

PD Dr. med. Wilfried Bieger  
Privat-Praxis für Stress-Medizin - München  
Mehr Info: [www.Dr-Bieger.de](http://www.Dr-Bieger.de)  
Kontakt: [wilfried.bieger@t-online.de](mailto:wilfried.bieger@t-online.de) – 089 -5432 170

PD Dr. med. Wilfried Bieger

Privat-Praxis für Stress-Medizin  
München

# Fibromyalgie-Syndrom

August 2020

**Inhalt**

Einleitung, Definition.....	3
CRPS .....	5
Neuroinflammation.....	6
Small-Fieber-Neuropathie (SFN).....	8
Neurogenetik .....	9
Pathogenese.....	10
Neuroendokrinium.....	11
Brain-Gut-Axis; IBS.....	13
Therapie.....	15
Diagnostik (Empfehlungen).....	16
Literatur .....	18

## Fibromyalgie-Syndrom

### **Einleitung, Definition:**

Das Fibromyalgie-Syndrom (FMS) ist ein häufiges, vielfach missachtetes chronisches Schmerzsyndrom mit komplexer Symptomatologie, unklarer Ätiologie und bis heute völlig unbefriedigenden therapeutischen Möglichkeiten. Lange war man der Überzeugung, dass es sich um eine Erkrankung handelt, die dem rheumatischen Formenkreis zuzurechnen ist („Muskelrheuma“) und durch bestimmte, klar umgrenzte Weichteil-Schmerzpunkte charakterisiert ist. Heute ist FMS definiert als eine generalisierte Schmerzerkrankung (CWD: „*Chronic Widespread Pain*“) mit somatischen Defekten und veränderter Schmerzperzeption (Eich, 2017).

Nach der Definition der ACR (American College of Rheumatology; Wolfe, 2010) sind die Kernsymptome des Fibromyalgie-Syndroms (FMS):

- **Chronische Schmerzen** in mehreren Körperregionen
- **Symptomschwere**  $\geq 5$
- **Schlafstörungen** bzw. nicht-erholsamer Schlaf
- **Fatigue**, körperliche und/oder mentale Erschöpfbarkeit

Die früheren Kriterien über mehr als 3 Monate bestehender unbestimmter Schmerzen und Druckschmerzhaftigkeit an mindestens 11 von 18 Weichteilpunkten („Tender Points“) wurden aufgegeben.

Nach Angaben der Betroffenen selbst (> 97%) sind die Hauptsymptome: chronische Muskelschmerzen wechselnder Lokalisation, Rückenschmerzen, Müdigkeit, Gelenkschmerzen wechselnder Lokalisation, nicht-erholsamer Schlaf, Morgensteifigkeit, Zerschlagenheit am Morgen, Konzentrationsschwäche, Antriebsschwäche, geringe Leistungsfähigkeit, Vergesslichkeit (Häuser, 2008).

Die Symptomschwere wird als Summe von Müdigkeit, nicht-erholsamem Schlaf, kognitiven Problemen (jeweils 0: nicht vorhanden bis 3: extrem ausgeprägt), Kopfschmerzen, Bauchschmerzen, Depression (jeweils 0: nicht vorhanden, 1: vorhanden) definiert.

Eine leichte Form des FMS besteht bei einem Gesamtscore von 12-19, eine schwere Form bei Gesamtscore 19-31 (Wolfe, 2015). Für die Feststellung des Schweregrades des FMS können Fragebögen wie das „Fibromyalgia Impact Questionnaire“ oder der „Fibromyalgie-Symptomfragebogen“ herangezogen werden. Eine allgemein anerkannte Schweregradeinteilung existiert jedoch nicht.

Die Klassifikation des FMS ist auch heute noch nicht unumstritten. Historisch und auch weiterhin wird auch die These eines „zentralen Hypersensitivitätssyndroms“ vertreten, FMS als rein psychosomatische Störung oder somatische Belastungsstörung bzw. „Somatic Symptom Disorder“ ohne erkennbare somatische Ursache klassifiziert oder sogar bestritten, dass die Krankheit überhaupt existiert. Diese Beschreibungen ignorieren das Vorhandensein kausaler somatischer Krankheitsfaktoren und definieren das Beschwerdebild lediglich als klinischen Symptomkomplex. Die Autoren (Eich, 2017) der aktuellen Definition und Klassifikation des FMS sind sich daher einig:

**FMS ist in „funktionelles somatisches Syndrom“**

das durch einen „typischen Komplex körperlicher Symptome, allerdings Fehlen eines die Symptome ursächlich erklärenden somatischen Krankheitsfaktors definiert ist“; häufig assoziiert mit psychischen Störungen, jedoch nicht pauschal mit einer primär psychischen Störung gleichzusetzen. Die häufigsten komorbiden psychischen Störungen beim FMS sind Depressionen und Angststörungen (Gracely, 2012).

Demgegenüber ist die somatische Belastungsstörung definiert durch „beeinträchtigende körperliche Beschwerden mit unangemessenen und anhaltenden Sorgen über die Ernsthaftigkeit der Beschwerden“, durch „anhaltend hohe Ausprägung von Ängsten bezüglich Gesundheit oder Beschwerden“ und durch „exzessive Zeit und Energie, die für die Beschwerden und die Gesundheit aufgewendet werden“ (American Psychiatric Association; DSMV, 2013).

Im ICD-10 wurde FMS bisher den rheumatischen Erkrankungen unter M79.70 „Sonstige Krankheiten des Weichteilgewebes“ zugeordnet. Im neuen ICD-11 wird FMS unter MG30 der neu eingeführten Kategorie „Chronische primäre Schmerzsyndrome“ zugeordnet. Chronischer Schmerz wird damit als Krankheit mit somatischem Korrelat und nicht mehr nur als somatoformes Symptom verstanden. Es besteht Einigkeit, dass FMS keine „anhaltende somatoforme Schmerzstörung“ (ICD-10 F45.40) und keine „chronische Schmerzstörung mit psychischen und somatischen Faktoren“ (ICD-10 F45.41) oder etwa nur eine somatische Belastungsstörung bzw. „Somatic Symptom Disorder“ (DSM-5 300.82) ist.

**Die Prävalenz der Fibromyalgie liegt bei 2-13%, vor allem Frauen sind betroffen (80%). Die Komorbidität mit anderen funktionellen Störungen ist außerordentlich hoch: besonders mit Depressionen, Angststörungen und Reizdarmsyndrom.**

Die Prävalenz der Fibromyalgie wird mit 2,1 % der Gesamtbevölkerung angegeben (Eich, 2017). Bis zu 80% der Patienten sind Frauen (Häuser, 2015). Selten tritt FMS quasi in Reinform auf. Bei der großen Mehrheit der Patienten ist FMS mit einer Reihe anderer Funktionsstörungen assoziiert. Die früher als Begleitstörung genannten Schlafstörungen und die Fatigue (Müdigkeit, Erschöpfbarkeit, Leistungsabfall) gehören heute zu den Kernsymptomen.

Besonders häufig kommen Reizdarm (63-81%) und Depressionen (29–70%) vor, außerdem Angststörungen, kognitive Defizite (Konzentrationsschwäche, Kurzzeit-Gedächtnis); häufiger auch metabolisches Syndrom, Migräne, Kopfschmerzen, interstitielle Zystitis (Urethralesyndrom), Dysmenorrhoe, Sicca-Symptomatik (Mundtrockenheit), Raynaudphänomene, multiple Hypersensibilitäten mit gesteigerter Sensitivität gegen Chemikalien, Lärm, helles Licht, Geruchsstoffe, Nahrungsmittel, Konservierungsstoffe, Farbstoffe.

Der Beginn der Erkrankung ist meist schleichend mit allmählicher Zunahme der Schmerzen und der Begleitbeschwerden. Häufig folgt die Erkrankung auf eine Infektion oder Entzündung, eine Operation, hohen psychischen Stress. Auch 20-25% der Patienten mit rheumatischen Autoimmunerkrankungen (Lupus, Bechterew, RA) leiden zusätzlich unter Fibromyalgie. Wegen der besonders häufigen Assoziation von FMS mit CFS (*Chronic Fatigue Syndrome*) und MCS (Multiple Chemikaliensensitivität) wurde früher ein übergeordnetes Krankheitsbild, CMI („*Chronic Multisystem Illnesses*“), postuliert und eine gemeinsame Ätiologie angenommen.

**Tab 1 Komorbidität von Symptomen bei CMI-Patienten** (nach Ciccone, 2003)

	CFS %	Depression %	Fatigue MFI score	Schmerz MFI score
CFS		27,4	17,0	5,9
CFS+FMS	37	52,3	17,8	15,8
CFS+MCS	33	45,2	17,9	6,1
CFS+FMS -MCS		69,2	18,5	15,8

### **CRPS (Complex Regional Pain Syndrome)**

Eng verwandt mit FMS ist das seltenere, 1994 definierte „*Complex Regional Pain Syndrome*“ (CRPS), das typischerweise nach Verletzungen (ca. 80%) oder Operationen (ca. 11%) auftritt (Schwartzman, 2009). Beide, FMS und CRPS, sind durch gestörte Schmerzregulation mit zentraler Sensitivierung und multiplen weiteren Störungen („*polysymptomatic distress*“) gekennzeichnet.

Wesentliches Kriterium des CRPS ist der >3 Monate anhaltende disproportionale Schmerz nach vorausgehender Noxe, der 4-5 Körperregionen betrifft, die nicht unbedingt Dermatomen oder dem Verbreitungsmuster bestimmter Nerven zuzuordnen sind. Dazu kommen Allodynie (gesteigerte Schmerzempfindlichkeit) oder Hyperalgesie; Schlafstörungen; kognitive Einschränkungen; Vasomotorsymptome wie regionale Temperaturdifferenzen, Hautverfärbungen, Kopfschmerzen; Schwitzen, Ödeme, irritables Kolon; motorische Dysfunktion wie Schwäche, Tremor, Dystonie, Bewegungseinschränkungen und trophische Veränderungen der Haut, Nägel, Haare.

Die Diagnose des CRPS basiert allein auf klinischen Kriterien. Das Erkrankungsrisiko für Frauen ist etwa 3-4fach höher als für Männer, Alter bei Beginn 35-45 Jahre. Quantitative EEG- und fMRT-Untersuchungen haben signifikante Unterschiede für FMS und CRPS gezeigt.

Die Überlappung der Beschwerden mit FMS ist jedoch ausgeprägt, wobei Auslöser, Altersverteilung, motorische und vasomotorische Symptomatik mehr oder weniger deutliche Unterschiede aufweisen. Typischerweise entwickelt sich das Syndrom in zwei Phasen: einer akuten, „warmen“ Phase mit klassischer Entzündungssymptomatik, gefolgt von der chronischen „kalten“ Phase die mit trophischen Veränderungen von Haut, Bindegewebe und Muskulatur einhergeht.

Auch beim CRPS ist die Pathophysiologie unklar. Vieles spricht allerdings für die zentrale Rolle neurogener Inflammation und neuroinflammatorischer Aktivität mit chronischer Glia-Aktivierung, gefolgt von zentraler Sensitivierung, Störungen der autonomen Regulation und degenerativen Veränderungen des ZNS. Ein brauchbarer Biomarker für CRPS scheint vor allem CGRP (Calcitonin Gene-related Peptide) im Blut zu sein, daneben auch  $\alpha$ TNF, IL-6, Tryptase und sIL2R (Bharwani, 2019). Im Unterschied zum FMS sind beim CRPS, neben physikalischer Therapie und Verhaltenstherapien (CBT), wegen der relevanten neuroinflammatorischen Aktivität Biphosphonate, Glucocorticoide und Durchblutungs-fördernde Medikamente wirksam.

### ***Neuroinflammation***

Beim FMS wird erst seit einigen Jahren die Rolle inflammatorischer Mechanismen stärker beachtet. Zahlreiche Untersuchungen haben erhöhte Konzentrationen von einzelnen Chemokinen und Cytokinen im Liquor und teilweise auch im peripheren Blut nachgewiesen.

Vor allem IL-8 wurde häufiger in Blut und Liquor gemessen. IL-8 ist mit anderen Chemokinen wie CX3CL1 (Fractalin) in die Kommunikation zwischen Nervenzellen und dem Immunsystem des ZNS, der Mikroglia, involviert und wird mit zentraler Sensitivierung und Schmerz assoziiert.

Eine Multiplexanalyse mit simultaner Messung zahlreicher proinflammatorischer Moleküle in Liquor und Serum konnte ein Panel von Molekülen identifizieren, die zusammen eine nahezu sichere Unterscheidung von FMS-Patienten und Gesunden erlauben. Dabei handelt es sich vorwiegend um Chemokine, während die in früheren Untersuchungen bevorzugt diskutierten Moleküle wie IL-6,  $\alpha$ TNF, MCP-1 (CCL2) und auch IL-8 zwar auch signifikant erhöht aber doch weit weniger auffällig waren.

**Tab 2:** FMS: Patient vs. Kontrolle: Einzelfaktorprävalenz; Gruppen-Signifikanz in der Gruppe vs. Kontrolle

(Daten aus Bäckryd et al., 2017)

<b>Liquor</b>			<b>Serum</b>		
<b>Protein</b>	<b>Patient vs Kontrolle</b>	<b>Gruppen-Signifikanz</b>	<b>Protein</b>	<b>Patient vs Kontrolle</b>	<b>Gruppen-Signifikanz</b>
CCL23	2,0	1,90	STAMBP	15,9	2,04
CXCL6	2,3	1,90	SIRT2	23,5	2,02
TGFβ	3,8	1,89	CD40	4,4	1,97
IL-18	2,0	1,87	AXINI	25,9	1,96
CCL19	4,0	1,85	IL-7	6,6	1,95
CX3CLI	1,8	1,79	CXCL5	14,3	1,90
FGF-19	2,2	1,56	CXCL6	10,2	1,88
CXCL5	1,5	1,54	CXCLII	5,2	1,63
MCP-2	1,7	1,45	MCP-4	2,6	1,59
CXCL10	2,2	1,34	TGFβ	2,2	1,51
CCL11	1,4	1,31	MMP-1	3,4	1,48
			MCP-2	2,6	1,48
			IL-8	3,3	1,41

Ähnliche Chemokin/Cytokinmuster wurden bisher auch bei anderen Erkrankungen mit chronischem Schmerz wie z.B. CRPS, CWD (Chronic Wasting Disease) oder M. Bechterew gefunden.

Chemokine wie vor allem Fractalin (CX3CL1), IL-8 und IL-18 werden im ZNS von Nervenzellen und Gliazellen exprimiert und haben besondere Bedeutung für die Neuron-Glia-Kommunikation. Ihre Freisetzung aus geschädigten Neuronen kann die Sekretion von proentzündlichen Zytokinen aus der Mikroglia induzieren und damit Neuroinflammation initiieren. Systemische Inflammation kann über die neuroinflammatorische ZNS-Aktivierung induziert werden.

Aufwändige Genexpressions-Untersuchungen haben mittels „*Genome-wide Expression Profiling*“ von RNA 421 Gene gefunden, deren Aktivität beim FMS verändert ist (Jones, 2016). Neben einer Gruppe von Genen, die für Schmerzperzeption kodieren, waren vor allem auch inflammatorische Signalwege hochreguliert. Demgegenüber waren Signalwege von Hypersensitivität und Allergien herunterreguliert. Mit einer begrenzten Auswahl von Genen ließ sich im Expressionsprofil mit 95%iger Sensitivität FMS diagnostizieren und von verwandten Schmerzsyndromen nahezu sicher unterscheiden (96% Signifikanz).

Auch zahlreiche funktionelle Studien mit qEEG- und fMRT haben gezeigt, dass die Schmerzen beim FMS ein morphologisches Korrelat haben und mit erhöhter Aktivität Schmerz-verarbeitender Hirnregionen einhergehen.

Darüber hinaus wurden messbare morphologische Veränderungen mit Abnahme der grauen Substanz in Regionen, die mit Schmerzverarbeitung assoziiert sind, beobachtet (Ceko, 2012). Kürzlich wurde dann mit einer sehr gründlichen PET-Studie (TSPO-PET) erstmals direkt bewiesen, dass beim FMS die Mikroglia in mehreren Hirnregionen tatsächlich aktiviert ist. Erhöhte Aktivität wurde vor allem in Teilen des präfrontalen Cortex gefunden, außerdem in Teilen des motorischen und sensorischen Cortex, im supramarginalen Gyrus und Praecuneus. Die Aktivierungssignale konnten zweifelsfrei der Mikroglia zugeordnet werden, wogegen die Astrozyten nicht beteiligt sind. Der Grad der Cortex-Aktivität war mit dem Grad der Fatigue korreliert (Albrecht, 2019).

Das gleiche Muster verstärkter kortikaler Aktivität in Korrelation mit der Fatiguestärke war früher bereits beim CFS („*Chronic Fatigue Syndrome*“) beobachtet worden. Eine neue, umfangreiche fMRT-Untersuchung hat die Hypothese untermauert, dass die gesteigerte Hirnsensitivität gegenüber Schmerzstimuli beim FMS einer generell erhöhten Sensitivität gegenüber sensorischen Stimuli entspricht (Hubbard, 2020). Diese weitreichende sensorische Hyperaktivität spricht für weiterreichende Schädigung des somatosensorischen Systems.

Die Bedeutung der Neuroinflammation (Liquor) und der systemischen Inflammation (Serum) beim FMS ist allerdings noch endgültig zu klären, denn konventionelle antientzündliche Stoffe (NSAID's) oder Glucocorticoide haben im Unterschied zu anderen chronischen Schmerzerkrankungen bisher für die Behandlung des FMS kaum Bedeutung.

### ***Small-Fiber-Neuropathie (SFN)***

Neuropathischer Schmerz ist als Schmerz infolge Schädigung oder Erkrankung des somatosensorischen Systems definiert (Sommer, 2016). Bis vor wenigen Jahren wurden darunter ausschließlich Erkrankungen der großen, myelinisierten Nervenfasern verstanden. Durch verbesserte neurologische Testverfahren konnte jedoch gezeigt werden, dass auch kleine, kaum oder nicht-myelinisierte Nervenfasern in die Übertragung von Schmerzsignalen peripherer Nociceptoren zum ZNS involviert sind. Die Small-Fiber-Neuropathie ist eine Erkrankung der kleinen, nur schwach myelinisierten *Adelta*-Fasern (1-6µ Durchmesser) und der noch kleineren, nicht-myelinisierten C-Fasern (1,0 µ). Sie sind mit peripheren Nociceptoren verbunden, die auf thermische, mechanische und chemische Reize reagieren, Hauptsignalstoff ist Substanz P. Mit neurologischen Standardtests wie Nervenleitgeschwindigkeit oder Elektromyographie ist die SFN nicht feststellbar. Für die Diagnose der SFN wird neben der Anamnese der Nachweis der Schädigung in mindestens 2 von 3 der folgenden Tests gefordert (Sommer, 2018):

- ***Klinisch neurologische Untersuchung***
- ***QST (Quantitative neurologische Testung) oder spezielle neurophysiologische Tests***
- ***Haustanzbiopsie***

Die QST-Methodik („*Quantitative Sensory Testing*“) hat die Beteiligung kleiner Nervenfasern bei einer ganzen Reihe von Neuropathien gezeigt (Sommer, 2016). Auch



beim FMS, das bis dahin allein als „Large-fiber type“ Erkrankung eingestuft war, wurde mit QST gezeigt, dass periphere Nociceptoren über kleine Nervenfasern primär oder sekundär mit in die Schmerzperzeption involviert sind (Üceyler, 2013). Inzwischen gibt es bereits über 900 Publikationen, die sich mit der Bedeutung der Small-Fiber-Pathologie für das FMS befassen (Grayston, 2019).

Mit QST werden Schwellenwerte für Schmerzreaktionen untersucht, die durch Kälte- oder Wärmeimpulse, Temperaturgradienten, Druck, mechanisch (Nadelstiche), Vibration, etc. ausgelöst werden. Daraus können Krankheits-typische sensorische Profile gewonnen werden. Mit hochsensitiven neurophysiologischen Verfahren wie Mikroneurographie, Laser-evozierten Potentialen (LEP) oder CHEPS („*Contact Heat Evoked Potentials*“) können außerdem A $\delta$ - und C-Fasern selektiv aktiviert werden und durch Applikation von seriellen Reizen kann die zentrale Schmerzkontrolle geprüft werden.

Schließlich gehört die Hautstanzbiopsie zur SFN-Diagnostik, wodurch die intradermale Nervenfaserdichte und ev. weitergehende Nervenschäden erfasst werden kann. In Hautbiopsien zeigen etwa 50% der FMS-Patienten (Grayston, 2019) den für SFN typischen Verlust an intradermalen Nervenfasern und weitere QST-Auffälligkeiten der Reizleitung. Besonders charakteristisch für FMS ist die zentrale Signalamplifikation infolge massiver Störung der endogenen Schmerz-Hemmmechanismen (Potvin, 2016). Die häufigste Ursache der erworbenen SFN ist Diabetes mellitus, gefolgt von Alkohol, Hypothyreose, Chemotherapie, Vitamin B6-Überdosierung, Infektionen, Autoimmunkrankheiten. Außerdem werden genetische Risikofaktoren vermutet.

### ***Neurogenetik***

Genetisch disponierende Faktoren sind beim FMS als gesichert anzunehmen, da u.a. das Risiko von direkten Verwandten FMS-Erkrankter bis zu 8-fach erhöht gefunden wurde (Arnold, 2004). Mit GWAS („*Genome-wide Association Studies*“) wurde ein genetisches Risiko von etwa 50% für FMS ermittelt (D’Agnelli, 2019). Auffällig häufig ist die Koaggregation von FMS mit CFS, IBS, Migräne, Depressionen und anderen affektiven Erkrankungen wie Angststörungen oder PTSD („*Post-Traumatic Stress Disorder*“). Die familiäre Häufung von affektiven Erkrankungen liegt bei FMS 80-100% höher als ohne FMS.

Die meisten Polymorphismus-Studien (SNP’s) haben genetische Veränderungen im serotonergen, dopaminergen und katecholaminergen System gefunden (Buskila, 2007). Am häufigsten wurden Genpolymorphismen der COMT (Catechol-O-Methyltransferase), der MAO (Monoaminoxidase), des Serotonintransporters (SERT; 5HTT) und des Serotoninrezeptors (5HTR2A) gefunden, jedoch in Folgeuntersuchungen nicht immer bestätigt. Der vermindert aktive Val:Meth- (und Meth-Meth-)Genotyp der COMT bei FMS führt tendenziell zu erhöhter Katecholaminaktivität, da deren Abbau verlangsamt ist. Beim SERT ist es der „schnelle“ S/S-Genotyp, der zu schnellerem Reuptake von Serotonin aus dem synaptischen Spalt und damit relativem Serotoninmangel führt. Auf Rezeptorebene wurden Beziehungen zwischen FMS und Genvarianten des 5HTT2A-Rezeptors und auch des Dopamin-DR4-Rezeptors gefunden.

Die Beteiligung der biogenen Amintransmitter beim FMS unterstreicht die Rolle von Stress und Stressverarbeitung für die Manifestation des FMS einerseits und seine Nähe andererseits zu psychischen Erkrankungen wie der Depression, Ängsten und PTSD.

Dazu kommt, dass neuerdings auch Genvarianten des GABA-Glutamatsystems (GRIA4) und des Endocannabinoid-Systems (CNRI) bei FMS beachtet wurden, die mit zentraler Sensitivierung verknüpft sind und auch bei Allergien und Reizdarm gefunden werden (D'Agnelli, 2019).

In Ergänzung der genetischen Studien zur Rolle der Katecholamine beim FMS haben Untersuchungen der Herzfrequenzvarianz (HRV: Herzratenvariabilität) gezeigt, dass die Katecholamin-gesteuerte Sympathikusaktivität beim FMS durchgehend erhöht ist und der Serotonin- und GABA-gebahnte Vagus/Parasympathikus blockiert sind (Cohen, 2000), womit sich FMS wiederum deutlich von CFS und IBS unterscheidet (Martinez, 2014). Unklar ist, ob der hohe Sympatikotonus Ursache oder Folge der Parasympathikusinsuffizienz ist.

Der Umweltbezug in der Pathogenese des FMS wurde inzwischen durch epigenetische Untersuchungen erhärtet. Psychologische und soziale Stressoren wie Kindheitstraumata, Unfälle, Misshandlung, Vergewaltigung, PTSD, chronischer Stress sind hochgradig mit FMS, mehr noch mit Depressionen und IBS assoziiert. Neben den bekannten neuronalen, neuroendokrinen und immuninflammatorischen Mechanismen wurden auch epigenetische Veränderungen beim FMS nachgewiesen, die die Persistenz der psychopathologischen Störungen erklären können. FMS ist durch DNA-Hypomethylierung von Genen, die in die Stressbewältigung, ANS-Funktion und z.B. auch die DNA-Reparatur involviert sind. Auch veränderte miRNA-Profile wurden in vielen Geweben demonstriert (D'Agnelli, 2019).

### ***Pathogenese***

Neben der genetischen Disposition wurden unterschiedlichste Umweltfaktoren (Silikon-Implantate, Impf-Adjuvantien) als FMS-Risiken identifiziert. Zu den häufigsten Auslösern zählen jedoch Verletzungen, Infektionen und möglicherweise auch vorangehende Impfungen (Buskila, 2008). Fibromyalgie wird nicht selten als chronische Borreliose (falsch?) interpretiert.

Auch Hepatitis C, HIV, EBV u, HSV und Parvovirus wurden mit FMS assoziiert. Die Bedeutung von Infektionen für die Manifestation von FMS ist jedoch umstritten. Kürzlich wurden Herpesvirus 6 und 7 als mögliche Auslöser eingehender untersucht (Krumina, 2019). Beide Herpesviren sind in >90% der Erwachsenen als latente Infektionen präsent und beide haben neuroinflammatorisches Potential. Bei den FMS-Patienten waren HHV6 und HHV7 nicht häufiger nachweisbar als bei Gesunden. Allerdings fanden sich Hinweise auf Virusaktivierung (Virusnachweis im Plasma; mRNA-Detektion) in 17,4% bei HHV6 und 11,8% bei HHV7 der Patienten. Die erhöhte HHV6-Aktivierung korreliert signifikant mit Defekten der kleinen A $\delta$ - und C-Schmerzfasern, sodass in diesen Fällen eine aktive Beteiligung von HHV6 am Krankheitsgeschehen wahrscheinlich ist.

Auch Autoimmunphänomene werden als Teil der Pathogenese des FMS diskutiert (Ryabkova, 2019). Dafür spricht die Prävalenz von FMS bei Frauen, das Auftreten nach Virusinfektionen, die heute allgemein als Risikofaktoren für Autoimmunerkrankungen gelten, Vitamin D-Mangel, die Häufung von Autoimmunerkrankungen beim FMS (RA, SLE, Sjögren, Polymyositis, Bechterew, Vasculitis, Zoeliakie), und von Autoantikörpern gegen Serotonin, Ganglioside, Phospholipide, ASMA, Muskel, Schilddrüse.

### ***Neuroendokrinium***

Neuroendokrine Mechanismen sind bei FMS intensiv untersucht worden - bis zur Hypothese, dass z.B. Stress-induzierte Störungen der endokrinen Achsen und der Neurotransmittersysteme die eigentliche Ursache des FMS sind.

Das hypothalamische Neuropeptid CRH (*Corticotropin-Releasing Hormon*) steht an der Spitze der HPA-Achse („*Hypothalamic-Pituitary-Adrenal-Axis*“), „der sog. Stressachse. Beim FMS wurden regelmäßig Störungen der Stressachse mit inadäquater Cortisolsekretion nach CRH- und ACTH-Stimulation und niedrigem Morgencortisol beschrieben. Während ACTH nach CRH stärker als normal ansteigt, ist die Cortisolantwort reduziert und die Cortisolausschüttung im Tagesverlauf insgesamt abgeflacht (Kirnap, 2001). FMS ist ein „*low-cortisol state*“, der bei erhöhter CRH-Ausschüttung auf periphere Resistenz trifft (Gupta, 2004). Allerdings wird diese Konstellation oft durch komorbide Depressionen überlagert, die ihrerseits die Funktion der HPA-Achse modifizieren, die klassische Majordepression zB. meist im Sinne eines „*high-cortisol state*“ mit hohem CRH, ACTH und Cortisol; dazu wie FMS mit hohem Noradrenalin und erniedrigtem Serotonin.

CRH hat weit über die Steuerung der HPA-Stressachse hinausgehende Funktionen. Neben dem PVN („*Paraventricular Nucleus*“) des Hypothalamus exprimieren weitere ZNS-Zentren im Rahmen der Stressverarbeitung CRH, in erster Linie der intensiv vernetzte Amygdala-Hippocampus-Komplex und Teile des Cortex mit Verbindungen zu zentralen Sympathikus- (LC; Locus Coeruleus) und Vagus/Parasympathikus-Zentren. Diese CRH-Zentren operieren unabhängig von der HPA-Achse. Generell agiert CRH im Zusammenspiel mit eng verwandten Neuropeptiden, den Urocortinen Ucn<sub>1-3</sub>, teilweise auch akzessorischem Vasopressin. Über zwei Rezeptorklassen, den CRH1- und CRH2-Rezeptor, die unterschiedliche Affinität für die CRH-Molekülgruppe haben, wirkt CRH zentral und auch in der Peripherie, wo es teilweise Hormoncharakter mit Verbreitung über den Blutkreislauf besitzt (Stengel, 2009).

In den letzten Jahren wurde gezeigt, dass CRH über vagale Efferenzen und anschließende ENS-Aktivierung (Enterales Nervensystem), aber auch über direkte Hormonwirkung, zentrale Bedeutung für die Brain-Gut-Achse hat und direkt und indirekt die Stressantwort bis in den Magen-Darmtrakt übermittelt. Stress hemmt auf diesem Wege die gastrointestinale Motilität, verzögert den Magentransit und die Dünndarm-Transitzeit (CRH2-Rezeptor), stimuliert aber gleichzeitig den Transit und Flüssigkeitssekretion im Kolon (CRH1-Rezeptor). Anhaltende CRH-Aktivität favorisiert Störungen der Darmpermeabilität, Hypersensitivitätsentwicklung, Hyperalgesie, und

bahnt Stress-bezogene funktionelle Darmerkrankungen wie IBS (Reizdarmsyndrom), wobei auch die Mastzellaktivierung durch CRH eine maßgebliche Rolle spielt (Ayyadurai, 2017).

Auch andere Stress-sensitive Hormonachsen sind beim FMS betroffen. Die Wachstumshormon-Sekretion ist vermindert, erkennbar an erniedrigten Somatomedin-Spiegeln im Serum (IGF-I). Sowohl Pregnenolon als auch DHEA, beide einerseits Prohormone der Steroid/Sexualhormone, andererseits sehr wichtige Stress-sensitive Neurohormone, sind bei FMS-betroffenen Frauen und Männern deutlich bis stark vermindert. Pregnenolon mit seinen Metaboliten Progesteron und Allopregnanolon, und in schwächerer Weise auch DHEA, haben maßgeblichen Einfluss auf die zentrale GABA-Glutamat-Balance. Pregnenolonmangel begünstigt Glutamat-Dominanz. Die Androgene sind beim FMS ebenfalls erniedrigt, wodurch ihre anabole, regenerative Wirkung (neben Wachstumshormon) auf die Muskulatur vermindert ist. Parallel dazu haben Frauen mit FMS häufig niedrigere Östrogenspiegel, häufiger prämenstruelle Beschwerden und die Menopause tritt bei der Mehrheit früher ein (Gupta, 2004). Das Stress-sensitive Prolaktin ist dagegen meist höher als bei Gesunden, wahrscheinlich als Folge verminderter hemmender Dopaminaktivität.

Substanz P (SP) ist ein nociceptiver Neurotransmitter, der als Signalstoff von sensorischen Schmerzfasern fungiert und deren Signale an Neurokinin-1 Rezeptoren im Rückenmark-Hinterhorn übermittelt. Unter Mitwirkung glutamaterger Neurone folgt die Weiterleitung der Signale ins Gehirn. Im Liquor und in immunhistochemischen Untersuchungen der Nociceptoren wurden erhöhte SP-Spiegel nach Aktivierung gefunden, während Serum und Speichel keine Auffälligkeiten zeigen. Die gefundene SP-Menge korreliert umgekehrt mit der Serotoninkonzentration (Schwarz, 1999). Serotonin wirkt als anti-nociceptiver Neurotransmitter in efferenten Nerven des Rückenmarks, wo es der Input von Schmerz-Nociceptoren aus tieferen Geweben durch Hemmung der SP-Produktion reduziert. Serotoninmangel erhöht daher die Schmerzbereitschaft.

Während akuter Stress Serotonin erhöht, führt chronischer Stress über verschiedene Wege zu anhaltendem Serotoninmangel, was wiederum neben verstärkter Schmerzbereitschaft Depressionen, Ängste und Störungen der Darmfunktion befördert. Niedriges Serotonin korreliert umgekehrt mit dem Maß der Schmerzempfindung. Auch die Schlaftiefe und Schlafqualität korrelieren mit der Serotoninkonzentration im ZNS. Der mangelhafte, nichterholende Schlaf bei FMS begünstigt wiederum einen Abfall von Wachstumshormon, das in der Tiefschlafphase gebildet wird und seinerseits die Bildung von DHEA in den Nebennieren anstößt. Neben niedrigen Tryptophan- und Serotoninkonzentrationen wurde auch das aus Serotonin gebildete Melatonin wiederholt erniedrigt beim FMS gefunden. Behandlung mit Melatonin hat vereinzelt gute Ergebnisse gebracht (Reiter, 2007), die u.a. auf die schlaffördernde Wirkung, die zentrale Antioxidanswirkung, die Hemmung der entzündlichen NO-Synthese (hemmt seinerseits die Serotoninsynthese), den antidepressiven Effekt und die leichte antikonvulsive Wirkung zurückgeführt werden (Reiter, 2007).

Erniedrigtes Serotonin und Tryptophan wurde vielfach im Blut von FMS Patienten beschrieben, darüber hinaus auch im Liquor und in Nociceptorsystemen. Auch Kynurenine, durch proentzündliche Zytokine induzierte Tryptophanmetaboliten, sind bei FMS erhöht, was umgekehrt mit Serotoninabfall einhergeht. Verschiedentlich wurde beim FMS über Behandlungserfolge mit 5-HTP, der Bluthirnschranken-gängigen Vorstufe von Serotonin, berichtet (Juhl, 1998). Die 5HTP-Therapie war ähnlich wirksam wie die Therapie mit Antidepressiva vom SSRI-, SNRI-, TCA- oder MAO-Inhibitortyp, dabei allerdings praktisch nebenwirkungsfrei.

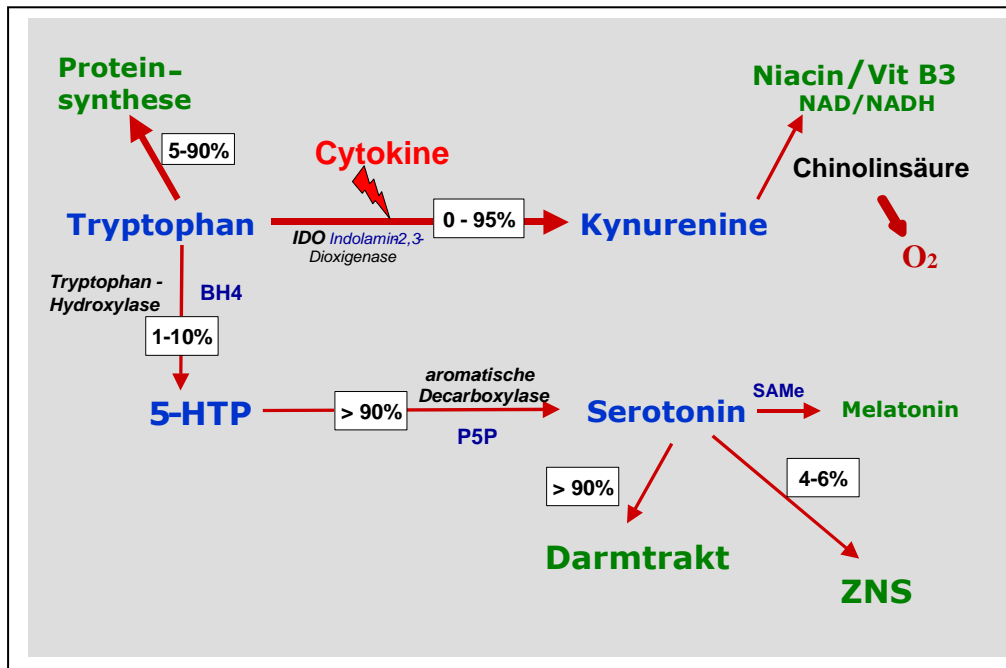
### ***Brain-Gut-Axis; IBS (Irritable Bowel Syndrome)***

Neben Depressionen und Angststörungen zählt der Reizdarm (IBS; „*Irritable Bowel Syndrome*“) zu den häufigsten Komorbiditäten beim FMS. Während in der allgemeinen Bevölkerung die IBS-Prävalenz je nach Definition bei 15% (Rome Criteria I) bis 24% (Rome Criteria II) beträgt, kommt IBS beim FMS in 63% (Rom I) bis zu 81% (Rom II) der Patienten vor (Kurland, 2006), vorwiegend mit wechselnder Symptomatik (75%), seltener mit Obstipation allein (19%) oder ausschließlich mit Diarrhoe (6%).

In der gleichen Untersuchung wurde für Depressionen eine Prävalenz von 40% bei FMS-Betroffenen gefunden. Allen Krankheiten ist gemeinsam, dass chronischer Stress eine wichtige Rolle in der Entstehung spielt und Mechanismen der Stressbewältigung mehr oder weniger stark beeinträchtigt sind. Während die Aktivität der HPA-Achse beim FMS vermindert ist, ist sie bei IBS erhöht und bei Depressionen ebenfalls häufig erhöht, CRH allerdings in allen Fällen erhöht. Die sympathoadrenale Aktivität ist bei allen Erkrankungen gesteigert und die Parasympathikusfunktion mehr oder weniger stark beeinträchtigt; Serotonin, ob neuronal oder enterohormonal, hat in allen Fällen herausragende Bedeutung und ist bei allen Syndromen vermindert; die GABA-Glutamat-Balance ist durch erhöhtes Glutamat geprägt. In allen Fällen ist die intestinale Permeabilität gestört, was Nahrungsmittel-Intoleranzen fördert und die Microbiom-Zusammensetzung verändert.

Neue Untersuchungen zeigen auch, dass die Microbiomstruktur bei FMS-Patienten verändert ist: eingeschränkte Diversität mit Erhöhung von Actinobacteria, Bacteroidetes, Firmicutes, Bifidobacterium, Lactobacillus, Clostridien und Firmicutes, Abnahme bestimmter Lachnospiraceae (Roseburia); und Änderung der GABA-Glutamat-Balance mit Glutamatanstieg. Parallel dazu erhöhte Butyrat-Konzentrationen und reduziertes Isobutytrat, Propionsäure und Lactat im Serum (Minerbi, 2019).

Abbildung 2: Serotoninsynthesewege, Metabolismus, Einfluss proentzündlicher Zytokine (Interferon-gamma) auf die Serotoninsynthese und die Bildung immunsuppressiver Kynurenine, Melatoninweg.



Die psychovegetativen Effekte der proentzündlichen Zytokine kommen u.a. durch direkte Effekte im ZNS zustande (Stimulation der hypothalamischen CRH- und der hypophysären ACTH-Sekretion), zum Teil indirekt durch Hemmung der Serotoninsynthese (Tryptophanentzug durch Aktivierung des Kynureninweges).

### ***Therapie***

Vorrangige offizielle Therapieempfehlung ist eine multimodale Behandlung mit Entspannung, autogenem Training, progressiver Muskelrelaxation, angepasstem Ausdauer- und Krafttraining mittlerer Intensität (2-3/Wo 30 min), Wärmetherapie, Stretching, Wassergymnastik, (2x/Wo), kognitive Verhaltenstherapie und zeitlich befristete medikamentöse Therapie.

Medikamente sind allenfalls in 30% der Fälle erfolgreich. Konventionelle Schmerzmittel (NSAID's) und selbst Opioide wie das häufig eingesetzte Tramadol sind nicht oder kaum wirksam. Antidepressiva, die die Wirkung von Serotonin (SSRI: Serotonin-Reuptake-Inhibitoren), und/oder Noradrenalin (SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Reuptake-Inhibitoren) steigern, sind mäßig erfolgreich. SNRI, die sowohl die Serotonin- als auch die Noradrenalinwirkung verbessern, sind den SSRI überlegen. Daher sind auch ältere SSRI's wie Fluoxetin effektiver als die neueren, hochselektiven SSRI's wie Citalopram, da sie weniger Serotonin-selektiv sind.

Neben Serotonin und Noradrenalin ist offensichtlich auch die zentrale GABA-Glutamat-Balance zulasten von GABA beeinträchtigt. Kürzlich wurde in den USA als erstes FMS-spezifisches Therapeutikum überhaupt das GABA-Derivat Pregabalin zugelassen. Schmerz, Fatigue, Schlafprobleme, Ängste können durch die GABA-Unterstützung deutlich reduziert werden.

Erstempfehlung ist allerdings bisher das tricyclische Antidepressivum Amitriptylin. Daneben werden höchstens noch vier weitere Medikamente mit Einschränkung empfohlen: die SNRI's Duloxetine, Milnacipran, der GABA-Abkömmling Pregabalin und das Opiat Tramadol (EULAR, McFarlane, 2017).

Der Bedarf an verbesserten Therapieoptionen ist also sehr hoch, umso mehr, wenn man den Leidensdruck der Patienten berücksichtigt. Neue therapeutische Ansätze gehen inzwischen eher in Richtung Endocannabinoid- und Glutamatsystem. Infusionen mit Ketamin, das über Hemmung des NMDA-Glutamatrezeptors wirkt, können kurzfristig sehr gute Wirkung erreichen. Fraglich ist, wieweit wiederholte Anwendung einen andauernden Effekt bewirken kann. Bemerkenswert ist, dass Ketamin auch bei therapieresistenten Depressionen sehr gute und bei wiederholter Anwendung oft anhaltende Wirkung erzielt. In Amerika wurde erst kürzlich ein Ketaminderivat als Nasenspray („Esketamin“) zur Behandlung von Depressionen zugelassen (2019).

Sehr vielversprechend ist auch die Schmerztherapie mit Botulinum Toxin A, die bei Wiederholung Monate-anhaltende Wirkung erzielt und vereinzelt in Kliniken durchgeführt wird (Attal, 2016). Auch bei Botulinum Toxin ist bemerkenswert, dass es zu den stärksten antidepressiv wirkenden Stoffen gehört und bei wiederholter Anwendung auch anhaltend wirksam ist!

Komplementärmedizinisch werden u.a. empfohlen: Akupunktur, Mikronährstoffe, Ausgleich des Säure-Basen-Haushalts, Detoxbehandlungen, antioxidativ/antientzündliche Supplementierung (CoQ10, Niacin,  $\alpha$ Liponsäure, Quercetin, Curcumin) und Ernährungsumstellung (LOGI-Diät). Erst kürzlich wurde außerdem gezeigt, dass N-Acetyl-Cystein (ACC) in hoher Dosierung (50-200 mg/kg) neuropathische Schmerzen nachhaltig reduziert.

### ***Diagnostik (Empfehlungen)***

1. Neurologische Diagnostik einschließlich QST und ev. Hautstanzbiopsie
2. Labor  
CRPs, IL-6, IL-8, IL-18, Vitamin D, Homocystein, CoQ10, ggf. Rheumadiagnostik  
Neurostress-Test: Cortisol-Tagesprofil (Speichel); Serotonin, Katecholamine, GABA, Glutamat (2. MU) Pregnenolon, DHEAS, Melatonin (Östradiol, Progesteron, Testosteron, SHBG); Stuhl-Microbiom
3. HRV (Herz-Ratenvariabilität)



***Fallbeispiel***

Frühere Erfahrungen mit der Serotoninvorstufe 5HTP, Behandlungserfolge mit dem Serotoninabkömmling Melatonin und die Erfolge mit GABA-Analoga weisen ev. neue Wege.

Patientin, 48 J. Adipositas, BMI = 33,7

*Diagnosen:* **Fibromyalgie-Syndrom**, Depressionen; Ängste; schwere Schlafstörungen, Reizdarm; Antriebsschwäche, Müdigkeit, Konzentrationsstörungen.

Behandlung: Training, Walking, Physiotherapie, Yoga, Ernährungsumstellung (LOGI, kalorienreduziert)

Neuroreplete	3 – 0 – 2	Kps tgl.	(5HTP, Tyrosin, Cystein, Theanin, Vit C, B6, B9)
GABA sl	1 – 2 – 2		(GABA, Theanin, Taurin, Magnesium)
GabaNight	0 – 0 – 3		(Glutamin, Glycin, Cholin, Passionsbl. Taurin, 5HTP, Vit B1, B9)
Melatonin	0 – 0 – 1 bis 2		
Pregnenolon	1 – 0 – 0		
DHEA	1 – 0 – 0		zeitweise

Optionen: ACC, Q10, Niacin, Curcumin, Quercetin

Nach 8 Wochen:

Fibromyalgie erhebliche Besserung der Schmerzen und der Morgensteifigkeit.

Schlaf erstmals seit Jahren gut, nach zusätzlicher Gabe von Melatonin (3 mg abends) -

Schlaf dauerhaft gut!! Gewichtsabnahme 10 kg in 8 Wo !! – ohne gezielte Diät!

Besserung: Müdigkeit, Erschöpfung, Kognition!!

**Literatur**

- Albrecht DS, Forsberg A, Sandström A, et al.: Brain glial activation in fibromyalgia – A multi-site positron emission tomography investigation. *Brain Behav Imm* 2019; 75: 72-83
- Arnold LM, Hudson JL, Hess EV, et al.: Family study of fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 50: 944-52, 2004
- Attal N, deAndrade DC, Adam F. et al.: Safety and efficacy of repeated injections of botulinum toxin A in peripheral neuropathic pain (BOTNEP): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2016; 15: 555-565
- Ayyadurai S., Gibson AJ, D’Costa S. et al.: Corticotropin-releasing factor receptor subtype 1 is a critical modulator of mast cell degranulation and stress-induced pathophysiology. *J Leucocyte Biol* 2017; 102: 1299-1302
- Bäckryd E., Tanum L., Lind AL, et al.: Evidence of both systemic inflammation and neuroinflammation in fibromyalgia patients, as assessed by a multiplex protein panel applied to the cerebrospinal fluid and to plasma. *J Pain Res* 2017; 10: 515-525
- Bharwani KD, Dik WA, Dirckx M., Huygen FJPM: Highlighting the Role of Biomarkers of Inflammation in the Diagnosis and Management of Complex Regional Pain Syndrome. *Mol Diagn Ther* 2019; 23: 615-626
- Buskila D. Sarzi-Puttini, Ablin J.: The genetics of fibromyalgia syndrome. *Pharmacogenomics* 2007; 8(1): 67-74
- Buskila D, Atzeni F, Sarzi-Puttini P. Etiology of fibromyalgia: the possible role of infection and vaccination. *Autoimmun Rev* 2008; 8(1): 41-43
- Ceko M, Bushnell MC, Gracely RH.: Neurobiology Underlying Fibromyalgia Symptoms. *Pain Res Treat* 2012; 585419
- Cicccone DS, Natelson BH.: Comorbid illness in women with chronic fatigue syndrome: a test of the single syndrome hypothesis. *Psychosom Med* 2003; 65(2): 268-275
- Clauw DJ.: Fibromyalgia: a clinical review. *JAMA* 2014; 311:1547–1555
- Cohen H, Neumann L, Shore M, et al.: Autonomic dysfunction in patients with fibromyalgia: application of power spectral analysis of heart rate variability. *Semin Arthritis Rheum* 2000; 29(4): 217-27
- D’Agnelli S, Arendt-Nielsen L, Gerra MC, et al.: Fibromyalgia: Genetics and epigenetics insights may provide the basis for the development of diagnostic biomarkers. *Mol Pain* 2019;15: 1744806918819944

- Eich W, Bär KJ, Bernateck M, et al.: Definition, Klassifikation, klinische Diagnose und Prognose des Fibromyalgiesyndroms Aktualisierte Leitlinie 2017 und Übersicht von systematischen Übersichtsarbeiten. Schmerz 2017; 31: 231-238
- Gracely RH, Ceko M, Bushnell MC.: Fibromyalgia and depression. Pain Res Treat 2012:486590
- Grayston R, Czanner G, Elhadd K, et al.: A systematic review and meta-analysis of the prevalence of small fiber pathology in fibromyalgia: Implications for a new paradigm in fibromyalgia etiopathogenesis. Semin Arthritis Rheum 2019; 48(5): 933-943
- Gupta A, Silman AJ. Psychological stress and fibromyalgia: a review of the evidence suggesting a neuroendocrine link. Arthritis Res Ther 2004; 6(3): 98-106
- Häuser W, Zimmer C, Felde E, Köllner V.: What are the key symptoms of fibromyalgia? Results of a survey of the German Fibromyalgia Association. Schmerz 2008; 22:176–183
- Häuser W, Ablin J, Fitzcharles MA, et al. Fibromyalgia 2015; Nat Rev Dis Primers 1: 15022
- Hubbard CS, Lazaridou A, Cahalan CM, et al.: Aberrant Saliency? Brain Hyperactivation in Response to Pain Onset and Offset in Fibromyalgia. Arthritis Rheumatol 2020; 72(7): 12-3-1213
- Jones KD, Gelbart T, Whisenant T, et al.: Genome-wide expression profiling in the peripheral blood of patients with fibromyalgia. Clin Exp Rheumatol 2016; 34(2S96): S89-S98
- Kirnap M, Colak R, Eser C, et al.: A comparison between low-dose (1µg), standard-dose (250µg) ACTH stimulation tests and insulin tolerance test in the evaluation of hypothalamus-pituitary-adrenal axis in primary fibromyalgia syndrome. Clin Endocrinol 2001; 55: 455-459
- Krumina A, Chapenko S, Kenina V, et al.: The role of HHV-6 and HHV-7 infections in the development of fibromyalgia. J Neurovirol 2019; 25: 194-207
- Kurland JE, Coyle WJ, Winkler A, et al.: Prevalence of irritable bowel syndrome and depression in fibromyalgia. Dig Dis Sci 2006; 51:454-60
- Martinez-Martinez LA, Mora T, Vargas A, et al.: Sympathetic nervous system dysfunction in fibromyalgia, chronic fatigue syndrome, irritable bowel syndrome, and interstitial cystitis: a review of case-control studies. J Clin Rheumatol 2014; 20(3): 146-150

- Macfarlane GJ, Kronisch C, Dean LE, et al.: EULAR revised recommendations for the management of fibromyalgia. *Ann Rheum Dis* 2017; 76: 318-328
- Minerbi A, Gonzales E, Brereton NJB, et al.: Altered microbiome composition in individuals with fibromyalgia. *Pain* 2019; 160(11): 2589-2602
- Misidou C, Papagoras C.: Complex Regional Pain Syndrome: An update. *Mediterr J Rheumatol* 2019; 30(1): 16-26
- Potvin S, Marchand S. Pain: facilitation and pain inhibition during conditioned pain modulation in fibromyalgia and in healthy controls. *Pain* 2016; 157: 1704-1710
- Reiter RJ, Acuna-Castroviejo D, Tan DX: Melatonin therapy in fibromyalgia. *Curr Pain Headache Rep* 2007; 11: 339-342
- Ryabkova VA, Churilov LP, Shoenfeld Y. Neuroimmunology: What Role for Autoimmunity, Neuroinflammation, and Small Fiber Neuropathy in Fibromyalgia, Chronic Fatigue Syndrome, and Adverse Events after Human Papillomavirus Vaccination? *Int J Mol Sci* 2019; 20(20): 5164
- Schwarz MJ, Späth M, Müller-Bardorff H, et al.: Relationship of substance P, 5-hydroxyindole acetic acid and tryptophan in serum of fibromyalgia patients. *Neurosci Lett* 259: 196-98, 1999
- Schwartzman RJ, Erwin KL, Alexander GM.: The natural history of complex regional pain syndrome. *Clin J Pain* 2009; 25: 273–80.
- Sommer C.: Exploring pain pathophysiology in patients. *Science* 2016; 354(6312) 588-592
- Sommer C, Üceyler N.: Small-Fiber-Neuropathien *Fortschr Neurol Psychiatr* 2018; 86: 509-518
- Stengel A, Tache Y.: Neuroendocrine Control of the Gut During Stress: Corticotropin-Releasing Factor Signaling Pathways in the Spotlight. *Annu Rev Physiol* 2009; 71: 219-239
- Üceyler N, Zeller D, Khan A-K, et al.: Small fibre pathology in patients with fibromyalgia syndrome. *Brain J Neurol* 2013; 1–11
- Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, et al.: Fibromyalgia criteria and severity scales for clinical and epidemiological studies: a modification of the ACR preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia. *J Rheumatol* 2011; 38:1113–1122
- Wolfe F, Walitt BT, Rasker JJ, Katz RS, Häuser W.: The use of polysymptomatic distress categories in the evaluation of fibromyalgia (FM) and FM severity. *J Rheumatol* 2015; 42:1494–1501