

## Definition, Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie des Fibromyalgiesyndroms

Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Schmerztherapie (DIVS) in Zusammenarbeit mit

Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM)

Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)

Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie (DGOOC)

Deutsche Gesellschaft für Physikalische Medizin und Rehabilitation (DGPMR)

Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN)

Deutsche Gesellschaft für Psychologische Schmerztherapie und – Schmerzforschung (DGPSF)

Deutsche Gesellschaft für Psychosomatische Medizin und ärztliche Psychotherapie (DGPM)

Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh)

Deutsche Gesellschaft zum Studium des Schmerzes (DGSS)

Deutsches Kollegium für Psychosomatische Medizin (DKPM)

Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie (GKJR)

### Weitere beteiligte Gesellschaften und Verbände

Deutsche Fibromyalgie Vereinigung

Deutsche Rheuma-Liga

Zentralverband der Physiotherapeuten und Krankengymnasten (ZVK)

**Zitierbare Quelle:** Themenheft „ Interdisziplinäre S3-Leitlinie „ Definition, Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie des Fibromyalgiesyndroms „ Der Schmerz 22 (2008) Themenheft

# Inhaltsverzeichnis

Kapitel	Seitenzahlen
Inhaltsverzeichnis	2
Ziele und Methodenreport (Kurzfassung)	3-4
Definition, Klassifikation und Diagnose	5-21
Ätiopathogenese und Pathophysiologie	22-42
Patientenschulung, allgemeine Behandlungsgrundsätze und Versorgungskoordination	43-56
Medikamentöse Therapie	57-72
Physiotherapie, medizinische Trainingstherapie und physikalische Verfahren	73-88
Psychotherapie	89-97
Komplementäre und alternative Verfahren	98-114
Multimodale Therapie	115-119
Kinder und Jugendliche	120-135
Algorithmus zur Diagnose des Fibromyalgiesyndroms	136
Algorithmus zur Therapie des Fibromyalgiesyndroms	137
Gültigkeit und Aktualisierung der Leitlinie	138
Interessenkonflikte und Sponsoren	139
Autoren (Steuerungskomitee, Sprecher und Mitglieder der Arbeitsgruppen)	140-145
Literatur	146-185

## Ziele und methodische Grundlagen

Die Leitlinie richtet sich an die in der Versorgung von Patienten mit Fibromyalgiesyndrom (FMS) und chronisch weit verbreiteten Schmerzen (chronic widespread pain, CWP) tätigen Gesundheitsberufe. Zum Verständnis dieser Langversion der Leitlinie sind medizinische Vorkenntnisse erforderlich. Neben dieser Langversion sind eine **Kurzversion** und eine **Patientenversion** verfügbar. Die Entstehung und Methodik der Leitlinienentwicklung ist in einem gesondert publizierten **Leitlinienreport** beschrieben.

Die Leitlinie soll die derzeit gesicherten Kenntnisse zu Ursachen, Häufigkeit und Verlauf des Fibromyalgiesyndroms des FMS und CWP als auch die aktuellen Methoden ihrer Diagnostik und Therapie darstellen. Wegen der Häufigkeit des FMS, den Kontroversen zu seiner Klassifikation und Behandlung sowie seiner Fehlversorgung in Deutschland ergab sich die Notwendigkeit einer fachübergreifenden evidenzbasierten S3-Leitlinie unter Einschluss von Patientenvertretern, welche die bisherigen S1- und S2-Leitlinien von zwei Fachgesellschaften ersetzt.

Auf der Basis der **Evidenzgrade (d.h. der Nachweisstärke der Effektivität) 1-5** (Klassifikation des Oxford Center of Evidence based Medicine) für die einzelnen Aussagen der Literaturrecherche und eines mehrstufigen Konsensusverfahren der Leitliniengruppe erfolgte die Festlegung der **Empfehlungsgrade A, B** oder **0** gemäß den Empfehlungen des Nationalen Versorgungsprogramms für die Versorgungsleitlinien.

Die **Empfehlungsgrade A, B, 0** bedeuten:

<b>A</b>	<b>Starke Empfehlung</b>
<b>B</b>	<b>Empfehlung</b>
<b>0</b>	<b>Empfehlung offen</b>

Die zugehörigen **Evidenzgrade 1-5 als auch die Stärke des Konsensus in der Leitliniengruppe** werden bei den Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie angegeben. Die Empfehlungen mit ihren Empfehlungs- und Evidenzgrade sowie die Stärke des Konsens sind im folgenden Text **fett** markiert.

Bei konkurrierenden Therapiemöglichkeiten bedeutet ein hoher Empfehlungsgrad für eine einzelne Maßnahme nicht zwangsläufig, dass sie allen anderen Methoden überlegen ist. Die Evidenzaussage bezieht sich auf die untersuchte Fragestellung. Bei vielen Fragen der Therapie fehlen Studien zum Vergleich der verschiedenen Therapieoptionen. Eine Unwirksamkeit oder Unterlegenheit kann nur bei explizitem Nachweis als gesichert angesehen werden.

Leitlinien geben den Stand des Wissens (Ergebnisse von kontrollierten klinischen Studien sowie Wissen von Experten und Betroffenen) über eine effektive und angemessene Krankenversorgung zum Zeitpunkt der Literaturrecherche für die Leitlinienerstellung und zum Zeitpunkt des Konsensusprozesses wieder. Es ist möglich, dass nach Abschluss der Literaturrecherche und des Konsensusprozesses neue Studien publiziert werden, welche die in der Leitlinie ausgesprochenen Empfehlungen, bestimmte Therapieverfahren (nicht) einzusetzen, nicht unterstützen. Die Empfehlungen von Leitlinien können nicht unter allen Umständen angemessen genutzt werden. Die Entscheidung darüber, ob einer bestimmten Empfehlung gefolgt wird oder nicht, muss von Behandler und Patient gemeinsam unter Berücksichtigung der beim individuellen Patienten vorliegenden Gegebenheiten und der verfügbaren Ressourcen getroffen werden.

# **Definition, Klassifikation und Diagnose von chronischen Schmerzen in mehreren Körperregionen und des Fibromyalgiesyndroms**

## **A. Klassifikation und Definition**

**1. Symptomkomplex: Chronische Schmerzen in mehreren Körperregionen (chronic widespread pain, CWP) sind ein häufiges Phänomen in der allgemeinen Bevölkerung und in klinischen Populationen. Die Schmerzen sind meist mit anderen körperbezogenen Beschwerden wie Druckschmerzempfindlichkeit, Steifigkeits- und Schwellungsgefühl der Hände der Füße und des Gesichts, Müdigkeit, Schlafstörungen sowie mit seelischen Beschwerden wie Ängstlichkeit und Depressivität assoziiert.**

**Evidenzgrad 2b, Konsens**

Kommentar: Muskuloskeletale Schmerzen sind die mit Abstand häufigste Schmerzlokalisierung bei Erwachsenen in Deutschland und häufigste Beratungsursache bei schmerzbedingten Arztbesuchen (Gran 2003; Kohlmann 2003). Dimensionen von muskuloskeletalen Schmerzen sind Häufigkeit, Dauer und Intensität der Schmerzen, Zahl der Schmerzorte, schmerzassoziierte Behinderungen sowie körperliche und psychische Begleitsymptome. In bevölkerungsbasierten als auch in klinischen Stichproben gaben Menschen mit chronischen (> 3 Monate) muskuloskeletalen Schmerzen meist auch weitere körperliche Beschwerden an, insbesondere Müdigkeit, gastroenterale Beschwerden sowie vermehrte Ängstlichkeit und Depressivität (Hiller 2006; Kato 2006; Kroenke 2006a; Ruiz 1997). In der Validierungsstichprobe (mehrere rheumatologische Zentren) der Fibromyalgiekriterien des American College of Rheumatology ACR gaben 2/3 der Patienten Schlafstörungen, Müdigkeit und Morgensteifigkeit, 1/2 der Patienten Parästhesien, Ängstlichkeit und Kopfschmerzen sowie 1/3 der Patienten Reizdarmsymptome an (Wolfe 1990). Diese Symptome wurden bei den ACR-Klassifikationskriterien des FMS nicht berücksichtigt.

**2. Klassifikation – funktionelles somatisches Syndrom: Es gibt keinen Goldstandard der Klassifikation chronischer Schmerzen in mehreren**

**Körperregionen ohne ursächlich erklärende strukturelle Organschädigung oder biochemische Abweichungen („medically unexplained somatic symptoms“). In den Klassifikationssystemen der Allgemeinen und Inneren Medizin werden chronische Schmerzen mehrerer Körperregionen ohne erklärende strukturelle Organschädigung oder biochemische Abweichungen den funktionellen somatischen Syndromen zugeordnet.**

#### **Evidenzgrad 5, Konsens**

Kommentar: Funktionelle somatische Syndrome werden durch einen typischen klinischen Komplex körperlicher Symptome, eine definierte Zeitdauer und durch das Fehlen eines die Symptome ursächlich erklärenden medizinischen Krankheitsfaktors (z. B. strukturelle Gewebsschädigung, biochemische Störung, spezifische Laborbefunde) definiert (Aaron 2001; Kroenke 2006b).

Für viele Beschwerden, die im hausärztlichen Kontakt vorgebracht werden, lässt sich oftmals kein erklärender medizinischer Krankheitsfaktor finden (Kroenke 1989). Auch in Facharztpraxen werden oft funktionelle somatische Beschwerden vorgebracht, die als Fibromyalgiesyndrom (FMS) von Rheumatologen, als unspezifischer Rückenschmerz von Orthopäden, als Reizmagen- und Reizdarmsyndrom von Gastroenterologen, als Spannungskopfschmerz von Neurologen, als Reizblase von Urologen oder als chronischer Unterbauchschmerz von Gynäkologen diagnostiziert werden (Aaron 2001; Häuser 2004; Hennigsen 2007; Wessely 1999). In der Klassifikation chronischer Schmerzsyndrome der Arbeitsgruppe der International Association of the Study of Pain wird das FMS den generalisierten Schmerzsyndromen unbekannter Ursache (Merskey 1994) zugeordnet. Die einzelnen Fachgesellschaften definieren funktionelle somatische Syndrome jeweils an Hand von ihrem Fachgebiet zugeordneten Symptomen und berücksichtigten bei der Definition nicht zusätzliche, anderen Fachgebieten zugeordnete körperliche und seelische Beschwerden (siehe Kommentar zu 1). So ist die „Fibromyalgie“ in der Internationalen Klassifikation der Krankheiten der Weltgesundheitsorganisation im Kapitel Krankheiten des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes in dem Unterkapitel „Sonstige Krankheiten des Weichteilgewebes, anderenorts nicht klassifiziert“ (ICD 10 GM M79.70), aufgeführt (Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information DIMDI 2006). Sowohl in bevölkerungsbasierten als auch in klinischen Stichproben ist eine häufige Überlappung mit funktionellen

somatischen Syndromen festzustellen. Patienten, welche die ACR-Kriterien eines FMS erfüllen, erfüllen 2-3mal häufiger als Kontrollgruppen die Kriterien einer Migräne, eines Spannungskopfschmerzes, eines Reizdarmsyndroms und eines chronischen Müdigkeitssyndroms (Aaron 2003; Henningsen 2005; Kato 2006; Weir 2006).

Aus einer psychiatrischen bzw. psychosomatischen Perspektive erfüllt ein Teil der Patienten, welche die ACR-Kriterien eines CWP oder FMS erfüllen, die ICD-10 Kriterien einer (undifferenzierten) Somatisierungsstörung bzw. einer somatoformen Schmerzstörung (Henningsen 2003; Kroenke 2006a). Nur wenige Patienten weisen jedoch alle übergeordneten ICD-10 Kriterien einer somatoformen Störung, nämlich die einseitige somatische Krankheitsattributionen des Patienten, eine hohe Inanspruchnahme medizinischer Leistungen wegen zusätzlicher körperlicher Beschwerden sowie eine frustrierende Arzt-Patient-Interaktion auf (Häuser 2006a). Zwischen 40-80% der Patienten mit der Diagnose FMS erfüllen auch die Kriterien einer Angststörung bzw. depressiven Störung (Henningsen 2003, van Houdenhoven 2006).

Eine mehrdimensionale Definition des FMS durch körperliche Symptome, seelische Symptome, Beeinträchtigungen, subjektive Krankheitsüberzeugungen, Krankheitsverhalten und Krankheitsbewältigung ist aus klinisch-psychologischer und psychosomatischer Sicht angemessener als eine auf Symptomen und klinischen Befunden basierende Definition (Henningsen 2007; Rief 2007; Turk 1989). In den geplanten Überarbeitungen des Diagnostic and Statistical Manual of Psychiatric Diseases DSM-IV und der Internationalen Klassifikation der Krankheiten ICD-10 wird derzeit intensiv über eine neue Klassifikation für körperliche Beschwerden ohne erklärenden medizinischen Krankheitsfaktor diskutiert (Kroenke 2006a; Kroenke 2006b; Rief 2007).

### **3. Zur Definition chronischer Schmerzen in mehreren Körperregionen werden international die Kriterien des US-amerikanischen Kollegiums für Rheumatologie ACR verwendet:**

**> 3 Monate bestehender Schmerz in:**

- Achsenskelett (Halswirbelsäule oder vorderer Brustkorb oder Brustwirbelsäule oder Lendenwirbelsäule) und**
- rechte Körperhälfte und linke Körperhälfte und**

#### **- oberhalb der Taille und unterhalb der Taille**

**Die anamnestischen Angaben eines CWP und der klinische Befund einer schmerzhaften Palpation von mindestens 11/18 Tenderpoints definieren das Fibromyalgiesyndrom FMS nach ACR-Kriterien.**

**Evidenzgrad 2b, starker Konsens**

**4. Kontinuum des Symptomkomplexes: CWP und FMS gemäß den ACR-Klassifikationskriterien sind klinisch erkennbare Symptomenkomplexe innerhalb eines Kontinuums von Schmerzen, Schmerzorten, Tenderpoints und biopsychosozialen Beeinträchtigungen.**

**Evidenzgrad 1b, Konsens**

Kommentar: Epidemiologische Studien (siehe Kapitel Epidemiologie) zeigen, dass die ACR-Klassifikationskriterien (Schmerzorte, Tenderpoints) des FMS in der allgemeinen Bevölkerung in bevölkerungsbasierten Stichproben annähernd normal verteilt sind (Gran 2003). Die Anzahl der Schmerzorte und Tenderpoints korrelieren mäßig. Bevölkerungsbasierte Studien zeigen, dass es Menschen mit einem CWP ohne bzw. mit weniger als 11 Tenderpoints gibt und Menschen mit >11 Tenderpoints und ohne CWP (Croft 1994; Croft 1996). Unter der Voraussetzung von 11/18 positiven Tenderpoints erfüllen ca 20% der Betroffenen mit CWP in Bevölkerungsstichproben die Kriterien eines FMS (Clauw 2003). CWP und FMS gemäß den ACR-Klassifikationskriterien sind daher keine eindeutig abgrenzbaren (distinkten) Krankheiten bzw. Syndrome. Die ACR-Klassifikationskriterien des CWP und des Fibromyalgiesyndroms definieren Subgruppen aus dem klinischen Kontinuum unterschiedlicher Ausprägungen chronischer Schmerzen im mehreren Körperregionen. Das Fibromyalgiesyndrom kann als eine extreme Ausprägung des CWP bzw. als ein möglicher Endpunkt eines Schmerz-Distress-Kontinuums angesehen werden (Forseth 1999a; Katz 2006). In bevölkerungsbasierten Studien unterschieden sich Betroffene, welche die ACR-Kriterien des FMS erfüllten, von Betroffenen mit CWP, welche die Kriterien des FMS nicht erfüllten, durch eine höhere Schmerzintensität und ausgeprägtere Müdigkeit (White 1999; White 2000) sowie ausgeprägtere Angst und Depressivität (White 2002a). Eine betroffene Person kann zu gewissen Zeiten keine oder geringe fibromyalgieforme Beschwerden und zu anderen Zeiten ausgeprägte fibromyalgieforme Beschwerden aufweisen (Wolfe

1997a). Die mögliche unterschiedliche Ausprägung der klinischen Symptome eines funktionellen somatischen Syndroms wurde von anderen Gebieten der Medizin bei deren Definition berücksichtigt. So wurden zur Definition des chronischen Spannungskopfschmerzes das Vorhandensein der Symptome an mindestens 15 Tage/Monat (Evers 2003) und beim Reizdarmsyndrom (Rome III) an mindestens 3 Tagen/pro Woche in den letzten 3 Monaten vorausgesetzt (Longstreth 2006). Bei der Definition der Klassifikationskriterien des CWP und FMS wurde die mögliche diskontinuierliche Ausprägung der Symptome nicht berücksichtigt.

Die Ausprägung der Symptome ist beim FMS bei den meisten Betroffenen im zeitlichen Verlauf relativ stabil: In einer bevölkerungsbasierten Stichprobe von Erwachsenen mit CWP waren die Anzahl der Tenderpoints innerhalb eines 18-Monate-Intervalls weitgehend konstant, insbesondere bei Personen, bei denen die Diagnose eines FMS gestellt war (White 1999). In einer bevölkerungsbasierten Stichprobe von 99 Erwachsenen war die Prävalenz der FMS-Beschwerdekriterien über einen 36-monatigen Beobachtungszeitraum hoch konstant (White 2000).

**5. Fibromyalgie vs. Fibromyalgiesyndrom: Da das Beschwerdebild durch einen Symptomkomplex definiert wird, wird empfohlen, den Begriff „Fibromyalgiesyndrom“ FMS an Stelle des Begriffes „Fibromyalgie“ zu verwenden.**

**Evidenzgrad 5, starker Konsens**

**6. Primäres und sekundäres FMS: Der Ausschluss einer anderen Erkrankung ist nach den ACR-Kriterien für die Diagnose des CWP und des FMS nicht notwendig. Das ACR empfiehlt, keine Unterscheidung zwischen einem primären FMS (keine Erkrankung) und einem sekundären bzw. konkomitanten FMS (somatische und/oder psychische Komorbidität) zu treffen.**

**Evidenzgrad 5, starker Konsens**

Kommentar: Die Empfehlungen des ACR stimmen mit den Empfehlungen der Internationalen Klassifikation der Krankheiten der Weltgesundheitsorganisation überein, nach der den Beschwerden so viele diagnostische Begriffe zugeordnet werden sollten, wie erforderlich sind um das Beschwerdebild vollständig zu beschreiben. Daher schließen die Diagnose einer entzündlich rheumatischen

Erkrankung oder einer depressiven Störung bzw. somatoformen Störung die Feststellung eines FMS nach ACR-Kriterien nicht aus. Nach der Behandlung einer FMS-assoziierten Erkrankung ist jedoch zu überprüfen, ob die Kriterien eines FMS weiterhin erfüllt sind.

**7. Tender Points: Tender Points werden durch umschriebene Druckschmerzempfindlichkeit an Muskel-Sehnenansätzen definiert. Vermehrte Druckschmerzempfindlichkeit an Tender Points ist ein Hinweis auf eine herabgesetzte Schmerzschwelle. Die Zahl der Tender Points korreliert mit dem Ausmaß des körperlichen und psychosozialen Distress.**

**Evidenzgrad 2b, starker Konsens**

Kommentar: Die ACR-Klassifikationskriterien wurden an Patienten rheumatologischer Zentren entwickelt. Die Kombination eines CWP und Druckschmerzhaftigkeit an mindestens 11 von 18 Tenderpoints unterschied die so definierte Patientengruppe mit und ohne begleitende entzündliche oder degenerative rheumatische Erkrankungen mit einer Sensitivität von 88% und einer Spezifität von 81% von Kontrollen (Wolfe 1990). Die ACR-Klassifikationskriterien wurden nie für Patienten mit CWP in der Primärversorgung oder für Betroffene mit CWP in der allgemeinen Bevölkerung evaluiert. Studien in der allgemeinen Bevölkerung (Croft 1994; Croft 1996; Hueppe 2004; Lundberg 2002; McBeth 1999) und klinischen Stichproben (Nicassio 2000; Petzke 2003; Wolfe 1997a) wiesen nach, dass die Anzahl positiver Tenderpoints mit dem Ausmaß des körperlichen und psychosozialen Distress sowie der Schmerzintensität korreliert.

Die Validität der Tenderpointmessung ist aus folgenden Gründen eingeschränkt: Der prädiktive Vorhersagewert der Tenderpoints zur Entwicklung eines CWP in ein FMS ist gering (White 2000). Tenderpoints unterscheiden nicht ausreichend zwischen Patienten mit FMS und myofaszialem Schmerz (Tunks 1995). Bei 2/3 der Patienten mit erfüllten Kriterien eines FMS nach ACR-Definition sind auch sogenannte Kontrollpunkte (außerhalb von Muskel-Sehnenansätzen) als Zeichen einer generalisiert erniedrigten Schmerzschwelle druckschmerzhaft. Der Nachweis von Druckschmerzhaftigkeit an sogenannten Kontrollpunkten schließt daher die Diagnose eines FMS nicht aus (Wolfe 1998). Einige US-amerikanische Rheumatologen empfehlen daher, auf die Tenderpoints als Diagnosekriterium im klinischen Kontext

zu verzichten (Clauw 2003) bzw. klinische und ACR-Kriterien für die Diagnose als gleichwertig zu erachten (Katz 2006). Der Erstautor der ACR-Kriterien des FMS, Dr. F. Wolfe, forderte in einem Editorial des Journal of Rheumatology (Wolfe 2003): „ But let us stop using the ACR-criteria in the clinic and let’s stop using them in medical reports“! “Perhaps tender points as the essential criterion was a mistake”. In aktuellen Arbeiten relativierte er weiter den Stellenwert der Tender points in der Definition und Diagnose des FMS: “At the time those criteria were developed, tender points were considered to be the most important feature of fibromyalgia. Today, many observers believe that fatigue, cognitive disturbances and other symptoms may be more important” (Katz 2006).

## **B. Diagnose**

### **8. Diagnose (siehe Abbildung Seite 136):**

- a. Die Diagnose eines Fibromyalgiesyndroms als Grundlage für therapeutische Entscheidungen kann nach symptombasierten Kriterien (chronische Schmerzen in mehreren Körperregionen und Steifigkeits- und Schwellungsgefühl der Hände oder Füße oder Gesicht und Müdigkeit und Schlafstörungen) erfolgen.
- b. Fakultativ kann die Druckschmerzempfindlichkeit nach ACR-Kriterien überprüft werden. Der Nachweis von *mindestens* 11 von 18 bei Palpation druckschmerzhaften Tenderpoints ist für die *klinische* Diagnose eines FMS nicht notwendig.
- c. Vermehrte Druckschmerzempfindlichkeit an anderen Stellen des Bewegungsapparates (sogenannte Kontrollpunkte) schließt die Diagnose eines FMS nicht aus.

**Evidenzgrad 5, Empfehlungsgrad offen, starker Konsens**

**9. Schmerzskizze: Es wird empfohlen, die Lokalisationen und Ausdehnung der Schmerzen an Hand einer von dem Patienten ausgefüllten Schmerzskizze zu erfassen**

**Evidenzgrad 5, Empfehlungsgrad offen, starker Konsens**

**10. Medikamentenanamnese:** Es wird empfohlen, eine vollständige Medikamentenanamnese zu erheben, um gegebenenfalls unerwünschte Arzneimittelwirkungen als mögliche Ursache von FMS/CWP zu erfassen.

**Evidenzgrad 5, Empfehlungsgrad offen, starker Konsens**

**11. Vollständige körperliche Untersuchung:** Zur Erfassung möglicher Begleiterkrankungen bzw. von Erkrankungen, die zu einer FMS-/CWP-Symptomatik führen können, wird empfohlen, bei der Erstdiagnose eine vollständige körperliche Untersuchung (Ganzkörperstatus) durchzuführen.

**Evidenzgrad 5, Empfehlungsgrad offen, starker Konsens**

**12. Labor-Untersuchungen:** Es wird empfohlen, folgende Labor-Untersuchungen durchzuführen:

a. Blutsenkungsgeschwindigkeit, C-reaktives Protein, kleines Blutbild (z. B. Polymyalgia rheumatica, rheumatoide Arthritis)

b. Kreatininkinase (z. B. Muskelerkrankungen )

c. Kalzium (z. B. Hyperkalziämie)

d. Thyreoidea-stimulierendes Hormon basal (z. B. Hypothyreose)

e. Ohne klinische Hinweise ist eine routinemäßige Untersuchung auf mit entzündlich - rheumatischen Erkrankungen assoziierten Autoantikörpern nicht sinnvoll.

f. In Abhängigkeit von der Anamnese und dem körperlichen Untersuchungsbefund können weitere Laboruntersuchungen sinnvoll sein.

**Evidenzgrad 5, Empfehlungsgrad offen, starker Konsens**

Kommentar: Eine norwegische longitudinale Studie in der ambulanten Primärversorgung zeigte einen geringen diagnostischen Wert von radiologischen Untersuchungen bei Patienten mit CWP (Lindgren 2005). Eine kanadische Studie in der ambulanten Primär- und Sekundärversorgung zeigte keinen diagnostischen Wert der Bestimmung von mit entzündlich-rheumatischen Erkrankungen assoziierten Autoantikörpern bei der anamnestischen Angabe von CWP und Müdigkeit und fehlenden Gelenkschwellungen bzw. Hinweisen auf Erkrankungen innerer Organe (Suarez-Almazor 1998). Eine englische Studie aus einem rheumatologischen Zentrum zeigte, dass FMS-Patienten mit niedrig-titrigen ANA-Antikörpern ( $\leq 1:80$ )

im Vergleich zu Kontrollen im Langzeitverlauf kein erhöhtes Risiko haben, eine entzündlich-rheumatische Erkrankung zu entwickeln (Al-Allaf 2002 a). Eine US-amerikanische Studie aus einem rheumatologischen Zentrum zeigte im Langzeitverlauf keine klinischen Unterschiede zwischen FMS-Patienten mit und ohne niedrigtitrige ANA-Antikörper (Zonana-Nacach 1998).

**13. CWP bzw. FMS und Komorbiditäten: Die Diagnose einer anderen Erkrankung schließt die Diagnose eines CWP bzw. FMS nicht aus. Nach suffizienter Behandlung der Erkrankung ist zu überprüfen, ob die Kriterien eines CWP bzw. FMS noch erfüllt sind.**

**Evidenzgrad 5, Empfehlungsgrad offen, starker Konsens**

**14. Anamnese Nebensymptome des CWP/FMS: Es wird empfohlen, weitere Symptome, welche häufig mit chronischen Schmerzen in mehreren Körperregionen assoziiert sind, systematisch zu erfassen.**

**a. Körperliche Müdigkeit bzw. vermehrte Erschöpfbarkeit**

**b. Kognitive Störungen (wie Konzentrations- und Merkfähigkeitsstörungen)**

**c. Morgensteifigkeit > 15 Minuten /Schwellungsgefühl der Hände/Füße und des Gesichtes**

**d. Ein- und Durchschlafstörungen bzw. nicht erholsamer Schlaf**

**e. Ängstlichkeit**

**f. Depressivität**

**Evidenzgrad 5, Empfehlungsgrad offen, starker Konsens**

Kommentar: Bzgl. des Vorgehens beim klinischen Leitsymptom „Müdigkeit“ wird auf die Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (Donner-Banzhoff 2005) verwiesen.

**15. Anamnese weitere funktionelle somatische Syndrome: Es wird empfohlen, weitere körperliche Symptome funktioneller somatischer Syndrome, welche häufig mit CWP/FMS assoziiert sind, systematisch zu erfassen.**

**a. Beschwerden des Verdauungstraktes (z. B. Globusgefühl, dyspeptische Beschwerden und Stuhlunregelmäßigkeiten): Reizmagen und Reizdarm**

- b. Miktionsbeschwerden (z. B. Schmerzen bei Wasserlassen, häufiges Wasserlassen): Reizblase**
- c. Kopfschmerzen: Kopfschmerz vom Spannungstyp**
- d. Gesichtsschmerzen, nächtliches Zähneknirschen: Myoarthropathie Kiefergelenke**
- e. Chronische Unterbauchschmerzen: Chronic pelvic pain (Frau) bzw. Prostatodynie (Mann)**
- f. Herzbezogene Beschwerden (z. B. Palpitationen, thorakales Druckgefühl): Funktionelle Herzkreislaufbeschwerden**
- g. Atembezogene Beschwerden (z. B. Gefühl der Atemhemmung): Funktionelle Atembeschwerden**
- h. Ohrgeräusche, Geruchs- und Lärmüberempfindlichkeit, empfindliche Augen: Reizüberempfindlichkeit**
- i. Vermehrtes Frieren oder Schwitzen, Kältegefühl der Extremitäten**  
**Evidenzgrad 5, Empfehlungsgrad offen, starker Konsens**

**16. Anamnese Beeinträchtigungen: Es wird empfohlen, die mit den körperlichen und psychischen Beschwerden assoziierten Beeinträchtigungen in Alltagsfunktionen (Arbeit, Haushalt, Freizeit, Sexualität) zu erfragen. Bei der Anamnese ist die Orientierung an der ICF (International Classification of Functioning) hilfreich.**

**Evidenzgrad 5, Empfehlungsgrad offen, Konsens**

**17. Anamnese Ursachenüberzeugungen/ subjektive Krankheitstheorie(n): Es wird empfohlen, die Ursachenüberzeugung/ subjektive Krankheitstheorie(n) sowie Ressourcen, Bewältigungsstrategien und krankheitsfördernde Mechanismen zu erfragen.**

**Evidenzgrad 5, Empfehlungsgrad offen, starker Konsens**

**18. Anamnese psychosoziale Stressoren: Es wird empfohlen, aktuelle psychosoziale Stressoren (Beruf, Partnerschaft, Familie) und biographische Belastungsfaktoren zu erfragen.**

**Evidenzgrad 5 Empfehlungsgrad offen, starker Konsens**

**Kommentar:** Unter biographische Belastungsfaktoren werden emotionale Vernachlässigung, körperliche und sexuelle Gewalterfahrungen und Aufwachsen mit mindestens einem chronisch kranken Elternteil in Kindheit und Jugend verstanden.

**19. Anamnese psychiatrische und/oder psychotherapeutische Behandlungen:** Es wird empfohlen, aktuelle und frühere psychiatrische oder psychotherapeutische Behandlungen und/oder die Einnahme von Psychopharmaka zu erfragen.

**Evidenzgrad 5, Empfehlungsgrad offen, starker Konsens**

**Kommentar:** Eine Basis-Diagnostik zu den Inhalten der Empfehlungen 17-19 kann von allen Ärzten mit einer Qualifikation in „Psychosomatischer Grundversorgung“ durchgeführt werden.

**20. Weiterführende apparative Diagnostik:** Bei typischem Beschwerdekomples und fehlendem klinischen Hinweis auf internistische, orthopädische oder neurologische Erkrankungen (Anamnese und klinische Untersuchung ohne Hinweis auf andere Erkrankungen als Ursachen von Schmerzen und Müdigkeit, unauffälliges Basislabor siehe Empfehlung 12.), wird empfohlen, keine weitere technische Diagnostik (weiterführendes Labor, Neurophysiologie, Bildgebung) durchzuführen.

**Evidenzgrad 5, Empfehlungsgrad offen, starker Konsens**

**21. Fachärztliche/fachpsychologische Untersuchung:** Eine fachpsychotherapeutische Untersuchung (Facharzt für Psychiatrie und Psychotherapie, Facharzt für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie, ärztlicher oder psychologischer Psychotherapeut) wird bei folgenden Konstellationen empfohlen:

- a. Anamnestic Angaben von aktuellen schwerwiegenden psychosozialen Stressoren
- b. Anamnestic Angaben von aktuellen oder früheren psychiatrischen Behandlungen und/oder Einnahme von Psychopharmaka
- c. Anamnestic Angaben von schwerwiegenden biographischen Belastungsfaktoren

**d. Maladaptive Krankheitsverarbeitung**

**e. Subjektive psychologische Krankheitsattributionen**

**Evidenzgrad 5, Empfehlungsgrad offen, Konsens**

**C. Prävalenz**

**22. Prävalenz CWP: In westlichen Industrienationen beträgt die Prävalenz des CWP (ACR-Kriterien) bei Erwachsenen der allgemeinen Bevölkerung 10%. Das Verhältnis von Frauen und Männer beträgt etwa 2:1.**

**Evidenzgrad 2a, starker Konsens**

Kommentar: In einer Zusammenfassung von 13 Studien zur Epidemiologie des CWP wurde auf die unterschiedlichen Studiensettings und –methoden hingewiesen. Die Prävalenzzahlen lagen zwischen 4.7% und 13.2%, das Verhältnis Frauen zu Männer lag zwischen 1.7-4.7:1. Die größte Häufigkeit fand sich bei beiden Geschlechtern zwischen dem 50.-59. Lebensjahr und nahm in den höheren Lebensjahren ab (Gran 2003). In Deutschland lag die Prävalenz des CWP (ACR-Kriterien) bei 35-74jährigen Frauen einer Bevölkerungsstichprobe bei 12,3% (Schochat 2003).

**23. Prävalenz FMS: In westlichen Industrienationen beträgt die Prävalenz des FMS (nach den ACR-Kriterien) bei Erwachsenen in der allgemeinen Bevölkerung 1-2%. Das Verhältnis von Frauen zu Männern beträgt 4-6:1.**

**Evidenzgrad 2a, starker Konsens**

Kommentar: In einer Zusammenfassung von 10 Studien zur Prävalenz in der allgemeinen erwachsenen Bevölkerung lag die Prävalenz des FMS zwischen 0.7 und 3.3%. Die Prävalenz bei Frauen lag zwischen 1.0 und 4.9%, bei Männern zwischen 0.0 und 1.6%. Das Verhältnis Frauen zu Männer lag zwischen 2-21:1 (Gran 2003). Die Prävalenz bei Frauen nahm mit steigendem Lebensalter zu. In Deutschland lag die Prävalenz des FMS (ACR-Kriterien) bei 35-74jährigen Frauen einer Bevölkerungsstichprobe bei 5.5% (Schochat 2003). In der Türkei lag die Prävalenz des FMS in einer Großstadt bei 20-64jährigen Frauen bei 3.6%, der Altersgipfel lag zwischen dem 50. und 59. Lebensjahr (Topbas 2005).

## **D. Verlauf und Prognose**

### **24. Verlauf CWP: Bei der Mehrheit von Betroffenen mit CWP in westlichen Industrienationen persistieren die Schmerzen im Langzeitverlauf.**

#### **Evidenzgrad 2b, starker Konsens**

Kommentar: Prospektive bevölkerungsbasierte Studien bei Patienten mit CWP in Großbritannien und Schweden stellten fest, dass nach 2 - 7 Jahren 35% - 80% der Patienten die ACR-Kriterien eines chronisch weitverbreiteten Schmerzes weiter erfüllten (MacFarlane 1996; Papageorgiou 2002). Studien aus Deutschland über den Verlauf von Patienten mit CWP liegen nicht vor. Die „Spontanremissionen“ können auf eine bessere Prognose von chronisch weitverbreiteten Schmerzen in Bevölkerungsstichproben im Vergleich zu klinischen Stichproben hinweisen. Es ist nicht geklärt, ob Patienten, die sich in Behandlung begeben, kränker als andere schmerzbelastete Personen in Bevölkerungsstichproben sind und/oder ob das Aufsuchen eines Arztes das Risiko weiterer Befundverschlechterung impliziert. Auf Grund der unterschiedlichen Ausprägung chronischer Schmerzen in mehreren Körperregionen ist es auch möglich, dass zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung keine anhaltende Remission, sondern nur eine beschwerdefreie bzw. -ärmere Episode bei den Betroffenen vorgelegen hat. An Hand der derzeitigen Datenlage lassen sich keine eindeutigen (in mehreren Studien reproduzierten) prognostischen Faktoren identifizieren. Höheres Lebensalter bei Erstuntersuchung, längere Schmerzdauer, psychosozialer Distress und weitere körperliche Symptome wurden als Prädiktoren einer Persistenz des CWP beschrieben (Forseth 1996a; MacFarlane 1996). Als Prädiktoren des Überganges eines CWP in ein FMS wurden in einer norwegischen bevölkerungsbasierten longitudinalen Studie über 5 Jahre eine lange Dauer der Schmerzsymptomatik, > 4 weitere körperliche Symptome und vermehrte Depressivität, nicht jedoch die Anzahl der Tenderpoints bei Erstuntersuchung identifiziert (Forseth 1999b).

### **25. Verlauf FMS: Die Beschwerden und Beeinträchtigungen persistieren bei den meisten Patienten mit Fibromyalgiesyndrom im Langzeitverlauf. Ein Teil der Patienten gibt im Langzeitverlauf eine bessere Adaptation an die Beschwerden an.**

#### **Evidenzgrad 2b, starker Konsens**

Kommentar: Verlaufsuntersuchungen von 1-15 Jahren bei klinischen Stichproben aus den USA und Großbritannien wiesen bei den meisten Patienten einen stabilen Verlauf mit anhaltenden Beschwerden und Beeinträchtigungen nach (Bengtsson 1994; Felson 1986; Forseth 1999a; Hawley 1988; Kennedy 1996; Ledingham 1993). In einigen Studien gab ein Teil der Patienten im Langzeitverlauf eine Reduktion der Beschwerden bzw. eine bessere Adaptation an die Beschwerden an (Baumgartner 2002; Granges 1994; Kennedy 1996; Poyhia 2001; White 2002a). Granges (Granges 1994) beschrieb in einer australischen Studie aus einer rheumatologischen Praxis bei 22% der Patienten eine „Remission“, d.h., die ACR-Kriterien waren nicht mehr erfüllt. Eine deutsche Studie aus einem rheumatologischen Zentrum zeigte nach 2 Jahren ein unverändertes Beschwerde- und Beeinträchtigungsniveau bei FMS-Patienten, jedoch eine größere Zufriedenheit mit dem Gesundheitsstatus (Noller 2003). Eine deutsche Studie untersuchte den Langzeitverlauf über 10 Jahre. 66% der 50 nachkontrollierten Patienten erfüllten bei der Nachuntersuchung weiterhin die Kriterien des FMS. 34% erfüllten die Kriterien des FMS nicht mehr, gaben jedoch weiterhin Schmerzen an (Lapossy 1993). Folgende Prädiktoren eines günstigen Verlaufes wurden in mehr als einer Studie beschrieben: Körperliche Aktivität (Bergman 2002; Granges 1994; Wigers 1994) und gute soziale Kontakte (Andersson 1996; Bergman 2002). Hoher psychosozialer Distress, Berentung, initial hohes Beeinträchtigungsniveau sowie Berentung wegen des Fibromyalgiesyndroms wurden als Prädiktoren eines ungünstigen Verlaufes beschrieben (Wigers 1994).

## **E. Inanspruchnahme medizinischer Leistungen**

**26. Inanspruchnahme medizinischer Leistungen CWP: 3/4 der Betroffenen mit CWP in bevölkerungsbasierten Studien nehmen wegen der Schmerzen medizinische Leistungen in Anspruch. Es liegen keine Daten vor, wie viel Prozent der Betroffenen, welche die Kriterien eines FMS erfüllen, in bevölkerungsbasierten Studien wegen der Schmerzen medizinische Leistungen in Anspruch nehmen. Sowohl FMS/ CWP-Patienten aus bevölkerungsbasierten als auch aus klinischen Stichproben aller Versorgungsstufen, welche medizinische Behandlung in Anspruch nehmen, verursachen hohe direkte (Inanspruchnahme medizinischer Leistungen) und**

## **indirekte Krankheitskosten (Krankschreibungen, vorzeitige Berentung) im Vergleich zur allgemeinen Bevölkerung.**

### **Evidenzgrad 2b, starker Konsens**

Kommentar: 3/4 der Betroffenen mit CWP in bevölkerungsbasierten Studien nahmen wegen der Schmerzen medizinische Leistungen in Anspruch (Croft 1993). In bevölkerungsbasierten Studien waren weibliches Geschlecht, höheres Lebensalter, niedriges Bildungsniveau, Berentung und Krankschreibung Prädiktoren einer vermehrten Inanspruchnahme medizinischer Leistungen von Patienten mit CWP (Hagen 2000). Patienten, bei denen eine Fibromyalgie durch einen Arzt diagnostiziert wird, suchen vor der Diagnosestellung gehäuft Ärzte auf. Die häufigen Arztbesuche können auch zu vermehrten operativen Behandlungen führen, die fokale Schmerzursachen behandeln (z. B. Karpaltunnelsyndrom), ohne das Vorliegen eines CWP zu berücksichtigen (Müller 2000; Wolfe 1997b). Das Krankheitsverhalten führt zu erheblichen Krankheitskosten, die steigen, wenn zusätzlich eine Depression diagnostiziert wird (Robinson 2004; Wolfe 1997b). Folgende mögliche Patienten-Einflussfaktoren auf das Krankheitsverhalten wurden in US-amerikanischen und kanadischen Studien beschrieben: Geringe Selbstwirksamkeit, negative, insbesondere depressive Affekte, psychosozialer Distress und hohe Schmerzempfindung (Aaron 1996; Dobkin 2003; Kersch 2001; Walen 2001), körperlicher und emotionaler Missbrauch in der Lebensgeschichte (Aaron 1997; Alexander 1998), geringe soziale Unterstützung und körperliche sowie psychische Komorbiditäten (Dobkin 2006; Walen 2001; Wolfe 1997b). In Studien bei deutschen Patienten aus der Tertiärversorgung konnte keine Assoziation von subjektiver Krankheitstheorie, psychischen Komorbiditäten und biographischen Belastungsfaktoren mit dem Ausmaß der Inanspruchnahme medizinischer Leistungen nachgewiesen werden (Häuser 2005; Häuser 2006b). Während die meisten Patienten aus klinischen Stichproben als „High utilizer“ klassifiziert werden konnten, war eine kleine Untergruppe mit geringer oder fehlender Inanspruchnahme medizinischer Leistungen nachweisbar (Häuser 2005; Wolfe 1997b).

Die Inanspruchnahme medizinischer Leistungen von FMS-Patienten ist vergleichbar mit anderen chronischen Erkrankungen wie Diabetes mellitus oder chronischer unspezifischer Rückenschmerz (Boonen 2005; Doron 2004). Ärzte können durch das Stellung von Diagnosen bzw. die Zuordnung von Symptomen zu Diagnosen die

Inanspruchnahme medizinischer Leistungen erhöhen (Bernatsky 2005; Dobkin 2003).

Im Vergleich zu gleichaltrigen Gesunden ist bei FMS-Patienten eine erhöhte Rate von Krankschreibungen und Frühberentungen in westlichen Ländern beschrieben. In einer Übersichtsarbeit über 21 Studien aus rheumatologischen Zentren in den USA, Kanada und Skandinavien wurden Raten von FMS-assoziiierter Arbeitsunfähigkeit bzw. Arbeitsplatzverlust zwischen 10 und 57 % und von FMS-assoziierten Rentenzahlungen von 24-50% berichtet. Der Anteil der beschäftigten Patienten in den Studien lag zwischen 34-77%, die meisten Patienten arbeiteten nicht vollschichtig (Henriksson 2005). Eine erhöhte Rate von Krankschreibungen und Frühberentungen im Vergleich zur allgemeinen Bevölkerung ließ sich auch bei bevölkerungsbasierten kanadischen und finnischen Studien nachweisen (Kivimäki 2007; White 1999). In einer deutschen Studie aus einer rheumatologischen Rehaklinik waren 26% der Patienten ganztags-, 27% teilzeitbeschäftigt, 12% waren arbeitslos und 12% frühberentet (Jäckel 2004). In einer deutschen Studie mit Patienten aus Rheumaambulanzen und Abteilungen für Rheumatologie an Akutkrankenhäusern waren 23% der Patienten arbeitslos, 28% berentet und 42% erwerbstätig (Thieme 2004). In einer deutschen bevölkerungsbasierten Stichprobe bei 35-74jährigen Frauen lag der Anteil der berufstätigen Patienten mit FMS bei 55% (Schochat 2003).

Prädiktoren von Arbeitslosigkeit waren in klinischen Populationen niedriger Bildungsstatus, jüngeres Lebensalter, hohe Schmerzintensität und selbsteingeschätzte Behinderung sowie geringe Selbstwirksamkeit bei der Schmerzbewältigung (Henriksson 2005). In der bevölkerungsbasierten kanadischen Studie prädizierten mittleres Lebensalter und frühere schwere körperliche Arbeit Krankschreibungen und Berentungen (White 1999). In einer bevölkerungsbasierten finnischen Stichprobe wurde das 1,5fach höhere Risiko einer Krankschreibung bei Patienten mit sekundärem FMS nicht durch komorbide rheumatologische Erkrankungen und psychische Störungen erklärt (Kivimäki 2007). In Übereinstimmung mit Studien in der allgemeinen Bevölkerung gaben berufstätige US-amerikanische Frauen mit FMS eine bessere Lebensqualität an als arbeitslose Frauen (Resine 2004). In einer prospektiven britischen Studie war eine Berentung wegen FMS im weiteren Verlauf mit einer schlechteren Lebensqualität assoziiert (Wigers 1994).

Aus den referierten Studien lassen sich keine konkreten Empfehlungen für die sozialmedizinische Leistungsbeurteilung von deutschen FMS-Patienten mit Rentenantrag ableiten.

**27. Auswirkungen Diagnose FMS: Ob die Mitteilung der Diagnose „Fibromyalgie(-syndrom)“ einen positiven oder negativen Effekt auf die weitere klinische Symptomatik und die Inanspruchnahme medizinischer Leistungen hat, ist nicht eindeutig geklärt.**

**Evidenzgrad 2b, starker Konsens**

Kommentar: In einer Studie in Großbritannien wurde eine Reduktion der Arztbesuche in den ersten 2-3 Jahren nach der FMS-Diagnose beschrieben, bevor ärztliche und komplementäre Therapie erneut im Ausmaß wie vor der Diagnosestellung bzw. verstärkt in Anspruch genommen wurden (Hughes 2006). Eine kanadische Studie konnte nach der Diagnosestellung „Fibromyalgie“ keine Änderung der Inanspruchnahme medizinischer Leistungen nach der Diagnosestellung (36 Monate) nachweisen (White 2002b). Eine kanadische qualitative Studie konnte im Interview bei den Patienten Erleichterung, aber auch Zukunftssorgen nach der Diagnosestellung feststellen (Raymond 2000). Studien aus Deutschland liegen zu der Fragestellung nicht vor.

# Ätiopathogenese und Pathophysiologie

**0. Vorbemerkung: Die Darstellung ätiopathogenetischer und pathophysiologischer Faktoren erfolgt gemäß dem biopsychosozialen Modell in der Reihenfolge biologische/physikalische und psychische/soziale Faktoren, ohne bei dieser Reihenfolge eine Wichtung dieser Faktoren zu implizieren.**

**1. Genetik: Das FMS tritt gehäuft in Familien auf. Eine Bedeutung spezifischer Genpolymorphismen konnte bisher nicht nachgewiesen werden.**

**Evidenzgrad 2c, Konsens**

Kommentar: Eine familiäre Häufung des FMS konnte in den meisten klinischen Aggregationsstudien nachgewiesen werden (Pellegrino et al. 1989; Buskila et al. 1996; Buskila and Neumann 1997; Arnold et al. 2004). In einer Zwillingsstudie wurde bei fast 16 000 mono- und dizygoten Zwillingen eine moderate Konkordanz bezüglich CWP gefunden (Kato et al. 2006).

Die Untersuchung von Genen des serotonergen, dopaminergen und noradrenergen Systems, von HLA Typ I- und II-Genen und der Substanz P Genregulator-Region erbrachte variable Ergebnisse. Manche Studien zeigten HLA-Assoziationen bei Patienten mit FMS (Burda et al. 1986; Yunus et al. 1999), was von anderen nicht bestätigt werden konnte (Horven et al. 1992). Eine Assoziation des FMS mit Polymorphismen in der Promoterregion des Serotonin-Transportergens (5-HTTLPR) wurde beschrieben (Offenbaecher et al. 1999; Cohen et al. 2002a). Untersuchungen von Genpolymorphismen serotonerger Rezeptoren und von Polymorphismen der Serotonin-Gen-Promoterregion erbrachten keine Hinweise auf einen pathogenetischen Einfluss auf das FMS (Gürsoy 2002; Frank et al. 2004). bzw. wurden im Zusammenhang mit der Schmerzverarbeitung gedeutet (Bondy et al. 1999; Gürsoy et al. 2001). Auch wurden bei Patienten mit FMS Polymorphismen im Gen der Catechol-O-Methyltransferase (COMT) und im Dopamin-Rezeptor D4 gefunden (Gürsoy et al. 2003; Buskila et al. 2004). Prospektive Studien, die nachweisen, dass bei bestehender genetischer Prädisposition ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von CWP oder eines FMS – gegebenenfalls in Kombination mit psychosozialen Belastungen, körperlichen Erkrankungen oder physischen Traumata besteht - wurden bisher nicht durchgeführt. In sechs der hier berücksichtigten

Studien wurden nur Patienten ohne Kontrollgruppe untersucht, während in zehn Studien Patienten und gesunde Kontrollpersonen untersucht wurden. Longitudinale Studien und systematische Reviews liegen zum Thema nicht vor.

## **2. Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren (HPA-)Achse: Es besteht eine Störung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenachse.**

### **Evidenzgrad 2c, starker Konsens**

Kommentar: Bei Patienten mit FMS konnte eine mehr oder weniger ausgeprägte Abflachung der zirkadianen Rhythmik für die Cortisol-Ausschüttung festgestellt werden (McCain and Tilbe 1989; Crofford et al. 2004). In einer Studie fand sich kein Unterschied in der tageszeitlichen Ausschüttung von Cortisol und Melatonin zwischen Patienten mit FMS und Kontrollen (Korszun et al. 1999; Klerman et al. 2001), wobei bei Patienten mit FMS erhöhte nächtliche Melatoninwerte im Serum gemessen wurden (Korszun et al. 1999). Die meisten Studien zeigen erhöhte Tageswerte für Cortisol in Plasma oder Speichel (McCain and Tilbe 1989; Crofford 1998; Griep et al. 1998; Adler et al. 1999; Catley et al. 2000). Zwei Studien zeigten niedrige Werte für freies Cortisol im Urin (Crofford et al. 1994; Griep et al. 1998), während sich die Cortisol-Ausscheidung im Urin bei zwei anderen Studien nicht von Kontrollen unterschied (Maes et al. 1998; Adler et al. 1999). In einer weiteren Studie fand sich zwischen Patienten mit FMS und Kontrollen kein Unterschied hinsichtlich der Cortisol-Menge im Speichel; es konnte aber eine Korrelation zwischen der Speichel-Cortisol-Menge und Schmerz in der ersten Stunde nach dem morgendlichen Erwachen nachgewiesen werden (McLean et al. 2005b). Auch in der Studie von Wingenfeld fand sich kein Gruppenunterschied für basales adrenocorticotropes Hormon (ACTH) und Cortisol bei Patienten mit FMS bzw. Kontrollen (Wingenfeld et al. 2007). Die meisten Studien zeigen einen Hypocortisolismus in Stimulationstests (Griep et al. 1993; Crofford et al. 1994; Lentjes et al. 1997; Griep et al. 1998; Kirnap et al. 2001; Çaliş et al. 2004) oder nach körperlicher Belastung (van Denderen et al. 1992; Gürsel et al. 2001). Im Dexamethason-Suppressionstest unterschied sich die Cortisol-Ausschüttung von Patienten mit FMS in einer Studie nicht von Kontrollen (Ataoğlu et al. 2003), während in einer anderen Studie Patienten mit FMS deutlich weniger Cortisol ausschütteten (Wingenfeld et al. 2007). In einer weiteren Studie konnte gezeigt werden, dass

verminderte Basal-Cortisolspiegel nach Aussetzen körperlicher Aktivitäten zu FMS-ähnlichen Symptomen führen können (Glass et al. 2004). Eine Störung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenachse, die sich nicht ausschließlich durch das Ausmaß des psychosozialen Distresses erklären ließ, war auch in einer bevölkerungsbasierten Studie bei CWP nachweisbar (McBeth et al. 2005). In einer weiteren Studie wurde festgestellt, dass das FMS mit einer ACTH-Hyperreaktivität und mit einer Störung der Wachstumshormon (engl. growth hormone, GH) - Somatomedin-Achse assoziiert ist (Griep et al. 1994). Bei Patienten mit FMS fanden sich zudem verminderte Serum-Somatomedin und Prolaktinwerte (Samborski et al. 1996). Riedel et al. fanden bei Patienten mit FMS erhöhte Basalwerte u.a. für ACTH und Cortison. Nach Corticotropin Releasing Hormon (CRH) Injektion kam es zu einer geringen Ausschüttung von ACTH (Riedel et al. 1998). In einer Studie wurde der Zusammenhang zwischen dem proinflammatorischen Zytokin Interleukin 6 (IL-6) und der Hormonausschüttung in Patienten mit FMS untersucht (Torpy et al. 2000). Es fand sich eine im Vergleich zu Kontrollen verminderte ACTH-Ausschüttung nach IL-6 Injektion, während sich die Plasma-Cortisonspiegel nicht unterschieden. McLean fand eine Korrelation zwischen Liquor-CRH-Werten und dem Ausmaß der angegebenen Schmerzen bei Patienten mit FMS (McLean et al. 2006).

Es wird postuliert, dass die nachweisbare Hyporeaktivität der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenachse Folge einer prolongierten stressbedingten Hyperreaktivität oder einer genetisch bedingten Hyporeaktivität sein könnte. Die Ursache-Wirkungs-Relation sowie die Spezifität der Befunde sind nicht geklärt.

In einer der hier berücksichtigten Studien wurden nur Patienten ohne Kontrollgruppe untersucht, während in 23 Studien Patienten und gesunde Kontrollpersonen untersucht wurden. Longitudinale Studien und systematische Reviews liegen zum Thema nicht vor.

### **3. Wachstumshormon-System: Es besteht eine Störung des Wachstumshormon-Systems.**

#### **Evidenzgrad 2c, starker Konsens**

Kommentar: In einigen Studien konnte eine Verminderung des Insulin-like growth factor I (IGF-I) beim FMS nachgewiesen werden (Bennett et al. 1992; Bennett et al. 1997; Riedel et al. 1998), während andere Studien keinen Gruppenunterschied

fanden (Jacobsen et al. 1995; Buchwald et al. 1996; McCall-Hosenfeld et al. 2003). Es gibt Hinweise auf verminderte Serumspiegel von GH bei Patienten mit FMS (Griep et al. 1994; Bagge et al. 1998). Eine Studie zeigte erhöhte Serum-GH-Spiegel bei FMS-Patienten (Denko and Malemud 2005). In einer weiteren Studie konnte gezeigt werden, dass Patienten mit FMS beim Hypoglykämietest einen verzögertes GH-Maximum haben (McCall-Hosenfeld et al. 2003). Die Ursache-Wirkungs-Relation sowie die Spezifität der Befunde sind nicht geklärt. In allen der hier berücksichtigten Studien wurden Patienten und gesunde Kontrollpersonen untersucht. Longitudinale Studien und systematische Reviews liegen zum Thema nicht vor.

#### **4. Schilddrüsenhormonssystem: Es besteht kein Zusammenhang zwischen möglichen Störungen des Schilddrüsenhormonssystems und dem FMS.**

##### **Evidenzgrad 2c , starker Konsens**

Kommentar: Die basalen Schilddrüsenhormon-Werte unterschieden sich in einer kleinen Studie nicht von Kontrollen (Neeck and Riedel 1992). Die Stimulierbarkeit durch TRH war bei Patienten mit FMS jedoch herabgesetzt. Die Prävalenz des FMS bei 100 Patienten mit Hypothyreose betrug 5% (Carette and Lefrancois 1988). Bei Patientinnen mit FMS ist eine erhöhte Rate von Schilddrüsenantikörpern (Anti-TPO und Anti-Thyreoglobulin) nachweisbar (Ribeiro and Proietti 2004). Die Mischinjektion von CRH, growth hormone-releasing Hormon (GHRH), Thyreotropin-releasing Hormon (TRH), and Luteinisierendes Hormon-releasing Hormon (LHRH) führte bei Patienten mit FMS zu verminderter Ausschüttung von Thyroidea-stimulierenden Hormon (TSH) im Vergleich zu Kontrollen (Riedel et al. 1998). Die Ursache-Wirkungs-Relation sowie die Spezifität der Befunde sind nicht geklärt.

In einer der hier berücksichtigten Studien wurden nur Patienten ohne Kontrollgruppe untersucht, während in zwei Studien Patienten und gesunde Kontrollpersonen untersucht wurden. Longitudinale Studien und systematische Reviews liegen zum Thema nicht vor.

#### **5. Weibliche Sexualhormone: Es besteht kein Zusammenhang zwischen möglichen Störungen der weiblichen Sexualhormone und dem FMS.**

##### **Evidenzgrad 2c, starker Konsens**

Kommentar: Bei den zumeist weiblichen FMS-Patienten konnten keine hormonellen Auffälligkeiten gefunden werden (Akkuş et al. 2000; Macfarlane et al. 2002; Gür et al. 2004; Samborski et al. 2005). Anderberg fand keine Unterschiede in den Oxytocinwerten zwischen Gesunden und Patienten mit FMS, jedoch eine Korrelation zwischen niedrigen Oxytocinwerten mit Depressivität und Schmerzintensität (Anderberg and Uvnäs-Moberg 2000). In einer deutschen bevölkerungsbezogenen Stichprobe wurde eine Assoziation von FMS und später Menarche und niedrigerer Geburtenzahl im Vergleich zur allgemeinen Bevölkerung beschrieben (Schochat and Beckmann 2003). Schwangerschaft kann ein bestehendes FMS verstärken (Ostensen et al. 1997). Die Ursache-Wirkungs-Relation sowie die Spezifität der Befunde sind nicht geklärt.

In drei der hier berücksichtigten Studien wurden nur Patienten ohne Kontrollgruppe untersucht (Evidenzgrad 4), während in fünf Studien Patienten und gesunde Kontrollpersonen untersucht wurden. Longitudinale Studien und systematische Reviews liegen zum Thema nicht vor.

## **6. Renin-Angiotensin-Aldosteron System: Es besteht kein Zusammenhang zwischen möglichen Störungen des Renin-Angiotensin-Aldosteron Systems und dem FMS.**

### **Evidenzgrad 2c, starker Konsens**

Kommentar: In einer Studie mit 14 Patienten mit FMS und 13 Kontrollen fand sich hinsichtlich der Funktion des Renin-Angiotensin-Aldosteron Systems kein Gruppenunterschied. Auch die Blutdruckregulation war nach Angiotensin II-Infusion bei Patienten mit FMS und Kontrollen gleichermaßen normal (Maliszewski et al. 2002). Die Ursache-Wirkungs-Relation sowie die Spezifität der Befunde sind nicht geklärt. In der hier berücksichtigten Studie wurden Patienten und gesunde Kontrollpersonen verglichen. Longitudinale Studien und systematische Reviews liegen zum Thema nicht vor.

## **7. Autonomes Nervensystem: Es bestehen verschiedene Störungen des autonomen Nervensystems. Es lassen sich Subgruppen mit vermehrter und verminderter (para-) sympathischer Aktivität unterscheiden.**

### **Evidenzgrad 2c, starker Konsens**

Kommentar: In zahlreichen Studien fanden sich bei Patienten mit FMS eine verminderte Aktivität des sympathischen Nervensystems unter Belastung einschließlich Blutdruckregulation und Herzfrequenzvarianz (Vaeroy et al. 1989; Elam et al. 1992; van Denderen et al. 1992; Bou-Holaigah et al. 1997; Martinez-Lavin et al. 1997; Kelemen et al. 1998; Martinez-Lavin et al. 1998; Cohen et al. 2000; Raj et al. 2000; Cohen et al. 2001a; Cohen et al. 2001b; Glass et al. 2004; Furlan et al. 2005). Es fanden sich keine Unterschiede in der Ausschüttung von Katecholaminen im Vergleich zu Kontrollen (Yunus et al. 1992a). Nach IL-6 Injektion war die Ausschüttung u.a. von Noradrenalin im Plasma bei Patienten mit FMS verstärkt (Torpy et al. 2000). Ebenso wurde bei einer Untergruppe von Patienten mit FMS eine vermehrte Ausscheidung von Noradrenalin im Urin gemessen (Russell 1989). Einige Studien untersuchten den basalen oder Stress-induzierten Hautleitwert (SCL), die Hauttemperatur (ST) und kardiovaskuläre Variablen während Stressoren wie Kälte, orthostatischer Stress, Nadelstimulation oder während des non-REM-Schlafes (Qiao et al. 1991; Bou-Holaigah et al. 1997; Martinez-Lavin et al. 1997; Martinez-Lavin et al. 1998). Dabei fanden sich sowohl Hinweise auf ein hypoaktives, als auch auf ein hyperaktives autonomes Nervensystem bei Patienten mit FMS im Vergleich zu Kontrollen. Es konnten bei einer Gruppe von Patienten mit FMS im Vergleich zu Kontrollen verschiedene psychophysiologische Subtypen identifizieren, mit parasympathisch- bzw. sympathisch-vasomotorischer Reaktion und begleitender unterschiedlicher sudomotorischer bzw. verminderter muskulärer Reaktion. Es wird angenommen, dass sowohl eine übermäßige autonome Stressreaktion als auch eine hypoaktive Stressreaktion die angemessene Verarbeitung von dargebotenen Stressoren beeinträchtigen und dass diese mit der Schmerzwahrnehmung korrelieren (Maixner 2004; Thieme and Turk 2006). Bei Patienten mit FMS fanden sich im Vergleich zu Kontrollen keine Unterschiede in der Ausschüttung von Catecholaminen im Urin (Yunus et al. 1992a). Nach IL-6 Injektion war die Ausschüttung u.a. von Noradrenalin bei Patienten mit FMS verstärkt (Torpy et al. 2000). Die Ursache-Wirkungs-Relation sowie die Spezifität der Befunde sind nicht geklärt. In allen der hier berücksichtigten Studien wurden Patienten und gesunde Kontrollpersonen untersucht. Longitudinale Studien und systematische Reviews liegen zum Thema nicht vor.

## **8. Zentrale Schmerzverarbeitung: Es bestehen Störungen der zentralen Schmerzverarbeitung im Sinne einer zentralen Augmentation (verminderte zentrale Hemmung oder negative kognitiv-affektive Bewertung peripherer Reize)**

### **Evidenzgrad 2c, starker Konsens**

Kommentar: Mittels funktioneller bildgebender Verfahren konnten Alterationen im ZNS von Patienten mit FMS festgestellt werden. Dazu gehören u.a. strukturelle Veränderungen und der regionale Blutfluss in Ruhe oder in Reaktion auf noxische Reize (Mountz et al. 1995; Wik et al. 1999; Kwiatek et al. 2000; Gracely et al. 2002; Cook et al. 2004; Wik et al. 2006; Kuchinad et al. 2007). Für letztere wurde in je einer Studie für schmerzhafte mechanische und thermische Reize eine zentrale Augmentation der Schmerzverarbeitung angenommen (Gracely et al. 2002; Cook et al. 2004). Es fand sich kein Unterschied im Glukosemetabolismus von Patienten mit FMS und Kontrollen (Yunus et al. 2004). Elektrophysiologische Untersuchungen u.a. der P300-Antwort auf auditive Reize erbrachten diskrepante Ergebnisse (Yoldaş et al. 2003; Alanoğlu et al. 2005).

Es gibt zahlreiche psychophysiologische Hinweise auf eine gestörte zentrale Schmerzverarbeitung bei Patienten mit FMS (Staud and Domingo 2001; Staud et al. 2001; Vierck et al. 2001; Staud et al. 2003; Banic et al. 2004). Bei FMS-Patienten ist nicht nur die Schmerzschwelle für Druck, sondern auch für andere Reize (Hitze, Kälte, elektrische Reizung) vermindert. Dabei waren die Schwellen für nicht noxische Reizintensitäten in einer Vielzahl von Untersuchungen für diverse Modalitäten normal (Dohrenbusch 2001). Aus einer neurophysiologischen Perspektive werden die festgestellten Veränderungen im Sinne einer zentralen Sensibilisierung für periphere Reize bzw. einer dysfunktionellen zentralen Hemmung von peripheren Reizen noxischer Intensität interpretiert (Julien et al. 2005) und weniger als eine generalisierte Hypervigilanz gegenüber sensorischen Wahrnehmungen (Lorenz 1998; Peters et al. 2000; Petzke et al. 2003; Carrillo-de-la-Pena et al. 2006). Aus einer psychologischen Perspektive werden die festgestellten Veränderungen auch als Zeichen einer Hypervigilanz auf Schmerzen, bzw. eine negative kognitiv-affektive Bewertung peripherer Reize interpretiert, wobei diese Annahme wiederum in erster Linie für den Bereich noxischer Reizung oder Schmerz bestätigt werden konnte (McDermid et al. 1996; Dohrenbusch 2001; Gracely et al. 2003; Crombez et al. 2004;

Mease 2005). Untersuchungen mittels funktioneller Kernspintomographie (fMRT) ergaben einen Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der Depressivität und des Katastrophisierens mit der Aktivierung zentraler Repräsentationsareale emotionaler und kognitiver Schmerzverarbeitung, nicht jedoch mit der Aktivierung sensorischer Schmerzverarbeitungsareale (Gracely et al. 2004; Giesecke et al. 2005). Die Ursache-Wirkungs-Relation sowie die Spezifität der Befunde sind nicht geklärt. In zwei der hier berücksichtigten Studien wurden Patienten ohne Kontrollgruppe untersucht, in der Mehrzahl der Studien jedoch wurden Patienten und gesunde Kontrollpersonen untersucht. Nicht alle vorhandenen Einzelstudien wurden zitiert. Longitudinale Studien und systematische Reviews liegen zum Thema nicht vor.

## **9. Zytokine: Erhöhte proinflammatorische und verminderte anti-inflammatorische systemische Zytokinprofile sind beim FMS beschrieben.**

### **Evidenzgrad 2c, starker Konsens**

Kommentar: Es gibt Hinweise auf veränderte Zytokinprofile beim FMS; die Datenlage ist kontrovers. Bei einem T-Zell-Stimulationstest mit Concavalin waren bei T-Zellen von Patienten mit FMS höhere Concavalin-Mengen notwendig um dieselbe IL-2 Sekretion zu erreichen als bei Kontrollen (Hader et al. 1991). In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass bei Patienten mit FMS pro-inflammatorische Zytokine bzw. Zytokinrezeptoren erhöht sind (Maes et al. 1999; Wallace et al. 2001; Gür et al. 2002a; Gür et al. 2002b). In einer Studie konnten pro-inflammatorische Zytokine nur in Hautproben von Patienten mit FMS nachgewiesen werden, nicht aber in Kontrollen (Salemi et al. 2003). In einer anderen Studie unterschieden sich die untersuchten Zytokinspiegel von FMS-Patienten und Kontrollen nicht von einander (Amel Kashipaz et al. 2003). In einer weiteren Studie fanden sich bei Patienten mit FMS reduzierte systemische mRNA und Proteinspiegel anti-inflammatorischer Zytokine (Üçeyler et al. 2006). Die Ursache-Wirkungs-Relation sowie die Spezifität der Befunde sind nicht geklärt. In allen hier berücksichtigten Studien wurden Patienten und gesunde Kontrollpersonen untersucht. Longitudinale Studien und systematische Reviews liegen zum Thema nicht vor.

## **10. Neuropeptide: Die Datenlage zu Veränderungen von Substanz P ist uneinheitlich.**

## **Evidenzgrad 2c, starker Konsens**

Kommentar: Eine Studie konnte bei Patienten mit FMS eine Vermehrung von Substanz P im Liquor im Vergleich zu Kontrollen nachweisen (Russell et al. 1994). In einer weiteren Studie werden ebenfalls erhöhte Substanz-P-Werte im Liquor genannt, allerdings erfolgte der Vergleich zu historischen Kontrollen eines anderen Labors (Vaeroy et al. 1988). Weitere Studien zeigten keine Unterschiede in Substanz P-Spiegeln zwischen Patienten mit FMS und Kontrollen im Plasma/Serum oder im Muskel (Reynolds et al. 1988; Samborski et al. 1996; Sprott et al. 1998). In einer Studie mit je neun Patienten mit FMS und Kontrollen wurde im Muskel der Patienten eine vermehrte Dichte der Immunreaktivität für Substanz P gefunden (De Stefano et al. 2000). Die Evidenz für die oft zitierte Rolle von Substanz P beim FMS beruht also auf zwei positiven Studien unterschiedlicher Qualität mit Messungen im Liquor, denen drei negative Studien mit Messungen im Plasma/Serum oder im Muskel entgegenstehen. Die Ursache-Wirkungs-Relation sowie die Spezifität der Befunde sind nicht geklärt. In einer der hier berücksichtigten Studien wurden Patienten ohne Kontrollgruppe untersucht, während in fünf Studien Patienten und gesunde Kontrollpersonen untersucht wurden. Longitudinale Studien und systematische Reviews liegen zum Thema nicht vor.

## **11. Dopaminerges System: Veränderungen des dopaminergen Systems sind beschrieben.**

### **Evidenzgrad 2c, starker Konsens**

Kommentar: Patienten mit FMS hatten eine verminderte Prolaktin-Ausschüttung nach Gabe des Dopamin-Rezeptor D2-Agonisten Bupiron (Malt et al. 2003). In einer kleinen Studie mit sechs Patientinnen und acht Kontrollen wiesen die Patientinnen mit FMS eine reduzierte Aufnahme von L-Dopa in mehreren Gehirnregionen auf (Wood et al. 2007). Der Spiegel an Dopamin-Metaboliten war im Liquor von Patienten mit FMS niedriger als bei Kontrollen (Russell et al. 1992b). Die Ursache-Wirkungs-Relation sowie die Spezifität der Befunde sind nicht geklärt. In allen der hier berücksichtigten Studien wurden Patienten und gesunde Kontrollpersonen untersucht. Longitudinale Studien und systematische Reviews liegen zum Thema nicht vor.

## **12. Serotoninsystem: Veränderungen des Serotoninsystems sind beschrieben** **Evidenzgrad 2c, starker Konsens**

Kommentar: Patienten mit FMS haben verminderte Serotoninspiegel bzw. reduzierte Spiegel von Serotonin-Metaboliten in Serum und Liquor (Moldofsky 1982; Russell et al. 1992a; Yunus et al. 1992b; Stratz et al. 1993; Samborski et al. 1996; Wolfe et al. 1997 c; Ernberg et al. 2000; Alnigeniş and Barland 2001). Verminderte Serum-Serotoninspiegel fanden sich auch bei Patienten mit rheumatoider Arthritis (Stratz et al. 1993). Antikörper gegen Serotonin bzw. Serotoninrezeptoren haben keinen pathophysiologischen Zusammenhang mit dem FMS (Alnigeniş and Barland 2001; Werle et al. 2001). Die Ursache-Wirkungs-Relation sowie die Spezifität der Befunde sind nicht geklärt. In allen hier berücksichtigten Studien wurden Patienten und gesunde Kontrollpersonen untersucht. Longitudinale Studien und systematische Reviews liegen zum Thema nicht vor.

## **13. Aminosäuren: Veränderungen der Konzentration einzelner Aminosäuren sind beschrieben.**

### **Evidenzgrad 2c, starker Konsens**

Kommentar: In einigen Studien konnte ein Mangel an bestimmten Aminosäuren bei Patienten mit FMS nachgewiesen werden (Russell et al. 1989; Yunus et al. 1992b; Maes et al. 2000). In einer Subgruppe von FMS-Patienten wurde ein alterierter Tryptophan-Metabolismus gefunden (Schwarz et al. 2002). Larson fand keinen Unterschied zu Kontrollen, jedoch korrelierte die individuelle Schmerzintensität bei FMS-Patienten für einige Aminosäuren mit deren Liquor-Spiegel (Larson et al. 2000). Die Ursache-Wirkungs-Relation sowie die Spezifität der Befunde sind nicht geklärt. In allen hier berücksichtigten Studien wurden Patienten und gesunde Kontrollpersonen untersucht. Longitudinale Studien und systematische Reviews liegen zum Thema nicht vor.

## **14. Strukturelle Muskelveränderungen: Spezifische strukturelle Muskelveränderungen sind nicht nachweisbar.**

### **Evidenzgrad 2c, starker Konsens**

Kommentar: In histologischen Untersuchungen konnten bislang keine FMS-typischen strukturellen Muskelveränderungen gefunden werden (Kalyan-Raman et al. 1984; Bengtsson et al. 1986a; Yunus and Kalyan-Raman 1989; Jacobsen et al. 1991; Drewes et al. 1993). In einzelnen Studien werden mikroskopische Veränderungen im Sinn einer Reduktion der Muskelkapillardichte (Lindh et al. 1995), einer Reduktion des intramuskulären Kollagens (Gronemann et al. 2004) und einer Vermehrung des intramysialen retikulären/elastischen Netzwerks (Bartels and Danneskiold-Samsoe 1986) beschrieben. Die Ursache-Wirkungs-Relation sowie die Spezifität der Befunde sind nicht geklärt. In zwei der hier berücksichtigten Studien wurden Patienten ohne Kontrollgruppe untersucht, während in sechs Studien Patienten und gesunde Kontrollpersonen untersucht wurden. Longitudinale Studien und systematische Reviews liegen zum Thema nicht vor.

#### **15. Metabolische Alterationen im Muskel: Die Datenlage zu metabolischen Alterationen im Muskel ist uneinheitlich.**

##### **Evidenzgrad 2c, starker Konsens**

Kommentar: Es gibt Hinweise auf verminderte Oxygenierung des Muskels bzw. auf einen verminderten Muskelblutfluss (Bengtsson et al. 1986b; Lund et al. 1986; Bennett et al. 1989), die jedoch mit anderen Methoden nicht bestätigt wurden (Simms et al. 1994). Mehrere Untersucher fanden verminderte Spiegel von energiereichen Phosphaten bei Patienten mit FMS (Bengtsson et al. 1986b; Park et al. 1998; Sprott et al. 2000; Lund et al. 2003). In einigen Studien gab es Hinweise dagegen (Jacobsen et al. 1992; Jubrias et al. 1994; Strobel et al. 1997). Eine Studie fand eine vermehrte DNA-Fragmentierung (Sprott et al. 2004). Es gibt keine einheitlichen Befunde hinsichtlich elektromyographischer Alterationen bei Patienten mit FMS (Elert et al. 1989; Zidar et al. 1990; Anders et al. 2001). Die Ursache-Wirkungs-Relation sowie die Spezifität der Befunde sind nicht geklärt. In einer der hier berücksichtigten Studien wurden Patienten ohne Kontrollgruppe untersucht, während in elf Studien Patienten und gesunde Kontrollpersonen untersucht wurden. Longitudinale Studien und systematische Reviews liegen zum Thema nicht vor.

## **16. Muskelanspannung: Die Datenlage zu Veränderungen der Muskelanspannung ist uneinheitlich.**

### **Evidenzgrad 2c, starker Konsens**

Kommentar: Obwohl einige elektromyographische Studien mit Oberflächen-EMG keine Unterschiede zwischen Patienten mit FMS und gesunden Kontrollpersonen finden konnten (Elert et al. 1989; Svebak et al. 1993), berichten andere Studien eine reduzierte Muskelanspannung bei Patienten mit FMS im Vergleich zu Gesunden während isometrischer Spannungsübungen (Elam et al. 1992; Vestergaard-Poulsen et al. 1992), nach Kälte oder nach NaCl-Injektion in den antagonistischen Muskel (Graven-Nielsen et al. 1997; Sörensen et al. 1998). Die reduzierte Muskelanspannung ließ sich sowohl unter der Entspannungs- als auch der Stressbedingung nachweisen (Thieme and Turk 2006). Die Ursache-Wirkungs-Relation sowie die Spezifität der Befunde sind nicht geklärt. In allen der hier berücksichtigten Studien wurden Patienten und gesunde Kontrollpersonen untersucht. Longitudinale Studien und systematische Reviews liegen zum Thema nicht vor.

## **17. Physische Traumata: Die Datenlage zum Zusammenhang zwischen Unfällen mit Nackenschmerzen nach Verkehrsunfall und einem in Folge sich entwickelnden CWP bzw. FMS ist uneinheitlich. Der Zusammenhang zwischen einem Unfallereignis, psychosozialen Risikofaktoren und der Entwicklung eines CWP/FMS konnte nicht gezeigt werden.**

### **Evidenzgrad 2b, starker Konsens**

Kommentar: Die Datenlage zum Zusammenhang zwischen Unfällen mit Muskelschmerzen und einem in Folge sich entwickelnden CWP bzw. FMS sind in Kohortenstudien uneinheitlich. In einer retrospektiven Fall-Kontroll-Studie gaben Patienten mit FMS im Vergleich zu Kontrollpersonen in den sechs Monaten vor der Manifestation ihrer Beschwerden häufiger physische Traumata an (Al-Allaf et al. 2002). In einer prospektiven israelischen Studie hatten Patienten mit einem Nackentrauma im weiteren Verlauf eine erhöhte Inzidenz eines FMS im Vergleich zu Patienten mit unfallbedingten Frakturen (Buskila et al. 1997a). In einer weiteren prospektiven israelischen Studie konnte Tischler kein erhöhtes Risiko eines FMS nach Autounfall mit Nackenschmerzen im Vergleich zu einer Kontrollgruppe mit

Frakturen nachweisen (Tishler et al. 2006). Das von McLean postulierte Modell, dass Unfallpatienten mit vermehrter Somatisierungsneigung bzw. unfallassoziertem emotionalem Stress ein erhöhtes Risiko eines FMS nach dem Unfallereignis haben, wurde bisher nicht durch Fallkontroll- bzw. Longitudinalstudien überprüft (McLean et al. 2005a). Systematische Reviews liegen zum Thema nicht vor.

**18. Entzündlich rheumatische Erkrankungen: Bei Patienten mit entzündlich rheumatischen Erkrankungen (Systemischer Lupus erythematodes, rheumatoide Arthritis, Sjögren Syndrom) besteht eine höhere Prävalenz des FMS als in der allgemeinen Bevölkerung.**

**Evidenzgrad 2c**

Kommentar: Die Prävalenz des FMS bei Patienten mit systemischem Lupus erythematodes lag bei bevölkerungsbasierten Studien in USA, Israel und Australien mit 22-47% deutlich höher als in Großbritannien, Spanien, Mexiko und Indien mit 1-10% (Weir et al. 2006). Die Prävalenz des FMS bei rheumatoiden Arthritis lag in einer US-amerikanischen Stichprobe einer großen Krankenversicherung für Frauen bei 6% und für Männer bei 3% (Weir et al. 2006) und in einer US-amerikanischen bevölkerungsbasierten Stichprobe bei 17% (Wolfe und Michaud 2004). Eine deutsche Studie stellte bei 18 Patienten mit primärem Sjögren Syndrom (SS) in 44% ein FMS und in 72% CWP und bei 20 Patienten mit sekundärem SS bei 4% ein FMS und bei 40% CWP fest (Dohrenbusch et al. 1996). In einer italienischen Studie fand sich bei 100 Patienten mit primärem SS eine Prävalenz des FMS von 22% im Vergleich zu 3,3% bei Kontrollen (Ostuni et al. 2002). Eine US-amerikanische Studie mit insgesamt 100 Patienten konnte bei 27 Patienten mit SS keine erhöhte Prävalenz von CWP (7%) nachweisen (Pendarvis and Pillemer 2001). Eine US-amerikanische Studie konnte umgekehrt bei 72 FMS-Patienten in 6.9% ein wahrscheinliches und in 11% ein mögliches SS nachweisen (Bonafede et al. 1995). Die Komorbidität eines systemischen Lupus erythematodes bzw. einer rheumatoiden Arthritis und FMS war mit einem schlechteren klinischen Ergebnis korreliert. Prospektive Studien wurden bisher nicht durchgeführt. Systematische Reviews liegen zum Thema nicht vor.

**19. Borrelioseinfektion: Eine Borrelioseinfektion ist kein Risikofaktor für die Entwicklung von CWP bzw. eines FMS.**

**Evidenzgrad 4, starker Konsens**

Kommentar: In einer Studie konnten bei 48/91 Patienten mit FMS Antikörper gegen zwei bzw. drei Mycoplasma-Unterformen nachgewiesen werden, es gab allerdings keine Kontrollgruppe (Nasralla et al. 1999). Es gibt keine Studien, die prospektiv das Auftreten eines FMS nach einer Borrelioseinfektion untersucht haben. Nach einer Borrelioseinfektion haben die Patienten längere Zeit muskuloskelettale Schmerzen und Müdigkeit (Cairns and Godwin 2005). Eine antibiotische Behandlung reduzierte die FMS-artigen Symptome bei Borreliose, nicht jedoch die Symptome eines FMS (Dinerman and Steere 1992). Systematische Reviews liegen zum Thema nicht vor.

## **20. Virale Infektionen: Virale Infektionen sind kein Risikofaktor für die Entwicklung von CWP bzw. eines FMS.**

### **Evidenzgrad 2c, starker Konsens**

Kommentar: Das FMS ist nicht mit einer Epstein-Barr-Infektion assoziiert (Campbell et al. 1983; Buchwald et al. 1987; Fye et al. 1988; Berg et al. 1993). Es gibt keine Evidenz für die Assoziation des FMS mit einer Parvovirus B19-Infektion (Narvaez et al. 2005b). Das FMS tritt bei Patienten mit HIV-Infektion häufiger auf (Simms et al. 1992). Einige Studien zeigen eine vermehrte Prävalenz des FMS bei Patienten mit chronischer Hepatitis C (Buskila et al. 1997b; Rivera et al. 1997; Goulding et al. 2001; Kozanoğlu et al. 2003). In Studien, die die Prävalenz von Hepatitis C in Populationen mit FMS untersuchten, konnte dieser Zusammenhang nicht gezeigt werden (Narvaez et al. 2005a; Yüçetürk et al. 2005). Es konnte keine Evidenz für einen Zusammenhang zwischen einer Borna Virus-Infektion und dem Auftreten eines FMS gefunden werden (Wittrup et al. 2000). In einer weiteren Studie wurden 19 Patienten mit FMS von kurzer Dauer mit 19 Patienten mit chronischem FMS verglichen. Dabei wurden bei 50% der ‚akuten‘ Patientengruppe Antikörper gegen Enteroviren gefunden, während diese in der ‚chronischen‘ Gruppe nur bei 15% der Patienten nachweisbar waren (Wittrup et al. 2001). In einer brasilianischen Fall-Kontrollstudie wurde eine Assoziation von FMS mit humanen T-Zell lymphotropen Virus HTLV-1 gezeigt (Cruz et al. 2006). Dieser Befund wurde bisher nicht durch andere Autoren repliziert. In fünf der hier berücksichtigten Studien wurden Patienten ohne Kontrollgruppe untersucht, während in zehn Studien Patienten und gesunde Kontrollpersonen untersucht wurden (Evidenzgrad 3b). Systematische Reviews liegen zum Thema nicht vor.

**21. Kosmetische Brustimplantate: Kosmetische Brustimplantate sind kein Risikofaktor für die Entwicklung von CWP bzw. eines FMS.**

**Evidenzgrad 2b, starker Konsens**

Kommentar: Es gibt keine Evidenz für einen pathogenetischen Zusammenhang zwischen Silicon-Brustimplantaten und dem Auftreten eines FMS (Nyren et al. 1998; Wolfe and Anderson 1999; Lai et al. 2000; Kjoller et al. 2001; Holmich et al. 2003; Lipworth et al. 2004; Fryzek et al. 2007). Nur in einer Studie konnte ein Zusammenhang zwischen der extrakapsulären Implantatruptur und dem Auftreten eines FMS gezeigt werden (Brown et al. 2001). In zwei der hier berücksichtigten Studien wurden Patienten und gesunde Kontrollpersonen untersucht. Drei der berücksichtigten Studien sind prospektive Kohortenstudien. Systematische Reviews liegen zum Thema nicht vor.

**22. Zervikale Spinalkanalstenose und Arnold-Chiari-Malformation: Eine Assoziation einer zervikalen Spinalkanalstenose oder einer Arnold-Chiari-Malformation mit dem Auftreten eines FMS wurde in Einzelfällen beschrieben.**

**Evidenzgrad 4, starker Konsens**

Kommentar: Eine Studie untersuchte an 270 Patienten das Vorliegen neurologischer Symptome und die radiologische Darstellung der hinteren Schädelgrube und des zervikalen Spinalkanales. Vereinzelt auffällige Befunde wurden berichtet, allerdings wurde keine Kontrollgruppe untersucht und kein Zusammenhang zwischen Ausprägung der Befunde und klinischer Symptomatik beschrieben (Hefez et al. 2004). Thimineur beschrieb eine Häufung von Patienten mit FMS, komplex regionalem Schmerzsyndrom und temporomandibulärer Dysfunktion in einer Gruppe mit milder Arnold-Chiari-Malformation mit entsprechenden neurologischen Befunden (Thimineur et al. 2002). Bis zu 30% einer Gruppe von Patienten mit kernspintomographischem Nachweis einer Arnold-Chiari-Malformation waren asymptomatisch (Meadows et al. 2000). Sorgfältige epidemiologische Untersuchungen zu dieser Fragestellung fehlen bisher.

In beiden der hier berücksichtigten Studien wurden Patienten ohne Kontrollgruppe untersucht. Systematische Reviews liegen zum Thema nicht vor.

**23. Psychosozialer Stress (belastende Lebensereignisse und Alltagsbelastungen): Physische und psychische Stressoren am Arbeitsplatz**

**sind Risikofaktoren für die Entwicklung eines CWP und eines FMS. Andere psychosoziale Risikofaktoren (Kindheitsbelastungen, belastende Lebensereignisse im Erwachsenenalter, Alltagsbelastungen) für die Entwicklung eines CWP bzw. FMS sind nicht gesichert.**

#### **Evidenzgrad 2b, Konsens**

Kommentar:

Vorbemerkung: Die klinische Erfahrung und retrospektive Fall-Kontroll-Studien aus klinischen Stichproben legen einen Zusammenhang zwischen verschiedenen Arten von belastenden Lebensereignissen in der Kindheit (sexueller Missbrauch, emotionale Vernachlässigung, chronisch kranke Eltern), belastenden Lebensereignissen und subjektiv belastenden Alltagssituationen im Erwachsenenalter mit dem FMS nahe (Van Houdenhove and Egle 2004; Van Houdenhove and Luyten 2006). Die Aussagekraft dieser Studien bezüglich der Ätiopathogenese des FMS ist durch mögliche systematische Verzerrungen [Bias] (Erinnerung, Antwort, Selektionsprozess durch Inanspruchnahme medizinischer Leistungen) eingeschränkt (Raphael et al. 2002; Van Houdenhove and Luyten 2006). Eine mögliche ätiopathogenetische Rolle kann angenommen werden, wenn in bevölkerungsbasierten prospektiven Studien eine Assoziation zwischen dem untersuchten Risikofaktor und dem FMS nachgewiesen ist.

Kindheitsbelastungen: In einer bevölkerungsbasierten britischen Fall-Kontroll-Studie waren nur Krankenhausaufenthalte in der Kindheit, nicht jedoch andere Kindheitsbelastungen (z. B. sexueller Missbrauch, chronisch kranke Eltern) mit einer erhöhten Prävalenz von CWP assoziiert (McBeth et al. 2001b). Prospektive bevölkerungsbasierte Studien, die eine erhöhte Prävalenz von FMS bei Erwachsenen mit biographischen Belastungsfaktoren in der Kindheit nachweisen, liegen nicht vor. In einem Review der Studien von sexuellen Missbrauchserfahrungen in der Kindheit und chronischen Schmerzsyndromen im Erwachsenenalter konnte in den durchgeführten prospektiven Studien weder ein eindeutiger Beleg für einen kausalen Zusammenhang zur Entstehung des FMS gefunden werden (Raphael et al. 2004a) noch ein Zusammenhang zur Schmerzintensität (Thieme et al. 2004). Bei Patienten mit FMS in klinischen Einrichtungen konnte im Vergleich zu Patienten mit chronischen nozizeptiven Schmerzsyndromen eine höhere Prävalenz von Kindheitsbelastungen nachgewiesen werden (Imbierowicz and Egle 2003).

Belastende Lebensereignisse im Erwachsenenalter: Raphael (2002) und Williams (2003) konnten in prospektiven bevölkerungsbasierten Studien keine erhöhte Inzidenz von CWP nach den Terrorakten des 11. September 2001 am World Trade Center in New York nachweisen (Raphael et al. 2002; Williams et al. 2003). Ang (2006) wies in einer prospektiven Studie an US-Amerikanischen Veteranen des Golfkriegs nach, dass subjektive Stressbelastung (und nicht das Ausmaß kampfbezogener Belastungen) ein Prädiktor einer Neumanifestation von CWP war (Ang et al. 2006).

Alltagsbelastungen: McBeth (2003) konnte in einer prospektiven britischen Studie zeigen, dass mechanische Arbeitsplatzbelastungen (Heben und Tragen schwerer Lasten und Arbeiten in Zwangshaltungen) mit der Neumanifestation von CWP assoziiert waren (McBeth et al. 2003). Harkness (2004) konnte in einer prospektiven britischen Studie nachweisen, dass monotone Arbeit, niedrige Arbeitszufriedenheit und geringe soziale Unterstützung mit der Neumanifestation von CWP assoziiert waren (Harkness et al. 2004). Kivimäki (2004) konnte in einer prospektiven finnischen Studie einen Zusammenhang zwischen Arbeitsplatzstress (hohe Arbeitslast, geringer Entscheidungsspielraum, Mobbing) und neu diagnostiziertem FMS nachweisen (Kivimäki et al. 2004).

Frühe Schmerzerfahrungen. Pöyhiä et al. (2001) zeigten, dass Patienten mit FMS und mit rheumatoider Arthritis eine hohe Rate an verschiedenartigen Schmerzerfahrungen während der Lebensspanne vor Beginn der Erkrankung berichteten (Pöyhiä et al. 2001). Im Unterschied zu den gesunden Kontrollen litten beide Patientengruppen signifikant häufiger an einem Reizdarmsyndrom, Migräne, Menstruationsschmerz, schilderten eine Familiengnese bzgl. FMS und hatten mehr Krankenhausaufenthalte und Operationen.

Zusammengefasst ergeben sich Hinweise auf eine hohe Heterogenität der lebensgeschichtlichen Prädispositionen der Patienten mit CWP und FMS. Derzeit existiert keine Studie, die geprüft hat, ob die Stresswahrnehmung durch das noch undiagnostizierte sich entwickelnde FMS beeinträchtigt wird. Systematische Reviews liegen zum Thema nicht vor.

**24. Affektive Störungen: Affektive Störungen sind ein Risikofaktor für die Entwicklung bzw. Chronifizierung eines CWP und FMS.**

**Evidenzgrad 2b, Konsens**

Kommentar: Die in Studien berichtete Rate der Komorbidität affektiver Störungen beim FMS liegt – je nach Definition und diagnostischer Methode- zwischen 30 und 80% (Van Houdenhove and Luyten 2006). Die in Studien berichtete Rate der Komorbidität einer posttraumatischen Belastungsstörung beim FMS liegt je nach Definition und diagnostischer Methode zwischen 30 und 60% (Cohen et al. 2002b; Raphael et al. 2004b; Van Houdenhove and Luyten 2006). Eine erhöhte (Lebenszeit-) Prävalenz von affektiven Störungen lässt sich bei CWP- und FMS-Patienten sowohl in klinischen und bevölkerungsbezogenen Stichproben im Vergleich zur allgemeinen Bevölkerung als auch im Vergleich mit Patienten mit entzündlich rheumatischen Erkrankungen feststellen (Raphael et al. 2004c; Arnold et al. 2006; Van Houdenhove and Luyten 2006).

In einer prospektiven bevölkerungsbasierten norwegischen Studie zeigte sich die subjektiv erfasste Depression als ein Prädiktor für die Chronifizierung eines FMS nach ursprünglich lokalisiertem Schmerz (Forseth et al. 1999). In einer US-amerikanischen prospektiven bevölkerungsbasierten Studie konnten Magni et al. (2004) zeigen, dass vermehrte Depressivität ein Risikofaktor für die Entwicklung chronischer muskuloskelettaler Schmerzen war (Magni et al. 1994). Eine bevölkerungsbasierte prospektive britische Studie zeigte, dass ein CWP kein Prädiktor für vermehrte psychosoziale Verstimmung war (McBeth et al. 2002). Die unterschiedlichen Ergebnisse der referierten Studien stimmen damit überein, dass nicht alle Patienten mit FMS eine psychische Störung aufweisen (Turk et al. 1996).

Die vermehrte Assoziation von affektiven Störungen mit CWP und FMS sowie die Ko-Aggregation von affektiven Störungen bei Verwandten von FMS-Patienten wird durch eine genetische Prädisposition zu affektiven Störungen erklärt. Das FMS wird von einigen Autoren als Variante einer affektiven Störung angesehen (Raphael et al. 2004c).

Um die möglichen Beziehungen zwischen FMS und affektiven Störungen zu beschreiben, wurde an Hand strukturierter psychiatrischer und psychosomatischer Interviews eine Klassifikation eines FMS vom Typ der somatoformen Schmerzstörung, vom Typ der somatisierten Depression, vom Typ der schmerzreaktiven Depression und ohne psychische Komorbidität vorgeschlagen (Häuser et al. 2006 a). An Hand psychometrischer Tests und Ansprechen auf den 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptorantagonisten Tropisetron unterscheidet Stratz (2003) eine biologische Form des FMS (blande entzündliche Prozesse), einen Typ der somatisierten

Depression und einen Typ mit vorbestehenden psychischen Problemen und/oder maladaptiver Schmerzbewältigung (Stratz et al. 2003). Systematische Reviews zu dieser Thematik liegen nicht vor.

## **25. Somatisierung: Somatisierung ist ein Risikofaktor für die Entwicklung eines CWP**

### **Evidenzgrad 2b, Konsens**

Kommentar: Somatisierungsneigung (engl. somatisation) wird im engeren Sinn definiert als die „Neigung, körperliche Beschwerden als Antwort auf psychosoziale Belastungen zu erfahren und zu vermitteln und medizinische Hilfe dafür in Anspruch zu nehmen“ (Lipowski 1988). McBeth wies in einer bevölkerungsbasierten prospektiven britischen Studie bei Arbeitern nach, dass Somatisierung ein stärkerer Prädiktor für die Neumanifestation von CWP war als physische Arbeitsplatzstressoren (McBeth et al. 2003). Eine Assoziation zwischen Somatisierung und Neumanifestation von CWP war von derselben Arbeitsgruppe (McBeth et al. 2001a) bereits in einer anderen bevölkerungsbasierten Studie gezeigt worden. Es liegen keine longitudinalen Studien über den Einfluss von Somatisierung auf Manifestation und Verlauf des FMS vor.

## **26. Lernmechanismen: Operante Konditionierung und Sensitivierung haben eine Bedeutung bei der Chronifizierung des FMS.**

### **Evidenzgrad 2b, starker Konsens**

Kommentar: Das Schmerzverhalten schließt neben nonverbalem Verhalten, wie Stöhnen, Gesicht verziehen und Berühren der schmerzenden Stelle auch eine unangemessene Aktivität, exzessive Medikamenteneinnahme und Vermeidungsverhalten in verschiedenen Lebensbereichen ein (Vlaeyen and Linton 2000). Schmerzverhalten wird auch charakterisiert als eine besondere Form nicht bewusstem Kommunikationsverhaltens, das anderen Personen den Schmerz signalisiert (Labus et al. 2003) und spezifische Partnerreaktionen, im Sinne eines übermäßigen zuwendendem Partnerverhalten, hervorruft (Thieme et al. 2005). Diese übermäßige Zuwendung belohnt das gezeigte Schmerzverhalten, führt zur Wiederholung des Verhaltens und in seiner Konsequenz zur Sensitivierung im Sinne einer verstärkten Schmerzwahrnehmung. Eine prospektive Studie bei Patienten mit FMS konnte im Vergleich zu alters- und geschlechtsadaptierten gesunden Kontrollen

nachweisen, dass das übermäßig zuwendende Partnerverhalten mit hohem Schmerzverhalten und übermäßiger Schmerzwahrnehmung korreliert (Thieme et al. 2005). Die Ausprägung des Schmerzverhaltens bei Patienten mit FMS ist heterogen: In einer prospektiven Studie konnte gezeigt werden, dass Patienten mit dysfunktionaler Krankheitsverarbeitung das höchste Schmerzverhalten, Patienten mit interpersoneller Beeinträchtigung und aktiv verarbeitende Patienten zeigen selten oder kein Schmerzverhalten zeigen (Thieme et al. 2005).

**27. Krankheitsverarbeitung: Es lassen sich verschiedene Formen der Krankheitsbewältigung und mit ihnen assoziierten Beeinträchtigungen unterscheiden.**

**Evidenzgrad 2c, starker Konsens**

Kommentar: An Hand standardisierter psychometrischer Tests lassen sich Patienten mit FMS mit dysfunktionaler, interpersonell-beeinträchtigter und aktiver Krankheitsverarbeitung unterscheiden (Dalhstrom et al. 1997; Turk et al. 1998; Thieme et al. 2004; Thieme et al. 2005). Danach zeigen dysfunktional verarbeitende Patienten ein hohes Schmerzempfinden, eine hohe schmerzbedingte Beeinträchtigung und geringe Aktivität bei übermäßig zuwendendem Partnerverhalten. Dagegen weisen die interpersonell-beeinträchtigten Patienten eine geringere Schmerzintensität auf bei bestrafendem Partnerverhalten, das vermehrt mit depressiven Verstimmungen und einer übermäßigen Aktivität einhergeht. Die aktiven Verarbeiter berichten eine mittlere Schmerzintensität, Beeinträchtigung, Aktivität und selten psychische Auffälligkeiten. An Hand psychologischer Tests und Schmerzschwellenmessung unterscheidet Giesecke (2003) Patienten mit mäßigem psychischen Distress und Katastrophisieren und geringer "Tenderness", Patienten mit hohem psychischen Distress und ausgeprägtem Katastrophisieren und hoher "Tenderness" und Patienten mit geringem psychischem Distress, adaptiver Schmerzbewältigung und hoher "Tenderness" (Giesecke et al. 2003).

**28. Biopsychosoziales Modell: Ein biopsychosoziales Modell bezüglich Prädisposition, Auslösung und Chronifizierung des FMS wird postuliert. Physikalische und/oder biologische und/oder psychosoziale Stressoren lösen bei einer entsprechenden genetischen und lerngeschichtlichen Prädispositionen vegetative, endokrine und zentralnervöse Reaktionen aus,**

aus denen die Symptome des FMS, wie Schmerz, Fatigue, Schlafstörungen, vegetative und psychische Symptome resultieren. Es besteht eine Heterogenität in der genetischen und lerngeschichtlichen Prädisposition sowie in den vegetativen, endokrinen und zentralnervösen Reaktionen. Das FMS ist eine Endstrecke verschiedener ätiopathogenetischer Faktoren und pathophysiologischer Mechanismen.

**Evidenzgrad 5, starker Konsens**

# **Allgemeine Behandlungsgrundsätze, Versorgungskoordination und Patientenschulung beim Fibromyalgiesyndrom und chronischen Schmerzen in mehreren Körperregionen**

## **Vorbemerkung**

**Beim CWP (chronische Schmerzen in mehreren Körperregionen) kann ein dem FMS analoges Vorgehen erwogen werden. Evidenzgrad 5, Empfehlungsgrad C, starker Konsens**

Kommentar: Bei der Literaturrecherche wurden keine kontrollierten Studien bei Patienten mit der Diagnose CWP gefunden werden. Die Empfehlungen zur Therapie des CWP beruhen auf indirekter Evidenz (Anwendung der Studienergebnisse bei Patienten mit der Diagnose FMS).

## **A. Allgemeine Behandlungsgrundsätze und abgestufte Behandlung**

Der Algorithmus einer stufenweisen Therapie des FMS ist in der Abbildung (Seite 137) dargestellt.

**1. Erstdiagnose: Es wird empfohlen, dass bei allen Patienten mit Symptomen, die auf ein FMS hinweisen, durch den zuerst konsultierten Arzt folgende Maßnahmen durchgeführt oder veranlasst werden:**

- **a. Diagnose eines FMS überprüfen**
- **b. Im Falle der Diagnose eines FMS Informationen über Ursachen und Behandlungsmöglichkeiten einschließlich Selbstregulationsmöglichkeiten**
- **Schriftliche Information des Hausarztes (sofern dieser nicht der primär konsultierte Arzt ist)**

**Evidenzgrad 5, Empfehlungsgrad A, starker Konsens**

Kommentar: Aufgrund häufig vorkommender Mit- oder Parallelbehandlung FMS-Betroffener durch Ärzte unterschiedlicher Fachrichtungen ist die Erstfeststellung eines FMS als primäre Versorgungsaufgabe aller ärztlichen Fachgruppen anzusehen. Im

Fälle der Feststellung eines FMS im Sinne von „Vorliegen des Bildes einer Krankheit“ durch den konsultierten Arzt sollten sowohl unmittelbar der FMS-Betroffene und zur Vermeidung von Über- und/oder Fehlversorgung bzw. zur Versorgungskoordination der Hausarzt informiert werden. Für das empfohlene Vorgehen existieren im deutschen Sprachraum keine entsprechenden Studien; im Konsensusverfahren bestand hierzu jedoch starker Konsens und führte zur Aufwertung des Empfehlungsgrades.

**2. Geeignete Therapieverfahren: Patientenzentrierte Kommunikation, medizinische Trainingstherapie, Psychotherapie und multimodale Therapie sind der Routinetherapie durch Hausärzte oder Rheumatologen in den Zielparametern Beschwerden und Beeinträchtigungen überlegen. Die kurzfristige und für die Dauer der Behandlung bestehende Wirksamkeit einiger medikamentöser Behandlungsstrategien ist gesichert. Bei psychotherapeutischen, trainingstherapeutischen und multimodalen Therapien sind positive Effekte in der Reduktion von Beschwerden und Beeinträchtigungen 6-12 Monate nach Therapieende nachgewiesen. Belege für eine Kosteneffektivität gibt es bisher nur für die operante Verhaltenstherapie und für multimodale Therapien. Aktivierende Therapieverfahren (aerobes Ausdauertraining, Psychotherapie und multimodale Therapie) sollten in der Therapie des FMS primär angewendet werden.**

**Evidenzgrad 2a, Empfehlungsgrad B, starker Konsens**

Kommentar: Die Empfehlungen gründen sich auf den Vergleich von Studien, in denen verschiedene Behandlungsverfahren in ihrer Wirksamkeit verglichen wurden. Folgende kontrollierte Studien zeigten eine Überlegenheit einer unimodalen Therapie gegenüber der medizinischen Routineversorgung („treatment as usual“): Patientenzentrierte Kommunikation: (Alamo 2002; Bieber 2004; Bieber 2006), Magnetfeldtherapie (Alfano 2001), therapeutisches Schreiben (Broderick 2005), kognitiv-behaviorales Schlaftraining (Edinger 2005), Imaginationsbehandlung (Menzies 2006), kognitive Verhaltenstherapie (Williams 2002), operante Verhaltenstherapie (Thieme 2003; Thieme 2006), aerobes Ausdauertraining (Da Costa 2005; Gowans 2001, Mengshoel 1992; Nichols 1994; Valkeinen 2005; Van Santen 2002a; Wigers 1996) und Muskelkräftigung (Valkeinen 2005).

Folgende kontrollierte Studien zeigten eine Überlegenheit einer multimodalen Therapie gegenüber der medizinischen Routineversorgung („treatment as usual“): (Gowans 2001; Lemstra 2005; Skouen 2006; Zijlstra 2004).

Folgende kontrollierte Studien zeigten keine Überlegenheit einer unimodalen spezifischen Therapie gegenüber Routinetherapie (treatment as usual): Lösungsorientierte Gruppentherapie (Nystuen 2003), Biofeedback und Fitnesstraining mit Patientenschulung (Van Santen 2002a), und kognitive Verhaltenstherapie plus Eheberatung (De Voogd 2003). In einer retrospektiven nicht-kontrollierten Analyse der Krankenakten von 238 Patienten einer kanadischen FMS-Spezialambulanz eines rheumatologischen Zentrums wurde ein positiver Effekt einer fachrheumatologischen Diagnostik (positive bzw. negative Diagnosestellung, Diagnose zusätzlicher relevanter körperlicher Erkrankungen), jedoch kein positiver Effekt einer fachrheumatologischen Mitbehandlung festgestellt (Zih 2004). In einer kanadischen nicht-kontrollierten Studie gaben die Hälfte von 70 Patienten, welche von ihren Hausärzten nach deren Behandlungskonzepten behandelt wurden, nach 1 Jahr für sie bedeutsame Verbesserungen ihres klinischen Zustandes an (Fitzcharles 2003).

Beim Vergleich verschiedener Behandlungsformen zeigte sich eine Überlegenheit von Entspannung und aerobem Training vs. Edukation (Buckelew 1998), von Massage vs. TENS (Field 2002), von geleiteter Imagination vs. Amitriptylin (Fors 2002), von kognitiver Verhaltenstherapie vs. Cyclobenzaprin (Garcia 2006), von Sertralin vs. physikalischer Therapie (Gonzalez-Viejo 2005), von Powerlaser vs. 10 mg/d Amitriptylin (Gur 2002), von Hypnotherapie vs. Massage (Haanen 1991), von multimodaler Therapie vs. Entspannung (Hammond 2006), von Muskelkräftigung vs. Muskeldehnung (Jones 2002), von Physiotherapie nach Mensendieck vs. Body-Awarenesstherapie (Kendall 2000), von Bewegungstherapie/Edukation vs. Feldenkraistherapie (Kendall 2002), von multimodaler Therapie vs. Entspannung (Keel 1998), von multimodaler Therapie vs. Edukation (King 2002), von aerobem und Krafttraining vs. Dehnung (Martin 1996), von aerobem Ausdauertraining vs. kognitiver Verhaltenstherapie (Redondo 2004), von aerobem Ausdauertraining vs. Dehnung und Entspannung (Richards 2002), von aerobem Ausdauertraining vs. Diskussionsgruppe (Schachter 2003), von operanter Verhaltenstherapie vs. Edukation/Relaxation (Thieme 2003), von operanter Verhaltenstherapie vs. Diskussionsgruppe (Thieme 2006), von aerobem Ausdauertraining vs. Biofeedback

(van Santen 2002b), von aerobem Ausdauertraining vs. kognitive Verhaltenstherapie (Wigers 1996), von aerobem Ausdauertraining vs. Amitriptylin 25 mg sowie von Kombination aerobes Ausdauertraining und Amitriptylin 25 mg vs. Monotherapie von aerobem Ausdauertraining oder Amitriptylin 25 mg (Isomeri 1993).

**3. Basistherapie: Es wird empfohlen, dass bei Patienten mit relevanten Beeinträchtigungen von Alltagsfunktionen bei Diagnosestellung im Rahmen eines mehrere Therapieoptionen umfassendes Behandlungskonzeptes folgende ambulante Behandlungen angeboten und/oder veranlasst werden:**

- **Patientenschulungsprogramme, kognitiv-verhaltenstherapeutische und operante Schmerztherapie**
- **An individuelles Leistungsvermögen angepasstes aerobes Ausdauertraining**
- **Amitriptylin**
- **Diagnostik und Behandlung komorbider körperlicher Erkrankungen und seelischer Störungen**

**Eine kontinuierliche Überprüfung der Verträglichkeit und Wirksamkeit der eingeleiteten Therapien durch die jeweiligen Behandler wird empfohlen. Eine Überprüfung der Therapieeffekte wird am Ende der Therapie sowie nach 6 und 12 Monaten empfohlen. Im Falle einer unzureichenden Wirksamkeit der Behandlung ist ein erneutes Assessment (Überprüfung der Diagnose FMS sowie Vorliegen weiterer somatischer und psychischer Komorbiditäten) sinnvoll.**

**Evidenzgrad 5, Empfehlungsgrad offen, starker Konsens**

Kommentar: In Anbetracht der geringen bis mäßigen Effektstärken sämtlicher aktuell verfügbarer pharmakologischer und nicht-pharmakologischer Behandlungen sowie der verfügbaren Daten zum Langzeitverlauf des FMS (Persistieren der Beschwerden bei dem meisten Betroffenen, bessere Adaptation an beschwerdeassoziierte Beeinträchtigungen möglich) können folgende Therapieziele beim FMS definiert werden: Verbesserung bzw. Erhalt der Funktionsfähigkeit im Alltag, Adaptation an Beschwerden im Alltag (Aktivitätsmanagement) und Beschwerdereduktion.

**4. Weiterführende Behandlung:** Es wird empfohlen, dass bei Patienten mit relevanten Beeinträchtigungen von Alltagsfunktionen nach 6-monatiger Basistherapie unter Berücksichtigung der definierten Indikationen und Kontraindikationen eine multimodale Therapie (obligat eine auf einander abgestimmte medizinische Trainingstherapie oder andere Formen der aktivierenden Bewegungstherapie in Kombination mit psychotherapeutischen Verfahren) angeboten wird. Es wird empfohlen, eine multimodale Therapie ambulant durchzuführen. Wenn ambulante Maßnahmen nicht ausreichend bzw. nicht möglich sind, wird eine (teil-)stationäre multimodale Therapie empfohlen. Eine kontinuierliche Überprüfung der Verträglichkeit und Wirksamkeit der multimodalen Therapie durch die jeweiligen Behandler wird empfohlen. Eine Überprüfung der Therapieeffekte wird am Ende der Therapie sowie nach 6 und 12 Monaten empfohlen. Im Falle einer unzureichenden Wirksamkeit der Behandlung ist ein erneutes Assessment (Überprüfung Diagnose FMS sowie Vorliegen weiterer somatischer und psychischer Komorbiditäten) sinnvoll.

**Evidenzgrad 5, Empfehlungsgrad C, starker Konsens**

**5. Langzeitbetreuung** Es wird empfohlen, bei Patienten mit anhaltenden relevanten Beeinträchtigungen von Alltagsfunktionen 6 Monate nach Ende einer (teil-)stationären multimodalen Therapie die im Folgenden genannten Behandlungsoptionen zu überprüfen. Bei einer Langzeitbetreuung nach den Prinzipien der psychosomatischen Grundversorgung sind Selbstverantwortung und Eigenaktivität der Betroffenen zu stärken. Es wird empfohlen, mit den Patienten ein individualisiertes Behandlungsprogramm durch gemeinsame Entscheidungsfindung zu erstellen. Folgende Behandlungsoptionen können mit dem Patienten erwogen werden:

- Keine weitere spezifische Behandlung
- Selbstmanagement: Aerobes Ausdauertraining, Funktionstraining, Entspannung, Stressbewältigung
- Ambulante Fortführung multimodaler Therapien
- Zeitlich befristet: (Teil-) stationäre multimodale Intervall- bzw. Boostertherapie
- Zeitlich befristet: Duloxetin oder Fluoxetin bzw. Paroxetin oder Pregabalin oder Tramadol/Paracetamol

- **Zeitlich befristet: Hypnotherapie/geleitete Imagination oder therapeutisches Schreiben**
- **Zeitlich befristet: Physikalische Therapieverfahren (Balneo- und Spathherapie bzw. Ganzkörperwärmetherapie)**
- **Zeitlich befristet: Komplementäre Therapieverfahren (Vegetarische Kost bzw. Homöopathie)**

**Eine kontinuierliche Überprüfung der Verträglichkeit und Wirksamkeit von weiteren Therapiemaßnahmen durch die jeweiligen Behandler wird empfohlen. Eine Überprüfung der Therapieeffekte wird am Ende der Therapie sowie nach 6 und 12 Monaten empfohlen. Im Falle einer unzureichenden Wirksamkeit der Behandlung ist ein erneutes Assessment (Überprüfung Diagnose FMS sowie Vorliegen weiterer somatischer und psychischer Komorbiditäten) sinnvoll.**

**Evidenzgrad 5, Empfehlungsgrad C, starker Konsens**

Kommentar: Um ein ausgewogenes Verhältnis von technischen und psychosozialen Leistungen in der ärztlichen Versorgung zu fördern, wurde die psychosomatische Grundversorgung in die ambulante Versorgung und die Musterweiterbildungsordnung der Bundesärztekammer eingeführt. Therapeutische Maßnahmen der psychosomatischen Grundversorgung sind u.a. die patientenzentrierte Kommunikation, Beratung, Unterstützung sowie die Förderung von Ressourcen und Selbstregulationsmöglichkeiten der Beschwerden (Selbstmanagement). Zu den diagnostischen Leistungen gehören u.a. die differentialdiagnostische Abschätzung psychosozialer Anteile des Beschwerdebildes und die angemessene Vorbereitung und Weitervermittlung derjenigen Patienten, die spezieller psychotherapeutischer Behandlung bedürfen (Bundesärztekammer 1998).

## **B. Versorgungskoordination bei chronischen Schmerzen in mehreren Körperregionen und Fibromyalgiesyndrom (FMS)**

**1. Langzeitbetreuung: Es wird empfohlen, dass die Langzeitbetreuung des Patienten durch den Hausarzt oder andere Fachärzte mit Erfahrung in der Behandlung des FMS erfolgt. Wenn medizinische Gründe es erfordern, wird empfohlen, dass der Patient gemeinsam mit anderen Fachärzten untersucht und behandelt wird. Eine enge Kooperation von Haus- und Fachärzten ist**

**erforderlich. Wünschenswert ist die Bildung von Netzwerken, die fach- und sektorenübergreifend kommunizieren und kooperieren.**

**Evidenzgrad 5, Empfehlungsgrad C, starker Konsens**

Kommentar: Die Langzeitbetreuung beinhaltet die regelmäßige Erfassung des klinischen Zustandes (Beschwerden, Beeinträchtigungen) sowie die Koordination und Dokumentation der Behandlung. Die Häufigkeit der Evaluation des klinischen Zustandes ist abhängig vom Beschwerdeverlauf.

**2. Einweisung in ein Krankenhaus durch Hausarzt/Facharzt: In folgenden Situationen wird die Einweisung in ein Krankenhaus empfohlen:**

- **Stationäre Behandlungsnotwendigkeit komorbider körperlicher und psychischer Störungen.**
- **(Teil-) stationäre multimodale Schmerztherapie**

Die Indikation für eine stationäre Behandlung ist vom Krankenhausarzt an Hand von Aufnahmeindikationslisten medizinischer Fachgesellschaften wie z. B. der Aufnahmeindikationsliste (AIL) der Deutschen Gesellschaft zum Studium des Schmerzes (AdHoc Kommission AEP/DRG) nachzuweisen.

**Evidenzgrad 5, Empfehlungsgrad C, starker Konsens**

**3. Veranlassung einer (teil-) stationären Rehabilitationsmaßnahme: Die Veranlassung einer (teil-) stationären Rehabilitationsmaßnahme wird unter Berücksichtigung der Kriterien der International Classification of Functioning ICF empfohlen bei**

- **Gefährdung der Teilhabe am Erwerbsleben**
- **Gefährdung der Teilhabe am gesellschaftlichen Leben oder der Fähigkeit zur Selbstversorgung**
- **Nicht vorhandenen bzw. nicht ausreichend wirksamen ambulanten Therapieverfahren des Empfehlungsgrades A**

**Evidenzgrad 5, Empfehlungsgrad C, starker Konsens**

**C. Patientenschulung**

**1. Patienteninformation bei Erstdiagnose: Bei der Erstdiagnose eines FMS wird die Information über Krankheitsbild, Ursachen und Behandlungs- und Schulungsmöglichkeiten als erste therapeutische Maßnahme empfohlen.**

**Evidenzgrad 5, Empfehlungsgrad A, starker Konsens**

Kommentar: Im Falle der Diagnose einer Krankheit/Störung ist die Information über Krankheitsbild, Ursachen und Behandlungs- und Schulungsmöglichkeiten eine ärztliche ethische Verpflichtung. Daher erfolgte eine Höherstufung der Empfehlung.

**2. Patientenschulung als integraler Bestandteil eines multimodalen Therapieprogramms: Die Wirksamkeit von Patientenschulung als integraler Bestandteil eines multimodalen Therapieprogramms (inklusive medizinische Trainingstherapie und psychotherapeutische Verfahren) ist gesichert. Patientenschulung soll integraler Bestandteil eines multimodalen Therapieprogramms sein.**

**Evidenzgrad 1a (siehe Bericht der Arbeitsgruppe Multimodale Therapie),  
Empfehlungsgrad A, starker Konsens**

Kommentar: Die Studien zur multimodalen Therapie, in die Patientenschulung eingeschlossen war, sind im Kapitel „Multimodale Therapie“ dargestellt.

**3. Patientenschulung als alleinige Maßnahme: Die Wirksamkeit von Patientenschulung als alleinige Maßnahme ist nicht gesichert. Patientenschulung als alleinige Behandlungsmaßnahme soll nicht angeboten werden.**

**Evidenzgrad 1a, Empfehlungsgrad A, starker Konsens**

Kommentar: In einem systematischen Review wurden 4 RCT's zur Patientenedukation im Vergleich zu einer Wartegruppe bewertet (Burckhardt 2005a). Die Patientenedukation umfasste Vorlesungen, schriftliche Materialien, Demonstrationen und Gruppendiskussionen zu den Themen Stress, Schmerzbewältigung, Aktivitätsmanagement und Zielsetzungen für Verhaltensänderungen. Die Therapiedauer lag zwischen 6-12 Wochen (in der Regel 1 Sitzung zu 1,5 h/Woche). Die Anzahl der Patienten in den Studien lag zwischen 60

und 600. 3 Studien führten eine Katamnese nach 3-12 Monaten durch. Zwei Studien kamen zu einem positiven Ergebnis im Sinn einer Verbesserung der Lebensqualität und Selbstwirksamkeitsüberzeugungen am Therapieende (Burckhardt 1994) bzw. Reduktion von Hoffnungslosigkeit am Therapieende und bei der 1-Jahreskatamnese (Oliver 2001). Zwei Studien konnten keinen positiven Effekt der Patientenschulung am Therapieende und bei der Katamnese nach 3 bzw. 6 Monaten nachweisen (King 2002; Soares 2002).

In dem systematischen Review wurden folgende Studien nicht berücksichtigt: In einer US-amerikanischen randomisierten Studie mit 86 Patienten waren Verhaltenstherapie und Patientenedukation (jeweils 10 Sitzungen in 10 Wochen) in der Reduktion der Schmerzen und Depressivität in der 6-Monatskatamnese gleich wirksam (Nicassio 2000). In einer US-amerikanischen randomisierten Studie im hausärztlichen Bereich mit 113 Patienten führte ein Schulungsprogramm (6 Sitzungen in 6 Wochen) im Vergleich zum Handbuch des Schulungsprogrammes ohne Kurs zu keiner Verbesserung der Symptomatik und Lebensqualität 4 Monate nach Therapieende (Solomon 2002). In einer holländischen randomisierten Studie mit 113 Patienten wurden eine Edukations- plus kognitive Therapiegruppe, eine Edukationsgruppe mit einer Wartelistengruppe (Diskussion, Musikhören, themenbezogene Hausaufgaben) (jeweils 12 Sitzungen zu 2 Stunden/6 Wochen) verglichen. In der 6- und 12- Monatskatamnese ergaben sich in den Behandlungsgruppen geringe Erfolgsraten im Veränderungsindex der klinischen Signifikanz der Variablen Schmerzbewältigung und –kontrolle (Vlaeyen 1996). In einer nichtrandomisierten schwedischen Studie mit 191 Patienten führten 4 unterschiedlich intensive (Zeitdauer, Personaleinsatz) Schulungsprogramme (Spannweite 18-70 Stunden in 3 Wochen bis 6 Monate) in den meisten Ergebnisvariablen zu keiner Verbesserung. Es fanden sich keine Unterschiede zwischen den unterschiedlich intensiven Schulungsprogrammen (Henriksson 2004). In einer US-Amerikanischen RCT mit 128 Patienten führten Patientenedukation (wöchentliche Sitzungen zu 2,5 Stunden /8 Wochen) und die Kombination von Mindfulness Meditation mit Qi-Gong (wöchentliche Sitzungen zu 2,5 Stunden /8 Wochen) am Therapieende und bei einer Nachuntersuchung nach 16 Wochen zu vergleichbaren signifikanten Reduktionen des FIQ-Gesamtscores und von Depressivität (Astin 2003).

#### **4. Kosteneffektivität Patientenedukation: Die Kosteneffektivität von Patientenedukation als alleinige Therapiemaßnahme ist nicht gesichert.**

##### **Evidenzgrad 2b, starker Konsens**

Kommentar: In einer holländischen randomisierten Studie führte die Hinzunahme einer kognitiven Therapie zu höheren Kosten, jedoch zu keiner zusätzlichen Verbesserung der Lebensqualität gegenüber der alleinigen Edukationsgruppe (Goossens 1996). Soziale Unterstützungsgruppe und soziale Unterstützungsgruppe plus Patientenedukation (20 Sitzungen zu je 2 Stunden über 1 Jahr) führte in einer US-amerikanischen randomisierten Studie mit 600 Patienten im Vergleich zur Wartegruppe 1 Jahr nach Therapieende zu keiner Reduktion der Behandlungskosten (Oliver 2001). In der unter 1. dargestellten US-amerikanischen randomisierten Studie im hausärztlichen Bereich reduzierte ein 6-wöchiges Schulungsprogramm im Vergleich zum Handbuch des Schulungsprogrammes ohne persönliche Schulung nicht die direkten Behandlungskosten 4 Monate nach Therapieende (Solomon 2002).

#### **5. Formen Patientenschulung: Patientenschulung kann in Form eines Einzelgespräches und/oder Gruppenkurses und/oder durch schriftliches Informationsmaterial und/oder internetbasierte Informationsvermittlung erfolgen. Auf Grund der Erfahrungen von Betroffenen und Behandlern werden patientenzentrierte Formen der Einzelberatung sowie Gruppenschulungen als primäre Schulungsmaßnahmen empfohlen.**

##### **Evidenzgrad 5, Empfehlungsgrad C, Konsens**

Kommentar: Ein PC-basiertes Informationsprogramm in der Hausarztpraxis führte in einer deutschen randomisierten Studie mit 75 Patienten zu einem besseren Verständnis der Erkrankung und Behandlungsmöglichkeiten bei Patienten im Vergleich zur Routinebehandlung (Hochlehnert 2006). Die Wirksamkeit der verschiedenen Möglichkeiten der Patientenschulung wurde bisher nicht in kontrollierten Studien verglichen.

#### **6. Inhalte der Patientenschulung: Folgende Inhalte werden für Patientenschulungsprogramme empfohlen:**

- **Biopsychosoziales Modell**
- **Symptome des FMS**
- **Aktuelle wirksamkeitsgesicherte Behandlungsoptionen**

#### **Evidenzgrad 5, Empfehlungsgrad C, starker Konsens**

Kommentar: Mögliche Inhalte des Moduls „Biopsychosoziales Modell“ sind: Aktuelle Forschungsergebnisse über Ursachen und Pathophysiologie wie zentrale Schmerz- und Stressverarbeitungsstörung, stressassoziierte Veränderungen der Hypothalamus-Hypophysen- und Nebennierenrindenachse); Wechselwirkungen zwischen körperlichem und seelischem Befinden; Unterschiede zwischen akuten und chronischen Schmerzen.

Mögliche Inhalte des Moduls „Symptome des FMS“ sind: Hauptsymptome (Schmerzen, Müdigkeit, Schlafstörungen); Mögliche zusätzliche muskuloskelettale Erkrankungen (Arthrosen, Tendinitis, myofasziale Schmerzen); Mögliche zusätzliche funktionelle somatische Syndrome (Spannungskopfschmerzen, Reizmagen- und Reizdarmsyndrom, Reizblase, chronischer Unterbauchschmerz); Mögliche psychische Störungen (Angststörungen, Depressionen, posttraumatische Belastungsstörungen); Abzugrenzende andere Erkrankungen mit ähnlichen Beschwerden; Modulierende Faktoren (Körperlicher und seelischer Stress, Wetter); Sozialmedizinische Aspekte (Folgen der Schonung, Handicaps, Arbeitsunfähigkeit, Krankengeld, Rentenwunsch, Sozialgerichtsverfahren, berufliche Wiedereingliederung, medizinische und berufliche Rehabilitation); Familien- und psychodynamische Aspekte (z.B. familiäre Rollenkonflikte), sekundärer Krankheitsgewinn, Versorgungs- vs. Autarkiekonflikte, Selbstwertkonflikte).

Mögliche Inhalte des Moduls „Wirksamkeitsgesicherte Therapieoptionen“ sind: Selbst-Management durch körperliches Ausdauertraining und psychologische Verfahren (Entspannung, Imagination, kognitive Techniken); Medikamente; komplementäre Verfahren; Aktivitätsmanagement, Umsetzung von Selbstmanagementtechniken im Alltag; Hinweis auf Selbsthilfegruppen; Hinweis auf nicht-wirksamkeitsgesicherte Behandlungsverfahren; Wirkungsweise und Gebrauch von Medikamenten (Antidepressiva, Analgetika).

Der Arbeitskreis Patientenschulung der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie hat zusammen mit der Deutschen Rheuma-Liga Bundesverband e.V. ein Schulungsprogramm für FMS-Patienten entwickelt (Brückle 1997). Die Ziele des Schulungsprogrammes sind Wissensvermittlung, Entwicklung von Perspektiven für

die Verbesserung der Krankheits- und Alltagsbewältigung sowie die Stärkung der Selbstverantwortung für das Leben mit der Erkrankung und das Aufzeigen von Selbsthilfemöglichkeiten. Die sechs Module umfassen:

I: Krankheit, Ursachen, Verlauf

II: Therapeutische Möglichkeiten

III: Bewegungstherapie

IV: Psychologische Schmerzbewältigung

V: Alltags-, Stress- und Krankheitsbewältigung

VI: Umsetzung in den Alltag

In einer Katamnese 3 Monate nach stationärer Schulung im Rahmen einer rheumatologischen Rehamaßnahme waren bei 108 Patienten ein Zuwachs von Wissen um das FMS, eine verminderte Inanspruchnahme ärztlicher Leistungen und ein Zuwachs von eigenständigen Aktivitäten nachweisbar (Brückle 2005).

Schulungsprogramme werden von den Landesverbänden der Rheuma-Liga (Brückle 2005) und von der Deutschen Fibromyalgie Vereinigung angeboten (Friedel 2008, persönliche Mitteilung).

**7. Umfang Schulungsprogramme und Qualifikation Anbieter: Es liegen keine Studien vor, an Hand derer sich Empfehlungen zum optimalen zeitlichen Umfang von Schulungsmaßnahmen und der notwendigen Qualifikation der Anbieter ableiten lassen. In Deutschland angebotene Schulungsprogramme umfassen in der Regel ein Minimum von 6 Sitzungen mit je 90 Minuten. Es wird empfohlen, dass die Anbieter von Patientenschulungsmaßnahmen eine klinische Expertise in der Therapie des FMS sowie methodische Kenntnisse in der Durchführung von Gruppenkursen aufweisen.**

**Evidenzgrad 5, Empfehlungsgrad C, starker Konsens**

Kommentar: Die Rahmenempfehlungen der Ersatzkassen und ihrer Verbände zur Förderung ergänzender Leistungen zur Rehabilitation nach § 43 Abs 1 Nr. 2 SGBV – Rahmenempfehlung Patientenschulung – vom 25.11.2004 schreiben für eine multimodale Patientenschulung 10 Sitzungen zu 120 Minuten im wöchentlichen Turnus vor. Folgende Qualifikationsvoraussetzungen sollen erfüllt sein: Zusatzausbildung in psychologischer Schmerztherapie oder einschlägige Qualifikation als ärztlicher oder psychologischer Psychotherapeut.

Patientenschulungen zum FMS werden in Deutschland stationär und ambulant durchgeführt. Die Angebote von Patientenschulungen sind regional unterschiedlich. Die Kosten werden von den gesetzlichen Krankenkassen teilweise übernommen.

**8. Ärztliche und physiotherapeutische Fort- und Weiterbildung: Eine vermehrte Berücksichtigung der Vermittlung von Wissen (Diagnose und Behandlungsmöglichkeiten des FMS) und Fertigkeiten (patientenzentrierte Kommunikation, motivationale Gesprächsführung) in der ärztlichen und physiotherapeutischen Fort- und Weiterbildung wird empfohlen.**

**Evidenzgrad 5, Empfehlungsgrad C, starker Konsens**

Kommentar: Studien unter israelischen (Buskila 1997) und französischen Hausärzten (Blotman 2005) beschreiben hinsichtlich diagnostischer Kriterien für das FMS und zu Behandlungsoptionen Kenntnisdefizite. Studien zum FMS-spezifischen Kenntnisstand anderer Fachbereiche oder aus Deutschland zu diesem Bereich liegen nicht vor.

**9. Patientenzentrierte Kommunikation: Eine Verbesserung der Kommunikationsfähigkeiten der behandelnden Ärzte durch Trainingsprogramme (patientenzentrierte Kommunikation, partizipative Entscheidungsfindung) führt zu einer Reduktion der psychophysischen Belastung der Patienten sowie einer Verbesserung der Arzt-Patient-Beziehung. Ärzte, die FMS-Patienten langfristig behandeln, sollten in patientenzentrierter Kommunikation ausgebildet sein.**

**Evidenzgrad 2b, Empfehlungsgrad B, starker Konsens**

Kommentar: In einer spanischen randomisierten kontrollierten Studie mit 110 Patienten verbesserte ein Kurs (18 Stunden) in patientenzentrierter Konsultation die Kommunikationsfähigkeit der Ärzte im Vergleich zur Routinebehandlung (Moral 2001). Die mit patientenzentrierter Konsultation behandelten Patienten gaben in der 1-Jahreskatamnese weniger Angst und Tenderpoints im Vergleich zur Routinebehandlung an (Alamo 2002). In einer deutschen randomisierten kontrollierten Studie mit 133 Patienten wurden zwei Behandlungsgruppen mit Routinebehandlung verglichen: PC-basierte Information und PC-basierte Information

plus Behandlung durch Ärzte, die ein Training in partizipativer Entscheidungsfindung erhalten hatten. Die Arzt-Patientenbeziehung in der Einschätzung von Patient und Arzt sowie die selbst eingeschätzte Schmerzbewältigung waren in der 1-Jahreskatamnese in der Kombinationsbehandlungsgruppe besser als in der Informationsgruppe und in beiden Gruppen besser als bei der Routinebehandlung (Bieber 2006). Patienten in den Behandlungsgruppen wählten mehr Therapieoptionen (Trainingstherapie, psychologische Gruppentherapie, Medikamente) als die Patienten der Routinebehandlung (Bieber 2004).

Eine Fort- und Weiterbildung in patientenzentrierter Gesprächsführung ist im Rahmen von Kursen in psychosomatischer Grundversorgung (80-stündiges Curriculum der Bundesärztekammer) bzw. spezieller Curricula zur Behandlung funktioneller Beschwerden in der Allgemeinarztpraxis möglich (Schäfert 2007).

# Medikamentöse Therapie

**1. Indikationen zur medikamentösen Therapie:** Bei den Empfehlungen zu einer befristeten oder längerfristigen medikamentösen Therapie sind Begleiterkrankungen des Patienten, Patientenpräferenzen, Umsetzbarkeit von Behandlungsverfahren in der individuellen Lebenssituation des Patienten und Kosten der Behandlungsverfahren zu berücksichtigen. Wird eine medikamentöse Therapie durchgeführt, so ist diese bezüglich ihres Nutzens (Reduktion Beschwerden und Beeinträchtigungen) und ihrer unerwünschten Wirkungen kontinuierlich durch geeignete Instrumente zu überprüfen. Bei der Indikationsstellung zur medikamentösen Therapie ist zu berücksichtigen, dass keines der im Folgenden genannten Medikamente in Deutschland zum Zeitpunkt der Leitlinienerstellung eine explizite Zulassung für die Behandlung des Fibromyalgiesyndroms hat.

**Evidenzgrad 5, Empfehlungsgrad offen, starker Konsens**

**Kommentar:** Das Fibromyalgiesyndrom ist ein meist lebenslang bestehendes Beschwerdebild. Die Aussagekraft der Studien zur medikamentösen Therapie ist durch die kurze Studiendauer (durchschnittliche Studiendauer 6-12 Wochen) eingeschränkt. Eine Nachuntersuchung nach Absetzen der Medikamente wurde nur in zwei Studien (Bennett 1998; Sencan 2004) durchgeführt. Studien zur Kosteneffektivität einer medikamentösen Therapie liegen nicht vor (Robinson 2006). Die Wirkungen auf die Kernsymptome des CWP/FMS (Schmerzen, Müdigkeit, Schlafstörungen, Stimmungslage) können durch visuelle Analog- oder numerische Ratingskalen erfasst werden. Eine Erfassung der Kernsymptome und Leistungsbeeinträchtigungen im Alltag ist mit der deutschen Version des Fibromyalgia Impact Questionnaire (Offenbächer 2000) möglich. Bei der Auswahl der Instrumente ist die Erfahrung des Behandlers mit den verschiedenen Instrumenten und Patientenpräferenzen entscheidend.

**2. Medikamentöse Therapie von Schmerzen in mehreren Körperregionen (chronic widespread pain, CWP):** Es liegen keine kontrollierten Studien zur Wirksamkeit der medikamentösen Therapie beim CWP vor. Bei der

**medikamentösen Therapie des CWP kann ein analoges Vorgehen zum FMS erwogen werden.**

**Evidenzgrad 5, Empfehlungsgrad offen, starker Konsens**

### **3. Psychopharmaka**

#### **3.1 Antidepressiva**

##### **3.1.1 Trizyklische Antidepressiva:**

**a. Das trizyklische Antidepressivum (TCA) Amitriptylin in einer Dosis von 25-50 mg/d ist im Vergleich zu Placebo wirksamer in der Reduktion von Schmerzen und in der Verbesserung der Schlafqualität. Die Effektstärke ist mäßig. Die langfristige Wirksamkeit von Amitriptylin ist nicht gesichert. Amitriptylin soll in der Behandlung der Schmerzsymptomatik und der Schlafstörungen beim FMS zeitlich begrenzt unter Überprüfung der Wirksamkeit eingesetzt werden.**

**Evidenzgrad 1a, Empfehlungsgrad A, starker Konsens**

**b. Eine längerfristige Therapie mit Amitriptylin kann im Falle einer Besserung der Schmerzsymptomatik und der Schlafqualität unter Berücksichtigung der Nebenwirkungen und Patientenpräferenzen erwogen werden.**

**Evidenzgrad 5, Empfehlung offen, starker Konsens**

Kommentar: In zwei Metaanalysen wurde die Überlegenheit des TCA Amitriptylin gegenüber Placebo nachgewiesen. In der Metaanalyse von Arnold et al. (Arnold 2000) wurden fünf Studien mit TCA (vier Studien mit Amitriptylin und eine Studie mit Clomipramin) in die Metaanalyse eingeschlossen (Bibolotti 1986; Carette 1994; Carette 1986; Carette 1995; Goldenberg 1996). Die Zahl der Patienten in den Studien lag zwischen 19 und 184, die Studiendauer zwischen vier und 26 Wochen. Ein signifikantes klinisches Ansprechen wurde bei 25-37% der Patienten unter TCA festgestellt. Die Effektstärken der überprüften klinischen Parameter waren mäßig, die Effektstärken bei der Verbesserung der Schlafqualität (0.69) waren höher als die der Schmerzreduktion (0.56). Eine Metaanalyse von O' Malley et al. (O'Malley 2000) schloss neun Studien mit TCA (Bibolotti 1986; Carette 1994; Carette 1986; Carette 1995; Ginsberg 1996; Goldenberg 1996; Haanonen 1998; Kempnaers 1994; Scudds 1989), drei Studien mit SSRI (Goldenberg 1996; Nørregaard 1995; Wörz

1991) und zwei Studien mit S-Adenosyl-Methionin (atypisches Antidepressivum) ein (Jacobsen 1991; Tavoni 1987). Eine separate Analyse der Substanzklassen erfolgte nicht. Die Zahl der Patienten pro Studie lag zwischen 23 und 208, die Studiendauer zwischen vier und 24 Wochen. Die odds ratio einer Besserung lag bei der gepoolten Analyse aller Studien bei 4.2 (95% CI 2.6-6.8), die gepoolte relative Risikoreduktion bei 0.25 (95% CI 0.16-0.34).

Eine RCT mit N-of-1 Design (Jaeschke 1991) mit Amitriptylin konnte nicht für die Metaanalysen verwendet werden. Seit den in den Metaanalysen berücksichtigten Publikationsjahren wurden zwei Studien publiziert, in denen keine Überlegenheit von TCA gegenüber Placebo nachgewiesen werden konnte. Eine brasilianische RCT über acht Wochen mit Amitriptylin 25 mg/d bzw. Nortriptylin 25 mg/d mit 118 Patienten wies keine Überlegenheit der Antidepressiva gegenüber Placebo bezüglich gesundheitsbezogener Lebensqualität und Anzahl der Tender points nach (Heymann 2001). In einer norwegischen RCT über vier Wochen mit 65 Patienten war Amitriptylin 50 mg/d Placebo in der Schmerzreduktion nicht überlegen (Freedefeld 2006). In einer türkischen RCT mit 75 Patienten führte 10 mg Amitriptylin/d über acht Wochen im Vergleich zu Placebo am Therapieende zu einer Reduktion von Schmerzen, Steifigkeit, Depressivität und Schlafstörungen. Eine 2-wöchige Lasertherapie war Amitriptylin am Therapieende bzgl. Reduktion von Schmerzintensität und Müdigkeit überlegen (Gür 2002). In einer finnischen RCT mit 36 Patienten über 15 Wochen bewirkte nur die Kombination von aerobem Fitnessstraining und 25 mg Amitriptylin eine Schmerzreduktion auf der VAS (Isomeri 1993).

### **3.1.2 Serotoninwiederaufnahmehemmer:**

**a. Die Serotoninwiederaufnahmehemmer (SSRI) Fluoxetin 20-60 mg/d und Paroxetin 20 mg/d sind Placebo in der Behandlung von Schmerzen überlegen. Citalopram 20-40mg/d ist Placebo nicht überlegen. Die langfristige Wirksamkeit von SSRI ist nicht gesichert. Fluoxetin oder Paroxetin in Monotherapie oder in Kombination von Fluoxetin mit Amitriptylin sollten zeitlich begrenzt unter Überprüfung der Wirksamkeit eingesetzt werden. Citalopram sollte nicht eingesetzt werden.**

**Evidenzgrad 2b, Empfehlungsgrad B, starker Konsens**

**b. Eine längerfristige Therapie mit Fluoxetin oder Paroxetin kann im Falle einer Besserung der Schmerzsymptomatik und der Schlafqualität unter Berücksichtigung der Wirksamkeit, Nebenwirkungen und Patientenpräferenzen erwogen werden.**

**Evidenzgrad 5, Empfehlungsgrad offen, Konsens**

Kommentar: In einer italienischen 12-wöchigen RCT ohne Placebokontrolle mit 21 Patienten reduzierten Fluoxetin 20 mg/d in Kombination mit Cyclobenzaprin 10 mg/d besser als eine Monotherapie mit Cyclobenzaprin 10 mg/d am Behandlungsende Schmerzen, Tenderpointscore und Morgensteifigkeit (Cantini 1994). In einer US-amerikanischen RCT mit 20 mg/d Fluoxetin bei 42 Patienten war keine Überlegenheit gegenüber Placebo nachweisbar (Wolfe 1994). In einer 12-wöchigen US-amerikanischen Studie mit flexibler Fluoxetindosis (20-60 mg) bei 354 Patienten war Fluoxetin Placebo bezüglich der Reduktion des FIQ-Scores (Differenz 12, 95% CI -19; -4) überlegen (Arnold 2002). In einem Cross-over Design über sechs Wochen bei 62 Patienten in einer US-amerikanischen RCT waren Fluoxetin (20 mg/d) und Amitriptylin (25 mg/d) in den Ergebnisvariablen besser als Placebo, die Kombination der beiden Antidepressiva war besser als die jeweilige Monotherapie (Goldenberg 1996)]. Sertralin 50 mg/d war in einer 6-monatigen spanischen kontrollierten Studie mit 70 Patienten einer Kombination von Triggerpunktbehandlung mit Ultraschall und physikalischer Therapie bzgl. der Reduktion von Schmerz und Steifigkeit und Verbesserung der Schlafqualität überlegen (Gonzalez-Viejo 2005). Paroxetin 20 mg/d war in einer einfach blinden italienischen 3-monatigen Studie mit 40 Patienten Placebo am Behandlungsende bezüglich der subjektiven Einschätzung des globalen Befindens der Patienten durch Ärzte überlegen (Giordano 1999). In einer randomisierten offenen türkischen 6-wöchigen Studie mit 60 Patienten waren Paroxetin 20 mg/d und aerobes Ausdauertraining (3x40 Minuten Ergometertraining über 6 Wochen) Placebo bzgl. der Reduktion von Schmerzen und Depressivität am Behandlungsende und bei der Katamnese nach 6 Monaten überlegen. Eine Reduktion des Schmerzmittelverbrauchs war bei der Katamnese nur in der Trainingstherapiegruppe nachweisbar (Sencan 2004). Citalopram 20-40 mg war in zwei Studien Placebo am Therapieende bzgl. der Schmerzreduktion nicht überlegen. In der schwedischen RCT (Anderberg 2000) wurden 40 Patienten eingeschlossen,

die Therapiedauer lag bei vier Monaten. In der norwegischen Studie wurden 22 Patienten über vier Wochen behandelt (Nørregaard 1995).

Die Daten zum Wirksamkeitsvergleich von TCA und SSRI sind uneinheitlich. Ataoğlu et al. (Ataoğlu 1997) konnten in einer 6-wöchigen türkischen RCT mit 68 Patienten eine Überlegenheit von Paroxetin 20 mg/d gegenüber Amitriptylin 100 mg/d bzgl. Schmerzreduktion und Verträglichkeit nachweisen. In einer türkischen 2-monatigen RCT mit 40 Patienten war Amitriptylin 20 mg/d Paroxetin 40 mg/d bzgl. der Reduktion von Schmerz, Steifigkeit und Schlafstörungen überlegen (Çapaci 2002). In einer türkischen 2-wöchigen RCT bei 15 Patienten reduzierten Amitriptylin 25 mg/d und Fluoxetin 20 mg/d die Müdigkeit und verbesserten die anaerobe Leistungsfähigkeit in gleicher Weise (Özerbil 2006).

**3.1.3 Monoaminoxidasehemmer: Die Ergebnisse bezüglich der Wirksamkeit des Monoaminoxidasehemmers Moclobemid in einer Dosis von 300-600 mg/d sind uneinheitlich. Die langfristige Wirksamkeit von Moclobemid ist nicht gesichert. Eine Therapie mit Moclobemid wird nicht empfohlen. Evidenzgrad 2b, Empfehlungsgrad offen, starker Konsens**

Kommentar: In einer finnischen RCT mit 130 Patienten über 12 Wochen war Moclobemid 450-600 mg/d Placebo in der Schmerzreduktion nicht überlegen (Hannonen 1998). In einer türkischen RCT über 6 Wochen mit 60 Patienten führte 300 mg/d Moclobemid im Vergleich zu Placebo zu einer Reduktion von Schmerzen, Müdigkeit und Schlafstörungen (Yavuzer 1998). In einer belgischen RCT mit 61 Patienten war Pirlindol 75 mg/d Placebo am Therapieende nach 4 Wochen Placebo bzgl. Schmerzreduktion und globaler Einschätzung durch Patient und Behandler überlegen (Ginsberg 1998). Da die Ergebnisse der Studie bisher nicht reproduziert wurden, wird der Einsatz von Pirlindol nicht empfohlen.

### **3.1.4 Duale Antidepressiva:**

**a. Die Noradrenalin-Serotoninwiederaufnahmehemmer (SNRI) Duloxetin 60-120 mg/d und Milnacipran 200 mg/d sind Placebo bezüglich Schmerzreduktion am Therapieende überlegen. Die langfristige Wirksamkeit der SNRI ist nicht gesichert. Duloxetin sollte zeitlich begrenzt unter Überprüfung der Wirksamkeit eingesetzt werden.**

## **Evidenzgrad IIb, Empfehlungsgrad B, Konsens**

**b. Eine längerfristige Therapie mit Duloxetin kann im Falle einer Besserung der Schmerzsymptomatik und der Schlafqualität unter Berücksichtigung der Nebenwirkungen und Patientenpräferenzen erwogen werden.**

## **Evidenzgrad 5, Empfehlung offen, starker Konsens**

Kommentar: Der Noradrenalin-Serotoninwiederaufnahmehemmer (SNRI) Duloxetin 120 mg/d führte in einer US-amerikanischen RCT über drei Monate und 207 Patienten bei 30% der Patienten (Placebo 17%) zu einer mehr als 50% Schmerzreduktion und Besserung der Lebensqualität. Der Effekt war unabhängig vom Vorliegen einer affektiven Störung (Arnold 2004). Die positiven Effekte konnten, ebenfalls unabhängig vom Vorliegen einer depressiven Störung, in einer weiteren placebokontrollierten US-amerikanischen RCT mit 354 Patienten bestätigt werden. Duloxetin 60 und 120 mg/d über 3 Monate waren hier gleich wirksam. Eine >30% Schmerzreduktion im Brief Pain Inventory konnte bei 55% der Duloxetingruppe und bei 33% der Placebogruppe erzielt werden (Arnold 2005). Milnacipran 200mg/d war in einer US-amerikanischen 12-wöchigen RCT mit 125 Patienten Placebo überlegen: eine mehr als 50% Schmerzreduktion konnte bei 37% gegenüber 14% der Patienten erzielt werden (Gendreau 2005; Vitton 2004). In einer unkontrollierten japanischen Studie über drei Monate mit Milnacipran 30-100 mg/d und 20 Patienten profitierten Patienten mit komorbider Depression mehr bzgl. der Reduktion der Schmerzsymptomatik als Patientinnen ohne komorbide Depression (Nagaoka 2004). Zu weiteren dualen Antidepressiva, Venlafaxin (Drewes 1991; Dwight 1998; Sayar 2003) und Mirtazapin (Samborski 2004) liegen bisher nur unkontrollierte Studien mit positiven Effekten bzgl. der Schmerzsymptomatik vor. Da die Studienergebnisse mit Venlafaxin und Mirtazapin bisher nicht in kontrollierten Studien reproduziert wurden, erfolgte keine Empfehlung der Medikamente.

**3.2. Hypnotika: Die Benzodiazepin-Rezeptoragonisten Zopiclon 7.5 mg/d und Zolpidem 10 mg/d verbessern im Vergleich zu Placebo die Schlafqualität während der Dauer der Behandlung. Bezüglich der Schmerzsymptomatik besteht keine Überlegenheit gegenüber Placebo. Eine Behandlung mit Hypnotika sollte nicht erfolgen.**

### **Evidenzgrad 2b, Empfehlungsgrad B, starker Konsens**

Kommentar: Zopiclon (7,5 mg p.o. zur Nacht) (Drewes 1991, Gronblad 1993) bzw. Zolpidem (10 mg p.o. Nacht) (Moldofsky 1996) führten im Vergleich zu Placebo in drei RCT's zu einer Verbesserung der Schlafqualität, hatten jedoch keinen Einfluss auf die Schmerzsymptomatik. Die Anzahl der Patienten in den Studien lag zwischen 19-41, die Therapiedauer zwischen zwei und acht Wochen.

**3.3. Anxiolytika: Die Anxiolytika Alprazolam und Bromazepam sind bezüglich der Schmerzreduktion Placebo am Therapieende nicht überlegen. Anxiolytika sollten nicht eingesetzt werden.**

### **Evidenzgrad 2b, Empfehlungsgrad B, starker Konsens**

Kommentar: Bromazepam 3 mg/d wurde bei 164 Patienten in Kombination mit Tenoxicam 200 mg/d in einer RCT gegenüber Placebo keine Überlegenheit bzgl. der Reduktion der Schmerzen und Steifigkeit nachgewiesen (Quijada-Carrera 1996). In einer 3-wöchigen RCT mit 78 Patienten, die danach als offene Studie fortgeführt wurde, reduzierten 4x600 mg Ibuprofen und 0,5-3 mg Alprazolam den Tenderpointscore, jedoch nicht die Schmerzschwelle oder den psychischen Distress (Russell 2000).

### **3.4. Neuroleptika**

**3.4.1 Ritanserin: Der Dopaminrezeptorantagonist Ritanserin 10 mg/d ist Placebo am Therapieende nicht überlegen. Ritanserin sollte nicht eingesetzt werden.**

### **Evidenzgrad 2b, Empfehlungsgrad B, starker Konsens**

**3.4.2 Olanzapin: Olanzapin 10 mg/d führt bei einem Teil von Patienten zu einer Symptomlinderung, jedoch auch zu relevanten Nebenwirkungen. Es wird empfohlen, Neuroleptika nicht einzusetzen.**

### **Evidenzgrad 4, Empfehlungsgrad offen, starker Konsens**

Kommentar: In einer schwedischen RCT mit 51 Patienten konnte keine Überlegenheit von Ritanserin 10 mg/d gegenüber Placebo in allen Ergebnisvariablen (Schmerz, Schlaf, Müdigkeit, Depressivität) nachgewiesen werden (Olin 1998). In

Fallkontrollstudien bzw. Fallserien mit 2-51 Patienten führte das Neuroleptikum Olanzapin in einer durchschnittlichen Dosis von 10 mg/d bei einem Teil der Patienten, teilweise in Kombination mit anderen Medikamenten, zu einer Reduktion der Schmerzsymptomatik, jedoch auch zu relevanten Nebenwirkungen (Sedierung, Gewichtszunahme) (Freeddenfeld 2006; Kiser 2001; Rico-Villademoros 2005). Auf Grund der Nebenwirkungsrate (Abbruchrate bis 44%), des Fehlens von kontrollierten Studien und der Verfügbarkeit von Therapieverfahren mit dem Empfehlungsgrad A erfolgt eine Abstufung des Empfehlungsgrades für Olanzapin.

#### **4. Analgetika**

**4.1. Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR): Eine Überlegenheit von NSAR im Vergleich zu Placebo ist nicht nachgewiesen. Eine Behandlung mit NSAR sollte nicht erfolgen.**

**Evidenzgrad 2b, Empfehlungsgrad B, starker Konsens**

Kommentar: Ibuprofen 4x600/d mg mit Alprazolam 0,5-3 mg/d (78 Patienten) (Russell 2000), Naproxen 1000 mg p.o mit 25 mg Amitriptylin p.o (62 Patienten) (Goldenberg 1986) bzw. Tenoxicam 20 mg p.o. mit Bromazepam 3 mg/d (164 Patienten) (Quijada-Carrera 1996) konnten im Vergleich zu Placebo bei einigen Patienten eine Schmerzreduktion erzielen, jedoch nicht als Monosubstanz. Ibuprofen 2400 mg/d allein war nicht wirksamer als Placebo bei 46 Patienten (Yunus 1989). Es liegen keine kontrollierten Studien zur Therapie des Fibromyalgiesyndroms mit COX2-Hemmern vor.

**4.2. Paracetamol und Metamizol: Es liegen keine kontrollierten Studien zur Wirksamkeit von Paracetamol und Metamizol vor. Der Einsatz von Paracetamol und Metamizol wird nicht empfohlen**

**Evidenzgrad 5, Empfehlungsgrad offen, mehrheitliche Zustimmung**

#### **4.3. Muskelrelaxantien**

**4.3.1 Cyclobenzaprin: Die Überlegenheit des Muskelrelaxans Cyclobenzaprin 10-40 mg/d, welches zusätzlich Eigenschaften eines trizyklischen Antidepressivums hat, gegenüber Placebo zur Reduktion von Schmerzen, Schlafstörungen und Müdigkeit ist durch eine Metaanalyse gesichert. Der**

**Einsatz von Cyclobenzaprin kann im Einzelfall nach Versagen von Therapieoptionen des Empfehlungsgrades A erwogen werden.**

**Evidenzgrad Ia, Empfehlungsgrad offen, starker Konsens**

Kommentar: In die Metaanalyse (Tavoni 1987) gingen fünf RCTs (Bengtsson 1989; Carette 1994; Quimby 1989; Reynolds 1991; Scharf 2003) mit 22-146 Patienten (insgesamt 312 Patienten) und Therapiedauern von 3-8 Wochen ein. Für Cyclobenzaprin wurde eine Odds Ratio von 3.0 (95% CI 1.6-5.6) für eine globale Besserung (Reduktion Schmerzsymptomatik, jedoch nicht von Müdigkeit) mit einer gepoolten Risikoreduktion von 0.21 (95% CI 0.09-0.34) festgestellt. Da Cyclobenzaprin in Deutschland nicht zugelassen ist, erfolgte eine Abstufung der Empfehlung.

**4.3.2 Andere Muskelrelaxantien: Es liegen keine kontrollierten Studien zur Wirksamkeit von Muskelrelaxantien (z. B. Flupirtin, Tetrazepam, Tolperison, Methocarbamol, Orphenacidrin) vor. Der Einsatz von Muskelrelaxantien wird nicht empfohlen.**

**Evidenzgrad 5, Empfehlungsgrad offen, starker Konsens**

Kommentar: Zur Wirksamkeit von Flupirtin liegen nur Fallserien ohne Kontrollen vor (Stoll 2000; Wörz 1991), welche eine Schmerzreduktion beschreiben. Chlormezanon, ein Muskelrelaxans/Hypnotikum war bezüglich Schmerzreduktion und Schlafverbesserung Placebo nicht überlegen (Patrick 1993). Das Medikament wurde in Deutschland wegen Organtoxizität aus dem Handel genommen. Studien zur Wirksamkeit anderer Muskelrelaxantien wurden nicht gefunden.

#### **4.4. Opioide**

**4.4.1 Tramadol: Ein positiver Effekt von Opioiden ist nur für Tramadol, welches zugleich ein Noradrenalin- und Serotoninwiederaufnahmehemmer ist, als Monotherapie (50-400 mg/d) bzw. in Kombination mit Paracetamol (1300 mg/d) gesichert. Die langfristige Wirksamkeit von Tramadol bzw. Tramadol/Paracetamol ist nicht gesichert. Der zeitlich befristete Einsatz von Tramadol bzw. Tramadol/Paracetamol kann unter Überprüfung der Wirksamkeit erwogen werden.**

## **Evidenzgrad 2b, Empfehlungsgrad offen, starker Konsens**

**4.4.2 Andere Opioide: Es liegen keine kontrollierten Studien zur Wirksamkeit von anderen Opioiden vor. Der Einsatz von starken Opioiden sowie von anderen schwachen Opioiden außer Tramadol wird nicht empfohlen.**

## **Evidenzgrad 5, Empfehlungsgrad offen, Konsens**

Kommentar: Tramadol/Paracetamol: Tramadol (150 mg/d), ein schwaches Opioid mit inhibitorischer Wirkung auf die Noradrenalin und Serotoninwiederaufnahme, war in Kombination mit Paracetamol (1300 mg/d) in einer 3-monatigen US-amerikanischen RCT mit 308 bzw. 315 Patienten in den Parametern Schmerz, Steifigkeit und Lebensqualität wirksamer als Placebo (Bennett 2003; Bennett 2005). In einer placebokontrollierten US-amerikanischen Cross-over RCT über 6 Wochen wurden 69/100 Patienten eingeschlossen, die im Rahmen einer nicht-kontrollierten Studie von der Gabe von 50-400 mg Tramadol profitiert hatten. 20 der Patienten der Tramadol- und 9 Patienten der Placebo Gruppe beendeten die Studie (Drop out Rate 58%). 57% der Patienten gaben unter 50-400 mg Tramadol/d eine Schmerzreduktion an (Russell 2000). Bei einer italienischen RCT mit 12 Patienten im Cross-over Design war die einmalige Gabe von Tramadol 100 mg i.v. bezüglich Schmerzreduktion nach 15 und 120 Minuten nur in einer der Perioden wirksamer als Placebo (Biasi 1998). Kontrollierte klinische Studien zum Einsatz anderer schwacher Opioide (Tilidin, Buprenorphin) und starker Opioide (Morphin, Oxycodon, Hydromorphon) bei Fibromyalgiesyndrom liegen nicht vor. Auf Grund der unzureichenden Datenlage erfolgte eine Abstufung der Empfehlung für Tramadol bzw. Tramadol/Paracetamol.

## **4.5. Pregabalin**

**a. Das Antikonvulsivum Pregabalin (450 mg/d p.o.) ist Placebo bzgl. Reduktion von Schmerzen, Schlafstörungen und Morgensteifigkeit am Therapieende überlegen. Die langfristige Wirksamkeit einer Therapie mit Pregabalin ist nicht gesichert. Eine zeitlich befristete Therapie mit Pregabalin kann unter Überprüfung der Wirksamkeit erwogen werden.**

## **Evidenzgrad 2b, Empfehlungsgrad offen, starker Konsens**

**b. Eine längerfristige Therapie mit Pregabalin kann im Falle einer Besserung der Schmerzsymptomatik und der Schlafqualität unter Berücksichtigung der Nebenwirkungen und Patientenpräferenzen erwogen werden.**

**Evidenzgrad 5, Empfehlung offen, Konsens**

Kommentar: Pregabalin (450 mg/d p.o.) war in einer US-amerikanischen 8-wöchigen RCT mit 529 Patienten Placebo bzgl. Schmerzreduktion, Schlafproblemen und Morgensteifigkeit überlegen. Eine 50% Schmerzreduktion wurde bei 29% der Patienten (Placebo 13%) festgestellt (Crofford 2005). Da die positiven Ergebnisse einer Therapie mit Pregabalin bisher nicht durch eine weitere Studie repliziert wurden, erfolgte eine Abstufung der Empfehlung.

## **5.Weitere Substanzklassen**

**5.1 5 - HT3-Rezeptorantagonisten (Tropisetron): Tropisetron (5 mg i.v./d bzw. 5 oder 10 oder 15 mg p.o. /d) führt im Vergleich zu Placebo zu einer kurzfristigen Reduktion von Schmerz und Müdigkeit. Die langfristige Wirksamkeit von Tropisetron ist nicht belegt. Eine zeitlich befristete Behandlung kann bei Wirkungslosigkeit von Therapieverfahren des Empfehlungsgrades A und B unter Überprüfung der Wirksamkeit erwogen werden.**

**Evidenzgrad 2b, Empfehlungsgrad offen, Konsens**

Kommentar: Tropisetron (5mg i.v./d bzw. 5 oder 10 oder 15 mg p.o./d) bzw. Ondansetron führten in deutschen Studien über 5-10 Tage im Vergleich zu Placebo bzw. Paracetamol zu einer kurzfristigen Reduktion von Schmerz und Müdigkeit. 39% der Patienten gaben im Vergleich zu Placebo eine signifikante Schmerzreduktion von 35% an. Innerhalb von 12 Monaten nahm die Schmerzintensität bei den Respondern zu, war jedoch niedriger als zu Beginn der Therapie. In die Studien wurden 18 - 418 Patienten eingeschlossen (Färber 2001; Hrycaj 1996; Späth 2004). Weitere Effekte von Tropisetron bzw. Odansetron (z. B. auf Schlaf, Leistungsfähigkeit) sind nicht belegt. Auf Grund der kurzen Studiendauer und der Therapiekosten erfolgte eine Abstufung der Empfehlung.

**5.2 Ketamin: Intravenös verabreichtes Ketamin führt bei einem Teil der Patienten zu einer kurzfristigen Schmerzreduktion. Mittel- und langfristige**

**positive Effekte einer intravenösen Ketamintherapie sind nicht gesichert. Eine orale Form von Ketamin steht zur Zeit nicht zur Verfügung. Eine Behandlung mit Ketamin wird nicht empfohlen.**

**Evidenzgrad 2b, Empfehlungsgrad offen, starker Konsens**

Kommentar: Intravenöses Ketamin (0,3 mg/kg/KG 10 min iv) führte im Vergleich zu Placebo bei 6/11 bzw. 13/18 Patienten zu einer kurzfristigen (2-7 Tage) Reduktion von Schmerz und Müdigkeit (Sörensen 1997; Sörensen 1995). Langfristige Effekte der Ketamintherapie sind nicht untersucht. Trotz der nachgewiesenen Schmerzreduktion erfolgt die Empfehlung, Ketamin nicht einzusetzen wegen der nur kurzfristigen Wirkung und der Notwendigkeit der intravenösen Gabe.

**5.3 Lidocain: Die Studienergebnisse bzgl. der Wirksamkeit der intravenösen Gabe von Lidocain zur kurzfristigen Schmerzreduktion im Vergleich zu Placebo sind widersprüchlich. Die langfristige Wirksamkeit ist nicht gesichert. Die intravenöse Gabe von Lidocain wird nicht empfohlen.**

**Evidenzgrad 2b, Empfehlungsgrad B, starker Konsens**

Kommentar: In einer britischen RCT mit 63 Patienten führte 960 mg/24h Lidocain bei einem Teil der Patienten zu einer Schmerzreduktion im Vergleich zu Placebo nach 4 Wochen. Eine Änderung des Analgetikakonsums konnte nicht festgestellt werden (McKenzie 1998). In einer österreichischen RCT mit 10 Patienten führte die Gabe von intravenösem Lidocain (einmal pro Woche 240 mg/30 min über 4 Wochen) zu keiner signifikanten Schmerzreduktion am Therapieende im Vergleich zu Placebo (Posner 1994). In einer britischen Kohortenstudie mit 106 Patienten führte die intravenöse Gabe von Lidocain in aufsteigender Dosis (bis 550 mg/6h über 6 konsekutive Tage) am Therapieende zu einer signifikanten Schmerzreduktion. Zwei schwerwiegende und 42 leichte Komplikationen wurden beobachtet. Im 1-Jahrsverlauf kam es zu keinen Änderungen des Arbeitsstatus der Patienten (Raphael 2002).

**5.4 Sodiumoxybat: Sodiumoxybat reduziert im Vergleich zu Placebo Müdigkeit und Schmerzen und verbessert die Schlafqualität am Therapieende. Die**

**langfristige Wirksamkeit ist nicht gesichert. Der Einsatz von Sodiumoxybat wird nicht empfohlen.**

**Evidenzgrad 2b, Empfehlungsgrad offen, starker Konsens**

Kommentar: In einer US-Amerikanischen Cross-over RCT mit 24 Patienten über zweimal 24 Wochen reduzierte Sodiumoxybat 6g/d den Tenderpointscore. Sechs von sieben Schmerz-und Fatigue-Scores waren um ca 30% reduziert und die subjektive Schlafqualität am Therapieende verbessert (Scharf 2003). Eine Katamnese wurde nicht durchgeführt. Das Medikament wird in der Therapie der Narkolepsie verwendet. Da die positiven Ergebnisse nicht in einer weiteren Studie mit größerer Patientenzahl bestätigt wurden, erfolgte die Empfehlung, Sodiumoxybat nicht einzusetzen.

**5.5 Pramiprexol: Pramiprexol, ein Dopaminagonist, ist Placebo am Therapieende bzgl. der Beschwerdereduktion überlegen. Die langfristige Wirksamkeit ist nicht gesichert. Eine zeitlich befristete Therapie kann bei Wirkungslosigkeit von Therapieverfahren des Empfehlungsgrades A und B unter Überprüfung der Wirksamkeit erwogen werden.**

**Evidenzgrad 2b, Empfehlung offen, Konsens**

Kommentar: In einer 14 wöchigen US-Amerikanischen RCT mit 60 Patienten gaben 42% der Patienten unter 4,5 mg Pramiprexol/d gegenüber 14% der Patienten in der Placebogruppe eine >50% ige Schmerzreduktion an. Eine Katamnese wurde nicht durchgeführt (Holman 2005). Da die positiven Ergebnisse nicht in einer weiteren Studie mit größerer Patientenzahl bestätigt wurden, erfolgte eine Abstufung der Empfehlung.

**5.6 Virustatika: Für Valacyclovir (Virustatikum) wurde keine Überlegenheit gegenüber Placebo nachgewiesen Valacyclovir sollte nicht eingesetzt werden.**

**Evidenzgrad 2b, Empfehlungsgrad B, starker Konsens**

Kommentar: In einer dänischen RCT mit 60 Patienten über 6 Wochen war Valacyclovir 1g/d Placebo bzgl. Schmerzreduktion und Verbesserung der Lebensqualität nicht überlegen (Kendall 2004).

## **6. Hormonelle Therapie**

**6.1. Wachstumshormon: Die langfristige Wirksamkeit von Wachstumshormon im Vergleich zu Placebo ist nicht gesichert. Wachstumshormon sollte wegen des Nebenwirkungsprofils und der nicht gesicherten positiven Langzeitwirkung nicht eingesetzt werden.**

**Evidenzgrad 2b, Empfehlungsgrad B, starker Konsens**

Kommentar: In einer placebokontrollierten US-Amerikanischen Studie mit 50 Patienten mit Fibromyalgiesyndrom und erniedrigtem Insulin-like-Growth Factor (IGF 1) führte Wachstumshormon (s.c.; individuelle Dosistitration um IGF 1 - Werte von 250 mg/ml zu erhalten) zu einer signifikanten Besserung der Lebensqualität im Vergleich zu Placebo. Die Beschwerdereduktion war nach Absetzen der Therapie nicht mehr nachweisbar, eine erhöhte Rate von Karpaltunnelsyndromen war feststellbar (Bennett 1998).

**6.2. Dehydroepiandrosteron (DHEA): Eine Überlegenheit von DHEA gegenüber Placebo ist nicht nachgewiesen. DHEA sollte nicht eingesetzt werden.**

**Evidenzgrad 2b, Empfehlungsgrad B, starker Konsens**

Kommentar: DHEA ist das dominierende zirkulierende, in der Nebennierenrinde hergestellte Androgen. Eine Überlegenheit von DHEA 50 mg/d über drei Monate gegenüber Placebo konnte in einer US-amerikanischen RCT bei 52 postmenopausalen Frauen nicht nachgewiesen werden (Finckh 2005).

**6.3. Kortikosteroide: Die Wirksamkeit von Kortikosteroiden gegenüber Placebo ist nicht belegt. Kortikosteroide sollten nicht eingesetzt werden.**

**Evidenzgrad 2b, Empfehlungsgrad B, starker Konsens**

Kommentar: In einer US-Amerikanischen RCT war Prednison (15mg/d p.o.) bei 20 Patienten Placebo nicht überlegen (Clark 1985). Hydrocortison morgens 13mg/m<sup>2</sup> und abends 3 mg/m<sup>2</sup> war in einer US-Amerikanischen RCT bei 70 Patienten mit Fibromyalgiesyndrom und Chronic Fatigue Syndrome gegenüber Placebo nicht überlegen (Mc Kenzie 1998).

**6.4 Calcitonin: Die Wirksamkeit von Calcitonin gegenüber Placebo ist nicht belegt. Calcitonin sollte nicht eingesetzt werden.**

**Evidenzgrad 2b, Empfehlungsgrad B, starker Konsens**

Kommentar: Eine US-Amerikanische RCT bei 11 Patienten zeigte keine bessere Wirksamkeit von Calcitonin (100 IE/s.c./d über 4 Wochen) im Vergleich zu Placebo (Besette 1998).

**6.5. Schilddrüsenhormon: Es liegen keine kontrollierten Studien zur Wirksamkeit von Schilddrüsenhormonsubstitution vor. Eine Therapie mit Schilddrüsenhormon wird nicht empfohlen.**

**Evidenzgrad 5, Empfehlungsgrad offen, starker Konsens**

## **7. Invasive Verfahren**

**7.1 Blockaden am Ganglion sphenopalatinum: Die Wirksamkeit von Blockaden am Ganglion sphenopalatinum mit Lidocain gegenüber Placebo ist nicht nachgewiesen. Blockaden am Ganglion sphenopalatinum sollten nicht durchgeführt werden.**

**Evidenzgrad 2 b, Empfehlungsgrad B, starker Konsens**

Kommentar: Eine Blockadeserie des Ganglion sphenopalatinum mit intranasal applizierten Lidocain 4% zeigte keinerlei Effekt auf die subjektive Schmerzintensität in einer doppelblinden und placebo-kontrollierten Studie an 61 Patienten mit Fibromyalgie und myofaszialen Schmerzen (Janzen 1997).

**7.2 Epidurale und sympathische Blockaden: Die Effekte epiduraler und sympathischer Blockaden wurden in Studien zur Pathophysiologie untersucht. Mittel- und langfristige positive Effekte von epiduralen und sympathischen Blockaden sind nicht gesichert. Epidurale und sympathische Blockaden werden nicht empfohlen.**

**Evidenzgrad 4, Empfehlungsgrad offen, starker Konsens**

Kommentar: Untersuchungen mit einmaligen invasiven Maßnahmen wurden an kleinen Gruppen von Patienten durchgeführt. Fokus war nicht der therapeutische

Effekt, sondern mögliche pathophysiologische Mechanismen. Eine sequentielle epidurale Blockade an 9 Patienten mit Fibromyalgie zeigte positive Effekte auf die Schmerzintensität, aber nicht auf die Funktion bei Gabe von Opioiden und Lokalanästhetika, aber keinen Effekt bei Gabe von Kochsalz (Bentsson 1988). Zwei Untersuchungen beschrieben die günstige Beeinflussung von Schmerzen und Muskelfunktion durch regionale Sympathikusblockaden (mit Guanethidin und Lidocain am Ganglion stellatum) (Backman 1988; Bennett 2005).

# **Physiotherapie, medizinische Trainingstherapie und physikalische Therapie**

## **1. Indikationen**

Bei den Empfehlungen zu einer befristeten oder längerfristigen physiotherapeutischen bzw. physikalischen Therapie bzw. Trainingstherapie sind Begleiterkrankungen des Patienten, Patientenpräferenzen, Umsetzbarkeit von Behandlungsverfahren in der individuellen Lebenssituation des Patienten und Kosten der Behandlungsverfahren zu berücksichtigen. Wird eine physiotherapeutische bzw. physikalische Therapie bzw. Trainingstherapie durchgeführt, so sind diese bezüglich ihres Nutzens (Reduktion Beschwerden und Beeinträchtigungen) und ihrer unerwünschten Wirkungen kontinuierlich durch geeignete Instrumente zu überprüfen.

In der längerfristigen Behandlung des FMS sind Behandlungsverfahren zu bevorzugen, welche die Patienten nach therapeutischer Anleitung eigenständig dauerhaft einsetzen können: Aerobes Ausdauertraining, Balneotherapie und Wärmeanwendungen. Der zeitlich befristete Einsatz von anderen passiven physikalischen Maßnahmen (Massage, Lasertherapie) ist im Rahmen eines mehrere Therapieverfahren umfassenden Behandlungskonzeptes bei krisenhaften Verschlechterungen der Beschwerdesymptomatik möglich.

**Evidenzgrad 5, Empfehlung offen, starker Konsens**

Kommentar: Die Aussagekraft der meisten Studien zu verschiedenen Verfahren der Physiotherapie, medizinischen Trainingstherapie und physikalischen Therapie ist durch die kurze Studiendauer (durchschnittliche Studiendauer 6-12 Wochen) und kleine Fallzahlen in den meisten Studien eingeschränkt. Eindeutige Belege für anhaltende positive Effekte nach Therapieende liegen nur für aerobes Ausdauertraining, Ganzkörperwärmetherapie und Balneotherapie vor. Studien zur Kosteneffektivität von Trainingstherapie, Physiotherapie und physikalischer Therapie liegen nicht vor (Robinson 2006). Da das Fibromyalgiesyndrom ein meist lebenslang bestehendes Beschwerdebild ist, ist eine dauerhafte (Fremd-)Behandlung des Fibromyalgiesyndroms mit physikalischen Maßnahmen nicht sinnvoll.

## **2. Medizinische Trainingstherapie**

**Die Überlegenheit von aerobem Ausdauertraining, welches an das individuelle Leistungsniveau des Patienten angepasst ist, sowie von Kombinationen von Ausdauertraining mit Kraft- und/oder Flexibilitätstraining gegenüber Routinebehandlung bzw. Wartegruppe bzw. Aufmerksamkeits-Placebo bezüglich Reduktion von Schmerzen und Müdigkeit sowie Verbesserung der Leistungsfähigkeit am Therapieende und bei Kontrolluntersuchungen nach 6-12 Monaten ist durch systematische Reviews gesichert. FMS-Patienten sollen aerobes Ausdauertraining, welches an das individuelle Leistungsniveau angepasst ist, durchführen.**

**Evidenzgrad 1a, Empfehlungsgrad A, starker Konsens**

Kommentar: Unter medizinischer Trainingstherapie werden aerobes Ausdauertraining (zu Lande z.B. Fahrradergometer oder Walking bzw. zu Wasser, z.B. Aqua-Jogging), Muskelkrafttraining und Muskeldehnung bzw. Flexibilitätstraining zusammengefasst. Studien mit QiGong und Tai-Chi werden im Kapitel „Alternative und komplementäre Therapien“ referiert. Jones et al. (Jones 2006) analysierten in einem systematischen Review (Literatursuche 1988-2005) 30 als „Full-paper“ publizierte RCT's zur medizinischen Trainingstherapie. Koullil (Koullil 2006) analysierte in einem systematischen Review (Literatursuche 1966 bis Januar 2006) 21 RCT's zur medizinischen Trainingstherapie. 21 Studien wurden in beiden Reviews berücksichtigt (Buckelew 1998; Burckhardt 1994; Cedraschi 2004; DaCosta 2005; Gowans 1999; Gowans 2001; Jones 2002; King 2002; Kingsley 2005; Mannerkorpi 2002; Martin 1996; McCain 1988; Mengshoel 1992; Nichols 1994; Nørregaard 1997; Richards 2002; Schachter 2003; Valim 2003; Valkeinen 2005; van Santen 2002; Wigors 1996). 1 kontrollierte Studie (Verstappen 1997) des Review von Koullil wurde in dem Review von Jones nicht berücksichtigt. 9 kontrollierte Studien des Review von Jones (Jones 2006) wurden in dem Review von Koullil (Koullil 2006) nicht berücksichtigt (Altan 2004; Hakkinen 2001; Jentoft 2001; Lemstra 2005; McCain 1988; Meyer 2000; Ramsay 2000; Redondo 2004; Salek 2005). Bei der eigenen Literatursuche wurden bis 12/2006 noch fünf weitere RCT's zur medizinischen Trainingstherapie gefunden (Assis 2006; Gandhi 2002; Gusi 2006; Hammond 2006; Sencan 2004). Somit gehen 36 kontrollierte Studien in die Empfehlung ein: 18 Studien zu aerobem Ausdauertraining, 3 Studien zu Flexibilitätstraining, 3 Studien zu Krafttraining und 12 Studien mit einem Kombinationstraining. Fast alle Studien

wurden im ambulanten Setting durchgeführt. 1/36 Studien wurde in Deutschland durchgeführt (Meiworm 2000). Die Anzahl der Patienten in den Studien lag zwischen 21-196. Mit Ausnahme der Studien von da Costa (Da Costa 2005) und Schachter (Schachter 2003), in denen häusliches Einzeltraining zum Einsatz kam, wurden die übrigen Studien im Gruppensetting durchgeführt. Die Therapiedosis betrug in den meisten Studien 2-3 Sitzungen pro Woche zu 30-45 Minuten über 12 Wochen. In den Studien von Buckelew (Buckelew 1998), Gowans (Gowans 2004) und Valim (Valim 2003) lag die Therapiedauer >20 Monate. Die aerobe Intensität wurde in den Studien an einer Zielherzfrequenz oder anhand der prozentualen alterskorrigierten maximalen Herzfrequenz bestimmt. In keiner Studie wurde die Trainingsherzfrequenz auf Grund einer initialen maximalen Ausdauerbelastung festgelegt. Die erreichten Herzfrequenzen lagen zwischen 120-150/min, die prozentualen alterskorrigierten maximalen Herzfrequenzen lagen zwischen 40-80% des Altersmaximums (Jones 2006).

- a) 28/30 Studien mit aerobem Ausdauertraining zeigten signifikante Verbesserungen in den Outcomevariablen im Vergleich zur Kontrollgruppe bei Therapieende. Die Ergebnisse bzgl. der Verbesserung des seelischen Befindens waren nicht konsistent (Koulil 2006). Die Ergebnisse der Studien mit reinem Kraft- bzw. Flexibilitätstraining waren nicht konsistent (Jones 2006).
- b) 14/30 Studien führten Untersuchungen nach Therapieende nach 6-12 Monaten durch. Die längsten Follow-ups wurden in den Studien von Mannerkorpi (Mannerkorpi 2002; Mannerkorpi 2000) mit 24 Monaten und Wigers (Wigers 1996) mit 4 Jahren durchgeführt. 13/14 Studien stellten eine anhaltende Symptomreduktion nach Therapieende fest. Wigers (Wigers 1996), Gowans (Gowans 2001) und Lemstra (Lemstra 2005) beschrieben fortgesetztes körperliches Training als Prädiktor eines positiven, Dobkin (Dobkin 2005; Dobkin 2006) psychosozialen Stress als Prädiktor eines negativen Behandlungsergebnisses.

Die Aussagekraft der meisten Studien ist durch die kleine Fallzahl sowie unterschiedlich hohe Raten von Drop-Out bzw. Noncompliance eingeschränkt (Kingsley 2005). Bei den Studien überwogen Frauen mittleren Alters. Aussagen über die Wirksamkeit von medizinischer Trainingstherapie bei Kindern, Männern und Senioren (>70 Jahre) sind daher nicht möglich. Es liegen nur wenige Daten zur notwendigen Trainingsdosis (Dauer und Häufigkeit des Trainings) vor. Studien mit

niedrig dosiertem aerobem Ausdauertraining (50% der maximalen Herzfrequenz) erzielten bessere Ergebnisse (Symptomreduktion, Compliance) als Trainingsprogramme mit höheren Intensitäten (Koullil 2006). Studien zur Kosteneffektivität medizinischer Trainingstherapie liegen nicht vor.

### **3. Balneo- und Spa-Therapie**

**Die Anwendung von Meeres- bzw. Thermalwasser in Ergänzung zur medizinischen Routinebehandlung führt im Vergleich zur alleinigen medizinischen Routinebehandlung zu einer Reduktion von Schmerzen und Steifigkeit sowie zu einer Verbesserung der Lebensqualität am Therapieende und 1-6 Monate nach Therapieende. FMS-Patienten sollten zeitlich befristet mit Spa- bzw. Balneotherapie im Rahmen eines mehrere Therapieoptionen umfassenden Behandlungskonzeptes behandelt werden.**

**Evidenzgrad 2b, Empfehlungsgrad B, starker Konsens**

Kommentar: Unter Thalassootherapie wird die therapeutische Anwendung aller regulierenden Elemente des Meeresmilieus (Meerwasser, Klima, Algen, Schlamm und Sand) verstanden. Unter Spa Therapie wird die therapeutische Anwendung von Bädern in Mineral- bzw. Thermalbädern verstanden. Unter Balneotherapie wird die therapeutische Anwendung von Heilwasser, Kälte, Wärme, Moor oder Schlamm verstanden.

Randomisierte kontrollierte Studien bei israelischen Patienten (Buskila 2001; Neumann 2001) und türkischen Patienten (Donmez 2005; Evcik 2002; Yurtkuran 1996) schlossen zwischen 30 und 78 Patienten ein. Die Dauer der täglichen Badetherapie lag bei 20 Minuten, die Therapiedauer zwischen 10 Tagen (Buskila 2001; Neumann 2001), 2 Wochen (Donmez 2005; Yurtkuran 1996) bzw. 5 Wochen (Evcik 2002). Die Katamnesen wurden nach 4 Wochen (Yurtkuran 1996), 3 Monaten (Altan 2004; Buskila 2001; Neumann 2001) sowie 6 Monaten (Donmez 2005; Evcik 2002) durchgeführt. Die Autoren konnten eine positive Wirkung einer Badetherapie im roten Meer bzw. in türkischen Thermalbädern auf Schmerzen, Anzahl der Tender Points und Lebensqualität in Ergänzung zur medizinischen Standardtherapie am Therapieende nachweisen. Konsistente Effekte bzgl. des seelischen Befindens ließen sich nicht feststellen. Die positiven Wirkungen waren auch bei den Nachuntersuchungen feststellbar, nahmen im Zeitverlauf jedoch ab. Eine türkische

RCT mit 50 Patienten (Altan 2004) konnte einen Nutzen von medizinischer Trainingstherapie im Wasser gegenüber der Badetherapie bzgl. Schlafqualität und Morgensteifigkeit (jeweils 35 Minuten/3mal pro Woche über 12 Wochen) 24 Wochen nach Therapieende nachweisen. Beide Verfahren führten zu einer signifikanten Reduktion der Schmerzsymptomatik. Eine brasilianische RCT mit 50 Patienten und einer Therapiedauer von 3 Wochen wies eine Überlegenheit einer Balneotherapie bzgl. der Verbesserung der Schlafqualität am Behandlungsende gegenüber einer physiotherapeutischen Behandlung nach. Unterschiede in der Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden am Therapieende zwischen den beiden Behandlungsverfahren nicht gefunden (Vitorino 2006). Eine deutsche RCT mit 78 Patienten konnte eine kurzfristige (24-Stunden) Schmerzreduktion durch eine Whirl-Pool-Behandlung mit Leitungswasser sowiedurch medizinische Bäder mit Zusatz ätherischer Öle (10 Behandlungen in 3 Wochen) nachweisen (Ammer 1999). Die Aussagekraft der Studien ist durch die kleinen Fallzahlen limitiert. Aussagen über eine optimale Dauer und Dosis können nicht gemacht werden. Ob die positiven Ergebnisse auf unspezifische Effekte (psychische Entspannung) oder spezifische Wirkungen des Wassers zurückzuführen sind, ist nicht geklärt. Vergleiche zu anderen Therapieverfahren außer der medizinischen Routinebehandlung wurden mit Ausnahme der Studie von Altan (Altan 2004) nicht durchgeführt. Die Kosteneffektivität der Badetherapie wurde nicht untersucht.

#### **4. Ganzkörperwärmetherapie**

**Ganzkörperwärmetherapie im Rahmen eines mehrere Therapieverfahren umfassenden Behandlungskonzeptes führt am Therapieende und bis zu 6 Monate nach Therapieende zu einer Schmerzreduktion. Ganzkörperwärmetherapie sollte im Rahmen eines mehrere Therapieoptionen umfassenden Behandlungskonzeptes zeitlich befristet eingesetzt werden.**

**Evidenzgrad 2b, Empfehlungsgrad B, starker Konsens**

Kommentar: In einer deutschen RCT mit 139 Patienten wurde die Wirksamkeit einer Ganzkörperwärmetherapie mit wassergefilterter milder Infrarot-A-Strahlung (6x15 Minuten in 3 Wochen) bzgl. Schmerzintensität und gesundheitsbezogener Lebensqualität in Ergänzung zu einer 3-wöchigen multimodalen stationären Rehabilitationsbehandlung gegenüber einer alleinigen multimodalen stationären

Rehabilitationsbehandlung in der Schmerzreduktion nachgewiesen. Die positiven Wirkungen waren bei den Nachkontrollen nach 3 und 6 Monaten nachweisbar, nahmen jedoch in ihrer Effektstärke ab (Brockow 2007). In einer deutschen kontrollierten Studie mit 18 Patienten war eine Saunabehandlung (2mal pro Woche über 6 Wochen) einer Wassertherapie am Therapieende bzgl. Schmerzreduktion überlegen (Piso 2001). In einer deutschen kontrollierten Studie konnte eine kurzfristige Schmerzreduktion sowohl nach einem täglichen Wärmebad und als auch nach einer täglichen Ganzkörperkältetherapie bei einer Therapiedauer von 3 Wochen festgestellt werden (Kurzeja 2003).

Die Aussagekraft der Studien ist durch das Fehlen weiterer Studien, welche die Ergebnisse bestätigen, fehlender Placebokontrollen sowie fehlendem Vergleichen mit wirksamkeitsgesicherten Behandlungsverfahren eingeschränkt. Aussagen über eine optimale Dauer und Dosis der Wärmetherapie können nicht getroffen werden. Ebenso liegen keine Daten zu Prädiktoren der Wirksamkeit der Verfahren vor.

## **5. Ganzkörperkältetherapie**

**Eine kurzfristige (24-Stunden) Schmerzreduktion durch eine Ganzkörperkältekammertherapie ist belegt. Die langfristige Wirkung einer Kältekammertherapie ist nicht erwiesen. Eine zeitlich befristete Kältekammertherapie kann im Rahmen eines mehrere Therapieoptionen umfassenden Behandlungskonzeptes erwogen werden.**

**Evidenzgrad 2b, Empfehlungsgrad offen, Konsens**

Kommentar: Eine kurzfristige (24-Stunden) Schmerzreduktion durch eine Kältekammertherapie (Dauer 4 Minuten) im Vergleich zu Wärmetherapie mit Packungen wurde in einer deutschen RCT mit 139 Patienten nachgewiesen (Samborski 1992). In einer deutschen kontrollierten Studie mit 66 Patienten konnte eine Schmerzreduktion am Therapieende sowohl nach täglichen Wärmeanwendungen (Moorbäder oder Heißluft über 15 Minuten) und als auch nach einer täglichen Ganzkörperkältetherapie (1-3 Minuten) festgestellt werden. Zusätzlich wurden die Patienten während der 3-4 wöchigen RehaMaßnahme mit Trainingstherapie und psychologischen Verfahren behandelt. Die Drop-out Rate lag in der Kältekammertherapiegruppe jedoch bei 53% (Kurzeja 2003). In einer deutschen nicht-kontrollierten Studie mit 69 FMS-Patienten konnte eine kurzfristige

Schmerzreduktion (90 Minuten nach Therapieende) durch eine Ganzkörperkältetherapie über 2,5 Minuten nachgewiesen werden. Eine signifikante Schmerzreduktion am Ende der 4-wöchigen stationären Therapie konnte nicht festgestellt werden (Metzger 2000).

Studien zur langfristigen Wirkung einer Kältekammertherapie liegen nicht vor. Daher erfolgt eine Abstufung des Empfehlungsgrades.

Die Aussagekraft der Studie ist durch das Fehlen von Placebokontrollen und Vergleichen mit wirksamkeitsgesicherten Behandlungsverfahren sowie fehlender Untersuchungen nach Therapieende eingeschränkt. Aussagen über eine optimale Dauer und Dosis der Therapie können nicht getroffen werden. Ebenso liegen keine Daten zu Prädiktoren der Wirksamkeit der Verfahren vor. Studien zur Kosteneffektivität der Ganzkörperkälte- bzw. Wärmetherapie liegen nicht vor.

## **6. Andere physikalische Therapien**

**6.1 Niedrigenergielaser und Magnetfeldtherapie: Die Überlegenheit von Niedrigenergielaser und Magnetfeldtherapie gegenüber Placebo ist bezüglich der Schmerzreduktion belegt. Der zeitlich befristete Einsatz von Niedrigenergielaser und Magnetfeldtherapie kann innerhalb eines mehrere Therapieoptionen umfassenden Behandlungskonzepts erwogen werden.**

**Evidenzgrad 2b, Empfehlungsgrad offen, Konsens**

Kommentar: In zwei türkischen randomisierten Studien mit 40 bzw. 50 Patienten war „Low Level Energy Laser“, appliziert an Tenderpoints (3 Minuten pro Tenderpoint an 10 Tagen/2 Wochen mit 2J/cm<sup>2</sup>), einer Shamtherapie bzw. Amitriptylin 10 mg über 8 Wochen bzgl. Reduktion von Schmerzen, Morgensteifigkeit und Depressivität am Ende der Therapie überlegen (Gür 2002a; Gür 2002b). In einer türkischen RCT mit 32 Patienten war eine Lasertherapie an Tenderpoints (1 Minute/Tenderpoint an 10 Tagen/2 Wochen)) einer Schein-Laserbehandlung am Therapieende und bei der 6-Monatskatamnese bzgl. Schmerzreduktion überlegen (Armagan 2006).

In einer US-Amerikanischen randomisierten Studie mit 111 Patienten war eine Magnetfeldtherapie (nächtliche Ganzkörperexposition täglich über 6 Monate) einer Shambehandlung bzw. der Routinebehandlung bzgl. Schmerzreduktion, nicht jedoch in anderen Ergebnisvariablen (z. B. funktioneller Status, Steifigkeit) am Ende der Therapie überlegen (Alfano 2001). In einer randomisierten kanadischen Studie mit 17

Patienten war eine einmalige Magnetfeldtherapie über 30 Minuten einer Sham-Therapie am Ende der Therapie bzgl. der Schmerzreduktion überlegen (Shupak 2006). In einer US-Amerikanischen kontrollierten Studie mit 35 Patienten war das tägliche Schlafen auf einer Matratze mit einem Magnetfeld dem Schlafen auf einer Matratze mit Shamfeld am Therapieende nach 16 Wochen bzgl. Reduktion von Schmerzen, Müdigkeit und Schlafstörungen überlegen (Colbert 1999).

Da mit beiden Verfahren keine ausreichende Erfahrung in Deutschland vorliegt, erfolgt eine Abstufung der Empfehlung.

## **6.2 Der Einsatz von hyperbarer Sauerstofftherapie und Hydro-Elektrotherapie wird nicht empfohlen.**

### **Evidenzgrad 2b, Empfehlungsgrad offen, Konsens**

Kommentar: In einer türkischen RCT mit 50 Patienten war eine einmalige hyperbare Sauerstofftherapie über 30 Minuten der Kontrollgruppe am Therapieende bzgl. Schmerzreduktion überlegen (Yildiz 2004). Da die Ergebnisse der Studie nicht durch weitere Studien bestätigt wurden erfolgt eine Abstufung der Empfehlung.

In einer österreichischen RCT konnten weder 10 Sitzungen (über 5 Wochen) Hydro-Elektrotherapie (Stangerbäder) bei 12 Patienten noch progressiver Muskelentspannung bei 13 Patienten am Therapieende eine Reduktion der Schmerzsymptomatik erreichen (Günther 1994).

## **6.3 Die Überlegenheit der Kombination von Ultraschall und Interferenzstrom gegenüber Placebo bzgl. Schmerzreduktion wurde beschrieben. Der zeitlich befristete Einsatz von Ultraschall und Reizstrom kann erwogen werden.**

### **Evidenzgrad 2b, Empfehlungsgrad offen, Konsens**

Kommentar: In einer brasilianischen kontrollierten Studie mit 17 Patienten war Ultraschall in Kombination mit Interferenzstrom (12 Behandlungen) einer Sham-Therapie bzgl. Schmerzreduktion und Schlafverbesserung bei Therapieende überlegen (Almeida 2003). Die Ergebnisse der Studie sind nicht durch weitere Studien bestätigt. Daher erfolgt eine Abstufung der Empfehlung.

Die Aussagekraft der referierten Studien ist durch das Fehlen von Follow-ups (mit Ausnahme der Studien von Armagan [Armagan 2006] und Colbert [Colbert 1999])

nach Therapieende und dem Vergleich mit wirksamkeitsgesicherten Verfahren wie Antidepressiva oder Trainingstherapie eingeschränkt. Aussagen über eine optimale Dauer und Dosis der jeweiligen Therapie können nicht getroffen werden. Ein direkter Vergleich der physikalischen Therapien mit aktivierenden Therapieverfahren (Trainingstherapie, Psychotherapie) wurde nicht durchgeführt. Studien zur Kosteneffektivität der physikalischen Therapien liegen nicht vor. Auf Grund der meist lebenslang bestehenden Symptomatik sind aktive und eigenständig durchführbare Behandlungsverfahren zu bevorzugen.

## **7. Massage**

**7.1 Zur Wirksamkeit der Massage beim FMS liegen widersprüchliche Studienergebnisse vor. Massage sollte als Monotherapie nicht zur Behandlung eingesetzt werden.**

**Evidenzgrad 2b, Empfehlungsgrad B, starker Konsens**

**7.2 Der zeitlich befristete Einsatz von Massage kann im Rahmen eines mehrere Therapieoptionen umfassenden Behandlungskonzeptes bei krisenhaften Verschlechterungen der Beschwerdesymptomatik erwogen werden.**

**Evidenzgrad 5, Empfehlungsgrad offen, starker Konsens**

Kommentar: In einer randomisierten schwedischen Studie mit 48 Patienten konnte durch 15 Sitzungen Bindegewebsmassage im Vergleich zur Wartegruppe eine Reduktion von Schmerz und Depressivität sowie eine Verbesserung der Lebensqualität am Therapieende nachgewiesen werden. Die positiven Effekte waren bei den Nachuntersuchungen (bis 6 Monate) mit abnehmender Tendenz nachweisbar (Brattberg 1999). In einer US-Amerikanischen RCT mit 24 Patienten war Selbstmassage/Stretching (2x30 Minuten in 5 Wochen) der progressiven Muskelentspannung (2x50 Minuten über 3 Wochen unter Anleitung) am Behandlungsende bzgl. der Verbesserung der Schlafqualität und der fremdeingeschätzten Schmerzintensität und Anzahl der Tenderpoints überlegen (Field 2002). In einer US-Amerikanischen RCT mit 40 Patienten war die Kombination von Bewegungstherapie und Massage (2x50 Minuten über 3 Wochen) einer unspezifischen Entspannungs-Ruhetherapie bzgl. der Reduktion von Schmerzen und psychischem Distress am Therapieende überlegen (Field 2003). In einer US-

Amerikanischen RCT mit 30 Patienten war Massage (2x30 Minuten über 5 Wochen) einer TENS-Behandlung am Therapieende bzgl. der Reduktion von Schmerzen, Steifigkeit und Schlafstörungen überlegen (Sunshine 1996). In einer US-Amerikanischen Studie mit einem Cross-Over-Design mit 13 Patienten war Watsu Massage (Massage-Bewegungstherapie im Wasser, die auf den Grundlagen der Wassergymnastik und den Lehren des Shen-Shiatsu beruht) der Aix Massage (Wasser-Jet Massage) am Therapieende bzgl. der Verbesserung der Lebensqualität überlegen (Faull 2005). Weiterhin liegen positive Ergebnisse der Wirksamkeit verschiedener Massagetechniken aus nicht-kontrollierten Studien vor (Citak-Karakaya 2006; Gordon 2006).

In einer niederländischen kontrollierten Studie mit 40 Patienten war Hypnotherapie (8 x60 Minuten Lifehypnose und tägliche Selbsthypnose mittels Audiokassette über 3 Monate) einer Massage in Kombination mit Physiotherapie nach Mensendieck bzgl. Reduktion von Schmerz, Müdigkeit und psychischem Distress am Therapieende und 12 Wochen nach Therapieende überlegen. Positive Effekte der Massage konnten am Therapieende und bei der Katamnese nicht festgestellt werden (Haanen 1991). In einer US-Amerikanischen RCT mit 37 Patienten war die Kombination von schwedischer Massage (9 Sitzungen) plus ärztliche Behandlung (5 Arztbesuche) und telefonische Beratung durch Krankenschwestern (9 Beratungen) der ärztlichen Behandlung (5 Sitzungen) am Therapieende nach 28 Wochen nicht bezüglich der Reduktion von Schmerzen und Einschränkungen der Lebensqualität überlegen (Alnigenis 2001).

Die Aussagekraft der Studien ist durch kleine Fallzahlen und fehlenden Vergleiche mit wirksamen Behandlungsverfahren (z. B. Antidepressiva, Trainingstherapie) eingeschränkt. Es besteht die Möglichkeit der Verstärkung passiver Behandlungserwartungen durch eine Massagebehandlung. Studien zur Kosteneffektivität der Massagebehandlung liegen nicht vor. Auf Grund der meist lebenslang bestehenden Symptomatik sind aktive und eigenständig durchführbare Behandlungsverfahren zu bevorzugen.

## **8. Lymphdrainage**

**Die Wirksamkeit der Lymphdrainage bezüglich Reduktion von Schmerzen und Steifigkeit wurde bisher nur in einer nicht-kontrollierten Studie nachgewiesen. Die zeitlich befristete Anwendung von Lymphdrainage kann im Rahmen eines**

**mehrere Therapieoptionen umfassenden Behandlungskonzeptes erwogen werden.**

**Evidenzgrad 2c, Empfehlungsgrad offen, Konsens**

Kommentar: In einer schwedischen Kohortenstudie mit 17 Patienten konnte am Ende der Therapie (12mal 1h über 4 Wochen) und bei Katamnesen nach 2 und 5 Monaten eine Reduktion von Schmerzen und Steifigkeit nachgewiesen werden (Asplund 2003). Das Ergebnis der Studie wurde bisher nicht repliziert. Daher erfolgte eine Abstufung der Empfehlung. Ein Vergleich der Behandlungsmethode mit wirksamkeitsgesicherten Therapieverfahren wurde bisher nicht durchgeführt. Es besteht die Möglichkeit der Verstärkung passiver Behandlungserwartungen durch eine Lymphdrainagebehandlung. Auf Grund der meist lebenslang bestehenden Symptomatik sind aktive und eigenständig durchführbare Behandlungsverfahren zu bevorzugen.

### **9. Tenderpointinjektionen**

**Es liegen keine kontrollierten Studien vor, welche die Wirksamkeit von Injektionen in Tenderpoints überprüfen. Die Injektion von Lokalanästhetika in Tenderpoints wird nicht empfohlen.**

**Evidenzgrad 4, Empfehlungsgrad offen, starker Konsens**

Kommentar: In einer kontrollierten USA-Amerikanischen Studie mit 19 Patienten konnte durch die einmalige Injektion von 0,5% Lidocain in Triggerpunkte bei Patienten mit myofaszialem Schmerzsyndrom und FMS zwei Wochen nach Therapieende eine Schmerzreduktion nachgewiesen werden. FMS-Patienten gaben häufiger eine Schmerzverstärkung nach Injektion und eine längerdauernde vermehrte Schmerzhaftigkeit der Injektionsstelle an als Patienten mit myofaszialem Schmerzsyndrom ohne FMS an (Hong 1996). In einer türkischen Fallserie von 41 Patienten gaben die meisten Patienten nach mehrfachen Injektionen von 0,5 ml 1% Lidocain/2,5 ml Triamcinolon in Tenderpoints eine bis zu 13-wöchige Schmerzreduktion an (Reddy 2000).

Die Aussagekraft der Studien ist durch kleine Fallzahlen, fehlende Nachuntersuchungen und fehlenden Vergleich mit wirksamen Behandlungsverfahren (z. B. Antidepressiva, Trainingstherapie) eingeschränkt. Es besteht die Möglichkeit

der Verstärkung passiver Behandlungserwartungen durch eine Trigger-Tenderpointinfiltrationen. Auf Grund der meist lebenslang bestehenden Symptomatik sind aktive und eigenständig durchführbare Behandlungsverfahren zu bevorzugen.

## **10. Chirotherapie und Osteopathie**

**Die Wirksamkeit von Chirotherapie und Osteopathie im Vergleich zu medizinischen Routinebehandlung bzgl. Schmerzreduktion wurde in je einer Pilotstudie nachgewiesen. Der Einsatz von Chirotherapie und Osteopathie kann zeitlich befristet innerhalb eines mehrere Therapieoptionen umfassenden Behandlungskonzeptes erwogen werden.**

**Evidenzgrad 2b, Empfehlungsgrad offen, Konsens**

Kommentar: In der manuellen Medizin (Osteopathie und Chirotherapie) wird die Beweglichkeit von funktionell gestörten Gelenken durch mobilisierende oder manipulative Techniken wiederhergestellt. In einer kanadischen randomisierten Studie mit Cross-Over-Design konnte am Therapieende durch die Kombination von Wirbelsäulenmanipulation, Bindegewebsmassage und passiver Dehnung über 4 Wochen durch den Chiropraktiker eine verbesserte Beweglichkeit und Schmerzreduktion nachgewiesen werden. Bei 21 eingeschlossenen Patienten und einer Therapiedauer von 4 Wochen wurde nicht die Power zur validen Beurteilung der Wirksamkeit erreicht (Blunt 1997). In einer US-Amerikanischen RCT wurden 24 Patienten vier Behandlungsgruppen zugeordnet: Osteopathische Behandlung plus bisherige Medikation, Osteopathie und Edukation und bisherige Medikation, feuchte Wärme und bisherige Medikation sowie bisherige Medikation. Die Osteopathie bzw. die Wärmebehandlungen wurden 1mal/Woche über 15-30 Minuten während 24 Wochen angewendet. Die Behandlungsgruppen mit Osteopathie waren in der Reduktion von Schmerz, Beeinträchtigungserleben und Depressivität den beiden anderen Gruppen überlegen (Gamber 2002). Die Aussagekraft der Studien ist durch das Fehlen weiterer Studien, welche die Ergebnisse bestätigen, eingeschränkt. Relevante Nebenwirkungen manualtherapeutischer Maßnahmen sind zu bedenken (Ernst 2006). Daher erfolgte eine Abstufung der Empfehlung.

Die Aussagekraft der Studien ist weiterhin durch kleine Fallzahlen sowie fehlender Follow-ups nach Therapieende eingeschränkt. Aussagen über eine optimale Dauer und Dosis der jeweiligen Therapie können nicht getroffen werden. Ein direkter

Vergleich der Chiro- bzw. Osteopathie-Therapien mit aktivierenden Therapieverfahren (Trainingstherapie, Psychotherapie) wurde nicht durchgeführt. Studien zur Kosteneffektivität der genannten Therapien liegen nicht vor. Es besteht die Möglichkeit der Verstärkung passiver Behandlungserwartungen. Auf Grund der meist lebenslang bestehenden Symptomatik sind aktive und eigenständig durchführbare Behandlungsverfahren zu bevorzugen.

### **11. Transkutane elektrische Nervenstimulation (TENS)**

**Die Wirksamkeit der transkutanen elektrischen Nervenstimulation (TENS) ist nicht durch Studien belegt. TENS sollte nicht eingesetzt werden.**

**Evidenzgrad 2b, Empfehlungsgrad B, starker Konsens**

Kommentar: In einer kontrollierten Studie mit 15 Patienten war transkutane elektrische Nervenstimulation L-Adenosyl-L-Methionin in 3/13 Ergebnisvariablen unterlegen (Di Benedetto 1993). In einer US-Amerikanischen RCT mit 30 Patienten war Massage TENS (2x30 Minuten/Woche über 5 Wochen) in allen Zielvariablen überlegen (Sunshine 1996). Die Aussagekraft der Studien ist durch das kurze Follow-up eingeschränkt.

### **12. Elektrokrampftherapie**

**Eine Behandlung mit Elektrokrampftherapie wird nicht empfohlen.**

**Evidenzgrad 2b, Empfehlung B, starker Konsens**

Kommentar: Die Elektrokrampftherapie ist eine nicht-invasive Technologie, bei der mithilfe von elektrischem Strom Bereiche des Gehirns stimuliert werden. Sie wird als therapeutische Maßnahmen in der Psychiatrie vor allem bei medikamentös therapierefraktären Depressionen eingesetzt. In einer nicht-kontrollierten japanischen Studie mit 15 Patienten bei „therapierefraktärem“ FMS konnte durch eine einmalige Elektrokrampftherapie am Therapieende eine Schmerzreduktion festgestellt werden (Usui 2006). In einer finnischen Kohortenstudie reduzierte eine einmalige Elektrokrampftherapie bei 13 FMS-Patienten mit komorbider Depression am Behandlungsende und nach 1 und 3 Monaten die Depressivität, nicht jedoch die Schmerzsymptomatik (Huukha 2004).

Auf Grund der potentiellen Nebenwirkungen der Behandlung erfolgt eine Abstufung der Empfehlung.

### **13. Transkranielle Magnetstimulation**

**Die Überlegenheit von transkranieller Magnetstimulation im Vergleich zu Placebo bzgl. Schmerzreduktion ist beschrieben. Der zeitlich befristete Einsatz von transkranieller Magnetstimulation im Rahmen eines mehrere Therapieverfahren umfassenden Behandlungskonzeptes kann erwogen werden.**

**Evidenzgrad 2b, Empfehlungsgrad offen, Konsens**

Kommentar: Die transkranielle Magnetstimulation ist eine nicht-invasive Technologien, bei der mithilfe starker Magnetfelder Bereiche des Gehirns stimuliert werden. Sie wird als therapeutische Maßnahmen in der Psychiatrie vor allem bei medikamentös therapierefraktären Depressionen eingesetzt. In einer US-Amerikanischen randomisierten kontrollierten Studie mit 32 Patienten war transkranielle Magnetstimulation (20 Minuten an 5 konsekutiven Tagen) einer Shambehandlung am Therapieende und nach 3 Wochen bzgl. der Schmerzreduktion überlegen mit einer nachlassenden Wirkung 3 Wochen nach Therapieende. Eine geringe Verbesserung der Lebensqualität wurde bei einer Stimulationsart festgestellt (Fregni 2006). In einer US-Amerikanischen RCT mit 60 Patienten war eine transkranielle Elektrotherapie (60 Minuten über 3 Wochen) einer Sham-Elektrotherapie am Therapieende bzgl. der Reduktion von Schmerzen, Schlafstörungen und psychischem Distress überlegen (Lichtbroun 2001). Es handelt sich um eine experimentelle Methode, die in der Routineversorgung nicht zur Verfügung steht. Daher erfolgt eine Abstufung der Empfehlung.

### **14. Operative Therapie (Quadrantenintervention)**

**Die Wirksamkeit einer operativen Behandlung wurde von einem Autor in Fallserien beschrieben. Die Ergebnisse wurden bisher nicht von anderen Arbeitsgruppen bestätigt. Eine Quadrantenintervention soll nicht durchgeführt werden.**

**Evidenzgrad 4, Empfehlungsgrad A, starker Konsens**

Kommentar: Im Gegensatz zu den derzeit gesicherten Erkenntnissen zur Ätiopathogenese und Pathophysiologie des FMS (siehe AG Ätiopathogenese und Pathophysiologie) geht Bauer (Bauer 1999; Bauer 2000) davon aus, dass das FMS durch die Kompression von Gefäß-Nervenbündeln an Akupunkturpunkten zurückzuführen ist. Eine mikrochirurgische Lösung der „Verklebungen“ (sog. Quadrantenintervention) führte bei Fallserien von 118 Patienten bei 60% der Patienten zu einer Schmerzfreiheit (Bauer 1999). Die Behandlungsmethode wurde bisher nicht von anderen Autoren überprüft oder vom Autor mit wirksamkeitsgesicherten Therapieverfahren wie medikamentöse Therapie und Trainingstherapie verglichen. Auf Grund der potentiellen Nebenwirkungen der Behandlung erfolgt die starke Empfehlung, die Methode nicht einzusetzen.

## **15. Funktionstraining**

**Der Einsatz von Funktionstraining kann im Rahmen eines mehrere Therapieoptionen umfassenden Behandlungskonzepts erwogen werden.**

**Evidenzgrad 5, Empfehlungsgrad offen, starker Konsens**

Kommentar: Funktionstraining (Trocken- und Wassergymnastik in Gruppen unter Anleitung von Krankengymnasten und Physiotherapeuten) ist eine Leistung der gesetzlichen Krankenkassen und Rentenversicherungsträger und kann beim FMS für die Dauer von 24 Monaten verordnet werden. Das Funktionstraining in qualifizierten Übungsgruppen wird als ergänzende Leistung zur Rehabilitation nach § 43 Abs. 1 Satz 1 SGB V in Verbindung mit § 44 Abs. 1 Nr. 4 SGB IX gefördert (Rehabilitationsträger 2007) und unterliegt nicht dem Heilmittelbudget. Die Qualitätssicherung der Zusatzausbildung und Fortbildungen der Therapeuten obliegt jeder einzelnen Vereinigung, die Funktionstraining anbietet. Die Deutsche Fibromyalgie Vereinigung bietet eine von den gesetzlichen Krankenkassen und Rentenversicherungsträger anerkannte Fortbildung für Übungsleiter an.

Es liegen keine Studien zur Wirksamkeit des Funktionstrainings beim FMS vor. Die Erfahrungen der Betroffenen und Behandler sind überwiegend positiv.

## **16. Regionale Wärmetherapie**

**Der zeitlich befristete Einsatz von regionaler Wärmetherapie kann im Rahmen eines mehrere Therapieoptionen umfassenden Behandlungskonzeptes erwogen werden.**

**Evidenzgrad 5, Empfehlungsgrad offen, mehrheitliche Zustimmung**

Kommentar: Regionale Wärmetherapie ist eine im Heilmittelkatalog enthaltene und bei muskuloskelettalen Schmerzen häufig rezeptierte Behandlungsmethode. Kontrollierte Studien zur Wirksamkeit beim FMS liegen nicht vor. Die Erfahrungen der Betroffenen und Behandler sind unterschiedlich.

### **17. Krankengymnastik**

**Der zeitlich befristete Einsatz von Krankengymnastik (leichte Bewegungsübungen, Anleitung zu Eigenübungen) kann im Rahmen eines mehrere Therapieoptionen umfassenden Behandlungskonzeptes erwogen werden.**

**Evidenzgrad 5, Empfehlungsgrad offen, Konsens**

Kommentar: Krankengymnastik (leichte Bewegungsübungen, Anleitung zu Eigenübungen) ist eine im Heilmittelkatalog enthaltene und bei muskuloskelettalen Schmerzen häufig rezeptierte Behandlungsmethode. Kontrollierte Studien zur Wirksamkeit beim FMS liegen nicht vor. Die Erfahrungen der Betroffenen und Behandler sind überwiegend positiv.

# Psychotherapie

## 0. Vorbemerkung CWP

Beim CWP (chronische Schmerzen in mehreren Körperregionen) kann ein dem FMS analoges Vorgehen erwogen werden.

Evidenzgrad 5, starker Konsens

Kommentar: Bei der Literaturrecherche wurden keine kontrollierten Studien bei Patienten mit der Diagnose CWP gefunden werden. Die Empfehlungen zur Therapie des CWP beruhen auf indirekter Evidenz (Anwendung der Studienergebnisse bei Patienten mit der Diagnose FMS).

## 1. Indikationen Psychotherapie

Bei den Empfehlungen zu einer Psychotherapie sind Begleiterkrankungen des Patienten, Patientenpräferenzen, Umsetzbarkeit von Behandlungsverfahren in der individuellen Lebenssituation des Patienten und Kosten der Behandlungsverfahren zu berücksichtigen. Wird eine Psychotherapie durchgeführt, so ist diese bezüglich ihres Nutzens (Reduktion Beschwerden und Beeinträchtigungen) und ihrer unerwünschten Wirkungen kontinuierlich durch geeignete Instrumente zu überprüfen.

Evidenzgrad 5, Empfehlungsgrad offen, starker Konsens

2. Eine psychotherapeutische Behandlung beim FMS wird bei folgenden klinischen Konstellationen empfohlen:

- a. Maladaptive Krankheitsbewältigung (z. B. Katastrophisieren, unangemessenes körperliches Vermeidungsverhalten bzw. dysfunktionale Durchhaltestrategien) und/oder
- b. Relevante Modulation der Beschwerden durch Alltagsstress und/oder interpersonelle Probleme und /oder
- c. Komorbide psychische Störungen

Evidenzgrad 5, Empfehlungsgrad offen, starker Konsens

3. Es wird empfohlen, Patienten mit maladaptiver Krankheitsbewältigung und Modulation der Beschwerden durch Alltagsstress mit Verfahren der kognitiv-

**verhaltenstherapeutischen und operanten Schmerztherapie zu behandeln. Bei interpersonell belasteten Patienten, welche zusätzlich die Kriterien einer somatoformen Schmerzstörung erfüllen, können auch psychodynamisch orientierte Verfahren zur Anwendung kommen. Bei komorbiden psychischen Störungen (affektive Störungen, Angststörungen, posttraumatische Belastungsstörungen) werden die psychotherapeutischen Verfahren empfohlen, die in den Leitlinien der Psychotherapeutischen Fachgesellschaften bei der Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen Fachgesellschaften genannt werden. Imaginative und hypnotische Techniken können ergänzend bei den Indikationen a. und b. eingesetzt werden. Eine psychotherapeutische Behandlung soll den Patienten in die Lage versetzen, nach Ende der Psychotherapie eigenständig Schmerzen, psychischen Disstress und Alltagsbelastungen zu bewältigen.**

**Evidenzgrad 5, Empfehlungsgrad offen, Konsens**

Kommentar: Es liegen keine Studien vor, an Hand derer sich die Indikation für eine Psychotherapie sowie die differentielle Indikation für einzelne psychotherapeutische Verfahren begründen lässt. Turk (Turk 1998) wies in einer nicht-kontrollierten US-Amerikanischen Studie nach, dass die an Hand des Multidimensional Pain Inventory MPI differenzierte Subgruppe von Patienten mit dysfunktionaler Krankheitsbewältigung, jedoch nicht die Subgruppen mit adaptiver Schmerzbewältigung und interpersonellen Problemen von einem 6-wöchigen halbtägigen ambulanten multimodalen Behandlungsprogramm profitierten. Das Studienergebnis ist bisher nicht repliziert worden. Weiterhin weist die an Hand des MPI vorgenommene Subgruppenunterteilung keine ausreichende zeitliche Stabilität auf (Broderick 2004).

Bezüglich der psycho- und pharmakotherapeutischen Behandlung von Angststörungen und affektiven Störungen wird auf die Leitlinien der Fachgesellschaften verwiesen (Deutsche Gesellschaft für Psychotherapeutische Medizin DGPM, Deutsche Gesellschaft für Psychoanalyse, Psychotherapie, Psychosomatik und Tiefenpsychologie DGPT, Deutsches Kollegium Psychosomatische Medizin DKPM, Allgemeine Ärztliche Gesellschaft für Psychotherapie AÄGP 2002; Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde DGPPN 2000).

#### **4. Verhaltenstherapie**

**Die Überlegenheit von kognitiver und operanter Verhaltenstherapie gegenüber Aufmerksamkeits-Placebo bzw. medizinischer Routinebehandlung am Behandlungsende und 6-24 Monate nach Therapieende in der Verbesserung schmerzassoziierter Verhaltensweisen, Selbstkontrollüberzeugungen, Bewältigungsstrategien und allgemeiner körperlicher Funktionsfähigkeit ist durch systematische Reviews gesichert. Die Kosteneffektivität der operanten Verhaltenstherapie wurde in einer Studie festgestellt. FMS-Patienten sollen mit kognitiver oder operanter Verhaltenstherapie behandelt werden.**

**Evidenzgrad Ia, Empfehlungsgrad A, starker Konsens**

Kommentar: Während die kognitive Verhaltenstherapie (cognitive behavioral therapy, CBT) die Kombination mehrerer psychologischer Methoden wie Patientenschulung, Entspannungstechniken, Stressbewältigung, kognitive Umstrukturierung und individuelle Strategien zur Verhaltensänderung beinhaltet, nutzt die operante Verhaltenstherapie (operant behavior therapy, OBT) die Methoden der kontingenten Verstärkung zum Abbau von Schmerzverhalten und Aufbau von gesundem Verhalten in verschiedenen Lebensbereichen, wie körperliche Aktivität, Familie, Beruf und soziale Kontakte. Diese Unterscheidung ist v. a. in den USA üblich, in Deutschland werden beide Ansätze unter der Bezeichnung „kognitive Verhaltenstherapie“ zusammengefasst. In zwei aktuellen systematischen Reviews wurden 7 (Bennett 2006) bzw. 6 kontrollierte Studien (van Koulil 2006) analysiert, die CBT- bzw. OBT-Studien in die Analyse integriert haben. 3 kontrollierte Studien wurden in beiden Reviews berücksichtigt: Nicassio (Nicassio 1997), Vlaeyen (Vlaeyen 1996) and Williams (Williams 2002). In dem Review von Bennett (Bennett 2006) wurden zusätzlich die Studien von Bennett (Bennett 1996), Burckhardt (Burckhardt 1994), Kashikar-Zuck (Kashikar-Zuck 2005), und Redondo (Redondo 2004), in dem Review von van Koulil (van Koulil 2006) die Studien von Keel (Keel 1998), Thieme (Thieme 2003) und Wigers (Wigers 1996) berücksichtigt. In beiden Reviews wurden die Studien von de Voogd (De Voogd 1993) und von Soares (Soares 2002) nicht berücksichtigt. Seit der Veröffentlichung der beiden systematischen Reviews wurden zwei weitere randomisierte kontrollierte Studien zur CBT/OBT beim FMS publiziert (Garcia 2006; Thieme 2006). 3 von 14 RCT's wurden bei deutschsprachigen

Patienten durchgeführt (Keel 1998; Thieme 2003; Thieme 2006). Somit geht die Analyse von 14 RCT's in die Empfehlung ein. Die Zahl der Patienten in den Studien lag zwischen 30 und 164. Mit Ausnahme der Studie von Thieme (Thieme 2003) wurden alle Studien im ambulanten Kontext durchgeführt. Alle Studien wurden im Gruppenkontext (keine Einzeltherapie) durchgeführt. Die Behandlungsdauer lag bei den meisten Studien zwischen 6 und 15 Wochen, die Therapiedosis lag zwischen 6 und 30 Therapiestunden. Die im stationären Kontext durchgeführte Studie von Thieme (Thieme 2003) wies eine höhere Behandlungsintensität (75 Therapiestunden) auf.

3 Studien (Drexler 2002; Nicassio 1997; Vlaeyen 1996) konnten keine signifikanten Verbesserungen von Schmerzen, subjektiver Behinderung und Stimmungslage nachweisen. 12 Studien wiesen eine Überlegenheit der CBT/OBT in den meisten Zielvariablen am Therapieende gegenüber der Kontrollgruppe nach. 9 von 14 führten Untersuchungen nach Therapieende durch. 3 Studien (Redondo 2004; Soares 2002; Wigers 1996) konnten keine anhaltenden positiven Effekte bei der Nachuntersuchung feststellen. In der Studie von Redondo (Redondo 2004) waren anhaltende Verbesserungen in der medizinischen Trainingstherapiegruppe nachweisbar. 5 Studien (Garcia 2006; Keel 1998; Thieme 2003; Thieme 2006; Williams 2002) konnten bei den Nachuntersuchungen (6-24 Monate) anhaltende positive Effekte mit klinischer Relevanz feststellen.

Zwei kontrollierte Studien konnten die Überlegenheit eines kognitiv-behavioralen Schlaftrainings bezüglich der Schlafqualität gegenüber der Standardtherapie nachweisen (Edinger 2005; Williams 2006).

Mögliche positive Prädiktoren der klinisch signifikanten Wirksamkeit der CBT sind Patienten mit erhöhter affektiver Verstimmung, reduziertem Coping, wenig zuwendendem Partnerverhalten und geringem Schmerzverhalten (Thieme 2003) bzw. kurzer Beschwerdedauer (Keel 1998). Dagegen erweisen sich als mögliche Prädiktoren für die klinisch signifikante Wirksamkeit der OBT eine dysfunktionale Krankheitsverarbeitung mit starkem Schmerzverhalten, erhöhter physischer Beeinträchtigung, übermäßig häufigen Arztbesuchen und übermäßig zuwendendem schmerzverstärkenden Partnerverhalten sowie verstärktem Katastrophisieren (Thieme 2007). Es können aktuell keine Aussagen über die optimale Intensität und Dauer der CBT-Programme gemacht werden. Als Qualifikation der Therapeuten wird eine Verhaltenstherapieausbildung bzw. eine Qualifikation zum

Schmerzpsychotherapeuten angegeben. Eine Überlegenheit der CBT/OBT als Monotherapie gegenüber Trainingstherapie ist nicht gesichert (Bennett 2006). Studien zur Kosteneffektivität der CBT/OBT im deutschsprachigen Raum konnten eine Einsparung von \$3,933 pro Patient pro Jahr an Krankenhauskosten und eine Kostenreduktion im ambulanten Bereich von \$1,840 pro Patient pro Jahr (Thieme 2003) nachweisen. Die Integration von CBT/OBT in medizinische Trainingstherapieprogramme im Sinne einer multimodalen Therapie führt zu besseren kurz- und langfristigen Behandlungsergebnissen (van Koulil 2006).

## **5. Entspannungsverfahren**

**5.1. Monotherapie: Die Studienergebnisse bzgl. der Wirksamkeit von Biofeedback sind uneinheitlich. Die Studienergebnisse bzgl. der Wirksamkeit des Autogenen Trainings und der Progressiven Muskelentspannung sind negativ. Eine Monotherapie mit Autogenem Training bzw. Progressiver Muskelentspannung bzw. Biofeedback sollte bei nicht durchgeführt werden.**

**Evidenzgrad 2b, Empfehlungsgrad B, starker Konsens**

**5.2. Entspannungsverfahren im Rahmen multimodaler Therapie: Die Wirksamkeit multimodaler Therapieansätze, welche Entspannungsverfahren beinhalten, im Vergleich zu Wartegruppen oder medizinischer Routinebehandlung ist gesichert (siehe AG Multimodale). Der Einsatz von Entspannungsverfahren innerhalb multimodaler Therapien kann erwogen werden.**

**Evidenzgrad 5, Empfehlungsgrad offen, starker Konsens**

Kommentar: In der schweizerischen RCT mit 32 Patienten (Keel 1998) war CBT dem autogenen Training (15 Sitzungen zu 45-60 Minuten) bezüglich der Verbesserung der Schmerzsymptomatik und psychologischen Variablen überlegen. In einer italienischen RCT mit 53 Patienten war Hypnotherapie nach Milton Erickson (Life-Hypnose durch Psychiater, individuelle Häufigkeit ohne Angabe von Anzahl der Sitzungen) dem Autogenen Training (2mal Gruppenübung unter Anleitung eines Psychologen, danach häusliches tägliches Üben) bzgl. der Anwendbarkeit für die Patienten sowie bzgl. Schlafqualität und Morgensteifigkeit am Therapieende (6 Wochen) überlegen (Rucco 1995).

In einer österreichischen RCT mit 24 Patienten waren bei 19 von 20 Kriteriumsvariablen am Therapieende keine positiven Effekte der progressiven Muskelentspannung (4 Sitzungen in 3 Wochen, danach über 2 Wochen tägliches eigenständiges Üben mit Audiokassette) nachweisbar (Günther,1994). In einer US-Amerikanischen RCT mit 24 Patienten war Selbstmassage/Strechting (2 x 30 Minuten in 5 Wochen) der progressiven Muskelentspannung (2 x 50 Minuten über 3 Wochen unter Anleitung) am Behandlungsende bzgl. der Verbesserung der Schlafqualität und der fremdeingeschätzten Schmerzintensität und Anzahl der Tenderpoints überlegen (Field 2002). In einer US-Amerikanischen RCT konnte durch die Kombination verschiedener Entspannungsverfahren mit Atemtechniken (1 Stunde/Woche über 10 Wochen) am Therapieende und bei Untersuchungen 4 und 8 Monate nach Therapieende keine signifikante Symptomreduktion erzielt werden (Hammond 2006).

In einer italienischen RCT konnte bei 18 Patienten (Ferraccioli 1987) eine Überlegenheit von Biofeedback gegenüber Schein-Biofeedback (15 Gruppensitzungen über 8 Wochen) bezüglich Schmerzintensität, Morgensteifigkeit und Tenderpointscore am Therapieende und 5 Monate nach Therapieende nachgewiesen werden. In einer US-Amerikanischen RCT mit 119 Patienten war Biofeedback in Kombination mit Entspannungstraining (6 Wochen individuelles Training 1,5-3 h/Woche, 3 Monate Gruppentraining 1h/Monat) gegenüber einer Aufmerksamkeitskontrollgruppe bzgl. Schmerzreduktion und Verbesserung Selbstwirksamkeit am Therapieende überlegen. Bei der 2-Jahreskatamnese war keine Schmerzreduktion mehr nachweisbar, jedoch noch positive Effekte bzgl. Schlaf und Depressivität. Die Kombination von Biofeedback und Trainingstherapie führte zu besseren Ergebnissen als die Monotherapie mit Biofeedback am Therapieende sowie bei den 1- und 2- Jahreskatamnesen. Eine Verbesserung der körperlichen Aktivitätsmaße konnte bei der Katamnese nur durch Trainingstherapie erzielt werden (Buckelew 1998). Eine holländische RCT mit 143 Patienten (van Santen 2002) konnte keine Verbesserung der Schmerzsymptomatik und des seelischen Befindens am Behandlungsende durch Biofeedback (Individuelles Training 30 Minuten/2mal pro Woche über 24 Wochen) nachweisen. In einer österreichischen kontrollierten Studie mit EMG-Biofeedback (12 Sitzungen in 6 Wochen) konnte bei Patienten mit unauffälligem Profil im Multidimensional Pain Inventory am Therapieende und nach 3 Monaten eine anhaltende Schmerzreduktion und Verbesserung der

gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Vergleich zur Wartegruppe nachgewiesen werden. Bei Patienten mit auffälligem Profil im Multidimensional Pain Inventory konnten die am Therapieende feststellbaren positiven Effekte auf die Schmerzsymptomatik und die gesundheitsbezogene Lebensqualität bei der Katamnese nur noch bzgl. der sensorischen Schmerzkomponente nachgewiesen werden (Drexler 2002). In einer US-Amerikanischen RCT mit 64 Patienten konnte keine Wirksamkeit bzw. Überlegenheit von EEG-Biofeedback gegenüber Shame-Biofeedback (jeweils 22 Sitzungen über 12 Wochen) am Therapieende bzgl. der Schmerzsymptomatik, Tenderness und psychischem Distress nachgewiesen werden (Kravitz 2006).

## **6. Hypnotherapie/geleitete Imagination**

**Hypnotherapie/geleitete Imagination ist medizinischer Routinebehandlung bzw. physikalischer Therapie bzgl. Schmerzsymptomatik, Schlafqualität und Müdigkeit überlegen. Patienten sollten in Ergänzung wirksamkeitsgesicherter Therapieverfahren des Empfehlungsgrades A mit Hypnotherapie/geleitete Imagination behandelt werden.**

**Evidenzgrad 2b, Empfehlungsgrad B, Konsens**

Kommentar: 2 Studien mit Hypnotherapie und 3 Studien mit geleiteter Imagination führten zu weitgehend konsistenten Resultaten. In einer niederländischen kontrollierten Studie mit 40 Patienten war Hypnotherapie (8 x 60 Minuten Lifehypnose und tägliche Ablationshypnose mittels Audiokassette über 3 Monate) einer Massage nach Mensendieck bzgl. Reduktion von Schmerz, Müdigkeit und psychischem Disstress am Therapieende und 12 Wochen nach Therapieende überlegen (Haanen 1991). In einer italienischen RCT mit 53 Patienten (Rucco 1995) war Hypnotherapie nach Milton Erickson (Life-Hypnose durch Psychiater, individuelle Häufigkeit ohne Angabe von Anzahl der Sitzungen) dem Autogenen Training (2mal Gruppenübung unter Anleitung eines Psychologen, danach häusliches tägliches Üben) bzgl. der Anwendbarkeit für die Patienten sowie bzgl. Schlafqualität und Morgensteifigkeit am Therapieende (6 Wochen) überlegen.

In einer norwegischen RCT mit 58 Patienten wurde eine Reduktion von Schmerzen und Angst durch geleitetete Imagination bzw. Patientenedukation am Therapieende gegenüber einer Gesprächsgruppe 30 Minuten nach Ende der jeweiligen

Behandlungsform nachgewiesen (Fors 2000). Fors (Fors 2002) konnte in einer norwegischen RCT mit 56 Patienten mit geleiteter Imagination (1mal täglich Üben mittels einer Audiokassette) eine Reduktion der Schmerzintensität am Ende der Therapie nach 4 Wochen im Vergleich zu „Treatment as usual“ bzw. einer Therapie mit 10-50 mg Amitriptylin/d nachweisen. Menzies (Menzies 2006) stellte in einer US-Amerikanischen RCT mit 48 Patienten eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Reduktion psychischer Symptome, jedoch keine Reduktion der Schmerzintensität, durch geleitete Imaginationen (täglich Audiokassette über 6 Wochen) im Vergleich zur medizinischen Standardtherapie fest.

Die Aussagekraft der Studien ist durch die kleine Fallzahlen der Studien eingeschränkt, Die Aussagekraft der Studien bzgl. der langfristigen Wirksamkeit ist eingeschränkt, da nur in der Studie von Haanen (Haanen 1991) eine Nachuntersuchung durchgeführt wurde. Aussagen über die optimale Therapiedosis und Anwendungsform (Lifehypnose vs. Ablationshypnose durch Audiokassette), Vergleiche zur CBT sowie Prädiktoren eines positiven Ansprechens können nicht getroffen werden. Studien zur Kosteneffektivität liegen nicht vor.

## **7. Therapeutisches Schreiben**

**Therapeutisches Schreiben führt zu einer Reduktion von körperlichen und seelischen Beschwerden im Vergleich zu Kontrollgruppen am Therapieende und nach 4 Monaten. Die Reduktion der Inanspruchnahme medizinischer Leistungen wurde in einer Studie festgestellt. Therapeutisches Schreiben sollte in Ergänzung wirksamkeitsgesicherter Therapieverfahren des Empfehlungsgrades A eingesetzt werden.**

**Evidenzgrad 2b, Empfehlungsgrad B, starker Konsens**

Kommentar: In einer US-Amerikanischen RCT mit 92 Patienten führte therapeutisches Schreiben über eigene als traumatisch erlebte Erfahrungen (20 Minuten, 3 Tage) im Vergleich zu neutralem Schreiben und „therapy as usual“ am Therapieende zu einer Effektstärke von 0.49 bzgl. der Schmerzreduktion, von 0.62 der Müdigkeitsreduktion und von 0.62 der Reduktion des psychischen Distresses. Die positiven Ergebnisse waren nach 4 Monaten weiter nachweisbar, jedoch nicht mehr nach 10 Monaten (Broderick 2005). Gillis (Gillis 2006) konnte in einer US-

Amerikanischen RCT mit 83 Patienten durch Schreiben über stressvolle Alltagserfahrungen im Vergleich zu neuralem Zeitmanagement nach 3 Monaten eine Reduktion von Schlafstörungen und Inanspruchnahme medizinischer Leistungen nachweisen.

## **8. Tiefenpsychologisch fundierte Psychotherapie**

**Kontrollierte Studien zur Wirksamkeit tiefenpsychologischer (psychodynamischer) Psychotherapieverfahren konnten nicht gefunden werden. Auf Grund positiver Studienergebnissen bei Patienten mit der Diagnose „somatoforme Störung“ kann der Einsatz tiefenpsychologisch fundierter Psychotherapie bei Patienten erwogen werden, welche gleichzeitig zur Diagnose des FMS die Kriterien einer somatoformen Störung erfüllen.**

**Evidenzgrad 5, Empfehlungsgrad offen, mehrheitliche Zustimmung**

Kommentar: Kontrollierte Studien zur Wirksamkeit psychodynamischer Verfahren bei Patienten mit der Diagnose FMS sind nicht publiziert. In systematischen Reviews wurde auf die Wirksamkeit psychodynamischer Verfahren bei Patienten mit der Diagnose „anhaltende somatoforme Schmerzstörung“ hingewiesen (Leichsenring 2005; Söllner 2001). Ein Teil der Patienten mit der Diagnose Fibromyalgiesyndrom erfüllt auch die Kriterien einer anhaltenden somatoformen Schmerzstörung nach ICD-10 (Häuser 2006b).

# Komplementäre und alternative Verfahren

## 1. Definition

Es gibt keine allgemein akzeptierte Definition von komplementären und alternativen Therapieverfahren. Der Begriff *Komplementärmedizinische Verfahren* beinhaltet, dass die angewandten Behandlungsmethoden additiv, d.h. als Ergänzung zur konventionellen Standardtherapien verstanden werden. Verfahren, welche die konventionellen Standardtherapien ausschließen, werden als *alternative Therapieverfahren* bezeichnet. *Unkonventionelle Therapien* sind alle Verfahren, die als nicht anerkannt und/oder wissenschaftlich überprüft gelten.

**Evidenzgrad 5, starker Konsens**

Kommentar: Die Bezeichnung „alternative Therapieverfahren“ spiegelt in der Regel nicht die übliche Anwendungssituation wieder, da komplementärmedizinische / naturheilkundliche Therapien keinesfalls ein Selbstverständnis beinhalten, eine Alternative zur konventionellen Therapie darzustellen. Die angloamerikanische Literatur unterscheidet weniger in alternativ und komplementär und verwendet den gemeinsamen Terminus Complementary and Alternative Medicine (=CAM), der sich inzwischen international weitgehend durchgesetzt hat.

In einer anderen Auslegung der Definition werden unkonventionelle Therapieverfahren als Methoden definiert, die nicht in der medizinischen Ausbildung an den Universitäten gelehrt werden oder die nicht zur Standardversorgung in den Krankenhäusern gehören. Da inzwischen ein wachsender Anteil der Verfahren wissenschaftlich überprüft, in der studentischen Ausbildung verankert und in der Patientenversorgung etabliert ist, erscheint diese Definition nicht angemessen.

Naturheilverfahren entsprechen der Behandlung mit von der Natur vorgegebenen Mitteln und Methoden. Naturheilkunde ist demnach die Lehre von den Naturheilverfahren und deren sachgerechtem Einsatz einschließlich der spezifischen physiologischen und nosologischen Grundlagen.

Komplementäre und naturheilkundliche Verfahren können in Therapieuntergruppen gegliedert werden. Im mitteleuropäischen Raum werden entsprechend der Definition der Fachgesellschaften (ESCNM; DGN) und der ärztlichen Weiterbildungsordnung in Deutschland die klassischen und die erweiterten Naturheilverfahren unterschieden:

- Klassische Naturheilverfahren:
  - Hydrotherapie, Balneotherapie, Thermotherapie, Elektrotherapie
  - Bewegungstherapie, Manuelle Therapie, Massage, Physiotherapie, (auch Verfahren wie Feldenkrais, Yoga, Alexander Technik, Hatha Yoga, Tai Qi u.a.)
  - Phytotherapie
  - Ernährungstherapie und Fastentherapie
  - Ordnungstherapie, Mind-Body-Verfahren
- Erweiterte Verfahren
  - Neuraltherapie,
  - Osteopathie
  - Akupunktur und traditionelle Chinesische Medizin
  - „Ausleitende“ oder „ableitende“ Verfahren (Schröpfen; Blutegel u.a.)

Homöopathie und Anthroposophische Medizin gelten als eigenständige Therapierichtungen. Apparative Verfahren (zumeist mit fehlendem Wirksamkeitsnachweis) wie Sauerstofftherapie, Bioresonanz, u.a. werden nicht zu den Naturheilverfahren gerechnet.

Die Gliederung des amerikanischen National Institute of Complementary and Alternative Medicine (<http://nccam.nih.gov/health/>) orientiert sich am grundsätzlichen methodischen Vorgehen der Behandlung und umfasst dabei folgende Schwerpunkte:

- Biologically Based Practices (z.B. Supplemente, Nahrungsergänzung, Phytotherapie, Ernährung)
- Energy Medicine (z.B. Qi Gong; Magnettherapie, Touch for Health, Beten; Reiki)
- Manipulative and Body-Based Practices (z.B. Manuelle Medizin, Massage, Bewegungstherapien, Osteopathie)
- Mind-Body Medicine (z.B. Entspannungstechniken, Biofeedback, Konzentrationstechniken)
- Whole Medical Systems (z.B. TCM, Ayurveda, Kampo, Anthroposophische Medizin, Homöopathie)

Einige dieser Verfahren, wie z.B. die gesamte Gruppe der Mind-Body Verfahren, werden obligatorisch in naturheilkundlichen / komplementärmedizinischen Settings angewendet, im Rahmen der Leitlinie jedoch in anderen Arbeitsgruppen beurteilt. Diese Besonderheit der naturheilkundlichen/ komplementärmedizinischen Settings

lässt sich über das Selbstverständnis der Integrativen Medizin erklären, welche die individualisierte Kombination der konventionellen Standardtherapie mit Methoden der Komplementärmedizin anstrebt. Das explizite Ziel der Integrativen Medizin ist es, den Patienten mit seinen Beschwerden in seiner Gesamtheit zu verstehen und zu behandeln. Neben der Verwendung von konventioneller Medizin schließt diese Vorgehensweise, die Anwendung von Verfahren, die vermutlich auf der Ebene der peripheren und zentralen Nozizeption, hier vor allem der Schmerzrezeptoren und des Rückenmarks (z.B. Akupunktur, manuelle Therapien) wirken, ebenso ein, wie die Unterrichtung der Patienten in Therapieformen, die auf kortikaler Ebene das Schmerzerleben beeinflussen, und die als Selbsthilfemaßnahme von den Patienten durchgeführt werden können (z.B. Mind/Body Verfahren, Entspannung).

## **2. Methodik**

**Die Beurteilung von naturheilkundlichen und komplementärmedizinischen Verfahren nach Kriterien einer evidenzbasierten Medizin ist grundsätzlich möglich.**

**Evidenzgrad 5, starker Konsens**

Kommentar: Die Forderung nach einem evidenzbasierten Wirksamkeitsnachweis wird von der Arbeitsgruppe durchaus positiv gesehen, da sie die Chance beinhaltet, diese häufig in Selbstapplikation angewendeten Verfahren, in der konventionellen Medizin zu etablieren.

Einige komplementäre Therapieverfahren beziehen sich explizit auf das salutogenetische Potential des Patienten und schließen die Arzt-Patienten Beziehung und Setting-Faktoren bewusst als Wirkprinzip ein. Ferner zeichnen sich viele komplementärmedizinische Verfahren durch ein komplexes Wirkgefüge aus, welches durch einfache Wirksamkeitsnachweise eines Einzelfaktors nicht zufriedenstellend zu belegen ist. Ein *randomised controlled trial* (RCT)-Studiendesign ist aus diesem Grunde nicht immer durchführbar (Moher 2003). Daher erscheint es sinnvoll, auch andere Forschungsdesigns, z. B. Fallserien und vergleichende Kohortenstudien in die Überprüfung des Nutzens dieser Therapieverfahren einzubeziehen (Benson 2000; Concato 2000). Studien über die Kosteneffektivität von komplementären und alternativen Therapien liegen bislang nicht vor.

### **3. Anwendung und Prävalenz**

**Der Gebrauch von komplementären und naturheilkundlichen Therapieverfahren bei Fibromyalgie (FMS) ist bei erkrankten Erwachsenen hoch. Es wird empfohlen, die zu behandelnden Patient/inn/en über frühere oder jetzige Behandlungen bzw. Selbstanwendungen von komplementären Heilmethoden zu befragen und mit ihnen über die Gründe, Häufigkeit und Wirksamkeit der Anwendung komplementärer Verfahren zu sprechen.**

**Evidenzgrad 5, Empfehlungsgrad offen, starker Konsens**

Kommentar: Das Ausmaß der Schmerzen und der subjektiv empfundenen Einschränkung der Patienten durch die Fibromyalgie korreliert positiv mit der Anwendung komplementärer Therapieverfahren (Nicassio 1997; Volkmann 1997). Bislang liegen aus Deutschland keine Daten zur Anwendung komplementärer und unkonventioneller Therapieverfahren durch FMS-Patienten vor.

### **4. Indikationen**

**4.1. Komplementäre Therapien können als Ergänzung zu Therapieverfahren mit Empfehlungsgrad A eingesetzt werden. Bei den Empfehlungen zu einer befristeten oder längerfristigen komplementären Therapie sind Begleiterkrankungen des Patienten, Patientenpräferenzen, Umsetzbarkeit von Behandlungsverfahren in der individuellen Lebenssituation des Patienten und Kosten der Behandlungsverfahren zu berücksichtigen. Wird eine komplementäre Therapie durchgeführt, so ist diese bezüglich ihres Nutzens (Reduktion von Beschwerden und Beeinträchtigungen) und ihrer Nebenwirkungen kontinuierlich zu überprüfen.**

**Evidenzgrad 5, Empfehlungsgrad offen, starker Konsens**

Kommentar: Bedingt durch die Vielfalt der Verfahren, der eingeschränkten Standardisierbarkeit einiger Verfahren fehlen häufig Evaluationsstudien nach den Kriterien der evidenzbasierten Medizin (EBM) bzw. zeichnen sich die vorhandenen Studien oftmals durch eine kleine Fallzahl und monozentrische Settings aus. Andererseits haben viele komplementärmedizinische Verfahren eine lange Tradition (z.B. wird die chinesische Medizin seit mehreren tausend Jahren angewendet, die

Homöopathie seit über 250 Jahren) und ein etabliertes empirisch generiertes Lehrgebäude. Darüber hinaus rechtfertigt das große öffentliche Interesse an Alternativ- und Komplementärmedizin die weitere Evaluation dieser Methoden. Übersichtsarbeiten zur Wirksamkeit komplementärer Verfahren wurden bereits publiziert (Crofford 2001; Holdcraft 2003; Sarac 2006).

Die folgenden Empfehlungen, komplementäre Verfahren nicht als Monotherapie, sondern nur im Rahmen eines multimodalen Therapiekonzeptes (zur Definition eines multimodalen Therapiekonzeptes siehe AG Multimodale Therapie) einzusetzen, gründet nicht auf Ergebnisse kontrollierter Studien, sondern auf Expertenkonsens. Folgende indirekte Evidenz besteht für die Empfehlung, komplementäre Verfahren nur innerhalb eines multimodalen Therapiekonzeptes einzusetzen:

- a. Der Begriff **Komplementärmedizinische Verfahren** beinhaltet, dass die angewandten Behandlungsmethoden additiv, d.h. als Ergänzung zur konventionellen Standardtherapien verstanden werden (siehe 1. Empfehlung)
- b. Bei den meisten referierten Studien zu komplementären Verfahren war eine konventionelle medikamentöse Therapie erlaubt. Präzise Angaben über das Ausmaß der pharmakologischen und nicht-pharmakologischen Begleittherapie werden in den referierten Studien nicht gemacht.
- c. In der Therapie des FMS werden als Behandlungsverfahren der ersten Wahl aktivierende Therapieverfahren verwendet (aerobes Ausdauertraining, psychotherapeutische Verfahren empfohlen) (siehe AG Allgemeine Behandlungsgrundsätze). Im Falle einer komplementären Monotherapie mit Medikamenten, Nahrungsmittelergänzungsprodukten und Akupunktur wird die Gefahr der Förderung passiver Behandlungserwartungen und einseitiger subjektiver somatischer Krankheitskonzepte gesehen.

**4.2. CWP – Chronic Widespread Pain: Auf Grund fehlender Therapiestudien kann bei chronischen Schmerzen in mehreren Körperregionen (CWP – chronic widespread pain) ein dem FMS analoges Vorgehen erwogen werden.**

**Evidenzgrad 5, starker Konsens**

Kommentar: Bei der Literaturrecherche wurden keine kontrollierten Studien bei Patienten mit der Diagnose CWP gefunden werden. Die Empfehlungen zur Therapie

des CWP beruhen auf indirekter Evidenz (Anwendung der Studienergebnisse bei Patienten mit der Diagnose FMS).

## **5. Akupunktur**

**5.1 Die Studienlage zur Wirksamkeit der Akupunktur ist widersprüchlich. Akupunktur als Monotherapie soll in der Therapie des FMS nicht eingesetzt werden.**

**Evidenzgrad Ia, Empfehlungsgrad A, Konsens**

**5.2 Der zeitlich befristete Einsatz von Akupunktur innerhalb multimodaler Therapiekonzepte kann erwogen werden.**

**Evidenzgrad 5, Empfehlungsgrad offen, Konsens**

**Ein Minderheitenvotum zur Wirksamkeit und Empfehlungsgrad der Akupunktur mit elektrischer Nadelstimulation findet sich im Kommentar.**

Kommentar: Mayhew (Mayhew 2007) führte eine Literatursuche in den Datenbanken AMED, Cinahl, Embase, Medline, PsychInfo, Cochrane Database und Scopus bis 2006 durch. 5 Studien erfüllten die Einschlusskriterien der geforderten methodischen Qualität (Assefi 2005; Deluze 1992; Guo 2005; Martin 2006; Sprott 1998). In einer US-Amerikanischen RCT mit 50 Patienten wurde Akupunktur (6 Sitzungen; 2-4/Woche) mit derselben Dosis Sham-Akupunktur verglichen. Der FIQ Mittelwert verbesserte sich in der Akupunktur-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe am Therapieende und nach einem Monat. Ein positiver Effekt war sieben Monate nach Therapieende nicht mehr nachweisbar (Martin 2006). In einer US-Amerikanischen RCT mit 100 Patienten wurde traditionelle chinesische Akupunktur (24 Sitzungen; 2/Woche) mit Sham-Akupunktur und Sham-Nadelungen (selbe Therapiedosis) verglichen. Am Therapieende und nach 3 und 6 Monaten zeigten sich keine Unterschiede zwischen den Gruppen in allen Ergebnisvariablen (Schmerz, Müdigkeit, Schlaf, Lebensqualität) (Assefi 2005). Sprott (Sprott 1998) verglich in einer deutschen RCT mit 30 Patienten traditionelle chinesische Akupunktur (6 Sitzungen, 2/Woche) mit Placebo (diskonnektierter Laser) und keiner Behandlung. Am Therapieende war die Zahl der Tenderpoints in der Akupunkturgruppe signifikant im Vergleich zu den Kontrollgruppen vermindert. Zwei Monate nach Therapieende

fanden sich keine signifikanten Unterschiede (Tenderpoints, Schmerzintensität) zwischen den Gruppen. Eine nicht-kontrollierte schwedische Studie kam zu einem positiven Ergebnis für die traditionelle chinesische Akupunktur: In einem Cross-over Design wurden 9 Patienten mit 10-14 Sitzungen über 2-3 Monate behandelt und nach 1,2,3 und 6 Monaten nachkontrolliert. 78% der Patienten gaben eine sofortige und 33% eine über 2-3 Monate anhaltende Schmerzreduktion (Sandberg 1999) an. In einer chinesischen nicht verblindeten und nicht-placebokontrollierten Studie mit 66 Patienten wurde Akupunktur mit elektrischer Nadelstimulation bzw. dermale neurologische elektrische Stimulation an Akupunktur-Punkten (40 Sitzungen täglich, mit 4 Tagen Pause nach 20 Sitzungen) mit medizinischer Behandlung (3x30 mg/d Oryzanol und 30-90 mg Amitriptylin) verglichen. Zwischen den beiden Stimulationsverfahren fanden sich 45 Tage nach Therapieende keine Unterschiede bzgl. der Schmerzreduktion. Beide Verfahren waren der medikamentösen Behandlung überlegen. Nach 24 Monaten waren die „Rezidivraten“ der Fibromyalgiesyndrom-Symptomatik in den Stimulationsgruppen niedriger als in den Medikamentengruppen (Guo 2005). In einer schweizerischen verblindeten kontrollierten Studie mit 70 Patienten wurde Akupunktur mit elektrischer Nadelstimulation (6 Sitzungen; 2/Woche) mit derselben Dosis Sham-Akupunktur verglichen. 5/8 Ergebnisvariablen, darunter die Hauptegebnisvariable, die Schmerzschwelle, besserten sich am Therapieende bei 40% der Verum- und 4% der Sham-Gruppe. Eine Nachuntersuchung wurde nicht durchgeführt (Deluze 1992). Die Arbeitsgruppe kann die pauschale Schlussfolgerung des systematischen Reviews von Mayhew (Mayhew 2007), dass die Datenlage die Wirksamkeit der Akupunktur beim FMS nicht belegt und dass Akupunktur in der Behandlung des FMS nicht empfohlen werden kann, nur teilweise nachvollziehen. Der systematische Review zeigte eine Wirksamkeit der Elektroakupunktur am Therapieende in zwei Studien.

Minderheitenvotum von D. Irnich (DGSS), J. Langhorst (DGRh), F. Musial (DGSS):

Es existieren zwei sich teilweise widersprechende narrative Reviews (Holdcraft 2003; Mayhew 2007), bedingt durch die unterschiedliche Bewertung von Kontrollprozeduren und unterschiedlichen Ergebnissen für die Elektrostimulationsakupunktur und die manuelle Akupunktur. In zwei Studien konnte eine Wirksamkeit der Elektroakupunktur am Therapieende im Vergleich zur Akupunktur ohne elektrischer Nadelstimulation gezeigt werden, in einer Studie

konnte eine Überlegenheit gegenüber medikamentöser Therapie gezeigt werden, in einer Studie zeigten sowohl Verum- als auch Minimalakupunktur positive Wirkungen unmittelbar und 1 Monat nach Therapieende und in einer Studie zeigte sich keine Überlegenheit einer Formelakupunktur gegenüber einer gepoolten Kontrollgruppe, bei der ebenfalls genadelt wurde. Es existieren weitere Fallserien, die eine positive Wirkung beschreiben. Zusammenfassend ergibt sich ein Evidenzgrad 2b zugunsten elektrischer Stimulation der Akupunkturpunkte, sowie ein Evidenzgrad 3 für manuelle Akupunktur. Die Elektrostimulationsakupunktur sollte in der Therapie des FMS eingesetzt werden (Empfehlungsgrad B).

## **6. Homöopathie**

**Es liegen Hinweise für einen möglichen Nutzen von Homöopathie im Vergleich zu Placebo am Therapieende vor. Katamnestische Ergebnisse liegen nicht vor. Eine zeitlich befristete Behandlung kann innerhalb eines multimodalen Therapiekonzeptes mit homöopathischen Präparaten erwogen werden.**

**Evidenzgrad 2b, Empfehlungsgrad offen, Konsens**

Kommentar: In einer britischen Studie wurden 30 FMS-Patienten für *R. toxicum* repertorisiert und in ein doppel-blindes, plazebokontrolliertes, Cross-over Setting über 2 Monate eingeschlossen. Für die Verum Gruppe zeigte sich eine Reduktion der Anzahl der Tenderpoints, jedoch keine Besserung in der globalen Bewertung des Gesundheitszustandes (Fisher 1989). In einer US-Amerikanischen Studie wurden 53 bzw. 62 Patienten für drei Monate in einem doppelblinden, randomisierten, plazebo-kontrollierten Setting mit individueller homöopathischer Therapie eingeschlossen (Bell 2004a; Bell 2004b). In der Verumgruppe zeigten sich eine Reduktion der Anzahl der positiven Tenderpoints, eine Verbesserung der Lebensqualität und des globalen Gesundheitsscores am Therapieende. Die Aussagekraft der Studien ist durch die kleine Fallzahl und fehlende Katamnesen eingeschränkt.

## **7. Vegetarische Kost**

**Es liegen Hinweise für einen möglichen Nutzen einer vegetarischen bzw. veganen Ernährung am Therapieende vor. Katamnestische Ergebnisse liegen**

**nicht vor. Eine ausgewogene vegetarische Ernährung kann innerhalb eines multimodalen Therapiekonzeptes erwogen werden.**

**Evidenzgrad 2b, Empfehlung offen, Konsens**

Kommentar: In einer RCT aus Bangladesh wurden 41 Patienten über 6 Wochen mit 10 mg Amitriptylin/d und 37 Patienten mit einer vegetarischen Kost behandelt. In der vegetarischen Gruppe kam es zu einer Reduktion der Schmerzintensität am Therapieende, die geringer ausgeprägt war als in der Amitriptylingruppe (Azad 2000). In einer deutschen kontrollierten Studie mit 35 Patienten nahmen diese über 2 Monate eine vegetarische mediterrane Kost zu sich (N=14) oder führten intermittierend ein 8-tägiges Heilfasten (N=21) durch. Eine signifikante klinische Veränderung konnte bei der Heilfastengruppe nicht festgestellt werden. Die Ergebnisse der klinischen Veränderungen der Patienten unter mediterraner Kost wurden nicht berichtet (Michalsen 2005). In einer finnischen kontrollierten Studie erhielten 18 Patienten eine salzarme, rohe, vegane Kost und 15 Patienten normale (Ei- und fleischhaltige Kost). Am Therapieende gaben die Patienten mit veganer Kost eine Reduktion der Schmerzen und Steifigkeit und eine Verbesserung der allgemeinen Gesundheit an (Kaartinen 2000). Die Aussagekraft der Studien ist durch die kleinen Fallzahlen und fehlenden Kontrollen nach Therapieende eingeschränkt. Die Studienlage ist uneinheitlich. Daher erfolgt eine Abstufung der Empfehlung.

## **8. Eliminationsdiät**

**Es liegen Hinweise für einen möglichen Nutzen der Elimination von individuell unverträglichen Nahrungsmitteln für die Dauer der Eliminationsdiät vor. Studien zu einer Dauertherapie mit Eliminationsdiäten liegen nicht vor. Eine zeitlich befristete Eliminationsdiät kann innerhalb eines multimodalen Therapiekonzeptes erwogen werden.**

**Evidenzgrad 2b, Empfehlungsgrad offen, Konsens**

Kommentar: In einer US-Amerikanischen kontrollierten Studie erhielten 40 Patienten über 6 Monate eine Ausschlussdiät (z. B. Weizen, Nahrungsergänzungstoffe), basierend auf immunologischen Tests. Sie wurden mit 11 Patienten verglichen, welche sich weiter in Form ihrer üblichen Kost ernährten. Beide Gruppen nahmen an Unterstützungsgruppen teil. Am Therapieende gaben die Patienten unter

Ausschlussdiät eine 50% Reduktion von Schmerzen und Steifigkeit an, während es in der Kontrollgruppe zu keinen Veränderungen kam (Deuster 1998). In einer Fallserie von 4 Patienten kam es zu einer deutlichen Symptomreduktion nach Elimination von Glutamat bzw. Aspartat (künstlicher Süßstoff) aus der Ernährung (Smith 2001).

Die Aussagekraft der Studien ist durch die kleinen Fallzahlen und fehlenden Kontrollen nach Therapieende bzw. Vergleich mit Standardtherapien eingeschränkt. Daher erfolgt eine Abstufung der Empfehlung.

### **9. Nahrungsmittelergänzungsprodukte**

**Es liegen Hinweise für einen möglichen Nutzen einiger Nahrungsmittelergänzungsprodukte (Chlorella pyreoidosa, Anthocyanidin) am Therapieende vor. Katamnestische Ergebnisse liegen nicht vor. Der Einsatz von Nahrungsmittelergänzungsprodukten wird nicht empfohlen.**

**Evidenzgrad 2b, Empfehlungsgrad offen, Konsens**

Kommentar: In einer US-Amerikanischen RCT mit 43 Patienten führte Chlorella pyreoidosa, ein Extrakt der Blaualge, eingenommen in einer Kombination von Tabletten und Saft, im Vergleich zu Placebo am Therapieende zu einer signifikanten Verbesserung von allgemeinem Wohlbefinden und Schlafqualität. Eine Reduktion von Schmerzen und Müdigkeit konnte nicht nachgewiesen werden (Merchant 2001). Das Präparat ist in Deutschland ohne Rezept erhältlich. Ebenfalls in einer US-Amerikanischen RCT in Cross-over-Design mit 12 Patienten wurden drei Dosierungen von Anthocyanidin, einem Antioxidans, das in Beeren und Traubenkernen enthalten ist, verabreicht. Ein signifikanter Effekt auf das allgemeine Wohlbefinden, nicht jedoch auf die Schmerzintensität, konnte mit einer Dosis von 80 mg erzielt werden (Edwards 2000). Das Präparat ist in Deutschland ohne Rezept erhältlich.

In einer nicht-kontrollierten britischen Studie über 12 Wochen mit Coenzym Q und Gingko-Extrakten gaben die Patienten eine Verbesserung ihrer Lebensqualität an. Schmerzintensitäten wurden nicht berichtet (Lister 2002). In einer US-Amerikanischen RCT mit 24 Patienten mit 200 mg Äpfelsäure und 50 mg Magnesium kam es in der verblindeten 4-wöchigen Behandlungsphase zunächst zu keiner Schmerzreduktion, jedoch später in der offenen Dosisescalationsphase (bis

1200/300 mg) (Russell 1995). In einer nicht-kontrollierten US-Amerikanischen Studie erhielten 12 FMS-Patienten täglich 100 mg Ascorbigen und 400 mg Broccoli-Pulver über 4 Wochen. Am Therapieende wurde kein signifikanter Anstieg der Schmerzschwelle, jedoch eine Verbesserung der Lebensqualität festgestellt (Bramwell 2000).

Die Aussagekraft der Studien ist durch die kleinen Fallzahlen und fehlenden Kontrollen nach Therapieende bzw. Vergleich mit Standardtherapien eingeschränkt. Es fehlen Studien, welche die positiven Ergebnisse replizieren. Daher erfolgt eine Abstufung der Empfehlung.

## **10. Biologische Substanzen**

**Ein möglicher Nutzen von biologischen Substanzen (Adenosyl-Methionin SAM, Melatonin, Staphylokokken-Toxoid, 5- Hydroxytryptophan) im Vergleich zu Placebo am Therapieende wurde beschrieben. Die mittel- und langfristige Wirksamkeit der genannten Substanzen ist nicht gesichert. Es wird empfohlen, die Substanzen nicht zur Therapie einzusetzen.**

**Evidenzgrad 2b, Empfehlungsgrad offen, Konsens**

Kommentar: S-Adenosyl-Methionin (SAM) ist ein Derivat der Aminosäure Methionin und wird als „körpereigenes Antidepressivum“ mit entzündungs- und schmerzhemmenden sowie muskelaufbauenden Effekten beworben. In einem systematischen Review (Literatursuche bis 2001 in Medline) (Fetrow 2001) wurden 3 nicht-kontrollierte und 4 RCTs mit SAM beim FMS referiert (Jacobsen 1991; Tavoni 1987; Volkmann 1997; Tavoni 1998). In 5/7 Studien wurde eine Reduktion der Tenderpoints bzw. der Schmerzintensität beschrieben. In einer methodisch gut kontrollierten Studie wurden keine Unterschiede zwischen der Behandlungs- und Placebogruppe bezüglich Schmerzintensität und Tenderpoints festgestellt: Eine kontrollierte dänische Studie mit 600mg i.v/d über 10 Tage bei 36 Patienten zeigte keine Überlegenheit der Substanz gegenüber Placebo (Volkmann 1997). Eine kontrollierte dänische Studie mit 800mg/d p.o. über 6 Wochen mit 44 Patienten wies gegenüber Placebo eine signifikante Verbesserung bei Schmerzen, Müdigkeit und Morgensteifigkeit auf (Jacobsen 1991). Eine kontrollierte italienische Studie über 6 Wochen mit 36 Patienten wies eine Überlegenheit von intramuskulärem SAM gegenüber TENS in der Reduktion von Schmerzen, Müdigkeit und Depressivität nach

(Di Benedetto 1993). In dem systematischen Review wird auf die psychiatrischen und kardiovaskulären Nebenwirkungen des Präparates hingewiesen.

In einer nicht-kontrollierten argentinischen Studie mit 19 Patienten verbesserte 3 mg Melatonin/d gegeben über 4 Wochen am Therapieende die Schlafqualität und reduzierte den Tenderpointscore (Citera 2000). Eine Katamnese wurde nicht durchgeführt. Melatonin ist in Deutschland weder auf Rezept noch im offiziellen Handel erhältlich.

In einem 6-monatigen RCT mit 100 FMS-Patienten, welche gleichzeitig der Kriterien eines Chronic Fatigue Syndrome erfüllten, erhielten die Patienten in der Verumgruppe täglich in aufsteigender Dosis 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.6, 0.8, 0.9 und 1.0 ml Staphylokokken-Toxoid s.c., gefolgt von Booster-Injektionen alle 4 Wochen. Am Therapieende gaben 65% der Patienten der Verum und 15% der Placebogruppe eine >50% Beschwerdereduktion in einer 15-Item umfassenden modifizierten psychopathologischen Skala an (Zachrisson 2002). Eine Katamnese wurde nicht durchgeführt. Das Präparat ist in Deutschland nicht zugelassen.

5-Hydroxytryptophan, ein Metabolit von L-Tryptophan in der Serotoninsynthese, wird aus der afrikanischen Schwarzbohne gewonnen. In einer italienischen RCT mit 50 Patienten reduzierte das Medikament am Therapieende die Schmerzintensität (Caruso 1990). Eine Katamnese wurde nicht durchgeführt. 5-Hydroxy-Tryptophan ist in Deutschland ein nicht zugelassen. Studien mit dem in Deutschland rezeptfrei in Apotheken erhältlichen L-Tryptophan wurden beim FMS nicht durchgeführt.

Die Aussagekraft der Studien ist durch die kleinen Fallzahlen und fehlenden Kontrollen nach Therapieende bzw. Vergleich mit Standardtherapien eingeschränkt. Daher erfolgt eine Abstufung der Empfehlung.

## **11. Tai Qi und Qi-Gong**

**11.1 Die Wirksamkeit von Tai Qi und QiGong als Monotherapie ist nicht gesichert. Tai Qi und QiGong sollten als Monotherapie nicht eingesetzt werden. Evidenzgrad 2b, Empfehlungsgrad B, starker Konsens**

**11.2 Der zeitlich befristete Einsatz von Tai Qi und QiGong innerhalb multimodaler Therapiekonzepte kann erwogen werden.**

**Evidenzgrad 5, Empfehlungsgrad offen, starker Konsens**

Kommentar: In einer US-Amerikanischen RCT mit 128 Patienten führten Patientenedukation und die Kombination von Mindfulness Meditation mit Qi Gong am Therapieende und bei einer Nachuntersuchung nach 16 Wochen zu vergleichbaren signifikanten Reduktionen des FIQ-Gesamtscores und von Depressivität (Astin 2003). In einer schwedischen RCT mit 36 Patienten führte die Kombination von Body-Awareness und Qi Gong (eine Sitzung pro Woche über drei Monate) am Therapieende im Vergleich zu einer Wartegruppe zu keiner Reduktion der FMS-Symptome (Mannerkorpi 2004). In einer US-Amerikanischen Kohortenstudie mit 10 Patienten führten 5 Sitzungen Qi Gong zu 40 Minuten über 3 Wochen am Therapieende und nach 3 Monaten zu einer Reduktion von Depressivität, Tenderpointscores und FIQ-Scores. Die positiven Effekte waren bei der Katamnese in geringerem Maß nachweisbar (Chen 2006). In einer US-Amerikanischen Kohortenstudie mit 28 Patienten wurden acht Sitzungen (1/Woche) mit Edukation, Entspannung, Meditation und Qi Gong durchgeführt. Am Therapieende und nach vier Monaten waren eine Reduktion des Tenderpointscores und des FIQ-Scores nachweisbar (Creamer 2000).

In einer sechswöchigen US-Amerikanischen Kohortenstudie mit 39 Patienten führte Tai Qi (2x1 h über sechs Wochen) am Therapieende zu einer Reduktion des FIQ-Scores und Verbesserung der Lebensqualität. Katamnestische Studien oder kontrollierte Studien zum Tai Qi liegen nicht vor (Taggart 2003).

Da Tai Qi und QiGong aktivierende Therapieverfahren sind, die nach Experten- und Betroffenen­sicht in multimodale Therapiekonzepte sinnvoll integriert werden können, erfolgt eine Empfehlung.

## **12. Körpertherapien**

**12.1 Körpertherapien (Body-Awareness-Therapie, Feldenkraistherapie, Tanztherapie) sind physiotherapeutischen Behandlungen bezüglich Beschwerdesymptomatik und Lebensqualität unterlegen bzw. den Ergebnissen einer Wartegruppe vergleichbar. Körpertherapien als Monotherapie sollten nicht angeboten werden.**

**Evidenzgrad 2b, Empfehlungsgrad B, starker Konsens**

**12.2 Der zeitlich befristete Einsatz von Körpertherapien innerhalb multimodaler Therapieansätze kann erwogen werden.**

## **Evidenzgrad 5, Empfehlungsgrad offen, starker Konsens**

Kommentar: Unter Körper(psycho-)therapie werden Therapieansätze verstanden, welche seelische und psychosomatische Phänomene durch körperbezogene Techniken behandeln. In einer kontrollierten schwedischen Studie mit 20 Patienten konnte die Überlegenheit von der Physiotherapie nach Mensendieck gegenüber der Body-Awareness-Therapie (eine Sitzung pro Woche über 20 Wochen) am Therapieende und 18 Monate nach Therapieende nachgewiesen werden (Kendall 2000). In einer schwedischen kontrollierten Studie mit 19 Patienten konnte die Überlegenheit von Patientenedukation plus Wassergymnastik gegenüber der Feldenkraistherapie (je eine individuelle und zwei Gruppensitzungen pro Woche über 15 Wochen) am Therapieende und 6 Monate nach Therapieende nachgewiesen werden (Kendall 2001). In einer schwedischen RCT mit 20 Patienten konnte keine Wirksamkeit von QiGong in Kombination mit Body-Awareness-Therapie (1 Sitzung/Woche über 3 Monate) im Vergleich zu einer Wartegruppe auf den FIQ-Score und zwei körperliche Funktionstests nachgewiesen werden (Mannerkorpi 2004). In einer schwedischen RCT mit 36 Patienten konnte durch Tanztherapie (einmal pro Woche über sechs Monate) im Vergleich zur Kontrollgruppe am Therapieende und der 6-Monatskatamnese keine Reduktion von Schmerz und psychischen Symptomen nachgewiesen werden (Horwitz 2006). Kontrollierte Studien zu anderen Körpertherapieverfahren (z. B. konzentrierte Bewegungstherapie) konnten nicht gefunden werden.

Da die genannten Körpertherapien aktivierende Therapieverfahren sind, die nach Experten- und Betroffenenansicht in multimodale Therapiekonzepte sinnvoll integriert werden können, erfolgt eine Empfehlung.

### **13. Musiktherapie**

**13.1 Die Studienergebnisse zur aktiven und passiven Musiktherapie sind widersprüchlich. Der Einsatz von Musiktherapie als Monotherapie wird nicht empfohlen.**

**Evidenzgrad 2b, Empfehlungsgrad offen, starker Konsens**

**13.2 Der zeitlich befristete Einsatz von Musiktherapie innerhalb multimodaler Therapieansätze kann erwogen werden.**

## **Evidenzgrad 5, Empfehlungsgrad offen, starker Konsens**

Kommentar: In einer US-Amerikanischen RCT mit 26 Patienten und passiver Musiktherapie waren musikalisch fluktuierende Vibrationen (60-300 Hz) sinusoidalen Vibrationen bzgl. Schmerzsymptomatik, Schmerzschwelle und Tenderpointzahl nicht überlegen (Chesky 1997). In einer deutschen kontrollierten Studie war aktive Musiktherapie in einer Gruppe von 12 Patienten mit verschiedenen Schmerzsyndromen inkl. FMS-Patienten der Kontrollgruppe bezüglich der Reduktion von Schmerzen und Behinderungserleben, jedoch nicht von psychischem Distress, am Therapieende überlegen (Müller-Busch 1997). Die Aussagekraft der Studien ist durch die kleine Fallzahl und fehlende Katamnesen eingeschränkt.

Da aktive Musiktherapie ein aktivierendes Therapieverfahren ist, das nach Experten- und Betroffenenansicht in multimodale Therapiekonzepte sinnvoll integriert werden können und passive Musiktherapie darüber hinaus eigenständig durchgeführt werden kann erfolgt eine Empfehlung.

### **14. Fußzonenreflextherapie**

**Der zeitlich befristete Einsatz von Fußreflexzonen-therapie innerhalb multimodaler Therapiekonzepte kann erwogen werden.**

**Evidenzgrad 5, Empfehlungsgrad offen, mehrheitliche Zustimmung**

Kommentar: Die Reflexzonen-therapie geht davon aus, dass von den Reflexzonen Nervenimpulse zum Gehirn geschickt werden und dort in das jeweils zuständige Areal des der Reflexzone zugeordneten Organs gelangen. Von dort aus wird dann die Wirkung an die entsprechenden Organe und Körperteile weitergeleitet. Mit bestimmten Massagegriffen soll über die Massage der Fußsohlen Schmerzen gelindert werden. Allerdings ist bisher die genaue Zuordnung der postulierten Reflexzonen zu den Wirkarealen unklar, so dass alternativ der Begriff Fußsohlenmassage verwendet wird. Vermutlich ist auch ein allgemein entspannender Effekt von Bedeutung.

Es liegen keine Studien zur Wirksamkeit beim FMS vor. Die Mehrheit der Patientenvertreter und Behandler berichtet über positive Erfahrungen mit dem Verfahren (Expertenmeinung).

## **15. Atemtherapie**

**Der zeitlich befristete Einsatz von Atemtherapie innerhalb multimodaler Therapiekonzepte kann erwogen werden.**

**Evidenzgrad 5, Empfehlungsgrad offen, mehrheitliche Zustimmung**

Kommentar: Atemtherapeutische Verfahren zur Selbsterfahrung und Selbsthilfe werden teilweise zu den komplementären, teilweise zu den psychologischen Verfahren gezählt. Durch Arbeit mit dem Atem soll eine Verbesserung des seelischen und körperlichen Befindens erreicht werden. Es liegen keine Studien zur Wirksamkeit beim FMS vor. Die Mehrheit der Patientenvertreter und Behandler berichtet über positive Erfahrungen mit dem Verfahren (Expertenmeinung).

## **16. Ergotherapie**

**Der zeitlich befristete Einsatz von Ergotherapie innerhalb multimodaler Therapiekonzepte kann erwogen werden.**

**Evidenzgrad 5, Empfehlungsgrad, mehrheitliche Zustimmung**

Kommentar: Ergotherapie unterstützt und begleitet Menschen jeden Alters, die in ihrer Handlungsfähigkeit eingeschränkt oder von Einschränkung bedroht sind, bei für sie bedeutungsvollen Betätigungen mit dem Ziel, sie in der Durchführung dieser Betätigungen in den Bereichen Selbstversorgung, Produktivität und Freizeit in ihrer persönlichen Umwelt zu stärken. Durch Verbesserung, Wiederherstellung oder Kompensation der beeinträchtigten Fähigkeiten und Funktionen soll dem Patienten eine möglichst große Selbstständigkeit und Handlungsfreiheit im Alltag ermöglicht werden. Neben geeigneten Übungen soll auch der Einsatz von Hilfsmitteln dazu beitragen, dass die verbleibenden Fähigkeiten angepasst werden und so ein Optimum an Rehabilitation erreicht wird.

Es liegen keine Studien zur Wirksamkeit beim FMS vor. Die Mehrheit der Patientenvertreter und Behandler berichtet über positive Erfahrungen mit dem Verfahren (Expertenmeinung).

## **17. Weitere komplementäre Verfahren**

Innerhalb der Fachgesellschaften und Patientenselbsthilfeorganisationen fand sich keine Mehrheit, über eine Empfehlung zu weiteren komplementären Verfahren wie Neuraltherapie oder Yoga abstimmen zu lassen.

# Multimodale Therapie

## 1. Wirksamkeit multimodale Therapie

Der Begriff „Multimodale Therapie“ bezieht sich in diesem Kontext auf Behandlungsverfahren, die obligat eine auf einander abgestimmte medizinische Trainingstherapie oder andere Formen der aktivierenden Bewegungstherapie in Kombination mit psychotherapeutischen Verfahren beinhalten. Weitere Verfahren können fakultativ eingesetzt werden. Ambulante und (teil-) stationäre multimodale Therapie ist anderen Behandlungsformen (Monotherapien) bzw. Wartegruppen bezüglich der Reduktion von Schmerz und anderen Symptomen bei Therapieende und bei Nachuntersuchungen überlegen. Hinweise für eine Kosteneffektivität einer ambulanten multimodalen Therapie liegen vor. Patienten mit CWP und FMS sollen mit multimodaler Therapie behandelt werden.

**Evidenzgrad Ia, Empfehlungsgrad A, starker Konsens**

Kommentar: Eine multimodale Schmerztherapie nach dem deutschen Operationen- und Prozedurenschlüssel OPS Ziffer 8-918.x erfordert eine interdisziplinäre Diagnostik durch mindestens zwei Fachdisziplinen (obligatorisch eine psychiatrische, psychosomatische oder psychologische Disziplin) und ist durch die gleichzeitige Anwendung von mindestens drei der folgenden aktiven Therapieverfahren unter ärztlicher Behandlungsleitung definiert: Psychotherapie (Verhaltenstherapie), Spezielle Physiotherapie, Entspannungsverfahren, Ergotherapie, medizinische Trainingstherapie, sensomotorisches Training, Arbeitsplatztraining, Kunst- oder Musiktherapie oder sonstige übenden Therapien. Sie umfasst weiter die Überprüfung des Behandlungsverlaufs durch ein standardisiertes therapeutisches Assessment mit interdisziplinärer Teambesprechung (Deutsches Institut für Medizinische Information und Dokumentation 2007). Unter „multidisciplinary approaches“ oder „combined modality therapy [MESH]“ werden in der internationalen Literatur zum FMS die Kombination von medizinischer Trainingstherapie mit psychologischen Verfahren (Edukation und/oder kognitive Verhaltenstherapie) verstanden. Eine Medikation wird erfasst, aber nicht geändert (Burckhardt 2006). Kombinationen von anderen spezifischen Therapiemaßnahmen (z. B. Medikation plus psychologische Verfahren oder physikalische Therapie) werden deshalb nicht berücksichtigt.

In Deutschland sind von den gesetzlichen Krankenkassen anerkannte psychotherapeutischen Verfahren (sog. Richtlinienverfahren) Verhaltenstherapie, tiefenpsychologisch fundierte Psychotherapie und analytische Psychotherapie. Weiterhin werden von den gesetzlichen Krankenkassen die Kosten für sog. übende Verfahren (Autogenes Training, progressive Muskelentspannung und Hypnose) übernommen.

In einem systematischen Review mit Literaturrecherche bis 2003 analysierte Burckhardt (Burckhardt 2006) 8 kontrollierte Studien, in denen eine Kombination von medizinischer Trainingstherapie mit psychologischen Verfahren (Edukation und/oder kognitive Verhaltenstherapie und/oder Biofeedback) eingesetzt wurde (Buckelew 1998; Burckhardt 1994; Cedraschi 2004; Gowans 1999; Keel 1998; King 2002; Mannerkorpi 2000; Solomon 2002). Die Studie von Solomon (Solomon 2002) differenzierte in den berichteten Therapieergebnissen nicht zwischen Patienten mit rheumatoider Arthritis, Osteoarthritis und Fibromyalgiesyndrom und wurde daher nicht berücksichtigt. Bei der eigenen Literaturrecherche wurden bis Dezember 2006 weitere 6 kontrollierte Studien gefunden, welche die genannten Kriterien einer multimodalen Therapie berücksichtigten (Gustafsson 2002; Hammond 2006; Lemstra 2005; Mason 1998; Skouen 2006; Zijlstra 2005). Weiterhin wurde eine deutsche randomisierte kontrollierte Studie berücksichtigt, welche im Januar 2007 publiziert wurde (Brockow 2007). Somit gehen 14 kontrollierte Studien in die Empfehlung ein. Mit Ausnahme der schwedischen Studie von Gustafsson (Gustafsson 2002), der deutschen Studie von Brockow (Brockow 2007) und der Studie von Zijlstra (Zijlstra 2005), welche im Setting einer rheumatologischen (Rehabilitations)Klinik bzw. im teilstationären Setting (Spa Resort) durchgeführt wurden, erfolgten die übrigen Studien im ambulanten Setting. 12/14 Studien waren randomisiert. 3/14 Studien setzten zusätzlich zur medizinischen Trainingstherapie und psychologischen Verfahren physikalische Therapien ein: Massage (Lemstra 2005), Thalassotherapie (Zijlstra 2005) und Infrarotganzkörperhyperthermie (Brockow 2007). Die Studiendauer lag bei den (teil-)stationären Maßnahmen bei 2,5 bzw. 3 Wochen, bei den ambulanten Maßnahmen zwischen 6 und 24 Monaten. Die Anzahl der Patienten in den Studien variierte zwischen 32 und 208.

Alle Studien konnten am Therapieende eine Verbesserung in einigen Ergebnisvariablen (Schmerzen, subjektive Beeinträchtigung) im Vergleich zum Zustand vor Therapiebeginn sowie im Vergleich zur Kontrollgruppe nachweisen.

13/14 Studien führten Untersuchungen nach Therapieende (Spannweite 3 - 48 Monate) durch. In 10/13 Studien waren anhaltende positive Veränderungen in einigen Ergebnisvariablen in der multimodalen Gruppe nachweisbar. 2 Studien berichteten eine Abschwächung der positiven Effekte bei den Nachkontrollen (Brockow 2007; Hammond 2006). Positive Effekte in der multimodalen Gruppe ohne Wärmetherapie waren in der deutschen Studie bei der Nachkontrolle nicht mehr nachweisbar. Ohne die Erfassung von Kontrollgruppen liegen Katamnesen von ambulanten multimodalen Therapiestudien aus den USA von 1 Jahr (Anderson 2006) und 9 Jahren (Burckhardt 2005) vor, die eine anhaltende Symptomreduktion und Verbesserung der Lebensqualität bei bis zu 50% der Patienten beschreiben.

Zwei multimodale Studien (Lemstra 2005; Skouen 2006) erfassten ökonomisch relevante Ergebnisvariablen. Eine norwegische Studie (Skouen 2006) mit 208 Patienten konnte eine Reduktion der weiteren Krankheitstage (-207 Tage) bei weiblichen Patienten und eine Kosteneffektivität der multimodalen intensiven Therapie (6 Stunden/Tag über 5 Tage/Woche über 4 Wochen) bei Frauen nachweisen. Eine kanadische Studie mit 79 Patienten und 23 Sitzungen in 6 Wochen beschrieb eine Reduktion der Inanspruchnahme medizinischer Leistungen (Verschreibung von Medikamenten) ohne eine Kostenkalkulation durchzuführen (Lemstra 2005). Die Aussagekraft des systematischen Reviews ist durch die teilweise unterschiedlichen Ergebnisvariablen eingeschränkt.

In nicht-kontrollierten Studien zur multimodalen Therapie wurden folgende Prädiktoren eines Therapieerfolges beschrieben: In der US-amerikanischen Studie (Turk 1998) mit 48 Patienten (6 mal ½ Tag) profitierten Patienten mit niedriger initialer Depressivität und Behinderung, während Patienten mit interpersonellen Problemen nicht profitierten. In einer norwegischen Studie mit 75 Patienten (20 Sitzungen zu 1,5 Stunden über 14 Woche) wurde vermehrte Depressivität als negativer Prädiktor eines Therapieerfolges identifiziert (Finset 2004). In einer US-amerikanischen Studie mit 100 Patienten (1,5 Tage Therapieprogramm) wurde ein hohes initiales Beeinträchtigungserleben als positiven Prädiktor eines Therapieerfolges beschrieben (Worrel 2001). In den berücksichtigten kontrollierten Studien nannte Keel (Keel 1998) als positive Prädiktoren eines Therapieerfolges eine kurze Schmerzdauer, keinen Rentenbezug auf Grund des FMS sowie höheres Aktivitätsniveau vor Therapiebeginn. Eine kanadische RCT beschrieb die Fortführung körperlicher Aktivitäten als positiven Prädiktor von anhaltenden Verbesserungen bei

Nachkontrollen (Lemstra 2005). Eine dänische Kohortenstudie mit 198 Patienten und Untersuchungen 3 und 6 Monate nach Beendigung eines 4-wöchigen ambulanten Programms identifizierte das Fortführen der körperlichen Aktivität, Aktivitätsmanagement, Einstellungsänderung gegenüber Schmerzen und Suchen von sozialer Unterstützung als Prädiktoren anhaltender Beschwerdereduktion (Nielson 2004). Eine deutsche Kohortenstudie mit 43 Patienten, die 6 Monate nach Beendigung eines 3-wöchigen ambulanten Therapieprogrammes nachuntersucht wurden, identifizierte einen Zusammenhang zwischen Selbstwirksamkeitsüberzeugungen und einem anhaltenden Therapieerfolg nach einer stationären Behandlung (Müller 2004). In einer norwegischen RCT profitierten ältere Patienten nicht vom Behandlungsangebot (Skouen 2006). Die Studien von Burckhardt (Burckhardt 1994) und Keel (Keel 1998) weisen darauf hin, dass depressive Patienten im Vergleich zu nicht oder gering depressiven Patienten einen geringeren Nutzen haben.

Aus Deutschland und der Schweiz liegen mehrere nicht-kontrollierte Studien zur Wirksamkeit der stationären multimodalen Therapie in Rehabilitationskliniken vor. 3 Studien führten Katamnesen durch. In der deutschen Studie von Bönisch (Boenisch 2006) gaben 27-41% von 319 Patienten mit entzündlich-rheumatischen Erkrankungen bzw. FMS bei der 12-Monatskatamnese an, die erlernten Bewegungsübungen zuhause weiter durchzuführen. Die Patienten, welche die erlernten Übungen regelmäßig durchführten, gaben eine größere Reduktion der Schmerzen und des seelischen Distresses an, als die Patienten, welche die Übungen nicht oder unregelmäßig durchführten. In der deutschen Studie von Jäckel (Jäckel 2004) mit 317 Patienten lagen die Effektstärken der Reduktion der körperlichen und seelischen Beschwerden am Ende der stationären Therapie zwischen 0.5 und 0.6 sowie nach 12 Monaten bei 0.3.

Angst (Angst 2006) erzielte in einer schweizerischen Studie mit 65 Patienten eine Effektstärke von 1.1 bzgl. der Schmerzsymptomatik und 0.5 bei den emotionalen Beschwerden am Ende der stationären Therapie und von 0.75 bei der Schmerzsymptomatik nach 6 Monaten.

Studien aus Akutkrankenhäusern in Abteilungen für Schmerztherapie bzw. psychosomatische Medizin und Psychotherapie bzw. psychosomatischen Rehabilitationseinrichtungen aus Deutschland liegen nicht vor. Studien zur Kosteneffektivität einer stationären multimodalen Therapie liegen nicht vor.

## **2. Indikationen und Kontraindikationen**

**Eine Indikation für eine multimodale Therapie (ambulant, tagesklinisch oder stationär) besteht bei Patienten mit anhaltenden relevanten Beeinträchtigungen (Berufstätigkeit, Hausarbeit, soziale Kontakte) unter einer leitlinienorientierten ambulanten Therapie mit Therapieverfahren der Empfehlungsgrade A. Relative Kontraindikationen gegen eine multimodale Therapie sind:**

- **Unzureichende diagnostische Abklärung**
- **Aktuelle Substanzabhängigkeit (Ausnahme: Schmerzmittelfehlgebrauch)**
- **Aktuelle schwerwiegende Psychopathologie**
- **Die Ausprägung eventuell bestehender psychischer Störungen lässt ein Hindernis in der Behandlung oder in der Befolgung formaler Vorgaben (z.B. Therapiebeginn, -dauer) erwarten**
- **Die körperliche Belastbarkeit ist nicht ausreichend**
- **Die sprachlichen und intellektuellen Fähigkeiten sind nicht ausreichend**
- **Ein latenter oder manifester sekundärer Krankheitsgewinn – Entlastung von Erwerbstätigkeit, Renten- oder Antragsbegehren – erscheint auch nach motivierenden Vorgesprächen nicht überwindbar.**

**Evidenzgrad 5, Empfehlungsgrad offen, starker Konsens**

Kommentar: Den vorliegenden Arbeiten sind Angaben zu Indikationen und Kontraindikationen nicht zu entnehmen. Die Auflistung beruht auf Expertenmeinung.

## **3. Befunderhebung (Assessment)**

**Es wird empfohlen, am Beginn der multimodalen Therapie ein interdisziplinäres Assessment mit ärztlicher Anamnese und Untersuchung, fachpsychotherapeutischer Exploration und Befunderhebung, physiotherapeutischem Status mit Funktionstestung sowie standardisierter Befragung mit in der Schmerztherapie etablierten Fragebögen und abschließender Teambesprechung zur Therapieplanung durchzuführen. Es wird empfohlen, eine Entlassuntersuchung mit Bezug auf die Aufnahmebefunde zu erheben.**

**Evidenzgrad 5, Empfehlungsgrad offen, starker Konsens**

# Fibromyalgiesyndrom bei Kindern und Jugendlichen

## 1. Definition, Diagnose und Verlauf

**1.1 Definition:** In der Kinder- und Jugendmedizin werden zur Klassifikation und Definition chronischer Schmerzen in mehreren Körperregionen ohne erklärende strukturelle Organschädigung oder biochemische Abweichungen die Kriterien des juvenilen Fibromyalgiesyndroms (JFMS) von Yunus, die Kriterien der Fibromyalgie des American College of Rheumatology und des „generalisierten Schmerzverstärkungssyndroms“ (SVS, „amplified musculoskeletal pain syndrome“) verwendet. Der in der Kinder- und Jugendmedizin verwendete Begriff SVS dient der Abgrenzung zur prognostisch ungünstiger verlaufenden Fibromyalgiesyndroms des Erwachsenen.

**Evidenzgrad 5, Empfehlungsgrad offen, starker Konsens**

Kommentar: Zur Abgrenzung der prognostisch ungünstig verlaufenden Fibromyalgiesyndroms des Erwachsenen wird das juvenile Fibromyalgiesyndrom entsprechend der amerikanischen Terminologie auch als „generalisiertes Schmerzverstärkungssyndrom“ bezeichnet („amplified musculoskeletal pain syndrome“) (Sherry 2001). Das juvenile primäre Fibromyalgiesyndrom wird durch die Yunus-Kriterien wie folgt definiert (Yunus 1985):

- a. Generalisierte Muskelschmerzen in mindestens 3 Körperregionen
- b. Dauer mindestens 3 Monate
- c. Normale Laboruntersuchungen
- d. Schmerzhaftige Palpation von mindestens 5/11 Tenderpoints
- e. Mindestens 3 weitere Symptome: Schlafstörungen, Reizdarmsyndrom, Kopfschmerzen, Müdigkeit, subjektive Weichteilschwellung

Die Spezifität und Sensitivität der Yunus-Kriterien als auch der ACR-Kriterien wurden nie für Kinder und Jugendliche überprüft. Beide Klassifikationskriterien (Yunus, ACR) sind nicht austauschbar. In einer Studie von Reid et al. (1997) erfüllten nur 75% der Patienten sowohl die Yunus- als auch die ACR-Kriterien (Reid 1997). Die Schmerzsymptomatik ist erfahrungsgemäß stark wechselnd, die Yunus-Kriterien werden daher nur unregelmäßig erfüllt. Bei Positivität der „Tenderpoints“ sind häufig auch Kontrollpunkte positiv (Sherry 2001). Häfner et al. fanden Tenderpoints beim

Kind nur bedingt und in wechselnder Ausprägung (Häfner 2004). Die Schmerzverstärkungssyndrome werden nach Malleson et al. in zwei Gruppen unterteilt (Malleson 1992): Liegen Schmerzen an mindestens drei Körperregionen über 3 Monate ohne erkennbare medizinische Ursache vor, spricht man von einem **generalisierten Schmerzverstärkungssyndrom**. Umschriebene Schmerzen, die trotz medikamentöser Behandlung über eine Woche oder ohne Therapie über einen Monat vorliegen, stehen für ein **lokalisiertes Schmerzverstärkungssyndrom**. Sie liegen bei Kindern häufig vor. Manchmal lassen sich die generalisierten und die lokalisierten Formen nicht klar trennen. Im Verlauf kann eine lokalisierte Schmerzverstärkung generalisieren, eine generalisierte Schmerzverstärkung kann zeitweise als lokalisierte Form in Erscheinung treten.

## **1.2 Diagnose: Die Diagnosestellung erfolgt durch**

- **Anamnese,**
- **klinischen Befund (Ganzkörperstatus) und Untersuchung durch einen Facharzt mit fundierten klinischen Kenntnissen des Bewegungsapparates des Kindes und des Jugendlichen,**
- **laborchemische Basisdiagnostik: BKS, Blutbild mit Differentialblutbild, CRP, CK. Eine weitergehende Diagnostik (wie ANA, Rheumafaktor, Bildgebung, EEG, EKG, Genetik, Biopsie) ist bei klinischem Verdacht auf andere Erkrankungen als Ursache der Schmerzen durchzuführen.**

**Evidenzgrad 5, Empfehlungsgrad offen, starker Konsens**

Kommentar: Da bislang keine pathognomonischen, diagnosesichernden Einzelbefunde für das JFMS/SVS zur Verfügung stehen, beruht die Diagnosestellung auf dem Vorliegen einer charakteristischen Symptomen-/Befundkonstellation nach Ausschluß aller anderen Erkrankungen, die eine solche Symptomen-/Befundkonstellation ebenfalls aufweisen können. Insofern kommt der Ausschluß- bzw. Differentialdiagnostik eine besondere Bedeutung zu. Sie richtet sich nach dem präsentierten klinischen Bild. Wichtig ist zunächst der Ausschluß dringlich zu behandelnder Erkrankungen, deren verspätete Diagnosestellung wegen Therapieverzögerung zu irreversiblen Schäden führen könnte (Michels 2006). Bei lokalisierten Schmerzen und Schwellungen im Sinne eines „complex regional pain syndrome I“ (CRPS I) müssen eine Osteomyelitis/septische Arthritis, aber auch

lokalisierte Tumore wie Osteoidosteome ausgeschlossen werden. Bei im Vordergrund stehenden Gelenkschmerzen ist insbesondere an entzündlich-rheumatische Erkrankungen zu denken, die gelegentlich auch ohne eine humorale Entzündungsaktivität einhergehen können. Darüber hinaus sind je nach Symptomatik auch etwa maligne Systemerkrankungen wie Leukämie (Cabral 1999; Trapani 2000), endokrinologisch-metabolische Erkrankungen (Keenan 1993), ein Morbus Fabry (Michels 2006) oder eine Erythromelalgie (Kinsella 1986) zu erwägen.

Zur Diagnosestellung kann ein spezifischer Fragebogen/ eine Fragebogenkassette vermutlich beitragen. Jedoch stehen standardisierte, validierte deutschsprachige Fragebögen bislang nicht zur Verfügung. Aktuell werden in einzelnen Zentren unterschiedliche Fragebögen genutzt, z.B. der „Dattelner Schmerzfragebogen“ (Zernikow 2005). Im DZKJR, Garmisch-Partenkirchen, steht eine neu entwickelte diesbezügliche Fragebogenkassette kurz vor ihrer Erprobung. Der amerikanische Fragebogen „Pediatric Quality of Life Inventory“ (PedsQL) misst bei bekannter Diagnose die Lebensqualität und ist deshalb für die Diagnosestellung nicht geeignet (Varni 2007; Varni 2004; Varni 1999).

### **1.3 Epidemiologie: Die Prävalenz des SVS/JFMS liegt zwischen 1,2% und 6,2%. 65-100% der Betroffenen sind Mädchen.**

#### **Evidenzgrad 2b, starker Konsens**

Kommentar: In einer bevölkerungsbasierten finnischen Untersuchung gaben 32,1% der Kinder und Jugendlichen muskuloskelettale Schmerzen an (El Metwally 2004). Bei der 4-Jahreskatamnese gaben noch 63% der Betroffenen muskuloskelettale Schmerzen an (El Metwally 2004). Die Prävalenz von „chronisch weitverbreitetem Schmerz“ lag bei 7.5% (Mikkelsen 1997). Die Prävalenz des JFMS wurde nach ACR-Kriterien mit 6.2% bei israelischen Schulkindern (Buskila 1993) und mit 1.2% bei finnischen und mexikanischen Schulkindern (Clark 1998; Mikkelsen 1999) angegeben. In Nordamerika klagten 7% der untersuchten Schüler über länger als drei Monate dauernde Gelenkschmerzen (Anthony 2003), und in Deutschland gaben 10,7% der befragten Schulkinder Schmerzen am Bewegungsapparat an (Roth-Isigkeit 2005). Bei etwa 25% der Neuvorstellungen in US-amerikanischen pädiatrischen Rheumaambulanzen handelte es sich um muskuloskelettale Schmerzsyndrome (Rosenberg 1990). Übereinstimmend wurde die größte Prävalenz

bei präpubertären und adoleszenten Mädchen beschrieben. Der Anteil an männlichen Patienten war 0% bei Clark et al. (Clark 1998), bei Yunus et al. und bei Buskila et al. 27-35% (Buskila 1996; Yunus 1985).

**1.4 Verlauf: Bei den meisten Patienten mit SVS/JFMS ist der Verlauf wechselhaft mit beschwerdearmen oder -freien Intervallen oder mit Phasen stärkerer Beschwerden. Im Verlauf tritt bei einem Teil der Patienten eine Reduktion der Symptomatik auf, eine über viele Jahre anhaltende völlige Schmerzfreiheit wird eher selten erreicht; bei schwer betroffenen Patienten kann es zur Progredienz kommen.**

**Evidenzgrad 2b, starker Konsens**

Kommentar: Verschiedene klinikbasierte Studien beschreiben eine Persistenz der Symptome bei einem Teil der Patienten im Langzeitverlauf. Malleson et al. (1992), Vancouver, Kanada, beobachteten nach 2 Jahren bei 61% der Betroffenen eine fehlende Besserung (Malleson 1992). Siegel et al. (1998), Rochester, New York, fanden bei telefonischen Nachbefragungen bei den meisten Patienten nach 2-3 Jahren eine Symptomreduktion (Siegel 1998). Gedalia et al. (2000), New Orleans, USA, berichteten bei einem durchschnittlichen Follow-up von 18 Monaten bei 60% der Kinder eine Verbesserung, bei 36% keine Veränderung und bei 4% eine Verschlechterung der Schmerzsymptomatik; bei der Nachuntersuchung nahmen 74% der Kinder Medikamente (Gedalia 2000). Untersuchungen bei Kindern und Jugendlichen in bevölkerungsbasierten Studien zeigten einen günstigeren Verlauf: Bei israelischen Schulkindern diagnostizierten Buskila et al. (1995) bei 21/337 (6,2%) ein FMS nach ACR-Kriterien; nach 30 Monaten waren die ACR-Kriterien nur noch bei 4/21 erfüllt (Buskila 1995). In der finnischen Studie von Mikkelsen et al. (1999) erfüllten nach 1 Jahr nur noch 4 von 16 Schulkindern die ACR-Kriterien eines JFMS (Mikkelsen 1999). Die unterschiedlichen Verlaufsdaten können durch die unterschiedliche Schwere des JFMS in klinischen und bevölkerungsbasierten Stichproben und durch die unterschiedlichen Diagnosekriterien (Yunus-Kriterien in klinischen Studien, ACR-Kriterien in bevölkerungsbasierten Studien) erklärt werden (Anthony 2001). Der Verlauf ist zwar auch bei juvenilen Patienten langwierig, unter Therapie aber prognostisch günstiger als bei Erwachsenen (Degotardi 2006). In einer amerikanischen Studie wird bei 92% von 103 Kindern mit lokalisiertem SVS (CRPS I)

eine Symptombfreiheit unter intensiver Physiotherapie berichtet, die Rezidivrate lag bei 30% (Sherry 1999).

## **2. Ätiologie und Pathogenese**

**2.1 Ätiologie: Die Ätiologie des SVS/JFMS ist bisher nicht bekannt, kontrollierte, prospektive Studien zur Ätiologie fehlen.**

**Evidenzgrad 5, starker Konsens**

Kommentar: Für die Entstehung der Schmerzverstärkungssyndrome wird eine multifaktorielle Genese diskutiert, deren verschiedenartige Aspekte im Folgenden (2.2-2.8) dargestellt werden.

**2.2 Familiäre Häufung: Das SVS/JFMS und das adulte FMS treten zusammen familiär gehäuft auf.**

**Evidenzgrad 2c, starker Konsens**

Kommentar: Das gehäuft gemeinsame Vorkommen des adulten FMS mit dem kindlichen SVS/JFMS bei Verwandten ersten Grades wurde übereinstimmend in zahlreichen Aggregationsstudien gefunden (Arnold 2004; Buskila 1997; Neumann 1997; Roizenblatt 1997; Stormorken 1992). In einer israelischen Studie über 37 Familien mit mehrfachem FMS (mindestens 2 Verwandte) hatten 74% der Geschwister und 53% der Eltern ein FMS nach ACR-Kriterien (Buskila 1996). Die Ergebnisse einer US-amerikanischen Studie über 40 Familien mit mehrfachem FMS (mindestens 2 Verwandte 1. Grades) liessen sich mit der Existenz eines Gens für Fibromyalgie mit Assoziation zur HLA-Region vereinbaren (Yunus 1999).

**2.3 Genetik: Spezifische Genmutationen oder – polymorphismen bei SVS/JFMS-Patienten sind bisher nicht beschrieben.**

**Evidenzgrad 2c, starker Konsens**

Kommentar: Die Studien zur familiären Häufung belegen nicht, dass das familiär gehäufte Auftreten von juvenilem SVS und adultem FMS genetisch determiniert ist. Es liegen auch keinerlei Daten vor, die die Annahme einer genetischen Determinierung des SVS/JFMS unterstützen. Eine finnische longitudinale

Kohortenstudie an 11-jährigen Zwillingen (583 monozygote Paare, 588 gleichgeschlechtliche dizygote und 618 unterschiedlich geschlechtliche dizogote Paare) konnte bei einer Prävalenz von 9,9% für chronisch weitverbreiteten Schmerz mit einer überwiegenden Diskordanz der Zwillingspaare eine genetische Grundlage nicht belegen (Mikkelsen 2001). Studien zu Mutationen einzelner Gene oder zu genetischen Polymorphismen sind bei Kindern mit SVS/JFMS nicht durchgeführt worden.

**2.4 Familiäre Interaktionen: Eltern von Patienten mit SVS/JFMS zeigen gehäuft eine verstärkte Ängstlichkeit, eine positive Anamnese für chronische Schmerzen, depressive Symptome sowie chronische Erkrankungen. Evidenzgrad 2c, starker Konsens**

Kommentar: Ungeordnete Familienstrukturen werden häufiger in Familien mit einem an einem SVS/JFMS erkrankten Kind beobachtet (Conte 2003; Sherry 1991).

Eltern von Kindern mit einem SVS/JFMS

- haben häufig selbst eine positive Anamnese für Schmerzen (Schanberg 2001)
- neigen zu verstärkter Ängstlichkeit (Conte 2003)
- zeigen häufiger depressive Symptome (Conte 2003)
- leiden häufiger an chronischen Erkrankungen als Eltern gesunder Kinder (Conte 2003).

Positive und negative Verstärkung des Schmerzes durch die Eltern sowie deren Coping-Strategien scheinen die Schmerzwahrnehmung und -verarbeitung der Kinder zu beeinflussen (Palermo 2005; Reid 2005; Walker 2006). Die Ergebnisse der schwierig zu untersuchenden komplexen familiären Faktoren resultieren meist aus Fragebogenanalysen. Häufig ist nicht zu unterscheiden, ob familiäre Faktoren Ursache oder Folgeerscheinungen der Erkrankung des Kindes sind (Palermo 2005). Longitudinale, prospektive oder interventionelle Studien liegen bislang nicht vor.

**2.5 Beziehungen zu gleichaltrigen Kindern und Jugendlichen: Das SVS/JFMS geht mit einer beeinträchtigten Beziehung zu gleichaltrigen Kindern und Jugendlichen einher.**

**Evidenzgrad 2c, starker Konsens**

Kommentar: Bei Kindern gibt es nur einzelne Fall-Kontrollstudien zum Einfluss des sozialen Umfeldes auf die Entwicklung eines SVS/JFMS, insbesondere von Seiten der Schule. Prospektive longitudinale Studien hinsichtlich der Einschätzung des sozialen Umfeldes außerhalb der Familie als Risikofaktor für die Entwicklung eines SVS/JFMS fehlen.

Eine Fall-Kontrollstudie an 222 Patienten mit einem SVS/JFMS und 148 gesunden Kontrollen lieferte Hinweise für eine verminderte soziale Akzeptanz von Patienten mit chronischen Schmerzen im Vergleich zu gleichaltrigen gesunden Kontrollen (Merlijn 2003). Eine weitere Fall-Kontrollstudie an 55 Patienten mit einem SVS/JFMS und 55 gesunden Kontrollen zeigte, dass jugendliche Patienten mit einem SVS/JFMS zurückgezogener leben und weniger beliebt im Vergleich zu gleichaltrigen gesunden Kindern und Jugendlichen sind und häufig sozial isoliert leben (Kashikar-Zuck 2007). Dies traf nicht für Patienten mit einer juvenilen idiopathischen Arthritis zu.

## **2.6 Psychische Auffälligkeiten: Bei Kindern mit einem SVS/JFMS sind psychopathologische Auffälligkeiten wie Ängstlichkeit und Depressivität beschrieben.**

### **Evidenzgrad 2b, starker Konsens**

Kommentar: In einer prospektiven bevölkerungsbasierten finnischen Studie prädizierten ein initialer hoher Grad von Behinderung und Müdigkeit eine Persistenz der Schmerzen (Mikkelsen 1998). Vermehrte Ängstlichkeit und Depressivität bei Mädchen und Jungen sowie Hypermobilität bei Mädchen waren mit einer Persistenz der Beschwerden verbunden (El Metwally 2004). Emotionale und Verhaltensauffälligkeiten waren mit chronisch weit verbreitetem Schmerz assoziiert (Mikkelsen 1997). In einer Fallkontrollstudie (Evidenzgrad 3b) wurden keine signifikanten Unterschiede bezüglich psychischem Distress zwischen Patienten mit einem SVS/JFMS und juveniler rheumatoider Arthritis (JRA) festgestellt (Reid 1997). Dagegen fanden Conte et al. (2003) eine höhere Häufigkeit von Angst und Depressivität bei SVS/JFMS-Patienten im Vergleich zu Gesunden und JRA (Conte 2003). In klinischen Fallserien (Evidenzgrad 4) wurde ebenfalls eine erhöhte Assoziation von Angst/Depressivität bzw. Verhaltensauffälligkeiten mit SVS/JFMS beschrieben (Malleon 1992; Roizenblatt 1997; Vandvik 1994; Yunus 1985). Die

Häufigkeit der mit verschiedenen Methoden festgestellten psychischen Störungen lag zwischen 45-55%.

## **2.7 Somatisierungsneigung: Somatische Beschwerden wie Hals-, Kopf- und Bauchschmerzen sowie vermehrte Tagesmüdigkeit sind mögliche Prädiktoren für die Entwicklung eines späteren SVS/JFMS.**

### **Evidenzgrad 2b, starker Konsens**

Kommentar: In einer populationsbasierten, prospektiven englischen Follow-up-Studie wurden 1440 Schulkinder hinsichtlich Risikofaktoren für die Entwicklung von „weitverbreitetem Körperschmerz“ untersucht (Jones 2003). Als Risikofaktoren erwiesen sich somatische Beschwerden wie Kopf-, Bauch-, Halsschmerzen oder Tagesmüdigkeit in der Basisuntersuchung.

## **2.8 Unfälle, posttraumatisches Stress-Syndrom, Infektionen: Es gibt keine gesicherten Hinweise auf spezifische Auslöser für die Manifestation eines SVS/JFMS (Unfälle, posttraumatisches Stress-Syndrom, Infektionen).**

### **Evidenzgrad 2c, starker Konsens**

Kommentar: Jones et al. (2003) identifizierten auch übermäßige sportliche Aktivität als Risikofaktor für die Entwicklung von „weitverbreitetem Körperschmerz“. Schlafstörungen werden gehäuft im Zusammenhang mit SVS/JFMS beobachtet (Roizenblatt 1997; Schanberg 1998). Gedalia et al. stellten bei 81%, Siegel et al. bei 40% und Reid et al. bei 0% der SVS/JFMS-Patienten eine Gelenkhypermobilität fest (Gedalia 1993; Reid 1997; Siegel 1998).

## **3. Versorgungskoordination, allgemeine Behandlungsgrundsätze, Schulung**

**3.1 Versorgungskoordination: Kinder und Jugendliche mit anhaltenden (>3 Monate) Schmerzen in mehreren Körperregionen sollten entweder direkt in einer Spezialklinik oder bei einem niedergelassenen Facharzt mit fundierten Kenntnissen des kindlichen Schmerzes vorgestellt werden. Bei langen Schulfehlzeiten, starken Einschränkungen in Aktivitäten des täglichen Lebens,**

**zunehmender Inaktivität oder sozialer Isolation sollte eine stationäre Behandlung in einer Einrichtung , die ein spezielles Therapieprogramm für Kinder und Jugendliche mit SVS/JFMS anbietet, durchgeführt werden. Evidenzgrad 5, Empfehlungsgrad B, starker Konsens**

Kommentar: Die Patienten werden üblicherweise zuerst beim Kinder- und Jugendarzt, seltener beim Hausarzt der Familie vorgestellt. Dieser überweist entweder direkt in eine Spezialklinik oder zieht einen niedergelassenen Kinderrheumatologen hinzu. Wohnortnahe ambulante oder teilstationäre Therapiemöglichkeiten mit einem umfassenden, multimodalen Programm werden für Kinder und Jugendliche mit Schmerzverstärkung am Bewegungsapparat kaum angeboten. Die Zeitkontinuität spielt bei der Behandlung eine wichtige Rolle, deshalb könnte eine Wiedervorstellung der Patienten sinnvoll sein, je nach Verlauf in z.B. 3 bis 6 Monaten, bei günstiger Entwicklung auch in größeren Intervallen. Die Höherstufung der Empfehlung erfolgte, um das Risiko einer Entwicklungsverzögerung im Falle einer längerfristigen monomodalen Therapie zu reduzieren.

**3.2 Allgemeine Behandlungsgrundsätze: Ziele der Therapie sind die Wiederherstellung der Funktionsfähigkeit, Reduktion von Schulfehlzeiten, Auflösung der sozialen Isolation, Stärkung des Selbstbewusstseins, Mobilisierung eigener Ressourcen sowie Entwicklung von Strategien zur Schmerzbewältigung. Es wird empfohlen, dass während einer multimodalen Behandlung Patient und Eltern Anleitungen für die Therapie zu Hause erhalten. Die Fortführung von Teilen des multimodalen Programms im Alltag ist mitentscheidend für die Prognose. Entspannungs- und krankengymnastische Übungen, Trainingstherapie und andere sportliche Aktivitäten, physikalische Maßnahmen sowie die Bearbeitung von Stressoren (psychologische Betreuung) sind wichtige Aufgaben für zu Hause.**

**Evidenzgrad 5, Empfehlungsgrad offen, starker Konsens**

Kommentar: In der täglichen ärztlichen Praxis gestaltet sich die Behandlung der Kinder und Jugendlichen mit SVS/JFMS ausgesprochen schwierig. Es können sich auf beiden Seiten Frustration und Verzweiflung entwickeln. Dadurch entstehen Aussagen wie "Es ist alles nur psychisch", welche für eine effektive Behandlung

kontraproduktiv sind. Voraussetzung für eine wirkungsvolle therapeutische Arbeit ist eine vertrauensvolle, gute Beziehung zwischen Therapeut (auch Arzt) und dem Patienten. Andernfalls drohen Non-Compliance und Verweigerung. Wenn der Patient Schmerzen angibt, sollen sie auch als vorhanden angenommen und vom Arzt / Therapeuten nicht angezweifelt werden. Schmerzmessung durch mündliche Befragung oder schriftlich, z.B. in Form von Schmerztagebüchern, erweist sich bei der Behandlung der SVS/JFMS als eher ungünstig. Es kommt dadurch zu einer Fokussierung auf den Schmerz. Die Schmerzmessung sollte deshalb gut dosiert sein und nur von bestimmten Therapeuten nach Absprache durchgeführt werden.

**3.3 Patientenschulung: Es liegen keine Studien zur Wirksamkeit von Schulungen über das Krankheitsbild und die Behandlungsmöglichkeiten von Kindern, Jugendlichen und ihren Familien vor. Nach der klinischen Erfahrung sind Informationen und Unterstützungsgruppen für Kinder, Jugendliche und Eltern bezüglich der Krankheitsverarbeitung hilfreich. Es wird empfohlen, Informations- und Unterstützungsgruppen für Kinder, Jugendliche und Eltern anzubieten. Dabei ist das Einbeziehen beider Elternteile wichtig.**

**Evidenzgrad 5, Empfehlungsgrad offen, starker Konsens**

#### **4. Psychotherapieverfahren**

**4.1 Kognitive Verhaltenstherapie: Die Wirksamkeit kognitiver Verhaltenstherapie (CBT- Cognitive Behaviour Therapy) bezüglich Reduktion von Schmerz und Beeinträchtigungserleben wird in verschiedenen Studien positiv bewertet. CBT sollte Kindern und Jugendlichen mit SVS/JFMS angeboten werden.**

**Evidenzgrad 2b, Empfehlungsgrad B, starker Konsens**

Kommentar: Zwei nicht-kontrollierte US-amerikanische Studien mit kleiner Fallzahl zeigten durch kognitiv - behaviorale Techniken am Therapieende eine Reduktion von Schmerz und Beeinträchtigungserleben (Entspannung und Imagination: Walco et al. 1992; Edukation, Schlafhygiene, kognitive Umstrukturierung, Aktivitätsmanagement, Selbstbelohnung: Degotardi et al. 2006). Eine US-amerikanische randomisierte Studie im Cross-Over-Design (aktive Schmerzbewältigung vs. Selbstmonitorisieren) wies am Therapieende im Vergleich zur Ausgangsmessung bei beiden Techniken eine Reduktion von Beeinträchtigungserleben und Depressivität auf (Kashikar-Zuck

2005). Die Aussagekraft der Studien ist durch die kleinen Fallzahlen und fehlende Follow-ups eingeschränkt. Aussagen über Indikationen, Kontraindikationen, positive und negative Prädiktoren eines Therapieerfolges sowie optimale Therapiedosen und Setting (ambulant oder stationär, Einzel- oder Gruppentherapie) können nicht getroffen werden.

**4.2 Andere Psychotherapieverfahren: Zur Wirksamkeit anderer Psychotherapieverfahren (systemische Therapie, Familientherapie, Entspannung, Hypnose, Körpertherapie, psychodynamische Therapie) liegen keine Studien vor. Der Einsatz anderer Psychotherapieverfahren kann beim SVS/JFMS erwogen werden.**

**Evidenzgrad 5, Empfehlungsgrad offen, starker Konsens**

Kommentar: Die Einbeziehung eines psychologischen oder ärztlichen Psychotherapeuten wird als wesentlicher Baustein im multimodalen Programm vereinbart und empfohlen. So können die oft noch bestehenden Vorurteile gegen den Psychotherapeuten reduziert werden. Der Psychotherapeut könnte auch als „Schmerztrainer“ bezeichnet werden. Die wie auch immer geartete psychologische Unterstützung kann nicht nach einem festen Ablauf, sondern muss individuell erfolgen. Auch wenn psychodiagnostische Tests eine hohe Aussagekraft haben, sollte die psychologische Betreuung nicht gleichgesetzt werden mit diagnostischer Abklärung. Die Diagnostik sollte ein kleiner Bestandteil sein, um z.B. mit dem Patienten Schmerzverstärker zu analysieren und zu bearbeiten. Die psychologische Betreuung umfasst:

- gute „Beziehungstherapie“ – der Psychologe als Begleiter während des klinischen Prozesses (Supervisor oder Schmerztrainer des Patienten)
- Diagnostik
- Patientenschulung
- Ressourcenorientiertes Vorgehen
- Lösungsorientiertes Vorgehen
- Verhaltenstherapeutische kognitiv-behaviorale Strategien
  - Motivations- und Beziehungsanalyse
  - Identifizierung & Modifikation von sozialen Stressoren
  - kognitive Umstrukturierung

- Selbstsicherheitstraining
  - Training zur sozialen Kompetenz
  - Selbstkontrollverfahren
  - Verfahren zur Aufmerksamkeitslenkung
  - Schlaf- und Ruhemanagement
  - Umstrukturierung der Leistungsanforderungen
  - Genusstraining
- Weiterführende Maßnahmen
    - Ambulante Psychotherapie
    - Kontakt mit Heimatschule
    - Eltern- bzw. Familiengespräche

## **5. Medikamentöse Therapie**

**Bei fehlenden Studien zum Wirksamkeitsnachweis einer Pharmakotherapie bei SVS/JFMS wird der Einsatz einer medikamentösen Therapie nicht empfohlen. Die Medikamente können aber, zeitlich begrenzt verabreicht, eine unterstützende Funktion im Gesamttherapieplan haben. Eine Empfehlung für eine spezifische Pharmakotherapie kann auf Grund der unzureichenden Studienlage und des fehlenden Expertenkonsenses nicht gegeben werden. Es wird empfohlen, Kinder und Jugendliche frühzeitig an einen im Umgang mit chronischen Schmerzen bei Kindern und Jugendlichen erfahrenen Facharzt zu überweisen.**

### **Evidenzgrad 5, Empfehlungsgrad offen, starker Konsens**

Kommentar: Die Studienlage ermöglicht keine evidenzbasierten Therapieempfehlungen für das generalisierte SVS/JFMS. Weder für den Einsatz von nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) noch für den Einsatz von Koanalgetika wie trizyklische Antidepressiva oder Serotoninwiederaufnahmehemmer (SSRI) liegen kontrollierte prospektive Studien vor. Trizyklische Antidepressiva sind in Deutschland für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit generalisiertem Schmerzverstärkungssyndrom nicht zugelassen. Auch für den Einsatz von SSRI liegt in Deutschland bisher keine Zulassung für Kinder und Jugendliche vor (Off-label-Therapie). Zentral wirkende Analgetika (Opioide) haben keinen nachgewiesenen Effekt auf die chronische Schmerzsymptomatik, haben aber häufige zentrale unerwünschte Wirkungen. In einer US-amerikanischen Fallserie wurde beschrieben,

dass bei 15 Patienten ASS und NSAR nicht wirksam waren, 73% der Kinder sprachen auf Cyclobenzaprin 5-25 mg/d an (Romano 1991). Zwei Beobachtungsstudien berichten über den Einsatz von NSAR und/oder Psychopharmaka in Kombination mit Bewegungstherapie (Siegel 1998) oder einer multimodalen Komplexbehandlung (Richter 2004). Saccomani et al. (1993) beschrieben bei zwei italienischen Patienten eine klinische Besserung unter Trazodon bzw. Amitriptylin (Saccomani 1993). Von Medikamentenstudien mit erwachsenen FMS-Patienten wurden Kinder grundsätzlich ausgeschlossen. Studien beim SVS/JFMS von Kindern und Jugendlichen wurden bislang nicht durchgeführt. Dementsprechend sind die lediglich bei Erwachsenen überprüften Medikamente zur Therapie des SVS/JFMS nicht zugelassen („Off-label-use“). Die klinische Erfahrung zeigt, dass die medikamentöse Therapie Teil des individuellen multimodalen Therapiekonzepts sein kann. Die Medikamente haben aber allenfalls eine unterstützende Funktion. Mit den Patienten muss diese unterstützende Funktion im Rahmen des Therapieplans besprochen werden. Eine Fokussierung auf Medikamente ist unbedingt zu vermeiden.

## **6. Multimodale Therapie**

**6.1 Wirksamkeit: Es liegen keine randomisierten, kontrollierten Studien zur Wirksamkeit multimodaler Therapien bei SVS/JFMS vor (Patientenschulung, Psychotherapie, medizinische Trainingstherapie, Physiotherapie, Physikalische Therapie, Ergotherapie u.a.). Fallserien und klinische Erfahrung zeigen jedoch positive Effekte multimodaler Therapien bei SVS/JFMS. Eine multimodale Therapie (ambulant, teilstationär, stationär) wird empfohlen.**

**Evidenzgrad 4, Empfehlungsgrad offen, starker Konsens**

Kommentar: Eine multimodale Schmerztherapie ist nach dem deutschen Operationen- und Prozedurenschlüssel (OPS Ziffer 8-918.x) durch die gleichzeitige Anwendung von mindestens drei der folgenden aktiven Therapieverfahren unter ärztlicher Behandlungsleitung definiert: Psychotherapie, spezielle Physiotherapie, Entspannungsverfahren, Ergotherapie, medizinische Trainingstherapie, sensomotorisches Training, Arbeitsplatztraining, Kunst- oder Musiktherapie oder sonstige übende Therapien.

Die Studienlage für Kinder ist allerdings eingeschränkt, systematische Reviews fehlen. Richter et al. (2006) beobachteten bei 165 stationär behandelten Patienten

Besserungen verschiedener Parameter, u.a. eine Reduktion der Schulfehltag (Richter 2006). Bei 92% von 103 Patienten mit CRPS I erreichten Sherry et al. initial Symptombefreiheit, die nach  $\geq 2$  Jahren noch bei 88% der Kinder persistierte (Sherry 1999).

**6.2 Eine (teil-) stationäre multimodale Therapie in Akutkrankenhäusern in Abteilungen für Schmerztherapie bzw. psychosomatische Medizin und Psychotherapie bzw. in rheumatologischen Spezialkliniken kann bei Patienten mit SVS/JFMS und anhaltenden relevanten Beeinträchtigungen (Schulfehltag, eingeschränkte Alltagsaktivitäten, soziale Kontakte) durchgeführt werden.**

**Evidenzgrad 5, Empfehlungsgrad offen, starker Konsens**

**6.3 Kontraindikationen gegen eine multimodale Therapie sind:**

- Unklare Diagnose, z.B. bei fehlender diagnostischer Abklärung
- Psychiatrische Komorbidität
- akute Komorbidität, die ein aktives Programm nicht ermöglicht (z.B. hohes Fieber, Frakturen)

**Evidenzgrad 5, Empfehlungsgrad offen, starker Konsens**

Kommentar: Den vorliegenden Arbeiten sind Angaben zu Indikationen und Kontraindikationen nicht zu entnehmen. Die Empfehlungen beruhen auf klinischer Erfahrung und Expertenkonsens.

**6.4 Assessment: Es wird empfohlen, dass ein Assessment vor/zu Beginn einer (teil-)stationären multimodalen Therapie ärztliche Anamnese und Untersuchung, fachpsychotherapeutische Exploration und Befundung, den physiotherapeutischen Status mit Funktionstestung sowie eine standardisierte Befragung mit patientenzentrierten Fragebögen und eine abschließende Teambesprechung zur Therapieplanung umfasst. Es wird empfohlen, dass die Entlassuntersuchung mit Bezug auf die Aufnahmebefunde erfolgt.**

**Evidenzgrad 5, Empfehlungsgrad offen, starker Konsens**

Kommentar: Für die Durchführung multimodaler Therapieprogramme wird im Prozedurenkatalog OPS-301 vor Therapiebeginn ein multiprofessionelles

Assessment inklusive psychometrischer und physischer Testung gefordert. Dieses Vorgehen ist in der OPS-Ziffer 1-910 detailliert und unter Angabe struktureller Kriterien festgelegt mit Schwerpunkten auf Schmerz, Globalurteil Patient, Müdigkeit, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Funktion (multidimensional), Schlaf, Depression.

## **7. Physiotherapie, physikalische Therapie**

**7.1 Physiotherapie: Es liegen keine Studien zur Wirksamkeit der Physiotherapie (Krankengymnastik, Medizinische Trainingstherapie (MTT), Osteopathie) bei SVS/JFMS vor. Der Einsatz physiotherapeutischer Verfahren kann im Rahmen der multimodalen Therapie erwogen werden.**

**Evidenzgrad 5, Empfehlungsgrad offen, starker Konsens**

Kommentar: Die Physiotherapie beinhaltet die Durchführung von aktivierenden Therapieeinheiten im Rahmen der multimodalen Therapie. Dazu gehören MTT, Haltungsschulung, Bahnung bzw. Optimierung von Bewegungsabläufen, Ausgleich von Minder- oder Fehlbelastungen, Therapien zum Wiedererlangen einer äußeren und inneren Balance (Osteopathie u.a.) sowie Übungen zur Körperwahrnehmung (Feldenkrais u.a.). (Häfner 2004; Richter 2006).

**7.2 Physikalische Therapie: Es liegen keine Studien zur Wirksamkeit physikalischer Therapien (Wärme- und Kältetherapie, Massage, Elektrotherapie, Magnetfeldtherapie, Lasertherapie, transkutane elektrische Nervenstimulation, TENS) bei SVS/JFMS vor. Physikalische Therapien werden von den meisten Patienten als kurzzeitig schmerzlindernd beschrieben. Es wird empfohlen, dass physikalische Therapien als passive Maßnahmen nur begleitend und zeitlich befristet eingesetzt werden und nicht im Vordergrund der Therapie stehen. Der zeitlich befristete Einsatz physikalischer Therapien kann im Rahmen der multimodalen Therapie bei SVS/JFMS erwogen werden.**

**Evidenzgrad 5, Empfehlungsgrad offen, starker Konsens**

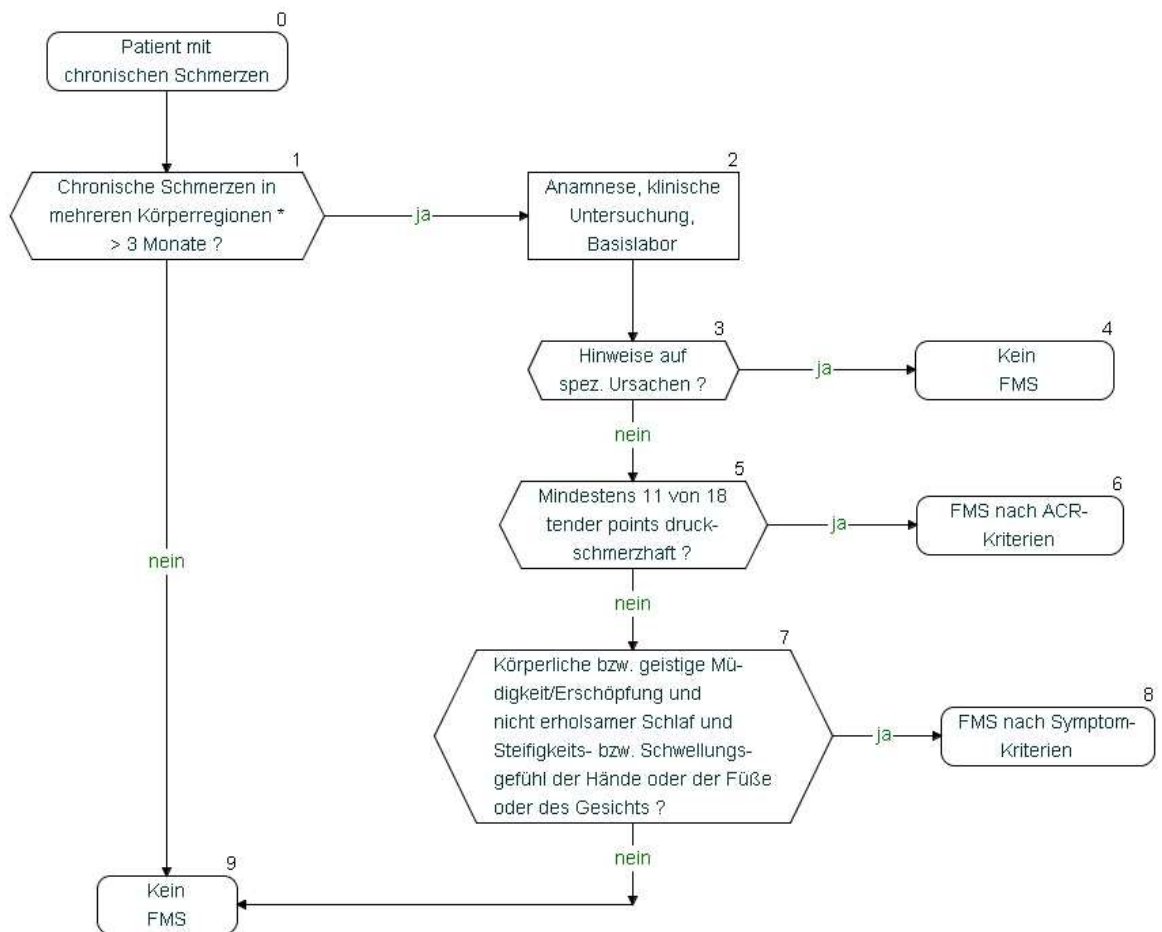
## **8. Komplementäre und alternative Therapien**

**Es liegen keine Studien zur Wirksamkeit komplementärer (Akupunktur) und alternativer Therapien bei SVS/JFMS vor. Der zeitlich befristete Einsatz**

**komplementärer und alternativer Therapien kann im Rahmen der multimodalen Therapie erwogen werden.**

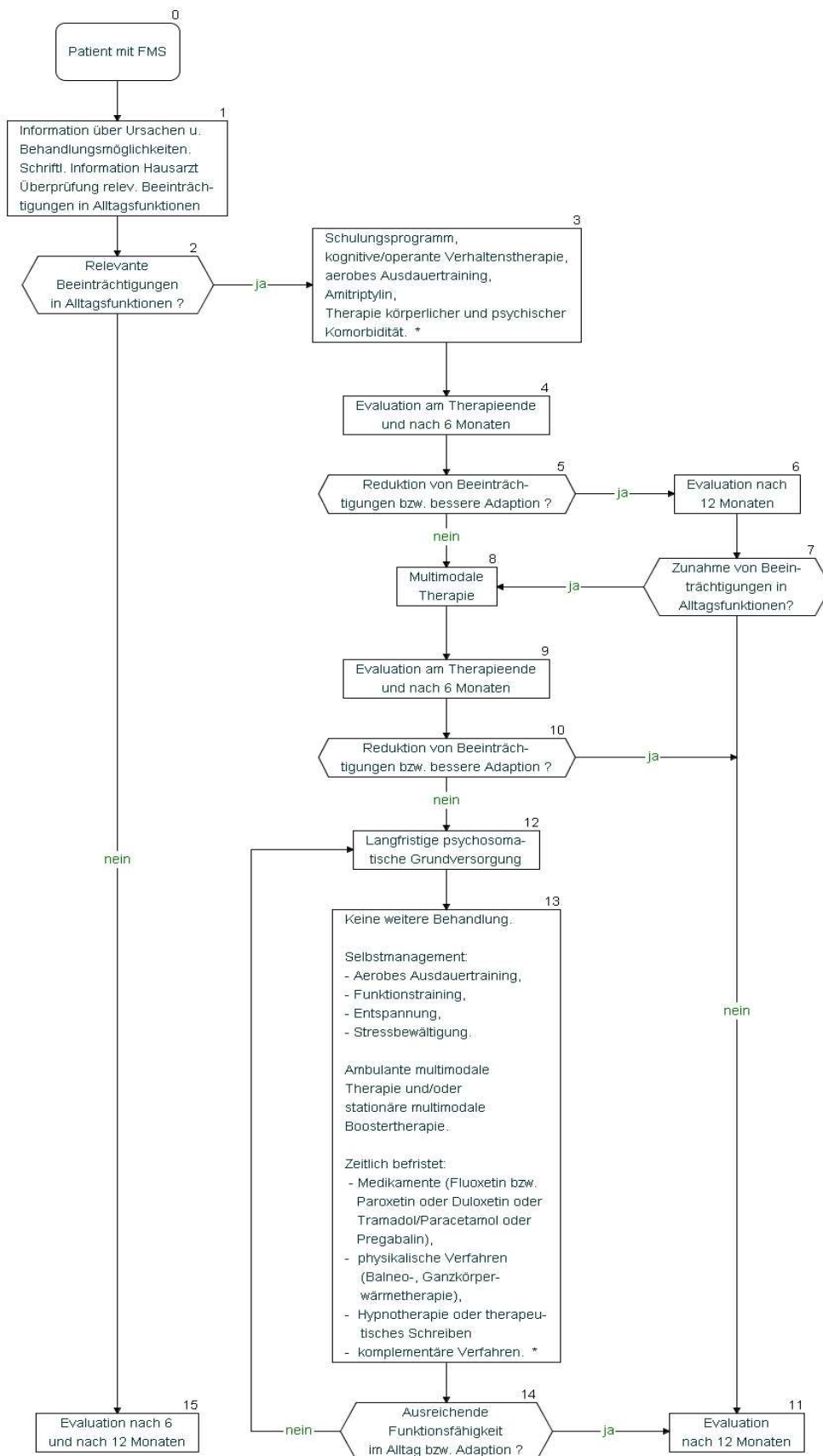
**Evidenzgrad 5, Empfehlungsgrad offen, starker Konsens**

## Algorithmus zur Diagnostik des Fibromyalgiesyndroms (FMS)



- \*- Achsen skelett (Halswirbelsäule oder vorderer Brustkorb oder Brustwirbelsäule oder Lendenwirbelsäule) und
- rechte Körperhälfte oder linke Körperhälfte und
  - oberhalb der Taille oder unterhalb der Taille

## Algorithmus zur Therapie des Fibromyalgiesyndroms (FMS)



\* Eine gemeinsame Entscheidung von Patient und Behandler für eine oder mehrere der genannten Therapieoptionen ist unabhängig von der dargestellten Reihenfolge möglich.

## **Gültigkeit und Aktualisierung**

Die Leitlinie hat eine Gültigkeit bis 3/2011. Zu diesem Zeitpunkt ist eine vollständige Revision vorgesehen. Zwischenzeitliche Erkenntnisse, die eine Aktualisierung einzelner Abschnitte oder Empfehlungen erforderlich machen können, werden von der Leitliniengruppe beobachtet. Entsprechende Hinweise sind auch von den Adressaten der Leitlinie ausdrücklich erwünscht und können an den Koordinator ([whaeuser@klinikum-saarbruecken.de](mailto:whaeuser@klinikum-saarbruecken.de)) gerichtet werden. Es wird angestrebt, kontinuierlich bedarfsgerechte Aktualisierungen vorzunehmen. Bei neuen, relevanten und anerkannten Erkenntnissen, die im Gegensatz zur Aussage der Leitlinie stehen, sind umgehende Benachrichtungen in den Fachzeitschriften vorgesehen.

Das Datum der Veröffentlichung, das Datum der nächsten geplanten Überarbeitung sowie die Anmeldung der geplanten und/oder zwischenzeitlichen Aktualisierungen werden im öffentlich zugänglichen Verzeichnis der AWMF (<http://www-awmf-leitlinien.de>) ausgewiesen. Gültig ist nur die jeweils neueste Version gemäß dem AWMF-Register.

## **Interessenkonflikte und Sponsoren**

Alle Teilnehmer der Leitliniengruppe unterschrieben die Erklärung der AWMF über mögliche Interessenkonflikte. Die von den Teilnehmern der Leitlinienentwicklung unterschriebenen Erklärungen sind in der Geschäftsstelle der DIVS einsehbar. Keiner der Teilnehmer der Leitliniengruppe erklärte einen Interessenkonflikt.

Die Kosten für die Leitlinienentwicklung (Sekretariat, Internetplattform, Reisekosten) wurden von der DIVS und den teilnehmenden Gesellschaften auf Grund der Einnahmen durch Mitgliederbeiträge übernommen. Die Leitlinie wurde von der Deutschen Rheuma-Liga mit € 20 000 und von der Deutschen Fibromyalgie Vereinigung DFV mit € 2000 unterstützt. Bis auf eine ¼ wissenschaftliche Assistentenstelle arbeiteten alle Mitglieder der Leitlinienentwicklung ohne Honorar. Direkte oder indirekte finanzielle Unterstützungen von kommerziellen Einrichtungen (z. B. Spenden an Fachgesellschaften oder AWMF) wurden nicht verwendet.

# Autoren

## **Gesamtverantwortung**

Dr. med. Winfried Häuser, Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Schmerztherapie DIVS, Zentrum für Schmerztherapie/Klinik Innere Medizin I, Klinikum Saarbrücken, Winterberg 1, 66119 Saarbrücken

## **Leitliniensekretariat**

Dr. phil. Dipl. psych. Kathrin Bernardy, Institut für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie, Universitätskliniken des Saarlandes, 66421 Homburg/Saar

## **Leitung Konsensuskonferenzen und methodische Beratung**

PD Dr. med. Ina B. Kopp, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlich Medizinischen Fachgesellschaften AWMF, Institut für Theoretische Chirurgie, Philipps-Universität, Baldinger Str., 35043 Marburg

## **Delegierte der medizinisch-wissenschaftlichen Fachgesellschaften (in alphabetischer Reihenfolge) im Steuerungskomitee**

Dr. med. Bernhard Arnold, Deutsche Gesellschaft zum Studium des Schmerzes (DGSS), Schmerztagesklinik, Klinikum Dachau Krankenhausstr. 15, 85221 Dachau

Prof. Dr. med. Wolfgang Eich, Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh), Abt. Innere Medizin II, Universität Heidelberg, Im Neuenheimer Feld 10, 69210 Heidelberg

Prof. Dr. med. Peter Henningsen, Deutsches Kollegium für Psychosomatische Medizin (DKPM), Klinik und Poliklinik für Psychosomatische Medizin, Psychotherapie und Medizinische Psychologie der TU München, Langerstr. 3, 81675 München

Prof. Dr. med. Markus Herrmann, Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM), Institut für Allgemeinmedizin, Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg Leipziger Str. 44, 39120 Magdeburg

Prof. Dr. med. Volker Köllner, Deutsche Gesellschaft für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie (DGPM), Fachklinik für Psychosomatische Medizin, Bliestal Kliniken, 66440 Blieskastel

Dr. med. Hartmut Michels, Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie (GKJR), Deutsches Zentrum für Kinder- und Jugendrheumatologie, Gehfeldstraße 24, 82467 Garmisch-Partenkirchen

Prof. Dr. med. Detlev Nutzinger, Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN),

Medizinisch-Psychosomatische Klinik Bad Bramstedt  
Birkenweg 10, 24576 Bad Bramstedt

Dr. med. Martin Offenbächer, Deutsche Gesellschaft für  
Physikalische Medizin und Rehabilitation (DGPMR), Generation  
Research Program, Humanwissenschaftliches Zentrum, Ludwig-  
Maximilians-Universität München, 83646 Bad Tölz

Prof. Dr. med. Marcus Schiltewolf, Deutsche Gesellschaft  
Orthopädie und für Orthopädische Chirurgie (DGOOC), Sektion  
Schmerztherapie der Orthopädischen Universitätsklinik  
Heidelberg, Schlierbacher Landstraße 200, 69118 Heidelberg

Prof. Dr. med. Claudia Sommer, Deutsche Gesellschaft für  
Neurologie (DGN), Neurologische Klinik der Universität Würzburg  
Josef Schneider Str. 11, 97080 Würzburg

PD Dr. rer-soc. Dipl.psych. Kati Thieme, Deutsche Gesellschaft für  
Psychologische Schmerztherapie und – Schmerzforschung  
(DGPSF), Zentralinstitut für Seelische Gesundheit Mannheim,  
68159 Mannheim

### **Erweitertes Steuerungskomitee**

Ursula Faubel, Deutsche Rheuma-Liga Bundesverband, Maximilianstr. 14  
53111 Bonn

Eva Felde, Deutsche Fibromyalgie Vereinigung (DFV) Bundesverband e.V.  
Postfach 1140, 74741 Seckach

Christel Flügge, Deutscher Verband für Physiotherapie -Zentralverband der  
Physiotherapeuten/Krankengymnasten (ZVK), Siebengebirgsallee 49  
51149 Köln

## **Arbeitsgruppen – Sprecher und Mitglieder**

### **Definition, Epidemiologie, Diagnose**

#### **Sprecher**

Prof. Dr. med. Wolfgang Eich (DGRh), Abteilung Innere Medizin II  
(Allgemeine Klinische und Psychosomatische Medizin)  
Medizinische Universitätsklinik Heidelberg

Prof. Dr. med. Peter Henningsen (DKPM), Klinik und Poliklinik für  
Psychosomatische Medizin, Psychotherapie und Medizinische  
Psychologie TU München

#### **Mitglieder**

Prof. Dr. med. Marcus Schiltenswolf (DGOOC), Orthopädische  
Universitätsklinik Heidelberg

Dr. med. Martin Offenbächer MPH (DGPMR), Humanwissenschaftliches Zentrum,  
Ludwig-Maximilians-Universität München

Prof. Dr. med. Dieter Pongratz (DGN), Augsburg

Prof. Dr. med. Claudia Sommer (DGN), Neurologische Klinik der  
Universität Würzburg

Guido Bürk (GKJR), Gemeinschaftskrankenhaus Herdecke

PD Dr. med. Frank Petzke (DGSS), Abteilung Anästhesie,  
Schmerzambulanz der Universität Köln

Prof. Dr. med. Thomas Töle (DGN), Klinik für Neurologie, TU  
München

Prof. Dr. med. Markus Herrmann MPH M.A. (DEGAM), Institut für Allgemeinmedizin  
Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

Dr. med. Andreas Klement (DEGAM), Institut für Allgemeinmedizin, Martin-Luther-  
Universität Halle-Wittenberg

PD Dr. med. E. Friedel (DFV), Klinikum und Fibromyalgie-Zentrum Bad Bocklet

### **Ätiopathogenese und Pathophysiologie**

#### **Sprecher**

PD Dr. soc. Dipl.psych. Kati Thieme (DGPSF), Zentralinstitut für  
Seelische Gesundheit Mannheim

Prof. Dr. med. Claudia Sommer (DGN), Neurologische Klinik der  
Universität Würzburg

#### **Mitglieder**

PD Dr. med. Frank Petzke (DGSS), Abteilung Anästhesie,  
Schmerzambulanz der Universität Köln

Dr. med. Andreas Winkelmann (DGPMR), Klinik und Poliklinik für Physikalische  
Medizin und Rehabilitation, Klinikum der Universität München

Prof. Dr. med. Dieter Pongratz (DGN), 86199 Augsburg

Dr. med. Nurcan Üçeyler (DGN), Neurologische Klinik der Universität Würzburg

Dr. med. Kerstin Gerhold (GKJR), Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Pneumologie/  
Immunologie, Universitätskinderklinik Charité Berlin

Prof. Dr. med. Peter Joraschky (DGPM), Klinik und Poliklinik für Psychotherapie und  
Psychosomatik, Universitätsklinikum Dresden

Prof. Dr. med. Thomas Töle (DGN) Klinik für Neurologie, TU  
München

## **Allgemeine Behandlungsgrundsätze inklusive Patientenschulung**

### **Sprecher**

Prof. Dr. med. Wolfgang Eich (DGRH), Abt. Innere Medizin II,  
Medizinische Universitätsklinik Heidelberg

Prof. Dr. med. Markus Herrmann (DEGAM), Institut für Allgemeinmedizin  
Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

### **Mitglieder**

Dr. med. Hedi Kühn-Becker (DGSS), Zweibrücken

Dr. med. Martin Offenbächer MPH (DGPMR) Humanwissenschaftliches Zentrum,  
Ludwig-Maximilians-Universität München

Eva Felde, Deutsche Fibromyalgie Vereinigung (DFV), Seckach

Margit Settan, Deutsche Fibromyalgie Vereinigung (DFV), Seckach

Dr. med. Martin von Wachter (DGPM), Klinik für Psychosomatik, Ostalb-Klinikum  
Aalen

Dr. med. Stephanie Schauenburg (GKJR), St. Josefstift, Sendenhorst

Ulrike Eidmann (Deutsche Rheuma-Liga), Wuppertal

Dr. med. Wolfgang Brückle (DGrH), Rheumaklinik Bad Nenndorf

Dr. med. Andreas Klement (DEGAM), Institut für Allgemeinmedizin, Martin-Luther-  
Universität Halle-Wittenberg

## **Medikamentöse Therapie**

### **Sprecher**

Prof. Dr. med. Detlev Nutzinger (DGPPN), Medizinisch-Psychosomatische  
Klinik Bad Bramstedt

Prof. Dr. med. Claudia Sommer (DGN), Neurologische Klinik der Universität  
Würzburg

### **Mitglieder**

PD Dr. med. Frank Petzke (DGSS), Abteilung Anästhesie,  
Schmerzambulanz der Universität Köln

Dr. med. Babak Moradi (DGOOC), Orthopädische Universitätsklinik Heidelberg

Herr PD Dr. Roland Wörz (DGN), Bad Schönborn

Dr. med. Eva Winter (DGSS), Klinik für Anästhesiologie, Intensiv-, Notfallmedizin und  
Schmerztherapie, Evangelisches Krankenhaus Bielefeld,

Karin Krauß (Deutsche Rheuma Liga), Markkleeberg

Prof. Dr.med. Michael N. Berliner (DGPMR), Klinik für Physikalische Medizin,  
Rehabilitation und Naturheilverfahren, HELIOS Klinikum Berlin-Buch

Dr. med. Ernst Nitsche (DFV), Regensburg

Dr. med. Nurcan Üçeyler (DGN), Neurologische Klinik der Universität Würzburg

Dr. med. Kirsten Mönkemöller (GKJR), Kinderkrankenhaus der Stadt Köln

Prof. Dr. med. Thomas Tölle (DGN), Klinik für Neurologie, TU  
München

Dr. med. Wolfgang Brückle (DGRh), Rheumaklinik Bad Nenndorf

Stefanie Ehlers (DGPPN), Medizinisch-Psychosomatische Klinik  
Bad Bramstedt

## **Psychotherapie**

### **Sprecher**

Prof. Dr. med. Volker Köllner (DGPM), Fachklinik für Psychosomatische Medizin,  
Blieskastel

Frau PD Dr. soc. Dipl.psych. Kati Thieme (DGPSF), Zentralinstitut  
für Seelische Gesundheit Mannheim

### **Mitglieder**

Dr. phil. Dipl. psych. Kathrin Bernardy (DGPSF), Fachklinik für Psychosomatische Medizin, Blieskastel

Silke Wanner (Deutsche Rheuma-Liga), Untergruppenbach

Mechthild Gesmann (DFV), Kliniken am Burggraben, Bad Salzuflen

Eva Felde, Deutsche Fibromyalgie Vereinigung (DFV), Seckach

Margit Settan, Deutsche Fibromyalgie Vereinigung (DFV), Seckach

PD Dr. Roland Wörz (DGN), Bad Schönborn

Dipl.-Psych. Arnold Illhardt (GKJR), St. Josef-Stift, Sendenhorst

Prof. Dr.med. Anil Batra (DGPPN), Klinik für Psychiatrie und

Psychotherapie, Universitätsklinikum Tübingen

### **Physiotherapie, medizinische Trainingstherapie, physikalische Therapie**

#### **Sprecher**

Dr. med. Martin Offenbächer (DGMPR), Humanwissenschaftliches Zentrum, Ludwig-Maximilians-Universität München

Prof. Dr. med. Marcus Schiltenswolf (DGOOC), Sektion Schmerztherapie der Orthopädischen Universitätsklinik Heidelberg

#### **Mitglieder**

Christel Flügge (ZVK), Köln

Helga Wicht (Deutsche Rheuma-Liga), Jena

Dr. med. Michael Strohauer (DGMPR), HELIOS Klinikum Berlin-Buch

Eva Felde, Deutsche Fibromyalgie Vereinigung (DFV), Seckach

Margit Settan, Deutsche Fibromyalgie Vereinigung (DFV), Seckach

Dr. med. Renate Häfner (GKJR), Dt. Zentrum für Kinder- und Jugendrheumatologie, Garmisch-Partenkirchen

### **Multimodale Therapie, Rehabilitation, Assessment**

#### **Sprecher**

Dr. med. Bernhard Arnold (DGSS), Schmerztagesklinik, Klinikum Dachau

Dr. med. Martin Offenbächer (DGMPR), Humanwissenschaftliches Zentrum, Ludwig-Maximilians-Universität München

#### **Mitglieder**

Dr. med. Rita Engelhardt (DGOOC), Berlin

Dr. med. Hans-Jürgen Hesselschwerdt (DGOOC), Abteilung Orthopädie und Rheumatologie, Theresienklinik, Bad Krozingen

Prof. Dr. med. Volker Köllner (DGPM), Fachklinik für Psychosomatische Medizin Bliestal Kliniken, Blieskastel

Edeltraud Kühn (Deutsche Rheuma-Liga), Ellwangen

Dr. med. Martin Weigl (DGPMR), Klinik für Physikalische Medizin und Rehabilitation, Klinikum Großhadern München

Dr. phil. Dipl. psych. Kathrin Bernardy (DGPSF), Fachklinik für Psychosomatische Medizin, Blieskastel

PD Dr. med. E. Friedel (DFV), Klinikum und Fibromyalgie-Zentrum Bad Bocklet

Dr. med. Matthias Richter (GKJR), Dt. Zentrum Kinder- und Jugendrheumatologie, Garmisch-Partenkirchen

Dr. med. Thomas Weiss (DFV), Mannheim

Dr. med. Wolfgang Brückle (DGGrH), Rheumaklinik Bad Nenndorf

## **Komplementäre und unkonventionelle Therapien**

### **Sprecher**

Dr. med. Jost Langhorst (DGIM/DGrH), Innere Medizin V, Naturheilkunde und integrative Medizin, Kliniken Essen-Mitte

PD Dipl. psych. Frauke Musial (DGSS), Innere Medizin V, Naturheilkunde und integrative Medizin, Kliniken Essen-Mitte

### **Mitglieder**

Dr. med. Dominik Irnich (DGSS), Interdisziplinäre Schmerzambulanz Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München

Dr. med. Andreas Michalsen (DGSS), Innere Medizin V, Naturheilkunde und integrative Medizin, Kliniken Essen-Mitte

Norbert Speeck (Rheumaliga), Berlin

Eva Felde, Deutsche Fibromyalgie Vereinigung (DFV), Seckach

Margit Settan, Deutsche Fibromyalgie Vereinigung (DFV), Seckach

Dr. med. Andreas Winkelmann (DGMPR), Klinik und Poliklinik für Physikalische Medizin und Rehabilitation, Klinikum der Universität München

Prof. Dr. med. Lothar Schuchmann (GKJR), AG Päd.Rheumatologie e.V. Freiburg

Dr. med. Harald Lucius (DGN), Schmerzambulanz SCHLEI-Klinikum/FKSL Schleswig

## **Kinder und Jugendliche**

### **Sprecher**

Dr. med. Hartmut Michels (GKJR) Deutsches Zentrum für Kinder- und Jugendrheumatologie, Garmisch-Partenkirchen

### **Mitglieder**

Dipl.-Psych. Arnold Illhardt (GKJR) , St. Josef-Stift, Sendenhorst

Dr. med. Kerstin Gerhold (GKJR), Universitätskinderklinik Charité Berlin

Dr. med. Toni Hospach (GKJR), Olgahospital-Kinderklinik Stuttgart

Dr. med. Kirsten Mönkemöller (GKJR), Kinderkrankenhaus der Stadt Köln

Guido Bürk (GKJR), Gemeinschaftskrankenhaus Herdecke

Dr. med. Renate Häfner (GKJR), Dt. Zentrum für Kinder- und Jugendrheumatologie, Garmisch-Partenkirchen

Dr. med. Matthias Richter (GKJR),Dt. Zentrum Kinder- und Jugendrheumatologie, Garmisch-Partenkirchen

Prof. Dr. med. Lothar Schuchmann, AG Päd.Rheumatologie e.V. Freiburg

## Literatur

- 1 Aaron LA, Bradley LA, Alarcon GS, Alexander RW, Triana-Alexander M, Martin MY, Alberts KR (1996) Psychiatric diagnoses in patients with fibromyalgia are related to health care-seeking behavior rather than to illness. *Arthritis Rheum* 39(3):436-445.
- 2 Aaron LA, Bradley LA, Alarcon GS, Triana-Alexander M, Alexander RW, Martin MY, Alberts KR (1997) Perceived physical and emotional trauma as precipitating events in fibromyalgia. Associations with health care seeking and disability status but not pain severity. *Arthritis Rheum* 40(3):453-460.
- 3 Aaron LA, Buchwald D (2001) Fibromyalgia and other unexplained clinical conditions. *Current Rheumatology reports* 3:116-121.
- 4 Aaron L, Buchwald D (2003) Chronic diffuse musculoskeletal pain, fibromyalgia and co-morbid unexplained clinical conditions. *Best Pract Res Clin Rheum* 17(4):563-574.
- 5 AdHoc Kommission AEP/DRG der Deutschen Gesellschaft zum Studium des Schmerzens DGSS. Aufnahmeindikationsliste. [www.dgss.org/pdf/ail.pdf](http://www.dgss.org/pdf/ail.pdf)
- 6 Adler GK, Kinsley BT, Hurwitz S, Mossey CJ, Goldenberg DL (1999) Reduced hypothalamic-pituitary and sympathoadrenal responses to hypoglycemia in women with fibromyalgia syndrome. *Am J Med* 106(5):534-543.
- 7 Akkuş S, Delibaş N, Tamer MN. (2000) Do sex hormones play a role in fibromyalgia? *Rheumatology* 39(10):1161-1163.
- 8 Al-Allaf AW, Ottewell L, Pullar T (2002a) The prevalence and significance of positive antinuclear antibodies in patients with fibromyalgia syndrome: 2-4 years' follow-up. *Clinical Rheumatology* 21(6):472-477.
- 9 Al-Allaf AW, Dunbar KL, Hallum NS, Nosratzadeh B, Templeton KD, Pullar T. (2002b) A case-control study examining the role of physical trauma in the onset of fibromyalgia syndrome. *Rheumatology* 41(4):450-453.
- 10 Alamo MM, Moral RR, Perula de Torres LA (2002) Evaluation of a patient-centred approach in generalized musculoskeletal chronic pain/fibromyalgia patients in primary care. *Patient Educ Couns* 48(1):23-31.
- 11 Alanoğlu E, Ulas UH, Ozdag F, Odabasi Z, Cakci A, Vural O (2005) Auditory event-related brain potentials in fibromyalgia syndrome. *Rheumatol Int* 25(5):345-349.
- 12 Alexander RW, Bradley LA, Alarcon GS, Triana-Alexander M, Aaron LA, Alberts KR, Martin MY, Stewart KE (1998) Sexual and physical abuse in women with fibromyalgia: association with outpatient health care utilization and pain medication usage. *Arthritis Care Res* 11(2):102-115.
- 13 Alfano AP, Taylor, AG, Foresman, PA., Dunkl, PR, McConnell, GG, Conaway, M.R., Gillies, G.T (2001) Static magnetic fields for treatment of fibromyalgia: A randomized controlled trial. *J Altern Complement Med* 7(1):53-64.
- 14 Almeida TF, Roizenblatt S, Benedito-Silva AA, Tufik S (2003) The effect of combined therapy (ultrasound and interferential current) on pain and sleep in fibromyalgia. *Pain* 104(3):665-672.
- 15 Alnigeniş MN, Barland P (2001) Fibromyalgia syndrome and serotonin. *Clin Exp Rheumatol* 19(2):205-210.
- 16 Alnigenis M, Nergis Y, Bradley JD, Wallick J, Emsley CL (2001) Massage therapy in the management of fibromyalgia: A pilot study. *J Musculoskel Pain* 9(2):55-67.

- 17 Altan L, Bingol U, Aykac M, Koc Z, Yurtkuran M (2004) Investigation of the effects of pool-based exercise on fibromyalgia syndrome. *Rheumatol Int* 24(5):272-277.
- 18 Amel Kashipaz MR, Swinden D, Todd I, Powell RJ (2003) Normal production of inflammatory cytokines in chronic fatigue and fibromyalgia syndromes determined by intracellular cytokine staining in short-term cultured blood mononuclear cells. *Clin Exp Immunol* 132(2):360-365.
- 19 American Pain Society (Ed) Guideline for the management of fibromyalgia syndrome pain in adults and children. Lake Avenue, 2005
- 20 Ammer K, Melnizky P (1999) Medicinal baths for treatment of generalized fibromyalgia. *Forsch Komplementarmed* 6(2):80-85.
- 21 Anderberg UM, Marteinsdottir I, von Knorring L (2000) Citalopram in patients with fibromyalgia—a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Eur J Pain* 4(1):27-35.
- 22 Anderberg UM, Uvnas-Moberg K (2000) Plasma oxytocin levels in female fibromyalgia syndrome patients. *Z Rheumatol* 59(6):373-379.
- 23 Anders C, Sprott H, Scholle HC (2001) Surface EMG of the lumbar part of the erector trunci muscle in patients with fibromyalgia. *Clin Exp Rheumatol* 19(4):453-455.
- 24 Anderson FJ, Winkler AE (2006) Benefits of long-term fibromyalgia syndrome treatment with a multidisciplinary program *J Musculoskel Pain* 14(4):11-25.
- 25 Andersson HI, Ejlertsson G, Leden I, Rosenberg C (1996) Characteristics of subjects with chronic pain, in relation to local and widespread pain report. A prospective study of symptoms, clinical findings and blood tests in subgroups of a geographically defined population. *Scand J Rheumatol* 25(3):146-154.
- 26 Ang DC, Peloso PM, Woolson RF, Kroenke K, Doebbeling BN (2006) Predictors of incident chronic widespread pain among veterans following the first Gulf War. *Clin J Pain* 22(6):554-563.
- 27 Angst F, Brioschi R, Chris J, Lehmann S, Aeschlimann A (2006) Interdisciplinary Rehabilitation in Fibromyalgia and Chronic Back Pain: A Prospective Outcome Study. *J Pain* 7(11):807-815.
- 28 Anthony KK, Schanberg LE (2001) Juvenile primary fibromyalgia syndrome. *Curr Rheumatol Rep* 3:165-171.
- 29 Anthony KK, Schanberg LE (2003) Pain in children with arthritis: a review of the current literature. *Arthritis Rheum* 49:272-279.
- 30 Armagan, O, Tascioglu, F, Ekim, A, Oner, (2006) Long-term efficacy of low level laser therapy in women with fibromyalgia: A placebo-controlled study. *J Musculoskel Pain* 19 (4):135-140.
- 31 Arnold LM, Keck PE Jr, Welge JA (2000) Antidepressant treatment of fibromyalgia. A meta-analysis and review. *Psychosomatics* 41(2):104-113.
- 32 Arnold LM, Hess EV, Hudson JI, Welge JA, Berno SE, Keck PE Jr (2002) A randomized, placebo-controlled, double-blind, flexible-dose study of fluoxetine in the treatment of women with fibromyalgia. *Am J Med* 112(3):191-197.
- 33 Arnold LM, Hudson JI, Hess EV, Ware AE, Fritz DA, Auchenbach MB, Starck LO, Keck PE Jr (2004 a) Family study of fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 50(3):944-952.
- 34 Arnold LM, Lu Y, Crofford LJ, Wohlreich M, Detke MJ, Iyengar S, Goldstein DJ (2004 b) A double-blind, multicenter trial comparing duloxetine with placebo in the treatment of fibromyalgia patients with or without major depressive disorder. *Arthritis Rheum* 50(9):2974-2984.

- 35 Arnold LM, Rosen A, Pritchett YL, D'Souza DN, Goldstein DJ, Iyengar S, Wernicke JF (2005) A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of duloxetine in the treatment of women with fibromyalgia with or without major depressive disorder. *Pain* 119(1-3):5-15.
- 36 Arnold LM, Hudson JI, Keck PE, Auchenbach MB, Javaras KN, Hess EV (2006) Comorbidity of fibromyalgia and psychiatric disorders. *J Clin Psych* 67(8):1219-1225.
- 37 Asplund, R (2003) Manual lymph drainage therapy using light massage for fibromyalgia sufferers. A pilot study. *J Orthoped Nurs* 7(4):192-196.
- 38 Assefi NP, Sherman KJ, Jacobsen C, Goldberg J, Smith WR, Buchwald D (2005) A randomized clinical trial of acupuncture compared with sham acupuncture in fibromyalgia. *Ann Int Med* 143(1):10-9.
- 39 Assis MR, Silva LE, Alves AM, Pessanha AP, Valim V, Feldman D, Neto TL, Natour J (2006) A randomized controlled trial of deep water running: clinical effectiveness of aquatic exercise to treat fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 55(1):57-65.
- 40 Astin JA, Berman BM, Bausell B, Lee WL, Hochberg M, Forsys KL (2003) The efficacy of mindfulness meditation plus Qigong movement therapy in the treatment of fibromyalgia: a randomized controlled trial. *J Rheumatol* 30(10):2257-2262.
- 41 Ataoglu, S, Ataoglu, A, Erdogan, F, Sarac, J (1997) Comparison of paroxetine, amitriptyline in the treatment of fibromyalgia. *Turk J Med Sci* 27 (6):535-539.
- 42 Ataoglu S, Özçetin A, Yıldız O, Ataoglu A (2003) Evaluation of dexamethasone suppression test in fibromyalgia patients with or without depression. *Swiss Med Wkly* 133(15-16):241-244.
- 43 Azad KAK, Alam MN, Haq SA, Nahar S, Chowdhury MAJ, Ali SMK, Ullah AKMA (2000) Vegetarian diet in the treatment of fibromyalgia. *Bangladesh Med Res Counc Bull* 26(2): 41-47.
- 44 Backman E, Bengtsson A, Bengtsson M, Lennmarken C, Henriksson KG (1988) Skeletal muscle function in primary fibromyalgia. Effect of regional sympathetic blockade with guanethidine. *Acta Neurol Scand* 77(3):187-191.
- 45 Bagge E, Bengtsson BA, Carlsson L, Carlsson J (1998) Low growth hormone secretion in patients with fibromyalgia—a preliminary report on 10 patients and 10 controls. *J Rheumatol* 25(1):145-148.
- 46 Banic B, Petersen-Felix S, Andersen OK, Radanov BP, Villiger PM, Arendt-Nielsen L, Curatolo M (2004) Evidence for spinal cord hypersensitivity in chronic pain after whiplash injury and in fibromyalgia. *Pain* 107(1-2):7-15.
- 47 Bartels EM, Danneskiold-Samsoe B (1986) Histological abnormalities in muscle from patients with certain types of fibrositis. *Lancet* 1(8484):755-757.
- 48 Bauer J, Heine H (1999) Möglichkeiten chirurgischer Intervention bei fibromyalgischen Beschwerden (Rücken und untere Extremitäten) - Beziehungen zu Akupunkturpunkte. 28(3):135-141.
- 49 Bauer J, Heine H (2000) Akupunkturpunkte und Quadrantenschmerz. *Biologische Medizin* 29(6):282-288.
- 50 Baumgartner E, Finckh A, Cedraschi C, Vischer TL (2002) A six year prospective study of a cohort of patients with fibromyalgia. *Ann Rheum Dis* 61(7):644-645.
- 51 Bell IR, Lewis DA 2nd, Brooks AJ, Schwartz GE, Lewis SE, Caspi O, Cunningham V, Baldwin CM (2004 a) Individual differences in response to randomly assigned active individualized homeopathic and placebo treatment in

- fibromyalgia: implications of a double-blinded optional crossover design. *J Altern Complement Med* 10(2):269-283.
- 52 Bell IR, Lewis DA 2nd, Brooks AJ, Schwartz GE, Lewis SE, Walsh BT, Baldwin CM (2004 b) Improved clinical status in fibromyalgia patients treated with individualized homeopathic remedies versus placebo. *Rheumatology* 43(5):577-582.
- 53 Bengtsson A, Henriksson KG, Larsson J (1986a) Muscle biopsy in primary fibromyalgia. Light-microscopical and histochemical findings. *Scand J Rheumatol* 15(1):1-6.
- 54 Bengtsson A, Henriksson KG, Larsson J (1986b) Reduced high-energy phosphate levels in the painful muscles of patients with primary fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 29(7):817-821.
- 55 Bengtsson M, Bengtsson A, Jorfeldt L (1989) Diagnostic epidural opioid blockade in primary fibromyalgia at rest and during exercise. *Pain* 39(2):171-180.
- 56 Bengtsson A, Backman E, Lindblom B, Skogh T (1994) Long term follow-up of fibromyalgia patients: Clinical symptoms, muscular function, laboratory tests - An eight year comparison study. *J Musculoskel Pain* 2(2):67-80.
- 57 Bennett RM, Gatter RA, Campbell SM, Andrews RP, Clark SR, Scarola JA (1988) A comparison of cyclobenzaprine and placebo in the management of fibrositis. A double-blind controlled study. *Arthritis Rheum* (31):1535-1542.
- 58 Bennett RM, Clark SR, Goldberg L, Nelson D, Bonafede RP, Porter J, Specht D (1989) Aerobic fitness in patients with fibrositis. A controlled study of respiratory gas exchange and 133xenon clearance from exercising muscle. *Arthritis Rheum* 32(4):454-460.
- 59 Bennett RM, Clark SR, Campbell SM, Burckhardt CS (1992) Low levels of somatomedin C in patients with the fibromyalgia syndrome. A possible link between sleep and muscle pain. *Arthritis Rheum* 35(10):1113-1116.
- 60 Bennett RM, Burckhardt CS, Clark SR, O'Reilly CA, Wiens AN, Campbell SM (1996) Group treatment of fibromyalgia: a 6 month outpatient program. *J Rheumatol* 23(3):521-528.
- 61 Bennett RM, Cook DM, Clark SR, Burckhardt CS, Campbell SM (1997) Hypothalamic-pituitary-insulin-like growth factor-I axis dysfunction in patients with fibromyalgia. *J Rheumatol* 24(7):1384-1389.
- 62 Bennett RM, Clark SC, Walczyk J (1998) A randomized, double-blind, placebo-controlled study of growth hormone in the treatment of fibromyalgia. *Am J Med* 104(3):227-231.
- 63 Bennett RM, Kamin M, Karim R, Rosenthal N (2003) Tramadol and acetaminophen combination tablets in the treatment of fibromyalgia pain: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Am J Med* 114(7):537-545.
- 64 Bennett RM, Schein J, Kosinski MR, Hewitt DJ, Jordan DM, Rosenthal NR (2005) Impact of fibromyalgia pain on health-related quality of life before and after treatment with tramadol/acetaminophen. *Arthritis Rheum* 53(4):519-527.
- 65 Bennett RM, Nelson D (2006) Cognitive behavioral therapy for fibromyalgia. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2(8):416-424.
- 66 Bennett RM, Jones J, Turk DC, Russell IJ, Matallana L (2007) An internet survey of 2 596 people with fibromyalgia. *BMC Musculoskeletal Disorders* 8:27.
- 67 Benson K, Hartz AJ (2000) A comparison of observational studies and randomized, controlled trials. *N Engl J Med* 22; 342(25):1878-1886.
- 68 Bentsson A, Bengtsson M (1988) Regional sympathetic blockade in primary fibromyalgia. *Pain* 33(2):161-167.

- 69 Berg AM, Naides SJ, Simms RW (1993) Established fibromyalgia syndrome and parvovirus B19 infection. *J Rheumatol* 20(11):1941-1943.
- 70 Bergman S, Herrstrom P, Jacobsson LT, Petersson IF (2002) Chronic widespread pain: a three year followup of pain distribution and risk factors. *J Rheumatol* 29(4):818-825.
- 71 Berman BM, Swyers JP (1999) Complementary medicine treatments for fibromyalgia syndrome. *Baillieres Best Pract Res Clin Rheumatol* 13(3):487-492.
- 72 Bernatsky S, Dobkin PL, De Civita M, Penrod JR (2005) Co-morbidity and physician use in fibromyalgia. *Swiss Med Wkly* 135(5-6):76-81.
- 73 Bessette L, Carette S, Fossel AH, Lew RA (1998) A placebo controlled crossover trial of subcutaneous salmon calcitonin in the treatment of patients with fibromyalgia. *Scand J Rheumatol* 27(2):112-116.
- 74 Biasi G, Manca S, Manganelli S, Marcolongo R (1998) Tramadol in the fibromyalgia syndrome: a controlled clinical trial versus placebo. *Int J Clin Pharmacol Res* 18(1):13-9.
- 75 Bibolotti E, Borghi C, Pasculli E (1986) The management of fibrositis: a double-blind comparison of maprotiline (Ludiomil), chlorimipramine, and placebo. *J Clin Trials* 23:269-280.
- 76 Bieber C, Muller KG, Blumenstiel K, Schuller-Roma B, Richter A, Hochlehnert A, Wilke S, Eich W (2004) Shared decision making (SDM) with chronic pain patients. The patient as a partner in the medical decision making process. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 47(10):985-991.
- 77 Bieber C, Muller KG, Blumenstiel K, Schneider A, Richter A, Wilke S, Hartmann M, Eich W (2006) Long-term effects of a shared decision-making intervention on physician-patient interaction and outcome in fibromyalgia. A qualitative and quantitative 1 year follow-up of a randomized controlled trial. *Patient Educ Couns* 63(3):357-366.
- 78 Biewer W, Conrad I, Häuser W (2004) Fibromyalgiesyndrom. *Schmerz* (18) 118-124.
- 79 Blotman F, Thomas E, Myon E, Andre E, Caubere JP, Taieb C (2005) Awareness and knowledge of fibromyalgia among French rheumatologists and general practitioners. *Clin Exp Rheumatol* 23(5):697-700.
- 80 Blunt KL, Rajwani MH, Guerriero RC (1997) The effectiveness of chiropractic management of fibromyalgia patients: a pilot study. *J Manipulative Physiol Ther* 20(6):389-399.
- 81 Boenisch A, Ehlebracht-Koenig I (2006) Change in exercise behaviour after medical rehabilitation in patients with spondyloarthritis, arthritis and fibromyalgia. *Akt Rheumatol* 31(2):75-82.
- 82 Boisset M, Fitzcharles MA (1994) Alternative medicine use by rheumatology patients in a universal health care setting. *J Rheumatol* 21(1):148-152.
- 83 Bonafede RP, Downey DC, Bennett RM (1995) An association of fibromyalgia with primary Sjogren's syndrome: A prospective study of 72 patients. *J Rheumatol* 22:133-136.
- 84 Bondy B, Spaeth M, Offenbaecher M, Glatzeder K, Stratz T, Schwarz M, de Jonge S, Kruger M, Engel RR, Farber L, Pongratz DE, Ackenheil M (1999) The T102C polymorphism of the 5-HT<sub>2A</sub>-receptor gene in fibromyalgia. *Neurobiol Dis* 6(5):433-439.
- 85 Boonen A, van den Heuvel R, van Tubergen A, Goossens M, Severens JL, van der Heijde D, van der Linden S (2005) Large differences in cost of illness and

- wellbeing between patients with fibromyalgia, chronic low back pain, or ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 64(3):396-402.
- 86 Bou-Holaigah I, Calkins H, Flynn JA, Tunin C, Chang HC, Kan JS, Rowe PC (1997) Provocation of hypotension and pain during upright tilt table testing in adults with fibromyalgia. *Clin Exp Rheumatol* 15(3):239-246.
- 87 Bramwell B, Ferguson S, Scarlett N, Macintosh A (2000) The use of ascorbigen in the treatment of fibromyalgia patients: a preliminary trial. *Altern Med Rev* 5(5):455-462.
- 88 Brattberg G (1999) Connective tissue massage in the treatment of fibromyalgia. *Eur J Pain* 3(3):235-244.
- 89 Brockow T, Wagner A, Franke A, Offenbacher M, Resch KL (2007) A randomized controlled trial on the effectiveness of mild water-filtered near infrared whole-body hyperthermia as an adjunct to a standard multimodal rehabilitation in the treatment of fibromyalgia. *Clin J Pain* 23(1):67-75.
- 90 Broderick JE, Junghaenel DU, Turk DC (2004) Stability of patient adaptation classifications on the multidimensional pain inventory. *Pain* 109(1-2):94-102.
- 91 Broderick JE, Junghaenel DU, Schwartz JE (2005) Written emotional expression produces health benefits in fibromyalgia patients. *Psychosom Med* 67(2):326-334.
- 92 Brown SL, Pennello G, Berg WA, Soo MS, Middleton MS (2001) Silicone gel breast implant rupture, extracapsular silicone, and health status in a population of women. *J Rheumatol* 28(5):996-1003.
- 93 Brückle W, Bornmann M, Webe H (1997) Patientenschulung bei Fibromyalgie. *Akt Rheumatol* 22:92-97.
- 94 Brückle W, Ehlebracht-König I, Bornmann M et al. (2005) Evaluation der Fibromyalgie-Schulung – Erste Ergebnisse. *DRV-Schriften* 59:191-192.
- 95 Buchwald D, Goldenberg DL, Sullivan JL, Komaroff AL (1987) The „chronic, active Epstein-Barr virus infection“ syndrome and primary fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 30(10):1132-1136.
- 96 Buchwald D, Umali J, Stene M (1996) Insulin-like growth factor-I (somatomedin C) levels in chronic fatigue syndrome and fibromyalgia. *J Rheumatol* 23(4):739-742.
- 97 Buckelew SP, Conway R, Parker J, Deuser WE, Read J, Witty TE (1998) Biofeedback/relaxation training and exercise interventions for fibromyalgia: A prospective trial. *Arthritis Care Res* 11(3):196-209.
- 98 Bundesärztekammer (1998) Curriculum Psychosomatische Grundversorgung. Köln
- 99 Burckhardt CS, Mannerkopi K, Hedenberg L, Bjelle A (1994) A randomized, controlled clinical trial of education and physical training for women with fibromyalgia. *J Rheumatol* 21:714-720.
- 100 Burckhardt CS (2005 a). Educating patients: self-management approaches. *Disabil Rehabil.* 27:703-9
- 101 Burckhardt CS, Glodenberg D, Crooford L et al. (2005 b) Guideline for the management of fibromyalgia pain syndrome in adults and children. APS Clinical Practice Guidelines Series No 4. Glenview, IL: American Pain Society.
- 102 Burckhardt CS, Clark C, Bennett RM (2005 c) Long-Term Follow-Up of Fibromyalgia Patients Who Completed a Structured Treatment Program versus Patients in Routine Treatment. *J Musculoskel Pain* 13(1):5-14.
- 103 Burckhardt CS (2006) Multidisciplinary approaches for management of fibromyalgia. *Curr Pharm Des* 12(1):59-66.

- 104 Burda CD, Cox FR, Osborne P (1986) Histocompatibility antigens in the fibrositis (fibromyalgia) syndrome. *Clin Experim Rheumatol* 4(4):355-358.
- 105 Buskila D, Press J, Gedalia A, et al (1993) Assessment of nonarticular tenderness and prevalence of fibromyalgia in children. *J Rheumatol* 20:368-370.
- 106 Buskila D, Neumann L, Hershman E, et al (1995) Fibromyalgia syndrome in children—an outcome study. *J Rheumatol* 22:525-528.
- 107 Buskila D, Neumann L, Hazanov I, Carmi R (1996 a) Familial aggregation in the fibromyalgia syndrome. *Semin Arthritis Rheum* 26(3):605-611.
- 108 Buskila D, Neumann L (1996 b) Assessing functional disability and health status of women with fibromyalgia: validation of a Hebrew version of the Fibromyalgia Impact Questionnaire. *J Rheumatol* 23:903-906.
- 109 Buskila D, Neumann L, Sibirski D, Shvartzman P (1997a) Awareness of diagnostic and clinical features of fibromyalgia among family physicians. *Fam Pract* 14(3):238-241.
- 110 Buskila D, Neumann L (1997 b) Fibromyalgia syndrome (FM) and nonarticular tenderness in relatives of patients with FM. *J Rheumatol* 24:941-944.
- 111 Buskila D, Neumann L, Vaisberg G, Alkalay D, Wolfe F (1997c) Increased rates of fibromyalgia following cervical spine injury. A controlled study of 161 cases of traumatic injury. *Arthritis Rheum* 40(3):446-452.
- 112 Buskila D, Shnaider A, Neumann L, Zilberman D, Hilzenrat N, Sikuler E (1997d) Fibromyalgia in hepatitis C virus infection. Another infectious disease relationship. *Arch Intern Med* 157(21):2497-2500.
- 113 Buskila D, Abu-Shakra M, Neumann L, Odes L, Shneider E, Flusser D, Sukenik S (2001) Balneotherapy for fibromyalgia at the Dead Sea. *Rheumatol Int* 20(3):105-108.
- 114 Buskila D, Cohen H, Neumann L, Ebstein RP (2004) An association between fibromyalgia and the dopamine D4 receptor exon III repeat polymorphism and relationship to novelty seeking personality traits. *Mol Psychiatry* 9(8):730-731.
- 115 Cabral DA, Tucker LB (1999) Malignancies in children who initially present with rheumatic complaints. *J Pediatr* 134:53-57.
- 116 Cairns V, Godwin J (2005) Post-Lyme borreliosis syndrome: a meta-analysis of reported symptoms. *Intern J Epidemiol* 34(6):1340-1345.
- 117 Çalış M, Gökce C, Ateş F, Ülker S, Izgi HB, Demir H, Kırnay M, Sofuoğlu S, Durak AC, Tutuş A, Keleştimur F (2004) Investigation of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis (HPA) by 1 microg ACTH test and metyrapone test in patients with primary fibromyalgia syndrome. *J Endocrinol Inv* 27(1):42-46.
- 118 Campbell SM, Clark S, Tindall EA, Forehand ME, Bennett RM (1983) Clinical characteristics of fibrositis. I. A „blinded“ controlled study of symptoms and tender points. *Arthritis Rheum* 26(7):817-824.
- 119 Cantini F, Bellandi F, Niccoli L, Di Munno O(1994) Fluoxetine combined with cyclo benzaprine in the treatment of fibromyalgia. *Minerva Med* 85(3):97-100.
- 120 Capaci K, Hepguler, S (2002) Comparison of the effects of amitriptyline and paroxetine in the treatment of fibromyalgia syndrome. *Pain Clinic* 14 (3):223-228.
- 121 Carette S, McCain GA, Bell DA, Fam AG (1986) Evaluation of amitriptyline in primary fibrositis. A double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 29(5):655-659.
- 122 Carette S, Lefrancois L (1988) Fibrositis and primary hypothyroidism. *J Rheumatol* 15(9):1418-1421.

- 123 Carette S, Bell MJ, Reynolds WJ, Haraoui B, McCain GA, Bykerk VP, et al (1994) Comparison of amitriptyline, cyclobenzaprine, and placebo in the treatment of fibromyalgia. A randomized, double-blind clinical trial. *Arthritis Rheum* 37:32-40.
- 124 Carette S, Oakson G, Guimont C, et al. (1995) Sleep electroencephalography and the clinical response to amitriptyline in patients with fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 38:1211-7.
- 125 Carrillo-de-la-Pena MT, Vallet M, Perez MI, Gomez-Perretta C (2006) Intensity dependence of auditory-evoked cortical potentials in fibromyalgia patients: a test of the generalized hypervigilance hypothesis. *J Pain* 7(7):480-487.
- 126 Caruso I, Sarzi Puttini P, Cazzola M, Azzolini V (1990) Double-blind study of 5-hydroxytryptophan versus placebo in the treatment of primary fibromyalgia syndrome. *J Int Med Res* 18(3):201-209.
- 127 Carville SF, Arendt-Nielsen S, Bliddal H, Blotman F, Branco JC, Buskila D, Da Silva JA, Danneskiold-Samsøe B, Dincer F, Henriksson C, Henriksson K, Kosek E, Longley K, McCarthy GM, Perrot S, Puszczewicz MJ, Sarzi-Puttini P, Silman A, Spath M, Choy EH (2007) EULAR evidence based recommendations for the management of fibromyalgia syndrome. *Ann Rheum Dis* Octobre 3, Epub ahead of print
- 128 Catley D, Kaell AT, Kirschbaum C, Stone AA (2000) A naturalistic evaluation of cortisol secretion in persons with fibromyalgia and rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res* 13(1):51-61.
- 129 Cedraschi C, Desmeules J, Rapiti E, Baumgartner E, Cohen P, Finckh A, Allaz AF, Vischer TL (2004) Fibromyalgia: a randomised, controlled trial of a treatment programme based on self management. *Ann Rheum Dis* 63(3):290-296.
- 130 Chen KW, Hassett AL, Hou F, Staller J, Lichtbroun AS (2006) A pilot study of external qigong therapy for patients with fibromyalgia. *J Altern Complement Med* 12(9):851-856.
- 131 Chesky KS, Jon Russell I, Lopez Y, Kondraske GV (1997) Fibromyalgia tender point pain: A double-blind, placebo-controlled pilot study of music vibration using the music vibration table. *J Musculoskel Pain* 5(3):33-52.
- 132 Citak-Karakaya I, Akbayrak T, Demirtürk F, Ekici G, Bakar Y (2006) Short and Long-Term Results of Connective Tissue Manipulation and Combined Ultrasound Therapy in Patients with Fibromyalgia. *J Manipul Physiol Ther* 29(7):524-528.
- 133 Citera G, Arias MA, Maldonado-Cocco JA, Lázaro MA, Rosemffet MG, Brusco LI, Scheines EJ, Cardinalli DP (2000) The effect of melatonin in patients with fibromyalgia: a pilot study. *Clin Rheumatol* 19(1):9-13.
- 134 Clark P, Burgos-Vargas R, Medina-Palma C et al (1998) Prevalence of fibromyalgia in children: a clinical study of Mexican children. *J Rheumatol* 25:2009-2014.
- 135 Clark S, Tindall E, Bennett RM (1985) A double blind crossover trial of prednisone versus placebo in the treatment of fibrositis. *J Rheumatol* 12(5):980-983.
- 136 Clauw D, Crofford LJ (2003) Chronic widespread pain and fibromyalgia: what we know and what we need to know. *Best Pract Res Clin Rheum* 17:685-701.
- 137 Cohen H, Neumann L, Shore M, Amir M, Cassuto Y, Buskila D (2000) Autonomic dysfunction in patients with fibromyalgia: application of power spectral analysis of heart rate variability. *Semin Arthritis Rheum* 29(4):217-227.

- 138 Cohen H, Neumann L, Alhosshle A, Kotler M, Abu-Shakra M, Buskila D (2001a) Abnormal sympathovagal balance in men with fibromyalgia. *J Rheumatol* 28(3):581-589.
- 139 Cohen H, Neumann L, Kotler M, Buskila D (2001b) Autonomic nervous system derangement in fibromyalgia syndrome and related disorders. *Isr Med Assoc J* 3(10):755-760.
- 140 Cohen H, Buskila D, Neumann L, Ebstein RP (2002a) Confirmation of an association between fibromyalgia and serotonin transporter promoter region (5-HTTLPR) polymorphism, and relationship to anxiety-related personality traits. *Arthritis Rheum* 46(3):845-847.
- 141 Cohen H, Neumann L, Haiman Y, Matar MA, Press J, Buskila D (2002b) Prevalence of post-traumatic stress disorder in fibromyalgia patients: overlapping syndromes or post-traumatic fibromyalgia syndrome? *Seminars in arthritis and rheumatism* 32(1):38-50.
- 142 Colbert AP, Markov MS, Banerj M, Pilla AA (1999) Magnetic mattress pad use in patients with fibromyalgia: a radomised double-blind pilot study. *JBack Musculoskel Rehabil* 13:19-31.
- 143 Concato J, Shah N, Horwitz R (2000) Randomized, controlled trials, observational studies, and the hierarchy of research designs. *N Engl J Med* 342(25):1887-1892.
- 144 Conte PM, Walco GA, Kimura Y (2003) Temperament and stress response in children with juvenile primary fibromyalgia syndrome. *Arthritis Rheum* 48:2923-2930.
- 145 Cook DB, Lange G, Ciccone DS, Liu WC, Steffener J, Natelson BH (2004) Functional imaging of pain in patients with primary fibromyalgia. *J Rheumatol* 31(2):364-378.
- 146 Creamer P, Singh BB, Hochberg MC, Berman BM (2000) Sustained improvement produced by nonpharmacologic intervention in fibromyalgia: results of a pilot study. *Arthritis Care Res* 13(4):198-204.
- 147 Crofford LJ, Pillemer SR, Kalogeras KT, Cash JM, Michelson D, Kling MA, Sternberg EM, Gold PW, Chrousos GP, Wilder RL (1994) Hypothalamic-pituitary-adrenal axis perturbations in patients with fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 37(11):1583-1592.
- 148 Crofford LJ (1998) The hypothalamic-pituitary-adrenal stress axis in fibromyalgia and chronic fatigue syndrome. *Z Rheumatol* 57(2):67-71.
- 149 Crofford LJ, Appleton BE (2001) Complementary and alternative therapies for fibromyalgia. *Curr Rheumatol Rep* 3(2):147-156.
- 150 Crofford LJ, Young EA, Engleberg NC, Korszun A, Brucksch CB, McClure LA, Brown MB, Demitrack MA (2004) Basal circadian and pulsatile ACTH and cortisol secretion in patients with fibromyalgia and/or chronic fatigue syndrome. *Brain, behavior, and immunity* 18(4):314-325.
- 151 Crofford LJ, Rowbotham MC, Mease PJ, Russell IJ, Dworkin RH, Corbin AE, Young JP Jr, LaMoreaux LK, Martin SA, Sharma U (2005) Pregabalin 1008-105 Study Group. Pregabalin for the treatment of fibromyalgia syndrome: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 52(4):1264-1273.

- 152 Croft P, Rigby AS, Boswell R, Schollum J, Silman A (1993) The prevalence of chronic widespread pain in the general population. *J Rheumatol* 20(4):710-713.
- 153 Croft PR, Schollum J, Süman AJ (1994) Population study of tender point counts and pain as evidence of fibromyalgia. *BMJ* 309:696-699.
- 154 Croft PR, Burt J, Schollum J (1996) More pain, more tender points: Is fibromyalgia just one end of a continuous spectrum? *Ann Rheum Dis* 55:482-485.
- 155 Crombez G, Eccleston C, Van den Broeck A, Goubert L, Van Houdenhove B (2004) Hypervigilance to pain in fibromyalgia: the mediating role of pain intensity and catastrophic thinking about pain. *Clin J Pain* 20(2):98-102.
- 156 Cruz BA, Catalan-Soares B, Proietti F (2006) Higher prevalence of fibromyalgia in patients infected with human T cell lymphotropic virus type I. *J Rheumatol* 33(11):2300-2303.
- 157 Da Costa D, Abrahamowicz M, Lowensteyn I, Bernatsky S, Dritsa M, Fitzcharles MA, Dobkin PL (2005) A randomized clinical trial of an individualized home-based exercise programme for women with fibromyalgia. *Rheumatology* 44(11):1422-1427.
- 158 Dalhstrom L, Widmark G, Carlsson SG (1997) Cognitive-behavioral profiles among different categories of orofacial pain patients: diagnostic and treatment implications. *Eur J Oral Sci* 105:377- 383.
- 159 De Stefano R, Selvi E, Villanova M, Frati E, Manganelli S, Franceschini E, Biasi G, Marcolongo R (2000) Image analysis quantification of substance P immunoreactivity in the trapezius muscle of patients with fibromyalgia and myofascial pain syndrome. *J Rheumatol* 27(12):2906-2910.
- 160 De Voogd JN, Knipping AA, de Blécourt ACE, van Rijswijk MH (1993) Treatment of fibromyalgia syndrome with psychomotor therapy and marital counselling. *J Musculoskel Pain* 1(3-4):273-281.
- 161 Degotardi PJ, Klass ES, Rosenberg BS, et al (2006) Development and evaluation of a cognitive-behavioral intervention for juvenile fibromyalgia. *J Pediatr Psychol* 31:714-723.
- 162 Deluze C, Bosia L, Zirbs A, Chantraine A, Vischer TL (1992) Electroacupuncture in fibromyalgia: results of a controlled trial. *BMJ* 305(6864):1249-1252.
- 163 Denko CW, Malemud CJ (2005) Serum growth hormone and insulin but not insulin-like growth factor-1 levels are elevated in patients with fibromyalgia syndrome. *Rheumatol Int* 25(2):146-151.
- 164 Deuster PA, Jaffe RM (1998) A novel treatment for fibromyalgia improves clinical outcomes in a community-based study. *J Musculoskel Pain* 6(2):133-149.
- 165 Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN). Leitlinie Angsterkrankungen (2000). <http://www.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF/II-na/038-010.htm>
- 166 Deutschen Gesellschaft für Psychotherapeutische Medizin (DGPM), Deutsche Gesellschaft für Psychoanalyse, Psychotherapie, Psychosomatik und Tiefenpsychologie (DGPT), Deutsches Kollegium Psychosomatische Medizin (DKPM), Allgemeine Ärztliche Gesellschaft für Psychotherapie (AÄGP). Leitlinie Psychotherapie der Depression (2002) <http://www.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF/II-na/051-023.htm>

- 167 Deutsches Institut für Medizinische Information und Dokumentation. Operationen- und Prozedurenschlüssel (OPS) Version 2007. <http://www.dimdi.de/static/de/klassi/prozeduren/ops301/opshtml2007/fr-ops.htm>
- 168 Diatchenko L, Slade GD, Nackley AG, et al. (2005) Genetic basis for individual variations in pain perception and the development of a chronic pain condition. *Hum Mol Genet* 14:135-43.
- 169 Di Benedetto P, Iona LG, Zidarich V (1993) Clinical evaluation of L-Adenosyl-L-Methionin versus transcutaneous electrical nerve stimulation in primary fibromyalgia. *Curr Ther Res* 53:222-229.
- 170 Dinerman H, Steere AC (1992) Lyme disease associated with fibromyalgia. *Ann Int Med* 117(4):281-285.
- 171 Dobkin PL, De Civita M, Bernatsky S, Kang H, Baron M (2003) Does psychological vulnerability determine health-care utilization in fibromyalgia? *Rheumatol* 42(11):1324-1331.
- 172 Dobkin PL, Abrahamowicz M, Fitzcharles MA, Dritsa M, da Costa D (2005) Maintenance of exercise in women with fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 53(5):724-731.
- 173 Dobkin PL, De Civita M, Abrahamowicz M, Baron M, Bernatsky S (2006 a). Predictors of health status in women with fibromyalgia: A prospective study. *Int J Behav Med* 13(2):101-108.
- 174 Dobkin PL, Da Costa D, Abrahamowicz M, Dritsa M, Du Berger R, Fitzcharles MA, Lowensteyn I (2006) Adherence during an individualized home based 12-week exercise program in women with fibromyalgia. *J Rheumatol* 33(2):333-341.
- 175 Dohrenbusch R (2001) Are patients with fibromyalgia „hypervigilant“? *Schmerz* 15(1):38-47.
- 176 Dohrenbusch R, Gruterich M, Genth E (1996). Fibromyalgie und Sjögren-Syndrom-klinische und methodische Aspekte. *Z Rheumatol* 55:19-27.
- 177 Donmez A, Karagulle MZ, Tercan N, Dinler M, Issever H, Karagulle M, Turan M (2005) SPA therapy in fibromyalgia: a randomised controlled clinic study. *Rheumatol Int* Dec 26(2):168-172.
- 178 Donner-Banzhoff N, Maisel P, Baum E, Dörr C (2005). DEGAM-Leitlinie 2: Müdigkeit. [www.degam.de/leitlinien/LL\\_muede\\_netz.pdf](http://www.degam.de/leitlinien/LL_muede_netz.pdf)
- 179 Doron Y, Peleg R, Peleg A, Neumann L, Buskila D (2004) The clinical and economic burden of fibromyalgia compared with diabetes mellitus and hypertension among Bedouin women in the Negev. *Fam Pract* 21(4):415-419.
- 180 Drewes AM, Andreasen A, Schroder HD, Hogsaa B, Jennum P (1993) Pathology of skeletal muscle in fibromyalgia: a histo-immuno-chemical and ultrastructural study. *Br Journal Rheumatol* 32(6):479-483.
- 181 Drewes HM (1991) Zopiclone in the treatment of sleep abnormalities in fibromyalgia. *Scand J Rheumatol* 20(4):288-293.
- 182 Drexler AR, Mur EJ, Guenther VC (2002) Efficacy of an EMG-biofeedback therapy in fibromyalgia patients. A comparative study of patients with and without abnormality in (MMPI) psychological scales. *Clin Exp Rheumatol* 20(5):677-682.
- 183 Dwigth MM, Arnold LM, O'Brien H, Metzger R, Morris-Park E, Keck PE Jr (1998) An open clinical trial of venlafaxine treatment of fibromyalgia. *J Consult Liaison Psych* 39(1):14-17.
- 184 Edinger JD, Wohlgemuth WK, Krystal AD, Rice JR (2005) Behavioral insomnia therapy for fibromyalgia patients: a randomized clinical trial. *Arch Intern Med* 165(21):2527-2535.

- 185 Edwards AM, Blackburn L, Christie S, Townsend S, David J (2000) Food supplements in the treatment of primary fibromyalgia: A double-blind, crossover trial of anthocyanidins and placebo. *J Nutr Environ Med* 10(3):189-199.
- 186 Eisenberg DM, Kessler RC, Foster C, Norlock FE, Calkins DR, Delbanco TL (1993) Unconventional medicine in the United States. Prevalence, costs, and patterns of use. *N Engl J Med* 328(4):246-252.
- 187 El Metwally A, Salminen JJ, Auvinen A, et al (2004) Prognosis of non-specific musculoskeletal pain in preadolescents: a prospective 4-year follow-up study till adolescence. *Pain* 110:550-559.
- 188 Elam M, Johansson G, Wallin BG (1992) Do patients with primary fibromyalgia have an altered muscle sympathetic nerve activity? *Pain* 48(3):371-375.
- 189 Elert JE, Rantapaa Dahlqvist SB, Henriksson-Larsen K, Gerdle B (1989) Increased EMG activity during short pauses in patients with primary fibromyalgia. *Scand J Rheumatol* 18(5):321-323.
- 190 Ernberg M, Voog U, Alstergren P, Lundeberg T, Kopp S (2000) Plasma and serum serotonin levels and their relationship to orofacial pain and anxiety in fibromyalgia. *J Orofac Pain* 14(1):37-46.
- 191 Ernst E, Canter PH (2006) A systematic review of systematic reviews of spinal manipulation. *J R Soc Med* 99:192-196.
- 192 Evcik D, Kizilay B, Gokcen E (2002) The effects of balneotherapy on fibromyalgia patients. *Rheumatol Int* 22(2):56-59.
- 193 Evers S, Göbel H (2003) Die deutschsprachige Übersetzung der 2. Auflage der Kopfschmerzklassifikation der International Headache Society. *Nervenheilkunde* 22:531-670.
- 194 Evren B, Evren C (2006) An open clinical trial of venlafaxine in the treatment of pain, depressive and anxiety symptoms in fibromyalgia. *Pain Clin* 18(2):167-1.
- 195 Färber L, Stratz TH, Bruckle W, et al. Short-term treatment of primary fibromyalgia with the 5-HT<sub>3</sub>-receptor antagonist tropisetron. Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial in 418 patients. *Int J Clin Pharmacol Res* 21(1):1-13.
- 196 Faull K (2005) A pilot study of the comparative effectiveness of two water-based treatments for fibromyalgia syndrome: Watsu and Aix massage. *J Body Mov Ther* 9 (3):202-210.
- 197 Felson DT, Goldenberg DL (1986) The natural history of fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 29(12):1522-1526.
- 198 Ferraccioli G, Ghirelli L, Scita F, Nolli M, Mozzani M, Fontana S, Scorsonelli M, Tridenti A, De Risio C (1987) EMG-biofeedback training in fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol* 14(4):820-825.
- 199 Fetrow CW, Avila JR (2001) Efficacy of the dietary supplement S-adenosyl-L-methionine. *Ann Pharm* 35(11):1414-1425.
- 200 Field T, Diego M, Cullen C, Hernandez-Reif M, Sunshine W, Douglas S (2002) Fibromyalgia pain and substance P decrease and sleep improves after massage therapy, *J Clin Rheumatol* 8(2):72-76.
- 201 Field T, Delage J, Hernandez-Reif M (2003) Movement and massage therapy reduce fibromyalgia pain. *J Body Mov Ther* 7(1):49-52.
- 202 Figuerola M, Loe W, Sormani M, Barontini M (1998) Met-enkephalin in patients with fibromyalgia under local treatment. *Funct Neurol* 13: 291-295.
- 203 Finckh A, Berner IC, Aubry-Rozier B, So AK (2005) A randomized controlled trial of dehydroepiandrosterone in postmenopausal women with fibromyalgia. *J Rheumatol*. 32(7):1336-1340.

- 204 Finset A, Wigers SH, Gotestam KG (2004) Depressed mood impedes pain treatment response in patients with fibromyalgia. *J Rheumatol* 31(5):976-980.
- 205 Fisher P, Greenwood A, Huskisson EC, Turner P, Belon P (1989) Effect of homeopathic treatment on fibrositis (primary fibromyalgia) *BMJ* 299(6695):365-366.
- 206 Fitzcharles MA, Costa DD, Poyhia R (2003) A study of standard care in fibromyalgia syndrome: a favorable outcome. *J Rheumatol* 30(1):154-159.
- 207 Fors, EA (2000) Patient education, guided imagery and pain related talk in fibromyalgia coping. *Eur Psych* 14(4):233-240.
- 208 Fors EA, Sexton H, Gotestam KG (2002) The effect of guided imagery and amitriptyline on daily fibromyalgia pain: a prospective, randomized, controlled trial. *J Psychiatr Res* 36(3):179-187.
- 209 Forseth KO, Forre O, Gran JT (1999a) A 5.5 year prospective study of self-reported musculoskeletal pain and of fibromyalgia in a female population: significance and natural history. *Clin Rheumatol* 18(2):114-121.
- 210 Forseth KO, Husby G, Gran JT, Forre O (1999b) Prognostic factors for the development of fibromyalgia in women with self-reported musculoskeletal pain. A prospective study. *J Rheumatol* 26(11):2458-2467.
- 211 Frank B, Niesler B, Bondy B, Spath M, Pongratz DE, Ackenheil M, Fischer C, Rappold G (2004) Mutational analysis of serotonin receptor genes: HTR3A and HTR3B in fibromyalgia patients *Clin Rheumatol* 23(4):338-344.
- 212 Freedendfeld RN, Murray M, Fuchs PN, Kiser RS (2006) Decreased pain and improved quality of life in fibromyalgia patients treated with olanzapine, an atypical neuroleptic. *Pain Pract* 6(2):112-118.
- 213 Fregni F, Gimenes R, Valle AC, Ferreira MJ, Rocha RR, Natalle L, Bravo R, Rigonatti SP, Freedman SD, Nitsche MA, Pascual-Leone A, Boggio PS (2006) A randomized, sham-controlled, proof of principle study of transcranial direct current stimulation for the treatment of pain in fibromyalgia. *Arthritis Rheum* Dec 54(12):3988-3998.
- 214 Fryzek JP, Holmich L, McLaughlin JK, Lipworth L, Tarone RE, Henriksen T, Kjoller K, Friis S (2007) A nationwide study of connective tissue disease and other rheumatic conditions among Danish women with long-term cosmetic breast implantation. *Ann Epidemiol* 17(5):374-379.
- 215 Furlan R, Colombo S, Perego F, Atzeni F, Diana A, Barbic F, Porta A, Pace F, Malliani A, Sarzi-Puttini P (2005) Abnormalities of cardiovascular neural control and reduced orthostatic tolerance in patients with primary fibromyalgia. *J Rheumatol* 32(9):1787-1793.
- 216 Fye KH, Whiting-O'Keefe QE, Lennette ET, Jessop C (1988) Absence of abnormal Epstein-Barr virus serologic findings in patients with fibrositis. *Arthritis Rheum* 31(11):1455-1456.
- 217 Gamber RG, Shores JH, Russo DP, Jimenez C, Rubin BR (2002) Osteopathic manipulative treatment in conjunction with medication relieves pain associated with fibromyalgia syndrome: results of a randomized clinical pilot project. *J Am Osteopath Assoc* 102(6):321-325.
- 218 Gandhi N, DePauw KP, Dolny DG, Freson T (2002) Effect of an Exercise Program on Quality of Life of Women with Fibromyalgia. *Women Ther* 25(2):91-103.
- 219 Garcia J, Simon MA, Duran M, Cancellor J, Aneiros FJ (2006) Differential efficacy of a cognitive-behavioral intervention versus pharmacological treatment in the management of fibromyalgic syndrome. *Psychol Health Med* 11(4):498-506.

- 220 Gedalia A, Press J, Klein M, Buskila D (1993) Joint hypermobility and fibromyalgia in schoolchildren. *Ann Rheum Dis* 52:494-496.
- 221 Gedalia A, Garcia CO, Molina JF et al (2000) Fibromyalgia syndrome: experience in a pediatric rheumatology clinic. *Clin Exp Rheumatol* 18:415-419.
- 222 Gemeinsamer Bundesausschuss. Qualitätsmanagement-Richtlinie Vertragsärztliche Versorgung. Siegburg:G-BA, 2005. [http://www.g-ba.de/cms/front\\_content.php?idcat=215](http://www.g-ba.de/cms/front_content.php?idcat=215)
- 223 Gendreau RM, Thorn MD, Gendreau JF, Kranzler JD, Ribeiro S, Gracely RH, Williams DA, Mease PJ, McLean SA, Clauw DJ (2005) Efficacy of milnacipran in patients with fibromyalgia. *J Rheumatol* 32(10):1975-1985.
- 224 Gesundheitsministerkonferenz. Beschluss der 77. Gesundheitsministerkonferenz der Länder vom 18.6.2004, TOP 7.4. [http://www.gesundheitsministerkonferenz.de/?&nav=beschluesse\\_77&id=77\\_7.4](http://www.gesundheitsministerkonferenz.de/?&nav=beschluesse_77&id=77_7.4)
- 225 Giesecke T, Williams DA, Harris RE, Cupps TR, Tian X, Tian TX, Gracely RH, Clauw DJ (2003) Subgrouping of fibromyalgia patients on the basis of pressure-pain thresholds and psychological factors. *Arthritis Rheum* 48(10):2916-2922.
- 226 Giesecke T, Gracely RH, Williams DA, Geisser ME, Petzke FW, Clauw DJ (2005) The relationship between depression, clinical pain, and experimental pain in a chronic pain cohort. *Arthritis Rheum* 52(5):1577-1584.
- 227 Gillis ME, Lumley MA, Mosley-Williams A, Leisen JCC, Roehrs T (2006) The health effects of at-home written emotional disclosure in fibromyalgia: A randomized trial. *Ann Behav Med* 32(2):135-146.
- 228 Ginsberg F, Mancaux A, Joos E, Vanhove P, Famaey JP (1996) A randomized placebo-controlled trial of sustained-release amitriptyline in primary fibromyalgia. *J Musculoskel Pain* 4(3):37-47.
- 229 Ginsberg F, Joos E, Geczy J et al (1998) A pilot randomised placebo-controlled study of pirlindole in the treatment of primary fibromyalgia. *J Musculoskel Pain* 6:5-17.
- 230 Giordano N, Geraci S, Santacroce C, Mattii G, Battisti E, Gennari C (1999) Efficacy and tolerability of paroxetine in patients with fibromyalgia syndrome: A single-blind study. *Curr Ther Res* 60(12):696-702.
- 231 Glass JM, Lyden AK, Petzke F, Stein P, Whalen G, Ambrose K, Chrousos G, Clauw DJ (2004) The effect of brief exercise cessation on pain, fatigue, and mood symptom development in healthy, fit individuals. *J Psychosom Res* 57(4):391-398.
- 232 Goldenberg DL, Felson DT, Dinerman H (1986) A randomized, controlled trial of amitriptyline and naproxen in the treatment of patients with fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 29(11):1371-1377.
- 233 Goldenberg D, Mayskiy M, Mossey C, Ruthazer R, Schmid C (1996) A randomized, double-blind crossover trial of fluoxetine and amitriptyline in the treatment of fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 39(11):1852-1859.
- 234 Gonzalez-Viejo MA, Avellanet M, Hernandez-Morcuende MI (2005) A comparative study of fibromyalgia treatment: ultrasonography and physiotherapy versus sertraline treatment. *Ann Readapt Med Phys* 48(8):610-615.
- 235 Goossens ME, Rutten-van Molken MP, Leidl RM, Bos SG, Vlaeyen JW, Teeken-Gruben NJ (1996) Cognitive-educational treatment of fibromyalgia: a randomized clinical trial. II. Economic evaluation. *J Rheumatol* 23(7):1246-54.

- 236 Gordon C, Emiliozzi C, Zartarian M (2006) Use of a mechanical massage technique in the treatment of fibromyalgia: A preliminary study..ArchPhys Med Rehabil 87(1):145-147.
- 237 Goulding C, O'Connell P, Murray FE (2001) Prevalence of fibromyalgia, anxiety and depression in chronic hepatitis C virus infection: relationship to RT-PCR status and mode of acquisition. Eur J Gastroenterol Hepatol 13(5):507-511.
- 238 Gowans SE, deHueck A, Voss S, Richardson M (1999) A randomized, controlled trial of exercise and education for individuals with fibromyalgia. Arthritis Care Res 12(2):120-128.
- 239 Gowans SE, deHueck A, Voss S, Silaj A, Abbey SE, Reynolds WJ (2001) Effect of a randomized, controlled trial of exercise on mood and physical function in individuals with fibromyalgia. Arthritis Rheum 45(6):519-529.
- 240 Gowans SE, Dehueck A, Voss S, Silaj A, Abbey SE (2004) Six-month and one-year followup of 23 weeks of aerobic exercise for individuals with fibromyalgia. Arthritis Rheum 51(6):890-898.
- 241 Gracely RH, Petzke F, Wolf JM, Clauw DJ (2002) Functional magnetic resonance imaging evidence of augmented pain processing in fibromyalgia. Arthritis Rheum 46(5):1333-1343.
- 242 Gracely RH, Grant MA, Giesecke T (2003) Evoked pain measures in fibromyalgia. Best Pract Res 17(4):593-609.
- 243 Gracely RH, Geisser ME, Giesecke T, Grant MA, Petzke F, Williams DA, Clauw DJ (2004) Pain catastrophizing and neural responses to pain among persons with fibromyalgia. Brain 127(4):835-843.
- 244 Gralow I (2004) Ist die Fibromyalgie eine Krankheit? – Contra. Dtsch Med Wochenschr 129:1337.
- 245 Gran JT. (2003) The epidemiology of chronic generalized musculoskeletal pain. Best Pract Res Clin Rheumatol 17(4):547-561.
- 246 Granges G, Zilko P, Littlejohn GO (1994) Fibromyalgia syndrome: assessment of the severity of the condition 2 years after diagnosis. J Rheumatol 21(3):523-529.
- 247 Graven-Nielsen T, Svensson P, Arendt-Nielsen L (1997) Effects of experimental muscle pain on muscle activity and co-ordination during static and dynamic motor function. Electroencephalograp Clin Neurophysiol 105(2):156-164.
- 248 Griep EN, Boersma JW, de Kloet ER (1993) Altered reactivity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the primary fibromyalgia syndrome. J Rheumatol 20(3):469-474.
- 249 Griep EN, Boersma JW, de Kloet ER (1994) Pituitary release of growth hormone and prolactin in the primary fibromyalgia syndrome. J Rheumatol 21(11):2125-2130.
- 250 Griep EN, Boersma JW, Lentjes EG, Prins AP, van der Korst JK, de Kloet ER (1998) Function of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in patients with fibromyalgia and low back pain. J Rheumatol 25(7):1374-1381.
- 251 Gronblad M, Nykanen J, Kontinen Y, Jarvinen E, Helve T (1993) Effect of zopiclone on sleep quality, morning stiffness, widespread tenderness and pain and general discomfort in primary fibromyalgia patients. A double-blind randomized trial. Clin Rheumatol 12(2):186-191.
- 252 Gronemann ST, Ribel-Madsen S, Bartels EM, Danneskiold-Samsøe B, Bliddal H (2004) Collagen and muscle pathology in fibromyalgia patients. Rheumatology 43(1):27-31.

- 253 Gunther V, Mur E, Kinigadner U, Miller C (1994) Fibromyalgia - the effect of relaxation and hydrogalvanic bath therapy on the subjective pain experience. *Clin Rheumatol* 13(4):573-578.
- 254 Guo X, Jia J (2005) Comparison of therapeutic effects on fibromyalgia syndromw between dermal-neurological stimulation and electric acupuncture. *Chinese J Clin Rhebil* 9:171-173.
- 255 Gür A, Karakoç M, Erdoğan S, Nas K, Çevik R, Sarac AJ (2002a) Regional cerebral blood flow and cytokines in young females with fibromyalgia. *Clin Exp Rheumatol* 20(6):753-760.
- 256 Gür A, Karakoç M, Nas K, Remzi, Çevik, Denli A, Sarac J (2002b) Cytokines and depression in cases with fibromyalgia. *J Rheumatol* 29(2):358-361.
- 257 Gür A, Karakoc M, Nas K, Cevik R, Sarac J, Ataoglu S (2002 c) Effects of low power laser and low dose amitriptyline therapy on clinical symptoms and quality of life in fibromyalgia: a single-blind, placebo-controlled trial. *Rheumatol Int* 22(5):188-193.
- 258 Gür A, Karakoc M, Nas K, Cevik R, Sarac J, Demir E (2002 d) Efficacy of low power laser therapy in fibromyalgia: a single-blind, placebo-controlled trial. *Lasers Med Sci* 17(1):57-61.
- 259 Gür A, Cevik R, Nas K, Colpan L, Sarac S (2004) Cortisol and hypothalamic-pituitary-gonadal axis hormones in follicular-phase women with fibromyalgia and chronic fatigue syndrome and effect of depressive symptoms on these hormones. *Arthr ResTher* 6(3):232-238.
- 260 Gürsel Y, Ergin S, Ulus Y, Erdoğan MF, Yalçın P, Evcik D (2001) Hormonal responses to exercise stress test in patients with fibromyalgia syndrome. *Clin Rheumatol* 20(6):401-405.
- 261 Gürsoy S, Erdal E, Herken H, Madenci E, Alaşehirli B (2001) Association of T102C polymorphism of the 5-HT<sub>2A</sub> receptor gene with psychiatric status in fibromyalgia syndrome. *Rheumatol Int* 21(2):58-61.
- 262 Gürsoy S (2002) Absence of association of the serotonin transporter gene polymorphism with the mentally healthy subset of fibromyalgia patients. *Clin Rheumatol* 21(3):194-197.
- 263 Gürsoy S, Erdal E, Herken H, Madenci E, Alasehirli B, Erdal N (2003) Significance of catechol-O-methyltransferase gene polymorphism in fibromyalgia syndrome. *Rheumatol Int* 23(3):104-107.
- 264 Gusi N, Tomas-Carus P, Hakkinen A, Hakkinen K, Ortega-Alonso A (2006) Exercise in waist-high warm water decreases pain and improves health-related quality of life and strength in the lower extremities in women with fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 55(1):66-73.
- 265 Gustafsson M, Ekholm J, Broman L (2002) Effects of a multiprofessional rehabilitation programme for patients with fibromyalgia syndrome. *J Rehabil Med* 34(3):119-127.
- 266 Haanen HC, HoenderdosHT, van Romunde LK, Hop WC, Mallee C, Terwiel JP(1991) Controlled trial of hypnotherapy in the treatment of refractory fibromyalgia. *J Rheumatol* 18:72-75.
- 267 Hader N, Rimon D, Kinarty A, Lahat N (1991) Altered interleukin-2 secretion in patients with primary fibromyalgia syndrome. *Arthritis Rheum* 34(7):866-872.
- 268 Häfner R, Beisken C (2004 a) Klinische Symptomatik bei entzündlich-rheumatischem Schmerz - physiotherapeutische Intervention. *Akt Rheumatol* 29:133-136.
- 269 Häfner R, Michels H, Richter M, et al (2004 b) Fibromyalgie im Kindes- u. Jugendalter. *Pädiatr Praxis* 65:681-9.

- 270 Häfner R (2004 c). Juvenile Fibromyalgie - „Alles tut weh“. *Akt Rheumatol* 29:142-143.
- 271 Hagen KB, Bjørndal A, Uhlig T, Kvien TK (2000) A population study of factors associated with general practitioner consultation for non-inflammatory musculoskeletal pain. *Ann Rheum Dis* 59(10):788-793.
- 272 Hakkinen A, Hakkinen K, Hannonen P, Alen M (2001) Strength training induced adaptations in neuromuscular function of premenopausal women with fibromyalgia: comparison with healthy women. *Ann Rheum Dis* 60(1):21-26.
- 273 Hammond A, Freeman K (2006) Community patient education and exercise for people with fibromyalgia: a parallel group randomized controlled trial. *Clin Rehabil* 20(10):835-846.
- 274 Hannonen P, Malminiemi K, Yli-Kerttula U, Isomeri R, Roponen P (1998) A randomized, double-blind, placebo-controlled study of moclobemide and amitriptyline in the treatment of fibromyalgia in females without psychiatric disorder. *Br J Rheumatol* 37(12):1279-1286.
- 275 Harkness EF, Macfarlane GJ, Nahit E, Silman AJ, McBeth J (2004) Mechanical injury and psychosocial factors in the work place predict the onset of widespread body pain: a two-year prospective study among cohorts of newly employed workers. *Arthritis Rheum* 50(5):1655-1664.
- 276 Harth M, Nieslon RW (2007) The fibromyalgia tender points: use them or lose them? A brief review of the controversy. *J Rheumatol* 34(5):914-922.
- 277 Häuser W, Türp JC, Lempa M, Wesselmann U, Derra C (2004) Funktionelle somatische Schmerzsyndrome – Nomenklatur. *Schmerz* 18:98-103.
- 278 Häuser W, Schiedermaier P (2005) Das Fibromyalgiesyndrom in der Sozialgerichtsbarkeit – psychosoziale Risikofaktoren und Prädiktoren der Inanspruchnahme medizinischer Leistungen. *Psychother Psych Med* 55 72-78.
- 279 Häuser W, Bernardy K, Arnold B (2006 a) Das Fibromyalgiesyndrom – eine somatoforme Schmerzstörung? *Schmerz* 20:128-139.
- 280 Häuser W, Wilhelm R, Klein W, Zimmer C (2006 b) Subjektive Krankheitsattributionen und Inanspruchnahme medizinischer Leistungen von Patienten mit Fibromyalgiesyndrom. *Schmerz* 20(2):119-127.
- 281 Häuser W, C. Zimmer, E. Felde, V. Köllner (2007) Was sind die Kernsymptome des Fibromyalgiesyndroms? Umfrageergebnisse der Deutschen Fibromyalgievereinigung. *Schmerz* 2007, epub december 21, 2007
- 282 Häuser W, Musial F, Kopp I, Bernardy K (2008) Methodische Grundlagen für die Entwicklung der Leitlinienempfehlungen (Methodenreport). *Schmerz* 22:
- 283 Hawley DJ, Wolfe F, Cathey MA (1988) Pain, functional disability, and psychological status: a 12-month study of severity in fibromyalgia. *J Rheumatol* 15(10):1551-1556.
- 284 Heffez DS, Ross RE, Shade-Zeldow Y, Kostas K, Shah S, Gottschalk R, Elias DA, Shepard A, Leurgans SE, Moore CG (2004) Clinical evidence for cervical myelopathy due to Chiari malformation and spinal stenosis in a non-randomized group of patients with the diagnosis of fibromyalgia. *Eur Spine J* 13(6):516-523.
- 285 Henningsen P, Zimmermann T, Sattel H (2003) Medically unexplained physical symptoms, anxiety, and depression: a meta-analytic review *Psychosom Med* 65(4):528-533.
- 286 Henningsen P, Derra C, Turp JC, Hauser W (2004) Functional somatic pain syndromes: summary of hypotheses of their overlap and etiology. *Schmerz* 18(2):136-140.

- 287 Henningsen P, Zipfel S, Herzog W (2007) Management of functional somatic syndromes. *Lancet* 369(9565):946-955.
- 288 Henriksson C, Carlberg U, Kjallman M, Lundberg G, Henriksson KG (2004) Evaluation of four outpatient educational programmes for patients with longstanding fibromyalgia. *J Rehabil Med* 36(5):211-219.
- 289 Henriksson CM, Lindberg GM, Gerdle B (2005) Women with fibromyalgia: Work and rehabilitation. *Disabil Rehabil* 27:685-695.
- 290 Heymann RE, Helfenstein M, Feldman D (2001) A double-blind, randomized, controlled study of amitriptyline, nortriptyline and placebo in patients with fibromyalgia. An analysis of outcome measures. *Clin Exp Rheumatol* 19(6):697-702.
- 291 Hiller W, Rief W, Braehler E (2006) Somatization in the population: from mild bodily misperceptions to disabling symptoms. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 41(9):704-712.
- 292 Hochlehnert A, Richter A, Bludau HB, Bieber C, Blumenstiel K, Mueller K, Wilke S, Eich W (2006) A computer-based information-tool for chronic pain patients. Computerized information to support the process of shared decision-making. *Patient Educ Couns* 61(1):92-98.
- 293 Holdcraft LC, Assefi N, Buchwald D (2003) Complementary and alternative medicine in fibromyalgia and related syndromes. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 17(4):667-683.
- 294 Holman AJ, Myers RR (2005) A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of pramipexole, a dopamine agonist, in patients with fibromyalgia receiving concomitant medications. *Arthritis Rheum* 52(8):2495-505.
- 295 Holmich LR, Kjoller K, Fryzek JP, Hoier-Madsen M, Vejborg I, Conrad C, Sletting S, McLaughlin JK, Breiting V, Friis S (2003) Self-reported diseases and symptoms by rupture status among unselected Danish women with cosmetic silicone breast implants. *Plast Reconstr Surg* 111(2):723-732; discussion 733-724.
- 296 Hong CZ, Hsueh TC (1996) Difference in pain relief after trigger point injections in myofascial pain patients with and without fibromyalgia. *Arch Phys Med Rehabil* 77(11):1161-1166.
- 297 Horven S, Stiles TC, Holst A, Moen T (1992) HLA antigens in primary fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol* 19(8):1269-1270.
- 298 Horwitz EB, Kowalski J, Theorell T, Anderberg UM (2006) Dance/movement therapy in fibromyalgia patients: Changes in self-figure drawings and their relation to verbal self-rating Scales. *Arts Psychother* 33(1):11-25.
- 299 Hrycaj P, Stratz T, Mennet P, Muller W (1996) Pathogenetic aspects of responsiveness to ondansetron (5-hydroxytryptamine type 3 receptor antagonist) in patients with primary fibromyalgia syndrome—a preliminary study. *J Rheumatol* 23:1418-1423.
- 300 Hueppe A, Brockow T, Raspe H (2004) Chronic widespread pain and tender points in low back pain: A population-based study. *Z Rheumatol* 63(1):76-83.
- 301 Hughes G, Martinez C, Myon E, Taieb C, Wessely S (2006) The impact of a diagnosis of fibromyalgia on health care resource use by primary care patients in the UK: an observational study based on clinical practice. *Arthritis Rheum* 54(1):177-183.
- 302 Huuhka MJ, Haanpää ML, Leinonen EVJ (2004) Electroconvulsive therapy in patients with depression and fibromyalgia. *Eur J Pain*, 8 (4):371-376.
- 303 Imbierowicz K, Egle UT (2003) Childhood adversities in patients with fibromyalgia and somatoform pain disorder. *Eur J Pain* 7:113-119.

- 304 Isomeri R, Mikkelsson M, Latikka P, Kamm K (1993) Effects of amitriptyline and cardiovascular fitness training on pain in patients with primary fibromyalgia. *J Musculoskel Pain* 1(3-4):253-264.
- 305 Jacobsen S, Bartels EM, Danneskiold-Samsoe B (1991 a) Single cell morphology of muscle in patients with chronic muscle pain. *Scand J Rheumatol* 20(5):336-343.
- 306 Jacobsen S, Danneskiold-Samsoe B, Andersen RB (1991 b) Oral S-adenosylmethionine in primary fibromyalgia. Double-blind clinical evaluation. *Scand J Rheumatol* 20(4):294-302.
- 307 Jacobsen S, Jensen KE, Thomsen C, Danneskiold-Samsoe B, Henriksen O (1992) <sup>31</sup>P magnetic resonance spectroscopy of skeletal muscle in patients with fibromyalgia. *J Rheumatol* 19(10):1600-1603.
- 308 Jacobsen S, Main K, Danneskiold-Samsoe B, Skakkebaek NE (1995) A controlled study on serum insulin-like growth factor-I and urinary excretion of growth hormone in fibromyalgia. *J Rheumatol* 22(6):1138-1140.
- 309 Jaeckel WH, Traber U, Gerdes N (2004) Inpatient rehabilitation of patients with fibromyalgia: Concept and results. *Akt Rheumatol* 29(5):270-275.
- 310 Jaeschke R, Adachi J, Guyatt G, Keller J, Wong B (1991) Clinical usefulness of amitriptyline in fibromyalgia: the results of 23 N-of-1 randomized controlled trials. *J Rheumatol* 18(3):447-451.
- 311 Janzen VD, Scudds R (1997) Sphenopalatine blocks in the treatment of pain in fibromyalgia and myofascial pain syndrome. *Laryngoscope* 107(10):1420-1422.
- 312 Jentoft ES, Kvalvik AG, Mengshoel AM (2001) Effects of pool-based and land-based aerobic exercise on women with fibromyalgia/chronic widespread muscle pain. *Arthritis Rheum* 45(1):42-47.
- 313 Jones GT, Silman AJ, Macfarlane GJ (2003) Predicting the onset of widespread body pain among children. *Arthritis Rheum* 48:2615-2621.
- 314 Jones KD, Burckhardt CS, Clark SR, Bennett RM, Potempa KM (2002) A randomized controlled trial of muscle strengthening versus flexibility training in fibromyalgia. *J Rheumatol* 29(5):1041-1048.
- 315 Jones KD et al (2006) A comprehensive review of 46 exercise treatment studies in fibromyalgia. *Health Qual Life Outcom* 4:67.
- 316 Jubrias SA, Bennett RM, Klug GA (1994) Increased incidence of a resonance in the phosphodiester region of <sup>31</sup>P nuclear magnetic resonance spectra in the skeletal muscle of fibromyalgia patients. *Arthritis Rheum* 37(6):801-807.
- 317 Julien N, Goffaux P, Arsenault P, Marchand S (2005) Widespread pain in fibromyalgia is related to a deficit of endogenous pain inhibition. *Pain* 114(1-2):295-302.
- 318 Kaartinen K, Lammi K, Hypen M, Nenonen M, Hanninen O, Rauma AL (2000) Vegan diet alleviates fibromyalgia symptoms. *Scand J Rheumatol* 29(5):308-313.
- 319 Kalyan-Raman UP, Kalyan-Raman K, Yunus MB, Masi AT (1984) Muscle pathology in primary fibromyalgia syndrome: a light microscopic, histochemical and ultrastructural study *J Rheumatol* 11(6):808-813.
- 320 Kashikar-Zuck S, Swain NF, Jones BA, Graham TB (2005) Efficacy of cognitive-behavioral intervention for juvenile primary fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol* 32(8):1594-1602.
- 321 Kashikar-Zuck S, Lynch AM, Graham TB, et al (2007) Social functioning and peer relationships of adolescents with juvenile fibromyalgia syndrome. *Arthritis Rheum* 57:474-80.

- 322 Kato K, Sullivan PF, Evengard B, Pedersen NL (2006 a) Chronic widespread pain and its comorbidities: a population-based study. *Arch Intern Med* 166(15):1649-1654.
- 323 Kato K, Sullivan PF, Evengard B, Pedersen NL (2006 b) Importance of genetic influences on chronic widespread pain. *Arthritis Rheum* 54(5):1682-1686.
- 324 Katz RS, Wolfe F, Michaud K (2006) Fibromyalgia diagnosis: a comparison of clinical, survey, and American College of Rheumatology criteria. *Arthritis Rheum* 54(1):169-176.
- 325 Keel PJ, Bodoky C, Gerard U, Muller W (1998) Comparison of integrated group therapy and group relaxation training for fibromyalgia. *Clin J Pain* 14(3):232-238.
- 326 Keenan GF, Ostrov BE, Goldsmith DP, Athreya BH (1993) Rheumatic symptoms associated with hypothyroidism in children. *J Pediatr* 123:586-588.
- 327 Kelemen J, Lang E, Balint G, Trocsanyi M, Muller W (1998) Orthostatic sympathetic derangement of baroreflex in patients with fibromyalgia. *J Rheumatol* 25(4):823-825.
- 328 Kempnaers C, Simenon G, Vander Elst M, Fransolet L, Mingard P, de Maertelaer V, Appelboom T (1994) Effect of an antidiuretic immune serum on pain and sleep in primary fibromyalgia. *Neuropsychobiology*. 30(2-3):66-72.
- 329 Kennedy M, Felson DT (1996) A prospective long-term study of fibromyalgia syndrome. *Arthritis Rheum* 39(4):682-685.
- 330 Kendall BM, Sören G, Henriksson (2000) A pilot study of body awareness programs in the treatment of fibromyalgia syndrome. *Arthr Care Res*13:304-311.
- 331 Kendall, Ekselius, Gerdle, Sören, Bengtsson (2002) Feldenkrais intervention in fibromyalgia patients: A pilot study. *J Musculoskel Pain* 9(4): 25-35.
- 332 Kendall SA, Schaadt ML, Graff LB, Wittrup I, Malmskov H, Krogsgaard K, Bartels EM, Bliddal H, Danneskiold-Samsøe B (2004) No effect of antiviral (valacyclovir) treatment in fibromyalgia: a double blind, randomized study. *J Rheumatol* 31(4):783-784.
- 333 Kersh BC, Bradley LA, Alarcon GS, Alberts KR, Sotolongo A, Martin MY, Aaron LA, Dewaal DF, Domino ML, Chaplin WF, Palardy NR, Cianfrini LR, Triana-Alexander M (2001) Psychosocial and health status variables independently predict health care seeking in fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 45(4):362-371.
- 334 King SJ, Wessel J, Bhambhani Y, Sholter D, Maksymowych W (2002) The effects of exercise and education, individually or combined, in women with fibromyalgia. *J Rheumatol* 29(12):2620-2627.
- 335 Kingsley JD, Panton LB, Toole T, Sirithienthad P, Mathis R, McMillan V (2005) The effects of a 12-week strength-training program on strength and functionality in women with fibromyalgia. *Arch Phys Med Rehabil* 86(9):1713-1721.
- 336 Kinsella JP, Irwin CE, Jr (1986) Erythromelalgia in an adolescent male. *J Adolesc Health Care* 7:415-416.
- 337 Kirnap M, Çolak R, Eser C, Ozsoy O, Tutuş A, Keleştimur F (2001) A comparison between low-dose (1 microg), standard-dose (250 microg) ACTH stimulation tests and insulin tolerance test in the evaluation of hypothalamo-pituitary-adrenal axis in primary fibromyalgia syndrome. *Clin Endocrinol* 55(4):455-459.
- 338 Kivimäki M, Leino-Arjas P, Virtanen M, Elovainio M, Keltikangas-Jarvinen L, Puttonen S, Vartia M, Brunner E, Vahtera J (2004) Work stress and incidence

- of newly diagnosed fibromyalgia: prospective cohort study. *J Psychosom Res* 57(5):417-422.
- 339 Kivimäki M, Leino-Arjas P, Kaila-Kangas L et al (2007) Increased sickness absence among employees with fibromyalgia. *Ann Rheum Dis* 66:65-69.
- 340 Kjoller K, Friis S, Mellekjær L, McLaughlin JK, Winther JF, Lipworth L, Blot WJ, Fryzek J, Olsen JH (2001) Connective tissue disease and other rheumatic conditions following cosmetic breast implantation in Denmark. *Arch Intern Med* 161(7):973-979.
- 341 Klerman EB, Goldenberg DL, Brown EN, Maliszewski AM, Adler GK (2001) Circadian rhythms of women with fibromyalgia. *J Clin Endocrinol Metabol* 86(3):1034-1039.
- 342 Kohlmann T (2003) Muskuloskeletale Schmerzen in der Bevölkerung. *Schmerz* 17:405-411.
- 343 Korszun A, Sackett-Lundeen L, Papadopoulos E, Brucksch C, Masterson L, Engelberg NC, Haus E, Demitrack MA, Crofford L (1999) Melatonin levels in women with fibromyalgia and chronic fatigue syndrome. *J Rheumatol* 26(12):2675-2680.
- 344 Kouilil SV, Eftting M, Kraaimaat FW, Lankveld WV, Helmond TV, Cats H, van Riel P, de Jong A, Haverman J, Evers A (2007) A Review of cognitive behaviour therapies and exercise programmes for fibromyalgia patients: State of the art and future directions. *Ann Rheum Dis* 66(5):571-81.
- 345 Kozanoğlu E, Canataroğlu A, Abayli B, Colakoğlu S, Goncu K (2003) Fibromyalgia syndrome in patients with hepatitis C infection. *Rheumatol internat* 23(5):248-251.
- 346 Kravitz HM, Esty ML, Katz RS, Fawcett J (2006) Treatment of fibromyalgia syndrome using low-intensity neurofeedback with the flexyx neurotherapy system: A randomized controlled clinical trial. *J Neurother* 10(2-3):41-58.
- 347 Kroenke K, Mangelsdorff AD (1989): Common symptoms in ambulatory care: incidence, evaluation, therapy and outcome. *Am J Med* 82:262.
- 348 Kroenke K, Rosmalen JG (2006a) Symptoms, syndromes, and the value of psychiatric diagnostics in patients who have functional somatic disorders. *Med Clin North Am* 90(4):603-626.
- 349 Kroenke K (2006b) Physical symptom disorder: a simpler diagnostic category for somatization-spectrum conditions. *J Psychosom Res* 60(4):335-339.
- 350 Kuchinad A, Schweinhardt P, Seminowicz DA, Wood PB, Chizh BA, Bushnell MC (2007) Accelerated brain gray matter loss in fibromyalgia patients: premature aging of the brain? *J Neurosci* 27(15):4004-4007.
- 351 Kurzeja R, Gutenbrunner C, Krohn-Grimberghe B (2003) Fibromyalgie: Primäre Fibromyalgie: Vergleich der Kältekammertherapie mit zwei klassischen Waermetherapieverfahren. *Akt Rheumatol* 28 (3):158-163.
- 352 Kwiatek R, Barnden L, Tedman R, Jarrett R, Chew J, Rowe C, Pile K (2000) Regional cerebral blood flow in fibromyalgia: single-photon-emission computed tomography evidence of reduction in the pontine tegmentum and thalami. *Arthritis Rheum* 43(12):2823-2833.
- 353 Labus JS, Keefe FJ, Jensen MP (2003) Self-reports of pain intensity and direct observations of pain behavior: when are they correlated? *Pain* 102(1-2):109-124.
- 354 Lai S, Goldman JA, Child AH, Engel A, Lamm SH (2000) Fibromyalgia, hypermobility, and breast implants. *J Rheumatol* 27(9):2237-2241.

- 355 Lapposy E, Maleitzke E, Hrycai P, Mennet P, Müller W (1993) Der Langzeitverlauf der generalisierten Tendomyopathie (Fibromyalgie), eine retrospective Untersuchung. *Akt Rheumatol* 18:93-98.
- 356 Larson AA, Giovengo SL, Russell IJ, Michalek JE (2000) Changes in the concentrations of amino acids in the cerebrospinal fluid that correlate with pain in patients with fibromyalgia: implications for nitric oxide pathways. *Pain* 87(2):201-211.
- 357 Ledingham J, Doherty S, Doherty M (1993) Primary fibromyalgia syndrome--an outcome study. *Br J Rheumatol* 32(2):139-142.
- 358 Leichsenring F (2005) Are psychodynamic and psychoanalytic therapies effective?: A review of empirical data. *Int J Psychoanal* 86:841-868.
- 359 Lemstra M, Olszynski WP (2005) The effectiveness of multidisciplinary rehabilitation in the treatment of fibromyalgia: a randomized controlled trial. *Clin J Pain* 21(2):166-174.
- 360 Lentjes EG, Griep EN, Boersma JW, Romijn FP, de Kloet ER (1997) Glucocorticoid receptors, fibromyalgia and low back pain. *Psychoneuroendocrinology* 22(8):603-614.
- 361 Lichtbroun AS, Raicer MMC, Smith RB, Katz RS (2001) The treatment of fibromyalgia with cranial electrotherapy stimulation. *J Clin Rheumatol* 7(2):72-78.
- 362 Lindgren H, Bergman S (2005) The use and diagnostic yield of radiology in subjects with longstanding musculoskeletal pain - an eight year follow up. *BMC musculoskeletal disorders* 6:53.
- 363 Lindh M, Johansson G, Hedberg M, Henning GB, Grimby G (1995) Muscle fiber characteristics, capillaries and enzymes in patients with fibromyalgia and controls. *Scand J Rheumatol* 24(1):34-37..
- 364 Lipowski ZJ (1988) Somatization: the concept and its clinical application. *Am J Psych* 145(11):1358-1368.
- 365 Lipworth L, Tarone RE, McLaughlin JK (2004) Breast implants and fibromyalgia: a review of the epidemiologic evidence. *Ann Plastic Surg* 52(3):284-287.
- 366 Lister RE (2002) An open, pilot study to evaluate the potential benefits of coenzyme Q10 combined with Ginkgo biloba extract in fibromyalgia syndrome. *J Int Med Res* 30(2):195-199.
- 367 Longstreth GF, Thompson WG, Chey WD, et al (2006) Functional bowel disorders. *Gastroenterology* 130:1480–1491.
- 368 Lorenz J (1998) Hyperalgesia or hypervigilance? An evoked potential approach to the study of fibromyalgia syndrome. *Z Rheumatol* 57(2):19-22.
- 369 Lund E, Kendall SA, Janerot-Sjoberg B, Bengtsson A (2003) Muscle metabolism in fibromyalgia studied by P-31 magnetic resonance spectroscopy during aerobic and anaerobic exercise. *Scand J Rheumatol* 32(3):138-145.
- 370 Lund N, Bengtsson A, Thorborg P (1986) Muscle tissue oxygen pressure in primary fibromyalgia. *Scand J Rheumatol* 15(2):165-173.
- 371 Lundberg G, Gerdle B (2002) Tender point scores and their relations to signs of mobility, symptoms, and disability in female home care personnel and the prevalence of fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol* 29(3):603-613.

- 372 MacFarlane GJ, Thomas E, Papageorgiou AC, Schollum J, Croft PR, Silman AJ (1996) The natural history of chronic pain in the community: a better prognosis than in the clinic? *J Rheumatol* 23(9):1617-1620.
- 373 Macfarlane TV, Blinkhorn A, Worthington HV, Davies RM, Macfarlane GJ (2002) Sex hormonal factors and chronic widespread pain: a population study among women. *Rheumatology* 41(4):454-457.
- 374 Maes M, Lin A, Bonaccorso S, van Hunsel F, Van Gastel A, Delmeire L, Biondi M, Bosmans E, Kenis G, Scharpe S (1998) Increased 24-hour urinary cortisol excretion in patients with post-traumatic stress disorder and patients with major depression, but not in patients with fibromyalgia. *Act Psych Scand* 98(4):328-335.
- 375 Maes M, Libbrecht I, Van Hunsel F, Lin AH, De Clerck L, Stevens W, Kenis G, de Jongh R, Bosmans E, Neels H (1999) The immune-inflammatory pathophysiology of fibromyalgia: increased serum soluble gp130, the common signal transducer protein of various neurotrophic cytokines. *Psychoneuroendocrinology* 24(4):371-383.
- 376 Maes M, Verkerk R, Delmeire L, Van Gastel A, van Hunsel F, Scharpe S (2000) Serotonergic markers and lowered plasma branched-chain-amino acid concentrations in fibromyalgia. *Psych Res* 97(1):11-20.
- 377 Magni G, Moreschi C, Rigatti-Luchini S, Merskey H (1994) Prospective study on the relationship between depressive symptoms and chronic musculoskeletal pain. *Pain* 56(3):289-297.
- 378 Maixner W (2004) Hyperalgesia: Molecular mechanisms and clinical implications. Brune K, Handwerker HO (eds) IASP Press, Seattle 373-386.
- 379 Maliszewski AM, Goldenberg DL, Hurwitz S, Adler GK (2002) Regulation of the renin-angiotensin-aldosterone system in fibromyalgia. *J Rheumatol* 29(7):1482-1487.
- 380 Malleson PN, Al-Matar M, Petty RE (1992) Idiopathic musculoskeletal pain syndromes in children. *J Rheumatol* 19:1786-1789.
- 381 Malt EA, Olafsson S, Aakvaag A, Lund A, Ursin H (2003) Altered dopamine D2 receptor function in fibromyalgia patients: a neuroendocrine study with buspirone in women with fibromyalgia compared to female population based controls. *J Affect Dis* 75(1):77-82.
- 382 Mannerkorpi K, Nyberg B, Ahlmen M, Ekdahl C (2000) Pool exercise combined with an education program for patients with fibromyalgia syndrome. A prospective, randomized study. *J Rheumatol* 27(10):2473-2481
- 383 Mannerkorpi K, Ahlmen M, Ekdahl C (2002) Six- and 24-month follow-up of pool exercise therapy and education for patients with fibromyalgia. *Scand J Rheumatol* 31(5):306-310.
- 384 Mannerkorpi K, Arndorw M (2004) Efficacy and feasibility of a combination of body awareness therapy and qigong in patients with fibromyalgia: a pilot study. *J Rehabil Med* 36(6):279-281.
- 385 Martin DP, Sletten CD, Williams BA, Berger ICH (2006) Improvement in fibromyalgia symptoms with acupuncture: results of a randomized controlled trial. *Mayo Clin Proceed* 81(6):749-57.
- 386 Martin L, Nutting A, MacIntosh BR, Edworthy SM, Butterwick D, Cook J (1996) An exercise program in the treatment of fibromyalgia. *J Rheumatol* 23(6):1050-1053.
- 387 Martinez-Lavin M, Hermosillo AG, Mendoza C, Ortiz R, Cajigas JC, Pineda C, Nava A, Vallejo M (1997) Orthostatic sympathetic derangement in subjects with fibromyalgia. *J Rheumatol* 24(4):714-718.

- 388 Martinez-Lavin M, Hermosillo AG, Rosas M, Soto ME (1998) Circadian studies of autonomic nervous balance in patients with fibromyalgia: a heart rate variability analysis. *Arthritis Rheum* 41(11):1966-1971.
- 389 Mason LW, Goolkasian P, McCain GA (1998) Evaluation of multimodal treatment program for fibromyalgia. *J Behav Med* 21(2):163-178.
- 390 Mayhew E, Ernst E (2007) Acupuncture for fibromyalgia-a systematic review of randomized clinical trials. *Rheumatology* 46:801-804
- 391 McBeth J, Macfarlane GJ, Benjamin S, Morris S, Silman AJ (1999) The association between tender points, psychological distress, and adverse childhood experiences: A community based study. *Arthritis Rheum* 42(7):1397-1404.
- 392 McBeth J, Macfarlane GJ, Hunt IM, Silman AJ (2001a) Risk factors for persistent chronic widespread pain: a community-based study. *Rheumatology* 40(1):95-101.
- 393 McBeth J, Morris S, Benjamin S, Silman AJ, Macfarlane GJ (2001b) Associations between adverse events in childhood and chronic widespread pain in adulthood: are they explained by differential recall? *J Rheumatol* 28(10):2305-2309.
- 394 McBeth J, Macfarlane GJ, Silman AJ (2002) Does chronic pain predict future psychological distress? *Pain* 96(3):239-245.
- 395 McBeth J, Harkness EF, Silman AJ, Macfarlane GJ (2003) The role of workplace low-level mechanical trauma, posture and environment in the onset of chronic widespread pain. *Rheumatology* 42(12):1486-1494.
- 396 McBeth J, Chiu YH, Silman AJ, Ray D, Morriss R, Dickens C, Gupta A, Macfarlane GJ (2005) Hypothalamic-pituitary-adrenal stress axis function and the relationship with chronic widespread pain and its antecedents. *Arthr ResTher* 7(5):992-1000.
- 397 McCain GA, Bell DA, Mai FM, Halliday PD (1988) A controlled study of the effects of a supervised cardiovascular fitness training program on the manifestations of primary fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 31(9):1135-1141.
- 398 McCain GA, Tilbe KS (1989) Diurnal hormone variation in fibromyalgia syndrome: a comparison with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 19:154-157.
- 399 McCall-Hosenfeld JS, Goldenberg DL, Hurwitz S, Adler GK (2003) Growth hormone and insulin-like growth factor-1 concentrations in women with fibromyalgia. *J Rheumatol* 30(4):809-814.
- 400 McClean G (2000) Does intravenous lidocaine reduce fibromyalgia pain?: A randomized, double-blind, placebo controlled cross-over study. *Pain Clinic* 12(3):181-185.
- 401 McDermid AJ, Rollman GB, McCain GA (1996) Generalized hypervigilance in fibromyalgia: evidence of perceptual amplification. *Pain* 66(2-3):133-144.
- 402 McKenzie R, O'Fallon A, Dale J, Demitrack M, Sharma G, Deloria M, Garcia-Borreguero D, Blackwelder W, Straus SE (1998) Low-dose hydrocortisone for treatment of chronic fatigue syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA* 280(12):1061-1066.
- 403 McLean SA, Williams DA, Clauw DJ (2005a) Fibromyalgia after motor vehicle collision: evidence and implications. *Traffic Injur Prev* 6(2):97-104.
- 404 McLean SA, Williams DA, Harris RE, Kop WJ, Groner KH, Ambrose K, Lyden AK, Gracely RH, Crofford LJ, Geisser ME, Sen A, Biswas P, Clauw DJ (2005b) Momentary relationship between cortisol secretion and symptoms in patients with fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 52(11):3660-3669.

- 405 McLean SA, Williams DA, Stein PK, Harris RE, Lyden AK, Whalen G, Park KM, Liberzon I, Sen A, Gracely RH, Baraniuk JN, Clauw DJ (2006) Cerebrospinal fluid corticotropin-releasing factor concentration is associated with pain but not fatigue symptoms in patients with fibromyalgia. *Neuropsychopharmacology* 31(12):2776-2782.
- 406 Meadows J, Kraut M, Guarnieri M, Haroun RI, Carson BS (2000) Asymptomatic Chiari Type I malformations identified on magnetic resonance imaging. *J Neurosurg* 92(6):920-926.
- 407 Mease PJ (2005) Fibromyalgia syndrome: review of clinical presentation, pathogenesis, outcome measures, and treatment. *J Rheumatol Suppl* 75:6-21.
- 408 Mease PJ, Clauw DJ, Arnold LM et al (2005) Fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol* 32:2270-2277.
- 409 Meiworm L, Jakob E, Walker UA, Peter HH, Keul J (2000) Patients with fibromyalgia benefit from aerobic endurance exercise. *Clin Rheumatol* 19(4):253-257.
- 410 Mendlewicz J (1994) Effect of an antidiencephalon immune serum on pain and sleep in primary fibromyalgia. *Neuropsychobiology* 30(2-3):66-72.
- 411 Mengshoel AM, Komnaes HB, Forre O (1992) The effects of 20 weeks of physical fitness training in female patients with fibromyalgia. *Clin Exp Rheumatol* 10(4):345-349.
- 412 Menzies V, Taylor AG, Bourguignon C (2006) Effects of guided imagery on outcomes of pain, functional status, and self-efficacy in persons diagnosed with fibromyalgia. *J Altern Complement Med* 12(1):23-30.
- 413 Merchant RE, Andre CA, Wise CM (2001) Nutritional supplementation with *Chlorella pyrenoidosa* for fibromyalgia syndrome: A double-blind, placebo-controlled, crossover study. *J Musculoskel Pain* 9(4):37-54.
- 414 Merlijn VP, Hunfeld JA, van der Wouden JC, et al (2003) Psychosocial factors associated with chronic pain in adolescents. *Pain* 101:33-43.
- 415 Merskey H, Bogduk N (1994) Classification of chronic pain. Seattle, IASP Press, Seattle
- 416 Metzger D, Zwingmann C, Protz W, Jackel WH (2000) Die Bedeutung der Ganzkörperkaltetherapie im Rahmen der Rehabilitation bei Patienten mit rheumatischen Erkrankungen - Ergebnisse einer Pilotstudie. *Rehabilitation* 39(2):93-100.
- 417 Meyer BB, Lemley KJ (2000) Utilizing exercise to affect the symptomology of fibromyalgia: a pilot study. *Med Sci Sports Exerc* 32(10):1691-1697.
- 418 Michalsen A, Riegert M, Ludtke R, Backer M, Langhorst J, Schwickert M, Dobos GJ (2005) Mediterranean diet or extended fasting's influence on changing the intestinal microflora, immunoglobulin A secretion and clinical outcome in patients with rheumatoid arthritis and fibromyalgia: an observational study. *BMC Complement Altern Med* 5:22.
- 419 Michels H, Ganser G, Dannecker G, et al (2006) Strukturqualität von kinder- und jugendrheumatologischen Akutkliniken und -abteilungen - Projektgruppenarbeit der Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie (GKJR) und des Verbandes Rheumatologischer Akutkliniken (VRA). *Z Rheumatol* 65:315-322.
- 420 Michels H, Mengel E, Huppertz H, Schaefer R (2006) Morbus Gaucher, Mukopolysaccharidose Typ I (Scheie) und Morbus Fabry. Spezifisch therapierbare lysosomale Speicherkrankheiten und wichtige Differenzialdiagnosen zu entzündlich-rheumatischen Erkrankungen. *Monatsschr Kinderheilk* 154:347-359.

- 421 Mikkelsen M, Salminen JJ, Kautiainen H (1997 a) Non-specific musculoskeletal pain in preadolescents. Prevalence and 1-year persistence. *Pain* 73:29-35.
- 422 Mikkelsen M, Sourander A, Piha J, Salminen JJ (1997 b) Psychiatric symptoms in preadolescents with musculoskeletal pain and fibromyalgia. *Pediatrics* 100:220-227.
- 423 Mikkelsen M, Salminen JJ, Sourander A, Kautiainen H (1998) Contributing factors to the persistence of musculoskeletal pain in preadolescents: a prospective 1-year follow-up study. *Pain* 77:67-72.
- 424 Mikkelsen M (1999) One year outcome of preadolescents with fibromyalgia. *J Rheumatol* 26:674-682.
- 425 Mikkelsen M, Kaprio J, Salminen JJ, et al (2001) Widespread pain among 11-year-old Finnish twin pairs. *Arthritis Rheum* 44:481-485.
- 426 Moher D, Pham B, Lawson ML, Klassen TP (2003) The inclusion of reports of randomised trials published in languages other than English in systematic reviews. *Health Technol Assess* 7(41):1-90.
- 427 Moldofsky H (1982) Rheumatic pain modulation syndrome: the interrelationships between sleep, central nervous system serotonin, and pain. *Adv Neurol* 3:51-57.
- 428 Moldofsky H, Lue FA, Mously C, Roth-Schechter B, Reynolds WJ (1996) The effect of zolpidem in patients with fibromyalgia: a dose ranging, double blind, placebo controlled, modified crossover study. *J Rheumatol* 23(3):529-533.
- 429 Moral RR, Alamo MM, Jurado MA, de Torres LP (2001) Effectiveness of a learner-centred training programme for primary care physicians in using a patient-centred consultation style. *Fam Pract* 18(1):60-63.
- 430 Mountz JM, Bradley LA, Modell JG, Alexander RW, Triana-Alexander M, Aaron LA, Stewart KE, Alarcon GS, Mountz JD (1995) Fibromyalgia in women. Abnormalities of regional cerebral blood flow in the thalamus and the caudate nucleus are associated with low pain threshold levels. *Arthritis Rheum* 8(7):926-938.
- 431 Mueller A, Mueller K, Blumenstiel K, Bieberm C, Eich W (2004) The concept of self-efficacy as important predictor of long-term therapeutic success in patients with fibromyalgia. *Akt Rheumatol* 29(2):101-108.
- 432 Mueller-Busch H.C, Hoffmann P.(1997) Aktive Musiktherapie bei chronischen Schmerzen. Eine prospektive Untersuchung. *Schmerz* 11(2):91-100.
- 433 Müller A, Hartmann M, Eich W (2000) Inanspruchnahme medizinischer Versorgungsleistungen. Untersuchung bei Patienten mit Fibromyalgiesyndrom. *Schmerz* 4:77-83.
- 434 Müller W, Stratz T (2004) Ist die Fibromyalgie eine Krankheit? - Pro. *Dtsch Med Wochenschr* 129:1336.
- 435 Nagaoka S, Ohno M, Sekiguchi A (2004) An open-label clinical trial of milnacipran in fibromyalgia syndrome with co-morbid depressive symptoms. *Int J Psych Clin Pract* 8(1):7-51.
- 436 Narvaez J, Nolla JM, Valverde-Garcia J (2005a) Lack of association of fibromyalgia with hepatitis C virus infection. *J Rheumatol* 32(6):1118-1121.
- 437 Narvaez J, Nolla JM, Valverde J (2005b) No serological evidence that fibromyalgia is linked with exposure to human parvovirus B19. *Joint Bone Spine* 72(6):592-594.
- 438 Nasralla M, Haier J, Nicolson GL (1999) Multiple mycoplasmal infections detected in blood of patients with chronic fatigue syndrome and/or fibromyalgia syndrome. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 18(12):859-865.

- 439 Neeck G, Riedel W (1992) Thyroid function in patients with fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol* 19(7):1120-1122.
- 440 Neumann L, Buskila D (1997) Quality of life and physical functioning of relatives of fibromyalgia patients. *Semin Arthritis Rheum* 26:834-839.
- 441 Neumann L, Sukenik S, Bolotin A, Abu-Shakra M, Amir M, Flusser D, Buskila D (2001) The effect of balneotherapy at the Dead Sea on the quality of life of patients with fibromyalgia syndrome. *Clin Rheumatol* 20(1):15-9.
- 442 Nicassio PM, Schuman C, Kim J, Cordova A, Weismann MH. (1997 a) Psychosocial factors associated with complementary treatment use in fibromyalgia. *J Rheumatol*. 24(10):2008-2013.
- 443 Nicassio PM, Radojevic V, Weisman MH, Schuman C, Kim J, Schoenfeld-Smith K (1997 b) A comparison of behavioural and educational interventions for fibromyalgia. *J Rheumatol* 24:2000-2007.
- 444 Nicassio PM, Weisman MH, Schuman C, Young CW (2000) The role of generalized pain and pain behavior in tender point scores in fibromyalgia. *J Rheumatol* 27(4):1056-1062.
- 445 Nichols DS, Glenn TM (1994) Effects of aerobic exercise on pain perception, affect, and level of disability in individuals with fibromyalgia. *Phys Ther* 74(4):327-332.
- 446 Nielson WR, Jensen M (2004) Relationship between changes in coping and treatment outcome in patients with Fibromyalgia Syndrome. *Pain* 109(3): 233-241.
- 447 Noller V, Sprott H (2003) Prospective epidemiological observations on the course of the disease in fibromyalgia patients. *J Negat Results Biomed* 23(2):4.
- 448 Norregaard J, Volkmann H, Danneskiold-Samsoe B (1995) A randomized controlled trial of citalopram in the treatment of fibromyalgia. *Pain* 61(3):445-449.
- 449 Norregaard J, Lykkegaard JJ, Mehlsen J et al. (1997) Exercise training in treatment of fibromyalgia. *J Musculoskel Pain* 5(1):71-79.
- 450 Nyren O, Yin L, Josefsson S, McLaughlin JK, Blot WJ, Engqvist M, Hakelius L, Boice JD Jr, Adami HO (1998) Risk of connective tissue disease and related disorders among women with breast implants: a nation-wide retrospective cohort study in Sweden. *BMJ Clinical research* 316(7129):417-422.
- 451 Nystuen P, Hagen KB (2003) Feasibility and effectiveness of offering a solution-focused follow-up to employees with psychological problems or muscle skeletal pain: a randomised controlled trial. *BMC Public Health* 3(3):19.
- 452 O'Malley PG, Balden E, Tomkins G, Santoro J, Kroenke K, Jackson JL (2000) Treatment of fibromyalgia with antidepressants: a meta-analysis. *J Gen Intern Med* 15(9):659-666.
- 453 Offenbaecher M, Bondy B, de Jonge S, Glatzeder K, Kruger M, Schoeps P, Ackenheil M (1999) Possible association of fibromyalgia with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Arthritis Rheum* 42(11):2482-2488.
- 454 Offenbaecher M, Waltz M, Schoeps P (2000) Validation of a German version of the Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ-G). *J Rheumatol* 27(8):1984-1988.
- 455 Olin R, Klein R, Berg PA (1998) A randomised double-blind 16-week study of ritanserin in fibromyalgia syndrome: clinical outcome and analysis of autoantibodies to serotonin, gangliosides and phospholipids. *Clin Rheumatol* 17(2):89-94.

- 456 Oliver K, Cronan TA, Walen HR, Tomita M (2001) Effects of social support and education on health care costs for patients with fibromyalgia. *J Rheumatol* 28(12):2711-2719.
- 457 Ollenschläger G, Kopp I, Lelgemann M, Sängler S, Heymanns L et al (2006) Nationale Versorgungsleitlinien der BÄK, AWMF und KBV. Hintergrund, Methodik und Informationen. *Med Klein* 101:840-845.
- 458 Ostensen M, Rugelsjoen A, Wiggers SH (1997) The effect of reproductive events and alterations of sex hormone levels on the symptoms of fibromyalgia. *Scand J Rheumatol* 26(5):355-360.
- 459 Ostuni P, Botsios C, Sfriso P, Punzi L, Chieco-Bianchi F, Semerano L, Grava C, Todesco S (2002) Fibromyalgia in Italian patients with primary Sjogren's syndrome. *Joint Bone Spine* 69:51-57.
- 460 Özerbil O, Okudan N, Gokbel H, Levendoglu F (2006) Comparison of the effects of two antidepressants on exercise performance of the female patients with fibromyalgia. *Clin Rheumatol* 25(4):495-497.
- 461 Palermo TM, Chambers CT (2005) Parent and family factors in pediatric chronic pain and disability: an integrative approach. *Pain* 119:1-4.
- 462 Pamuk ON, Yethil Y, Cakir N (2006) Factors That Affect the Number of Tender Points in Fibromyalgia and Chronic Widespread Pain Patients Who Did not Meet the ACR 1990 Criteria for Fibromyalgia: Are Tender Points a Reflection of Neuropathic Pain? *Sem Arthr Rheum* 36(2):130-134.
- 463 Papageorgiou AC, Silman AJ, Macfarlane GJ (2002) Chronic widespread pain in the population: a seven year follow up study. *Ann Rheum Dis* 61(12):1071-1074.
- 464 Park JH, Phothimat P, Oates CT, Hernanz-Schulman M, Olsen NJ (1998) Use of P-31 magnetic resonance spectroscopy to detect metabolic abnormalities in muscles of patients with fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 41(3):406-413.
- 465 Pattrick M, Swannell A, Doherty M (1993) Chlorzoxazone in primary fibromyalgia syndrome: a double blind placebo controlled study. *Br J Rheumatol* 32(1):55-58.
- 466 Pellegrino MJ, Waylonis GW, Sommer A (1989) Familial occurrence of primary fibromyalgia. *Arch Phys Med Rehabil* 70(1):61-63.
- 467 Pendarvis WT, Pillemer SR (2001) Widespread pain and Sjogren's syndrome. *J Rheumatol* 28:2657-2659.
- 468 Penrod JR, Bernatsky S, Adam V, Baron M, Dayan N, Dobkin PL (2004) Health services costs and their determinants in women with fibromyalgia. *J Rheumatol* 31:1391-1398.
- 469 Peters ML, Vlaeyen JW, van Drunen C (2000) Do fibromyalgia patients display hypervigilance for innocuous somatosensory stimuli? Application of a body scanning reaction time paradigm. *Pain* 86(3):283-292.
- 470 Petzke F, Gracely RH, Park KM, Ambrose K, Clauw DJ (2003 a) What do tender points measure? Influence of distress on 4 measures of tenderness. *J Rheumatol* 30(3):567-574.
- 471 Petzke F, Clauw DJ, Ambrose K, Khine A, Gracely RH (2003 b) Increased pain sensitivity in fibromyalgia: effects of stimulus type and mode of presentation. *Pain* 105(3):403-413.
- 472 Piso U, Küther G, Gutenbrunner C, Gehrke A (2001) Analgetische Wirkungen der Sauna bei der Fibromyalgie. *Physikalische Medizin Rehabilitationsmedizin Kurortmedizin* 11(3):94-99.
- 473 Poro-Boisset M, Esdaile JM, Fitzcharles MA (1996); Alternative medicine use in fibromyalgia syndrome. *Arthritis Care Res* 9(1):13-17

- 474 Posner IA (1994) Treatment of fibromyalgia syndrome with intravenous lidocaine: A prospective, randomized pilot study. *J Musculoskel Pain* 2(4):55-65.
- 475 Poyhia R, Da Costa D, Fitzcharles MA (2001 a) Pain and pain relief in fibromyalgia patients followed for three years. *Arthritis Rheum* 45(4):355-361.
- 476 Poyhia R, Da Costa D, Fitzcharles MA (2001 b) Previous pain experience in women with fibromyalgia and inflammatory arthritis and nonpainful controls. *J Rheumatol* 28(8):1888-1891.
- 477 Qiao ZG, Vaeroy H, Morkrid L (1991) Electrodermal and microcirculatory activity in patients with fibromyalgia during baseline, acoustic stimulation and cold pressor tests. *J Rheumatol* 18(9):1383-1389.
- 478 Quijada-Carrera J, Valenzuela-Castano A, Povedano-Gomez J, Fernandez-Rodriguez A, Hernanz-Mediano W, Gutierrez-Rubio A, de la Iglesia-Salgado JL, Garcia-Lopez A (1996) Comparison of tenoxicam and bromazepan in the treatment of fibromyalgia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pain* (2-3):221-225.
- 479 Quimby LG, Gratwick GM, Whitney CD, Block SR (1989) A randomized trial of cyclobenzaprine for the treatment of fibromyalgia. *J Rheumatol Suppl* 19:140-143
- 480 Raj SR, Brouillard D, Simpson CS, Hopman WM, Abdollah H (2000) Dysautonomia among patients with fibromyalgia: a noninvasive assessment. *J Rheumatol* 27(11):2660-2665.
- 481 Ramsay C, Moreland J, Ho M, Joyce S, Walker S, Pullar T (2000) An observer-blinded comparison of supervised and unsupervised aerobic exercise regimens in fibromyalgia. *Rheumatology* 39(5):501-505.
- 482 Raphael KG, Natelson BH, Janal MN, Nayak S (2002) A community-based survey of fibromyalgia-like pain complaints following the World Trade Center terrorist attacks. *Pain* 100(1-2):131-139.
- 483 Raphael JH, Southall JL, Treharne GJ, Kitas GD (2002) Efficacy and adverse effects of intravenous lignocaine therapy in *BMC Musculoskeletal Disorders* 3:1-8
- 484 Raphael KG, Chandler HK, Ciccone DS (2004a) Is childhood abuse a risk factor for chronic pain in adulthood? *Curr Pain Head Rep* 8(2):99-110.
- 485 Raphael KG, Janal MN, Nayak S (2004b) Comorbidity of fibromyalgia and posttraumatic stress disorder symptoms in a community sample of women. *Pain Medicine* 5(1):33-41.
- 486 Raphael KG, Janal MN, Nayak S, Schwartz JE, Gallagher RM (2004c) Familial aggregation of depression in fibromyalgia: a community-based test of alternate hypotheses. *Pain* 110(1-2):449-460.
- 487 Raymond MC, Brown JB (2000) Experience of fibromyalgia. Qualitative study. *Can Fam Physician* 46:1100-1106.
- 488 Reddy SS, Yunus MB, Inanici F, Aldag JC (2000) Tender point injections are beneficial in fibromyalgia syndrome: A descriptive, open study. *J Musculoskel Pain* 8(4):7-18.
- 489 Redondo JR, Justo CM, Moraleda FV, Velayos YG, Puche JJ, Zubero JR, Hernandez TG, Ortells LC, Pareja MA (2004) Long-term efficacy of therapy in patients with fibromyalgia: a physical exercise-based program and a cognitive-behavioral approach. *Arthritis Rheum* 51(2):184-192.
- 490 Rehabilitationsträger (2007) Rahmenvereinbarung über den Rehabilitationssport und das Funktionstraining vom 01.10.2003 in der Fassung vom 01.01.2007. [http://www.bar-frankfurt.de/upload/Rehabilitationssport\\_314.pdf](http://www.bar-frankfurt.de/upload/Rehabilitationssport_314.pdf)

- 491 Reid GJ, Lang BA, McGrath PJ (1997) Primary juvenile fibromyalgia: psychological adjustment, family functioning, coping, and functional disability. *Arthritis Rheum* 40:752-760.
- 492 Reid GJ, McGrath PJ, Lang BA (2005) Parent-child interactions among children with juvenile fibromyalgia, arthritis, and healthy controls. *Pain* 113:201-210.
- 493 Resine S, Fifield J, Walsh S, Dauser D (2004) Employment and quality of life outcomes among women with fibromyalgia compared to healthy controls. *Women Health* 39:1-19.
- 494 Reynolds WJ, Chiu B, Inman RD (1988) Plasma substance P levels in fibrositis. *J Rheumatol* 15(12):1802-1803.
- 495 Reynolds WJ, Moldofsky H, Saskin P, Lue FA (1991) The effects of cyclobenzaprine on sleep physiology and symptoms in patients with fibromyalgia. *J Rheumatol* 18:452-454.
- 496 Ribeiro LS, Proietti FA (2004) Interrelations between fibromyalgia, thyroid autoantibodies, and depression. *J Rheumatol* 31(10):2036-2040.
- 497 Richards SC, Scott DL (2002) Prescribed exercise in people with fibromyalgia: parallel group randomised controlled trial. *BMJ* 325(7357):185.
- 498 Richter M, Häfner R, Schurer A, et al (2004) Das Garmischer Modell für die Behandlung von Schmerzpatienten in der Kinder- und Jugendrheumatologie. *Akt Rheumatol* 29:158-63.
- 499 Richter M, Offenbächer M, Spamer M et al (2006) Juvenile pain amplification syndromes- is multidisciplinary therapy the answer? *Pain ResManag*11 (Suppl.B):C24.
- 500 Rico-Villademoros F, Hidalgo J, Dominguez I, Garcia-Leiva JM, Calandre EP (2005) Atypical antipsychotics in the treatment of fibromyalgia: a case series with olanzapine. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 29(1):161-164.
- 501 Riedel W, Layka H, Neeck G (1998) Secretory pattern of GH, TSH, thyroid hormones, ACTH, cortisol, FSH, and LH in patients with fibromyalgia syndrome following systemic injection of the relevant hypothalamic-releasing hormones. *Z Rheumatol* 57(2):81-87.
- 502 Rief W, Isaac M (2007) Are somatoform disorders 'mental disorders'? A contribution to the current debate. *Curr Opin Psychiatry* 20(2):143-146.
- 503 Rivera J, de Diego A, Trinchet M, Garcia Monforte A (1997) Fibromyalgia-associated hepatitis C virus infection. *Br J Rheumatol* 36(9):981-985.
- 504 Robinson RL, Birnbaum HG, Morley MA, Sisitsky T, Greenberg PE, Claxton AJ (2003) Economic cost and epidemiological characteristics of patients with fibromyalgia claims. *J Rheumatol* 30:1318-1325.
- 505 Robinson RL, Birnbaum HG, Morley MA, Sisitsky T, Greenberg PE, Wolfe F (2004) Depression and fibromyalgia: treatment and cost when diagnosed separately or concurrently. *J Rheumatol* 31(8):1621-1629.
- 506 Robinson RL, Jones ML (2006) In search of pharmacoeconomic evaluations for fibromyalgia treatments: a review. *Expert Opin Pharmacother* 7:1027-1039.
- 507 Roizenblatt S, Tufik S, Goldenberg J, et al (1997) Juvenile fibromyalgia: clinical and polysomnographic aspects. *J Rheumatol* 24:579-585.
- 508 Romano TJ (1991) Fibromyalgia in children; diagnosis and treatment. *W V Med J* 87:112-114.
- 509 Rosenberg AM (1990) Analysis of a pediatric rheumatology clinic population. *J Rheumatol* 17:827-830.
- 510 Roth-Isigkeit A, Thyen U, Stoven H, et al (2005) Pain among children and adolescents: restrictions in daily living and triggering factors. *Pediatrics* 115:152-162.

- 511 Rucco V, Feruglio C, Genco F, Mosanghini R (1995) Autogenic training versus Erickson's analogical technique in treatment of fibromyalgia syndrome. *Riv Eur Sci Med Farmacol* 17(1):41-50.
- 512 Ruiz MR, Munoz AM, Perula de TL, Aguayo M (1997) Biopsychosocial features of patients with widespread chronic musculoskeletal pain in family medicine clinics. *Fam Pract* 14(3):242-248.
- 513 Russell IJ (1989) Neurohormonal aspects of fibromyalgia syndrome. *Rheum Dis Clin North Am* 15(1):149-168.
- 514 Russell IJ, Michalek JE, Vipraio GA, Fletcher EM, Wall K (1989) Serum amino acids in fibrositis/fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol* 19:158-163.
- 515 Russell IJ, Fletcher EM, Michalek JE, McBroom PC, Hester GG (1991) Treatment of primary fibrositis/fibromyalgia syndrome with ibuprofen and alprazolam. A double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 34(5):552-560.
- 516 Russell IJ, Michalek JE, Vipraio GA, Fletcher EM, Javors MA, Bowden CA (1992a) Platelet 3H-imipramine uptake receptor density and serum serotonin levels in patients with fibromyalgia/fibrositis syndrome. *J Rheumatol* 19(1):104-109.
- 517 Russell IJ, Vaeroy H, Javors M, Nyberg F (1992b) Cerebrospinal fluid biogenic amine metabolites in fibromyalgia/fibrositis syndrome and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 35(5):550-556.
- 518 Russell IJ, Orr MD, Littman B, Vipraio GA, Alboukrek D, Michalek JE, Lopez Y, MacKillip F (1994) Elevated cerebrospinal fluid levels of substance P in patients with the fibromyalgia syndrome. *Arthritis Rheum* 37(11):1593-1601.
- 519 Russell IJ, Michalek JE, Flechas JD, Abraham GE (1995) Treatment of fibromyalgia syndrome with Super Malic registered trade mark: A randomized, double blind, placebo controlled, crossover pilot study. *J Rheumatol* 22(5):953-958.
- 520 Russell IJ, Kamin M, Bennett RM, Schnitzer TJ, Green JA, Katz WA (2000) Efficacy of Tramadol in Treatment of Pain in Fibromyalgia. *J Clin Rheumatol* 6(5):250-257.
- 521 Saccomani L, Vigliarolo MA, Sbolgi P, et al (1993) Juvenile fibromyalgia syndrome: 2 clinical cases. *Pediatr Med Chir* 15:99-101.
- 522 Salek AK, Khan MM, Ahmed SM, Rashid MI, Emran MA, Mamun MA (2005) Effect of aerobic exercise on patients with primary fibromyalgia syndrome. *Mymensingh Med J* 14(2):141-144.
- 523 Salemi S, Rethage J, Wollina U, Michel BA, Gay RE, Gay S, Sprott H. (2003) Detection of interleukin 1beta (IL-1beta), IL-6, and tumor necrosis factor-alpha in skin of patients with fibromyalgia. *J Rheumatol* 30(1):146-150.
- 524 Samborski W, Stratz T, Sobieska M, Mennet P, Muller W, Schulte-Monting J (1992) Intraindividual comparison of whole body cold therapy and warm treatment with hot packs in generalized tendomyopathy. *Z Rheumatol* 51(1):25-30.
- 525 Samborski W, Stratz T, Schochat T, Mennet P, Muller W (1996) Biochemical changes in fibromyalgia. *Z Rheumatol* 55(3):168-173.
- 526 Samborski W, Lezanska-Szpera M, Rybakowski JK (2004) Open trial of mirtazapine in patients with fibromyalgia. *Pharmacopsychiatry* 37(4):168-170.
- 527 Samborski W, Sobieska M, Pieta P, Drews K, Brzosko M (2005) Normal profile of sex hormones in women with primary fibromyalgia. *Annales Academiae Medicae Stetinensis* 51(2):23-26.

- 528 Sandberg M, Lundeberg T, Gerdle B (1999) Manual acupuncture in fibromyalgia: A long-term pilot study. *J Musculoskel Pain* 7(3):39-58.
- 529 Santandrea S, Montrone F, Sarzi-Puttini P, Boccassini L, Caruso I (1993) A double-blind crossover study of two cyclobenzaprine regimens in primary fibromyalgia syndrome. *J Int Med Res* 21(2):74-80.
- 530 Sarac AJ, Gur A (2006) Complementary and alternative therapies in fibromyalgia. *Curr Phram Des* 12:45-57.
- 531 Sayar K, Aksu G, Ak I, Tosun M (2003) Venlafaxine treatment of fibromyalgia. *Ann Pharmacother* 37(11):1561-1565.
- 532 Schachter CL, Busch AJ, Peloso PM, Sheppard MS (2003) Effects of short versus long bouts of aerobic exercise in sedentary women with fibromyalgia: a randomized controlled trial. *Phys Ther* 83(4):340-358.
- 533 Schäfert R, Benedikt G, Sattel H, Wild B, Szecsenyi J, Zipfel S, Henningsen P, Löwe B, Herzog W, Sauer N (2007) Funktional –12-Monats-Evaluation eines leitlinienbasierten Curriculums zur Früherkennung und Behandlung somatoformer/ funktioneller Beschwerden in der Allgemeinarztpraxis. *Psychother Psych Med* 57
- 534 Schanberg LE, Keefe FJ, Lefebvre JC, et al (1998) Social context of pain in children with Juvenile Primary Fibromyalgia Syndrome: parental pain history and family environment. *Clin J Pain* 14:107-115.
- 535 Schanberg LE, Anthony KK, Gil KM, et al (2001) Family pain history predicts child health status in children with chronic rheumatic disease. *Pediatrics* 108:47.
- 536 Scharf MB, Baumann M, Berkowitz DV (2003) The effects of sodium oxybate on clinical symptoms and sleep patterns in patients with fibromyalgia. *J Rheumatol* 30(5):1070-1074.
- 537 Schochat T, Beckmann C (2003 a) Sociodemographic characteristics, risk factors and reproductive history in subjects with fibromyalgia—results of a population-based case-control study. *Z Rheumatol* 62(1):46-59.
- 538 Schochat T, Raspe H (2003 b) Elements of fibromyalgia in an open population. *Rheumatology* 42(7):829-835.
- 539 Schwarz MJ, Offenbaecher M, Neumeister A, Ewert T, Willeit M, Praschak-Rieder N, Zach J, Zacherl M, Lossau K, Weisser R, Stucki G, Ackenheil M (2002) Evidence for an altered tryptophan metabolism in fibromyalgia. *Neurobiol Dis* 11(3):434-442.
- 540 Scudds RA, McCain GA, Rollman GB, Harth M (1989) Improvements in pain responsiveness in patients with fibrositis after successful treatment with amitriptyline. *J Rheumatol Suppl* 19:98-103.
- 541 Sencan S, Ak S, Karan A, Muslumanoglu L, Ozcan E, Berker E (2004) A study to compare the therapeutic efficacy of aerobic exercise and paroxetine in fibromyalgia syndrome. *J Back Musculoskel Rehabil* 17(2):57-61.
- 542 Sherman KJ, Jacobsen C, Goldberg J, Smith WR, Buchwald D (2005) sham acupuncture in fibromyalgia. *Ann Int Med* 43(1):10-19
- 543 Sherry DD, McGuire T, Mellins E, et al (1991) Psychosomatic musculoskeletal pain in childhood: clinical and psychological analyses of 100 children. *Pediatrics* 88:1093-1099.
- 544 Sherry DD, Wallace CA, Kelley C, et al (1999) Short- and long-term outcomes of children with complex regional pain syndrome type I treated with exercise therapy. *Clin J Pain* 15:218-23.
- 545 Sherry DD (2001) Diagnosis and treatment of amplified musculoskeletal pain in children. *Clin Exp Rheumatol* 19:617-620.

- 546 Sherry DD, Malleson PN (2002) The idiopathic musculoskeletal pain syndromes in childhood. *Rheum Dis Clin North Am* 28:669-85.
- 547 Sherry DD (2004) Diagnose und Therapie von Schmerzverstärkungssyndromen bei Kindern: Erfahrung aus zwei Jahrzehnten. *Akt Rheumatol* 29:137-141.
- 548 Shupak NM, McKay JC, Nielson WR, Rollman GB, Prato FS, Thomas AW (2006) Exposure to a specific pulsed low-frequency magnetic field: a double-blind placebo-controlled study of effects on pain ratings in rheumatoid arthritis and fibromyalgia patients. *Pain Res Manag* 11(2):85-90.
- 549 Siegel DM, Janeway D, Baum J (1998) Fibromyalgia syndrome in children and adolescents: clinical features at presentation and status at follow-up. *Pediatrics* 101:377-82.
- 550 Simms RW, Zerbini CA, Ferrante N, Anthony J, Felson DT, Craven DE (1992) Fibromyalgia syndrome in patients infected with human immunodeficiency virus. The Boston City Hospital Clinical AIDS Team. *JAMA* 92(4):368-374.
- 551 Simms RW, Roy SH, Hrovat M, Anderson JJ, Skrinar G, LePoole SR, Zerbini CA, de Luca C, Jolesz F (1994) Lack of association between fibromyalgia syndrome and abnormalities in muscle energy metabolism. *Arthritis Rheum* 37(6):794-800.
- 552 Skouen JS, Grasdal A, Haldorsen EM (2006 a) Return to work after comparing outpatient multidisciplinary treatment programs versus treatment in general practice for patients with chronic widespread pain. *Eur J Pain* 10(2):145-152.
- 553 Skouen, JS , Kvaele, A (2006 b) Different outcomes in subgroups of patients with long-term musculoskeletal pain. *Norsk Epidemiologi* 16(2):127-135.
- 554 Smith JD, Terpening CM, Schmidt SOF, Gums JG (2001) Relief of fibromyalgia symptoms following discontinuation of dietary excitotoxins. *AnnPharmy*35(6):702-706.
- 555 Soares JJF, Grossi G (2002) A randomised, controlled comparison of educational and behavioural interventions for woman with fibromyalgia. *Scand J Occup Ther* 9:35-45.
- 556 Söllner W, Schussler G (2001) Psychodynamic therapy in chronic pain patients: a systematic review. *Z Psychosom Med Psychother* 47(2):115-139.
- 557 Solomon DH, Warsi A, Brown-Stevenson T, Farrell M, Gauthier S, Mikels D, Lee TH (2002) Does self-management education benefit all populations with arthritis? A randomized controlled trial in a primary care physician network. *J Rheumatol* 29(2):362-368.
- 558 Sörensen J, Bengtsson A, Backman E, Henriksson KG, Bengtsson M (1995) Pain analysis in patients with fibromyalgia. Effects of intravenous morphine, lidocaine, and ketamine. *Scand J Rheumatol* 24:360-365.
- 559 Sörensen J, Bengtsson A, Ahlner J, Henriksson KG, Ekselius L, Bengtsson M (1997) Fibromyalgia—are there different mechanisms in the processing of pain? A double blind crossover comparison of analgesic drugs. *J Rheumatol* 24(8):1615-1621.
- 560 Sörensen J, Graven-Nielsen T, Henriksson KG, Bengtsson M, Arendt-Nielsen L. (1998) Hyperexcitability in fibromyalgia. *J Rheumatol* 25(1):152-155.
- 561 Späth M, Stratz T, Neeck G, Kotter I, Hammel B, Amberger CC, Haus U, Färber L, Pongratz D, Müller W (2004) Efficacy and tolerability of intravenous tropisetron in the treatment of fibromyalgia. *Scand J Rheumatol* 33(4):267-270.
- 562 Sprott H (1998) Efficiency of acupuncture in patients with fibromyalgia. *Clin Bull Myofascial Ther* 3(1):37-43.

- 563 Sprott H, Bradley LA, Oh SJ, Wintersberger W, Alarcon GS, Mussell HG, Tseng A, Gay RE, Gay S (1998) Immunohistochemical and molecular studies of serotonin, substance P, galanin, pituitary adenylyl cyclase-activating polypeptide, and secretoneurin in fibromyalgic muscle tissue. *Arthritis Rheum* 41(9):1689-1694.
- 564 Sprott H, Rzanny R, Reichenbach JR, Kaiser WA, Hein G, Stein G (2000) 31P magnetic resonance spectroscopy in fibromyalgic muscle. *Rheumatology* 39(10):1121-1125.
- 565 Sprott H, Salemi S, Gay RE, Bradley LA, Alarcon GS, Oh SJ, Michel BA, Gay S (2004) Increased DNA fragmentation and ultrastructural changes in fibromyalgic muscle fibres. *Ann Rheum Dis* 63(3):245-251.
- 566 Staud R, Domingo M (2001 a) Evidence for abnormal pain processing in fibromyalgia syndrome. *Pain Med* 2(3):208-215.
- 567 Staud R, Vierck CJ, Cannon RL, Mauderli AP, Price DD (2001 b) Abnormal sensitization and temporal summation of second pain (wind-up) in patients with fibromyalgia syndrome. *Pain* 91(1-2):165-175.
- 568 Staud R, Cannon RC, Mauderli AP, Robinson ME, Price DD, Vierck CJ Jr (2003) Temporal summation of pain from mechanical stimulation of muscle tissue in normal controls and subjects with fibromyalgia syndrome. *Pain* 102(1-2):87-95.
- 569 Stoll LA (2000) Fibromyalgia Symptoms Relieved by Flupirtine: An Open-Label Case Series. *Psychosomatics* 41(4):371-372.
- 570 Stormorken H, Brosstad F (1992) Fibromyalgia: family clustering and sensory urgency with early onset indicate genetic predisposition and thus a „true“ disease. *Scand J Rheumatol* 21:207.
- 571 Stratz T, Samborski W, Hrycaj P, Pap T, Mackiewicz S, Mennet P, Muller W (1993) Serotonin concentration in serum of patients with generalized tendomyopathy (fibromyalgia) and chronic polyarthritis. *Med Klin* 88(8):458-462.
- 572 Stratz T, Varga B, Muller W (2003) The influence of depression on the effect of Tropicsetron in the therapy of fibromyalgia. *Zeitschrift fur Rheumatologie* 62(1):42-45.
- 573 Strobel ES, Krapf M, Suckfull M, Bruckle W, Fleckenstein W, Muller W (1997) Tissue oxygen measurement and 31P magnetic resonance spectroscopy in patients with muscle tension and fibromyalgia. *Rheumatol Int* 16(5):175-180.
- 574 Suarez-Almazor ME, Gonzalez-Lopez L, Gamez-Nava JI, Belseck E, Kendall CJ, Davis P (1998) Utilization and predictive value of laboratory tests in patients referred to rheumatologists by primary care physicians. *J Rheumatol* 25(10):1980-1985.
- 575 Sunshine W, Field TM, Quintino O, Fierro K, Kuhn C, Burman I, Schanberg S (1996) Fibromyalgia benefits from massage therapy and transcutaneous electrical stimulation. *J Clin Rheumatol* 2(1):18-22.
- 576 Svebak S, Anjia R, Karstad SI (1993) Task-induced electromyographic activation in fibromyalgia subjects and controls. *Scand J Rheumatol* 22(3):124-130.
- 577 Taggart HM, Arslanian CL, Bae S, Singh K (2003) Effects of T'ai Chi exercise on fibromyalgia symptoms and health-related quality of life. *Orthop Nurs* 22(5):353-360.
- 578 Tavoni A, Jeracitano G, Cirigliano G (1998) Evaluation of S-adenosylmethionine in secondary fibromyalgia: a double-blind study. *Clin Exp Rheumatol* 16(1):106-107

- 579 Tavoni A, Vitali C, Bombardieri S, Pasero G (1987) Evaluation of S-adenosylmethionine in primary fibromyalgia. A double-blind crossover study. *JAMA*83(5):107-110.
- 580 Thieme K, Gromnica-Ihle E, Flor H (2003) Operant behavioral treatment of fibromyalgia: a controlled study. *Arthritis Rheum* 15 49(3):314-320.
- 581 Thieme K, Turk DC, Flor H (2004) Comorbid depression and anxiety in fibromyalgia syndrome: relationship to somatic and psychosocial variables. *Psychosom Med* 66:837-844.
- 582 Thieme K, Spies C, Sinha P, Turk DC, Flor H (2005) Predictors of pain behaviors in fibromyalgia syndrome. *Arthritis Rheum* 53(3):343-350.
- 583 Thieme K, Flor H, Turk DC (2006 a) Psychological pain treatment in fibromyalgia syndrome: efficacy of operant behavioural and cognitive behavioural treatments. *Arthritis Res Ther* 8(4):121.
- 584 Thieme K, Turk DC (2006 b) Heterogeneity of psychophysiological stress responses in fibromyalgia syndrome patients. *Arthritis research & therapy* 8(1):9.
- 585 Thieme K, Turk DC, Flor H (2007) Responder criteria for operant and cognitive-behavioral treatment of fibromyalgia syndrome. *Arthritis Rheum* 57:830-836
- 586 Thimineur M, Kitaj M, Kravitz E, Kalizewski T, Sood P (2002) Functional abnormalities of the cervical cord and lower medulla and their effect on pain: observations in chronic pain patients with incidental mild Chiari I malformation and moderate to severe cervical cord compression. *Clin J pain* 18(3):171-179.
- 587 Tishler M, Levy O, Maslakov I, Bar-Chaim S, Amit-Vazina M (2006) Neck injury and fibromyalgia—are they really associated? *J Rheumatol* 33(6):1183-1185.
- 588 Tofferi JK, Jackson JL, O'Malley PG (2004) Treatment of fibromyalgia with cyclobenzaprine: A meta-analysis. *Arthritis Rheum*; 51:9-13.
- 589 Topbas M, Cakirbay H, Gulec H, Akgol E, Ak I, Can G (2005) The prevalence of fibromyalgia in women aged 20-64 in Turkey. *Scand J Rheumatol* 34(2):140-144.
- 590 Torpy DJ, Papanicolaou DA, Lotsikas AJ, Wilder RL, Chrousos GP, Pillemer SR (2000) Responses of the sympathetic nervous system and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis to interleukin-6: a pilot study in fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 43(4):872-880.
- 591 Trapani S, Grisolia F, Simonini G, et al (2000) Incidence of occult cancer in children presenting with musculoskeletal symptoms: a 10-year survey in a pediatric rheumatology unit. *Semin Arthritis Rheum* 29:348-359.
- 592 Tunks E, McCain GA, Hart LE, et al (1995) The reliability of examination for tenderness in patients with myofascial pain, chronic fibromyalgia and controls. *J Rheumatol* 22:944-952.
- 593 Turk DC, Flor H (1989). Primary fibromyalgia is greater than tender points: toward a multi-axial taxonomy. *J Rheumatol Suppl* 19:80-86.
- 594 Turk DC, Okifuji A, Starz TW, Sinclair JD (1996) Effects of type of symptom onset on psychological distress and disability in fibromyalgia syndrome patients. *Pain* 68(2-3):423-430.
- 595 Turk DC, Okifuji A, Sinclair JD, Starz TW (1998 a) Differential responses by psychosocial subgroups of fibromyalgia syndrome patients to an interdisciplinary treatment. *Arthritis Care Res* 11(5):397-404.
- 596 Turk DC, Okifuji A, Sinclair JD, Starz TW (1998 b) Interdisciplinary treatment for fibromyalgia syndrome: clinical and statistical significance. *Arthritis Care Res* 11(3):186-195.

- 597 Üçeyler N, Valenza R, Stock M, Schedel R, Sprotte G, Sommer C (2006) Reduced levels of antiinflammatory cytokines in patients with chronic widespread pain. *Arthritis Rheum* 54(8):2656-2664.
- 598 Usui C, Doi N, Nishioka M, Komatsu H, Yamamoto R, Ohkubo T, Ishizuka T, Shibata N, Hatta K, Miyazaki H, Nishioka K, Arai H (2006) Electroconvulsive therapy improves severe pain associated with fibromyalgia. *Pain* 121(3):276-280.
- 599 Vaeroy H, Helle R, Forre O, Kass E, Terenius L (1988) Cerebrospinal fluid levels of beta-endorphin in patients with fibromyalgia (fibrositis syndrome). *J Rheumatol* 15(12):1804-1806.
- 600 Vaeroy H, Qiao ZG, Morkrid L, Forre O (1989) Altered sympathetic nervous system response in patients with fibromyalgia (fibrositis syndrome). *J Rheumatol* 16(11):1460-1465.
- 601 Valim V, Oliveira L, Suda A, Silva L, de Assis M, Barros Neto T, Feldman D, Natour J (2003) Aerobic fitness effects in fibromyalgia. *J Rheumatol* 30(5):1060-1069.
- 602 Valkeinen H, Hakkinen K, Pakarinen A, Hannonen P, Hakkinen A, Airaksinen O, Niemitukia L, Kraemer WJ, Alen M (2005) Muscle hypertrophy, strength development, and serum hormones during strength training in elderly women with fibromyalgia. *Scand J Rheumatol* 34(4):309-314.
- 603 van Denderen JC, Boersma JW, Zeinstra P, Hollander AP, van Neerbos BR (1992) Physiological effects of exhaustive physical exercise in primary fibromyalgia syndrome (PFS): is PFS a disorder of neuroendocrine reactivity? *Scand J Rheumatol* 21(1):35-37.
- 604 van Houdenhove B, Egle UT (2004) Fibromyalgia: a stress disorder? Piecing the biopsychosocial puzzle together. *Psychother Psychosom* 73(5):267-275.
- 605 van Houdenhove B, Luyten P (2006) Stress, depression and fibromyalgia. *Acta neurologica Belgica* 106(4): 149-156.
- 606 van Santen M, Bolwijn P, Landewe R, Verstappen F, Bakker C, Hidding A, van Der Kemp D, Houben H, van der Linden S (2002) High or low intensity aerobic fitness training in fibromyalgia: does it matter? *J Rheumatol* 29(3):582-587.
- 607 van Santen M, Bolwijn P, Verstappen F, Bakker C, Hidding A, Houben H, van der Heijde D, Landewe R, van der Linden S (2002) A randomized clinical trial comparing fitness and biofeedback training versus basic treatment in patients with fibromyalgia. *J Rheumatol* 29(3):575-581.
- 608 Vandvik IH, Forseth KO (1994) A bio-psychosocial evaluation of ten adolescents with fibromyalgia. *Acta Paediatr* 83:766-771.
- 609 Varni JW, Seid M, Rode CA (1999) The PedsQL: measurement model for the pediatric quality of life inventory. *Med Care* 37:126-139.
- 610 Varni JW, Burwinkle TM, Szer IS (2004) The PedsQL Multidimensional Fatigue Scale in pediatric rheumatology: reliability and validity. *J Rheumatol* 31:2494-2500.
- 611 Varni JW, Burwinkle TM, Limbers CA, Szer IS (2007) The PedsQL as a patient-reported outcome in children and adolescents with fibromyalgia: an analysis of OMERACT domains. *Health Qual Life Outcomes* 5:9.
- 612 Verstappen FTJ, van Santen-Hoeuft HMS, Bolwijn S (1997) Effect of a group activity program for fibromyalgia patients on physical fitness and well-being. *J Musculoskeletal Pain* 5:17-28.
- 613 Vestergaard-Poulsen P, Thomsen C, Sinkjaer T, Stubgaard M, Rosenfalck A, Henriksen O (1992) Simultaneous electromyography and 31P nuclear magnetic

- resonance spectroscopy—with application to muscle fatigue. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 85(6):402-411.
- 614 Vierck CJ Jr, Staud R, Price DD, Cannon RL, Mauderli AP, Martin AD (2001) The effect of maximal exercise on temporal summation of second pain (windup) in patients with fibromyalgia syndrome. *J Pain* 2(6):334-344.
- 615 Vierck CJ Jr (2006) Mechanisms underlying development of spatially distributed chronic pain (fibromyalgia). *Pain* 124(3):242-363. Epub 2006 Jul 13. Review
- 616 Vitorino DF, Carvalho LB, Prado GF (2006) Hydrotherapy and conventional physiotherapy improve total sleep time and quality of life of fibromyalgia patients: randomized clinical trial. *Sleep Med* 7(3):293-6. Epub 2006 Mar 24.
- 617 Vitton O, Gendreau M, Gendreau J, Kranzler J, Rao SG (2004) A double-blind placebo-controlled trial of milnacipran in the treatment of fibromyalgia. *Hum Psychopharmacol* 1:27-35.
- 618 Vlaeyen JW, Teeken-Gruben NJ, Goossens ME, Mølken MP, Pett RA, Eek H, Heuts PH (1996) Cognitive-educational treatment of fibromyalgia: A randomized clinical trial. I. Clinical effects. *J Rheumatol* 23:1237-1245.
- 619 Vlaeyen JW, Linton SJ (2000) Fear-avoidance and its consequences in chronic musculoskeletal pain: a state of the art. *Pain* 85(3):317-332.
- 620 Volkmann H, Norregaard J, Jacobsen S, Danneskiold-Samsøe B, Knoke G, Nehrlich D. Double-blind, placebo-controlled cross-over study of intravenous S-adenosyl-L-methionine in patients with fibromyalgia. *Scand J Rheumatol*. 1997 26(3):206-11.
- 621 Wahner-Roedler DL, Elkin PL, Vincent A, Thompson JM, Oh TH, Loehrer LL, Mandrekar JN, Bauer BA (2005). Use of complementary and alternative medical therapies by patients referred to a fibromyalgia treatment program at a tertiary care center. *Mayo Clin Proc* 80(1):55-60.
- 622 Walco GA, Varni JW, Ilowite NT (1992) Cognitive-behavioral pain management in children with juvenile rheumatoid arthritis. *Pediatrics* 89:1075-1079.
- 623 Walen HR, Cronan PA, Bigatti SM (2001) Factors associated with healthcare costs in women with fibromyalgia. *Am J Manag Care* 25(7):39-47.
- 624 Walen H, Cronan T, Serber E, Grössl E, Oliver K (2002) Subgroups of fibromyalgia patients: Evidence for heterogeneity and an examination of differential effects following a community-based intervention. *J Musculoskel Pain* 10(3):9-32.
- 625 Walker LS, Williams SE, Smith CA, et al (2006) Parent attention versus distraction: impact on symptom complaints by children with and without chronic functional abdominal pain. *Pain* 122:43-52.
- 626 Wallace DJ, Linker-Israeli M, Hallegua D, Silverman S, Silver D, Weisman MH (2001) Cytokines play an aetiopathogenetic role in fibromyalgia: a hypothesis and pilot study. *Rheumatology* 40(7):743-749.
- 627 Weir PT, Harlan GA, Nkoy FL, Jones SS, Hegmann KT, Gren LH, Lyon JL (2006) The incidence of fibromyalgia and its associated comorbidities: a population-based retrospective cohort study based on International Classification of Diseases, 9th Revision codes. *J Clin Rheumatol* 12(3):124-128.
- 628 Werle E, Fischer HP, Muller A, Fiehn W, Eich W (2001) Antibodies against serotonin have no diagnostic relevance in patients with fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol* 28(3):595-600.

- 629 Wessely S, Nimnuan C, Sharpe M (1999) Functional somatic syndromes: one or many? *Lancet* 354(9182):936-939.
- 630 White KP, Speechley M, Harth M, Ostbye T (1999) Comparing self-reported function and work disability in 100 community cases of fibromyalgia syndrome versus controls in London, Ontario: the London Fibromyalgia Epidemiology Study. *Arthr Rheum* 42:76-83.
- 631 White KP, Harth M, Speechley M, Ostbye T (2000) A general population study of fibromyalgia tender points in noninstitutionalized adults with chronic widespread pain. *J Rheumatol* 27(11):2677-2682.
- 632 White KP, Nielson WR, Harth M, Ostbye T, Speechley M (2002 a) Chronic widespread musculoskeletal pain with or without fibromyalgia: psychological distress in a representative community adult sample. *J Rheumatol* 29(3):588-594.
- 633 White KP, Nielson WR, Harth M, Ostbye T, Speechley M (2002 b) Does the label "fibromyalgia" alter health status, function, and health service utilization? A prospective, within-group comparison in a community cohort of adults with chronic widespread pain. *Arthritis Rheum* 47(3):260-265.
- 634 Wigers H (1994) Fibromyalgia outcome: the predictive values of symptom duration, physical activity, disability pension, and critical life events - a 4.5 year prospective study. *J Psychosom Res* 41:235-243.
- 635 Wigers SH, Stiles TC, Vogel PA (1996) Effects of aerobic exercise versus stress management treatment in fibromyalgia. A 4.5 year prospective study. *Scand J Rheumatol* 25(2):77-86.
- 636 Wik G, Fischer H, Bragee B, Finer B, Fredrikson M (1999) Functional anatomy of hypnotic analgesia: a PET study of patients with fibromyalgia. *Eur J Pain* 3(1):7-12.
- 637 Wik G, Fischer H, Finer B, Bragee B, Kristianson M, Fredrikson M (2006) Retrosplenial cortical deactivation during painful stimulation of fibromyalgic patients. *Int J Neurosci* 116(1):1-8.
- 638 Williams DA, Cary MA, Groner KH, Chaplin W, Glazer LJ, Rodriguez AM, Clauw DJ (2002) Improving physical functional status in patients with fibromyalgia: a brief cognitive behavioral intervention. *J Rheumatol* 29(6):1280-1286.
- 639 Williams DA, Brown SC, Clauw DJ, Gendreau RM (2003) Self-reported symptoms before and after September 11 in patients with fibromyalgia. *Jama* 289(13):1637-1638.
- 640 Williams DA (2006) Utility of cognitive behavioral therapy as a treatment for insomnia in patients with fibromyalgia. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2(4):190-191.
- 641 Wingenfeld K, Wagner D, Schmidt I, Meinlschmidt G, Hellhammer DH, Heim C (2007) The low-dose dexamethasone suppression test in fibromyalgia. *J Psychosom Res* 62(1):85-91.
- 642 Wittrup IH, Christensen LS, Jensen B, Danneskiold-Samsee B, Bliddal H, Wiik A (2000) Search for Borna disease virus in Danish fibromyalgia patients. *Scand J Rheumatol* 29(6):387-390.
- 643 Wittrup IH, Jensen B, Bliddal H, Danneskiold-Samsoe B, Wiik A (2001) Comparison of viral antibodies in 2 groups of patients with fibromyalgia. *J Rheumatol* 28(3):601-603.
- 644 Wörz R (1991) Flupirtin bei chronischen myofasziellen Schmerzzuständen. *Fortschr Med* 109:158-160

- 645 Wolfe F, Srythe HA, Yunus MB, et al (1990) The American College of Rheumatology criteria for the classification of fibromyalgia: report of the multicenter criteria committee. *Arthritis Rheum* 33:160-172.
- 646 Wolfe F, Cathey MA, Hawley DJ (1994) A double-blind placebo controlled trial of fluoxetine in fibromyalgia. *Scand J Rheumatol* 23(5):255-259.
- 647 Wolfe F (1997a) The relation between tender points and fibromyalgia symptom variables: evidence that fibromyalgia is not a discrete disorder in the clinic. *Ann Rheum Dis* 56:268-271.
- 648 Wolfe F, Anderson J, Harkness D, Bennett RM, Caro XJ, Goldenberg DL, Russell IJ, Yunus MB (1997b) A prospective, longitudinal, multicenter study of service utilization and costs in fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 40(9):1560-1570.
- 649 Wolfe F, Russell IJ, Vipraio G, Ross K, Anderson J (1997c) Serotonin levels, pain threshold, and fibromyalgia symptoms in the general population. *J Rheumatol* 24(3):555-559.
- 650 Wolfe F (1998) What use are fibromyalgia control points? *J Rheumatol* 25(3):546-550.
- 651 Wolfe F, Anderson J (1999) Silicone filled breast implants and the risk of fibromyalgia and rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 26(9):2025-2028.
- 652 Wolfe F (2003) Stop using the American College of Rheumatology criteria in the clinic. *J Rheumatol* 30:1671-1672.
- 653 Wolfe F, Michaud K (2004) Severe rheumatoid arthritis (RA), worse outcomes, comorbid illness, and sociodemographic disadvantage characterize ra patients with fibromyalgia. *J Rheumatol* 31(4):695-700.
- 654 Wood PB, Patterson JC 2nd, Sunderland JJ, Tainter KH, Glabus MF, Lilien DL. (2007) Reduced presynaptic dopamine activity in fibromyalgia syndrome demonstrated with positron emission tomography: a pilot study. *J Pain* 8(1):51-58.
- 655 Worrel LM, Krahn LE, Sletten CD, Pond GR (2001) Treating fibromyalgia with a brief interdisciplinary program: initial outcomes and predictors of response. *Mayo Clin Proc* 76(4):384-390.
- 656 Yavuzer G, Kucukdeveci A, Arasil T, Elhan (1998) A Moclobemid treatment in primary fibromyalgia syndrome. *Eur J Phys Med Rehabil* 8 (2):35-38.
- 657 Yildiz S, Kiralp MZ, Akin A, Keskin I, Ay H, Dursun H, Cimsit M (2004) A new treatment modality for fibromyalgia syndrome: Hyperbaric oxygen therapy. *J Int Med Res* 32(3):263-267.
- 658 Yoldaş T, Ozgocmen S, Yildizhan H, Yigiter R, Ulvi H, Ardicoglu O (2003) Auditory p300 event-related potentials in fibromyalgia patients. *Yonsei Med J* 44(1):89-93.
- 659 Yüçetürk TE, Yücel AE, Yüçetürk H, Kart-Koseoğlu H, Unuvar R, Özdemir FN, Akcalı Z (2005) Fibromyalgia: its prevalence in haemodialysis patients and its relationships with clinical and laboratory parameters. *Nephrol Dial Transplant* 20(11):2485-2488.
- 660 Yunus MB, Masi AT (1985) Juvenile primary fibromyalgia syndrome. A clinical study of thirty-three patients and matched normal controls. *Arthritis Rheum* 28:138-145.
- 661 Yunus MB, Kalyan-Raman UP (1989 a) Muscle biopsy findings in primary fibromyalgia and other forms of nonarticular rheumatism. *Rheum Dis Clin North Am* 15(1):115-134.
- 662 Yunus MB, Masi AT, Aldag JC (1989 b) Short term effects of ibuprofen in primary fibromyalgia syndrome: a double blind, placebo controlled trial. *J Rheumatol* 16(4):527-532.

- 663 Yunus MB, Dailey JW, Aldag JC, Masi AT, Jobe PC (1992a) Plasma and urinary catecholamines in primary fibromyalgia: a controlled study. *J Rheumatol* 19(1):95-97.
- 664 Yunus MB, Dailey JW, Aldag JC, Masi AT, Jobe PC (1992b) Plasma tryptophan and other amino acids in primary fibromyalgia: a controlled study. *J Rheumatol* 19(1):90-94.
- 665 Yunus MB, Khan MA, Rawlings KK, et al (1999) Genetic linkage analysis of multicase families with fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol* 26:408-412.
- 666 Yunus MB, Young CS, Saeed SA, Mountz JM, Aldag JC (2004) Positron emission tomography in patients with fibromyalgia syndrome and healthy controls. *Arthritis Rheum* 51(4):513-518.
- 667 Yurtkuran M, Celiktaş M (1996) A randomized, controlled trial of balneotherapy in the treatment of patients with primary fibromyalgia syndrome. *Physikalische Medizin Rehabilitationsmedizin Kurortmedizin* 6(4):109-112.
- 668 Zachrisson O, Regland B, Jahreskog M, Jonsson M, Kron M, Gottfries CG (2002) Treatment with Staphylococcus Toxoid in Fibromyalgic/Chronic Fatigue Syndrome – A Randomised Controlled Trial. *Eur J Pain* 6:455-466.
- 669 Zernikow B, Damschen U (2005) *Schmerzdokumentation in der Praxis. Klassifikation, Stadieneinteilung, Schmerzfragebögen.* Springer, Heidelberg.
- 670 Zidar J, Backman E, Bengtsson A, Henriksson KG (1990) Quantitative EMG and muscle tension in painful muscles in fibromyalgia. *Pain* 40(3):249-254.
- 671 Zih FS, Da Costa D, Fitzcharles MA (2004) Is there benefit in referring patients with fibromyalgia to a specialist clinic? *J Rheumatol* 31(12):2468-2471.
- 672 Zijlstra TR, van de Laar MA, Bernelot Moens HJ, Taal E, Zakraoui L, Rasker JJ (2005) Spa treatment for primary fibromyalgia syndrome: a combination of thalassotherapy, exercise and patient education improves symptoms and quality of life. *Rheumatology* 44(4):539-546.
- 673 Zonana-Nacach A, Alarcón GS, Reveille JD, Triana-Alexander M, Alexander RW, Bradley LA (1998) Clinical features of ANA-positive and ANA-negative patients with fibromyalgia. *J Clin Rheumatol* 4(2):52-56.
- 674 Zubieta JK, Heitzeg MM, Smith YR, et al. (2003) COMT val158met genotype affects mu-opioid neurotransmitter responses to a pain stressor. *Science* 299:1240-1243.