

*Aus dem Institut für Medizinische Psychologie
Geschäftsführende Direktorin: Prof. Dr. Kati Thieme
des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg*

Titel der Dissertation:

**„VERÄNDERUNG DER HERZRATENVARIABILITÄT NACH
ERHÖHUNG DER BAROREFLEXSENSITIVITÄT DURCH
SYSTOLISCHES EXTINKTIONS-TRAINING BEI
FIBROMYALGIE PATIENTEN“**

*Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten
Humanmedizin*

*dem Fachbereich Medizin
der Philipps-Universität Marburg
vorgelegt von*

Christian Krohn

*aus Berlin
Marburg, 2019*

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg

am: 26.03.2019

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs.

Dekan: Herr Prof. Dr. H. Schäfer

Referent: Frau Prof. Dr. K. Thieme

1. Korreferent: Herr Prof. Dr. U. Koehler

Originaldokument gespeichert auf dem Publikationsserver der
Philipps-Universität Marburg
<http://archiv.ub.uni-marburg.de>



Dieses Werk bzw. Inhalt stehen unter einer
Creative Commons
Namensnennung
Keine kommerzielle Nutzung
Weitergabe unter gleichen Bedingungen
3.0 Deutschland Lizenz.

Die vollständige Lizenz finden Sie unter:
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/de/>

INHALT

ABBILDUNGSVERZEICHNIS	7
TABELLENVERZEICHNIS	9
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	10
1. EINLEITUNG	12
1.1 Die Fibromyalgie (FM)	12
1.1.1 Einleitung	12
1.1.2 Epidemiologie	12
1.1.3 Symptomatik und Diagnose	13
1.1.4 Therapie	14
1.2 Die Baroreflexsensitivität (BRS)	18
1.2.1 Definition	18
1.2.2 Baroreflexsensitivität bei Fibromyalgie Patienten	20
1.3 Die Herzratenvariabilität (HRV)	22
1.3.1 Definition	22
1.3.2 Erfassung der Herzratenvariabilität	23
1.3.3 Autonome Dysbalance und Fibromyalgie	26
2. FRAGESTELLUNG	28
2.1 Hintergrund	28
2.2 Fragestellung 1	32
2.3 Fragestellung 2	32
3. METHODIK	34
3.1 Material/Patientenzahl	34
3.1.1 Studienprotokoll	34
3.2 Interventionen	37

3.2.1 Systolisches Extinktions-Training (BRT+OT)	37
3.2.2 OT+TENS	42
3.2.3 AT+BRT	42
3.3 Untersuchungsdesign	43
3.3.1 Das Stressexperiment	43
3.3.2 BRS Variablen	44
3.3.3 HRV Variablen	45
3.3.4 Mess- und Stimulationsinstrumente	46
3.4 Datenanalyse und Statistische Herangehensweise	47
4. ERGEBNISSE	49
4.1 BRS	50
4.1.1 BRS Slope down (ms/mmHg)	50
4.1.2 BRS Slope up (ms/mmHg)	53
4.2 HRV	55
4.2.1 HF (%)	55
4.2.2 HF (Hz)	58
4.2.3 pNN50	61
4.2.4 RMSSD	64
4.3 Weitere Variablen	67
5. DISKUSSION	68
5.1 Diskussion zur Fragestellung 1	68
5.2 Diskussion zur Fragestellung 2	74
6. KRITIK UND LIMITATIONEN	81
7. AUSBLICK	85
8. ZUSAMMENFASSUNG	87
9. SUMMARY	89

10. LITERATURVERZEICHNIS	91
11. ANHANG	99
12. VERZEICHNIS DER AKADEMISCHEN LEHRER	100
13. DANKSAGUNG	101

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: NTS Reflexbogen (Meller et al. 2016)	19
Abbildung 2: Elektrokardiogramm. Das R-R-Intervall stellt den zeitlichen Abstand zwischen zwei maximalen Ausschlägen an R-Zacken dar.	24
Abbildung 3: Zielsetzung des Systolischen Extinktions-Trainings (SET)	28
Abbildung 4: Klinischer Schmerz (Visuelle Analog Skala auf der Y-Achse) vor (T1), nach (T2) und 6-12 Monate nach (T3) Intervention (X-Achse). (Durchgezogene Linie = SET, Gestrichelte Linie = AT+BRT, Gemischte Linie = OT+BRT) (Thieme et al. 2018)	29
Abbildung 5: BRS (ms/mmHg auf der Y-Achse) vor (T1), nach (T2) und 6-12 Monate nach (T3) Intervention (X-Achse). (Durchgezogene Linie = SET, Gestrichelte Linie = AT+BRT, Gemischte Linie = OT+BRT) (Thieme et al. 2018)	30
Abbildung 6: Responderraten (% auf der Y-Achse) aufgeteilt nach Gruppen direkt nach Therapie (T2) und 6-12 Monate nach Therapie (T3). (Thieme et al. 2018)	31
Abbildung 7: CONSORT Flowchart	36
Abbildung 8: Aufbau des SET (Thieme 2014b)	38
Abbildung 9: Grafische Darstellung eines IBI im EKG. "I" steht für die Systole, "II" für die Diastole.....	40
Abbildung 10: Ablauf des BRT Elektrostimulationsprotokolls	41
Abbildung 11: Phasen des Stressexperiments	44
Abbildung 12: Untersuchte Variablen der BRS und der HRV	45
Abbildung 13: Schematischer Aufbau der Mess- und Stimulationsinstrumente (Thieme 2014a)	47
Abbildung 14: BRS bei Blutdruckabfall über die Phasen des Stressexperiments nach Therapie	51
Abbildung 15: BRS bei Blutdruckanstieg über die Phasen des Stressexperiments nach Therapie	54
Abbildung 16: HRV (HF %) nach Therapie über die Phasen des Stressexperiments.....	57
Abbildung 17: HRV (HF Hz) nach Therapie über die Phasen des Stressexperiments.....	60
Abbildung 18: HRV (pNN50) nach Therapie über die Phasen des Stressexperiments.....	63
Abbildung 19: HRV (RMSSD) nach Therapie über die Phasen des Stressexperiments	66
Abbildung 20: Verknüpfungen des Baroreflexes in der deszendierenden Schmerzhemmung (Bruehl, Stephen; Chung, Ok Yung (2004): Interactions between the	

cardiovascular and pain regulatory systems: an updated review of mechanisms and possible alterations in chronic pain. 99

TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: Deskriptive Statistik zur BRS Komponente Slope down (ms/mmHg).....	50
Tabelle 2: Veränderung der BRS Slope down Komponente nach Therapie in der Gruppe SET	52
Tabelle 3: Deskriptive Statistik zur BRS Komponente BRS Slope up (ms/mmHg).....	53
Tabelle 4: Veränderung der BRS Slope up Komponente nach Therapie in der Gruppe SET	54
Tabelle 5: Deskriptive Statistik für die HRV Komponente HF (%)	56
Tabelle 6: Veränderung der HF (%) Komponente nach Therapie in der Gruppe SET	57
Tabelle 7: Deskriptive Statistik für die HRV Komponente HF (Hz)	59
Tabelle 8: Veränderung der HF (Hz) Komponente nach Therapie in der Gruppe SET	60
Tabelle 9: Deskriptive Statistik für die HRV Komponente pNN50.....	62
Tabelle 10: Veränderung der pNN50 Komponente nach Therapie in der Gruppe SET.....	63
Tabelle 11: Deskriptive Statistik für die HRV Komponente RMSSD	65
Tabelle 12: Veränderung der RMSSD Komponente nach Therapie in der Gruppe SET	66

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ACC.....	<i>Anterior cingulärer Cortex</i>
ACR.....	<i>American College of Rheumatology</i>
ANS	<i>Autonomes Nervensystem</i>
AT	<i>Aerobes Training</i>
AWMF	<i>Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V.</i>
BRS	<i>Baroreflexsensitivität</i>
BRT ..	<i>Elektrostimulationsprotokoll abhängig vom kardialen Zyklus, Barorezeptortraining</i>
CWP	<i>Chronic widespread pain</i>
DAU.....	<i>Data Acquisition Unit</i>
EKG.....	<i>Elektrokardiogramm</i>
ES	<i>Electrical Stimulator</i>
FM.....	<i>Fibromyalgie</i>
GABA.....	<i>Gamma Aminobuttersäure (Neurotransmitter)</i>
HF.....	<i>High-frequency (Teil des HRV Spektrums)</i>
HRV	<i>Herzratenvariabilität</i>
IBI	<i>Interbeat Interval</i>
IMMPACT	<i>Initiative on Methods, Measurement and Pain Assessment in Clinical Trials</i>
LF.....	<i>Low frequency (Teil des HRV Spektrums)</i>
mg/d	<i>Milligramm pro Tag (Dosis)</i>
NSAR	<i>Nicht-steroidale Antirheumatika</i>
NSRI.....	<i>Noradrenalin-Serotonin-Reuptake-Inhibitor</i>
NTS.....	<i>Nucleus tractus solitarii</i>

OT.....
Operant-behaviorale Therapie, Operante Schmerztherapie, Operante Verhaltenstherapie

PT *Schmerzschwelle*

SCU..... *Stimulation Control Unit*

SET *Systolisches Extinktions-Training*

ST *Sensorische Schwelle*

TENS..... *Transkutane Nervenstimulation*

TT *Toleranzschwelle*

VLF *Very low frequency (Teil des HRV Spektrums)*

1. EINLEITUNG

1.1 Die Fibromyalgie (FM)

1.1.1 Einleitung

Die Fibromyalgie ist eine chronisch generalisierte Schmerzerkrankung, welche unter anderem durch die ACR (American College of Rheumatology) - Kriterien von 2010 klassifiziert wird. Demnach müssen zur Diagnosestellung Schmerzen an verschiedenen Stellen des gesamten Körpers gemeinsam mit entweder Fatigue, nicht erholsamen Schlaf, kognitiven Einschränkungen oder Kombinationen dieser Faktoren vorliegen. Zudem müssen die Symptome seit mindestens drei Monaten auf konstantem Niveau bestehen und nicht durch eine andere Ursache besser erklärbar sein (Wolfe et al. 2010).

Eine weitere Diagnosestellung ist über die symptom-basierten Kriterien der S3 Leitlinie zur FM möglich. Da die Klassifikationen des ACR meist eher beschreibenden Charakter haben und weniger symptomorientiert formuliert sind, wird im Folgenden vor allem auf die klinisch relevantere S3 Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF) eingegangen (AWMF 2012a).

Die klinische Diagnose begründet sich auf die Erhebung einer Vielzahl von Faktoren. Einerseits handelt es sich hierbei um die Erkennung des für die FM typischen Symptomkomplexes, andererseits auch um den Ausschluss anderer Erkrankungen, welche die Symptome des Patienten besser erklären würden.

1.1.2 Epidemiologie

Bezüglich der Inzidenz und Prävalenz der FM herrscht große Heterogenität in der aktuellen Literatur. Die Angabe von genauen statistischen Maßzahlen gestaltet sich allerdings auch die Natur der Erkrankung als schwierig. Die Diagnose FM wird im niedergelassenen Bereich nach unterschiedlichen Kriterien gestellt. Einerseits werden die bereits erwähnten ACR-Kriterien verwendet, andererseits die älteren Kriterien nach

YUNUS. Eine groß angelegte epidemiologische Studie aus den USA gab eine Prävalenz bei Frauen von 3,4% und bei Männern von 0,5% an (Wolfe et al. 1995).

Bei einer schwedischen Studie wurde die Assoziation von verschiedenen psychosozialen Stressfaktoren mit der FM untersucht. Bei einer Teilnehmerzahl von knapp 4000 Patienten zeigten sich die Faktoren niedrigere sozioökonomische Schicht, Migrantenstatus, beengte Wohnverhältnisse, niedriges Schul- und Ausbildungsniveau, Erfahrungen mangelnder sozialer Unterstützung und eine Häufung von Familienangehörigen mit chronischen Schmerzen signifikant stärker ausgeprägt (Bergman et al. 2004). FM Patienten nehmen das Gesundheitssystem überdurchschnittlich oft in Anspruch. Dies ist zum einen durch die hohe „Wartezeit“ bis zur endgültigen Diagnosestellung begründet und dem daraus resultierenden „doctor hopping“. Zum anderen handelt es sich bei der FM um eine chronische Krankheit im klassischen Sinne. So nehmen die Patienten durchschnittlich einmal im Monat ambulante Hilfe in Anspruch und einmal alle drei Jahre folgt ein stationärer Aufenthalt (Wolfe et al. 1997).

1.1.3 Symptomatik und Diagnose

Die Kernsymptome der FM bestehen aus den Symptomen des „Chronic widespread pain“ (CWP) in Verbindung mit erhöhter Druckempfindlichkeit am gesamten Körper. Die Beschwerden neigen dazu, sich über die Zeit an verschiedenen Stellen zu manifestieren und die Lokalisation zu wechseln. Um die Diagnose eines CWP stellen zu können, muss ein seit mindestens drei Monaten anhaltender Schmerz in mehreren (>2) Körperregionen vorhanden sein. Weitere Diagnosehilfestellungen geben an, dass mindestens drei verschiedene funktionelle Störungen inklusive Schlafstörungen obligat vorhanden sein müssen (Zernikow et al. 2012). Die FM wird häufig als ausschließlich psychosomatisches Krankheitsbild missverstanden und die Patienten stoßen beim Therapeuten auf Skepsis und Unverständnis. Streng von der Vorstellung geprägt, dass es Schmerzen am ganzen Körper nicht geben kann, ist die häufigste Fehldiagnose „anhaltende somatoforme Schmerzstörung“. Aufgrund teilweise mangelnder Kenntnisse der korrekten Untersuchungstechniken bei niedergelassenen Ärzten werden die meisten Patienten entweder erst sehr spät oder einer falschen Therapie zugeführt, was

in Einzelfällen zu unnötig durchgeführten komplex-operativen Maßnahmen und Bildgebungen führt. Laborbefunde und andere Untersuchungen sind meistens unauffällig und zudem zeigt sich dem Untersuchenden kein organisches Korrelat zu den angegebenen Beschwerden. Angaben zu wechselnder Lokalisation der Schmerzen und des Schmerzprofils sind charakteristisch für die FM. Laut Laser (2004) würden daher häufig die Fachärzte der entsprechenden Fächer konsultiert, somit würden viele Einzelbefunde behandelt und das Gesamtbild der FM verkannt.

Klassische Komorbiditäten der FM sind u.a. Schlafstörungen, Chronisches Müdigkeitssyndrom, Ängste und Depression sowie Reizdarmsyndrom.

1.1.4 Therapie

Die individuelle Symptomatik eines jeden Patienten und die unbefriedigende Datenlage zur eigentlichen Pathophysiologie der FM gestalten die Festlegung einheitlicher Therapieschemata als schwierig und daher offeriert sich eine große Bandbreite an eingesetzten Methoden in der aktuellen Medizin.

Die bisher angewendeten Therapien reichen im Speziellen von der Behandlung mit Psychopharmaka über nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR)- und Muskelrelaxantien-Applikation, bis hin zu physikalischen und psychologischen Therapieoptionen. Auch alternative Therapien wurden in Studien bereits untersucht. Die aktuelle Leitlinie der AWMF schreibt zunächst einige allgemeine Behandlungsgrundsätze vor. Zunächst solle der Patient darauf hingewiesen werden, dass seinen Beschwerden kein organisches Korrelat zuzuordnen sei, sondern eine funktionelle Störung zugrunde läge. Weiterhin sei eine Aufklärung über die Unbedenklichkeit der Beschwerden obligat. Eine medikamentöse Therapie sei stets eine Option zweiter Wahl und die körperliche sowie psychosoziale Aktivierung der Patienten unter Berücksichtigung seiner persönlichen Präferenzen und individuellen Komorbiditäten stünden im Vordergrund.

Nicht nur bei der FM, sondern generell bei chronischen Schmerzen soll körperliche Aktivität das Allgemeinbefinden und das Schmerzerleben positiv beeinflussen (Neek 2007). Bewegungsübungen haben auch positive Einflüsse auf Depressionen, welche

zusätzlich eine häufige Komorbidität der FM darstellen. Mangelnde körperliche Fitness scheint eine Rolle bei FM zu spielen, Bennett beschrieb bereits 1989, dass über 80% der FM Patienten über ein unzureichendes Fitnesslevel verfügen (Bennett 1989). Somit empfiehlt die Leitlinie **Aerobes Training (AT)** geringer bis mittlerer Intensität zwei bis dreimal die Woche für mindestens 30 Minuten. AT ist daher als etablierte Standardtherapie chronischer Erkrankungen in der 2. Kontrollgruppe der dieser Dissertation zugrundeliegenden Studie enthalten (Näheres hierzu im Methodikteil ab Kapitel 3.2).

Operant-behaviorale Therapie (OT). Der operanten Verhaltenstherapie liegt, wie der Name schon suggeriert, das lerntheoretische Modell der operanten Konditionierung (Morse und Skinner 1958) zugrunde. Nach dem operanten Schmerzmodell (Fordyce et al. 1973) gibt es positive und negative Verstärker, welche ein gewisses Verhalten der Patienten aufrechterhalten. Positiv bedeutet, dass das Hinzukommen eines gewissen Stimulus das Verhalten verstärkt und negativ bedeutet, dass das Ausbleiben eines solchen Stimulus den Verstärker abbildet.

Dieser Sachverhalt sei nun direkt anhand unseres Patientenkollektivs mit FM erklärt: Schmerzverhalten besitzt eine kommunikative Funktion und andere Personen, insbesondere die Partner der Patienten, erleben das Schmerzverhalten mit. Dieses äußert sich zumeist in Mimik und Gestik, Stress, verlangsamten Bewegungen oder auch „Humpeln“. Dieses offensichtliche Äußern der Schmerzen wird meist von der Umgebung des Patienten mit großem Mitgefühl und starker Zuwendung beantwortet, was das Schmerzverhalten der Patienten wiederum positiv verstärkt. Diesem Lernmechanismus wird insbesondere bei FM eine elementare Wichtigkeit bei der Chronifizierung und Aufrechterhaltung des Schmerzes zugesprochen (Flor und Turk 2011). Auch in einer Studie von Thieme et al. wird nachgewiesen, dass ein überaus hilfsbereites und sorgetragendes Partnerverhalten als positiver Verstärker mit mehr Schmerzverhalten, höherem Grad der Behinderung und niedrigeren Aktivitätsniveaus der FM Patienten assoziiert ist (2005). Daher wird das überaus zuwendende Partnerverhalten als „schmerzverstärkende Zuwendung“ bezeichnet (Fordyce 1977).

Auf der anderen Seite steht die negative Verstärkung: Chronische Schmerzpatienten vermeiden unangenehme Situationen und katastrophisieren, das heißt, sie beginnen ihr Leben nach dem Schmerz auszurichten. Die Gesamtheit des Schmerzverhaltens korreliert mit erhöhtem subjektivem Schmerzempfinden der Patienten, welches zur Ausprägung und Erhaltung eines „Schmerzgedächtnisses“ führt (Flor et al. 2002). Die Ziele der OT sind das Schmerzverhalten zu reduzieren und schmerzinkompatible Verhaltensmuster als ein an der Gesundheit adaptiertes Verhalten bei den Patienten auszubilden.

Um den Prozess des „Aneignens von schmerzinkompatiblen Verhaltensmustern“ genauer zu beschreiben, soll eine Therapiestrategie aus der OT erläutert werden, genannt „die Rote/Grüne – Karte Methode“:

Patient und Partner bekommen rote und grüne Karten: Wenn z.B. der Patient Schmerzverhalten mit den o.g. Beispielen zeigt, geben der Therapeut oder der Partner die rote Karte. Dadurch trainieren Patient und Partner das Erkennen des automatisierten Verhaltens. Zugleich hat der Partner die Möglichkeit, die Verstärkung des Schmerzverhaltens zu unterlassen, so dass der positive Verstärker (Zuneigung und Anerkennung des Schmerzes durch den Partner) entfällt. Die grüne Karte wird gegeben, wenn der Patient gesunde Verhaltensmuster zeigt, wie z.B. das Durchringen zu einem Spaziergang trotz bestehender Schmerzen. Diese spielerische Methode hat sich als eine höchsteffektive Strategie in der Patient-Partner Interaktion bewiesen und betont noch einmal, wie wichtig es ist, die Partner in die Therapie miteinzubeziehen. Zudem ist die physische Aktivierung der Patienten ein entscheidender Teil einer jeden OT, denn eine dauerhafte Immobilisation der Patienten zieht diese weiter in den Teufelskreis des Schmerzverhaltens. Als weiteres Therapieziel wird eine Reduktion der Schmerzmedikation der Patienten definiert.

Auf weitere psychotherapeutische Ansätze wie z.B. Autogenes Training, Hypnose etc. soll an dieser Stelle nur verwiesen werden (Thieme und Gracely 2009), da diese eine untergeordnete Relevanz sowohl in der Behandlung entsprechend der FM Leitlinien, als auch für diese Dissertation haben.

Medikamentöse Therapieoptionen. Es folgt eine kurze Zusammenfassung der von der Leitlinie vorgeschlagenen Medikamente zur Behandlung der FM; für einen weiteren Einblick in die Bandbreite an pharmakologischen Therapieoptionen sei auf ein Review von 2013 hingewiesen, welches auch weniger verwendete Medikamente näher beleuchtet (Okifuji und Hare). Sämtliche der folgenden Medikamente wirken rein symptomatisch; bisher existiert kein kausales pharmakologisches Therapiekonzept. Des Weiteren richtet sich die Auswahl einer geeigneten pharmakologischen Begleittherapie vor allem nach den vorherrschenden Komorbiditäten des Patienten und sollte daran adaptiert werden (AWMF 2012b).

Von mehreren, in den USA erhältlichen Präparaten sind in Deutschland nur **Duloxetin** und **Amitriptylin** zugelassen.

Duloxetin kann leitliniengerecht in einer Dosierung von 60mg pro Tag befristet bei FM Patienten mit Komorbiditäten eingesetzt werden, vor allem bei begleitendem Auftreten von depressiven Störungen und/oder generalisierter Angststörung. Bei Duloxetin handelt es sich um ein Antidepressivum aus der Gruppe der Noradrenalin-Serotonin-Reuptake-Inhibitoren (NSRI), welche in Deutschland zur Behandlung von generalisierten Angststörungen und Depressionen verwendet werden (Graefe et al. 2011).

Die Wirksamkeit von **Amitriptylin** als Trizyklisches Antidepressivum auf die Schmerzen und die Schlafstörungen der Patienten erscheint gut, obwohl hier eine große Variation des Ansprechens auf die Therapie vorliegt. Nach der momentanen Studienlage würden etwa 30% aller Betroffenen von einer Behandlung mit Amitriptylin profitieren (Carette et al. 1994). Somit ist eine befristete Therapie mit Amitriptylin 10-50mg pro Tag nach der Leitlinie der AWMF in Deutschland indiziert.

Durch verschiedene Studien konnte die klinische Wirksamkeit von **Analgetika**, sowohl NSAR als auch starke Opiode, nicht nachgewiesen werden. Dementsprechend sind diese in Deutschland bei FM kontraindiziert. Kritisch angemerkt sei hier jedoch, dass insbesondere die NSAR Einnahme unter FM Patienten weit verbreitet ist und

Therapeuten, welche nicht über das notwendige Know-how zur Behandlung der FM verfügen, diese noch weiter unterstützen (Laser 2004).

Ein weiterer, von allen anderen Therapien losgelöster, Ansatz ist die Forschung auf dem Gebiet des Autonomen Nervensystems (ANS). Durch die Auswertung von Herzratenvariabilitätsanalysen wird eine sympathikovagale Dysbalance bei FM-Patienten diskutiert, und viele Therapiestudien beschäftigen sich bereits ausschließlich mit diesem Ansatz. Da die Beeinflussung der Herzratenvariabilität (HRV) und die postulierte autonome Dysbalance bei FM Patienten Hauptbestandteil der vorliegenden Dissertation sind, wird in den folgenden Abschnitten detailliert auf diesen Punkt eingegangen.

1.2 Die Baroreflexsensitivität (BRS)

1.2.1 Definition

Der Baroreflex ist als Teil der niederfrequenten Komponente der Herzratenvariabilität (Näheres ab Kapitel 1.3) ein Mechanismus, der den Blutdruck in Homöostase hält. Im Wesentlichen handelt es sich dabei um einen Reflexbogen über den Nucleus tractus solitarii (NTS), welcher als Kopf des Nervus vagus das ANS steuert.

Es gibt verschiedene Lokalisationen für spezialisierte Neuronen, sogenannte Barorezeptoren, die auf Druck reagieren. Die wichtigsten sind jene im Karotissinus und im Aortenbogen. Wenn diese Rezeptoren einen erhöhten Blutdruck feststellen, setzt dies eine negative Feedbackschleife in Gang, welche reflektorisch die Herzfrequenz und somit auch wieder den Blutdruck senken. Barorezeptoren sind hierbei fähig, sowohl die Veränderung des Blutdrucks, als auch die absolute Höhe wahrzunehmen (Rau und Elbert 2001). Eine übermäßige Aktivierung des Baroreflexes kann zum Beispiel durch externen Druck auf die Karotissinus eine Synkope auslösen, indem es über den genannten Mechanismus zu einer kurzzeitigen Minderversorgung des Gehirns kommt. Bereits die antiken Griechen wussten von dem Zusammenhang von Druck auf den Hals und resultierender Synkope, daher bedeutet Karotis übersetzt so viel wie „tiefer Schlaf“.

Der Reflexbogen (siehe Abb. 1) funktioniert folgendermaßen: Die Aktivierung der Barorezeptoren wird durch die beiden Hirnnerven IX und X aufgenommen und an den NTS weitergeleitet. Der NTS aktiviert nun über exzitatorische glutamaterge Fasern die ventrolaterale Medulla, welche wiederum direkt über GABAerge Fasern die rostrale ventrale Medulla inhibiert. Die rostrale ventrale Medulla ist die Steuerzentrale des sympathischen Nervensystems und wird nun inhibiert, in der Folge sinkt der Blutdruck wieder.

Weiterhin besteht eine Verbindung des NTS mit dem Nucleus ambiguus, welcher den Parasympathikus reguliert. Im Zusammenspiel der einzelnen Elemente entsteht bei gesunden Menschen eine sympathikovagale Balance (Critchley und Harrison 2013; Martins und Tavares 2017; Tang und Dworkin 2009; Dworkin et al. 1994).

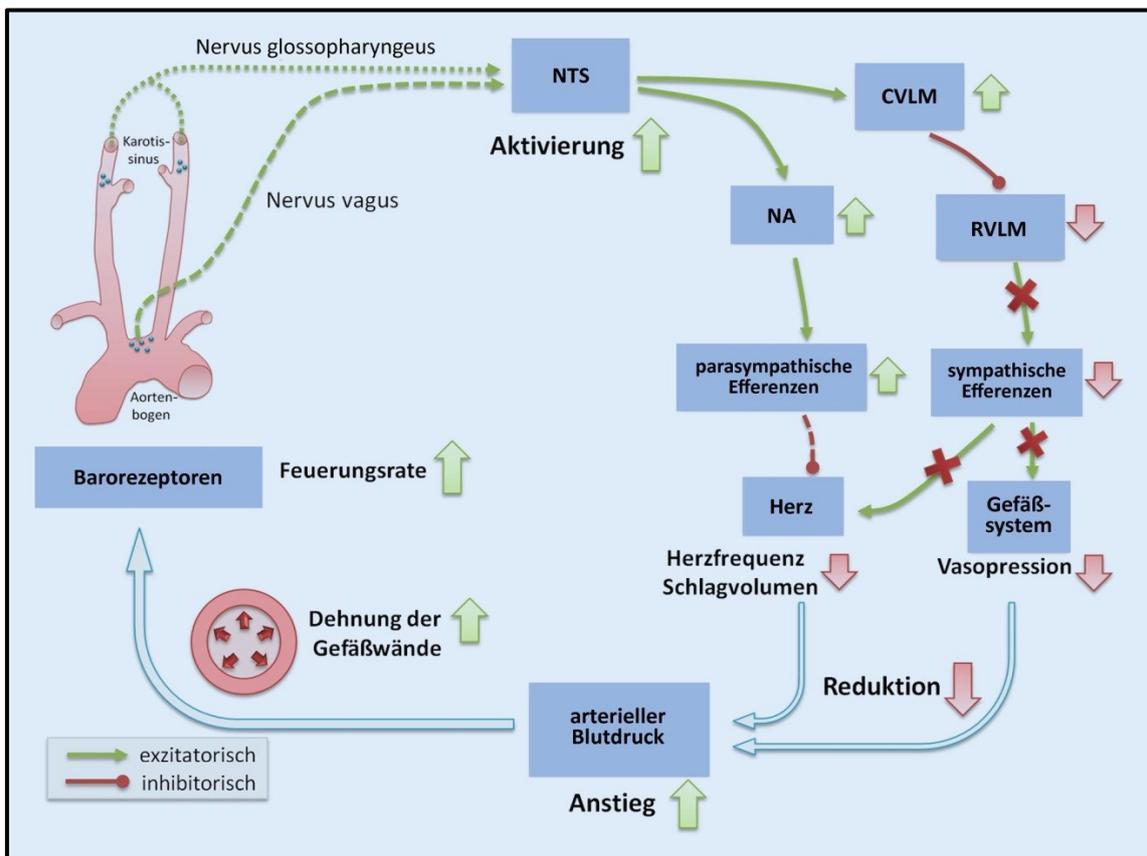


Abbildung 1: NTS Reflexbogen (Meller et al. 2016)

Weitere Funktionen des Baroreflexes sind unter anderem eine Beeinflussung des Muskeltonus, der Schmerzwahrnehmung und des Schlafes; der Baroreflex kann sogar

Einfluss auf das Angsterleben und die Emotionen eines Menschen ausüben (Dworkin et al. 1994).

Eine Art Maßzahl für die Funktion und Effektivität des Baroreflexes und damit im weitesten Sinne des ANS ist die **Baroreflexsensitivität**. Diese ist, vereinfacht ausgedrückt, messbar als Veränderung des Blutdrucks in mmHg pro Zeiteinheit in Millisekunden (Einheit = ms/mmHg).

1.2.2 Baroreflexsensitivität bei Fibromyalgie Patienten

Bereits Ende der 1980er Jahre erschienen die ersten Arbeiten, welche eine Verbindung der BRS mit dem nozizeptiven System postulierten. Diese Verbindung scheint naheliegend, wenn man bedenkt, dass die Hirnregionen, welche für die Schmerzverarbeitung und jene, welche für die kardiovaskulären Funktionen verantwortlich sind, überlappend angeordnet sind. Der Baroreflex ist über verschiedenste Mechanismen in die deszendierende Schmerzhemmung eingebunden (Näheres in Abb. 20 im Anhang). Es besteht eine inverse Beziehung zwischen Baroreflex und Schmerzerleben, das heißt, je mehr der Baroreflex angeregt wird, desto weniger Schmerzen empfindet der Betroffene. Wieder fungiert der NTS als Bindeglied der verschiedenen Systeme, denn Aicher und Randich zeigten, dass die artifizielle Stimulation des NTS eine Antinozizeption auslöst (1990) und eine Verbindung des NTS mit dem periaquäduktalem Grau, dem Nucleus raphe magnus und der rostralen ventrolateralen Medulla besteht, welche alle grundlegende Komponenten der deszendierenden Schmerzhemmung darstellen. Die experimentelle Stimulation von Barorezeptoren resultiert nicht nur in verminderter Schmerzwahrnehmung, sondern auch in verminderter Reaktivität des Sympathikus, welcher elementaren Einfluss auf das Schmerzerleben ausübt (Bruehl und Chung 2004). Generell scheinen Stresssituationen für den Körper in einer Antinozizeption zu resultieren, da auch isometrische Übungen in der Studie von Ring et al. diese induzierten (2008).

Bruehl und Chung (2004) postulierten weiterhin, dass es bei dauerhafter Aktivierung des Baroreflexes zu einer Art „Reset“ des Baroreflexes und damit der Baroreflexsensitivität komme. Die Schwelle, die der Blutdruck überschreiten müsse, damit es zu einer

Aktivierung des Baroreflexes käme, werde dauerhaft erhöht. Der Ruheblutdruck weise eine direkte Relation zur BRS auf und bei dauerhaft erhöhtem Blutdruck sei die Baroreflexsensitivität vermindert.

Es ist wichtig, ein akutes Schmerzereignis von chronischem Schmerz zu differenzieren. In einem Experiment mit hypertensiven Ratten wurde gezeigt, dass akuter Schmerz zu keinen Alterationen der BRS geführt hat. Im Gegensatz dazu führte ein chronisch induzierter Schmerz bei hypertensiven Ratten, verglichen mit gesunden Exemplaren, zu einer erhöhten Schmerzintensität (Taylor et al. 2000).

Diese Relationen zeigen sich auch beim Menschen. Es gilt als bewiesen, dass chronische Schmerzpatienten eine verminderte BRS in Ruhe aufzeigen, dies wurde durch eine Vielzahl von Studien untermauert (Thieme K, Maixner W, Gracely RH 2014). Chronische Schmerzpatienten befinden sich durch ihr tägliches Schmerzerleben in einem Dauerzustand der sympathischen Überaktivität. Dieser Zustand mündet in einem dauerhaft erhöhten Ruheblutdruck, welcher somit zu einer tonischen Aktivierung des Baroreflexes führt. Es kommt zum genannten Reset des Baroreflexes und einer permanenten Verminderung der BRS. Die Patienten sind nicht mehr in der Lage eine endogene Schmerzhemmung über den Baroreflex in Gang zu setzen, was im Umkehrschluss zu noch mehr Schmerzen führt und letztendlich in einem Teufelskreis des Schmerzerlebens endet. Die Dysfunktion des schmerzhemmenden Systems scheint dabei sowohl Ursache, als auch Auslöser des chronischen Schmerzes zu sein. Diese Zusammenhänge zeigen sich vor allem in Studien, welche als Stichprobe Patienten mit chronischem Rückenschmerz inkludieren (Bruehl et al. 2002). Auch die operante Konditionierung spielt hier erneut eine wichtige Rolle im Zusammenspiel von Schmerz und BRS. Es wird davon ausgegangen, dass ein Blutdruckanstieg, z. B. bei stressvermitteltem Arousal, die Barorezeptoren stimuliere, was reflektorisch die Wahrnehmung von aversiven Reizen und die Reaktion auf dieselben hemme. In der Konsequenz werde das subjektive Stressempfinden kurzfristig reduziert. Der Blutdruck fällt ab. Der Organismus lerne so gemäß dem Modell der operanten Konditionierung langfristig, mit Hypertonus auf Stress zu reagieren.

Insbesondere bei Patienten mit FM, als klassische chronische Schmerzerkrankung, kommt es zu einer Aufhebung der inversen Beziehung zwischen Blutdruckanstieg und durch den Baroreflex mediierter Schmerzhemmung (Thieme K, Maixner W, Gracely RH 2014). Eine akute Stressreaktion im Sinne einer schnellen Schmerzhemmung bei akutem Schmerzereignis ist nicht mehr umsetzbar (Reyes del Paso, Gustavo A et al. 2010). Dabei kommt es zu einer mangelnden Reaktion des Sympathikus, da dieser auf einem konstant hohen Niveau wenig reagibel verbleibt (Reyes del Paso, Gustavo A et al. 2011). Der Baroreflex als Mechanismus der nun zu erläuternden Herzratenvariabilität kann bei FM Patienten keine ausreichende endogene Schmerzhemmung auslösen.

1.3 Die Herzratenvariabilität (HRV)

1.3.1 Definition

Das körpereigene Stressbewältigungssystem ist ein hochdynamischer Regulationskreis, über den alle Menschen zur Erhaltung der Homöostase verfügen. Das ANS hat in diesem Regelkreis die Aufgabe, die Vitalzeichen des Menschen im Zustand der Ausgeglichenheit zu halten sowie die Funktion aller inneren Organe der akuten Situation anzupassen. So kontrolliert das ANS den Blutdruck, die Herz- und die Atemfrequenz als essentielle Bestandteile der menschlichen Vitalität sowie die Darm- und Blasenaktivität und auch die sexuelle Aktivität (Martinez-Lavin 2007).

Das ANS ist wiederum in zwei antagonistische Anteile getrennt, den **Sympathikus** und den **Parasympathikus**. Beide modulieren die Funktion nahezu jedes Organs im Körper genau entgegengesetzt und es entsteht eine sympathikovagale Balance, welche je nach akutem Bedarf in Richtung Sympathikus oder in Richtung Parasympathikus verschoben wird. „Vagal“ steht in der Literatur für den Parasympathikus; der Name stammt vom Nervus vagus, welcher im peripheren Nervensystem den Hauptbestandteil des Parasympathikus abbildet.

Der Sympathikus ist dabei unter dem Begriff „fight and flight“ zusammenzufassen. Dieser Begriff wurde bereits 1915 durch Walter B. Cannon geprägt, welcher als einer der Mitbegründer der modernen Stressforschung gilt (Walter B. Cannon 1915). Es

beschreibt die ureigene Reaktion des Körpers auf einen Stressor. Als Beispiel sei hier der Neandertaler genannt, welcher in akuten Überlebenssituationen fähig sein musste, alle Körperfunktionen an einen möglichen bevorstehenden Kampf zu adaptieren. So mussten z.B. die Herzfrequenz und der Blutdruck auf hohem Niveau gehalten werden, um auch in Stresssituationen die Durchblutung der unabdingbaren peripheren Muskulatur aufrecht zu erhalten. Die Funktion des Sympathikus wird dabei über Katecholamine, hauptsächlich die der Nebenniere entspringenden Stoffe Adrenalin und Noradrenalin, gesteuert (Martinez-Lavin 2007).

Der Parasympathikus ist hier der Gegenspieler, welcher vor allem in Ruhephasen aktiv ist. Dieser regt z.B. die Verdauung an und fördert die Blasenentleerung. Acetylcholin ist sowohl der prä-, als auch der postsynaptische Neurotransmitter des Parasympathikus´.

Die statistisch verwertbare Erfassung der Funktion des ANS gestaltete sich lange Zeit als schwierig. Es wurden viele verschiedene Untersuchungen vorgenommen, wie z.B. die Bestimmung der Ausscheidungsmetabolite von Noradrenalin im Urin zur Erfassung des Sympathikus. Doch solche Untersuchungen erfassen nur einen exakten Zeitpunkt und weniger die Gesamtheit eines dynamischen Systems. Als der zuverlässigste Parameter für das Funktionsniveau des autonomen Nervensystems hat sich die **Herzratenvariabilität (HRV)** erwiesen.

1.3.2 Erfassung der Herzratenvariabilität

Für die Bestimmung der HRV benötigt man zunächst ein Standard dreifach Elektrokardiogramm (EKG) nach Einthoven. In einem solchen EKG ist der maximale Positivausschlag die R-Zacke und der Abstand zwischen zwei R-Zacken ist das sogenannte R-R-Intervall (siehe Abb. 2). Die HRV ist die Variabilität dieser R-R-Intervalle (oder auch N-N-Intervalle, wie man sie in der Literatur nach Filterung des EKG-Signals auch bezeichnet) (Karim 2011). Für weitere technische Einzelheiten sei an dieser Stelle auf Kapitel 3 „Methodik“ verwiesen, in dem der Ablauf der Erfassung der HRV detailliert dargestellt ist.

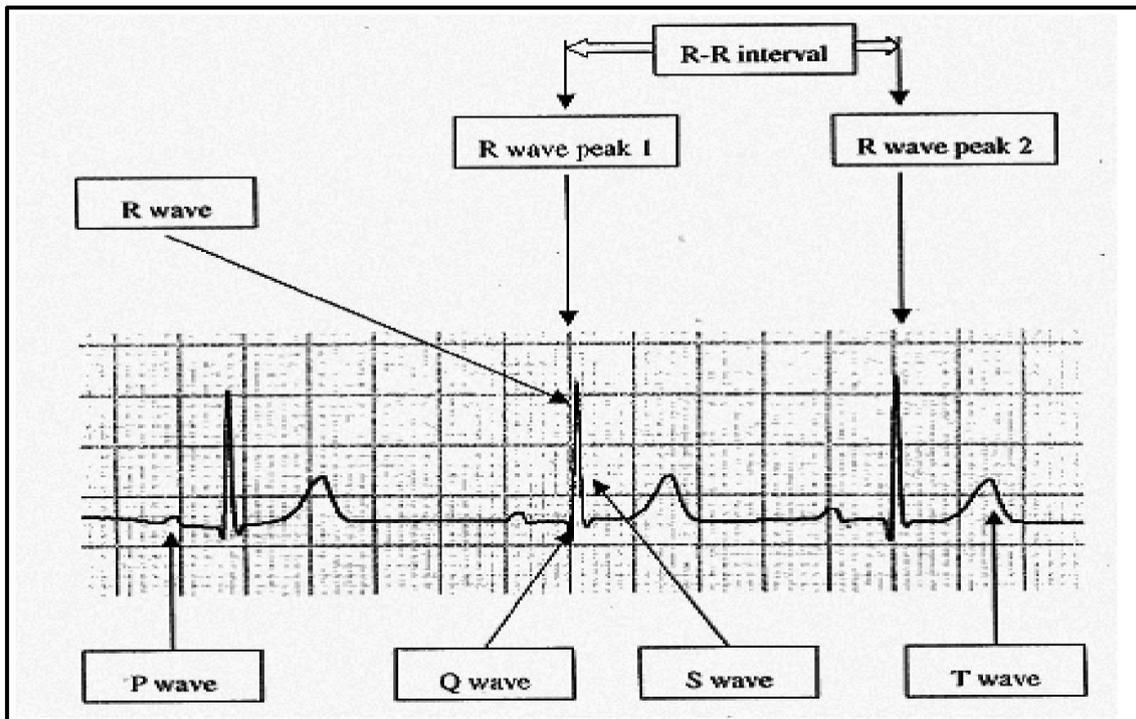


Abbildung 2: Elektrokardiogramm. Das R-R-Intervall stellt den zeitlichen Abstand zwischen zwei maximalen Ausschlägen an R-Zacken dar.

Die Herzfrequenz ist jedoch nicht konstant, sondern variiert um einen Durchschnittswert. Diese Variationen entspringen dem Einfluss von Sympathikus und Parasympathikus auf das Reizleitungssystem des Herzens. Die HRV gibt also einen Aufschluss über die sympathikovagale Balance eines Menschen und ist ein genereller Parameter zur Erfassung des Grades der Flexibilität des ANS (Koenig et al. 2014).

Jeder Mensch muss spontan und schnell fähig sein, dieses Gleichgewicht, der vorliegenden Situation angepasst, in die eine oder andere Richtung zu verschieben. Eine Möglichkeit des Körpers dieser Anforderung gerecht zu werden, stellt der bereits erläuterte Baroreflex dar.

Es existieren zwei hauptsächlich verwendete Arten der HRV-Analyse, die Methode der „Frequency Domain Analysis“ und die der „Time Domain Analysis“.

Frequency Domain Analysis. Mittels der Frequency Domain Analysis, oder auch Spektralanalyse, ist es möglich, verschiedene Frequenzbereiche der HRV zu unterscheiden und diese den Bestandteilen des ANS zuzuordnen. Der Sinusknoten

erzeugt als Kopf des Reizleitungssystems des Herzens eine recht konstante Frequenz, jedoch wird diese von vielen verschiedenen Reizen in verschiedenen Frequenzbändern beeinflusst. Bei der Frequenzanalyse handelt es sich somit um die Analyse der einzelnen Spektren der HRV.

Ein gutes Beispiel aus der Natur liefert dafür Karim (2011): Man kann die Helligkeit eines Sterns messen, indem man die Intensität des Lichtes, welches er ausstrahlt, misst und dieses Licht in die verschiedenen Farbspektren zerlegt. So kann man die unterschiedlichen vorliegenden chemischen Reaktionen voneinander unterscheiden und separat voneinander betrachten. Die HRV Spektralanalyse ist dem ähnlich: Man kann die HRV so in die einzelnen Bestandteile zerlegen, welche in ihrer Gesamtheit die generelle Variabilität ausdrücken.

Die „Ultra low frequency“ wird durch den zirkadianen Rhythmus abgebildet und beeinflusst die Herzfrequenz kaum merklich über eine Zykluslänge von mehr als fünf Stunden (Braga et al. 2002).

Die „Very low frequency“ (VLF) beinhaltet Einflüsse aus der Thermoregulation und des hormonellen Systems (Karim 2011).

Des Weiteren wird die „Low frequency“ (LF) beschrieben, welche vor allem sympathische Einflüsse darstellen soll, aber in ihrer Aussagekraft umstritten ist (Näheres ab Kapitel 5).

Von größter Wichtigkeit für die vorliegende Arbeit ist jedoch die „High-frequency“ (HF), welche laut Tracy und Kollegen der Parameter mit der größten Aussagekraft sei und den Einfluss des Parasympathikus auf die autonome Balance darstelle (Tracy et al. 2016).

Innerhalb der Frequenzanalyse gibt es zwei unterschiedliche Verfahren, welche beide von aktuellen Studien benutzt werden, nämlich die „Short term recordings“ und die „Long term recordings“. Diese bezeichnen simpel die Länge der Aufzeichnung des Analyseabschnitts. Bei den Short term recordings werden kleine EKG-Abschnitte von ca.

zwei bis fünf Minuten untersucht und in die Komponenten VLF, LF und HF zerlegt. Der Anteil von HF und LF an der gesamten HRV ist nicht fix, sondern schwankt und drückt aus, welcher Anteil des autonomen Nervensystems gerade die Überhand hat. Diese Art von Frequenzanalyse wurde auch in der dieser Dissertation zugrundeliegenden Studie verwandt. Die „Long term recordings“ sind dem Grundaufbau ähnlich, nur, dass die untersuchte Abschnittslänge zumeist 24 Stunden umfasst und eher zur Analyse von Langzeiteinflüssen auf die HRV geeignet ist, welche nicht Thema dieser Arbeit sind.

Time Domain Analysis. Dem gegenüber steht die Time Domain Analysis, welche die einfachste Form der HRV Analyse darstellt. Bei dieser Methode werden entweder die Herzfrequenzen an einem bestimmten Punkt im Zyklus miteinander verglichen, oder die o.g. N-N-Intervalle. Es existieren verschiedene Herangehensweisen zur Bestimmung aussagekräftiger Parameter, wie z.B. statistische oder geometrische Methoden, es sei an dieser Stelle auf entsprechende Literatur mit physikalischem Hintergrund verwiesen.

1.3.3 Autonome Dysbalance und Fibromyalgie

In Zusammenschau der aktuellen Literatur zeichnet sich ab, dass FM Patienten wohl durch den chronischen Stressor „Schmerz“ ein konstant hohes sympathisches Aktivitätsniveau aufweisen, jedoch inadäquat auf nozizeptive Reize reagieren. Des Weiteren scheint ein niedriger parasympathischer Tonus bei FM vorzuliegen. Die erniedrigte HF, als eben besprochener Marker des Parasympathikus, scheint signifikant mit der Lebensqualität, dem physischen Funktionsniveau, Angst, Depression und Schmerzerleben der Patienten zu korrelieren (Barakat et al. 2012). Vermeintlich ungeklärt bleibt die Frage, ob diese Dysbalance des ANS durch die Krankheit FM an sich verursacht sei, also eine Folge der Symptome der FM, oder diese erst zum Krankheitsbild der FM führe. Aufgrund der immer noch nicht verstandenen Pathophysiologie der FM kommt dieser Frage eine hohe Bedeutung zu.

Eine niedrige HF wurde bereits mit chronischem Schmerz und auch einer niedrigen physischen Aktivität, wie sie vor allem bei FM Patienten der Fall ist, assoziiert (Hallman et al. 2014). Ein aktuelles Review von 2016 untersuchte ebenfalls die Verbindung der HF-Komponente mit dem Schmerzniveau von chronischen Schmerzpatienten. Hier

wurde besonders bei FM Studien eine Verringerung der parasympathischen Aktivität und deren Verbindung mit dem Schmerz nachgewiesen (Tracy et al. 2016).

2. FRAGESTELLUNG

2.1 Hintergrund

Nach dem Einstieg in das Thema zeigt sich, dass die verminderte BRS und HRV an der Entstehung und Aufrechterhaltung des chronischen Schmerzes bei FM wesentlich beteiligt sein könnten. Der Blutdruck scheint eher operant konditioniert zu werden (Dworkin et al., 1994; Rau & Elbert, 2002) und die Patienten mit hohem Blutdruck weisen vermehrt Schmerzverhalten auf (Thieme et al. 2007). Dementsprechend haben wir OT gewählt und diese mit Barorezeptortraining (BRT) kombiniert (Näheres zum BRT in Kapitel 3.2.1). Die teils sehr hohen Effektstärken psychologischer Schmerztherapie (Thieme & Gracely, 2009; Duschek et al. 2013) zeigen auf, dass eine Kombination von eben dieser mit gezieltem BRT angestrebt werden sollte, um die deszendierende Schmerzhemmung bei FM Patienten zu reaktivieren.

Es wurde demnach eine Therapieform entwickelt, genannt „Systolisches Extinktions-Training“ (SET), welche die BRS bei FM Patienten erhöhen soll.

Das SET wird dabei mit zwei therapeutischen Hauptzielen angewendet. Einerseits soll die inverse Beziehung zwischen Blutdruckanstieg und Schmerzhemmung bei FM Patienten durch eine Erhöhung der BRS wiederhergestellt werden. Andererseits soll es durch Neulernen von gesundem Verhalten zu einer Erhöhung der Aktivität der Insula und des anterior cingulären Cortex (ACC) kommen und dadurch eine Neuprogrammierung im zentralen Schmerznetzwerk erzielt werden.

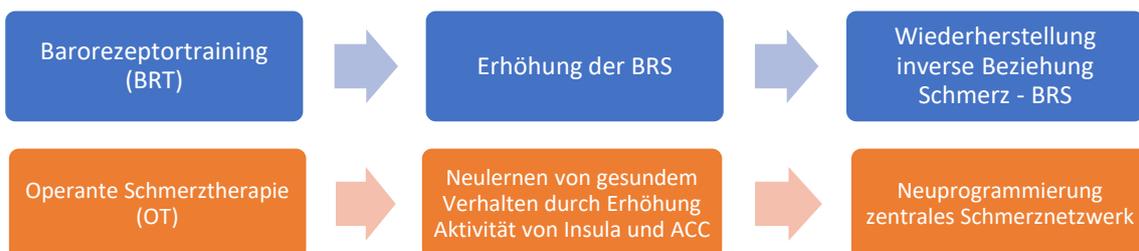


Abbildung 3: Zielsetzung des Systolischen Extinktions-Trainings (SET)

Die Idee dahinter beruht auf verschiedenen anderen Studien, welche zeigten, dass man die BRS therapeutisch beeinflussen kann. Sei es durch körperliches Ausdauertraining (La Rovere et al. 2002), manuelle Auslösung des Baroreflexes (Rau und Brody 1996) oder die bereits erwähnte Psychotherapie. In der zugrundeliegenden SET Studie wird die BRS durch BRT in Verbindung mit OT beeinflusst.

Wir nehmen an, dass eine Erhöhung der BRS durch SET mit einer klinisch signifikanten Schmerzremission zusammenhängt, weil eine Studie an unserem Institut zeigen konnte, dass SET bei 82% von 21 FM Patientinnen eine vollständige Schmerzremission nach 12 Monaten erzielen konnte (Thieme et al. 2018). Es konnte eine Korrelation zwischen Schmerzreduktion und BRS-Erhöhung, berechnet mit der Spektralmethode, nachgewiesen werden.

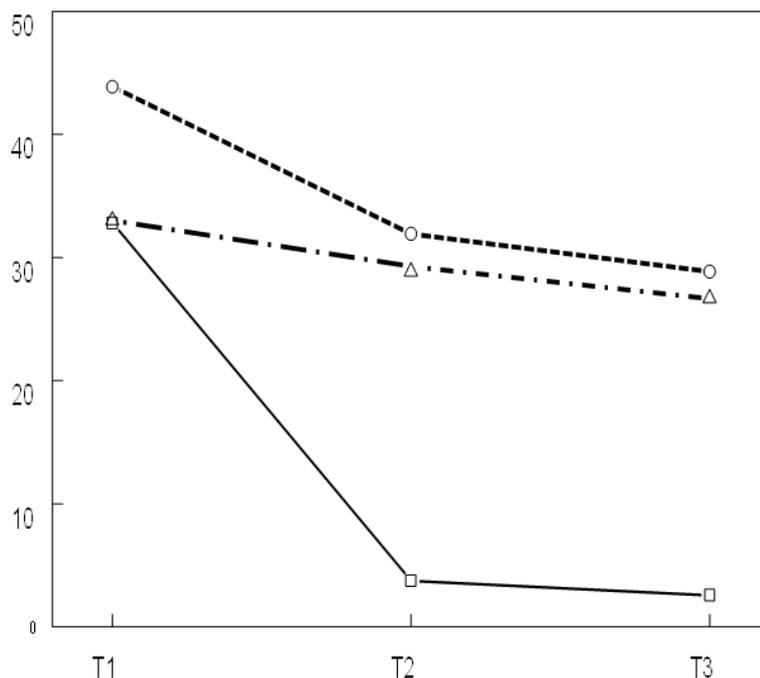


Abbildung 4: Klinischer Schmerz (Visuelle Analog Skala auf der Y-Achse) vor (T1), nach (T2) und 6-12 Monate nach (T3) Intervention (X-Achse). (Durchgezogene Linie = SET, Gestrichelte Linie = AT+BRT, Gemischte Linie = OT+BRT) (Thieme et al. 2018)

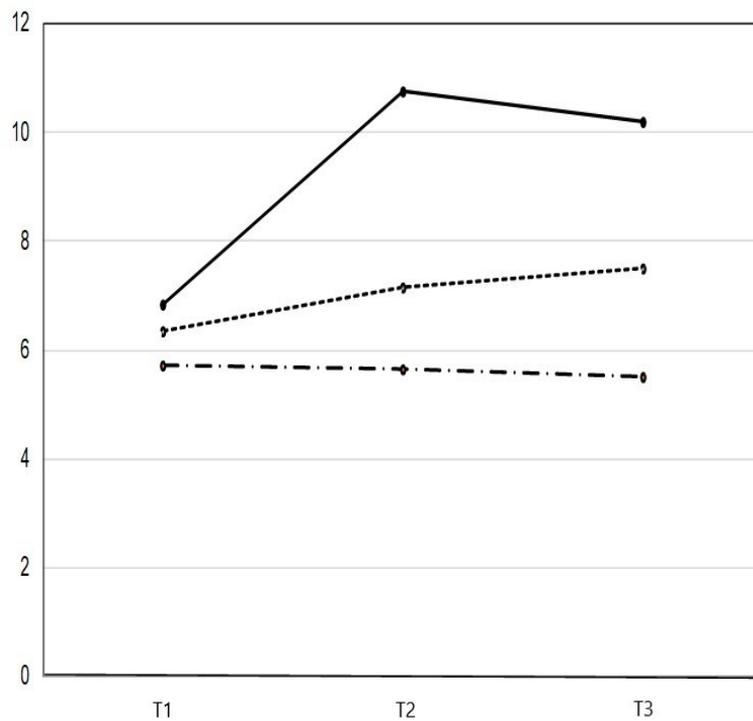


Abbildung 5: BRS (ms/mmHg auf der Y-Achse) vor (T1), nach (T2) und 6-12 Monate nach (T3) Intervention (X-Achse). (Durchgezogene Linie = SET, Gestrichelte Linie = AT+BRT, Gemischte Linie = OT+BRT) (Thieme et al. 2018)

In der 1. Kontrollgruppe (OT+TENS) zeigten sich nur 38% Responderrate nach 6-12 Monaten Therapie, welche eine 50%ige Schmerzreduktion aufwiesen.

In der 2. Kontrollgruppe (AT+BRT) kam es zu keiner signifikanten Beeinflussung des Schmerzes.

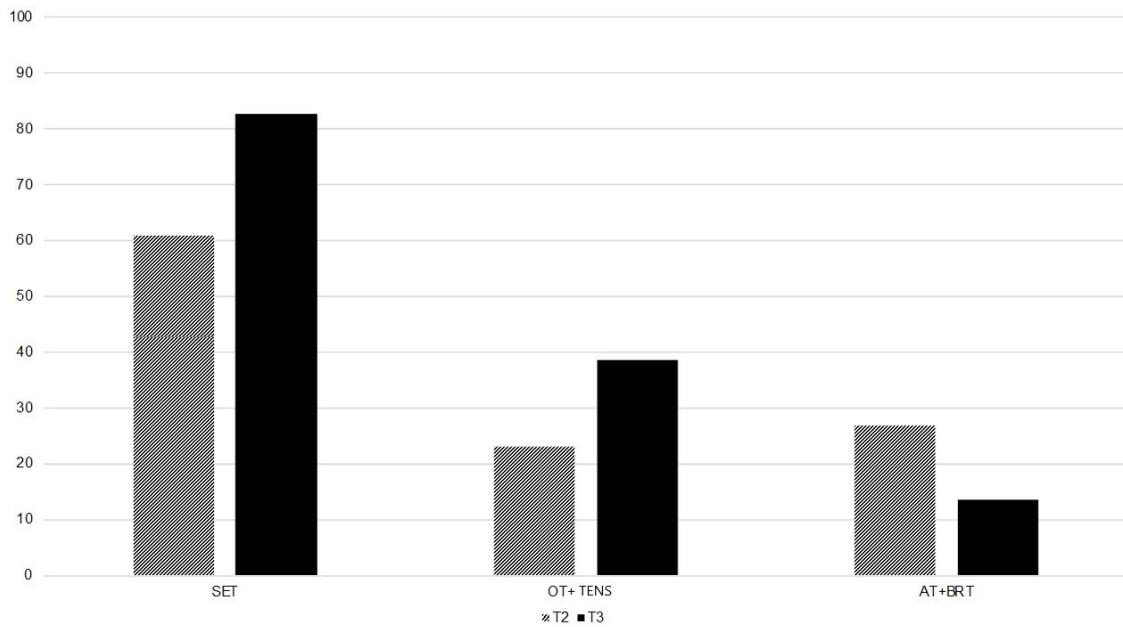


Abbildung 6: Responderraten (% auf der Y-Achse) aufgeteilt nach Gruppen direkt nach Therapie (T2) und 6-12 Monate nach Therapie (T3). (Thieme et al. 2018)

Basierend auf den Ergebnissen der oben genannten Studie werden in dieser Dissertation die sekundären Outcomes, also die Mechanismen dieser Schmerzreduktion, vorgestellt und diskutiert. Namentlich sind das die einzelnen Komponenten der BRS und der HRV, welche im Methodikteil näher erklärt werden.

2.2 Fragestellung 1

Ausgehend davon, dass eine kardial getriggerte Stimulation der Barorezeptoren zu einer Reaktivierung der BRS führen kann (Bruehl 2004; Tang & Dworkin, 2009), möchten wir folgende Fragestellungen untersuchen:

Führt das SET unmittelbar nach Therapie bei FM Patienten mit hypertoner Reaktivität / Hypertonie, berechnet mit der Sequenzmethode als Slope up und Slope down, zu einer Erhöhung der BRS? Gibt es Unterschiede in der Erhöhung der BRS Sequenzen Slope up und Slope down? Diese Unterschiede könnten auf den relevanten Mechanismus der Schmerzhemmung hinweisen.

Hypothese: Wir erwarten eine Erhöhung der mit der Sequenzmethode errechneten BRS, wobei wir einen größeren Effekt der BRS Sequenz Slope down annehmen, da bei Patienten mit hypertoner Reaktivität / Hypertonie die Slope down-Regulation gestört ist.

2.3 Fragestellung 2

Weiterhin stellt sich die Frage, ob das SET zu einer Veränderung der HRV führt, insbesondere ob sich die verringerte parasympathische Komponente der HRV bei FM Patienten (Cohen et al. 2001; Kulshreshtha et al. 2012; Martínez-Lavín und Hermosillo 2000; Tracy et al. 2016) nach Therapie in seiner Aktivität verändert. Somit entsteht die Fragestellung 2:

Führt das SET zu einer Erhöhung der parasympathischen Aktivität unmittelbar nach Therapie und könnte die hypothetisierte Erhöhung der HRV die Schmerzremission erklären?

Dabei nehmen wir an, dass die Erhöhung der BRS mittels SET zu einer Wiederherstellung der sympathikovagalen Balance führt. Es ergibt sich somit als Folgefragestellung:

Ist es möglich, die parasympathische Aktivierung therapeutisch zu erhöhen, die nach der Intervention zum Wiederherstellen der sympathikovagalen Balance führt?

3. METHODIK

3.1 Material/Patientenzahl

Für die Studie zur Erfassung der Effektivität des SET bei FM wurden 200 Patienten rekrutiert. Die Patienten aller Gruppen waren weiblich und in Alter, sozialem Status und Gewicht vergleichbar. Sie wurden am Institut für Medizinische Psychologie aus rheumatologischen Praxen rekrutiert und entsprachen den ACR Kriterien für FM von 1999 und 2010.

Einschlusskriterien waren:

- (1) Schmerzverhalten
- (2) schmerzbezogene Beeinträchtigung
- (3) zuwendendes Partnerverhalten
- (4) Katastrophisierung und
- (5) geringe körperliche Aktivität.

Patienten mit einem kardialen Risikoprofil, mit eindeutiger hypertoner Stressreaktivität in der Baseline des psychophysiologischen Stresstests und die keine signifikant bedeutsame psychiatrische Störung, entzündliche Erkrankung, Einnahme von Opiaten, Amitriptylin, aktuelle Einnahme von Antihypertensiva oder zentral agierender Medikation (z.B. Gabapentin, Pregabalin, Duloxetin und Milnacipran) aufwiesen, wurden in die Studie eingeschlossen. Patienten (29.4%) die Amitriptylin und/oder selektive Beta-Blocker einnahmen, wurden gebeten, die Einnahme sieben Tage vor Therapiebeginn nicht weiterzuführen.

3.1.1 Studienprotokoll

Von den 145 rekrutierten Patienten wurden 65 Patienten ausgeschlossen, da sie keinen Hypertonus oder hypertone Stressreaktivität aufwiesen, die als relevante Einschlusskriterien für eine indikative Zuweisung definiert wurden, um eine individualspezifische Behandlung zu ermöglichen.

Von den 80 eingeschlossenen Patienten wurden in einem 5er-Gruppendedesign 30 Patienten der Experimentalgruppe SET und jeweils 25 Patienten den beiden Kontrollgruppen randomisiert zugewiesen: OT kombiniert mit einem Elektrostimulationsprotokoll unabhängig vom kardialen Zyklus vergleichbar der Transkutanen Nervenstimulation (1. Kontrollgruppe = OT+TENS) und AT in Kombination mit BRT (2. Kontrollgruppe = AT+BRT).

Alle Patienten (N=80) erhielten eine medizinische und rheumatologische Untersuchung.

Die Einschlusskriterien waren:

- (1) Zutreffen sowohl der ACR Kriterien von 1990 als auch von 2010
- (2) verheiratet oder in Beziehung lebend und
- (3) der Wille des Partners zur Teilnahme an der Therapie.

Die Patienten wurden randomisiert drei Therapiegruppen zugeteilt und waren bzgl. Alter, Bildungsstand, Body Mass Index, Einnahme von Medikamenten als Ausdruck von Schmerzverhalten, körperlicher Beeinträchtigung, zuwendendem Partnerverhalten und körperlicher Aktivität vergleichbar.

Signifikante Unterschiede in der Anzahl von schmerzhaften Bereichen, „Tender point Intensität“ (als Tender Points werden bei FM die schmerzhaften Muskel-Sehnen-Ansätze bezeichnet) und BRS wurden ausschließlich zwischen hypotonen FM Patienten und FM Patienten mit Persönlichkeitsstörungen als Komorbidität gefunden, die von der Aufnahme in die Studie ausgeschlossen wurden. 70 Patienten konnten in T1 (vor der Therapie), T2 (unmittelbar nach der Therapie) und T3 (6-12 Monate Follow-up) untersucht werden.

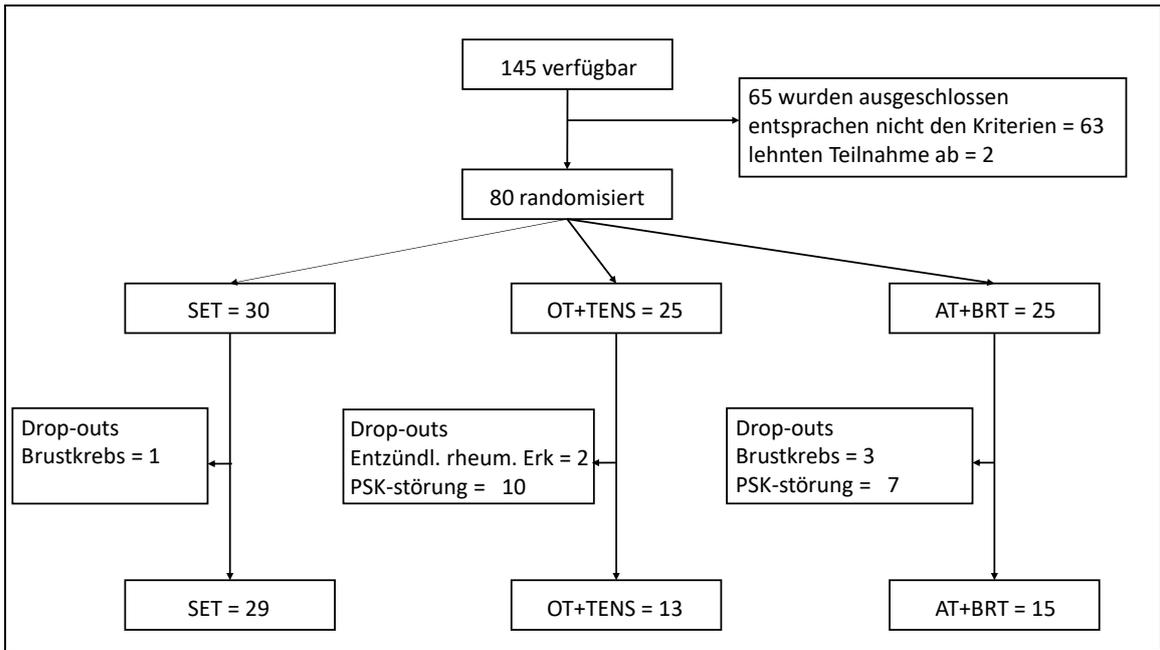


Abbildung 7: CONSORT Flowchart

Von 30 Patienten, die dem SET randomisiert zugewiesen wurden, beendeten 29 Patienten die Therapie. Die Ursache für den Drop-out (3,3%) war ein Mammakarzinom.

Die Drop-out Raten der Kontrollgruppen lagen bei 48% für OT+TENS und 40% für AT+BRT. Die Gründe waren das Auftreten eines Mammakarzinoms, entzündlich-rheumatischer Erkrankungen (rheumatoide Arthritis und Polymyalgia rheumatica) sowie Persönlichkeitsstörungen, die sich erst im Laufe der ersten vier Sitzungen der Therapie bei 15 Patientinnen als vorwiegend ängstlich-vermeidende Persönlichkeitsstörung (86,7%) herausstellten. Diese Diagnosen waren zum Zeitpunkt der Voruntersuchung unbekannt.

Alle Gruppen wurden zu den genannten Zeitpunkten T1, T2 und T3 untersucht. Die vorliegende Arbeit berichtet ausschließlich über die Unterschiede in HRV und BRS zwischen T1 und T2.

3.2 Interventionen

Während bei Gesunden eine inverse Beziehung zwischen Blutdruck und Schmerz zu sehen ist, scheint bei chronisch Kranken diese inverse Beziehung aufgehoben (Reyes del Paso, Gustavo A et al. 2011). Trotz Blutdruckanstiegs findet keine ausreichende Aktivierung des Baroreflexes statt. Es wird angenommen, dass der durch Stress bedingte permanent erhöhte Blutdruck eher zur Deaktivierung der BRS führt. Daher zeigten verschiedene Studien eine signifikant verminderte BRS bei FM Patienten (Zamunér et al. 2015b). Bei Patienten mit hypertonem Stressreaktionsmuster kann der Baroreflex durch einen Blutdruckanstieg aktiviert werden, wenn in der Karotis unterschiedliche Druckverhältnisse ausgelöst werden. Der aktivierte Baroreflex löst eine Aktivierung im NTS aus, welcher endogen den Schmerz hemmt. Der NTS als Kopf des Nervus Vagus beeinflusst die parasympathische Aktivität. Diese wurde in der vorliegenden Arbeit durch die HRV erfasst, wobei die parasympathische Aktivität im HF Spektrum verläuft. Die HRV scheint bei chronisch Kranken im Vergleich zu Gesunden verändert zu sein. Aufgrund der Studienlage gehen wir von einer sympathikovagalen Dysbalance bei FM Patienten aus, die therapeutisch durch eine Erhöhung der BRS zugunsten des Parasympathikus beeinflusst werden sollte (Furlan et al. 2005).

3.2.1 Systolisches Extinktions-Training (BRT+OT)

Das SET ist ein Elektrostimulationsprotokoll in Verbindung mit OT (operante Schmerztherapie wird im eng. als sog. „Extinction Training“ bezeichnet). Es wurde im Fachbereich der Medizinischen Psychologie an der Philipps-Universität Marburg in Kooperation mit der University of Chapel Hill (North Carolina, USA) entwickelt. Das SET greift an zwei wichtigen Punkten an, welche den chronischen Schmerz bei FM begründen könnten:

Das erste Ziel ist es, die inverse Beziehung zwischen Blutdruckanstieg und Schmerzhemmung durch eine Erhöhung der BRS wiederherzustellen. Um das zu erreichen wurde das Elektrostimulationsprotokoll BRT entwickelt. Das zweite Ziel ist, durch Neulernen von gesundem Verhalten, die Aktivität der Insula und des ACC zu

erhöhen und dadurch eine Neuprogrammierung im zentralen Schmerznetzwerk zu erzielen. Dieses Ziel wird durch OT angestrebt.

BRT Elektrostimulationsprotokoll. Das BRT Elektrostimulationsprotokoll besteht aus fünf Phasen. Dabei wechselte sich die Bestimmung der individuellen Schwellenwerte mit der Stimulation ab. Es wurden die individuelle sensorische Schwelle (ST), die Schmerzschwelle (PT) und die Toleranzschwelle (TT) bei jedem Patienten bestimmt. Anschließend erfolgte eine erste Stimulation, in der jeweils der sensorische Stimulus (schmerzfrei), 50% und 75% der TT in Abhängigkeit vom kardialen Zyklus in randomisierter Reihe appliziert wurden. Die Elektrostimulation fand in unserem Setting durch eine Vorrichtung an rechtem Daumen und Ringfinger des Patienten statt (siehe auch Abb. 8).



Abbildung 8: Aufbau des SET (Thieme 2014b)

Verschiedene Studien ergaben schon vor einiger Zeit, dass die Aktivierung der Barorezeptoren im Karotissinus in der Systole den experimentell ermittelten Schmerz mehr hemmen, als in den anderen Phasen der Herzaktion (Dworkin et al. 1994; Elbert et al. 1988). Zur experimentellen Aktivierung eben dieser wurden in der Vergangenheit

unterschiedlichste Verfahren eingesetzt, wie z.B. „Neck Suction“, also eine Karotissinusstimulation durch Druck von außen (Rau und Brody 1996). Im SET untersuchten wir die Patienten bereits vor Studienstart auf ihr Stressreaktionsmuster, da der Therapieerfolg des SET maßgeblich davon abhängt, ob der entsprechende Patient mit einem Blutdruckanstieg auf Stress reagiert (hypertones Stressreaktionsmuster).

Durch gezielte Elektrostimulation wird der Körper Stress ausgesetzt, auf den Patienten der o.g. Gruppe mit einem Blutdruckanstieg reagieren. Diese neuen unterschiedlichen Druckverhältnisse lösen im Karotissinus den Baroreflex aus, dessen Sensitivität durch das SET erhöht werden soll. FM Patienten zeigen allerdings nicht ausschließlich das hypertone Stressreaktionsmuster. es existieren vier Subgruppen, die sich in ihrer Stressreagibilität signifikant unterscheiden und nur 37,8% der 90 FM Patienten der Studie von Thieme und Turk reagierten mit Blutdruckanstieg (2006). Der Großteil (46%) reagierte sogar mit einem hypotonen Stressreaktionsmuster, das heißt, der Blutdruck sank infolge von Stress. Diese Patienten wären somit für das SET ungeeignet gewesen, da nur ein Blutdruckanstieg den nötigen Baroreflex auslösen kann, der die Schmerzhemmungskaskade über den NTS in Gang setzt.

Eine Stimulationsphase dauerte ca. acht Minuten. Dies erklärt sich daraus, dass die Stimulation nach einer definierten Tabelle ablief. Zunächst sei gesagt, dass oberste Zielsetzung hierbei die Verhinderung einer Adaption durch den Patienten war. Diese Adaption stellt sich bei Gesunden im Mittel nach ca. acht Minuten ein (Diers et al. 2008), daher dauerte die Stimulationsphase nicht länger. In diesem Sinne wurde weiterhin der Zeitpunkt der Stimulation innerhalb des kardialen Zyklus variiert. Die drei verschiedenen Reizstufen (ST, 50% TT, 75% TT) wurden jeweils bei 20% und bei 80% eines Interbeat Interval (IBI) appliziert. Ein IBI ist die Zeit zwischen zwei R-Zacken im EKG in Millisekunden. Durch eine dafür entwickelte „Stimulation-Control Unit“ (SCU) wurde auf Grundlage der letzten vier Herzzyklen des Patienten die Länge des nächsten IBI vorausgesagt. Dabei wurde angenommen, dass die Herzfrequenz über die letzten vier Herzaktionen konstant war, dies erscheint realistisch, wenn man bedenkt, dass der

Patient in entspannter Haltung auf einem gepolsterten Stuhl saß (siehe Abb. 8 [Thieme 2014a]).

Abb. 9 zeigt die grafische Darstellung eines IBI. Die Stimulation bei 80% IBI fiel demnach in die Diastole, dieser Reiz wurde ebenfalls unter dem Ziel appliziert, eine Adaption des Patienten an das Elektrostimulationsprotokoll zu verhindern.

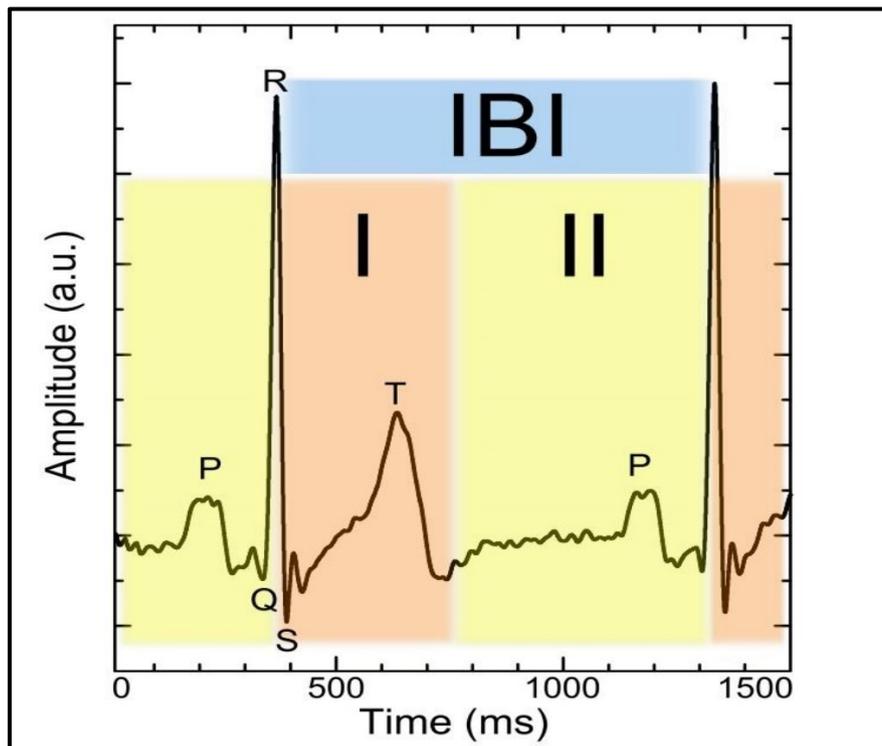


Abbildung 9: Grafische Darstellung eines IBI im EKG. "I" steht für die Systole, "II" für die Diastole.

Es wurden demnach unterschiedliche Reizintensitäten, welche unterschiedlichen Blutdrucklevels folgten, zu unterschiedlichen Zeiten in willkürlicher Reihenfolge appliziert. Dworkin et al. zeigten bereits (1994), dass vor allem die Variation der Drücke im Karotissinus die Barorezeptoren anregt, daher wurden in diesem Protokoll möglichst unterschiedliche Drücke erzeugt. Nach der 1. Elektrostimulation erfolgte eine erneute Schwellenbestimmung, der die 2. Elektrostimulation folgte. Anschließend folgte die 3. Schwellenbestimmung.

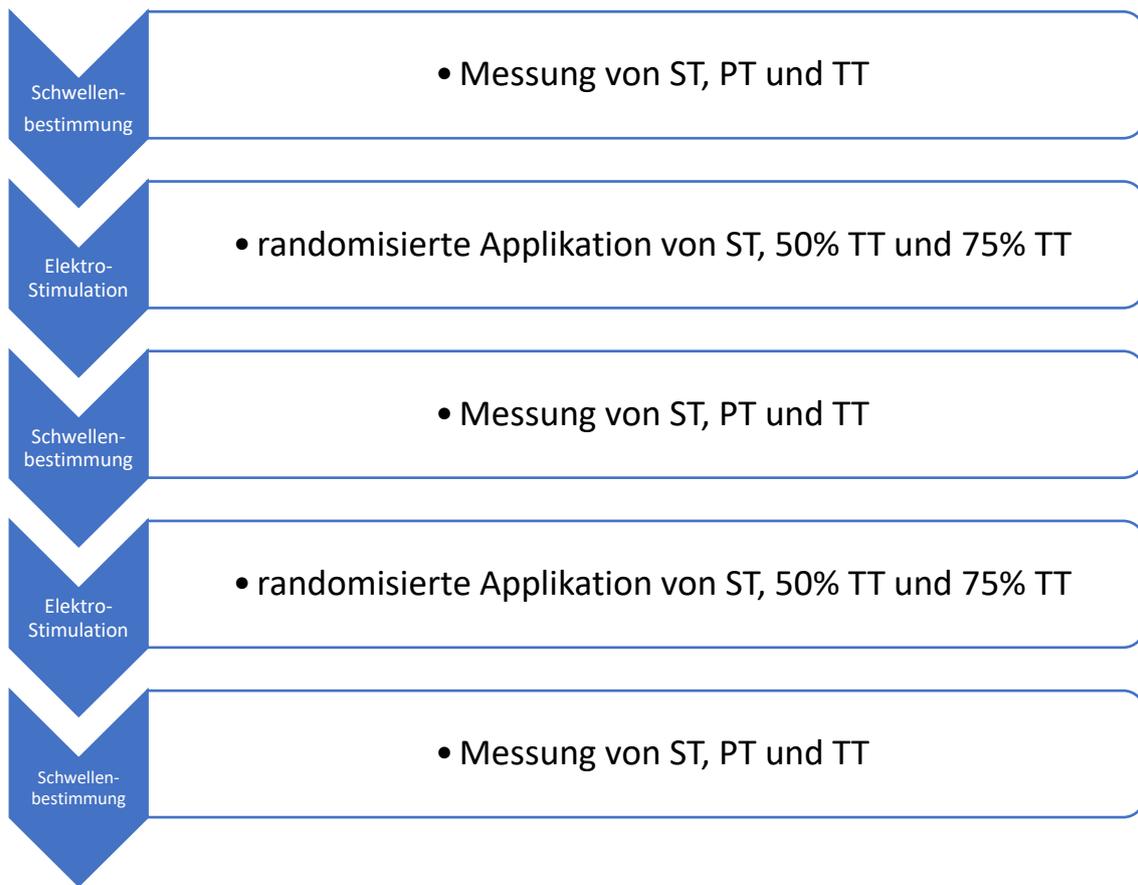


Abbildung 10: Ablauf des BRT Elektrostimulationsprotokolls

Bevor die Patienten jedoch eine Stunde (inklusive Pausen) mit dem Elektrostimulationsprotokoll verbrachten, erhielten sie eine Stunde lang OT.

Operant-behaviorale Therapie. Das Ziel der OT besteht im Abbau von Schmerzverhalten und im Aufbau von gesundem Verhalten trotz chronischer Erkrankung. Die Patienten lernen, dass ihr „Schmerzgedächtnis“ durch Schmerzverhalten in verschiedenen Lebensbereichen aktiviert wird. So zeigen sie inadäquate körperliche Aktivität, Vermeidungsverhalten im beruflichen Bereich (z.B. Verrichtung) und im sozialen Umfeld (z.B. Durchsetzung eigener Interessen) sowie in einer schmerzverstärkenden Arzt-Patient-Interaktion. Durch das Verhaltenstraining erwerben die Patienten und deren Partner die Fähigkeit, Ziele in verschiedenen Lebensbereichen erreichen zu können, indem sie lernen, sich gesund zu verhalten. Der Haupteffekt besteht darin, dass die Patienten, die vor der Therapie ihr Leben nach dem Schmerz ausgerichtet hatten, nun zielorientiert und gesund leben. Das Training wurde gemeinsam mit dem Lebenspartner

des Patienten am Institut für Medizinische Psychologie in Marburg durch Psychologen durchgeführt. Videofeedback war notwendig, um das gewünschte gesunde Verhalten zu erreichen. Dabei handelt es sich um die Aufzeichnung der Sitzungen auf Video, diese Aufnahmen wurden im Anschluss an die Behandlung in die Therapie miteinbezogen.

Insgesamt dauerte die Therapie fünf Wochen, wobei die Patienten zweimal die Woche für zwei Stunden zum SET erschienen.

3.2.2 OT+TENS

Die OT+TENS Gruppe erhielt die Kombination eines anderen Elektrostimulationsprotokolls (TENS-Protokoll, TENS steht für Transkutane Nervenstimulation) und ebenfalls OT. Zunächst sei gesagt, dass beide Gruppen OT erhielten, da dies eine adäquate Standardtherapie für einen FM Patienten darstellt (Thieme et al. 2003).

Der Unterschied der Gruppen lag somit im applizierten Elektrostimulationsprotokoll und soll nun erläutert werden: Der Ansatz des BRT Protokolls mit Stimulationen bei 20% und 80% des IBI wurde bereits erklärt. Das TENS Protokoll diente nun als Vergleichsprotokoll, indem es die Stimulationen bei 50% IBI appliziert und damit nicht bei 20% und 80% IBI, wie es im BRT Protokoll der Fall war. Das TENS Protokoll sollte somit vor allem Placeboeffekte des SET minimieren, indem es die Reize unabhängig vom kardialen Zyklus appliziert. Die Applikation der Reize im TENS Protokoll entsprach somit dem TENS-Prinzip (Baron et al. 2013).

3.2.3 AT+BRT

Da die Experimentalgruppe zwei verschiedene Therapien zur gleichen Zeit erhielt (OT und BRT Elektrostimulationsprotokoll) war es erforderlich, zwei Kontrollgruppen zu erstellen. In der eben genannten ersten Kontrollgruppe (OT+TENS) wurde das Elektrostimulationsprotokoll ausgetauscht. In der nun vorzustellenden zweiten Kontrollgruppe wurde ebenfalls das BRT Protokoll aus der SET Gruppe appliziert, jedoch OT gegen AT ausgetauscht.

Die AT+BRT Gruppe erhielt somit die Kombination aus AT und dem zuerst genannten BRT Elektrostimulationsprotokoll. AT bestand aus jeweils 45 Minuten Cardiotraining auf dem Fahrradergometer zweimal wöchentlich vor dem BRT Elektrostimulationsprotokoll über die gesamte Therapiedauer. Die aktuelle Leitlinie der AWMF empfiehlt regelmäßiges AT ebenfalls als Standardtherapie für FM.

3.3 Untersuchungsdesign

Seit 2003 setzt das internationale Gremium IMMPACT (Initiative on Methods, Measurement and Pain Assessment in Clinical Trials) eine Liste fest, in der formuliert wird, welche Parameter einer Schmerzstudie als primäre Endpunkte und welche als sekundäre Endpunkte zu definieren sind (Taylor et al. 2016). Alle Endpunkte beziehen sich auf Studien mit chronischen Schmerzpatienten, wie z.B. der FM. Hierbei werden vor allem der Schmerz, die physische Beeinträchtigung und auch die affektive Verstimmung des Patienten als primäre Endpunkte definiert. Die positive Beeinflussung all dieser Punkte kann das SET gewährleisten, wie Thieme und Kollegen in einer Veröffentlichung von 2014 bereits darlegten (Thieme 2014b).

In der vorliegenden Arbeit handelt es sich um die Erfassung des Einflusses des SET' auf die sekundären Endpunkte HRV und BRS. Im Stressexperiment wurden jene Endpunkte in verschiedenen Variablen erfasst.

3.3.1 Das Stressexperiment

Die Patienten wurden in einem 50-minütigen psychophysiologischen Stressexperiment in ihrer individualspezifischen Stressreaktivität zu drei verschiedenen Zeitpunkten untersucht: Zunächst wurde das Experiment vor Studieneinschluss durchgeführt, um zu prüfen, ob die Patienten über ein hypertones Stressreaktionsmuster verfügen (wie bereits erwähnt Bedingung zur Einbindung in die Studie). Weiterhin wurde das Stressexperiment zu den Zeitpunkten T1 und T2 durchgeführt.

In dieser Untersuchung wechselten sich nach der Baselinephase Entspannungs- und Stressphasen ab, wobei als mentaler Stressor Kopfrechnen und als physischer Stressor

ein Druckschmerz auf den linken Musculus trapezius ausgeübt wurde. Die Stressoren wurden randomisiert gegeben. Insgesamt bestand das Experiment somit aus den in Abb. 11 dargestellten sechs Phasen (Applikation der Stressoren unterschiedlich aufgrund der Randomisierung). In jeder der sechs Phasen wurden die in Kapitel 3.3.2 und 3.3.3 genannten Variablen der BRS und der HRV erfasst und diese dann vor und nach Therapie miteinander verglichen, um Unterschiede nach der Therapie aufzuzeigen.

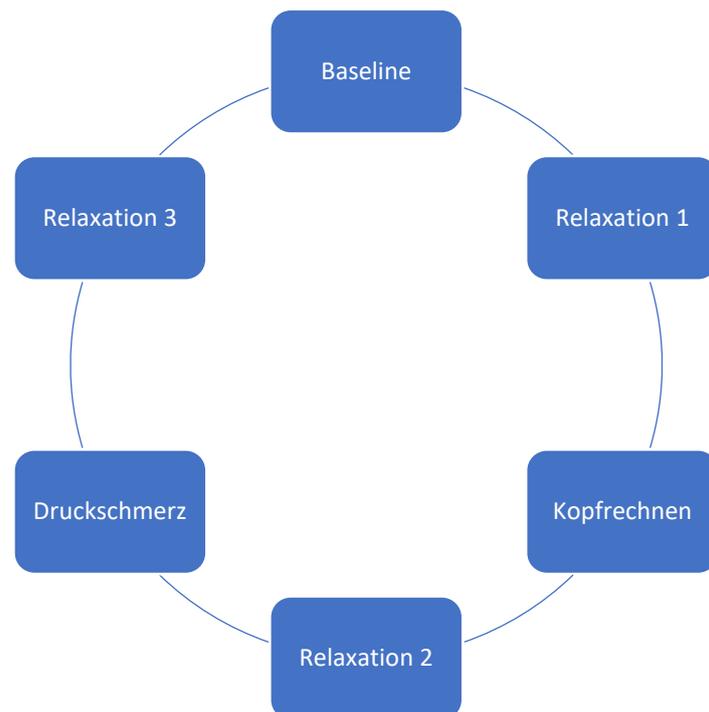


Abbildung 11: Phasen des Stressexperiments

3.3.2 BRS Variablen

BRS und HRV wurden bereits im Einleitungsteil erklärt. Hinzugefügt werden muss, dass es sich bei der Auswahl der berechneten Variablen um einen explorativen Ansatz handelt, da, soweit wir wissen, keine Studien mit vergleichbarem Studiendesign vorliegen (Näheres im Diskussionsteil ab Kapitel 5). Eine Übersicht über die untersuchten Variablen findet sich in Abb. 12.

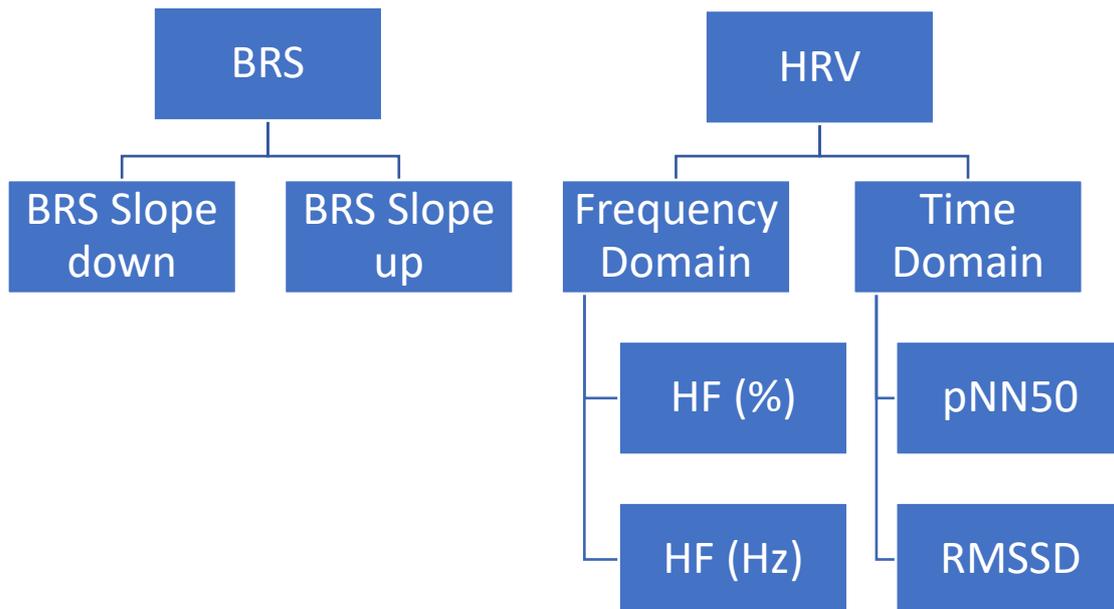


Abbildung 12: Untersuchte Variablen der BRS und der HRV

BRS Slope down. BRS Slope down berechnet die BRS während eines Blutdruckabfalls. Die Variable wird in ms/mmHg angegeben.

BRS Slope up. BRS Slope up berechnet die BRS während eines Blutdruckanstiegs. Die Variable wird in ms/mmHg angegeben.

3.3.3 HRV Variablen

HF. HF steht für „High frequency“ und ist ein Parameter, der zur Bestimmung der parasympathischen Aktivität verwendet wird. Es handelt sich dabei um eine Variable der Frequency Domain, wie sie bereits im Einleitungsteil vorgestellt wurde. HF wurde in der vorliegenden Arbeit sowohl in Prozent (%), als auch in Hertz (Hz) verwendet.

pNN50. Die pNN50 Komponente berechnet den prozentualen Anteil an Veränderungen zwischen zwei aufeinander folgenden N-N-Intervallen über 24 Stunden, welche größer als 50 Millisekunden sind. Sie ist ein Teil der Time Domain und wird benutzt, um kurzfristige Änderungen im N-N-Intervall aufzuzeigen. Der Literatur zufolge sehen die meisten Autoren diesen Parameter überwiegend als Teil der parasympathischen Komponente der HRV.

RMSSD. Die RMSSD Komponente, ebenfalls Teil der Time Domain, steht für „Root-mean-square successive square differences“. Sie berechnet die Wurzel des Mittelwertes an

quadrierten Veränderungen zwischen zwei aufeinander folgenden N-N-Intervallen über 24 Stunden. Sie wird in Millisekunden angegeben. Es handelt sich um einen Parameter, welcher vor allem parasympathische Einflüsse der HRV aufzeichnet (Koenig et al. 2014).

3.3.4 Mess- und Stimulationsinstrumente

Das Setup für die Datenanalyse und Stimulationsgebung ist in Abb. 13 dargestellt. Die drei Hauptbestandteile sind die Data Acquisition Unit (DAU, Modul MP150, BIOPAC SYSTEMS[®], Inc.), die Stimulation-Control Unit (SCU) und der Electrical Stimulator (ES). Die Stimulationsroutine umfasste immer wieder die Schritte: Erfassen und Filtern des EKG-Signals, Berechnen des IBI und Vorhersage des nächsten Triggerpunkts und schlussendlich das Auslösen der Elektrostimulation in einer randomisierten Sequenz um Adaption zu vermeiden. Zunächst erhielten die Patienten eine Standard 3-fach Ableitung nach Einthoven über das Modul „ECG100C[®]“ von „BIOPAC SYSTEMS[®] Inc.“ und das EKG-Signal wurde zur DAU geschickt. Über die Software „AcqKnowledge[®]“ wurden die R-Zacken im EKG erkannt. Diese Informationen wurden zur SCU weitergeleitet, die aus dem Abstand der R-Zacken die IBI der letzten vier Herzzyklen berechnete und zusammen mit einer Stimulationstabelle den Zeitpunkt der nächsten Stimulation voraussagte. Diese Tabelle enthielt verschiedene Variationen an Amplituden des zu applizierenden Stroms nach den o.g. Schwellenwerten (ST, 50% TT und 75% TT) und der Zeitpunkt der Stimulation wurde ebenfalls zwischen 20% und 80% IBI randomisiert. Dieser errechnete Zeitpunkt wurde nun zum ES weitergeleitet, welcher den Stimulus an rechtem Daumen und Ringfinger des Patienten applizierte. Zur genaueren Betrachtung des Aufbaus des Experiments soll an dieser Stelle auf eine Veröffentlichung von Thieme et al. von 2014 hingewiesen werden, in welcher die Methodik des SET vor allem nach physikalischen Gesichtspunkten erläutert wurde.

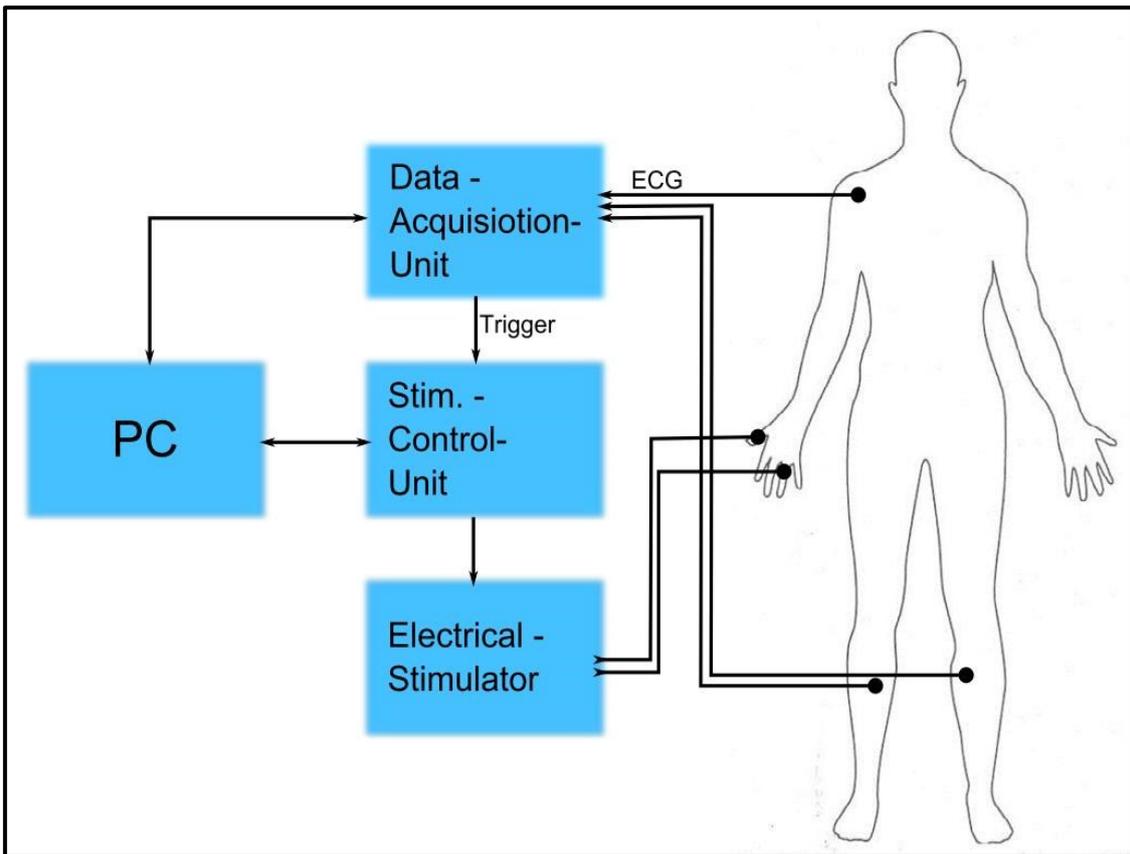


Abbildung 13: Schematischer Aufbau der Mess- und Stimulationsinstrumente (Thieme 2014a)

3.4 Datenanalyse und Statistische Herangehensweise

Zur Berechnung der adäquaten Stichprobengröße zwecks Tests der primären Outcomes, wurde die G*Power 3 verwendet, um die Interpretierbarkeit und Validität der Ergebnisse zu verifizieren. Als primäres Outcome wurde die mittlere Veränderung der Schmerzintensität von T1 nach T2 in jeder Gruppe gemessen. Eine Gesamtheit von 12 Patienten pro Gruppe wurde als adäquat bestimmt, um die primäre Outcome Variable zu testen. Basierend auf dieser Berechnung wurde die Power mit 0.857 bestimmt, der kritische F Wert mit $df_1=2$ und $df_2=9$ ist $F=4.256$ mit der folgenden Effektgröße für Schmerz (MPI) $f=1.151$. Diese Berechnung bildet die Grundlage für diese Arbeit, welche die mittlere Veränderung der sekundären Outcome-Variablen HRV und BRS untersucht.

Das „Intent-to-treat principle“ (ITT) wurde für die statistische Analyse genutzt, um eine Überschätzung der Therapieergebnisse zu verhindern. Dazu wurden die Baseline Werte

von jenen, die die Studie vorzeitig abbrachen, in spätere Zeitpunkte übertragen (Last observation carried forward [LOCF]). Die Sensitivitätsanalyse wurde ebenfalls durch das Zuschreiben der Baseline Daten für Missing Data durchgeführt (Baseline observation carried forward [BOCF]).

Im 1. Schritt wurden die Patienten mittels einer ANCOVA mit Einbeziehung der Kovariaten Alter, Gewicht und Schmerz auf ihre Vergleichbarkeit geprüft.

Im 2. Schritt wurden die Veränderungen der sekundären Outcome-Variablen HRV und BRS nach Therapie getestet. Die Unterschiede der HRV und BRS bei den FM Patienten von SET, OT+TENS und AT+BRT wurden durch die Verwendung von ANOVAs mit Messwiederholungen im psychophysiologischen Stresstest zu T1 und T2, durch die Messung der signifikanten Haupteffekte und der Zeit x Gruppen Interaktionen nach Ausreißer Eliminierung berechnet. Für die Outcome Messungen wurde eine wiederholte ANOVA Messung mit den Therapiegruppen als dem Between Faktor und den Phasen des Stressexperimentes als ein Within Faktor durchgeführt, gefolgt von Bonferroni-korrigierten t-tests, wobei ein adjustiertes $P < 0.01$ Verwendung fand. Die Baseline wurde als Kovariate genutzt, da die Gruppen signifikant verschieden in dieser waren.

Die statistische Auswertung der Ergebnisse erfolgte mittels SPSS Version 22.

4. ERGEBNISSE

Nach nochmaliger Präsentation der Fragestellungen 1 und 2 zwecks besserer Lesbarkeit, werden die Variablen nacheinander einzeln vorgestellt, beginnend mit BRS bei Blutdruckabfall und BRS bei Blutdruckanstieg. Danach folgen die HRV Variablen, wobei nur die Ergebnisse vorgestellt werden sollen, die signifikante Veränderungen nach Therapie aufwiesen. Von den 12 möglichen HRV Variablen fanden sich signifikante Unterschiede in HF, RMSSD und pNN50.

Die Ergebnispräsentation jeder Variable beginnt mit einer Tabelle zur deskriptiven Statistik. Es folgt die ANOVA mit Messwiederholungen um die Veränderungen der Variablen der BRS und HRV über die Zeitpunkte T1 und T2 zu untersuchen. Anschließend finden sich die Ergebnisse der t-tests, welche die Unterschiede in den einzelnen Phasen näher untersuchen. Hierbei werden signifikante Werte **fett markiert** hervorgehoben und Werte, welchen einen Trend aufzeigen, sind unterstrichen.

Eine vor der Therapie genutzte ANCOVA mit Ausreißer Elimination für jede Variable bediente sich der Kovariaten: Alter, Gewicht, Atmung und Schmerz. Es zeigten sich in keiner der hier berichteten Variablen signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen vor Therapie. Daher waren die Gruppen miteinander vergleichbar.

4.1 BRS

Führt das SET unmittelbar nach Therapie bei FM Patienten mit hypertoner Reaktivität / Hypertonie, berechnet mit der Sequenzmethode als Slope up und Slope down, zu einer Erhöhung der BRS? Gibt es Unterschiede in der Erhöhung der BRS Sequenzen Slope up und Slope down? Diese Unterschiede könnten auf den relevanten Mechanismus der Schmerzhemmung hinweisen.

Hypothese: Wir erwarten eine Erhöhung der mit der Sequenzmethode errechneten BRS, wobei wir einen größeren Effekt der BRS Sequenz Slope down annehmen, da bei Patienten mit hypertoner Reaktivität / Hypertonie die Slope down-Regulation gestört ist.

4.1.1 BRS Slope down (ms/mmHg)

Die BRS bei Blutdruckabfall erhöhte sich in allen Phasen in der Gruppe SET nach Therapie. Die Kontrollgruppen zeigten keine konsistente Erhöhung oder Verringerung der BRS nach Therapie mit teils erheblichen Unterschieden.

Tabelle 1: Deskriptive Statistik zur BRS Komponente Slope down (ms/mmHg)

Phasen	SET		OT+TENS		AT+BRT	
	T1	T2	T1	T2	T1	T2
	M (SD) [CI]	M (SD) [CI]	M (SD) [CI]	M (SD) [CI]	M (SD) [CI]	M (SD) [CI]
Baseline	8.315 (2.607) [7.32-9.30]	9.580 (3.751) [8.15-11.00]	7.319 (5.334) [3.21-11.41]	7.701 (5.669) [3.34-12.05]	7.370 (2.953) [5.58-9.15]	8.001 (4.457) [5.30-10.69]
Relaxation 1	8.490 (3.570) [7.13-9.84]	9.413 (4.333) [7.76-11.09]	7.245 (4.641) [3.67-10.81]	7.240 (4.699) [3.62-10.85]	7.205 (2.471) [5.71-8.69]	7.694 (4.572) [4.93-10.45]
Kopfrechnen	7.249 (3.009)	8.233 (3.295)	5.169 (2.245)	5.307 (2.377)	5.989 (2.004)	6.572 (3.873)

	[6.10-8.39]	[6.98-9.48]	[3.44-6.89]	[3.48-7.13]	[4.77-7.20]	[4.23-8.91]
Relaxation 2	8.707 (3.519) [7.36-10.04]	9.547 (4.084) [7.99-11.10]	6.860 (3.922) [3.84-9.87]	6.925 (4.028) [3.82-10.02]	7.633 (2.905) [5.87-9.38]	7.975 (4.656) [5.16-10.78]
Druckschmerz	8.848 (4.183) [7.25-10.43]	9.814 (4.346) [8.16-11.46]	7.603 (5.152) [3.64-11.56]	8.380 (5.502) [4.15-12.61]	7.259 (2.669) [5.64-8.87]	7.863 (3.620) [5.67-10.05]
Relaxation 3	8.435 (3.618) [7.05-9.81]	9.942 (4.176) [8.35-11.53]	7.647 (5.793) [3.19-12.10]	8.742 (6.342) [3.86-13.61]	7.720 (2.852) [5.99-9.44]	7.821 (4.032) [5.38-10.25]

Die ANOVA mit Messwiederholung zeigte einen Trend beim Faktor Zeit und einen signifikanten Einfluss der Phase [F (5;44) = 6.515, p <0.001].

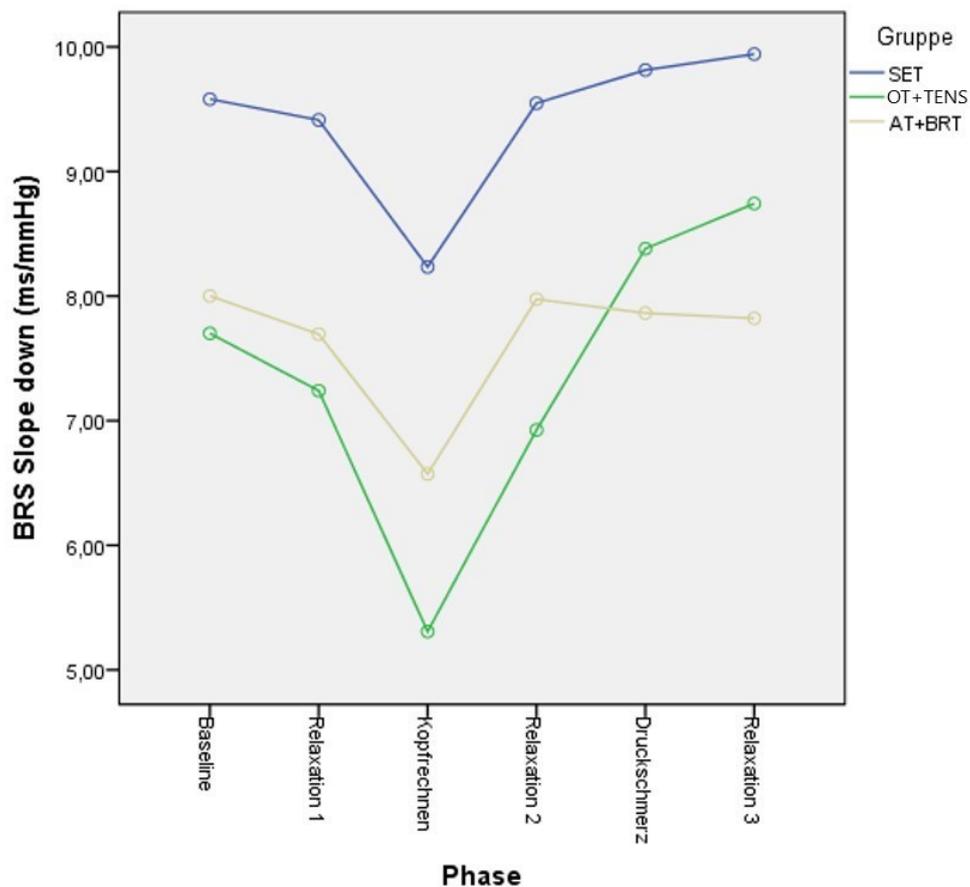


Abbildung 14: BRS bei Blutdruckabfall über die Phasen des Stressperiments nach Therapie

Vergleich von BRS Slope down von T1 zu T2 pro Gruppe

SET. Die BRS Slope down Komponente erhöhte sich signifikant in den Phasen Baseline, Druckschmerz und Relaxation 3 (alle p 's <0.05) sowie im Trend beim Kopfrechnen und Relaxation 2. Somit zeigten die Ergebnisse in allen Phasen in die erwartete Richtung, jedoch nur in der Hälfte der Phasen signifikant.

Tabelle 2: Veränderung der BRS Slope down Komponente nach Therapie in der Gruppe SET

Phasen	SET		
	M (SD) [CI]	t (df)	p
Baseline	-1.125 (2.748) [-2.13-(-0.11)]	-2.280 (30)	0.030
Relaxation 1	-0.852 (2.822) [-1.88-0.18]	-1.682(30)	0.103
Kopfrechnen	-0.938 (2.572) [-1.89-0.21]	-1.999(29)	<u>0.055</u>
Relaxation 2	-0.767 (2.366) [-1.63-0.10]	-1.805(30)	<u>0.081</u>
Druckschmerz	-1.112 (2.914) [-2.18-(-0.04)]	-2.125(30)	0.042
Relaxation 3	-1.819 (3.548) [-3.14-(-0.49)]	-2.809(29)	0.009

OT+TENS und AT+BRT. Es zeigte sich keine Veränderung der BRS Slope down Komponente nach Therapie. Sowohl die Verringerungen, als auch die Erhöhungen in manchen Phasen stellten sich somit als nicht signifikant dar.

Vergleich der Gruppen in T2

SET zu OT+TENS. Die BRS Slope down Komponente zeigte sich in der SET Gruppe in den Phasen Kopfrechnen und Relaxation 2 signifikant höher, ebenso zeigte sich ein im Trend höherer Mittelwert in Relaxation 1. Dies entsprach der erwarteten höheren BRS nach Therapie in der Gruppe SET gegenüber der Kontrollgruppe OT+TENS.

SET zu AT+BRT. Der t-test erbrachte analog zur 1. Kontrollgruppe keine Unterschiede zwischen den Gruppen.

4.1.2 BRS Slope up (ms/mmHg)

Alle Mittelwerte der BRS bei Blutdruckerhöhung waren nach Therapie in der Gruppe SET gestiegen. Hierbei zeigten allerdings auch alle Werte der beiden Kontrollgruppen eine Verbesserung der BRS an.

Tabelle 3: Deskriptive Statistik zur BRS Komponente BRS Slope up (ms/mmHg)

Phasen	SET		OT+TENS		AT+BRT	
	T1	T2	T1	T2	T1	T2
	M (SD) [CI]	M (SD) [CI]	M (SD) [CI]	M (SD) [CI]	M (SD) [CI]	M (SD) [CI]
Baseline	7.290 (2.647) [6.28-8.29]	8.728 (4.324) [7.08-10.37]	5.929 (2.902) [3.69-8.15]	6.035 (3.334) [3.47-8.59]	7.022 (2.765) [5.35-8.96]	7.273 (2.986) [5.46-9.07]
Relaxation 1	6.929 (2.709) [5.89-7.96]	8.117 (4.433) [6.43-9.80]	6.119 (2.892) [3.89-8.34]	6.278 (3.115) [3.88-8.67]	6.184 (1.891) [5.04-7.32]	7.374 (4.184) [4.84-9.90]
Kopfrechnen	6.406 (2.434) [5.48-7.33]	7.322 (2.979) [6.18-8.45]	5.355 (1.727) [4.02-6.68]	5.396 (2.003) [3.85-6.93]	6.172 (2.133) [4.88-7.46]	6.672 (2.954) [4.88-8.45]
Relaxation 2	6.925 (2.802) [5.85-7.99]	8.239 (4.010) [6.71-9.76]	5.933 (3.161) [3.50-8.36]	6.678 (3.573) [3.93-9.42]	6.296 (2.785) [4.61-7.97]	7.455 (4.110) [4.97-9.93]
Druckschmerz	7.610 (3.645) [6.22-8.99]	8.417 (3.544) [7.06-9.76]	5.960 (2.689) [3.89-8.02]	5.972 (2.586) [3.98-7.96]	6.565 (2.504) [5.05-8.07]	7.236 (3.227) [5.28-9.18]
Relaxation 3	6.731 (2.615) [5.73-7.72]	8.055 (3.899) [6.57-9.53]	6.288 (3.008) [3.97-8.60]	6.727 (3.655) [3.91-9.53]	6.089 (2.215) [4.75-7.42]	6.864 (3.292) [4.87-8.85]

Die ANOVA mit Messwiederholung zeigte einen signifikanten Einfluss des Faktors Zeit [F(1;48) = 4.792, p = 0.033].

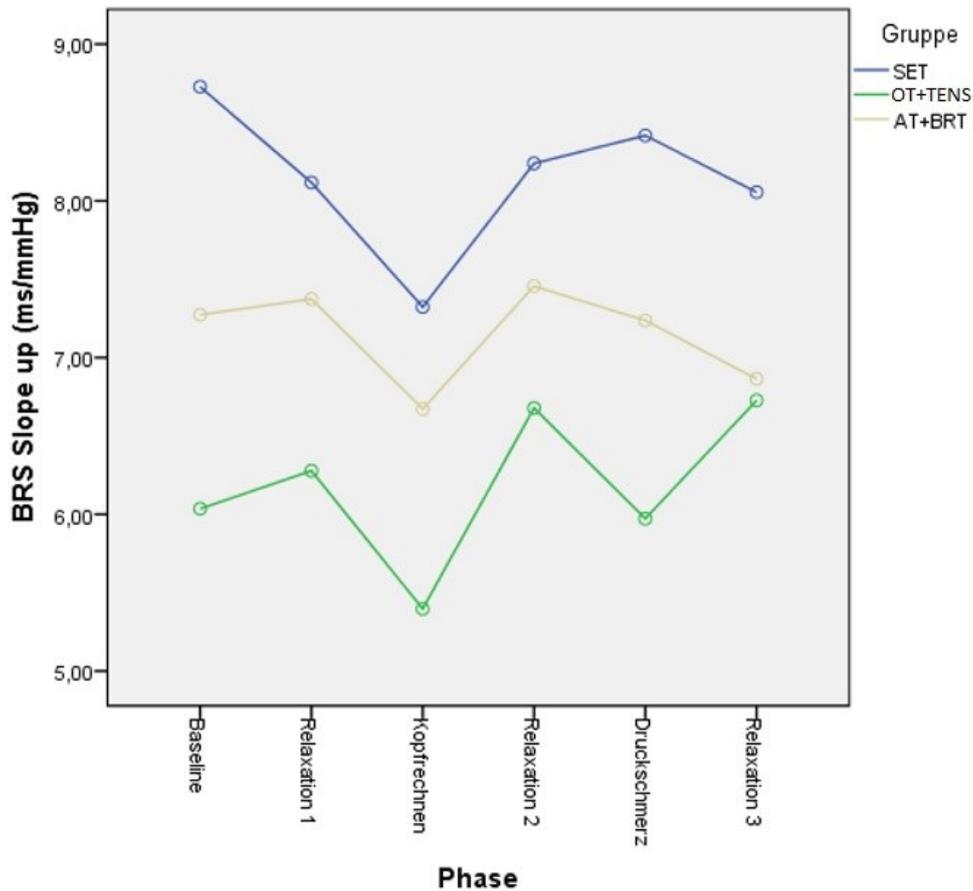


Abbildung 15: BRS bei Blutdruckanstieg über die Phasen des Stressexperiments nach Therapie

Vergleich von BRS Slope up von T1 zu T2 pro Gruppe

SET. Die BRS Slope up Komponente erhöhte sich signifikant in den Phasen Baseline, Druckschmerz, Relaxation 2 und Relaxation 3 (alle p 's <0.05). Die Komponente erhöhte sich in den übrigen Phasen Relaxation 1 und Kopfrechnen im Trend. Alle Werte konnten somit eine große Verbesserung der BRS nachweisen.

Tabelle 4: Veränderung der BRS Slope up Komponente nach Therapie in der Gruppe SET

Phasen	SET	t (df)	p
	M (SD) [CI]		
Baseline	-1.429 (3.493) [-2.71-(-0.14)]	-2.279 (30)	0.030
Relaxation 1	-1.054 (3.203) [-2.22-0.12]	-1.834(30)	<u>0.077</u>

Kopfrechnen	-0.920 (2.569) [-1.88-0.04]	-1.963(29)	<u>0.059</u>
Relaxation 2	-1.300 (2.390) [-2.17-(-0.42)]	-3.028(30)	0.005
Druckschmerz	-0.855 (2.248) [-1.68-(-0.03)]	-2.119(30)	0.042
Relaxation 3	-1.577 (2.960) [-2.68-(-0.47)]	-2.919(29)	0.007

OT+TENS und AT+BRT. Die vorher erwähnten Veränderungen der BRS Slope up Komponente stellten sich als nicht signifikant heraus.

Vergleich der Gruppen in T2

SET zu OT+TENS. Es zeigten sich keine Unterschiede zwischen den Gruppen bei T2.

SET zu AT+BRT. Der Vergleich erbrachte ebenfalls keine Unterschiede bei T2.

4.2 HRV

Führt das SET zu einer Erhöhung der parasympathischen Aktivität unmittelbar nach Therapie und könnte die hypothetisierte Erhöhung der HRV die Schmerzremission erklären?

Ist es möglich, die parasympathische Aktivierung therapeutisch zu erhöhen, die nach der Intervention zum Wiederherstellen der sympathikovagalen Balance führt?

4.2.1 HF (%)

Es zeigten sich diskrete Anstiege der HF (%) in allen Phasen des SET und die Werte waren nach Therapie wie erwartet im Mittel höher, als die der Kontrollgruppen. Die Gruppe OT+TENS zeigte inkonsistente Werte, wobei die HRV z.B. in der Baseline oder in Relaxation 3 stark gesunken ist. AT+BRT zeigte teils gesunkene Werte, teils gestiegene HF (%), allerdings wies diese Gruppe bereits vor der Therapie eine hohe Varianz der Daten auf.

Tabelle 5: Deskriptive Statistik für die HRV Komponente HF (%)

Phasen	SET		OT+TENS		AT+BRT	
	T1	T2	T1	T2	T1	T2
	M (SD) [CI]	M (SD) [CI]	M (SD) [CI]	M (SD) [CI]	M (SD) [CI]	M (SD) [CI]
Baseline	23.797 (14.024) [19.25-28.34]	25.702 (15.644) [20.63-30.77]	21.271 (15.683) [11.79-30.74]	12.755 (10.701) [6.28-19.22]	25.298 (15.492) [15.45-35.14]	18.623 (8.289) [13.35-23.89]
Relaxation 1	23.427 (16.032) [18.23-28.62]	23.641 (14.551) [18.92-28.35]	19.911 (14.351) [11.23-28.58]	15.232 (17.412) [4.71-25.75]	23.867 (9.153) [18.05-29.68]	25.691 (14.574) [16.42-34.95]
Kopfrechnen	11.186 (7.331) [8.81-13.56]	11.873 (8.915) [8.98-14.76]	8.461 (6.336) [4.63-12.29]	8.532 (7.763) [3.84-13.22]	7.835 (3.432) [5.65-10.01]	8.254 (4.287) [5.53-10.97]
Relaxation 2	20.203 (13.615) [15.78-24.61]	23.631 (16.843) [18.17-29.09]	18.633 (14.524) [9.85-27.41]	14.478 (19.755) [2.54-26.41]	21.165 (14.766) [11.78-30.54]	19.069 (15.024) [9.52-28.61]
Druckschmerz	25.997 (13.693) [21.55-30.43]	26.078 (14.385) [21.41-30.74]	17.521 (11.485) [10.31-24.19]	17.348 (17.573) [6.72-27.96]	23.144 (14.648) [13.83-32.45]	27.519 (16.526) [17.01-38.01]
Relaxation 3	19.360 (13.707) [14.91-23.80]	23.873 (17.633) [18.15-29.58]	19.107 (11.461) [12.18-26.03]	12.928 (14.272) [4.30-21.55]	18.621 (12.558) [10.6-26.59]	19.537 (11.549) [12.19-26.87]

Die ANOVA mit Messwiederholung zeigte eine signifikante Zeit x Phase x Gruppe Interaktion ($F(5;58) = 3,338$; $p < 0,05$). Zum Zeitpunkt T2 zeigte die Experimentalgruppe SET im Mittel höhere HF (%) Werte, als die beiden anderen Gruppen.

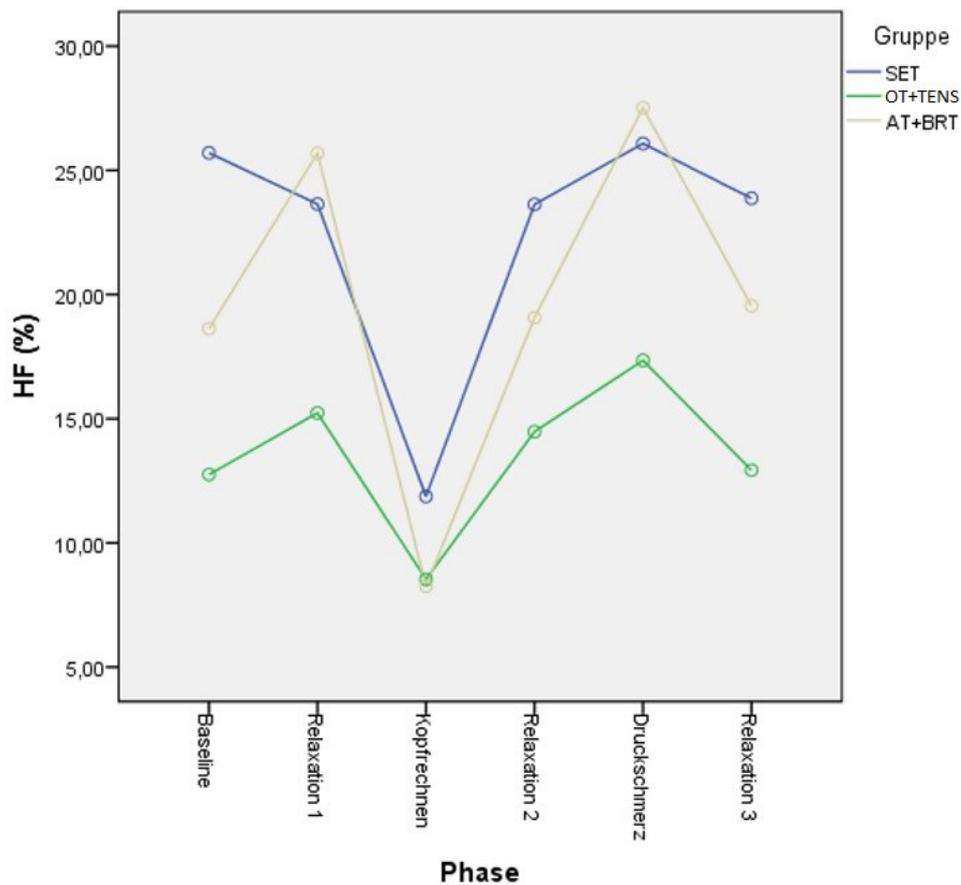


Abbildung 16: HRV (HF %) nach Therapie über die Phasen des Stressexperiments

Vergleich der HF (%) Komponenten von T1 zu T2 pro Gruppe.

SET. Im Vergleich zum Zeitpunkt vor der Therapie (T1) erhöhte sich die HF (%) für die Patienten, die mit SET behandelt wurden, in der 3. Relaxationsphase im Trend. Somit konnten die in der deskriptiven Statistik zu erkennenden Unterschiede nicht als signifikant bestätigt werden.

Tabelle 6: Veränderung der HF (%) Komponente nach Therapie in der Gruppe SET

Phasen	SET	t (df)	p
	M (SD) [CI]		
Baseline	-1.905 (12.385) [-5.92-2.10]	-0.961 (38)	0.343

Relaxation 1	-0.212 (12.318) [-4.21-3.78]	-1.723(38)	0.915
Kopfrechnen	-0.686 (6.504) [-2.79-1.42]	-2.029(38)	0.514
Relaxation 2	-3.427 (14.155) [-8.01-1.16]	-2.075(38)	0.139
Druckschmerz	-0.081 (11.319) [-3.75-3.58]	-2.521(38)	0.965
Relaxation 3	-4.512 (15.719) [-9.60-0.58]	-2.250(37)	<u>0.081</u>

OT+TENS und AT+BRT. Die Gruppen OT+TENS und AT+BRT zeigten keine signifikanten HF (%) Veränderungen vor und nach Therapie.

Vergleich der Gruppen in T2

SET und OT+TENS. Die HF (%) war in der Baseline und der 3. Relaxationsphase bei T2 in der Gruppe SET signifikant höher, als in der Gruppe OT+TENS (alle p 's <0,05). Des Weiteren fand sich in der 1. Relaxationsphase sowie in der Druckschmerzphase ein Trend.

SET und AT+BRT. Die HF (%) war in der Baseline der Gruppe SET nach Therapie signifikant höher, als die der Gruppe AT+BRT ($t(35.857) = 2.043$; $p = 0.048$) und die Kopfrechnenphase unterschied sich im Trend.

4.2.2 HF (Hz)

Die Ergebnisse der HF (Hz) Komponente waren denen der HF (%) Komponente ähnlich. Im Mittel war die HF (Hz) für die mit SET behandelten Patienten in allen Phasen nach Therapie angestiegen. Die Kontrollgruppen zeigten unterschiedliche Ergebnisse mit teilweise gefallener HF (Hz).

Tabelle 7: Deskriptive Statistik für die HRV Komponente HF (Hz)

Phasen	SET		OT+TENS		AT+BRT	
	T1	T2	T1	T2	T1	T2
	M (SD) [CI]	M (SD) [CI]	M (SD) [CI]	M (SD) [CI]	M (SD) [CI]	M (SD) [CI]
Baseline	0.247 (0.066) [0.22- 0.26]	0.254 (0.054) [0.23- 0.27]	0.226 (0.062) [0.18- 0.26]	0.224 (0.054) [0.19- 0.25]	0.256 (0.061) [0.22- 0.29]	0.258 (0.067) [0.22- 0.29]
Relaxation 1	0.232 (0.058) [0.21- 0.25]	0.246 (0.049) [0.23- 0.26]	0.241 (0.056) [0.20- 0.27]	0.255 (0.062) [0.22- 0.29]	0.237 (0.052) [0.20- 0.26]	0.251 (0.066) [0.21- 0.28]
Kopfrechnen	0.205 (0.055) [0.18- 0.22]	0.219 (0.059) [0.20- 0.23]	0.217 (0.048) [0.18- 0.24]	0.209 (0.052) [0.17- 0.24]	0.203 (0.060) [0.16- 0.23]	0.200 (0.052) [0.17- 0.22]
Relaxation 2	0.217 (0.058) [0.19- 0.23]	0.224 (0.055) [0.20- 0.24]	0.216 (0.066) [0.17- 0.25]	0.192 (0.052) [0.16- 0.22]	0.227 (0.064) [0.19- 0.26]	0.242 (0.073) [0.20- 0.28]
Druckschmerz	0.254 (0.060) [0.23- 0.27]	0.258 (0.057) [0.24- 0.27]	0.258 (0.067) [0.21- 0.29]	0.259 (0.066) [0.22- 0.29]	0.257 (0.055) [0.22- 0.28]	0.262 (0.057) [0.23- 0.29]
Relaxation 3	0.225 (0.054) [0.20- 0.24]	0.234 (0.051) [0.21- 0.25]	0.227 (0.053) [0.19- 0.25]	0.239 (0.057) [0.20- 0.27]	0.241 (0.063) [0.20- 0.27]	0.240 (0.054) [0.21- 0.27]

Die ANOVA mit Messwiederholung zeigte eine signifikante Phase x Gruppe Interaktion [F (5;58) = 3.338, p = <0.05)]. Zum Zeitpunkt T2 zeigte die Experimentalgruppe SET im Mittel höhere HF (Hz) Werte, als die Kontrollgruppen.

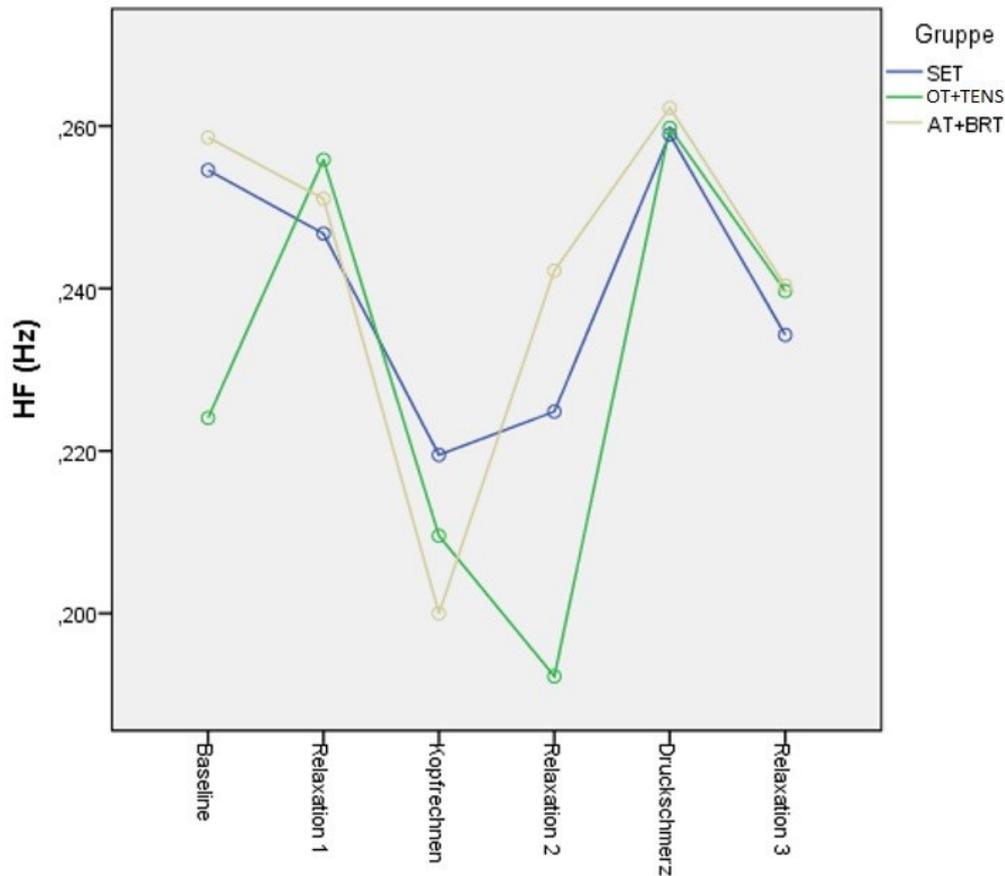


Abbildung 17: HRV (HF Hz) nach Therapie über die Phasen des Stressexperiments

Vergleich der HF (Hz) Komponenten von T1 zu T2 pro Gruppe

SET. Im Vergleich zum Zeitpunkt vor der Therapie (T1) erhöhte sich die HF (Hz) für die Patienten, die mit SET behandelt wurden, in der 1. Relaxationsphase signifikant ($t(40) = -2.149$; $p = 0.038$) und es zeigte sich ein Trend in der Kopfrechenphase. Die Ergebnisse zeigten somit in die erwartete Richtung in zwei der Phasen des Stressexperiments. Die Unterschiede in den anderen Phasen konnten nicht als signifikant bestätigt werden.

Tabelle 8: Veränderung der HF (Hz) Komponente nach Therapie in der Gruppe SET

Phasen	SET	t (df)	p
	M (SD) [CI]		
Baseline	-0.007 (0.058) [-0.02-0.01]	-0.797 (40)	0.430

Relaxation 1	-0.014 (0.043) [-0.0281-(-0.0008)]	-2.149(40)	0.038
Kopfrechnen	-0.014 (0.051) [-0.030-0.002]	-1.760(40)	<u>0.086</u>
Relaxation 2	-0.007 (0.043) [-0.020-0.006]	-1.091(40)	0.282
Druckschmerz	-0.004 (0.037) [-0.016-0.007]	-0.766(40)	0.448
Relaxation 3	-0.009 (0.052) [-0.025-0.007]	-1.120(40)	0.270

OT+TENS und AT+BRT. Die Gruppe OT+TENS zeigte ausschließlich einen Trend zur Verbesserung in der 3. Relaxationsphase. Es handelte sich dabei um einen einzelnen Wert, da die anderen Phasen sich teilweise sogar verschlechterten. Die Gruppe AT+BRT zeigte keinerlei signifikante HF (Hz) Veränderungen vor und nach Therapie.

Vergleich der Gruppen in T2

SET und OT+TENS. Die HF (Hz) in der Baseline sowie in der 2. Relaxationsphase zeigte sich nach Therapie im Trend höher, als die der Kontrollgruppe OT+TENS, was dem zu erwartenden Ergebnis entsprach.

SET und AT+BRT. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

4.2.3 pNN50

Nach Therapie zeigte die Experimentalgruppe SET im Mittel höhere pNN50 (%) Werte, als die beiden anderen Gruppen. Hier stachen vor allem die drei Phasen Relaxation 2, Druckschmerz und Relaxation 3 ins Auge. In der Kontrollgruppe OT+TENS ist die HRV in manchen Phasen, wie z.B. der Baseline, sogar gesunken. In der Gruppe AT+BRT zeigten sich niedrigere Ausgangswerte (Trend), die eine hohe Varianz aufwiesen.

Tabelle 9: Deskriptive Statistik für die HRV Komponente pNN50

Phasen	SET		OT+TENS		AT+BRT	
	T1	T2	T1	T2	T1	T2
	M (SD) [CI]	M (SD) [CI]	M (SD) [CI]	M (SD) [CI]	M (SD) [CI]	M (SD) [CI]
Baseline	3.128 (6.543) [0.97- 5.27]	5.267 (10.04) [1.96- 8.56]	3.237 (4.777) [0.02- 6.44]	2.665 (3.300) [0.44- 4.88]	0.244 (0.391) [0.04- 0.52]	3.220 (6.021) [1.08- 7.52]
Relaxation 1	3.353 (6.163) [1.33- 5.38]	4.780 (9.056) [1.80- 7.75]	4.563 (6.874) [0.05- 9.81]	4.008 (6.047) [0.05- 8.07]	0.855 (1.685) [0.34- 2.06]	3.227 (6.023) [1.08- 7.52]
Kopfrechnen	1.607 (2.267) [0.86- 2.35]	3.7300 (6.83) [1.48- 5.97]	1.903 (3.451) [0.41- 4.21]	2.035 (3.441) [0.27- 4.34]	0.296 (0.373) [0.03- 0.56]	1.462 (2.836) [0.56- 3.49]
Relaxation 2	3.365 (6.306) [1.29- 5.43]	5.185 (8.820) [2.28- 8.08]	4.169 (5.758) [0.30- 8.03]	5.262 (7.016) [0.54- 9.97]	1.033 (1.652) [0.14- 2.21]	2.051 (3.261) [0.28- 4.38]
Druckschmerz	4.318 (7.399) [1.88- 6.75]	5.629 (8.711) [2.76- 8.49]	4.627 (5.760) [0.75- 8.49]	4.731 (5.970) [0.72- 8.74]	1.173 (1.717) [0.05- 2.40]	3.868 (5.733) [0.23- 7.96]
Relaxation 3	3.615 (6.227) [1.56- 5.66]	6.384 (10.14) [3.04- 9.71]	5.647 (8.426) [0.01- 11.3]	6.441 (10.086) [0.33- 13.21]	1.749 (2.933) [0.34- 3.84]	3.179 (4.098) [0.24- 6.11]

Die ANOVA mit Messwiederholung zeigte signifikante Unterschiede zwischen den psychophysiologischen Phasen in T1 und T2 ($F(5;52) = 3.609$; $p < 0,05$) und eine signifikante Zeit x Phase x Gruppe Interaktion ($F(5;53) = 3.159$; $p < 0,05$).

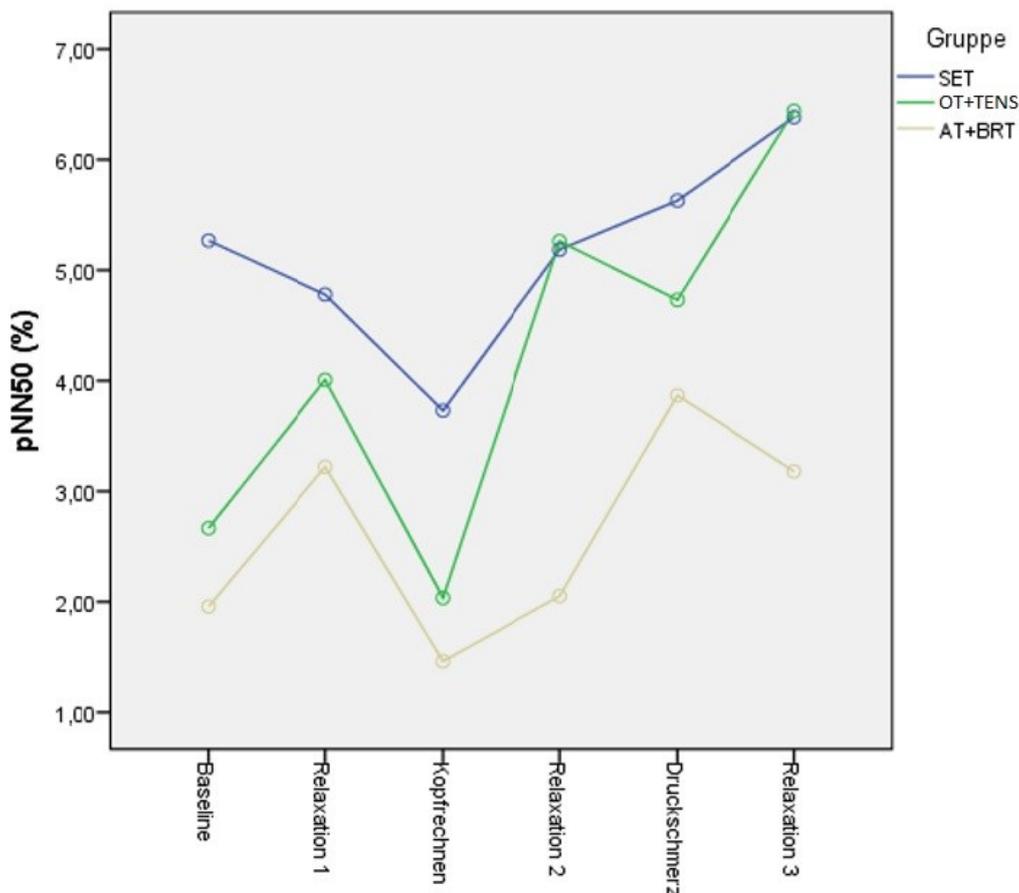


Abbildung 18: HRV (pNN50) nach Therapie über die Phasen des Stressexperiments

Vergleich der pNN50 Komponenten von T1 zu T2 pro Gruppe.

SET. Im Vergleich zum Zeitpunkt vor der Therapie (T1) erhöhte sich die pNN50 für die Patienten, die mit SET behandelt wurden, signifikant in den Relaxationsphasen 2 und 3 sowie in der Stressphase „Druckschmerz“ (alle p 's <0,05). Die Ergebnisse bestätigten somit die erwartete Richtung. In der Baseline und 1. Relaxationsphase sowie bei mentalem Stress erhöhte sich die pNN50 im Trend.

Tabelle 10: Veränderung der pNN50 Komponente nach Therapie in der Gruppe SET

Phasen	SET	t (df)	p
	M (SD) [CI]		
Baseline	-2.084 (6.677) [-4.24-0.07]	-1.950 (38)	<u>0.059</u>

Relaxation 1	-1.39 (5.037) [-3.02-0.24]	-1.723(38)	<u>0.093</u>
Kopfrechnen	-2.068 (6.367) [-4.13-(-0.04)]	-2.029(38)	<u>0.050</u>
Relaxation 2	-1.773 (5.338) [-3.50-(-0.42)]	-2.075(38)	0.045
Druckschmerz	-1.277 (3.164) [-2.31-(-0.25)]	-2.521(38)	0.016
Relaxation 3	-2.768 (7.585) [-5.26-(-0.27)]	-2.250(37)	0.031

OT+TENS und AT+BRT. Die Gruppen OT+TENS und AT+BRT zeigten keine signifikanten HRV Veränderungen vor und nach Therapie. Die in der Gruppe OT+TENS gesunkenen HRV Werte stellten sich als nicht signifikant dar.

Vergleich der Gruppen in T2.

SET und OT+TENS. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.

SET und AT+BRT. Die pNN50-Komponente der Gruppe SET zeigte sich bei T2 im Trend höher gegenüber der Gruppe AT+BRT in den Phasen Baseline und Relaxation 2.

4.2.4 RMSSD

Die RMSSD erhöhte sich im Mittel über alle Phasen des Stressexperiments in der Gruppe SET nach Therapie. Die Gruppe OT+TENS zeigte inhomogene Veränderungen, teils sogar eine Verringerung der RMSSD in z.B. Relaxation 1. In der zweiten Kontrollgruppe erhöhte sich die RMSSD ebenfalls über alle Phasen des Stressexperiments, obwohl sich hier eine große Varianz der Daten vor Therapie darstellte.

Tabelle 11: Deskriptive Statistik für die HRV Komponente RMSSD

Phasen	SET		OT+TENS		AT+BRT	
	T1	T2	T1	T2	T1	T2
	M (SD) [CI]	M (SD) [CI]	M (SD) [CI]	M (SD) [CI]	M (SD) [CI]	M (SD) [CI]
Baseline	18.869 (9.937) [15.73-22.00]	20.948 (11.833) [17.21-24.68]	20.846 (13.242) [12.84-28.84]	20.775 (12.307) [13.33-28.21]	14.371 (5.901) [11.10-17.63]	15.873 (7.820) [11.54-20.20]
Relaxation 1	19.777 (9.299) [16.84-22.71]	20.662 (11.117) [17.15-24.17]	20.980 (12.221) [13.59-28.36]	20.733 (11.563) [13.74-27.72]	15.698 (6.374) [12.16-19.22]	16.800 (8.719) [11.97-21.62]
Kopfrechnen	16.637 (7.117) [14.39-18.88]	19.137 (10.144) [15.93-22.33]	15.887 (8.078) [11.00-20.76]	16.465 (7.950) [11.66-21.27]	13.052 (5.004) [10.28-15.82]	15.154 (7.306) [11.10-19.20]
Relaxation 2	19.352 (9.649) [16.30-22.39]	21.329 (11.122) [17.81-24.84]	20.719 (11.355) [13.85-27.58]	21.510 (12.159) [14.16-28.85]	15.525 (6.681) [11.82-19.22]	16.724 (8.370) [12.08-21.36]
Druckschmerz	20.889 (9.901) [17.76-24.01]	22.717 (10.366) [19.44-25.98]	21.975 (10.157) [15.83-28.11]	22.264 (10.097) [16.16-28.36]	16.231 (6.974) [12.36-20.09]	18.585 (9.114) [13.53-23.63]
Relaxation 3	19.634 (9.481) [16.64-22.62]	23.033 (11.378) [19.44-26.62]	23.187 (12.380) [15.70-30.66]	23.188 (13.281) [15.16-31.21]	16.024 (7.602) [11.81-20.23]	17.688 (8.324) [13.07-22.29]

Die ANOVA mit Messwiederholung zeigte einen signifikanten Einfluss der Phase [F (5;62) = 12.878, p = <0.001] sowie einen Trend bei der Zeit. Zum Zeitpunkt T2 zeigte die Gruppe SET im Mittel höhere RMSSD Werte, als beide Kontrollgruppen.

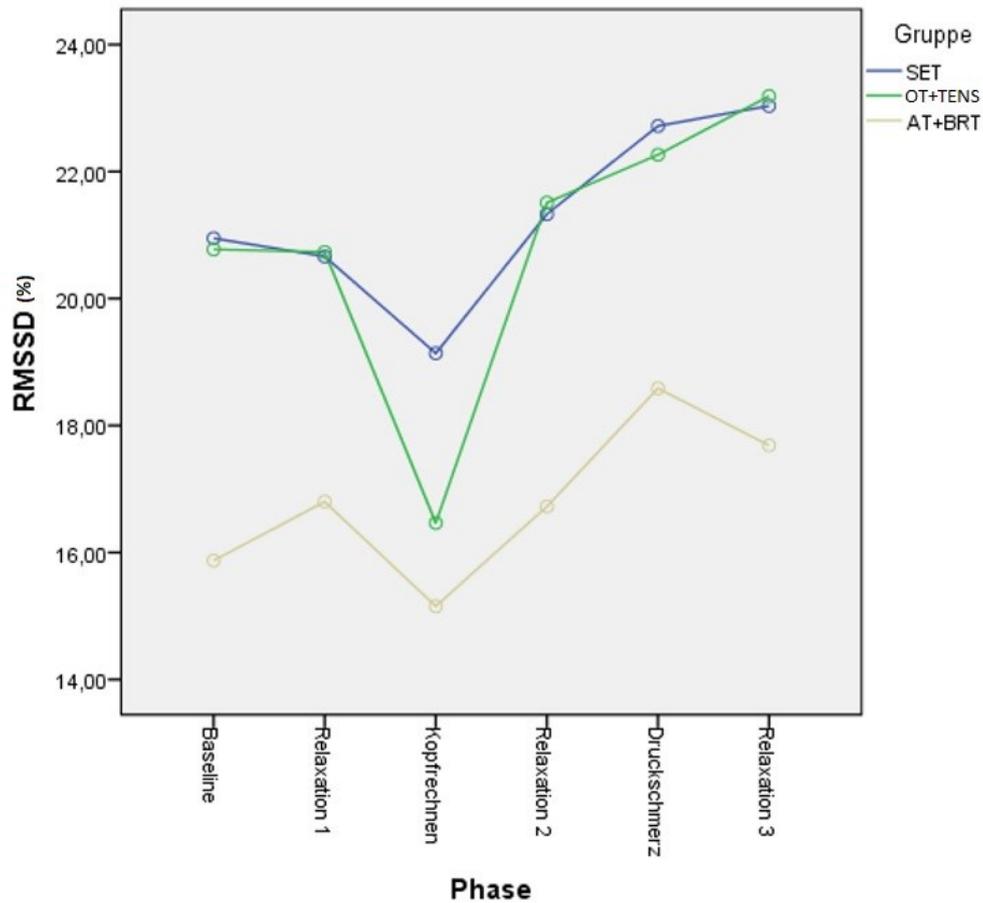


Abbildung 19: HRV (RMSSD) nach Therapie über die Phasen des Stressexperiments

Vergleich der RMSSD Komponente von T1 zu T2 pro Gruppe

SET. Die RMSSD der Patienten in der Gruppe SET erhöhte sich signifikant in den Phasen Baseline, Kopfrechnen, Druckschmerz und Relaxationsphase 3 (alle p 's < 0,05). Des Weiteren erhöhte sich die RMSSD in der 2. Relaxationsphase im Trend. Somit zeigten die Ergebnisse in die erwartete Richtung und konnten im überwiegenden Teil der Phasen als signifikant herausgestellt werden.

Tabelle 12: Veränderung der RMSSD Komponente nach Therapie in der Gruppe SET

Phasen	SET	t (df)	p
	M (SD) [CI]		
Baseline	-2.079 (6.221) [-4.04-(-0.11)]	-2.140 (40)	0.039

Relaxation 1	-0.885 (5.112) [-2.49-0.72]	-1.109(40)	0.274
Kopfrechnen	-2.499 (7.418) [-4.84-(-0.15)]	-2.158(40)	0.037
Relaxation 2	-1.977 (6.406) [-3.99-0.04]	-1.976(40)	<u>0.055</u>
Druckschmerz	-1.828 (5.175) [-3.46-(-0.19)]	-2.262(40)	0.029
Relaxation 3	-3.398 (7.146) [-5.65-(-1.14)]	-3.045(40)	0.004

Vergleich der Gruppen in T2

SET und OT+TENS. Es zeigten sich keine Unterschiede zwischen den Gruppen in T2. Da ein Vergleich zwischen beiden Kontrollgruppen jedoch eine signifikant höhere HRV in der Gruppe AT+BRT gegenüber der Gruppe OT+TENS zeigte, wird von einer Verbesserung der Gruppe SET gegenüber OT+TENS ausgegangen.

SET und AT+BRT. Die RMSSD war in der Gruppe SET, verglichen mit der Gruppe AT+BRT, im Trend höher in den Phasen Baseline und Relaxationsphase 3.

4.3 Weitere Variablen

NN50 und HF (ms^2). Keine signifikanten Ergebnisse.

SDNN Index (ms) und SDANN (ms^2). Bei diesen Variablen fehlten aufgrund eines technischen Fehlers die T2 Daten.

LF/HF ratio (%) und LF (%). Nach aktueller Studienlage ist die Aussagekraft dieser Variablen begrenzt und sie wurden daher nicht berechnet (Näheres in der Diskussion ab Kapitel 5).

5. DISKUSSION

Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist, die Mechanismen der Schmerzreduktion bei FM Patienten durch Erhöhung der BRS und HRV zu erklären.

Nach SET zeigten sich im Vergleich zu OT+TENS und AT+BRT psychophysiologische Veränderungen in Baseline-, Ruhe- und Stressphasen, die in verschiedenen Komponenten der BRS und der HRV gefunden werden konnten.

Die Kombination von OT+TENS wurde gewählt, um den Einfluss des BRT Elektrostimulationsprotokolls auf die Schmerzhemmung zu erfassen. Die Kombination von AT+BRT wurde gewählt, um den Einfluss der OT auf die Schmerzhemmung zu erfassen.

5.1 Diskussion zur Fragestellung 1

Führt das SET unmittelbar nach Therapie bei FM Patienten mit hypertoner Reaktivität / Hypertonie, berechnet mit der Sequenzmethode als Slope up und Slope down, zu einer Erhöhung der BRS? Gibt es Unterschiede in der Erhöhung der BRS Sequenzen Slope up und Slope down? Diese Unterschiede könnten auf den relevanten Mechanismus der Schmerzhemmung hinweisen.

Hypothese: Wir erwarten eine Erhöhung der mit der Sequenzmethode errechneten BRS, wobei wir einen größeren Effekt der BRS Sequenz Slope down annehmen, da bei Patienten mit hypertoner Reaktivität / Hypertonie die Slope down-Regulation gestört ist.

In der Literatur und auch in unseren eigenen Studien zeigt sich, dass der chronische Schmerz mit einer verminderten BRS einhergeht (Dworkin et al. 1994; Bruehl et al., 2004). Dworkin und Kollegen (1979) postulierten in ihrem „Modell der erlernten Hypertonie“, dass die Reduktion der BRS, der durch biologisches Lernen eine hypertone Blutdruckreaktion folgt, durch den Mechanismus der operanten Konditionierung

bedingt sei. Dworkin beschrieb, dass die Erhöhung des Blutdrucks in Stresssituationen mit der Wahrnehmung körperlicher Stressreduktion einherginge, was ein Wohlbefinden auslöse. In der Folge, nach mehrfachen Wiederholungen, werde die Blutdruckerhöhung durch das eigene Wohlbefinden positiv verstärkt. Stress erführe damit die Bewertung von Wohlbefinden. Es bestünde keine Notwendigkeit einer bewussten Stressreduktion. Diese verminderte Wahrnehmung des Stresses als Noxe und die damit verbundene kontinuierliche Erhöhung des Blutdrucks führe zu einer Verminderung der BRS, die in der Folge eine Reduktion der Aktivität der NTS-Reflexbögen bedeute. Als Konsequenz würden die Regulationsfähigkeit des NTS und die Aktivierung der parasympathischen Reaktion eingeschränkt. Hypertonus und verminderte BRS wurden operant gelernt.

Schmerz als ein weiterer Stressor führt physiologisch zu einer Blutdruckerhöhung. Wenn sich der Mensch in einer andauernden Stresssituation befindet, gegeben durch die eigene erhöhte Aufmerksamkeit auf den Schmerz und die operante Verstärkung des Schmerzverhaltens des Patienten durch den Partner, Freunde, Kollegen, Behandler, und wenn dieser zusätzlich ein hypertones Stressreaktionsmuster aufweist, dann könnten sich die Erhöhung von Blutdruck und Herzrate mit der Zeit konditionieren und ihre Variabilität kann abnehmen. Ein gesunder chaotischer Wechsel von aufsteigenden und absteigenden Blutdruckreaktionen wäre somit nicht mehr möglich. Die inverse Beziehung von Blutdruck und Schmerz, die typisch für gesundes Verhalten und ein Ausdruck von Schmerzhemmung ist, reduziert sich in bedeutsamer Weise. Im Ergebnis zeigen Patienten mit chronischen Schmerzen und einer hypertonen Stressreaktivität einen Hypertonus bei verminderter BRS, reduzierter parasympathischer Reaktion (HRV) und hoher Schmerzintensität.

Rau und Elbert (2002) konnten mit Hilfe von EEG-Untersuchungen zeigen, dass die BRS erhöht werden kann, wenn Stimuli in Abhängigkeit vom systolischen Peak appliziert werden. Auf dieser Annahme beruht unser Behandlungsprotokoll des BRT, indem verschiedene schmerzhafte Stimuli in Kombination mit einem schmerzfreien Stimulus, adjustiert an der individuellen Schmerztoleranz, in Abhängigkeit vom kardialen Zyklus gegeben werden (Thieme K, Maixner W, Gracely RH 2014).

Das Ziel besteht darin, die inverse Beziehung zwischen Blutdruckerhöhung und verringertem Schmerzempfinden wiederherzustellen. Kombiniert wird das BRT mit operanter Schmerztherapie, die zum Ziel hat, das oben beschriebene Schmerzverhalten abzubauen und durch gesundes adaptiertes Verhalten zu ersetzen, um eine subkortikale und kortikale Reorganisation zu erzielen (Diers et al. 2012). Mit diesem Behandlungsprotokoll (SET) soll ein Lernprozess in Gang gebracht werden. Der Körper des Patienten soll über den Weg der operanten Konditionierung lernen, dass eine Variabilität in der Blutdruckreaktion wieder zu vermindertem Schmerzempfinden führt.

Die BRS, berechnet bei steigenden Blutdrucksequenzen (BRS Slope up), erhöhte sich nach SET in vier Phasen des Stressexperiments gemäß unserer Erwartungen. In den Phasen Relaxation 1 und Kopfrechnen zeigte sich ein Trend, alle anderen Phasen zeigten eine signifikant höhere BRS nach SET. Auch während abfallender Blutdrucksequenzen (BRS Slope down) erhöhte sich die BRS analog zur BRS bei Blutdruckanstieg über alle Phasen des Stressexperiments nach Therapie durch SET.

Der folgende Mechanismus scheint dafür relevant zu sein: Nach dem SET steigt die BRS signifikant an. Demnach postulieren wir, dass die Erhöhung der Variabilität des Blutdrucks durch SET eine Reaktivierung des Baroreflexes erreichen kann. Dieser aktiviert den NTS, welcher über Verbindungen mit dem periaquäduktalem Grau, dem Nucleus raphe magnus und der rostralen ventrolateralen Medulla verfügt. All diese Komponenten sind wesentlich in der kortikalen Schmerzverarbeitung und deszendierenden Schmerzhemmung (Tracey und Mantyh 2007; Legrain et al. 2011). In der Folge sinkt der Blutdruck wieder und der Schmerz wird gehemmt.

Diese Interpretation wird dadurch bestärkt, dass sich eine Erhöhung der BRS unmittelbar nach Therapie in den beiden Kontrollgruppen OT+TENS und AT+BRT nicht erreichen ließ. In der Gruppe OT+TENS ließen sich keine Unterschiede vor und unmittelbar nach Therapie eruieren. Die Gruppe AT+BRT zeigte eine Erhöhung der BRS im Mittel, jedoch ohne dabei signifikante Veränderungen in einer der Phasen hervorzubringen.

Demnach scheint nur die vom kardialen Zyklus abhängige Elektrostimulation in Kombination mit OT eine ausreichende zentrale Konditionierung auszulösen, welche dann wiederum eine Reaktivierung der BRS ermöglicht. Dies stellt eine weitere Validierung unseres Untersuchungsdesigns dar.

Die OT+TENS Gruppe erhielt ein vom kardialen Zyklus unabhängiges Elektrostimulationsprotokoll als einzigen Unterschied zur SET Gruppe (beide erhielten OT). Dieses Ergebnis der unterschiedlichen Reaktivierung der BRS nach SET im Vergleich zu OT+TENS validiert frühere Untersuchungen. Verschiedene Studien zeigten, dass Interventionen unmittelbar nach Systole, also in Abhängigkeit vom kardialen Zyklus, einen deutlich ausgeprägteren Effekt auf das ANS haben. So zeigten sich ausgeprägte Veränderungen von Schlafrhythmus, Angsterleben, Blutzucker und Blutdruck nach systolisch getriggelter Stimulation (Taylor et al. 2016; Dworkin et al. 1994; McIntyre et al. 2006). Unsere Daten bestätigten diese Ergebnisse, da, wie bereits aufgezeigt, das SET einen signifikant größeren Einfluss auf das ANS ausübte, als die OT+TENS Gruppe.

Wenn man nun die Ergebnisse aus den einzelnen Phasen des Stressexperiments näher betrachtet, ergeben sich weitere Interpretationen. So zeigte sich vor allem eine ausgeprägte Besserung der BRS in der Phase Baseline. Dies spricht für einen langfristigen Effekt unserer Intervention. Die Baseline ist die Phase des Stressexperimentes, in welcher der Patient noch mit keinerlei Reizen konfrontiert wird. Der Patient startet nun bereits mit einer signifikant höheren BRS, als noch vor Therapiebeginn nach fünf Wochen SET. Die BRS wurde dabei in der SET Gruppe im Mittel um 19,72 % erhöht, wobei sich in den Kontrollgruppen nur ein Unterschied von maximal 3,57 % unmittelbar nach Therapie zeigte. Diese Ergebnisse decken sich mit denen von Thieme und Kollegen, welche nach 12 Monaten SET ein deutlich vermindertes Schmerzempfinden und Schmerzremission bei 82% der FM Patienten zeigten (Thieme et al. 2014, 2018).

Insbesondere die Phase Druckschmerz ist hier als interessant zu werten. Die Patienten reagierten auf den Schmerzreiz mit einer signifikant ausgeprägteren Baroreflexantwort, als noch vor SET. FM Patienten neigen zu einer deutlich ausgeprägteren

Druckempfindlichkeit am gesamten Körper, als gesunde Menschen (AWMF 2012b; Julien et al. 2005; Laser 2004).

Somit wird die besondere Aussagekraft der Ergebnisse noch weiter bestärkt, weil der Schmerz im Stressexperiment durch einen Druck auf den M. trapezius ausgeübt wird und nicht durch andere Formen der Schmerzapplikation, wie z.B. Strom im BRT-Elektrostimulationsprotokoll. Es wurden also sowohl die Druckempfindlichkeit, als auch die Schmerzempfindlichkeit überprüft. Die langsam leitenden C-Fasern reagieren auf den Druckschmerz im Sinne eines Tiefenschmerzes. Die schnell leitenden A δ -Fasern reagieren auf den elektrischen Stimulus. Die Patienten reagierten auf den applizierten Druckschmerz mit einer ausgeprägteren BRS, als vor SET, parallel zeigte sich eine Erhöhung der Schmerzschwelle auf elektrische Stimuli nach 12 Monaten SET bei Thieme und Kollegen. Somit könnte man interpretieren, dass es durch SET zu einer Generalisierung der Schmerzhemmung kommt, da beide schmerzleitenden Faserqualitäten beeinflusst zu werden scheinen.

Im Unterschied zur Studie von del Paso und Kollegen (1996), in der mit nur sechs gesunden Probanden die Veränderungen von BRS Werten in Baseline und Stress (Gedächtnisaufgaben) mit Hilfe der Sequenz- und Spektralmethoden erfasst wurden, zeigt sich, dass die BRS bei ansteigenden Blutdrucksequenzen höher war, als bei absteigenden. Unsere Studie hingegen, welche ausschließlich Patienten und keine Gesunden einschließt, zeigt, dass die BRS bei ansteigenden Blutdrucksequenzen geringer ist, als die BRS bei absteigenden Blutdrucksequenzen.

Die Erklärung dieses Sachverhalts könnte in dem besonderen Patientenkollektiv liegen, welches ein hypertones Stressreaktionsmuster zeigt. Bei Gesunden ist die Reaktion auf einen Schmerzreiz eine Blutdruckerhöhung, welche dann den Baroreflex auslöst, welcher schlussendlich über den NTS Reflexbogen den Schmerz hemmt. Gesunde haben somit die Möglichkeit, sich über diesen endogenen Mechanismus dem Schmerz zur Wehr zu setzen.

Bei unserem Patientenkollektiv scheint diese inverse Beziehung und damit die Möglichkeit der Reizabwehr aufgehoben. Man könnte einen Sättigungseffekt bei FM Patienten postulieren, das heißt, die natürliche Variabilität des Blutdrucks könnte aufgehoben sein und es käme zu keiner ausreichenden Aktivierung des Baroreflexes mehr. Die Patienten scheinen durch SET gelernt zu haben, auf einen Blutdruckabfall mit einer hohen BRS zu reagieren. Dies spricht für eine Erhöhung der Variabilität der Reizantwort bei FM Patienten durch SET, denn vor Therapie zeigte sich die BRS bei Schmerzreiz niedrig.

Interessanterweise scheint dieser Lernmechanismus direkt nach SET nur bei Schmerzreizen eine ausreichende Baroreflexantwort hervorzubringen. Sowohl in ansteigenden, als auch absteigenden Blutdrucksequenzen reagierten die Patienten auf einen Druckschmerz mit einer signifikant höheren BRS, als vor SET. Die korrespondierenden Werte für einen mentalen Stressor (Kopfrechnen) konnten das Signifikanzniveau nicht erreichen, zeigten jedoch einen Trend. Das könnte bedeuten, dass direkt nach SET noch keine ausreichende Neustrukturierung auf kognitiver Ebene stattfand, diese sich jedoch im weiteren Follow-up noch ausbilden könnte. Die fünfwöchige Therapie könnte demnach noch nicht ausgereicht haben, ein gesundes Verhalten mit physiologischen Schmerzreduktionsmechanismen auf Leistungsdruck kombiniert mit sozialem Stress zu aktivieren.

5.2 Diskussion zur Fragestellung 2

Führt das SET zu einer Erhöhung der parasympathischen Aktivität unmittelbar nach Therapie und könnte die hypothetisierte Erhöhung der HRV die Schmerzremission erklären?

Ist es möglich, die parasympathische Aktivierung therapeutisch zu erhöhen, die nach der Intervention zum Wiederherstellen der sympathikovagalen Balance führt?

Die Ergebnisse zeigten, dass die parasympathische Aktivität durch das SET erhöht wird. Beide verwendeten Parameter der High frequency, HF (%) und HF (Hz), erhöhten sich nach Therapie.

Die generelle Richtung unterschied sich zwischen den beiden Parametern nicht, jedoch zeigten sich unterschiedliche Signifikanzen in unterschiedlichen Phasen. Im direkten Vergleich zeigte sich das SET den Kontrollgruppen überlegen. So war die parasympathische Aktivität (gemessen an HF [%]) in der Baseline nach Therapie in der Gruppe SET signifikant höher, als in der Gruppe OT+TENS oder AT+BRT. Somit scheint es naheliegend, dass das SET zu einer Reaktivierung des Parasympathikus bei FM Patienten führt.

Die Tatsache, dass sich die Ergebnisse der HF Parameter mit denen der BRS decken, ist logisch nachvollziehbar, wenn man bedenkt, dass der Baroreflex einen Teil der HRV abbildet. Der Baroreflex ist eine Möglichkeit des ANS auf verschiedene Situationen zu reagieren, was man adäquat mit den entsprechenden Implikationen auf der Verhaltensebene erklären kann (Bruehl und Chung 2004):

Ausgelöst durch einen Reiz erhöht sich das systemische Arousal. Ein Reiz kann z.B. eine bevorstehende gefährliche Situation sein. Der Körper reagiert auf diesen Reiz mit einem erhöhten Blutdruck. Dieser löst den Baroreflex aus, welcher über den NTS Reflexbogen eine deszendierende Schmerzhemmung in Gang setzt. Hierdurch erleichtert sich die

Bewältigung der bevorstehenden Situation z.B. eines Kampfes. Während dieser Situation ist also der Sympathikus aktiv und der Parasympathikus ruht. Im Anschluss an den Kampf muss der Körper ruhen und sich schonen, indem der Parasympathikus aktiviert wird. Es herrscht eine langfristige Aktivierung des Baroreflexbogens und des Parasympathikus, bis z.B. eine im Kampf erlittene Verletzung heilt (Millan 2002).

Wenn wir dieses Beispiel nun auf unser Patientenkollektiv übertragen, zeigt sich bei unseren Schmerzpatienten mit hypertoner Stressreaktivität ein andauernd hoher Blutdruck und es kommt über den bereits erwähnten Sättigungseffekt zu einer Verminderung der BRS. Da sich Sympathikus und Parasympathikus stets die Waage halten und hoher Blutdruck ein Zeichen einer hohen sympathischen Aktivität ist, wird der Parasympathikus im Umkehrschluss herunterreguliert.

Die Möglichkeiten des ANS und damit des Parasympathikus, die Schmerzen über den Baroreflex zu hemmen, scheinen erschöpft zu sein. Die nur noch gering ausgeprägte Variabilität des ANS, also die HRV, bedingt eine insuffiziente Signalweitergabe an den NTS. Dieser kann keine ausreichende Aktivierung des Nervus vagus herbeiführen und somit bleibt die parasympathische Reaktion aus. Die direkte Schlussfolgerung ist somit, dass bei einer Erhöhung der BRS durch SET auch der Parasympathikus reaktiviert wird.

Diese Annahme bestätigt sich nur teilweise durch unsere Daten. Wir können zwar darlegen, dass die HF in allen Phasen nach Therapie gestiegen ist, jedoch sind diese Änderungen nicht so ausgeprägt wie zu erwarten war. Das Signifikanzniveau wurde nur für eine der Phasen bei HF (Hz) erreicht.

Ein möglicher Erklärungsansatz wäre, dass die HF zwar ein guter Parameter zur Erfassung der parasympathischen Aktivität ist, aber auch andere Einflüsse aus dem ANS enthält, als z.B. nur den Baroreflex. Die HF deckt, wie im Einleitungsteil erklärt, nur ein Teilspektrum der HRV ab.

Als weiterer Punkt ist hinzuzufügen, dass wir auch die HF in ms^2 berechneten und diese Werte allesamt keine Veränderung erbrachten. HF (%), HF (Hz) und HF (ms^2) sollten in

der Theorie alle das gleiche HRV-Spektrum wiedergeben und nur andere Einheiten darstellen. Somit sollten die Daten zumindest innerhalb dieser drei Parameter eine gewisse Konsistenz aufweisen.

In einer Metaanalyse von Tracy und Kollegen (2016) zeigte sich die HF als verlässlicher Biomarker der parasympathischen Aktivität. Tracy postulierte die HF dabei als direkte Messgröße für die Möglichkeiten des kortikalen Schmerznetzwerks, Einfluss auf die peripheren Körperfunktionen zu nehmen. Die Validität dieser Annahme wurde weiter in einer Studie von Koenig und Kollegen unterstützt (Koenig et al. 2016), welche chronische Schmerzpatienten mit Gesunden verglichen und nachweisen konnten, dass die parasympathische Funktion von Schmerzpatienten invers mit einer Schmerzkatastrophisierung korreliert. Barakat und Kollegen (2012) zeigten in einem groß angelegten Cross-Section Datenvergleich mit knapp 1600 Patienten einen signifikanten Zusammenhang zwischen erhöhtem Schmerzempfinden und verringerter HF.

Als HRV Variable der Time Domain zur Messung der parasympathischen Aktivität haben wir die pNN50 als prozentualen Anteil an Veränderungen zwischen zwei aufeinander folgenden N-N-Intervallen und die RMSSD als Wurzel aus den Veränderungen zwischen zwei N-N-Intervallen herangezogen.

Die pNN50 Komponente zeigte hierbei eine signifikante Zeit x Phase x Gruppe Interaktion. Tracy und Kollegen (2016) beschrieben die pNN50 als validen Parameter der Time Domain zum Erfassen der parasympathischen Aktivität. Zum Zeitpunkt des Schreibens dieser Dissertation lagen nach unserem Kenntnisstand keine Studien vor, welche sich explizit mit diesem Parameter auseinandersetzen. Dieser wurde meistens als Nebenparameter verwendet.

In einem Review von Koenig und Kollegen von 2016, welches 20 verschiedene Arbeiten zum Thema HRV metaanalytierte, konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen der RMSSD und der parasympathischen Aktivität herausgearbeitet werden. Dies stützt unsere These, dass die parasympathische Aktivität durch SET erhöht wird, denn die

RMSSD zeigte besonders bei den Stressphasen Kopfrechnen und Druckschmerz eine signifikante Erhöhung durch SET an.

Wir können somit feststellen, dass sich die parasympathische Aktivität gemessen an den Parametern HF, pNN50 und RMSSD durch SET erhöht hat. Es folgt der logische Schluss, dass man nun einen Parameter für die sympathische Aktivität identifizieren müsste. Dieser könnte dann mit der HF oder der RMSSD in Relation gesetzt werden und das Ergebnis könnte eine direkte Maßzahl für die sympathikovagale Balance ergeben.

Parasympathikus und Sympathikus halten sich stets die Waage, somit sollte das sympathische Aktivitätsniveau nach unserer Idee nach SET verringert sein.

In der Vergangenheit wurde LF als ein möglicher Biomarker für die sympathische Aktivität herangezogen und LF/HF ratio für die sympathikovagale Balance. Beide Parameter und deren Aussagekraft bei Betrachtung des ANS sind im Expertengremium umstritten. Obwohl viele Studien auch eine LF Erhöhung zusätzlich zur HF Verringerung bei FM nachgewiesen haben, bleibt fraglich, wie dieser Parameter zu interpretieren ist. Martelli et al. führten z.B. eine Studie durch, welche einzig und allein dem Zweck diente, die Anwendbarkeit von LF als Marker für die sympathische Aktivität zu überprüfen (2014). Es zeigte sich, dass im Tierexperiment die LF in keinerlei Korrelation zur invasiv gemessenen sympathischen Aktivität stand und auch nicht mit der BRS korrelierte.

Trotz Uneinigkeit über die Anwendbarkeit von LF ist eine sympathische Überstimulation bei dem andauerndem Stress, welchem FM Patienten ausgesetzt sind, anzunehmen. Es sei somit darauf hingewiesen, dass nur die LF als Parameter für die sympathische Aktivität in Frage gestellt wird, nicht die sympathische Beteiligung am Krankheitsbild der FM. So zeigten Bengtsson und Kollegen, dass die gezielte Ganglion stellatum Blockade, welche einer der anatomischen Hauptschnittstellen für den Sympathikus im Körper darstellt, bei den Patienten zu deutlich geringeren Schmerzleveln führte (1988). Weniger diskutiert und ebenso fragwürdig scheint die Aussagekraft der LF/HF ratio zu sein (Milicević 2005).

Wie wir durch die Ergebnisse von Thieme und Kollegen wissen, konnte nach 12 Monaten SET eine weitgehende Schmerzfreiheit der Patienten erzielt werden und nach meinen Daten erhöht sich die parasympathische Aktivität. Es ergibt sich somit die mögliche Schlussfolgerung, dass die HRV als Index sowohl für die BRS (Casadei et al. 1995; Moak et al. 2009; Goldstein et al. 2011), als auch für die Schmerzhemmung verwendet werden könnte. Es besteht eine direkte Verbindung zwischen chronischen Schmerzerkrankungen und sympathikovagaler Dysbalance, das ist insbesondere für die FM und für CWP nachgewiesen (Cohen et al. 2001). Die absolute Höhe des Schmerzempfindens korreliert direkt mit dem Ausmaß der sympathikovagalen Dysbalance (Zamunér et al. 2015a).

Diese Annahme untermauert weiter unsere Idee des Wiederherstellens der sympathikovagalen Balance als Mechanismus der Schmerzreduktion durch SET. Durch die vorliegenden Ergebnisse nehmen wir an, dass die sympathikovagale Balance durch SET wiederhergestellt wurde. Der Parasympathikus wurde durch SET signifikant in seiner Aktivität gesteigert. Die Patienten scheinen nunmehr in der Lage zu sein, über den NTS Reflexbogen eine ausreichende Aktivierung des Baroreflexes auszulösen, welcher dann die Schmerzhemmungskaskade in Gang setzen kann.

Andere Studien zeigten ähnlich interessante Ergebnisse. In einer Studie von Wong et al. wurde der Effekt eines 12-wöchigen Tai Chi Programm auf die HRV bei insgesamt 38 FM Patienten untersucht (2018). Bei Tai-Chi handelt es sich um eine sogenannte „innere chinesische Kampfkunst“. Es umfasst zahlreiche Aspekte, wie z.B. die Gesundheit, Meditation und Selbstverteidigung sowie die Möglichkeit zur persönlichen Entfaltung. Die HRV erhöhte sich und das Schmerzempfinden ließ signifikant nach. Die Autoren postulierten hier ebenfalls das Wiederherstellen der sympathikovagalen Balance als wesentlichen Mechanismus der Schmerzerleichterung.

Insgesamt könnte die obige Interpretation der vorliegenden Daten eine ausgeprägte klinische Relevanz für chronische Schmerzpatienten implizieren. Eine hohe HRV ist ein Ausdruck eines schnellen und adäquat reagierenden ANS, eine Verminderung der HRV jedoch wurde schon bei vielen verschiedenen Krankheiten nachgewiesen, wie z.B.

Myokardinfarkt, Tetraplegie oder auch diabetischer Neuropathie (Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology 1996). Die HRV wurde hier als eventueller Biomarker im Sinne eines Prognosefaktors postuliert, mit welchem man vielleicht in Zukunft solche Krankheiten prognostizieren könnte. Vorerst ergab die o.g. Studie nur, dass die HRV als Biomarker für das Risiko eines Re-Infarktes nach Herzinfarkt und bei Verminderung als ein Frühwarnzeichen bei diabetischer Neuropathie verwendet werden kann. Später jedoch wurden verschiedene affektive Störungen und sogar eine allgemein höhere Morbidität bei niedrigerer HRV nachgewiesen (Tracy et al. 2016). Genauso wird schon seit einiger Zeit ein Zusammenhang zwischen sympathikovagaler Dysbalance und der Genese einiger chronischer Krankheiten, wie z.B. des chronischen unteren Rückenschmerzes (Gockel et al. 2008), des komplexen regionalen Schmerzsyndroms (Terkelsen et al. 2012) und auch der für diese Arbeit relevanten FM (Cohen et al. 2000) diskutiert.

Wir nehmen an, dass das SET als ein neuer Ansatz in der Therapie chronischer Schmerzpatienten gewertet werden kann. Es übt einen signifikanten Einfluss auf die HRV und BRS aus und beeinflusst somit direkt das Schmerzempfinden der Patienten. Als Abstufung offenbart sich, dass das vom kardialen Zyklus abhängige Elektrostimulationsprotokoll BRT das effektivste Element darzustellen scheint. Diese Schlussfolgerung leitet sich durch zwei Ergebnisse ab:

- 1) Die Gruppe OT+TENS erhielt kein BRT und zeigte statistisch keine Veränderung von HRV und BRS unmittelbar nach Therapie.
- 2) Die Gruppe AT+BRT erhielt BRT und zeigte eine BRS Erhöhung im Trend.

Dieses Ergebnis unterstützt zum einen die Forderung der Leitlinie, AT zur Verbesserung des Allgemeinzustandes bei FM Patienten einzusetzen (AWMF 2016a), zum anderen zeigt es, dass AT allein nicht ausreicht, sondern mit OT und BRT kombiniert werden sollte (Thieme et al., 2017). Zudem sollte erwähnt werden, dass der überwiegende Teil der Psychotherapiestudien ihren Effekt erst im Follow-up zeigt, welches bei dieser Dissertation nicht enthalten ist.

An den kürzlich veröffentlichten Daten zur Veränderung von Schmerz und Beeinträchtigung nach SET (Thieme et al. 2018) ist zu sehen, dass in den Kontrollinterventionen interessante Unterschiede in den Responderraten erzielt werden konnten. So erzielt OT eine Responderrate von 38%, während AT+BRT nur 14% erreichte. Abgesehen davon, dass diese Studie die erste Studie ist, die überhaupt Responderraten für AT aufzeigen konnte, was auf den Einsatz des BRT zurückführbar zu sein scheint, zeigte das Ergebnis auch, dass OT+TENS eine höhere klinische Signifikanz erzielte, als AT+BRT und so die hohe Effektstärke von OT bei FM Patienten (Thieme und Gracely 2009) unterstützt. Unsere HRV- und BRS-Daten, betrachtet als Veränderung ausschließlich unmittelbar nach Therapie, konnten diesen Unterschied in der klinisch signifikanten Schmerzreduktion ohne Follow-up Daten nicht erklären.

Somit scheint AT in der kurzen Anwendungsdauer von 20 Therapiestunden, selbst wenn sie durch die Anwendung von BRT unterstützt wird, nicht auszureichen, um physiologische Veränderungen im Sinne einer Erhöhung der HRV zu erreichen. Es handelt sich hierbei um eine weitere Untermauerung der These, dass ein multimodales Vorgehen bei FM essentiell ist und einzelne Interventionen nicht den gewünschten Effekt der Schmerzhemmung erzielen können.

Zusammenfassend sei gesagt, dass eine Kombination von Verhaltenstherapie und kardial getriggelter elektrischer Stimulation für die Subgruppe von FM Patienten mit hypertoner Stressreaktivität eine langandauernde Schmerzremission erzielen kann, die mit der Erhöhung der Aktivität der BRS und der parasympathischen Aktivität, gemessen als HRV, einhergeht und die Annahme erlaubt, dass es sich hier um die Aktivierung der NTS Reflexbögen nach operanter Konditionierung handelt.

6. KRITIK UND LIMITATIONEN

Eine große Problematik der SET-Studie war die heterogene zugrundeliegende Patientenpopulation. Wie nun hinreichend dargestellt, ist die FM eine sehr komplexe Schmerzerkrankung mit tendenziell mehreren Komorbiditäten. Wir haben durch definierte Einschlusskriterien versucht, möglichst vergleichbare Gruppen zu erstellen. Wir achteten dabei auch auf die unterschiedlichen Subgruppen (Thieme et al. 2005) innerhalb des Patientenkollektivs. Nur die Patienten, welche mit einem Blutdruckanstieg auf Reize reagierten (hypertone Stressreaktivität), wurden eingeschlossen. Diese Therapiemethode begrenzte sich damit auf eine Subgruppe und erfüllt die Forderungen einer individualisierten Medizin.

Wenn man das CONSORT Diagramm im Methodikteil dieser Arbeit (siehe Abb. 7) näher betrachtet, sieht man die Diagnose „Persönlichkeitsstörung“ als häufigsten Grund für Drop-outs. Hierbei könnte es sich um eine Gruppe von Patienten handeln, bei denen die Persönlichkeitsstörung die Primärdiagnose ist und die Schmerzerkrankung erst im weiteren Verlauf hinzukommt. Diese These wird dadurch gestützt, dass Persönlichkeitsstörungen zumeist schon im Kindesalter beginnen, also zeitlich vor der Diagnose FM stehen. Somit scheint dieses Patientenkollektiv eine andere Form der Behandlung zu benötigen, als eine Intervention wie unsere, die primär der Behandlung einer Schmerzerkrankung dient.

Der positive Effekt der definierten Inklusionskriterien ist die dadurch gegebene gute statistische Vergleichbarkeit der Gruppen. Bei den entsprechenden Interpretationen können wir dadurch genauere Schlussfolgerungen ziehen. Die Poweranalyse verlangte nur kleine Gruppengrößen in der SET Studie von N=12 pro Gruppe. Das könnte ein Grund sein, warum von uns erwartete HRV Ergebnisse, wie z.B. eine signifikante HF Erhöhung in allen Phasen, nicht eintraten.

Des Weiteren könnten zukünftige Studien prüfen, ob bei einer größeren Anzahl von Studienteilnehmern die nachgewiesene Erhöhung der HF das Signifikanzniveau in den

einzelnen Phasen erreichen könnte. Für diese Annahme würden auch die Standardabweichungen der HF Werte sprechen, die schon vor Therapie sehr hoch waren. Diese Heterogenität der HF Daten könnte sich in einem größeren Setting relativieren.

Weiterhin haben wir durch das Verwenden von zwei Kontrollgruppen versucht, Placeboeffekte weitestgehend zu kontrollieren. Wie bei allen Studien, welche Kombinationstherapien untersuchen, bleibt zum Schluss die Frage, welcher Teil der Therapie ausschlaggebend war. Durch unser Studiendesign ist es möglich, die Überlegenheit des SET gegenüber den Kontrollgruppen darzustellen. Mit unseren Daten können wir keine Aussage darüber treffen, welcher Teil des SET (BRT oder OT) eine höhere Effektstärke aufweist. Es ist anzunehmen, dass BRT und OT unterschiedliche Hirnregionen aktivieren, die notwendig sind, um eine langfristige Schmerzhemmung zu erreichen. Wir nehmen an, dass BRT und OT keinen summativen, sondern einen potenzierenden Effekt auf die Schmerzhemmung haben.

Eine methodische Begrenzung besteht im Fehlen der Kontrollgruppen, in denen nur BRT oder nur TENS appliziert wird. Zu Beginn der Studie wurden diese Versuchsgruppen einbezogen. In der Gruppe BRT brachen alle Patienten die Therapie nach zwei bis vier Sitzungen ab. Sie erfuhren dabei zwar eine initiale Schmerzreduktion, jedoch wurden die Schmerzen ein bis zwei Tage nach der Intervention in der subjektiven Wahrnehmung der Patienten intensiver als zuvor. Dementsprechend mussten wir diese Studie aus ethischen Gründen vorzeitig abbrechen. In der Gruppe TENS entstand derselbe Effekt wie in der Gruppe BRT, jedoch war hier der Abbruchgrund der Patienten nicht gesteigertes Schmerzempfinden, sondern ausbleibender Effekt der Intervention. Obwohl es sich hier um eine methodische Limitierung handelt, zeigt es zugleich die Bedeutsamkeit multimodaler Therapie in der Behandlung chronischer Schmerzen.

Wichtig zu betonen ist, dass man nicht genau definieren kann, ob wir die Kausalität oder die Symptome der Krankheit beeinflusst haben. Es gilt mittlerweile zwar als bewiesen, dass die sympathikovagale Dysbalance zumindest einen Teil der Kausalität des Krankheitsbildes FM darstellt, dennoch kommen viele Störgrößen hinzu. Als Beispiel sei

AT genannt, welches die allgemeine Funktionalität von Patienten erhöht. Es ist denkbar, dass die Patienten allein durch diese Erhöhung der Funktionalität eine Linderung ihrer Beschwerden erfahren und sich das indirekt in einer erhöhten sympathikovagalen Balance niederschlägt. Das wäre ein Beispiel für die Beeinflussung der Symptomatik über die Erhöhung der HRV. In der Gruppe der mit SET behandelten Patienten benötigten 36% der Patienten während des Follow-up Auffrischungssitzungen. Weniger als 5% der Patienten erschienen nach dem 12. Monat Follow-up zu weiteren Auffrischungssitzungen.

Ob es sich hier um Heilung handelt, kann abschließend mit dieser, derzeit nach unserem Kenntnisstand noch alleinstehenden, Studie nicht beantwortet werden. Deutlich wird allerdings, dass das SET zur Erhöhung der BRS und HRV den Patienten befähigt, seinen Schmerz im Sinne der neuronalen Plastizität zu regulieren. Damit wird dem Patienten eine Chance auf eine langfristige Schmerzremission eröffnet.

Ein weiteres Bias ist das „fördernde Einbinden“. Viele FM Patienten gehen einen langen Weg vor der Festlegung einer Diagnose. Allein die Tatsache, dass ein solcher Patient in ein großes Projekt eingebunden wird und sich regelmäßig jemand um ihn oder sie „kümmert“, könnte einen positiven Effekt auf das Krankheitserleben des Patienten haben, welches wiederum eng mit der sympathikovagalen Balance korreliert (Karim 2011). Dieser sogenannte Placeboeffekt des Behandlers wird als typisch für alle Methoden der Psychotherapie diskutiert. Dagegen spricht, dass ausschließlich die OT mit 58%-64% Responderraten, gefolgt von der CBT mit 44%-48% Responderraten, klinisch signifikante Schmerzreduktion erzielen kann (Thieme und Gracely 2009), während tiefenpsychologische und psychoanalytische Therapien, die weitaus zeitintensiver sind, keine Effekte berichteten (AWMF 2016). Daher nehmen wir an, dass der Placeboeffekt erst durch neurophysiologisch und -psychologisch fundierte Therapiemethoden ermöglicht wird, die auf operanter und klassischer Konditionierung basieren.

Ein weiterer Punkt betrifft die angewendeten Messinstrumente. Manche Autoren benutzen Short-term recordings, welche nur fünf Minuten aufzeichnen, andere

wiederrum verwenden ausschließlich 24h Analysen. Einige Autoren fertigen die Auswertungen bei liegenden Patienten, andere bei sitzenden an. Viele der Studien, welche hier zum Vergleich herangezogen wurden, treffen gar keine Aussage über die Sitzposition während der Aufzeichnung. Somit entsteht eine Uneinheitlichkeit der Interpretierbarkeit der HRV-Variablen.

Weiterhin kritisch zu betrachten ist die Auswahl der berechneten Variablen. Es gibt keine einheitlichen Vorgaben für Studien mit HRV und BRS und unser Ansatz ist rein explorativ. Es herrscht nach wie vor eine intensive Diskussion über die Güte der verschiedenen HRV Parameter und deren Reproduzierbarkeit. Man kann zwar einen Konsens herausarbeiten, welcher die Grundlage für unsere Auswahl an Variablen darstellte, aber es mangelt noch an der Durchsetzung genauer Richtlinien, wie z.B. die der „Task Force Standards of Measurement for HRV“. Durch Meta-Analysen, wie von Tracy et al. (2016), haben wir uns z.B. entschieden, die LF und die LF/HF ratio nicht in die Berechnung mit einzubeziehen, weil diese eine zu heterogene Deutbarkeit innehaben.

7. AUSBLICK

Um das SET langfristig in ein Therapiekonzept von FM Patienten einbinden zu können, wären eine Reihe von Voraussetzungen notwendig. Diese leiten sich unter anderem aus den bereits vorgestellten Limitationen ab.

Es sollte das Ziel zukünftiger Studien sein, zu prüfen, welche der verschiedenen BRS Variablen als valide Biomarker verwendet werden könnten. Dabei sollte vor allem versucht werden, das interessante Ergebnis dieser Arbeit zu replizieren, bei welcher die hypertonen Patienten in der Sequenz des Blutdruckabfalls (BRS Slope down) mit einer höheren BRS nach SET reagierten.

Zudem zeigt diese Dissertation nur den Status der Patienten direkt nach dem Abschluss des SET an. Follow-up Untersuchungen über 12 Monate wären notwendig, um einen langfristigen Effekt auf die Schmerzreduktion der Patienten durch SET zu prüfen. Die korrespondierende Studie von Thieme und Kollegen von 2018 konnte eine langfristige Schmerzremission nach 12 Monaten weiterhin nachweisen.

Des Weiteren verfügt die SET Studie nur über eine kleine Fallzahl, die es in einem größeren Setting zu replizieren gälte. Obwohl die G Power Analyse eine Gruppengröße von $N = 12$ anzeigt, wäre eine multizentrische Studie zwecks Replikation zu empfehlen.

Es wurde dargelegt, dass die FM eine klassische chronische Schmerzerkrankung ist, die in der sympathikovagalen Dysbalance anderen Erkrankungen ähneln könnte. So wäre sie nach der aktuellen Literatur durchaus mit Krankheiten wie dem chronischen lumbalen Rückenschmerz vergleichbar (Reyes del Paso, Gustavo A et al. 2010). Man könnte demnach erwarten, dass das SET auch bei anderen chronischen Schmerzerkrankungen einen Einfluss auf die HRV ausüben könnte. Sollte man dies in einem neuen Setting überprüfen, könnte man hierdurch auch automatisch eine höhere Fallzahl generieren. Ausgehend von der Funktion des dmNTS, der neben der Regulation des Schmerzes der Regulation von Blutdruck, Blutzucker, Schlaf und Angst dient, könnte

das SET zusätzlich in die Behandlung von Hypertonie, Diabetes mellitus, Schlafapnoe und Angsterkrankungen implementiert werden.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die HRV Forschung und die Beeinflussung der BRS als Therapiemethode noch am Anfang ihrer Entwicklung stehen, obwohl es schon seit mehr als 50 Jahren zahlreiche Studien zum Mechanismus der NTS Reflexbögen sowie zu HRV und Schmerz gibt.

Es existieren nach unserem Wissensstand noch keine Studien ähnlichen Designs und die Vergleichbarkeit der bereits vorliegenden Literatur ist durch genannte Umstände erschwert. Das SET scheint in jedem Fall die HRV durch Erhöhung der BRS zu beeinflussen und es erfordert weitere Follow-up Untersuchungen der SET Patienten, um einen langfristigen Effekt zu belegen. Des Weiteren sollten mehrere Studien mit höheren Fallzahlen generiert werden. Sollte ein direkter Zusammenhang zwischen dem klinischen Schmerz und der BRS/HRV bewiesen werden, worauf die primären Ergebnisse der SET Studie hinweisen, könnte sich das SET in Zukunft als ein gänzlich neuartiger Ansatz beweisen. Es gilt dabei die Limitation zu beachten, dass das SET ausschließlich bei der Subgruppe mit hypertoner Stressreaktivität effektiv ist.

Unter diesen Voraussetzungen ist es durchaus möglich, dass Kombinationstherapien wie das SET eines Tages einen festen Stellenwert in der multimodalen Therapie der FM und anderer Schmerzerkrankungen einnehmen werden.

8. ZUSAMMENFASSUNG

Die Fibromyalgie, eine generalisierte muskuloskelettale Schmerzerkrankung, ist charakterisiert durch chronischen Schmerz, nicht erholsamen Schlaf, Fatigue und neuropsychologische Beeinträchtigung gemäß den ACR Kriterien von 1999, 2010 und 2016. Es existiert eine Vielzahl von Komorbiditäten wie Hypertonie, Reizdarmsyndrom, Schlafstörungen, Depression oder „Chronic fatigue syndrome“. Gemäß der AWMF Leitlinie zur Ätiopathogenese, Diagnostik und Therapie der Fibromyalgie (2018) werden regelmäßiges Aerobes Training, Antidepressiva, Kognitive oder Operant-behaviorale Therapie (CBT/OT) als Standardtherapien empfohlen. Schmerzmedikamente, Diäten und alternative Schmerzmedizin werden diskutiert, jedoch meist mit wenig Erfolg. Die Ätiologie der Erkrankung ist nach wie vor Gegenstand der aktuellen wissenschaftlichen Diskussion.

Verschiedene Studien weisen darauf hin, dass eine sympathikovagale Dysbalance ursächlich sein könnte; es wurden eine verringerte Herzratenvariabilität (HRV) sowie eine Verringerung der Baroreflexsensitivität (BRS) bei Fibromyalgie Patienten nachgewiesen.

Am Institut für Medizinische Psychologie in Marburg wurde ein fünfwöchiges, 20 Stunden umfassendes Therapieprotokoll entwickelt, bestehend aus OT und einer kardialen getriggerten Elektrostimulation, genannt SET (Systolisches Extinktions-Training). Das SET wurde mit zwei Kontrollgruppen im Rahmen einer RCT-Studie mit indikativer Zuweisung verglichen und zeigte hierbei einen großen Effekt auf die primären Outcomes (nach IMMPACT) im Sinne von Schmerzremission, Verbesserung der physischen Funktionalität und affektiver Verstimmung. Erstmals konnte eine langfristige Remission des Schmerzes berichtet werden. Das Ziel dieser Dissertation ist es, den zugrunde liegenden Mechanismus der Schmerzremission mit Hilfe von BRS und HRV bei Fibromyalgie Patienten zu untersuchen.

Es nahmen 80 weibliche Fibromyalgie Patienten an der Therapiestudie zur Erfassung der Mechanismen des SET teil. Diese wurden vor und nach Therapie in einem mehrphasigen Stressexperiment hinsichtlich ihrer Stressreaktivität untersucht. Ausschließlich Patienten mit einem hypertonen Stressreaktionsmuster wurden in die Studie eingeschlossen, da eine Pilotstudie in unserem Institut zeigte, dass diese Subgruppe von FM Patienten von SET profitieren könnte.

Die Ergebnisse verifizierten die Hypothesen. Es zeigte sich eine signifikante Erhöhung der BRS und HRV nach SET, welche auf eine Erhöhung der parasympathischen Aktivität hindeuten. Die mit SET behandelten Patienten reagierten nach Therapie auf einen physischen (Druckschmerz) und einen mentalen (Kopfrechnen) Stressor mit einer signifikanten Erhöhung der BRS verbunden mit Schmerzremission.

Nach der aktuellen Literatur wird die BRS durch operante Konditionierung erhöht. SET aktiviert die BRS durch schmerzhafte und schmerzfreie kardial-getriggerte Stimuli, vermittelt über klassische und operante Lernprozesse, die zur Aktivierung des dorsomedialen Nucleus tractus solitarii (dmNTS) führen. In der Folge kommt es zur Regulation der für den NTS typischen Funktionen. Die Patienten haben eine gesunde Reaktion auf verschiedene Stressoren wiedererlernt, wobei eine Erhöhung des Blutdrucks den Baroreflexbogen aktiviert, eine Feedbackschleife über den NTS, welcher in einer Aktivierung des parasympathischen Nervensystems und einer endogenen Schmerzhemmung mündet.

Perspektivisch betrachtet sollten zukünftige Studien einen langfristigen und anhaltenden Effekt des SET in größerer Fallzahl, mit einem Follow-up von 12 Monaten und einer Therapie in mehreren Zentren, replizieren. Unter diesen Voraussetzungen ist es denkbar, dass Kombinationstherapien wie das SET eines Tages einen festen Stellenwert in der multimodalen Therapie der Fibromyalgie und anderer chronischer Schmerzerkrankungen einnehmen werden.

9. SUMMARY

Fibromyalgia, a generalized musculoskeletal pain disorder, is characterized by chronic pain, unrefreshing sleep, fatigue, and neuropsychological impairment by the ACR criteria (1999, 2010, 2016). It often presents comorbid with hypertension, sleep apnoea, anxiety irritable bowel syndrome, sleeping disorders, depression or chronic fatigue syndrome. Few effective treatments exist. FM patients are prescribed regular aerobic exercise, weight control, antidepressants, pain medication, operant and cognitive-behavioural pain therapy (OT/CBT), multimodal pain therapy, and alternative therapies – often with little success. The aetiology of this pain disorder is still under ongoing scientific debate, although there is some evidence that sympatico-vagal disbalances may be important. Several studies show reduced heart rate variability (HRV) and diminished baroreflex sensitivity (BRS) in fibromyalgia patients.

At the Institute for Medical Psychology in Marburg (Germany), a 5-week, 20-hour, treatment has been created, consisting of cardiac gated peripheral electrical stimulation on the hand combined with OT - called SET (Systolic Extinction-Training). SET was compared with 2 control conditions and showed strong benefits on primary pain outcomes (see IMMFACT) - pain relief, improved physical functioning, and depressive mood affective distress. The aim of this dissertation is to explore the mechanism of SET and more specifically pain relief through BRS and HRV improvement in FM.

Female FM patients (initially 80 and after drop-outs n=57) enrolled in tailored randomized controlled therapy study to assessing the efficacy of SET. Before and after treatment, patients were assessed through a multiphasic psychophysiological stress experiment. Only patients with a hypertonic hypertensive stress reactivity pattern were included in the study, because a pilot study in our institute showed, that these FM patients were able to benefit from SET.

The results verified our hypotheses. Significant increase of BRS and HRV, suggesting an increase of parasympathetic activity, was seen after therapy with SET. Patients of the

experimental group reacted to physical stressors (pressure induced pain) and mental stressors (mental arithmetic's) with a significant higher BRS than before SET and with less or no pain.

According to the literature, operant conditioning can improve BRS. SET activates the brain through learning and BRS through painful and pain free cardiac gated stimuli. Patients relearn a healthy reaction to stress stimuli, where a rise in blood pressure triggers the baroreflex arc - a feedback loop via the NTS, which leads to activation of the parasympathetic nervous system and endogenous pain relief.

Future replication of the SET RCT are needed to show a long-lasting and permanent effect of the SET with a larger sample size, a follow-up data over 12 months, and a treatment in multiple centres. These preliminary results suggest that SET has a high potential to become an effective therapy for FM and other chronic pain diseases.

10. LITERATURVERZEICHNIS

Aicher, S. A.; Randich, A. (1990): Antinociception and cardiovascular responses produced by electrical stimulation in the nucleus tractus solitarius, nucleus reticularis ventralis, and the caudal medulla. In: *Pain* 42 (1), S. 103–119.

AWMF (2012a): AWMF S3 Leitlinie Kurzfassung Definition, Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie des Fibromyalgiesyndroms.

AWMF (2012b): S3 Leitlinie Definition, Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie des Fibromyalgiesyndroms.

Barakat, Ansam; Vogelzangs, Nicole; Licht, Carmilla M. M.; Geenen, Rinie; MacFarlane, Gary J.; de Geus, Eco J C et al. (2012): Dysregulation of the autonomic nervous system and its association with the presence and intensity of chronic widespread pain. In: *Arthritis care & research* 64 (8), S. 1209–1216. DOI: 10.1002/acr.21669.

Baron, Ralf; Koppert, Wolfgang; Strumpf, Michael; Willweber-Strumpf, Anne (Hg.) (2013): *Praktische Schmerzmedizin. Interdisziplinäre Diagnostik - multimodale Therapie*. 3., vollst. überarb. Aufl. Berlin: Springer. Online verfügbar unter <http://d-nb.info/1034777335/04>.

Bengtsson, A.; Bengtsson, M. (1988): Regional sympathetic blockade in primary fibromyalgia. In: *Pain* 33 (2), S. 161–167.

Bennett, R. M. (1989): Beyond fibromyalgia: ideas on etiology and treatment. In: *The Journal of rheumatology. Supplement* 19, S. 185–191.

Bergman, Stefan; Jacobsson, Lennart T. H.; Herrström, Per; Petersson, Ingemar F. (2004): Health status as measured by SF-36 reflects changes and predicts outcome in chronic musculoskeletal pain: a 3-year follow up study in the general population. In: *Pain* 108 (1-2), S. 115–123. DOI: 10.1016/j.pain.2003.12.013.

Braga, Aline Nardoni Gonçalves; da Silva Lemos, Marisa; da Silva, José Roberto; Fontes, Walkíria Ramos Peliky; dos Santos, Robson Augusto Souza (2002): Effects of angiotensins on day-night fluctuations and stress-induced changes in blood pressure. In: *American journal of physiology. Regulatory, integrative and comparative physiology* 282 (6), S. 71. DOI: 10.1152/ajpregu.00583.2001.

Bruehl, Stephen; Chung, Ok Yung (2004): Interactions between the cardiovascular and pain regulatory systems: an updated review of mechanisms and possible alterations in chronic pain.

In: *Neuroscience and biobehavioral reviews* 28 (4), S. 395–414. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2004.06.004.

Bruehl, Stephen; Chung, Ok Yung; Ward, Pamela; Johnson, Benjamin; McCubbin, James A. (2002): The relationship between resting blood pressure and acute pain sensitivity in healthy normotensives and chronic back pain sufferers: the effects of opioid blockade. In: *Pain* 100 (1-2), S. 191–201.

Carette, S.; Bell, M. J.; Reynolds, W. J.; Haraoui, B.; McCain, G. A.; Bykerk, V. P. et al. (1994): Comparison of amitriptyline, cyclobenzaprine, and placebo in the treatment of fibromyalgia. A randomized, double-blind clinical trial. In: *Arthritis and rheumatism* 37 (1), S. 32–40.

Casadei, B.; Cochrane, S.; Johnston, J.; Conway, J.; Sleight, P. (1995): Pitfalls in the interpretation of spectral analysis of the heart rate variability during exercise in humans. In: *Acta physiologica Scandinavica* 153 (2), S. 125–131. DOI: 10.1111/j.1748-1716.1995.tb09843.x.

Cohen, H.; Neumann, L.; Kotler, M.; Buskila, D. (2001): Autonomic nervous system derangement in fibromyalgia syndrome and related disorders. In: *The Israel Medical Association journal : IMAJ* 3 (10), S. 755–760.

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. In: *Seminars in arthritis and rheumatism* 29 (4), S. 217–227.

Critchley, Hugo D.; Harrison, Neil A. (2013): Visceral influences on brain and behavior. In: *Neuron* 77 (4), S. 624–638. DOI: 10.1016/j.neuron.2013.02.008.

Diers, Martin; Koeppe, Caroline; Yilmaz, Pinar; Thieme, Kati; Markela-Lerenc, Jaana; Schiltenswolf, Marcus et al. (2008): Pain ratings and somatosensory evoked responses to repetitive intramuscular and intracutaneous stimulation in fibromyalgia syndrome. In: *Journal of clinical neurophysiology : official publication of the American Electroencephalographic Society* 25 (3), S. 153–160. DOI: 10.1097/WNP.0b013e31817759c5.

Diers, Martin; Yilmaz, Pinar; Rance, Mariela; Thieme, Kati; Gracely, Richard H.; Rolko, Claudia et al. (2012): Treatment-related changes in brain activation in patients with fibromyalgia syndrome. In: *Experimental brain research* 218 (4), S. 619–628. DOI: 10.1007/s00221-012-3055-2.

Duschek, Stefan; Werner, Natalie S.; Reyes Del Paso, Gustavo A. (2013): The behavioral impact of baroreflex function. A review. In: *Psychophysiology* 50 (12), S. 1183–1193. DOI: 10.1111/psyp.12136.

Dworkin, B. R.; Elbert, T.; Rau, H.; Birbaumer, N.; Pauli, P.; Droste, C.; Brunia, C. H. (1994): Central effects of baroreceptor activation in humans: attenuation of skeletal reflexes and pain perception. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 91 (14), S. 6329–6333.

Dworkin, B. R.; Filewich, R. J.; Miller, N. E.; Craigmyle, N.; Pickering, T. G. (1979): Baroreceptor activation reduces reactivity to noxious stimulation. Implications for hypertension. In: *Science (New York, N.Y.)* 205 (4412), S. 1299–1301.

Elbert, T.; Rockstroh, B.; Lutzenberger, W.; Kessler, M.; Pietrowsky, R. (1988): Baroreceptor stimulation alters pain sensation depending on tonic blood pressure. In: *Psychophysiology* 25 (1), S. 25–29.

Flor, Herta; Knost, Bärbel; Birbaumer, Niels (2002): The role of operant conditioning in chronic pain: an experimental investigation. In: *Pain* 95 (1-2), S. 111–118.

Flor, Herta; Turk, Dennis C. (2011): *Chronic pain. An integrated biobehavioral approach.* Seattle: IASP PRESS.

Fordyce, W. E.; Fowler, R. S.; Lehmann, J. F.; Delateur, B. J.; Sand, P. L.; Trieschmann, R. B. (1973): Operant conditioning in the treatment of chronic pain. In: *Archives of physical medicine and rehabilitation* 54 (9), S. 399–408.

Furlan, Raffaello; Colombo, Simona; Perego, Francesca; Atzeni, Fabiola; Diana, Alessandro; Barbic, Franca et al. (2005): Abnormalities of cardiovascular neural control and reduced orthostatic tolerance in patients with primary fibromyalgia. In: *The Journal of rheumatology* 32 (9), S. 1787–1793.

Gockel, Maarit; Lindholm, Harri; Niemistö, Leena; Hurri, Heikki (2008): Perceived disability but not pain is connected with autonomic nervous function among patients with chronic low back pain. In: *Journal of rehabilitation medicine* 40 (5), S. 355–358. DOI: 10.2340/16501977-0172.

Goldstein, David S.; Benthó, Oladi; Park, Mee-Yeong; Sharabi, Yehonatan (2011): Low-frequency power of heart rate variability is not a measure of cardiac sympathetic tone but may be a measure of modulation of cardiac autonomic outflows by baroreflexes. In: *Experimental physiology* 96 (12), S. 1255–1261. DOI: 10.1113/expphysiol.2010.056259.

Graefe, Karl-Heinz; Lutz, Werner; Bönisch, Heinz (2011): *Pharmakologie und Toxikologie.* 201 Tabellen. 1. Aufl. Stuttgart: Thieme (Duale Reihe). Online verfügbar unter <http://ebooks.thieme.de/9783131428615/1>.

- Hallman, David M.; Ekman, Annika Hed; Lyskov, Eugene (2014): Changes in physical activity and heart rate variability in chronic neck-shoulder pain: monitoring during work and leisure time. In: *International archives of occupational and environmental health* 87 (7), S. 735–744. DOI: 10.1007/s00420-013-0917-2.
- Julien, Nancy; Goffaux, Philippe; Arsenault, Pierre; Marchand, Serge (2005): Widespread pain in fibromyalgia is related to a deficit of endogenous pain inhibition. In: *Pain* 114 (1-2), S. 295–302. DOI: 10.1016/j.pain.2004.12.032.
- Karim, Nasim (2011): HEART RATE VARIABILITY - A REVIEW. In: *Journal of Basic an Applied Sciences*, S. 71–77.
- Koenig, J.; Jarczok, M. N.; Ellis, R. J.; Hillecke, T. K.; Thayer, J. F. (2014): Heart rate variability and experimentally induced pain in healthy adults: a systematic review. In: *European journal of pain (London, England)* 18 (3), S. 301–314. DOI: 10.1002/j.1532-2149.2013.00379.x.
- Koenig, Julian; Kooning, Margot de; Bernardi, Anthony; Williams, DeWayne P.; Nijs, Jo; Thayer, Julian F.; Daenen, Liesbeth (2016): Lower Resting State Heart Rate Variability Relates to High Pain Catastrophizing in Patients with Chronic Whiplash-Associated Disorders and Healthy Controls. In: *Pain practice : the official journal of World Institute of Pain* 16 (8), S. 1048–1053. DOI: 10.1111/papr.12399.
- Kulshreshtha, Poorvi; Gupta, Rajiva; Yadav, Raj Kumar; Bijlani, Ramesh Lal; Deepak, Kishore Kumar (2012): A comprehensive study of autonomic dysfunction in the fibromyalgia patients. In: *Clinical autonomic research : official journal of the Clinical Autonomic Research Society* 22 (3), S. 117–122. DOI: 10.1007/s10286-011-0150-6.
- La Rovere, Maria Teresa; Bersano, Chiara; Gnemmi, Marco; Specchia, Giuseppe; Schwartz, Peter J. (2002): Exercise-induced increase in baroreflex sensitivity predicts improved prognosis after myocardial infarction. In: *Circulation* 106 (8), S. 945–949.
- Laser, Tom (2004): *Fibromyalgie: Muskelverspannungen - Dysbalancen - myofasziale Schmerzen*. New York, Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
- Legrain, Valéry; Iannetti, Gian Domenico; Plaghki, Léon; Mouraux, André (2011): The pain matrix reloaded. A salience detection system for the body. In: *Progress in neurobiology* 93 (1), S. 111–124. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2010.10.005.
- Martelli, Davide; Silvani, Alessandro; McAllen, Robin M.; May, Clive N.; Ramchandra, Rohit (2014): The low frequency power of heart rate variability is neither a measure of cardiac

sympathetic tone nor of baroreflex sensitivity. In: *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology* 307 (7), S. 12. DOI: 10.1152/ajpheart.00361.2014.

Martinez-Lavin, Manuel (2007): Biology and therapy of fibromyalgia. Stress, the stress response system, and fibromyalgia. In: *Arthritis Research & Therapy* 9 (4), S. 216. DOI: 10.1186/ar2146.

Martínez-Lavín, M.; Hermosillo, A. G. (2000): Autonomic nervous system dysfunction may explain the multisystem features of fibromyalgia. In: *Seminars in arthritis and rheumatism* 29 (4), S. 197–199.

Martins, Isabel; Tavares, Isaura (2017): Reticular Formation and Pain. The Past and the Future. In: *Frontiers in neuroanatomy* 11, S. 51. DOI: 10.3389/fnana.2017.00051.

McIntyre, David; Edwards, Louisa; Ring, Christopher; Parvin, Becky; Carroll, Douglas (2006): Systolic inhibition of nociceptive responding is moderated by arousal. In: *Psychophysiology* 43 (3), S. 314–319. DOI: 10.1111/j.1469-8986.2006.00407.x.

Meller, T.; Stiehm, F.; Malinowski, R.; Thieme, K. (2016): Baroreflexsensitivität und chronischer Schmerz. Pathogenetische Bedeutsamkeit und klinische Implikationen. In: *Schmerz (Berlin, Germany)* 30 (5), S. 470–476. DOI: 10.1007/s00482-016-0150-5.

Milicević, Goran (2005): Low to high frequency ratio of heart rate variability spectra fails to describe sympatho-vagal balance in cardiac patients. In: *Collegium antropologicum* 29 (1), S. 295–300.

Millan, Mark J. (2002): Descending control of pain. In: *Progress in neurobiology* 66 (6), S. 355–474.

Moak, Jeffrey P.; Goldstein, David S.; Eldadah, Basil A.; Saleem, Ahmed; Holmes, Courtney; Pechnik, Sandra; Sharabi, Yehonatan (2009): Supine low-frequency power of heart rate variability reflects baroreflex function, not cardiac sympathetic innervation. In: *Cleveland Clinic journal of medicine* 76 Suppl 2, S51-9. DOI: 10.3949/ccjm.76.s2.11.

MORSE, W. H.; SKINNER, B. F. (1958): Some factors involved in the stimulus control of operant behavior. In: *Journal of the experimental analysis of behavior* 1, S. 103–107. DOI: 10.1901/jeab.1958.1-103.

Neeck, Günther (2007): Das Fibromyalgie Syndrom. Klinik - Diagnostik - Therapie. Bremen: UNI-MED Verlag AG.

Okifuji, Akiko; Hare, Bradford D. (2013): Management of fibromyalgia syndrome: review of evidence. In: *Pain and therapy* 2 (2), S. 87–104. DOI: 10.1007/s40122-013-0016-9.

- Puchner, Rudolf (2012): Rheumatologie aus der Praxis.
- Rau, H.; Brody, S. (1996): Waveform reliability of the phase related external suction baroreceptor manipulation method. In: *Biological psychology* 43 (2), S. 187–194.
- Rau, H.; Elbert, T. (2001): Psychophysiology of arterial baroreceptors and the etiology of hypertension. In: *Biological psychology* 57 (1-3), S. 179–201.
- Reyes del Paso, Gustavo A; Garrido, Sergio; Pulgar, Angeles; Martín-Vázquez, María; Duschek, Stefan (2010): Aberrances in autonomic cardiovascular regulation in fibromyalgia syndrome and their relevance for clinical pain reports. In: *Psychosomatic medicine* 72 (5), S. 462–470. DOI: 10.1097/PSY.0b013e3181da91f1.
- Reyes del Paso, Gustavo A; Garrido, Sergio; Pulgar, Ángeles; Duschek, Stefan (2011): Autonomic cardiovascular control and responses to experimental pain stimulation in fibromyalgia syndrome. In: *Journal of psychosomatic research* 70 (2), S. 125–134. DOI: 10.1016/j.jpsychores.2010.09.012.
- Ring, Christopher; Edwards, Louisa; Kavussanu, Maria (2008): Effects of isometric exercise on pain are mediated by blood pressure. In: *Biological psychology* 78 (1), S. 123–128. DOI: 10.1016/j.biopsycho.2008.01.008.
- Tang, Xiaorui; Dworkin, Barry R. (2009): The dmNTS is not the source of increased blood pressure variability in baroreflex denervated rats. In: *Autonomic neuroscience : basic & clinical* 148 (1-2), S. 21–27. DOI: 10.1016/j.autneu.2009.02.002.
- Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology (1996): Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. In: *European heart journal* 17 (3), S. 354–381.
- Taylor, Ann M.; Phillips, Kristine; Patel, Kushang V.; Turk, Dennis C.; Dworkin, Robert H.; Beaton, Dorcas et al. (2016): Assessment of physical function and participation in chronic pain clinical trials. IMMPACT/OMERACT recommendations. In: *Pain* 157 (9), S. 1836–1850. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000000577.
- Taylor, B. K.; Roderick, R. E.; Basbaum, A. I. (2000): Brainstem noradrenergic control of nociception is abnormal in the spontaneously hypertensive rat. In: *Neuroscience letters* 291 (3), S. 139–142.
- Terkelsen, Astrid J.; Mølgaard, Henning; Hansen, John; Finnerup, Nanna B.; Krøner, Karsten; Jensen, Troels S. (2012): Heart rate variability in complex regional pain syndrome during rest

and mental and orthostatic stress. In: *Anesthesiology* 116 (1), S. 133–146. DOI: 10.1097/ALN.0b013e31823bbfb0.

Thieme, Kati (2014a): Method of Electrical Stimulation Triggered by Cardiac Cycle to Facilitate the Treatment of Fibromyalgia and other Chronic Diseases - Systolic Extinction Training (SET) Protocol. In: *General Med* 03 (01). DOI: 10.4172/2327-5146.1000166.

Thieme, Kati (Hg.) (2014b): Psychological pain treatment in fibromyalgia: Systolic Extinction Training (SET) restores baroreflex sensitivity, reduces pain sensitivity and clinical pain report. Unter Mitarbeit von Kraemer H, Koehler U, Meller T, Malinowski R, Maixner W, Gracely RH. 15th World Congress of the International Association for Study of Pain (IASP). Buenos Aires, Argentina, zuletzt geprüft am 22.03.2016.

Thieme, Kati; Gracely, Richard H. (2009): Are psychological treatments effective for fibromyalgia pain? In: *Current rheumatology reports* 11 (6), S. 443–450.

Thieme, Kati; Gromnica-Ihle, Erika; Flor, Herta (2003): Operant behavioral treatment of fibromyalgia: a controlled study. In: *Arthritis and rheumatism* 49 (3), S. 314–320. DOI: 10.1002/art.11124.

Thieme, Kati; Meller, Tina; Evermann, Ulrika; Malinowski, Robert; Mathys, Marc; Gracely, Richard H. et al. (2018): Efficacy of Systolic Extinction Training (SET) in Fibromyalgia Patients with elevated Blood Pressure Response to Stress - A Tailored RCT Study. In: *Arthritis care & research*. DOI: 10.1002/acr.23615.

Thieme, Kati; Spies, Claudia; Sinha, Pranav; Turk, Dennis C.; Flor, Herta (2005): Predictors of pain behaviors in fibromyalgia syndrome. In: *Arthritis and rheumatism* 53 (3), S. 343–350. DOI: 10.1002/art.21158.

Thieme, Kati; Turk, Dennis C. (2006): Heterogeneity of psychophysiological stress responses in fibromyalgia syndrome patients. In: *Arthritis Research & Therapy*.

Thieme K, Maixner W, Gracely RH (Hg.) (2014): Cardiac Gating of peripheral afferent stimulation restores baroreflex sensitivity, reduces pain sensitivity and clinical pain report in fibromyalgia patients. 15th World Congress of the International Association for Study of Pain (IASP). Buenos Aires, Argentina, zuletzt geprüft am 22.03.2016.

Tracey, Irene; Mantyh, Patrick W. (2007): The cerebral signature for pain perception and its modulation. In: *Neuron* 55 (3), S. 377–391. DOI: 10.1016/j.neuron.2007.07.012.

Tracy, Lincoln M.; Ioannou, Liane; Baker, Katharine S.; Gibson, Stephen J.; Georgiou-Karistianis, Nellie; Giummarra, Melita J. (2016): Meta-analytic evidence for decreased heart rate variability

in chronic pain implicating parasympathetic nervous system dysregulation. In: *Pain* 157 (1), S. 7–29. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000000360.

Walter B. Cannon (1915): *Wut, Hunger, Angst und Schmerz: eine Physiologie der Emotionen*. Hrsg. von Thure von Uexküll, aus dem Englischen übersetzt von Helmut Junker.

Wolfe, F.; Anderson, J.; Harkness, D.; Bennett, R. M.; Caro, X. J.; Goldenberg, D. L. et al. (1997): A prospective, longitudinal, multicenter study of service utilization and costs in fibromyalgia. In: *Arthritis and rheumatism* 40 (9), S. 1560–1570. DOI: 10.1002/1529-0131(199709)40:9<1560::AID-ART4>3.0.CO;2-7.

Wolfe, F.; Ross, K.; Anderson, J.; Russell, I. J.; Hebert, L. (1995): The prevalence and characteristics of fibromyalgia in the general population. In: *Arthritis and rheumatism* 38 (1), S. 19–28.

Wolfe, Frederick; Clauw, Daniel J.; Fitzcharles, Mary-Ann; Goldenberg, Don L.; Katz, Robert S.; Mease, Philip et al. (2010): The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. In: *Arthritis care & research* 62 (5), S. 600–610. DOI: 10.1002/acr.20140.

Wong, Alexei; Figueroa, Arturo; Sanchez-Gonzalez, Marcos A.; Son, Won-Mok; Chernykh, Oksana; Park, Song-Young (2018): Effectiveness of Tai Chi on Cardiac Autonomic Function and Symptomatology in Women With Fibromyalgia. A Randomized Controlled Trial. In: *Journal of aging and physical activity*, S. 1–8. DOI: 10.1123/japa.2017-0038.

Zamunér, Antonio Roberto; Barbic, Franca; Dipaola, Franca; Bulgheroni, Mara; Diana, Alessandro; Atzeni, Fabiola et al. (2015a): Relationship between sympathetic activity and pain intensity in fibromyalgia. In: *Clinical and experimental rheumatology* 33 (1 Suppl 88), S. 7.

Zamunér, Antonio Roberto; Porta, Alberto; Andrade, Carolina Pieroni; Marchi, Andrea; Forti, Meire; Furlan, Raffaello et al. (2015b): Cardiovascular control in women with fibromyalgia syndrome: do causal methods provide nonredundant information compared with more traditional approaches? In: *American journal of physiology. Regulatory, integrative and comparative physiology* 309 (1), S. 84. DOI: 10.1152/ajpregu.00012.2015.

Zernikow, B.; Gerhold, K.; Bürk, G.; Häuser, W.; Hinze, C. H.; Hospach, T. et al. (2012): Definition, Diagnostik und Therapie von chronischen Schmerzen in mehreren Körperregionen und des sogenannten Fibromyalgiesyndroms bei Kindern und Jugendlichen. In: *Schmerz* 26 (3), S. 318–330. DOI: 10.1007/s00482-012-1168-y.

11. ANHANG

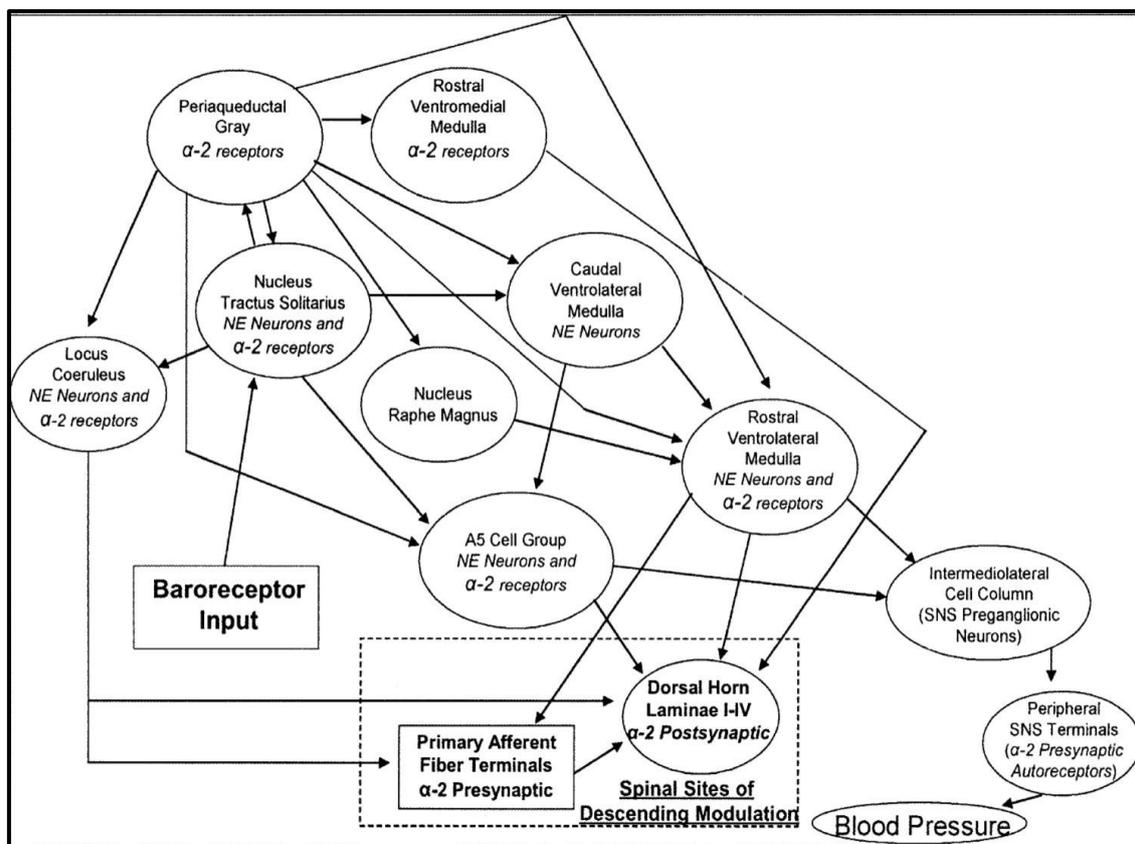


Abbildung 20: Verknüpfungen des Baroreflexes in der deszendierenden Schmerzhemmung (Bruehl, Stephen; Chung, Ok Yung (2004): Interactions between the cardiovascular and pain regulatory systems: an updated review of mechanisms and possible alterations in chronic pain.

12. VERZEICHNIS DER AKADEMISCHEN LEHRER

Meine akademischen Lehrer waren die Damen/Herren in Marburg:

Adamkiewicz, Albert, Baarlin, Bartsch, Bauer, Baum, Becker, Bender, Best, Bien, Bliemel, Bonaterra, Brehm, Bücking, Cassebaum, Cetin, Czubayko, Damanakis, Dannloswki, Daut, Decher, del Rey, Dengler, Dettmeyer, Dietz, Doll, Donner-Banzhoff, Eberhart, Eikman, El-Zayat, Eming, Ermisch, Eschbach, Eubel, Fendrich, Feuser, Frohme, Fuchs-Winkelmann, Geks, Gerstner, Glatzl, Görg, Grundmann, Haberhausen, Halaszovich, Häußermann, Hertl, Hildebrandt, Hofmann, Hoyer, Hönemann, Hundt, Jaques, Josephs, Kann, Kanngießler, Kinscherf, Kircher, Kirschbaum, Klose, Kluge, Kolb-Niemann, Koehler, König, Kösters, Kruse, Krüger, Kühnert, Lill, Lohoff, Löw, Luster, Mahnken, Maier, Malcherczyk, Mandic, Meissner, Milani, Mittag, Moll, Moosdorf, Mueller, Mutters, Mühlenbein, Neubauer, Neumüller, Nimsky, Oberkircher, Oberwinkler, Oliver, Opitz, Pagenstecher, Patrascan, Peterlein, Pfefferle, Pfützner, Plant, Preisig-Müller, Quaschner, Quint, Reese, Renke, Renz, Richter, Roelcke, Rost, Ruchholtz, Rüsck, Sahmland, Schäfer, Schieffer, Schmid, Schneider, Schratt, Schu, Schulze, Schunk, Schüttler, Schütz, Seitz, Sekundo, Sevinc, Sommer, Steiniger, Stief, Strik, Thieme, Thum, Timmesfeld, Uphoff, Vogelmeier, Vogt, Wagner, Weihe, Weiß, Werner, Westermann, Wilhelm, Wißniowski, Wittig, Worzfeld, Wrocklage, Wulf, Zavorotnyy.

Meine akademischen Lehrer waren die Damen/Herren in Fulda:

Isselstein, Repp, Sasaki, Weber

Meine akademischen Lehrer waren die Damen/Herren in Berlin:

Heidenreich, Ott, Wahnschaffe

13. DANKSAGUNG

An dieser Stelle möchte ich mich bei all denjenigen bedanken, die mich während der Anfertigung dieser Doktorarbeit unterstützt und motiviert haben.

Zuerst gebührt mein Dank Frau Prof. Dr. Thieme, die meine Doktorarbeit betreut und begutachtet hat.

Ein besonderer Dank gilt allen Teilnehmern und Teilnehmerinnen der SET Studie, ohne die diese Arbeit nicht hätte entstehen können.

Weiterhin möchte ich mich bei meinem besten Freund Justin bedanken. Mit deinem Lebensmotto, dass stets alles im Leben erreichbar sei, hast du mich über die Jahre des Arbeitens an der Dissertation immer wieder aufs Neue inspiriert. Für dich gab es nie Ausreden irgendetwas nicht zu tun, was man unbedingt erreichen will, so habe ich des Öfteren zu später Stunde an dich und eben diese Haltung gedacht, was mir die Arbeit enorm erleichterte.

Ebenfalls möchte ich mich bei meinem Arbeitskollegen und Kameraden Richard bedanken. Auf unserem ewigen Lehrgang in München und Delmenhorst haben wir nach getanem Dienst oft zusammengesessen und über unseren Doktorarbeiten gebrütet. Ich glaube, dir gebührt vor allem Dank für die Hilfe beim ständigen Hin- und Herschleppen meines Rechners inklusive des Zubehörs.

Natürlich darf auch ein Dank an meine Eltern Jasmin und Uwe nicht ausbleiben. Wie auch in allen anderen Lebensbereichen sind mir eure Unterstützung und auch eure Ideen immer von besonderer Wichtigkeit und insbesondere deine pragmatische Art, Dad, half mir oft einfach weiter zu machen.

Vor allem aber möchte ich mich bei meiner zukünftigen Ehefrau Lilian bedanken. Ich kann ohne Übertreibung behaupten, dass diese Arbeit ohne dich nicht möglich gewesen

wäre. Gerade den letzten Teil der Arbeit, welchen ich berufsbegleitend verfasste, hast du mir ermöglicht, indem du sämtliche anderweitige Lasten von meinen Schultern genommen hast. Du standst und stehst mir noch, jeden Tag mit Rat und Tat beiseite. Auch deine moralische Unterstützung, welche du mir unablässig und ohne den kleinsten Gedanken an dich selbst stets zusichertest, ermöglichte es mir besonders in schwierigen Zeiten immer wieder aufzustehen und mich im wahrsten Sinne des Wortes „an die Arbeit zu machen“. Diese Dissertation ist dir gewidmet.

Christian Krohn

Berlin, den 24.09.18