals. *Am J Med Sci* 1998; 315: 377-384

- 214 Russell IJ. Neurochemical pathogenesis of fibromyalgia syndrome. *J Musculoskel Pain* 1996; 4: 61-92
- 215 Russell IJ. Neurochemical pathogenesis of fibromyalgia. *Z Rheumatol* 1998; 57: 63-66
- 216 Russell IJ. Neurohormonal aspects of fibromyalgia syndrome. *Rheum Dis Clin North Am* 1989; 15: 149-168
- 217 Russell ML, Hanna WM. Ultrastructural Pathology of Skeletal Muscle in Various Rheumatic Diseases. *J Rheumatol* 1988; 15: 445-453
- 218 Sandkühler J, Benrath J, Brechtel C, Ruscheweyl R, Heinke B. Synaptic mechanisms of hyperalgesia. *Progress in Brain research* 2000; 129: 81-100
- 219 Sandkühler J. Learning and memory in pain pathways. *Pain* 2000; 88; 113-118
- 220 Sargeant AJ, Davies CTM, Edwards RHT, Maunder C, Young A. Functional and structural changes after disuse of human muscle. *Clin Sci Mol Med* 1977; 52: 337-342
- 221 Scarinci IC, McDonald Haile J, Bradley LA, Richter JE. Altered pain perception and psychosocial features among women with gastrointestinal disorders and history of abuse: a preliminary model. *Am J Med* 1994; 97: 108-118
- 222 Schadrack J, Zieglgänsberger W: Activity-dependent changes in the pain matrix. *Scand J Rheumatol Supp* 2000; 113; 19-23
- 223 Schaumburg-Lever G, Tronnier M. Combination of the APAAP and the IGSS Techniques for the Double-Labeling with Two Different Monoclonal Antibodies. *Am J Dermatopathol* 1989; 11: 29-32
- 224 Schmidt A. Zur Pathologie und Therapie des Muskelrheumatismus (Myalgia). *Münch Med Wochenschr* 1916; 63: 593-595
- 225 Schröder JM. Pathologie der Muskulatur. In: Doer, Seifert, Ühlinger (Hrsg): *Spezielle pathologische Anatomie* 1982
- 226 Schwarz MJ, Späth M, Müller-Bardoff H, Pongratz DE, Bondy B, Ackenheil M. Relationship of substance P, 5-hydroxyindole acetic acid and tryptophan in fibromyalgia patients. *Neurosci letters* 1999; 259: 196-198
- 227 Siegel DM, Janeway D, Baum J. Fibromyalgia syndrome in children and adolescents: clinical features at presentation and status at follow-up. *Pediatrics* 1998; 101: 377-382
- 228 Silverman DH, Munakata JA, Ennes H, Mandelkern MA, Hoh CK, Mayer EA. Regional cerebral activity in normal and pathological perception of visceral pain. *Gastroenterology* 1997; 112: 64-72
- 229 Simms RW, Roy SH, Hrovat M, Anderson JJ, Skrinar G, LePoole SR, Zerbini CA, de Luca C, Jolesz F. Lack of association between fibromyalgia syndrome and abnormalities in muscle energy metabolism. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 794-800
- 230 Simms RW. Fibromyalgia is not a muscle disorder. *Am J Med Sci* 1998; 315: 346-350
- 231 Simms RW. Is there muscle pathology in fibromyalgia syndrome? *Rheum Dis Clin North Am* 1996; 22: 245-266

- 232 Simons DG, Stolov WC. Microscopic features and transient contraction of palpable bends in canine muscle. *Am J Phys Med* ; 55: 65-88
- 233 Singh BB, Berman BM, Hadhazy VA, Creamer P. A pilot study of cognitive behavioral therapy in fibromyalgia. *Altern Ther Health Med* 1998; 4: 67-70
- 234 Slauck A. Beiträge zur Kenntnis des Muskelrheumatismus. *Med Klin* 1929;25: 552-554
- 235 Slocumb CH. Fibrositis. *Clinics* 1943; 2: 169-178
- 236 Song P, Zhao ZQ, Liu XY. Expression of IL-2 receptor in dorsal root ganglion neurons and peripheral antinociception. *Neurorepi* (Engl) 2000; 11: 1433-1436
- 237 Sörensen J, Bengtsson A, Ahlner J, Henriksson KG, Ekselius L, Bengtsson M. Fibromyalgia - are there different mechanisms in the processing of pain? A double blind crossover comparison of analgetic drugs. *J Rheumatol* 1997; 24: 1615-1621
- 238 Sörensen J, Graven Nielsen T, Henriksson KG, Bengtsson M, Arendt Nielsen L. Hyperexcitability in fibromyalgia. *J Rheumatol* 1998; 25: 152-155
- 239 Späth M, Fischer W, Schwarz M, Pongratz D. Treatment of fibromyalgia with trimipramine – preliminary result of a pilot study: *J Muskuloskel Pain* 1998; 6: 158
- 240 Späth M, Obermaier-Kusser B, Fischer P, Pongratz D. Are point mutations or deletions of mitochondrial DNA of any significance for fibromyalgia ? *J Muskuloskel Pain* 1995; 3: 116
- 241 Späth M, Pongratz D. Fibromyalgie Pathogenetische Aspekte, Klinik, Differentialdiagnosen und therapeutische Ansätze. *Letter Nr. 12 Management of Neuromuscular Diseases Rhone-Poulenc JG* 4: 1-8
- 242 Späth M, Stratz T, Schmalisch P, Fischer P, Haslinger A, Schwarz M, Müller W, Pongratz DE. Substance P in skeletal muscle of patients with fibromyalgia syndrome. *J Pain* 1998; 6: 78
- 243 Späth M, Welzel D, Färber L. Treatment of chronic fatigue syndrome with 5-HT<sub>3</sub>-rezeptor antagonists – preliminary results. *Scand J Rheumatol* 2000; 113: 72-77
- 244 Späth M. Aktuelles zu Diagnostik und Therapie bei Myalgien ohne definierte Myopathie. *Nervenheilkunde* 2002; 21:29-34
- 245 Sprott H, Bradley LA, Oh SJ, Wintersberger W, Alarcon GS, Mussell HG, Tseng A, Gay RE, Gay S. Immunohistochemical and molecular studies of serotonin, substance P, galanin, pituitary adenylyl-cyclase-activating polypeptide, and secretoneurin in fibromyalgic muscle tissue. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 1689-1694
- 246 Sprott H, Franke S, Kluge H, Hein G. Pain treatment of fibromyalgia by acupuncture (letter). *Rheumatol Int* 1998; 18: 35-36
- 247 Stockman R. The causes, pathology and treatment of chronic rheumatism. *Edinburgh Med J* 1904; 15: 107-116, 223-235
- 248 Stojan B. Primäres Fibromyalgie-(Fibrositis-) Syndrom (PFS). *Schw Rsch Med (PRAXIS)* 1990; 79: 311-313
- 249 Stokes MJ, Colter C, Klestov A, Cooper RG. Normal paraspinal muscle electromyographic fatigue characteristics in patients with primary fibromyalgia. *Br J Rheumatol* 1993; 32: 711-716

- 250 Stratz T, Färber L, Varga B, Baumgartner C, Hans U, Müller W. Fibromyalgia treatment with intravenous tropisetron administration. *Drugs Exp Clin res* 2001; 27 (3): 113-118
- 251 Stratz T, Samborski W, Hrycaj P, Pap T, Mackiewicz S, Mennet P, Müller W. Die Serotoninkonzentration im serum bei Patienten mit generalisierter Tendomyopathie (Fibromyalgie) und chronischer Polyarthritits. *Med Klinik* 1993; 88: 458-462
- 252 Strobel ES, Krapf M, Suckfüll M, Brückle W, Fleckenstein W, Müller W. Tissue oxygen measurement and 31-P magnetic resonance spectroscopy in patients with muscle tension and fibromyalgia. *Rheumatol Int* 1997; 16: 175-80
- 253 Swash M, Schwartz MS. *Biopsy Pathology of Muscle* 1984; Chapman and Hall London: 18-74
- 254 Thieme K. Neuroendokrine Veränderungen und Maladaptionen bei Fibromyalgie. *Orthopädie* 2004; 33: 576-582
- 255 Timpl P, Spanagel R, Sillaber I, Kresse A, Rent JM, Stalla GK, Blanquet V, Streckler T, Holsboer F, Wurst W. Impaired stress response and reduced anxiety in mice lacking a functional corticotrophin-releasing hormone receptor. *Nature genetics* 1998; 19: 162-166
- 256 Treede RD, Kenshalo DR, Gracely RH, Jones AK. The cortical representation of pain. *Pain* 1999; 79: 105-111
- 257 Tuncer T, Bütün B, Arman M, Akyokus A, Döseyen A. Primary fibromyalgia and allergy. *Clin Rheumatol* 1997; 16: 9-12
- 258 Tunks E, Crook J, Norman G, Kalaher S. Tender points in fibromyalgia. *Pain* 1988; 34: 11-19
- 259 Vaeroy H, Helle R, Forre O, Kass E, Terenius L. Cerebrospinal fluid levels of  $\beta$ -endorphin in patients with fibromyalgia (fibrositis syndrome). *Scan J Rheumatol* 1988; 15: 1804-1806
- 260 Vaeroy H, Helle R, Forre O, Kass E, Terenius L. Elevated CSF levels of substance P and high incidence of Raynaud phenomenon in patients with fibromyalgia: new features for diagnosis. *Pain* 1988; 32: 21-26
- 261 Vitali C, Tavoni A. Criteria for the classification of primary fibromyalgia syndrome (fibrositis): an unsolved problem. *Clin Exp Rheumatol* 1989; 7: 1-3
- 262 Wallace DJ, Bowman RL, Wormsley SB, Peter JB. Cytokines and immune regulation in patients with fibrositis. *Arth Rheum* 1989; 32: 1334-1335
- 263 Wallace DJ. The fibromyalgia syndrome. *Ann Med* 1997; 29: 9-21
- 264 Weigent DA, Bradley LA, Blalock JE, Alarcon GS. Current concepts in the pathophysiology of abnormal pain perception in fibromyalgia. *Am J Med Sci* 1998; 315: 405-412
- 265 Werner MU, Perkins FM, Holte K, Pedersen JL, Kehlet H. Effects of gabapentin in acute inflammatory pain in humans. *Regional Anaesth pain med* 2001; 26: 322-328
- 266 Wessely S, Hotopf M. Is fibromyalgia a distinct clinical entity? Historical and epidemiological evidence. *Baillieres Best Pract Res Clin Rheumatol* 1999; 13: 427-436
- 267 Wik G, Fischer H, Brage B, Kristianson M, Frederikson M. retrosplenial cortical

- activation in the fibromyalgia syndrome. *Neuroreport* 2003; 14: 619-621
- 268 Wilke WS. Fibromyalgia. Recognizing and addressing the multiple interrelated factors. *Postgrad Med* 1996; 100: 153-6
- 269 Williams DA. Psychological and behavioural therapies in fibromyalgia and related syndromes. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2003; 17: 649-665
- 270 Winfield JB. Pain in fibromyalgia. *Rheum Dis Clin North Am* 1998; 25: 55-79
- 271 Witter J. Chronic pain and fibromyalgia: the regulatory perspective. *Best Prac & Res Clin Rheumatol* 2003; 17: 541-546
- 272 Wolfe F, Anderson J, Harkness D, Bennett RM, Caro XJ, Goldenberg DL, Russell IJ, Yunus MB. A prospective, longitudinal, multicenter study of service utilization and costs in fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 1560-1570
- 273 Wolfe F, Cathey MA, Hawley DJ. A double-blind placebo controlled trial of fluoxetine in fibromyalgia. *Scand J Rheumatol* 1994; 23: 255-259
- 274 Wolfe F, Cathey MA, Kleinheksel SM. Fibrositis (Fibromyalgia) in Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol* 1984; 11: 814-818
- 275 Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, Bennett RM, Bombardier C. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia. Report of the multicenter criteria committee. *Arthr and Rheum* 1990; 33: 160-170
- 276 Wolfe F, Zhao S, Lane N. Preference for nonsteroidal antiinflammatory drugs over acetaminophen by rheumatic disease patients: a survey of 1,799 patients with osteoarthritis, rheumatoid arthritis, and fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 378-385
- 277 Wolfe F. Fibromyalgia: The Clinical Syndrome. *Rheum Dis Clin North Am* 1989; 15:1-18
- 278 Wolfe F. Fibrositis, Fibromyalgia, and Musculoskeletal Disease: The Current Status of the Fibrositis Syndrome. *Arch Phys Med Rehabil* 1988; 69: 527-531
- 279 Wysenbeek AJ, Mor F, Lurie Y, Weinberger A. Imipramine for the treatment of fibrositis: a therapeutical trial. *Ann Rheum Dis* 1985; 44: 752-753
- 280 Yunus MB, Daiely JW, Aldag JC, Masi AT, Jobe PC. Plasma tryptophane and other aminoacids in primary fibromyalgia. A controlled study. *J Rheumatol* 1992; 19: 90
- 281 Yunus MB, Denko CW, Masi AT. Serum  $\beta$ -endorphin in primary fibromyalgia syndrome: a controlled study. *J Rheumatol* 1986; 13: 183-186
- 282 Yunus MB, Hussy FX, Aldag AC. Antinuclear antibodies and connective tissue disease features in fibromyalgia: a controlled study. *J Rheumatol* 1993; 20: 1557-1560
- 283 Yunus MB, Inanici F, Aldag JC, Mangold RF. Fibromyalgia in men: comparison of clinical features with women. *J Rheumatol* 2000; 27: 485-490
- 284 Yunus MB, Kalyan-Raman UP, Kalyan-Raman K. Primary Fibromyalgia Syndrome and Myofascial Pain Syndrome: Clinical Features and Muscle Pathology. *Arch Phys Med Rehabil* 1988; 69: 451-454
- 285 Yunus MB, Kalyan-Raman UP, Masi A, Aldag JC. Electron Microscopic Studies of Muscle Biopsy in Primary Fibromyalgia Syndrome: A Controlles and Blinded

- Study. *J Rheumatol* 1989; 16: 97-101
- 286 Yunus MB, Kalyan-Raman UP. Muscle Biopsy Findings in Primary Fibromyalgia and Other Forms of Nonarticular Rheumatism. *Rheum Dis Clin North Am* 1989; 15: 115-134
- 287 Yunus MB, Khan MA, Rawlings KK, Green JR, Olson JM, Shah S. Genetic linkage analysis of multicase families with fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol* 1999; 26: 408-412
- 288 Yunus MB, Masi AT, Aldag JC. Preliminary criteria for primary fibromyalgia syndrome (PFE): multivariate analysis of a consecutive series of PFS, other pain patients, and normal subjects. *Clin Exp Rheumatol* 1989; 7: 63-69
- 289 Yunus MB, Masi AT, Aldag JC. Short Term Effects of Ibuprofen in Primary Fibromyalgia Syndrome: A Double Blind, Placebo Controlled Trial. *J Rheumatol* 1989; 16: 527-532
- 290 Yunus MB, Masi AT. Antinuclear antibodies (ANA) in primary fibromyalgia Syndrome. Presented on the Study Group Session on Nonarticular Rheumatism, 48<sup>th</sup> Annual Meeting of the American Rheumatism Association. Minneapolis, June 1984
- 291 Yunus MB, Masi AT. Juvenile primary fibromyalgia syndrome. A clinical study of thirty-three patients and matched normal controls. *Arthritis Rheum* 1985; 28: 138-145
- 292 Yunus MB, Young CS, Saeed SA, Mountz JM, Aldag JC. Positron Emission Tomography in Patients with Fibromyalgia Syndrome and Healthy Contros. *Arthritis & Rheumatism* 2004; 51: 513-518
- 293 Yunus MB. Genetic factors in fibromyalgia syndrome. *Z Rheumatol* 1998; 57 Suppl. 2: 61-62
- 294 Yunus MB. Primary fibromyalgia syndrome: a critical evaluation of recent criteria developments. *Z Rheumatol* 1989; 48: 217-222
- 295 Zidar J, Backman E, Bengtsson A, Hendriksson KG. Quantitative EMG and muscle tension in painful muscles in fibromyalgia. *Pain* 1990; 40: 249-254

## **Danksagung**

Ich danke sehr herzlich Herrn Professor Dr. Pongratz für die Unterstützung bei der Durchführung und Fertigstellung dieser Arbeit.

Frau Wiens und Frau Galluschka danke ich für die freundlicherweise geleistete technische Hilfe bei den Laborarbeiten.

Des Weiteren möchte ich mich bei Frau Dr. Petra Fischer für Ihre Hilfe bei der Erstellung dieser Arbeit bedanken.

Ganz besonders bedanke ich mich bei der Firma CLS Software Engineering, ohne deren Einsatz und Hilfe die Auswertung dieser Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

## Lebenslauf

Name: Claudia Langner  
Geburtsdatum: 9.2.1967 in Mering  
Eltern: Josef Bigiel  
Barbara Bigiel

Schulbildung: Grundschule Kissing 1973-1977  
Werner-von-Braun-Gymnasium Friedberg 1977-1986  
Abitur: 17.6.1986

Studium: Studium der Humanmedizin an der Ludwig-  
Maximilians-Universität München 1986-1992  
Teilapprobation: 6.10.1992

berufliche Tätigkeit: Ärztin im Praktikum Innere Medizin 1.1.1993-30.6.1994  
III. Med. Klinik Zentralklinikum Augsburg  
(Leiter: Prof. Dr. Wienbeck)  
Vollapprobation: 30.6.1994

Facharztausbildung Innere Medizin 1.7.1994-15.1.1999  
III. med. Klinik Zentralklinikum Augsburg  
(Leiter: Prof. Dr. Wienbeck)  
Facharztprüfung Innere Medizin: 10.2.1999

seit 1.4.1999: Niederlassung als Internistin in  
hausärztlich-internistischer Gemeinschaftspraxis in  
Kissing