

Aus der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie  
der Universität München

Direktor: Prof. Dr. H.-J. Möller

**Die Untersuchung der Serotoninmangelhypothese bei Fibromyalgie  
mittels Tryptophan-Depletions-Test**

Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilian-Universität zu München

vorgelegt von  
Maria Zacherl  
aus München  
2005

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Manfred Ackenheil

Mitberichterstatter: Prof. Dr. D. Pongratz

Mitbetreuung durch die  
promovierten Mitarbeiter: Dr. med. Markus J. Schwarz  
Dr. med. Martin Offenbächer

Dekan: Prof. Dr. med. D. Reinhardt

Tag der mündlichen Prüfung: 16.06.2005

<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	<b>3</b>
1.1	Das Krankheitsbild der Fibromyalgie.....	3
1.1.1	Epidemiologie .....	3
1.1.2	Symptomatik .....	4
1.1.3	Diagnose.....	4
1.1.4	Prognose und Verlauf .....	7
1.1.5	Überlappung zu anderen Syndromen/Differentialdiagnosen.....	8
1.1.6	Therapie der Fibromyalgie .....	8
1.1.6.1	Medikamentöse Therapie.....	9
1.1.6.2	Nicht-medikamentöse Therapieansätze .....	10
1.2	Geneseforschung .....	11
1.2.1	Pathophysiologische Auffälligkeiten bei Fibromyalgie .....	11
1.2.1.1	Veränderung der Schlafphysiologie.....	11
1.2.1.2	Veränderungen an der Muskulatur .....	12
1.2.1.3	Neuroendokrinologische Auffälligkeiten.....	12
1.2.1.4	Veränderungen der Schmerzverarbeitung.....	13
1.2.1.5	Genetik.....	14
1.2.2	Der Neurotransmitter Serotonin.....	15
1.2.2.1	Synthese und Abbau.....	15
1.2.2.2	Vorkommen.....	17
1.2.2.3	Funktionen des serotonergen Systems .....	17
1.2.3	Serotoninmangelhypothese bei der Fibromyalgie.....	18
1.3	Der Tryptophan-Depletions-Test (TDT).....	20
1.3.1	Funktionsweise des TDT.....	20
1.3.2	Methodik des TDT.....	22
1.3.2.1	Tryptophanarme Diät.....	22
1.3.2.2	TDT-Trunk.....	23
1.3.2.3	Placebotest .....	23
1.3.3	Wirkung variiertes Tryptophankonzentrationen am serotonergen System.....	23
1.3.3.1	Tierstudien .....	23
1.3.3.2	Humanstudien .....	24
1.3.4	Literaturüberblick über bisherige TDT-Studien .....	25
1.3.4.1	TDT bei gesunden Probanden .....	25
1.3.4.2	TDT bei verschiedenen Krankheitsbildern .....	26
1.3.4.3	Geschlechtsspezifische Unterschiede .....	27
1.4	Fragestellung der vorliegenden Arbeit .....	28
<b>2</b>	<b>Material und Methoden</b>	<b>29</b>
2.1	Studiendesign .....	29
2.2	Patientenkollektiv.....	29
2.3	Erhebung der Basisdaten .....	30
2.4	Praktische Durchführung des TDT.....	32
2.5	Selbstbeurteilungsskalen .....	33
2.5.1	Visuelle Analogskala .....	33
2.5.2	Schmerzscore nach Körperregionen .....	33
2.5.3	Profile of Mood States (POMS) .....	35
2.5.4	Likert-skalierte Items .....	35
2.6	Dolorimetrie .....	35
2.7	Verarbeitung der Blutproben.....	37

2.8	Statistische Auswertung.....	37
<b>3</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>39</b>
3.1	Basisdaten.....	39
3.2	Auswirkungen des TDT und des Placebotests auf die Plasmatryptophankonzentrationen.....	42
3.3	Einfluss des TDT auf Schmerzempfinden und Befindlichkeit.....	45
<b>4</b>	<b>Diskussion</b>	<b>51</b>
4.1	Serotonerges System und Fibromyalgie .....	51
4.2	Vergleich der Methodik .....	54
4.3	Limitationen des TDT-Paradigmas.....	57
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung und Ausblick</b>	<b>60</b>
<b>6</b>	<b>Verzeichnisse</b>	<b>62</b>
6.1	Literaturverzeichnis.....	63
6.2	Abbildungsverzeichnis .....	77
6.3	Tabellenverzeichnis .....	79
<b>7</b>	<b>Anhang</b>	<b>80</b>
7.1	Abkürzungen .....	80
7.2	Fragebögen .....	81
7.2.1	Basisdatenerhebung vor TDT .....	81
7.2.2	Erhebungsbögen während der Testung .....	85
7.3	Dolorimeter .....	88
7.4	Diätanweisung .....	89
7.5	Aminosäuretrunk.....	90
7.6	Lebenslauf .....	91

## **1 Einleitung**

Die Fibromyalgie ist ein chronisches, nicht entzündliches, nicht degeneratives Schmerzsyndrom, das gekennzeichnet ist durch diffuse muskuloskeletale Schmerzen, eine herabgesetzte Schmerzschwelle, Müdigkeit, unerholbaren Schlaf, sowie vegetativ-funktionelle Beschwerden.

Objektivierbare laborchemische, histologische oder radiologische Befunde lassen sich nicht erheben, so dass die Diagnosestellung auch heute noch ausschließlich nach klinischen Gesichtspunkten erfolgt. Der Diagnose "Fibromyalgie" wird oft mit Skepsis begegnet. Viele Autoren bezweifeln, dass es sich um eine eigene Krankheitsentität handelt (Buchard, 2001) und betrachten die Fibromyalgie als körperlichen Ausdruck einer psychischen Störung (von Arnim, 2002).

Auch die Ätiologie ist bislang weitestgehend ungeklärt, so dass den Patienten keine kausal ansetzende Therapie angeboten werden kann. Die folglich angewandten empirischen Therapieverfahren sind für Patient und Arzt leider noch unbefriedigend. Umso dringlicher erscheint es, mehr Erkenntnisse über die Krankheitsursachen zu erlangen.

Vermutete man noch vor wenigen Jahren bei der Fibromyalgie eine periphere Muskelerkrankung, verdichten sich in der letzten Zeit die Anzeichen für eine zentralnervöse Pathogenese (Russell, 1998a; Simms, 1998). Besonderes Interesse gilt hierbei dem serotonergen System, da Serotonin eine wichtige Funktion in der Schmerzverarbeitung (Richardson, 1990) und Schlafphysiologie (Wauquier und Dugovic, 1990) erfüllt.

### **1.1 Das Krankheitsbild der Fibromyalgie**

Im internationalen Krankheitsschlüssel ICD-10 ist die Fibromyalgie unter der Ziffer M79.09 aufgeführt.

#### **1.1.1 Epidemiologie**

Die Fibromyalgie kommt in allen Altersstufen, ethnischen Gruppen und Kulturkreisen vor. In der Kindheit sind beide Geschlechter gleich häufig betroffen, während im Erwachsenenalter Frauen vier bis sieben mal häufiger erkranken als Männer (Russell, 1997).

Epidemiologische Studien beziffern die Prävalenz der Fibromyalgie in den westlichen Ländern auf 2% der Gesamtbevölkerung (Wolfe et al., 1995b). Auf Deutschland bezogen sind rechnerisch damit etwa 1,6 Millionen Menschen von der Erkrankung betroffen. Die Fibromyalgie zählt in der rheumatologischen Praxis zu den drei häufigsten Diagnosen (White et al., 1995). Der durchschnittliche Krankheitsbeginn liegt im Alter zwischen 29 und 37 Jahren, wohingegen die Erstdiagnose häufig erst im Alter zwischen 34 und 53 Jahren gestellt wird (Krsnich-Shriwise, 1997).

### **1.1.2 Symptomatik**

Die Fibromyalgie ist ein chronisches, nicht entzündliches Schmerzsyndrom mit bislang ungeklärter Ätiologie. Das Krankheitsbild wird in die Gruppe der extraartikulären rheumatischen Erkrankungen eingeordnet (Häntzschel und Boche, 99).

Das Kardinalsymptom ist chronischer, muskuloskelettaler Schmerz, oft verbunden mit Muskelsteifigkeit, Müdigkeit, unerholsamen Schlaf, psychischen, sowie vegetativen und funktionellen Beschwerden (Wolfe, 1989). Die Fibromyalgie manifestiert sich zu Beginn häufig monolokulär an der Zervikal- oder Lumbalregion (Müller und Lautenschläger, 1990a; Hodges et al., 2002). Im Verlauf klagen die Patienten dann über Schmerzen am ganzen Körper und es fällt ihnen schwer, die Stelle der Schmerzentstehung im Gewebe zu lokalisieren. Die Schmerzen werden oft als brennend, ausstrahlend oder nagend beschrieben, die Schmerzintensität variiert von moderat bis stark (Goldenberg, 1994). Bei Fibromyalgie-Patienten, die eine besonders stark erniedrigte Schmerzschwelle aufweisen, kann eine tageszeitliche Rhythmik der Beschwerdeintensität gefunden werden, mit maximaler Symptomintensität in den Morgenstunden und am späten Nachmittag (Bellamy et al., 2002). Durch Kälte und Nässe verstärkt sich die Symptomatik, was sich auch mit der Beobachtung eines jahreszeitabhängigen Häufigkeitsgipfels im Frühjahr und Herbst deckt (Brückle et al., 1991). Neben den muskuloskelettalen Schmerzen und den fast obligat zu nennenden Begleitsymptomen Schlafstörung, Müdigkeit und Angstgefühlen klagen die Patienten oftmals über Kopfschmerzen, funktionelle Atem- und Herzbeschwerden, gastrointestinale Beschwerden, Parästhesien und Schwellungsgefühl an den Gelenken. Es können vegetative Symptome wie kalte Akren, Dermographismus, Hyperhidrosis, Orthostase oder Tremor hinzukommen (Brückle et al., 1991; Hug und Gerber, 1990). Die Patienten stehen unter einem hohen Leidensdruck. Die Einschränkungen in der Lebensqualität sind in etwa vergleichbar mit denen anderer chronischer Erkrankungen, wie z.B. der COPD oder Harninkontinenz (Schlenk et al., 1998).

### **1.1.3 Diagnose**

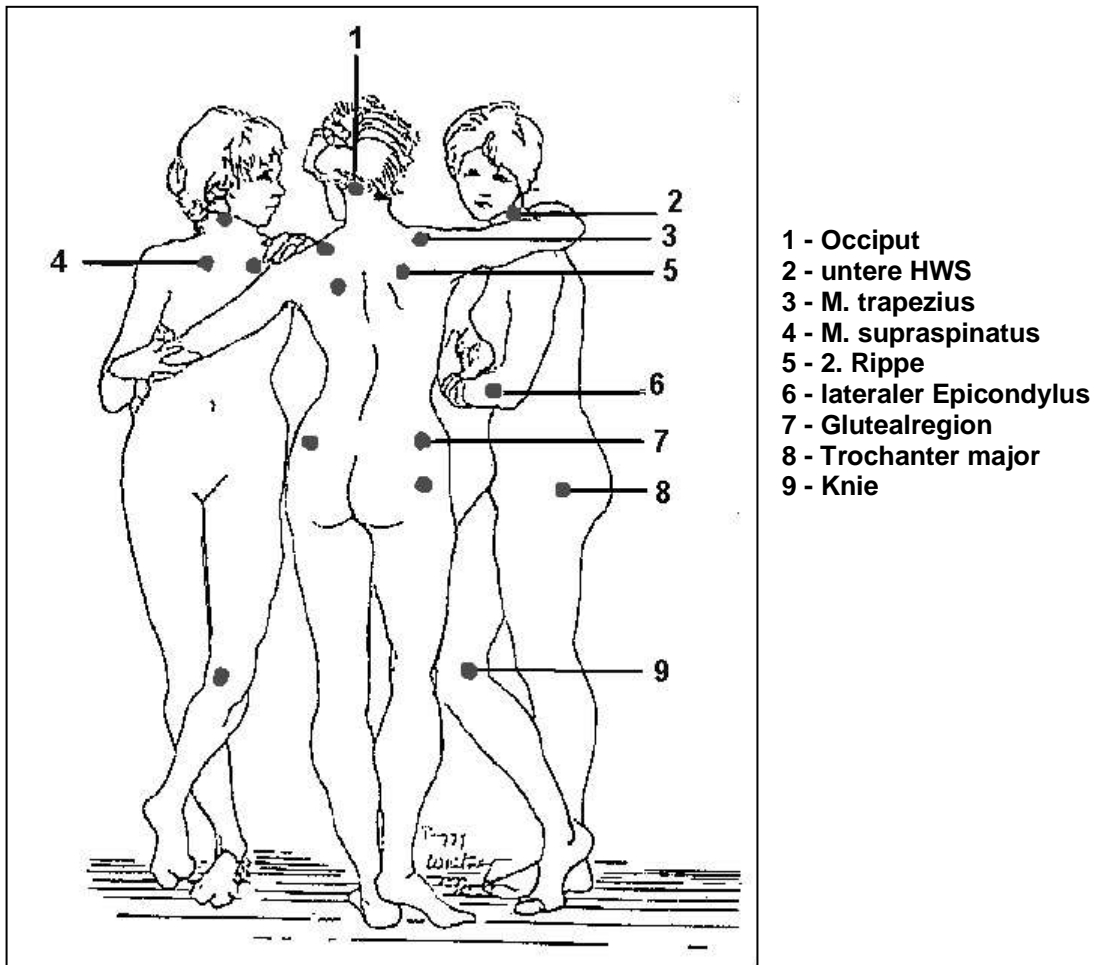
Das zentrale diagnostische Kriterium der Fibromyalgie ist eine vermehrte Druckempfindlichkeit an definierten Punkten des Bewegungsapparates, sogenannten "tender points" (Müller und Lautenschläger, 1990a). Tender points sind besonders häufig an den Übergangsstellen von Muskelfasern in Sehnen und an Sehnenansatzstellen im Bereich der Apophysen lokalisiert, finden sich aber auch im Verlauf der Muskulatur, der Sehnen und der Sehnenscheiden oder auch im Bereich von Gelenken (Müller und Lautenschläger, 1990a). Ihnen liegt, im Gegensatz zu den sogenannten "trigger points" des myofaszialen Schmerzsyndroms, kein abnormer Palpationsbefund zugrunde (Hausotter und Weiss, 2002). 1976 prägte Hench den Begriff der Fibromyalgie (Müller und Lautenschläger, 1990a). Er ersetzt die früheren Bezeichnungen "Fibrositis" der angloamerikanischen Literatur und

"generalisierte Tendomyopathie", polytope Insertionstendopathie" und "Weichteilrheumatismus" im deutschsprachigen Raum. Teils suggerierten diese Bezeichnungen nicht bewiesene pathophysiologische Zusammenhänge, teils waren sie rein deskriptiv. Eine Entzündung liegt bei der Fibromyalgie aber nicht vor (Hausotter und Weiss, 2002). Spezifische Diagnosekriterien wurden erstmals 1977 von Smythe und Moldofsky aufgestellt (Smythe und Moldofsky, 1977).

1990 wurden dann vom American College Of Rheumatology (ACR) die heute noch gültigen Diagnosekriterien zur Klassifikation der Fibromyalgie formuliert:

1. Ausgedehnte Schmerzen in mehreren Körperabschnitten über mindestens drei Monate; hierunter wird verstanden: Schmerzen in der rechten und linken Körperhälfte, oberhalb und unterhalb der Taille; zusätzlich müssen Schmerzen in der Wirbelsäulenregion oder der vorderen Brustwand vorhanden sein
2. Schmerz an mindestens 11 der folgenden 18 tender points bei digitaler Palpation:
  - Ansätze der subokzipitalen Muskulatur beidseits
  - Anteriore Bereiche der Querfortsätze der HWS in Höhe C5-C7 beidseits
  - Mitte des Oberrandes des Musculus trapezius beidseits
  - Musculus supraspinatus über der Mitte der Spina scapulae beidseits
  - Costochondraler Übergang der zweiten Rippe im oberen Anteil beidseits
  - Zwei Zentimeter distal der lateralen Epicondylen beidseits
  - Musculus gluteus, oberer äußerer Quadrant beidseits
  - Trochanter major, posterior der Prominentia trochanterica
  - Bereich des Fettpolsters proximal des medialen Kniegelenkspalts beidseits

Ein tender point gilt dann als schmerzhaft, wenn ein Daumendruck von höchstens 4 kg für den Patienten schmerzhaft ist. Eine "Empfindlichkeit" an diesen Punkten reicht als Kriterium nicht aus (Wolfe et al., 1990).



**Abbildung 1: Tender point location for the 1990 classification criteria for fibromyalgia "The Three Graces" (Louvre, Paris) (aus: AWMF online – Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde, Register-Nr. 038/006)**

Da ein Druck dieser Stärke bei gesunden Menschen keine Schmerzen verursacht, sprechen die tender points für eine erniedrigte Schmerzschwelle bei der Fibromyalgie (Russell, 1998b). Nach den ACR-Kriterien werden die tender points mit dem Finger palpirt. Für diese manuelle Palpation konnte eine ausreichende Reliabilität nachgewiesen werden (Jacobs et al., 1995). Für wissenschaftliche Studien wird zur genaueren Quantifizierung der Druckschmerzschwelle häufig ein mechanisches Dolorimeter verwendet.

In der Praxis finden sich sehr häufig Patienten, die nahezu überall Druckschmerz angeben und keinesfalls nur an den typischen tender points (Hausotter und Weiss, 2002). Der Druck auf bestimmte Kontrollpunkte sollte bei Fibromyalgie-Patienten normalerweise nicht schmerzhaft sein. Positive Kontrollpunkte waren früher ein Ausschlusskriterium für die Diagnose der Fibromyalgie. Sie stellen aber ein häufiges Charakteristikum bei Fibromyalgie-Patienten dar und scheinen ein Marker für eine generell niedrige Schmerzschwelle zu sein (Wolfe, 1998). Heute besteht der Konsens, dass positive Kontrollpunkte hinsichtlich ihrer



diagnostischen Bedeutung zu relativieren sind, da es sich eher um ein Problem der Empfindungsschwelle handelt (Conrad, 2000).

Die Kriterien des ACR wurden primär für Studienzwecke entwickelt, haben sich aber auch im klinischen Alltag bewährt (Simms, 1996). Bei den Patienten, die alle diese Kriterien erfüllen, handelt es sich dennoch nicht um eine homogene Gruppe, denn sie unterscheiden sich in den klinischen Begleitsymptomen und im Anteil der biologischen, psychologischen und kognitiven Faktoren an der Symptomausprägung (Giesecke et al., 2003).

Bislang existiert kein bildgebendes Verfahren und auch kein laborchemischer Parameter mit diagnostischem Wert für die Fibromyalgie (Wolfe, 1996). So stützt sich die Diagnose ausschließlich auf die subjektiven Beschwerden in ausgedehnten Schmerzregionen und die definierten Druckschmerzpunkte. Die Fibromyalgie ist grundsätzlich eine Ausschlussdiagnose, die eine eingehende umfassende Diagnostik in verschiedenen Fachbereichen erfordert (Hausotter und Weiss, 2002). Eine Organbeteiligung im Sinne eines möglicherweise destruierenden Prozesses kommt nicht vor. Innere Organe bleiben in ihrer Funktion unbeeinträchtigt, die Muskulatur erfährt allenfalls schmerzbedingte Einschränkungen im Bewegungsgrad. Eine längere Schonung kann von einer Inaktivitätsatrophie begleitet sein (Späth und Pongratz, 2001).

Aufgrund der diagnostischen Schwierigkeiten wird der Patient häufig von Arzt zu Arzt überwiesen und die diagnostischen Maßnahmen werden zunehmend invasiver. Die Fibromyalgie-Kranken sind in hohem Maß auf eine organische Ursache ihrer Beschwerden fixiert, da sie von vielen Untersuchern als Simulanten betrachtet werden (von Arnim, 2002)

#### **1.1.4 Prognose und Verlauf**

In der Literatur lassen sich nur wenige longitudinale Studien über den klinischen Verlauf der Fibromyalgie finden. Ledingham beobachtete bei 97 % der Patienten vier Jahre nach Diagnosestellung persistierende Symptome (Ledingham et al., 1993). Wolfe beobachtete über 500 Fibromyalgie-Patienten über einen Zeitraum von sieben Jahren. Nach dieser Zeit waren Schmerz, Müdigkeit, Schlafstörung, Angst und Depression im Wesentlichen unverändert (Wolfe et al., 1997). Bei MacFarlane hatten nach einem mittleren Beobachtungszeitraum von 27 Monaten 35% der Untersuchten weiterhin flächige Schmerzen, 50% regionale Schmerzen und 15% keine Schmerzen (McFarlane et al., 1996). Es existieren aber auch Berichte über spontane Besserung der Symptomatik. Poyhia führte eine prospektive Studie über einen Zeitraum von drei Jahren durch (Poyhia et al., 2001). Bei einem Drittel der Patienten nahm die Schmerzsymptomatik im Verlauf um wenigstens 30 % ab. In einer Untersuchung von Kennedy berichteten nahezu alle Fibromyalgie-Patienten nach einer durchschnittlichen Krankheitsdauer von 15,8 Jahren über das Fortbestehen von

Krankheitssymptomen, jedoch war bei 66 % der Patienten eine Besserung im Vergleich zur Erstuntersuchung zu verzeichnen (Kennedy et al., 1996).

### **1.1.5 Überlappung zu anderen Syndromen/Differentialdiagnosen**

Viele der bei Fibromyalgie möglichen Symptome, wie beispielsweise Müdigkeit, Kopfschmerz, Schlafstörungen und Depression, treten auch bei anderen Krankheitsbildern auf. So ergeben sich Überschneidungen, insbesondere mit dem Chronic Fatigue Syndrom (White et al., 2000), dem Myofascialen Schmerzsyndrom (Wolfe et al., 1992) und der Depression (Ackenheil, 1998). Über die Hälfte der Patienten erfüllt die Kriterien einer psychiatrischen Erkrankung (Thompson et al., 2003). Schwierigkeiten kann auch die Unterscheidung zwischen dem primären Fibromyalgie-Syndrom und sekundären Formen bereiten, die das gleiche klinische Bild bieten können. Während sich die primäre Fibromyalgie durch einen Negativkatalog technischer Befunde auszeichnet, ist die sekundäre Form mit zugrundeliegenden internistischen Erkrankungen, wie beispielsweise Gelenk- und Wirbelsäulenerkrankungen, Infektionen, endokrinen Störungen, Tumoren u.a., assoziiert (Späth und Pongratz, 2001).

Die vielschichtige Symptomatik der Fibromyalgie muss an eine Reihe von Differentialdiagnosen denken lassen. Zu den wichtigsten gehören: entzündlich-rheumatische Erkrankungen, entzündliche Muskelerkrankungen, endokrinologisch-metabolische und medikamentös-toxisch bedingte Myopathien, Myalgien im Rahmen eines Parkinsonsyndroms oder eines paraneoplastischen Syndroms, Myopathien bei Virusinfekten, Osteoporose, Kollagenosen, Chronic Fatigue Syndrom und die larvierte Depression (Häntzschel und Boche, 1999).

### **1.1.6 Therapie der Fibromyalgie**

Aufgrund der Komplexität des Syndroms und der ungenügenden Kenntnisse über die pathophysiologischen Abläufe der Fibromyalgie gestaltet sich die Therapie als schwierig und oftmals wenig erfolgreich. Klare Therapierichtlinien sind nicht vorhanden. Da es keinen kurativen Therapieansatz gibt, sollte eine adäquate Symptomkontrolle das Ziel sein (Patkar et al., 2003). Meist wird eine medikamentöse Therapie mit nicht-medikamentösen Verfahren kombiniert.

Von besonderer Bedeutung ist zuerst ein aufklärendes Gespräch mit dem Patienten über die Art der Erkrankung, verbunden mit einer verständnisvollen ärztlichen Führung (Müller und Lautenschläger, 1990b). Die Patienten sollten ermutigt werden sich aktiv an der Behandlung ihrer Erkrankung zu beteiligen (Simms, 1996).

### 1.1.6.1 Medikamentöse Therapie

Die medikamentöse Therapie versucht die Symptome Schmerz, Schlafstörung, Depression und Müdigkeit zu beeinflussen. Kein Medikament ist bislang in der Lage, alle Symptome zu lindern, so dass oft eine Kombination verschiedener Präparate nötig ist (Patkar et al., 2003). Pharmakologische Therapieansätze ergeben sich primär aus der Vorstellung eines veränderten Serotoninmetabolismus bei Fibromyalgie.

Trizyklische Antidepressiva in niedriger Dosierung werden zur Verbesserung der Schlafqualität und Erhöhung der Schmerzschwelle eingesetzt (Offenbächer et al., 01). Die konstantesten Therapieerfolge sind für Amitryptilin (5-HT<sub>2</sub>-Antagonist), belegt (Goldenberg et al., 1986; Carrette et al., 1986; Jaeschke et al. 1991), auf das etwa ein Drittel der Patienten anspricht (Lautenschläger, 2000). Die Wirkung scheint jedoch von kurzer Dauer zu sein, da nach sechsmonatiger Amitryptilingabe kein Unterschied mehr im Vergleich zum Placebo zu verzeichnen war (Carrette et al., 1994).

Nachdem sich trizyklische Antidepressiva in der Therapie zumindest kurzzeitig als hilfreich erwiesen hatten, wurden auch die Selektiven Serotonin-Reuptake Hemmer (SSRI) auf ihren Nutzen hin untersucht. Die Studien kamen aber zu keinem einheitlichen Ergebnis (Wolfe et al., 1994; Norregaard et al., 1995; Goldenberg et al., 1996, Arnold et al., 2002). Wenn positive Effekte auftraten, wirkten sie sich hauptsächlich auf die Verbesserung der Schlafqualität und der Depressivität aus. Das Schmerzempfinden konnte nur selten beeinflusst werden (Arnold et al., 2002). Von einer Kombination aus dem SSRI Fluoxetin und dem trizyklischen Antidepressivum Amitryptilin profitierten die Patienten mehr, als wenn mit der jeweiligen Substanz allein therapiert wurde (Goldenberg et al., 1996). Die alleinige Gabe von SSRI scheint insgesamt von geringem therapeutischen Wert zu sein, die Kombination mit anderen antidepressiven Substanzen kann zu einer Schmerzlinderung führen (Lautenschläger, 2000).

Positive Effekte sind auch für die selektiven 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptorantagonisten Ondansetron (Hrycaj et al., 1996) und Tropisetron (Färber et al., 2000; Stratz et al., 2001) beschrieben. Sie besserten sowohl die Schmerzen, als auch viele der funktionellen Begleitsymptome, wie beispielsweise Schlafstörungen.

Durch periphere Analgetika wie nicht steroidale Antirheumatika wurde keine Symptomverbesserung erzielt (Goldenberg et al., 1986; Yunus et al, 1989). Die gastrointestinalen und renalen Nebenwirkungen schränken zudem eine längerfristige Anwendung dieser Präparate ein.

Mit dem Opioid Tramadol konnte eine Schmerzlinderung erzielt werden (Biasi et al., 1998), über den Einsatz anderer Opioide liegen noch keine Daten vor.

Einzelne Therapieerfolge konnten weiterhin mit S-Adenosylmethionin, einem Nahrungsergänzungsmittel mit antidepressiven, analgetischen und antiinflammatorischen Eigenschaften (Tavoni et al.; 1987; Jacobsen et al., 1991; Tavoni et al., 1998), der Serotoninvorläufersubstanz 5-Hydroxytryptophan (Caruso et al., 1990) und Wachstumshormoninjektionen (Bennett et al., 1998) beobachtet werden. Allerdings lassen diese Ergebnisse noch keine abschließende Beurteilung für einen klinischen Einsatz zu.

Nicht indiziert sind systemisch verabreichte Kortikosteroide. Erwartungsgemäß erwies sich ihr Einsatz als nutzlos (Clark et al., 1985), da es keinerlei Anhaltspunkte für einen entzündlichen Prozess bei der Fibromyalgie gibt.

Zusammenfassend ist Amitriptylin noch immer Mittel der ersten Wahl, auch wenn schätzungsweise nur ein Drittel der Patienten auf diese Therapie anspricht. Bei unzureichendem Effekt der Monotherapie kann die Kombination mit Fluoxetin Besserung bewirken (Lautenschläger, 2000). Als weitere Therapieoption haben sich in den letzten Jahren die 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptorantagonisten etabliert. Bei starken, schwer beeinflussbaren Schmerzen, können zentrale Opioide wie Tramadol versucht werden (Müller et al., 2003).

#### **1.1.6.2 Nicht-medikamentöse Therapieansätze**

Die medikamentösen Therapiemöglichkeiten der Erkrankung sind limitiert, so dass den nicht-medikamentösen Therapieformen ein hoher Stellenwert zukommt.

Da Fibromyalgie-Patienten im Vergleich zu Gesunden eine um 80% verminderte Ausdauerfähigkeit aufweisen (Bennett, 1989), stellt ein leichtes Ausdauertraining mit Betonung auf Haltung und Bewegungsökonomie die Basis der physikalischen Therapie dar (Offenbächer, 2001). Neben Verbesserung der Fitness kann dadurch die Schmerzschwelle angehoben und das allgemeine Wohlbefinden gesteigert werden (McCain et al., 1988; Wigers et al., 1996). Regelmäßiges Training steigerte bei Fibromyalgie-Patienten nicht nur die körperliche Leistungsfähigkeit, sondern wirkte sich auch positiv auf die psychische Verfassung (z.B. Angst und Depression) aus (Gowans et al., 2001).

Massagen, Wärmetherapie in jeglicher Form oder Kryotherapie werden oft als schmerzlindernd empfunden (Offenbächer und Stucki, 2000).

Daneben können psychotherapeutische Verfahren wie Elektromyographie (EMG)-Biofeedback (Ferraccioli et al., 1987), Hypnotherapie (Haanen et al., 1991), kognitive

Verhaltenstherapie (Williams et al., 2002), ebenso wie Entspannungsverfahren (Buckelew et al., 1998) oder Akupunktur (Sprott et al., 1998) versucht werden.

Als optimales Therapiemanagement wird heute ein multidisziplinärer Therapieansatz angesehen, der die verschiedenen Maßnahmen in einem sinnvollen Programm vereint (Bennett, 1996a; McCain, 1996).

## **1.2 Geneseforschung**

### **1.2.1 Pathophysiologische Auffälligkeiten bei Fibromyalgie**

Auf der Suche nach den pathophysiologischen Hintergründen der Fibromyalgie konnten diverse Veränderungen in den Bereichen der Schlafphysiologie, des Muskelaufbaus, der Neuroendokrinologie und der Neurotransmission aufgedeckt werden. Stellenweise scheinen die gefundenen Auffälligkeiten eng miteinander verzahnt.

#### **1.2.1.1 Veränderung der Schlafphysiologie**

Ein wesentliches Merkmal der Fibromyalgie ist ein gestörtes Schlafmuster.

Nahezu alle Patienten berichten über einen leichten, oberflächlichen Schlaf und häufiges Erwachen. Am nächsten Morgen fühlen sie sich dann müde und unerholt (Bennett, 1996).

Elektroenzephalogramm-Untersuchungen (EEG) an Fibromyalgie-Patienten ergaben häufig auffällige Befunde (Harding, 1998).

Bei Gesunden ist der Übergang vom Wachzustand zum Schlaf im EEG typischerweise gekennzeichnet durch das Ende der occipitalen alpha-Aktivität (8 – 12 Hz) und dem Einsetzen langsamerer EEG-Frequenzen (Perlis et al., 1997).

Moldofsky fand bereits 1975 bei Fibromyalgie-Patienten eine Störung des Tiefschlafstadiums IV durch anormales Vorkommen von alpha-Wellen. Er vermutete, dass diese Unterbrechungen des Tiefschlafes dessen Regenerationsfunktion beeinträchtigen und dadurch Symptome entstehen (Moldofsky, et al., 1975). Wurde dieses, als "alpha-delta Schlaf" bezeichnete, EEG-Muster bei Gesunden experimentell hervorgerufen, kam es bei den Probanden vorübergehend zu muskulären Beschwerden (Moldofsky, 1976). Es wird angenommen, dass der Neurotransmitter Serotonin, der an der Regulation des Schlafstadiums IV beteiligt ist, mit dem veränderten Schlafmuster assoziiert ist (Harding et al., 2002). In einer polysomnographischen Studie wurde der alpha-Schlaf von Fibromyalgie-Patienten retrospektiv als flacher Schlaf wahrgenommen. Zusätzlich gab die Studie Anlass zu der Vermutung, dass der alpha-Schlaf mit einer erhöhten Aufwachtendenz auf externe Reize einhergeht. Ein Zusammenhang zwischen alpha-Schlaf und den myalgischen Beschwerden konnte in dieser Untersuchung aber nicht nachgewiesen werden (Perlis et al., 1997). Subjektiv empfinden Fibromyalgie-Patienten aber deutlich mehr Schmerzen, wenn sie die Nacht zuvor schlecht geschlafen haben (Affleck et al., 1996). Alvarez et al. (Alvarez et

al., 1996) zeichnen die nächtliche arterielle Sauerstoffsättigung bei Fibromyalgie-Patienten auf. Im Vergleich zur Kontrollgruppe kam es bei Fibromyalgie-Patienten häufiger zu Abfällen der Sauerstoffsättigung und die Patienten verbrachten eine längere Zeitspanne mit Sättigungswerten unter 90%. Diese Veränderungen waren nicht durch ein Schlaf-Apnoe-Syndrom zu erklären.

Die Frage, ob die Schlafstörungen mitursächlich für die Fibromyalgiebeschwerden, oder aber Folge der Fibromyalgie sind, kann bis heute nicht abschließend beantwortet werden (Harding, 1998).

#### **1.2.1.2 Veränderungen an der Muskulatur**

Die Theorie eines muskulären Ursprungs für die Fibromyalgiesymptome findet nur wenig Unterstützung.

Die meisten morphologischen Auffälligkeiten sind eher unspezifisch und vermutlich sekundär bedingt (Pongratz und Späth, 1998). Nach längerem Krankheitsverlauf findet sich fast obligatorisch eine Typ-II-Faser-Atrophie, wie man sie bei allen Formen der Inaktivitätsatrophie findet. In früheren Krankheitsstadien kann eine Mikroangiopathie und eine erhöhte Anzahl von Fettvakuolen und Mitochondrien in Typ-I-Fasern gefunden werden. Diese Befunde können auf eine gestörte Mikroperfusion und einen gestörten Intermediärstoffwechsel der oxidativ arbeitenden Muskelfasern hinweisen (Pongratz und Sievers, 2000). Daneben können auch Skelettmuskelfaserrisse (sogenannte "ragged red fibers" auftreten (Pongratz und Späth, 1998). Gefunden wurde auch ein signifikant erniedrigter Gehalt an intramuskulärem Kollagen. Dieser könnte die Schwelle für Muskel-Mikroläsionen senken und dadurch Schmerzen auslösen (Gronemann et al., 2004)

Vergleiche des Muskelmetabolismus zwischen Fibromyalgie-Patienten und Kontrollgruppen mittels <sup>31</sup>P-Magnetresonanz-Spektroskopie erbrachten keine konstanten Ergebnisse (Simms et al., 1994; Park et al., 1998).

Möglicherweise sind die Veränderungen an der Muskulatur durch mangelnden Gebrauch der Muskeln bedingt, wie dies oft bei chronischen Schmerzen zu beobachten ist (Leventhal, 1999). So fand auch Bennet, dass mehr als 80% der Fibromyalgie-Patienten körperlich untrainiert sind (Bennett, 1989).

#### **1.2.1.3 Neuroendokrinologische Auffälligkeiten**

Veränderungen im Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren (HHN)-System als der zentralen "Stress-Achse" des Menschen legen nahe, dass die Fibromyalgie in den Kreis der stressinduzierten Erkrankungen passt. Die Studienlage lässt aber keinen eindeutigen Schluss zu, ob es sich um eine Hypo- oder Hyperreagibilität des Systems handelt und auf welcher Ebene diese Veränderungen auftreten. Während Neeck und Crofford eine Überfunktion postulierten (Neeck und Crofford, 2000), tendierten andere Autoren anhand

ihrer Arbeiten zu einer inadäquaten Stressantwort der HHN-Achse bei der Fibromyalgie (Adler et al., 1999; Tropy et al., 2000; Calis et al., 2004). Ebenso ist bis zum heutigen Zeitpunkt nicht klar, ob den Hormonveränderungen ein primäres oder sekundäres Phänomen zugrunde liegt. So könnten sich Abweichungen im zentralen Serotoninmetabolismus auf das HHN-System auswirken, da Serotonin maßgeblich an der Steuerung dieses Systems beteiligt ist (Neeck und Crofford, 2000).

Abweichungen wurden auch in der Wachstumshormon (GH)-Achse gefunden, die in engem Zusammenhang mit der HHN-Achse steht. Eine verminderte Produktion von Insulin-like Growth Factor (IGF-1), der unter GH-Einfluss ausgeschüttet wird, wurde bei Fibromyalgie-Patienten beobachtet (Bennett et al., 1997). Ein Mangel an Wachstumshormon bei Erwachsenen wurde mit verschiedenen Symptomen assoziiert, die denen der Fibromyalgie ähnlich sind. Zudem ist GH als anaboles Hormon wichtig für die Erhaltung der Muskelhomöostase. Es wurde postuliert, dass suboptimale GH-Spiegel ein Faktor für Heilungsstörungen von Muskelmikrotraumen, wie sie tagtäglich vorkommen, sind (Bennett, 1996b; Bennett, o.J.). Die Therapie mit rekombinantem GH verbesserte die klinischen Symptome der Fibromyalgie, einschließlich der tender points (Bennett et al., 1998).

GH wird vorwiegend im Schlafstadium IV des Non-REM-Schlafes sezerniert, das bei vielen Fibromyalgie-Patienten durch "alpha-Schlaf" unterbrochen wird. So ließe sich wiederum eine Verbindung zu den Schlafstörungen der Fibromyalgie herstellen (Bennett et al., 1992, Leventhal, 1999).

#### **1.2.1.4 Veränderungen der Schmerzverarbeitung**

Während bei vielen Schmerzsyndromen ein bestimmtes Organsystem als Schmerzquelle ausfindig gemacht werden kann, gelingt dies bei einigen Patienten mit generalisierten Schmerzsyndromen, wie der Fibromyalgie, nicht (Mountz et al., 98). In der Literatur gibt es zunehmend Anhaltspunkte für eine gestörte Schmerzverarbeitung auf zentralem Niveau bei Fibromyalgie:

Mountz und Goldstein wandten die Single-Photon-Emissions-Computertomographie (SPECT) zur Untersuchung des regionalen zerebralen Blutflusses bei Fibromyalgie-Patienten an (Goldstein, 1993; Mountz et al., 1995). Gebiete reduzierten regionalen Blutflusses lagen im Bereich des Hypothalamus und des Nucleus caudatus. Derartige Veränderungen lassen sich auch bei anderen chronischen Schmerzsyndromen nachweisen. Möglicherweise ist der reduzierte regionale Blutfluss, der eine geringere funktionelle Aktivität anzeigt, ein Marker für eine mangelnde Inhibition der Schmerztransmission durch diese Strukturen (Pillemer et al., 1997). Neuere funktionelle Magnetresonanz-Spektroskopie-Untersuchungen (MRI) zeigten bei Fibromyalgie-Patienten im Vergleich zu gesunden Probanden höhere Aktivität in mehreren an der Schmerzverarbeitung beteiligten Gehirnregionen, sowohl auf schmerzhaftem, als auch auf nicht schmerzhaftem Stimuli. Diese

Beobachtung lässt vermuten, dass die Schmerzen bei Fibromyalgie durch eine verstärkte neuronale Antwort auf afferente sensorische Reize unterhalten werden (Cook et al., 2004).

Im Hinblick auf die Erforschung der Schmerzverarbeitung bei Fibromyalgie wurde besonderes Augenmerk auf die mutmaßlich beteiligten Neuropeptide gelegt. Erniedrigte Werte konnten für Serotonin im Serum (Russell et al., 1992a; Hrycaj et al., 1993; Stratz et al., 1993, Emberg et al., 2000), sowie das Serotoninabbauprodukt 5-HIAA (5-Hydroxy-indolacetic acid) im Liquor gefunden werden (Houvenagel et al., 1990; Legangneux et al., 2001). Für Substanz P (SP), einen wichtigen Schmerzverstärker auf Hinterhornebene, konnten bei Fibromyalgie-Patienten wiederholt signifikant erhöhte Konzentrationen im Liquor gemessen werden (Vaeroy et al., 1988; Russell et al., 1994; Bradley et al., 1996). Die Neurotransmitter-Imbalancen könnten die Schmerzen der Patienten erklären, für die keine pathologische Ursache im muskuloskelettalen System gefunden wurde. Interessanterweise korrelierten die SP-Spiegel invers mit dem regionalen Blutfluss in den an der Schmerzverarbeitung beteiligten Gehirnregionen Thalamus und Nucleus caudatus (Bradley et al., 1996).

Des Weiteren sind erhöhte Liquorkonzentrationen für die ebenfalls an der Schmerzverarbeitung beteiligten Neuropeptide Nerve Growth Factor (NGF) (Giovengo et al., 1999), Calcitonin Gene Related Peptide (CGRP) und Dynorphin A beschrieben (Vaeroy et al., 1989; Vaeroy et al., 1991). Die konkrete Bedeutung dieser Befunde ist noch unklar, sie weisen aber in Richtung eines zentralen Pathomechanismus.

#### **1.2.1.5 Genetik**

Die familiäre Häufung der Fibromyalgie (Buskila et al., 1996; Buskila und Neumann, 1997; Offenbächer et al., 1998) lässt eine genetische Komponente bei der Fibromyalgie wahrscheinlich werden. Angehörige von Fibromyalgie-Patienten haben nicht nur ein deutlich erhöhtes Risiko ebenfalls an Fibromyalgie zu erkranken, sondern es konnte auch eine erniedrigte Schmerzschwelle in Fibromyalgiefamilien beobachtet werden (Arnold et al., 2004).

Auch von molekulargenetischer Seite gibt es erste Hinweise auf genetische Faktoren. In einer Untersuchung zum Polymorphismus der Promotorregion des Serotonintransportergens fand sich bei Fibromyalgie-Patienten gehäuft die kurze Genvariante (Offenbächer et al., 1999), die mit einer herabgesetzten Transkriptionsaktivität des Gens einhergeht (Heils et al., 1996). Der carriervermittelte Serotoninrücktransport in das präsynaptische Neuron spielt eine entscheidende Rolle in der Feinabstimmung der serotonergen Neurotransmission, da er zusammen mit der Serotoninfreisetzung die Höhe und Dauer der postsynaptischen Antwort regelt (Heils et al., 1996). Als klinische Korrelation erzielten Patienten mit der kurzen Genvariante höhere Werte in psychopathologischen Ratings (Offenbächer et al., 1999).



Abschließend betrachtet scheint es aufgrund der Vielzahl pathophysiologischer Auffälligkeiten zweifelhaft, dass die Fibromyalgie nur einem einzelnen ursächlichen Faktor zuzuschreiben ist (Thompson et al., 2003).

### 1.2.2 Der Neurotransmitter Serotonin

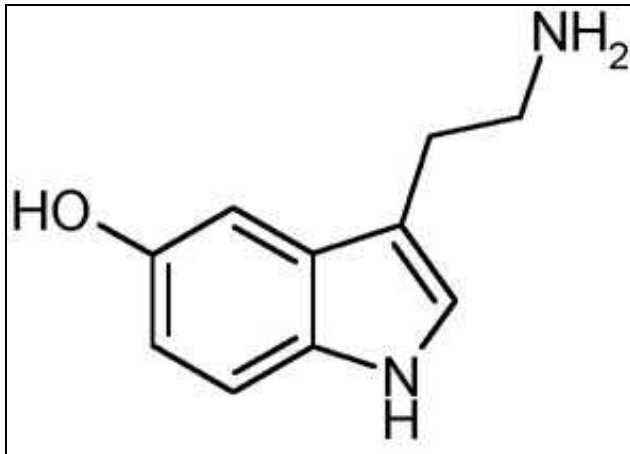


Abbildung 2: Struktur des Neurotransmitters Serotonin (aus: [www.biopsychiatry.com/serotonin/serotonin.jpg](http://www.biopsychiatry.com/serotonin/serotonin.jpg))

#### 1.2.2.1 Synthese und Abbau

Der Neurotransmitter Serotonin wird aus der neutralen Aminosäure Tryptophan synthetisiert. Tryptophan kann als essentielle Aminosäure nicht vom menschlichen Körper produziert werden, sondern muss mit der Nahrung zugeführt werden. Die täglich benötigte Menge wird für Erwachsene mit 3,5 mg pro Kilogramm Körpergewicht pro Tag angegeben (Harper und Yoshimura, 1993). 90 Prozent des mit der Nahrung aufgenommenen Tryptophans werden zur Proteinsynthese verwendet, etwa ein Prozent wird in Serotonin umgewandelt, der Rest dient der Niacinsynthese (Juhl, 1998).

Bei der Serotoninsynthese wird Tryptophan durch eine NAD- und Tetrahydrofolsäure-abhängige Oxygenase hydroxyliert und anschließend durch eine Pyridoxalphosphat abhängige Decarboxylase in das biogene Amin 5-Hydroxytryptamin überführt.

Der Abbau erfolgt durch die Monoaminoxidase (MAO) über 5-Hydroxyindolacetaldehyd, das zum Ausscheidungsprodukt 5-Hydroxyindolacetat (5-HIAA) oxidiert wird (Kreuzig, 1994).

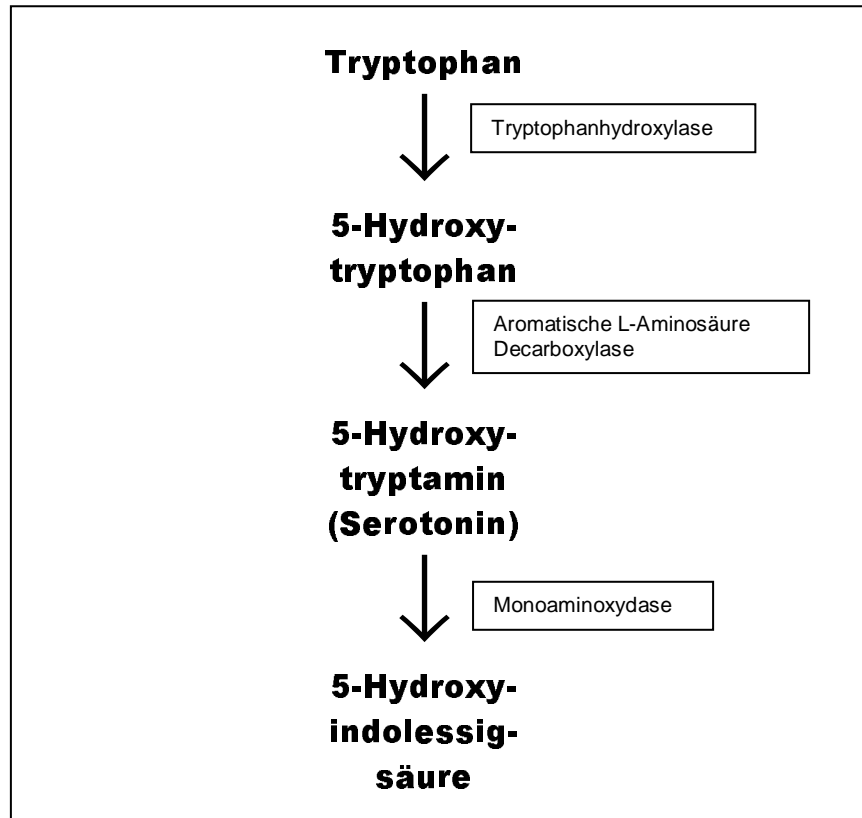


Abbildung 3: Serotoninsynthese und Abbau

Die Tryptophan-Hydroxylase als das syntheseslimitierende Enzym ist unter physiologischen Bedingungen nur zur Hälfte gesättigt, so dass die Aktivität des Enzyms von der zentralnervösen Verfügbarkeit von Tryptophan abhängt (Fernstrom, 1977; Young und Gauthier, 1981). Somit wird die Serotoninsynthese unter normalen Bedingungen über die Verfügbarkeit von Tryptophan an den serotonergen Neuronen reguliert (Peters, 1991). Die Tryptophan-Hydroxylase kann durch verschiedene Faktoren wie Stress, Insulinresistenz, Vitamin B6-Mangel oder Magnesiummangel gehemmt werden. Dieselben Faktoren können ebenso die Umwandlung von Tryptophan in Kynurenin fördern, wodurch Tryptophan nicht mehr zur Serotoninsynthese zur Verfügung steht (Birdsall, 1998). Tryptophan ist im Plasma als einzige Aminosäure zu etwa 95% an Plasmaproteine gebunden (Knott und Curzon, 1972). Die Aufnahme ins Gehirn erfolgt über ein Transportersystem, an dem Tryptophan mit den verzweigtkettigen Aminosäuren Valin, Leucin, Isoleucin, Tyrosin und Phenylalanin (large neutral amino acids, LNAA) konkurriert. Hierbei hängt die Transportrate für Tryptophan

wesentlich vom Verhältnis des freien Tryptophans zu den anderen LNAA ab (Perez-Cruet et al., 1974; Fernstrom et al., 1979).

Die Höhe des freien Tryptophans im Plasma wird beeinflusst durch den Tryptophangehalt der Nahrung, sowie von der Eiweißsynthese der Leber, durch die der Gehalt an Tryptophan in den Geweben und im Plasma absinkt (Gessa et al., 1974).

### **1.2.2.2 Vorkommen**

Serotonin findet sich im ZNS (insbesondere im Hypothalamus), in Thrombozyten, in den enterochromaffinen Zellen des Darms und in den Granula der basophilen Granulozyten (Pschyrembel, 1990). Serotonin kann die Blut-Hirn-Schranke nicht überwinden. Das vom Gehirn benötigte Serotonin wird von den Neuronen synthetisiert (Birdsall, 1998). Serotonerge Zellgruppen befinden sich im ZNS im Bereich des gesamten Hirnstamms und bilden eine Reihe von Kernen, die paramedian im Hirnstamm liegen, die sogenannten Raphe-Kerne. Von den Raphe-Kernen gehen Projektionen in das gesamte ZNS, insbesondere aber in das limbische System und das Rückenmark (Trepel, 1995).

### **1.2.2.3 Funktionen des serotonergen Systems**

Das serotonerge System hat vielfältige Wirkungen und nimmt Einfluss auf eine große Zahl physiologischer Prozesse und Verhaltensmuster. Es handelt sich um ein vorwiegend modulatorisches System. Serotonin steht u.a. in Zusammenhang mit der Schmerzwahrnehmung, der Thermoregulation, Belohnungs- und Befriedigungsmechanismen, Angst und Impulskontrolle, sowie dem Schlaf-Wach-Rhythmus. Da es schwierig ist, die Funktion eines derart weitgefächerten, modulatorischen Systems präzise zu benennen, konnte bislang nicht definitiv bewiesen werden, dass eine gestörte serotonerge Funktion die primäre Ursache für bestimmte Erkrankungen ist (Heninger, 1995). Als Beispiel für die Komplexität des Systems sei im Folgenden die Rolle des Serotonins an der Schmerztransmission genannt:

Serotonin besitzt eine Schlüsselfunktion auf verschiedenen Ebenen des peripheren und zentralen Nervensystems. Es hat sowohl algetische als auch analgetische Eigenschaften, abhängig vom Ort seiner Freisetzung im Nervensystem. In der Peripherie kann Serotonin durch Depolarisation afferenter Fasern Schmerz verursachen, sowie algetische Effekte anderer Substanzen, wie z.B. Bradykinin, verstärken. In Rückenmark und Hirnstamm hingegen inhibiert Serotonin die Schmerztransmission. Die Wirkungen von Serotonin in Peripherie, Rückenmark und Hirnstamm werden über jeweils unterschiedliche Serotoninrezeptoren vermittelt (Richardson, 1990).

### 1.2.3 Serotoninmangelhypothese bei der Fibromyalgie

Der physiologische Wirkungsbereich von Serotonin überschneidet sich vielfach mit den bei der Fibromyalgie gestörten Körperfunktionen, wie z.B. Schmerzempfinden oder Schlaf, so dass eine Beteiligung von Serotonin an der Pathogenese der Fibromyalgie nahe liegt.

Ein inverser Zusammenhang zwischen Schmerz und serotonerger Aktivität im Gehirn wurde mehrfach anhand von Tierstudien belegt. Diese Studien zeigten eine Zunahme von Schmerz bei experimenteller Absenkung des Serotonins im Gehirn, bzw. eine verminderte Schmerzreaktion auf erhöhte zentrale Serotoninaktivität (Moldofsky, 1982).

Serotonin ist neben Noradrenalin der wichtigste Transmitter im körpereigenen schmerzhemmenden System. Dieses System, das seinen Ursprung in supraspinalen Zentren hat, übt einen starken inhibitorischen Einfluss auf sensible Rückenmarksneurone aus, die Informationen von Nozizeptoren der tiefen Gewebe verarbeiten. Ein Mangel an Serotonin könnte eine Fehlfunktion des antinozizeptiven Systems verursachen und so zu erhöhtem Schmerzempfinden führen. Diese von Mense aufgestellte Hypothese wird durch seine Untersuchung an Ratten gestützt:

er beobachtete, dass es nach Unterbrechung des deszendierenden antinozizeptiven Systems zu einem Anstieg der Ruheaktivität, einer Senkung der mechanischen Reizschwelle, sowie zu gesteigerter Antwort auf Schmerzreize an den nozizeptiven Hinterhornneuronen kommt. Auf Patienten übertragen würde eine Störung in diesem System folgende Symptome erwarten lassen: Spontanschmerz als Folge der erhöhten Ruheaktivität, Druckschmerzhaftigkeit durch Erniedrigung der Schmerzschwelle, sowie Hyperalgesie durch verstärkte Antwort auf Schmerzreize (Mense, 1998, Mense, 2000).

Wenn auch tierexperimentelle Befunde nicht uneingeschränkt auf den Menschen übertragbar sind, so passen sie doch in die Annahme einer Dysregulation im Serotoninmetabolismus bei der Fibromyalgie ein.

Auch aus klinischen Studien mehren sich die Hinweise auf einen zentralen Serotoninmangel bei Fibromyalgie.

Die Verabreichung von p-Chlorophenylalanin (PCPA), das bei Tieren die Serotoninsynthese im Gehirn hemmt, löste bei Migränepatienten ein Schmerzsyndrom ähnlich dem der Fibromyalgie aus. Der Autor folgerte, dass dieses Schmerzsyndrom durch einen zentralen Mangel an Serotonin hervorgerufen wurde (Sicuteri, 1972).

Messungen bei Fibromyalgie-Patienten ergaben wiederholt erniedrigte Serumserotoninwerte (Russell et al., 1992a; Hrycaj et al., 1993; Stratz et al., 1993; Ernberg et al., 2000). Hrycaj fand zudem signifikante Korrelationen zwischen den Serotoninwerten und der Zahl

schmerzhafter tender points, sowie zwischen Serotoninwerten und Dolorimetriewerten (Hrycaj, et al., 1993).

Ein peripheres Modell für die Untersuchung der zentralen serotonergen Aktivität und Funktion ist die Messung der 3H-Imipraminbindung (Alnigenis und Barland, 2001; Legangneux et al., 2001). 3H-Imipramin bindet mit hoher Affinität an die Serotonin-Reuptake-Rezeptoren des Gehirns und der Thrombozyten (Langer et al., 1981). Die Messung der 3H-Imipraminbindung gilt als indirekte Messung der Serotonin-Reuptake-Rezeptordichte im Gehirn (Alnigenis und Barland, 2001; Legangneux et al., 2001). Während Russell eine erhöhte Zahl an 3H-Imipraminbindungsstellen der Thrombozyten fand (Russell et al., 1992a), konnte dieses Ergebnis von anderen nicht repliziert werden (Kravitz et al., 1992; Legangneux et al., 2001).

Trotz der Inkonstanz mancher Ergebnisse für Serotonin im peripheren Blut spricht die Mehrzahl der Befunde für eine Dysregulation der Serotoninfunktion.

Peripher gemessene Werte können die Situation im ZNS aber nicht exakt widerspiegeln (Alnigenis und Barland, 2001), zumal die Aufnahme von Tryptophan ins Gehirn von verschiedenen Faktoren abhängt (s. 1.2.2) und Serotonin selbst die Blut-Hirn-Schranke nicht überwinden kann. Um ein besseres Abbild der zentralen Serotoninaktivität zu bekommen, wurden Liquorproben untersucht. Russell bestimmte die Konzentration von Tryptophan (Russell et al., 1993) und 5-HIAA (Russell et al., 1992b) im Liquor. Im Vergleich zur Kontrollgruppe fand er bei den Fibromyalgie-Patienten signifikant erniedrigte Tryptophanwerte und tendenziell erniedrigte 5-HIAA. Houvenagel und Legangneux beobachteten beide signifikant verminderte 5-HIAA-Konzentrationen im Liquor von Fibromyalgie-Patienten im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe bzw. zu Patienten mit Kreuzschmerzen (Houvenagel et al., 1990; Legangneux et al., 2001).

Umgekehrt scheint sich eine Erhöhung der zentralen Serotoninwerte positiv auf die Fibromyalgiesymptome auszuwirken. Durch Gabe der Serotoninvorläufersubstanz 5-Hydroxytryptophan kann der Serotoningehalt im ZNS erhöht werden, denn 5-Hydroxytryptophan wird nach oraler Gabe gut resorbiert und kann die Blut-Hirn-Schranke, im Gegensatz zu L-Tryptophan, unabhängig von einem Transportersystem passieren. Unter Umgehung der Tryptophan-Hydroxylase kann 5-Hydroxytryptophan direkt zu Serotonin umgewandelt werden (Birdsall, 1998). In mehreren Untersuchungen kam es nach Verabreichung von 5-Hydroxytryptophan zur Besserung der Fibromyalgiesymptome Angst, Schmerz, Schlafqualität, Müdigkeit und Anzahl der schmerzhaften tender points (Caruso et al, 1990; Puttini et al., 1992; Nicoldi und Sicuteri, 1996).

In der Zusammenschau deuten viele Untersuchungen in Richtung einer gestörten serotonergen Aktivität bei der Fibromyalgie. Die Hinweise ergeben aber noch kein klares Bild und lassen bisher noch keine konkreten Schlussfolgerungen für den klinischen Gebrauch zu.

### **1.3 Der Tryptophan-Depletions-Test (TDT)**

#### **1.3.1 Funktionsweise des TDT**

Der TDT stellt einen funktionellen in vivo Test zur Untersuchung der Reagibilität des zentralnervösen serotonergen Systems dar. In den letzten zehn Jahren wurde der TDT insbesondere zur Erforschung der Pathogenese verschiedener psychiatrischer Erkrankungen eingesetzt. Das Prinzip des TDT beruht auf einem kurzfristigen Absinken des Plasmatryptophans durch Gabe eines tryptophanfreien Aminosäuregemisches mit konsekutiver Reduktion des zentralen Serotoningehalts und der Serotoninfunktion (Neumeister et al., 1997). Der TDT dient somit als Modell einer erniedrigten zentralen serotonergen Aktivität und ermöglicht die Beobachtung von Befindlichkeitsveränderungen am Menschen während der kurzzeitig hervorgerufenen Veränderung im serotonergen System.

Betrachtet man die Serotonin-Biosynthese, so sind verschiedene theoretische Ansätze zur Hemmung der zentralen Serotoninproduktion denkbar.

Eine Hemmung der Tryptophan-Hydroxylase als dem Schrittmacherenzym der Serotoninsynthese ist durch p-Chlorophenylalanin möglich, die Anwendung ist jedoch durch die Toxizität der Substanz limitiert (Reilly et al., 1997).

Eine andere Möglichkeit der Hemmung der Serotoninsynthese besteht im Entzug der Vorläufersubstanz Tryptophan. Die alleinige Einhaltung einer tryptophanarmen Diät (200 mg Tryptophan pro Tag) über zehn Tage führt lediglich zu einem 15-20prozentigem Absinken des freien Plasmatryptophans (Delgado et al., 1989). Der TDT hingegen nutzt verschiedene Mechanismen, die sich in ihrer Wirkung addieren und erreicht dadurch einen quantitativ größeren Abfall der Tryptophankonzentration.

Als Hauptmechanismus wird beim TDT die Induktion der Proteinsynthese in der Leber durch die Zufuhr hoher Dosen von Aminosäuren postuliert. Da das verabreichte Aminosäuregemisch kein Tryptophan enthält, wird dieses dem Plasma entzogen (Biggio et al., 1974; Gessa et al., 1974). Die kompetitive Hemmung der Tryptophanaufnahme über die Blut-Hirn-Schranke kommt als zweiter Mechanismus hinzu. Während des TDT nimmt die Verfügbarkeit von Tryptophan am gemeinsamen zentralnervösen Transportersystem ab, die Konzentration der konkurrierenden verzweigt-kettigen Aminosäuren durch die Gabe des Aminosäuregemisches jedoch zu. Das Verhältnis von Tryptophan zu den verzweigt-kettigen Aminosäuren sinkt, so dass weniger Tryptophan über die Blut-Hirn-Schranke aufgenommen

werden kann (Neumeister et al., 1997). Dieser Mechanismus konnte in einer Positronen-Emissionstomographie-Studie (PET) bestätigt werden (Nishizawa et al., 1997).

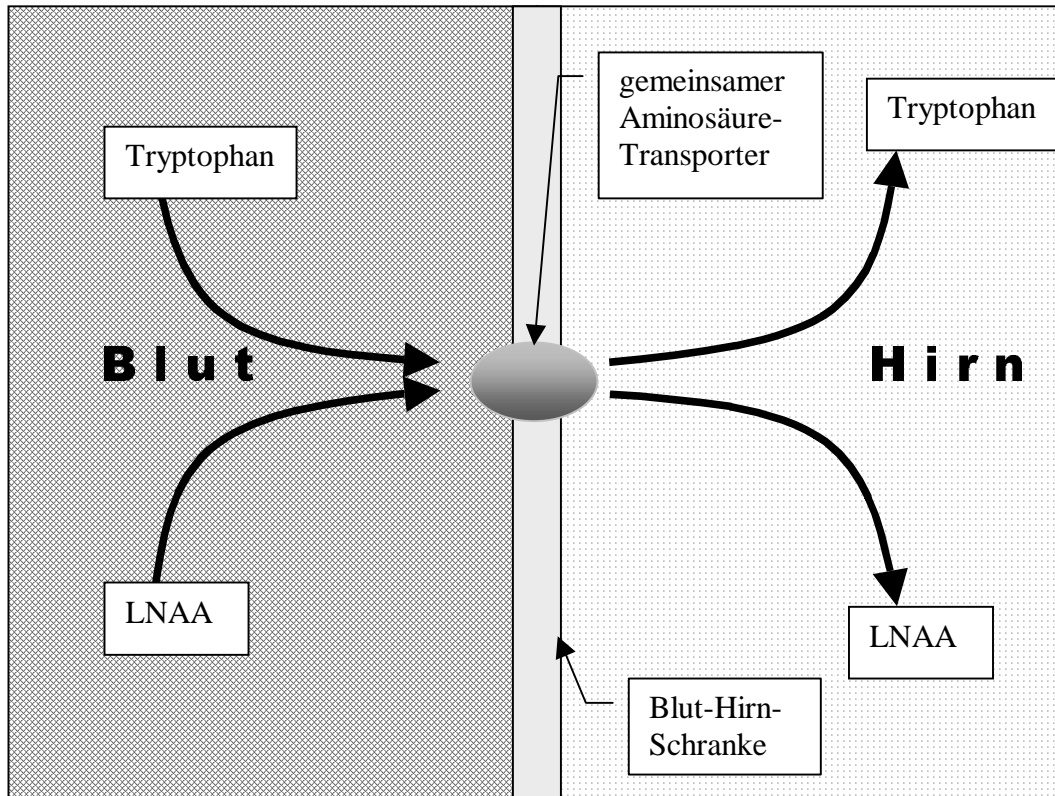
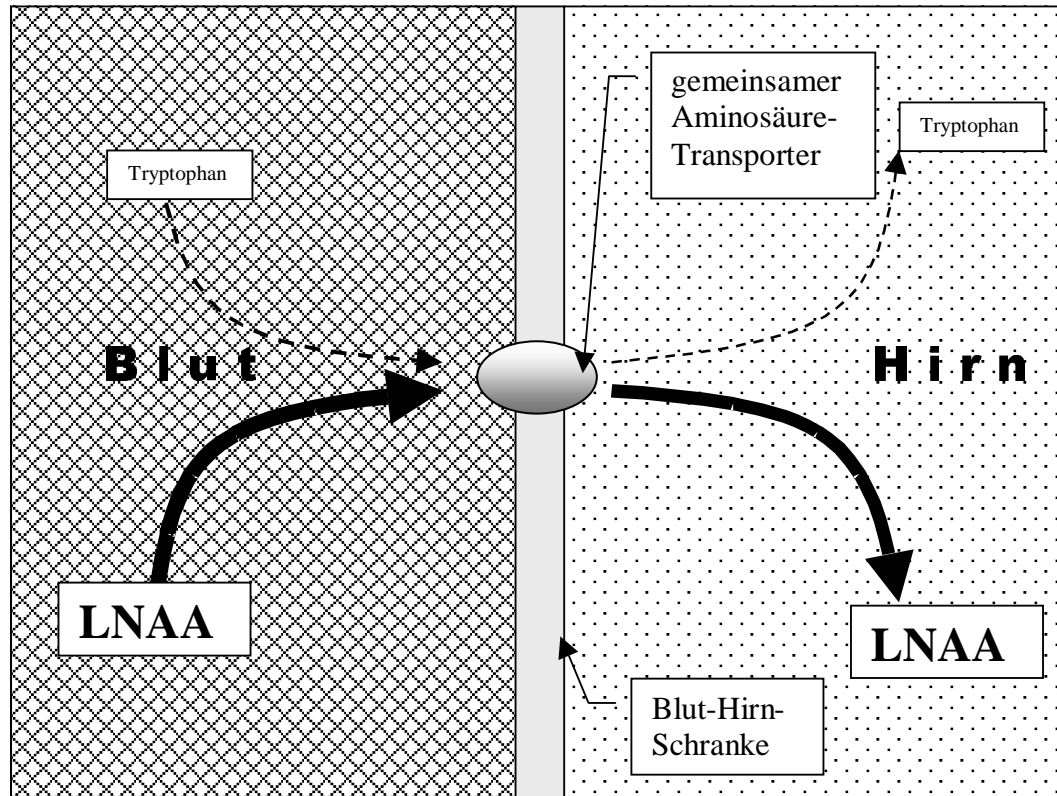


Abbildung 4: Gemeinsamer Transportmechanismus für Tryptophan und LNAA (large neutral amino acids) an der Blut-Hirn-Schranke



**Abbildung 5: kompetitiver Mechanismus für Tryptophan und LNAA (large neutral amino acids) am gemeinsamen Transporter der Blut-Hirn-Schranke**

In vielen Studien wird der Verabreichung des Aminosäuregemisches eine tryptophanarme Diät vorangestellt, deren Bedeutung für das Ausmaß der Depletion jedoch unterschiedlich beurteilt wird (Neumeister et al., 1997). Allerdings könnte eine solche Diät ernährungsbedingte Schwankungen der Ausgangsserotoninspiegel vermindern (Reilly et al., 1997).

An gesunden Probanden führte der TDT zu einer Reduktion des Plasmatryptophans um knapp 80 Prozent (Young et al., 1985; Young et al., 1988). Eine Absenkung des Plasmatryptophans dieser Größenordnung halbierte bei Ratten den Serotoningehalt im Gehirn (Biggio et al., 1974).

### 1.3.2 Methodik des TDT

Folgende drei Elemente werden in der Literatur zur Durchführung des TDT beschrieben:

#### 1.3.2.1 Tryptophanarme Diät

Das Vorstellen einer tryptophanarmen Diät (160 mg/24 h nach Delgado et al., 1990) wird uneinheitlich gehandhabt (Neumeister et al., 1997). Von einigen Autoren wird lediglich eine nächtliche Nüchternheitsphase vorgeschrieben (Abbott et al., 1992; Oldman et al., 1994). Ein Unterschied im Ausmaß der Depletion konnte zwischen den verschiedenen Vorgehensweisen jedoch nicht festgestellt werden.



### **1.3.2.2 TDT-Trunk**

Der Großteil der bislang durchgeführten TDT-Studien verwendet einen Aminosäuretrunk mit 100 g Aminosäuren, wie in der Originalversion von Young (Young et al., 1985) beschrieben. Er enthält alle proteinogenen Aminosäuren, außer Tryptophan, Aspartat und Glutamat. Die beiden letzteren sind in hoher Dosis toxisch. Da sie jedoch keine essentiellen Aminosäuren sind, beeinflusst ihr Fehlen die Depletion nicht. 100 g Aminosäuren entsprechen ungefähr der Menge, die in einem 500 g Steak enthalten ist (Young et al., 1985). Die Einnahme von Aminosäuren in dieser Menge führt in Studien nicht selten zu Übelkeit, Erbrechen und Durchfall. Hierzu mag auch der unangenehme Geschmack des Aminosäuretrunks beitragen.

Um die nicht unerheblichen Nebenwirkungen des TDT abzumildern, reduzierten einige Autoren die Menge der Aminosäuren auf 50 g (Abbott et al., 1992; Park et al., 1994; Knott et al., 1999; Williams et al., 1999) in Anlehnung an den von Young entwickelten Trunk. Auch diese geringere Dosis an Aminosäuren reicht aus, um eine dem Originaltrunk vergleichbare Absenkung der Plasmatryptophanwerte zu erreichen.

### **1.3.2.3 Placebotest**

Der Placebotrunk darf sich weder im Geschmack, noch in seinen Nebenwirkungen wie Völlegefühl oder Übelkeit vom "aktiven" Trunk unterscheiden. Üblicherweise wird daher der "aktive" Trunk mit 2,3 g Tryptophan substituiert, um eine Tryptophandepletion zu verhindern. Nach Einnahme dieses Placebotranks lässt sich ein Anstieg der Plasmatryptophankonzentrationen verzeichnen (Young et al., 1985; Weltzin et al., 1994; Miller et al., 2000).

## **1.3.3 Wirkung variiertes Tryptophankonzentrationen am serotonergen System**

### **1.3.3.1 Tierstudien**

Verschiedene Tierstudien haben gezeigt, dass der TDT die Tryptophan- und Serotoninkonzentration im Gehirn (Moja et al., 1989), sowie die Serotonin- und 5-HIAA – Konzentration im Liquor senken kann (Young et al., 1989; Stancampiano et al., 1997). Messungen an Affen ergaben, dass der TDT die TRP- und 5-HIAA–Konzentrationen im Liquor senkte, gleichzeitig aber die Werte von Tyrosin und Katecholaminmetaboliten unbeeinflusst ließ (Young 1989). Dies spricht für einen spezifischen Effekt des TDT auf das serotonerge System.

Um die TDT-bedingten klinischen Veränderungen deuten zu können, ist es besonders wichtig zu erforschen, welche Auswirkungen die Modifikationen des Tryptophangehalts auf die Serotoninfreisetzung, d.h. die Aktivität der Neurone hat. Die Verabreichung von Valin, das mit Tryptophan an der Blut-Hirn-Schranke konkurriert, führte bei Ratten zu einer

verminderten Serotoninfreisetzung auf elektrische Reizung, die basale Serotoninfreisetzung wurde jedoch nicht signifikant beeinflusst (Gartside et al., 1992). Entsprechend führte die Verabreichung von Tryptophan zu einer deutlichen dosisabhängigen Steigerung der elektrisch hervorgerufenen Serotoninfreisetzung im Hypothalamus, ebenfalls ohne die basale "Feuerrate" zu verändern (Sharp et al., 1992). Als mögliche Erklärung diskutierten die Autoren, dass die verminderte Serotoninverfügbarkeit erst in Situationen mit erhöhtem Bedarf zum Tragen kommt, während unter Normalbedingungen eine verminderte Serotoninsynthese durch intraneuronale Speicherung ausgeglichen werden könnte. Eventuell änderte sich die basale Serotoninfreisetzung nicht, weil der Versuch an anästhesierten Ratten vorgenommen wurde und die serotonerge Aktivität eng mit dem Aktivitätsniveau zusammenhängt (Stancampiano et al., 1997). Schließlich konnte durch Gabe von Tryptophan bei nicht anästhesierten Ratten ein Anstieg der Serotoninfreisetzung im Striatum (Westerink und De Vries, 1991) und Kortex (Carboni et al., 1989) erreicht werden. Analog führte die Verminderung des zentralen Tryptophangehalts durch Verabreichung eines dem TDT vergleichbaren Aminosäuregemisches bei wachen Ratten zu einem signifikanten Abfall der Serotoninfreisetzung im Hippocampus (Stancampiano et al., 1997). Die nur an Tieren durchführbaren Mikrodialysestudien liefern hiermit Indizien, dass die Manipulation der Tryptophanverfügbarkeit nicht nur den Serotoninmetabolismus, sondern auch tatsächlich die Aktivität der serotonergen Neurone verändert.

### **1.3.3.2 Humanstudien**

Diverse Studien am Menschen belegen, dass der TDT zuverlässig einen signifikanten Abfall der totalen und freien Tryptophanplasmakonzentration im Blut bewirkt (z.B. Delgado et al., 1990). Die minimalen Plasmawerte werden im Schnitt fünf Stunden nach Einnahme des Aminosäuregemisches erreicht. Im Mittel liegt die Abnahme der Plasmakonzentration bei 81% (Young et al., 1985; Delgado et al., 1990; Ellenbogen et al., 1996, Carpenter et al., 1998).

Auf die hieraus resultierenden Vorgänge im zentralen serotonergen System lässt sich aber nur anhand von indirekten Parametern, wie z.B. Serotoninmetaboliten im Liquor, schließen. Messungen der Liquorkonzentrationen von gesunden Probanden ergaben beim TDT sowohl einen Abfall der Tryptophankonzentration, als auch der 5-HIAA als Index des Serotonin-"Turnover" (Carpenter et al., 1998; Williams et al., 1999). Bei einem durchschnittlichen Absinken des Tryptophans im Liquor um 92% kam es zu einer mittleren Reduktion der 5-HIAA um ca. 31%. Die Veränderungen im Liquor traten dabei erst einige Stunden später auf als im Plasma. Williams interpretierte, dass dies am wahrscheinlichsten auf die Transportzeit vom Gehirn zum lumbalen Punktionsort zurückzuführen ist (Williams et al., 1999). Dennoch muss bedacht werden, dass die lumbal gemessene 5-HIAA zumindest teilweise auch den spinalen Serotoninmetabolismus widerspiegelt und zudem von weiteren Faktoren wie der

Liquorproduktionsrate und dem Liquorfluss, der 5-HIAA-Transportrate in den Liquor und dem Serotoninkatabolismus abhängt (Young et al., 1999). So ergab die an Affen mittels alpha-Methyl-L-Tryptophan und PET berechnete Serotoninsyntheserate nur eine positive, aber nicht signifikante Korrelation mit den im Liquor gemessenen 5-HIAA-Konzentrationen. Wesentlich besser, und zwar signifikant, korrelierte die Serotoninsyntheserate mit dem freien Plasmatryptophanspiegel (Shoaf et al., 1998).

Nach Daten von Zimmermann wurde die Melatoninsekretion durch den TDT bei acht gesunden Probanden, im Vergleich zum Placebotest, signifikant abgesenkt. Dies kann als indirekter Hinweis auf einen verminderten zentralen Serotoningehalt gewertet werden, da Serotonin als Zwischenprodukt der Melatoninsynthese in der Zirbeldrüse entsteht (Zimmermann et al., 1993).

Nishizawa benutzte die PET-Methode zur Berechnung der zentralen Serotoninsynthese vor und nach TDT. Verglichen mit den Ausgangswerten war die Syntheserate nach TDT signifikant reduziert (Nishizawa et al., 1997).

### **1.3.4 Literaturüberblick über bisherige TDT-Studien**

#### **1.3.4.1 TDT bei gesunden Probanden**

Die Auswirkungen des TDT auf die Befindlichkeit gesunder Probanden sind bislang uneinheitlich. Nur wenige TDT-Studien befassen sich gezielt mit der Wirkung auf Gesunde, in den meisten Fällen dienen gesunde Probanden lediglich als Kontrollgruppe. Generell sind die beobachteten Befindlichkeitsänderungen bei Gesunden nur schwach ausgeprägt. Milde Stimmungsverschlechterungen wurden von mehreren Autoren beobachtet (Young et al., 1985; Benkelfat et al., 1994; Weltzin et al., 1994; Ellenbogen et al., 1996; Smith et al., 1997; Knott et al., 1999). Andere Studien konnten hingegen keine Effekte nachweisen (Oldmann et al., 1994; Weltzin et al., 1995; Smith et al., 1997; Lam et al., 2000; Shansis et al., 2000). Benkelfat studierte den Einfluss einer positiven Familienanamnese für affektive Störungen und konnte tatsächlich nur bei Probanden mit positiver Familienanamnese Befindlichkeitsänderungen auslösen (Benkelfat et al., 1994). Untersuchungen, die daraufhin nur Probanden mit negativer Familienanamnese zuließen, kamen in der Regel zu negativen Ergebnissen (Abbott et al., 1992; Oldmann et al., 1994; Ellenbogen et al., 1996; Smith et al., 1997; Lam et al., 1999). Lediglich zwei Studien wiesen trotz sorgfältigem Screening diskrete Befindlichkeitsänderungen nach (Ellenbogen et al., 1996; Knott et al., 1999), wobei bei Ellenbogen die Veränderungen bei Wiederholung des Tests einen Monat später nicht mehr auftraten.

Mit der Auswirkung des TDT auf die Schmerzverarbeitung befasst sich die Arbeit von Abbott. Gemessen wurde hierbei die Schmerzschwelle und Schmerztoleranz auf kälteinduzierten

Schmerz bei gesunden Testpersonen. Beide Parameter blieben durch den TDT unbeeinflusst. Jedoch hob der TDT die analgetische Wirkung von Morphin auf, das 4,5 Stunden nach Einnahme des Aminosäuretrunks gegeben wurde (Abbott et al., 1992), was für eine serotonerge Beteiligung an der Schmerzverarbeitung spricht (Moore et al., 2000).

#### **1.3.4.2 TDT bei verschiedenen Krankheitsbildern**

Besonders häufig wurde der TDT bislang bei der Erforschung psychiatrischer Krankheitsbilder eingesetzt. Ein Schwerpunkt lag dabei auf der Überprüfung der Serotoninhypothese bei Depression. Da es zwischen Depression und Fibromyalgie Parallelen gibt (vgl. 1.1.5), sind diese Arbeiten in Hinblick auf die vorliegende Studie von Interesse.

Medikationsfreie, akut depressive Patienten berichteten keine Symptomverschlechterung während des TDT. Interessanterweise trat bei einigen Patienten am Folgetag eine vorübergehende Besserung der depressiven Symptomatik ein, bei anderen hingegen eine Verschlechterung. Das Muster der Stimmungsänderung korrelierte hochgradig mit dem Ansprechen auf eine nachfolgende antidepressive Therapie (Delgado et al., 1994).

Bei remittierten depressiven Patienten kam es durch den TDT bei der Mehrzahl der Patienten zu einem kurzfristigen Wiederauftreten der depressiven Symptomatik. Dieser Rückfall trat signifikant häufiger bei Patienten auf, die mit SSRI behandelt wurden (73%), im Vergleich zu Patienten unter vorwiegend noradrenerg antidepressiver Therapie (15%) (Delgado et al., 1991; Delgado et al., 1990). Zu vergleichbaren Ergebnissen kam auch Spillmann (Spillmann et al., 2001).

Auch bei Patienten mit saisonal abhängiger Depression, die sich nach Lichttherapie in Remission befanden, induzierte der TDT ein erneutes Auftreten der depressiven Symptome (Lam et al., 1996, Neumeister et al., 1997; Leyton et al., 2000).

In allen Studien war die Verschlechterung der Symptomatik passager, die Ausgangswerte wurden spätestens 48 Stunden nach TDT erreicht.

Eine interessante Entdeckung machten Salomon et al., ebenfalls bei in Remission befindlichen, depressiven Patienten. Bei jenen Patienten, die auf den TDT einen Rückfall erlitten, lag die Tryptophankonzentration im Liquor unter einem Schwellenwert von 40 nmol/l. Das individuelle Ansprechen auf den TDT könnte somit unabhängig von der antidepressiven Therapie, der Stimmung oder dem Behandlungsstatus sein, dafür aber von einem bislang nicht bekannten Mechanismus abhängen, der vor extrem niedrigen Tryptophankonzentrationen schützt (Salomon et al., 2003).

Zahlreiche weitere TDT-Studien befassten sich mit Erkrankungen, bei denen eine serotonerge Mitbeteiligung an der Pathogenese vermutet wird, z.B. Zwangsstörungen (Barr et al., 1994), Bulimie (Oldmann et al., 1995; Weltzin et al., 1995), Panikstörung (Goddard et al., 1994; Schruers et al., 2000) oder Impulsstörungen (Salomon et al., 1994).

#### **1.3.4.3 Geschlechtsspezifische Unterschiede**

Es gibt Hinweise darauf, dass es geschlechtsbezogene Differenzen im Serotoninmetabolismus gibt. Dies könnte in Bezug auf die Fibromyalgie von Bedeutung sein, da hauptsächlich Frauen erkranken. Bei Frauen ergaben sich niedrigere Mittelwerte für Tryptophan und 5-HIAA im Liquor als für Männer (Young et al., 1980; Agren et al., 1986; von Knorring et al., 1986). Frauen reagierten bei einigen Untersuchungen empfindlicher in Bezug auf die TDT-induzierten Stimmungsschwankungen (Ellenbogen et al., 1996; Smith et al., 1997). Verschiedene andere Studien konnten allerdings keine geschlechtsbezogenen Unterschiede ausmachen (Oldmann et al., 1994; Weltzin et al., 1995; Lam et al., 2000).

Die PET-Studie von Nishizawa zeigte deutlich erniedrigte Serotoninsyntheseraten nach TDT. Hierbei gab es ausgeprägte Geschlechtsunterschiede: bereits die Ausgangssyntheserate vor TDT lag bei Männern im Durchschnitt 50 Prozent höher als bei Frauen. Der TDT reduzierte die Syntheserate dann bei Männern um den Faktor 10, bei Frauen aber sogar um den Faktor 40. Ganz im Gegensatz zur serotonergen Innervationsdichte, die in den verschiedenen Hirnregionen stark variiert, waren von der Reduktion der Syntheserate nahezu alle Hirnregionen betroffen (Nishizawa et al., 1997). Einschränkend muss bei dieser Studie erwähnt werden, dass Frauen zu Beginn der Untersuchung im Vergleich zu Männern niedrigere Plasmatryptophanspiegel hatten. In einer erneuten PET-Studie der selben Gruppe sprachen die Ergebnisse dafür, dass die geschlechtsbezogenen Differenzen im Serotoninmetabolismus eine regionale Spezifität aufweisen und Syntheseraten in einigen Gehirnregionen bei Frauen höher sind als bei Männern, in anderen jedoch niedriger (Okazawa et al., 2000).

#### **1.4 Fragestellung der vorliegenden Arbeit**

Die vorliegende Untersuchung soll zur Klärung beitragen, in wie weit das serotonerge System an der Pathogenese der Fibromyalgie beteiligt ist.

Hierzu wählten wir den TDT, der als funktioneller Test die Möglichkeit bietet, Aussagen über die Reagibilität des zentralnervösen serotonergen Systems am Menschen non-invasiv zu gewinnen.

Es wird die Hypothese aufgestellt, dass es im Rahmen des TDT durch Abfall des zentralnervösen Serotonins zu einer vorübergehenden Verschlechterung der Befindlichkeit und Verstärkung der Schmerzsymptomatik bei Fibromyalgie-Patienten kommt. Dies würde klar auf einen Zusammenhang zwischen Serotoninstoffwechsel und Fibromyalgie hinweisen.

## **2 Material und Methoden**

### **2.1 Studiendesign**

Zur Anwendung kam ein doppel-blind, prospektiv-randomisiertes, balanciertes Cross-over Design. Jeder Teilnehmer stellte somit seine eigene Kontrollgruppe dar. Die Studienteilnehmer absolvierten den TDT bzw. den Kontrolltest innerhalb von 14 Tagen, jedoch mit einem mindestens fünftägigen Abstand zwischen beiden Testungen. Welcher Testdurchlauf jeweils zuerst durchgeführt wurde, legte eine Randomisierungsliste fest.

### **2.2 Patientenkollektiv**

Die Teilnehmer der Studie wurden aus der Spezialambulanz für Fibromyalgie der Klinik für Physikalische Medizin und Rehabilitation der Ludwig-Maximilian-Universität München, Klinikum Innenstadt, rekrutiert. Bei allen Probanden war zuvor die Diagnose der Fibromyalgie anhand der ACR-Kriterien (Wolfe et al., 1990) gestellt worden.

Insgesamt wurden 26 Patienten, 25 Frauen und ein Mann in die Studie eingeschlossen.

17 Patienten absolvierten beide Testdurchläufe und konnten somit bei der statistischen Auswertung berücksichtigt werden. Bei ihnen betrug der Altersdurchschnitt 50,7 Jahre.

Neun Patientinnen brachen die Studie ab, sechs von ihnen im Placebodurchlauf.

Im Vorfeld der Testung wurden bei allen Studienteilnehmern entzündlich-rheumatische Erkrankungen, sowie schwere körperliche Erkrankungen, welche die Interpretation der Ergebnisse einschränken würden, ausgeschlossen. Hierzu wurde bei allen Patienten eine gründliche körperliche Untersuchung durchgeführt. Des Weiteren wurde ein EKG geschrieben und ein Routinelabor, inklusive CRP (C-reaktives Protein) und TSH (thyreoidastimulierendes Hormon) abgenommen.

Ausschlusskriterien waren infektiöse und entzündliche Erkrankungen, endogene Depression, Schwangerschaft, sowie Psychopharmakaeinnahme innerhalb der letzten sieben Tage. Elf der 17 Patienten nahmen seit über einem Jahr keine antidepressive Medikation mehr ein, die übrigen Patienten durchliefen eine Auswaschphase von sieben Tagen.

Alle Studienteilnehmer wurden zuvor über Studiendesign und Zielsetzung der Studie aufgeklärt und gaben ihr schriftliches Einverständnis. Die Studie wurde durch das lokale Ethikkomitee genehmigt.

### 2.3 Erhebung der Basisdaten

Vor Studienbeginn wurde den Patienten ein Fragebogen für die Erhebung der Basisdaten ausgehändigt. Die Studienteilnehmer wurden gebeten, den Fragebogen ausgefüllt zum ersten Testdurchlauf mitzubringen.

Die Erhebung der Basisdaten diente lediglich zur Charakterisierung der Patientengruppe. Das gewählte Cross-over Design bot den Vorteil, dass der Vergleich mit einer Kontrollgruppe entfiel.

Folgende Fragen und Testbögen sollten beantwortet werden:

Wann traten bei Ihnen Schmerzen auf, die Sie mit Fibromyalgie in Verbindung bringen, zum ersten Mal auf? (Jahr/Monat, im Alter von x Jahren)

Wie stark schätzen Sie Ihre Schmerzen heute ein? (Antwort anhand einer VAS-Skala)

Wie stark würden Sie die Schmerzen in den letzten drei Monaten einschätzen? (Antwort anhand einer VAS-Skala)

Wie häufig während der vergangenen drei Monate haben sie Schmerzen gehabt? (Antwortmöglichkeiten: nie, selten, häufig, ständig; vergebene Punktwerte entsprechend 0-3)

Schmerzscore nach Körperregionen: neben dem Summenwert wurde die Anzahl der Regionen notiert, die einen Wert größer als Eins erhalten hatten.

Weiterhin waren folgende Tests auszufüllen:

Beck Depression Inventar (BDI: Hautzinger 1993, deutsche Fassung) (s. Abb. 18, S. 81/82):  
Der BDI dient der Erfassung des Schweregrads depressiver Symptome unabhängig von der Art der Depression. Er umfasst 21 vierfach gestufte Items. Für jedes Item werden parallel zum Schweregrad des Symptoms Punkte von 0 bis 3 vergeben. Die Gesamtsumme kann von 0-63 reichen. Werte unter 11 werden als unauffällig angesehen, Werte zwischen 11 und 17 zeigen eine milde bis mäßige Ausprägung depressiver Symptome an. Werte über 18 gelten als klinisch relevant. Die Rate an falsch positiven Befunden ist beim BDI mit ca. 27% allerdings recht hoch (Beck und Steer, 1994).

Fibromyalgie Impact Questionnaire (deutsche Version: Offenbächer et al., 2000) (s. Abb. 19, S. 83):

Der FIQ wurde zur Beurteilung des Gesundheitszustandes und Krankheitsverlaufes entwickelt. Er konzentriert sich hierbei auf jene Symptome, über die bei der Fibromyalgie am häufigsten geklagt wird. Der FIQ dient der Erfassung von Dimensionen der Funktionsfähigkeit, der krankheitsbedingten Beeinträchtigung der Erwerbsfähigkeit, der psychischen Verfassung, sowie der allgemeine Befindlichkeit bei Fibromyalgie-Patienten.



Der FIQ besteht aus 19 Items. Hiervon werden zehn auf einer vierstufigen Skala hinsichtlich ihrer Intensität beantwortet. Sechs werden durch eine visuelle Analogskala dargestellt. Eine Frage wird auf einer siebenstufigen Skala angekreuzt. Da nicht immer alle Patienten einer außerhäuslichen Tätigkeit nachgehen, bietet der FIQ die Möglichkeit, jene zwei Fragen, die sich mit der Arbeitsfähigkeit befassen, unberücksichtigt zu lassen. Sie werden dann nicht in den Summscore miteinbezogen. Die maximal erreichbare Punktzahl betrug in unserer Auswertung demnach 80. Je höher der erzielte Punktwert, um so größer ist die krankheitsbedingte Beeinträchtigung des Patienten (Offenbächer et al., 2000).

## **2.4 Praktische Durchführung des TDT**

Die Durchführung des TDT orientierte sich an der Publikation von Young et al. (Young et al., 1988). Jeder Testdurchlauf erstreckte sich über einen Zeitraum von drei Tagen.

Am ersten Tag fanden sich die Patienten um 8.30 Uhr in der Klinik ein. Anschließend erfolgten die Dolorimetrie (s. 2.5), sowie die psychopathologischen Selbstbeurteilungsskalen (s. 2.4). Die Patienten wurden angehalten sich bis zum folgenden Tag tryptophanarm zu ernähren. Hierzu bekamen sie eine Diätanweisung ausgehändigt, zusammen mit sechs Placebokapseln, von denen sie jeweils zwei morgens, mittags und abends einnehmen sollten. Im Falle des Kontrolltests waren die Kapseln mit insgesamt 1,5 g Tryptophan substituiert, um den Diäteneffekt auszugleichen.

Der zweite Testtag begann um 8.30 Uhr mit Blutentnahme, Dolorimetrie und Selbstratings. Um 9.00 Uhr nahmen die Patienten das Aminosäuren-Pulvergemisch mit Ananas- oder Johannisbeersaft ein. Cystein schmeckt nach Schwefel und wurde deshalb in Kapseln verabreicht. Um den bitteren Geschmack der Aminosäuren L-Methionin und L-Arginin zu überdecken wurden sie mit Himbeersirup vermischt. Die genaue Zusammensetzung des Aminosäuretrunks ist Tabelle 9 (S. 91) zu entnehmen. Bei der Kontrolltestung wurden zusätzlich 2,3 g L-Tryptophan in Kapselform dazugegeben, im Depletionstest enthielten diese Kapseln nur einen Füllstoff.

Im weiteren Tagesverlauf wurden um 10.00, 11.00, 14.00 und um 16.00 Uhr Blutproben mittels heparinisierter Braunüle gewonnen und erneute Selbstratings durchgeführt. Zwei weitere Dolorimetrieuntersuchungen fanden um 12.00 und 16.00 Uhr statt. Nach 16.00 konnten die Patienten die Diät beenden und die Klinik verlassen.

Für den zweiten Testtag stand den Patienten eine eigene Räumlichkeit mit Liege und Sitzgelegenheit zur Verfügung. Den Probanden war es freigestellt, die nicht vom Test ausgefüllten Zwischenzeiten mit Ausruhen, Lesen oder Spaziergängen im Park zu verbringen.

Am Tag 3 der Testung erfolgte um 8.30 Uhr die letzte Blutentnahme, sowie eine abschließende Dolorimetrie und Selbstratings.

	TAG 1	TAG 2	TAG 2	TAG 2	TAG 2	TAG 2	TAG 2	TAG 2	TAG 3
Zeit	08:30	08:30	09:00	10:00	11:00	12:00	14:00	16:00	08:30
Kodierung SPSS	1	2	Aminosäuretrank	3	4	5	6	7	8
Blutentnahme	x	x		x	x	x	x	x	x
Tryptophan	(x)	x		-	x	-	x	-	x
VAS	x	x		x	x	x	x	x	x
Schmerzscore nach Körperschema	x	x		x	x	x	x	x	x
Dolorimetrie	x	x		-	-	x	-	x	x
POMS	x	x		x	x	x	x	x	x
x = Wert ermittelt (x) = Wert nur im Depletionsdurchlauf - = Wert nicht verfügbar									

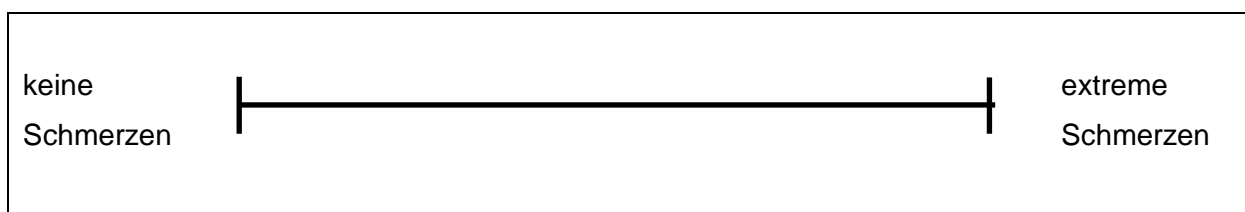
**Tabelle 1: Übersicht über den zeitlichen Ablauf des TDT**

## 2.5 Selbstbeurteilungsskalen

### 2.5.1 Visuelle Analogskala

Zur Bestimmung des aktuellen Schmerzniveaus wurde den Versuchspersonen zu jedem Untersuchungszeitpunkt eine visuelle Analogskala (VAS) vorgelegt. Die 100 mm lange VAS-Skala war mit den Endpunkten „keine Schmerzen“ und „extreme Schmerzen“ versehen.

Die Patienten sollten ihr momentanes Schmerzniveau mit einem Kreuz auf der VAS-Linie markieren. Gemessen wurde die Strecke vom linken Skalenrand bis zur markierten Stelle in Zentimeter.

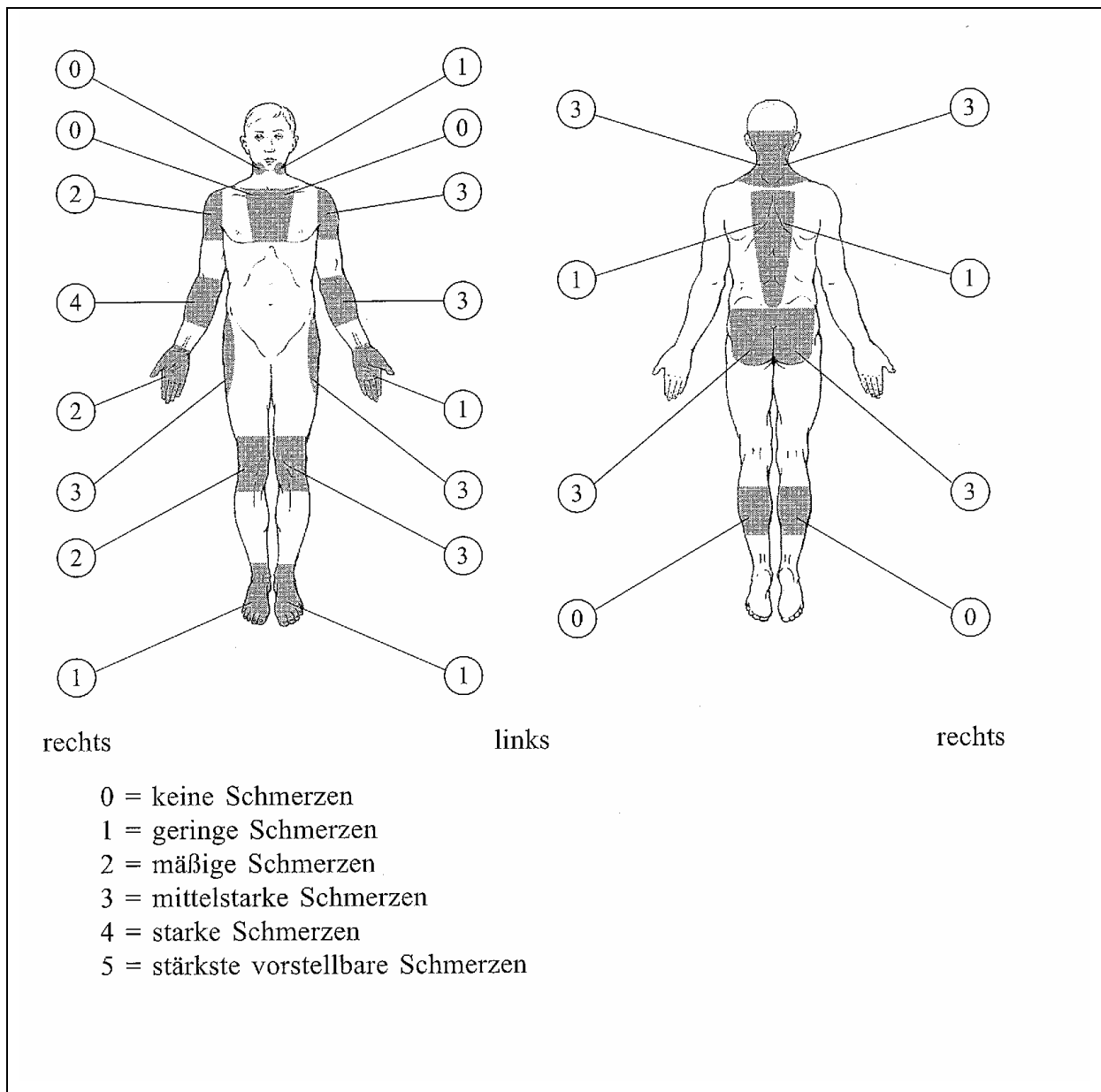


**Abbildung 6: VAS-Skala für Schmerz**

### 2.5.2 Schmerzscore nach Körperregionen

Zusätzlich zur VAS wurde der Schmerzscore nach Körperregionen (Müller und Lautenschläger, 1990a) angewendet (s. Abb. 7). Dieser Score besteht aus einer schematischen Darstellung des menschlichen Körpers von vorne und hinten. Auf der Abbildung sind 24 Körperregionen markiert, die von Fibromyalgie-Patienten für gewöhnlich

als schmerzhaft bezeichnet werden. Die lokalen Schmerzen gibt der Proband entsprechend ihrer Intensität (0 = kein Schmerz, 5 = extremer Schmerz) mit Werten zwischen 0 und 5 an.



**Abbildung 7: Schmerzscores nach Körperregionen (Müller und Lautenschläger, 1990a). Gezeigt ist ein beispielhaft ausgefülltes Schema (aus: Müller und Zeidler, 1998).**

Berechnet wird die Gesamtsumme durch Addition der einzelnen Regionen. Die maximal erreichbare Punktzahl beträgt 120. Der Test wurde in Tabellen und Graphiken mit "SR" abgekürzt.

### **2.5.3 Profile of Mood States (POMS)**

Zur Erfassung aktueller Stimmungsänderungen während des TDT wurde der Profile of Mood States (POMS) (Biehl et al., 1986; angloamerikanisches Original von McNair et al., 1971) eingesetzt.

Der POMS ist ein bewährtes Instrument zur Erfassung vorübergehender Stimmungszustände. Die deutsche Version ist eine Kurzfassung des angloamerikanischen Originals.

Der POMS besteht aus 35 Eigenschaftswörtern, die zusammen den Stimmungsdimensionen Niedergeschlagenheit (14 Items), Müdigkeit (7 Items), Tatendrang (7 Items) und Missmut (7 Items) zugeordnet sind. Für jedes Item bestehen fünf Antwortmöglichkeiten, von „gar nicht“ bis „sehr stark“ zur Auswahl (s. Abb. 23, S. 88). Die Summe der Antworten ergibt für jede Skala einen Punktwert von 0 bis 4 auf der jeweiligen Subskala. Je höher die Punktzahl in einer Kategorie, um so mehr gilt diese Stimmungslage für das aktuelle Befinden. Der POMS wurde vor der Testung, sowie an jedem Testzeitpunkt von den Patienten bearbeitet. Die Bearbeitungsdauer betrug ca. fünf Minuten.

In den Auswertungstabellen wurden die vier Stimmungsdimension mit

n = Niedergeschlagenheit,

mu = Müdigkeit,

t = Tatendrang,

mi = Missmut,

abgekürzt.

### **2.5.4 Likert-skalierte Items**

Dem POMS-Fragebogen wurden folgende 11 Likert-skalierte Items angefügt, um die aktuelle Gefühlsverfassung noch besser zu erfassen: nervös, ruhig, depressiv, besorgt, heiter, gut drauf, hungrig, gesprächig, glücklich, schläfrig, schmerzgeplagt. Die Antwortmöglichkeiten rangierten parallel dem POMS von „gar nicht“ bis „sehr stark“ (s. Abb. 23, S. 88). Die Punktevergabe gestaltete sich wie beim POMS.

## **2.6 Dolorimetrie**

Die Dolorimetrie dient der Bestimmung der Druckschmerzschwelle. In der Bevölkerung liegen die Dolorimetriewerte, mit der gleichen Technik wie in unserer Studie gemessen, für Frauen im Mittel bei 4,25 kg/cm<sup>2</sup> und für Männer bei 6,0 kg/cm<sup>2</sup>. (Wolfe et al., 1995a). Bei Fibromyalgie-Patienten liegen die Werte im Durchschnitt bei ca. 2,7 kg/cm<sup>2</sup> (Wolfe et al., 1995b).



**Abbildung 8: Dolorimetrie-Untersuchung (aus: [www.fibromyalgie-rhp.de/Beschreibung/Resignation/a\\_fibromy1.jpg](http://www.fibromyalgie-rhp.de/Beschreibung/Resignation/a_fibromy1.jpg))**

Durchgeführt wurde die Dolorimetrie mit einem mechanischen Dolorimeter (Pain Diagnostic & Treatment, Italien) mit Springfeder und einer Kappe von 1 cm<sup>2</sup> durchgeführt. Das Dolorimeter zeigt einen applizierten Druck bis maximal 10 kg an. Die Hauptskalierungsabstände auf dem Dolorimeter betragen ein Kilogramm, Unterskalierungen sind im Abstand von 100 g aufgetragen.

Die Schmerzschwellenbestimmung wurde am sitzenden Probanden und stets vom selben Untersucher vorgenommen. Das Messgerät wurde möglichst senkrecht auf den jeweiligen tender point aufgesetzt und der Dolorimeterdruck mit ~ 1 kg/sec gesteigert. Die Probanden sollten den jeweiligen Zeitpunkt mit „Stopp“ angeben, ab dem sie den Druck als schmerzhaft empfanden. Ein schmerzhaftes Wegzucken wurde ebenfalls als Stoppzeichen gewertet. Der Dolorimeterdruck wurde daraufhin sofort angehalten und der zu diesem Zeitpunkt angezeigte Wert wird in Kilogramm notiert.

Untersucht wurde in Anlehnung an die ACR-Kriterien an folgenden Punkten (s. Abb. 22, S. 85):

1. Stirnmitte
- 2./3. Ansatz suboccipitale Muskulatur beidseits
- 4./5. Musculus trapezius beidseits (Mitte zwischen Halsansatz und Akromion)
- 6./7. Musculus supraspinatus (über Spinae scapulae) beidseits
- 8./9. Musculus gluteus maximus (äußerer oberer Quadrant) beidseits
- 10./11. Intertransversalräume C5 –C7 beidseits
- 12./13. Knorpel-Knochengrenze der zweiten Rippe beidseits
- 14./15. lateraler Epicondylus (zwei Zentimeter distal) beidseits
16. dorsaler rechter Unterarm

17. linker Daumennagel

18./19. Trochanter major beidseits

20./21. Fettpolster oberhalb der medialen Kniegelenkslinie

Die Punkte 1, 16 und 17 dienten als Kontrollpunkte.

In den Auswertungstabellen und Graphiken wurden die "aktiven Punkte" mit "Dolo real", die Kontrollpunkte mit "Dolo Kontrolle" abgekürzt.

## **2.7 Verarbeitung der Blutproben**

Die gewonnenen Blutproben wurden unverzüglich mit 4000 U/min bei Raumtemperatur zentrifugiert und das abpipettierte Serum bis zur weiteren Verarbeitung bei  $-80^{\circ}\text{C}$  eingefroren. Die Bestimmung des Plasmatryptophans erfolgte durch Mitarbeiter des neurochemischen Instituts der Psychiatrischen Klinik der LMU, München. Hierbei wurde eine neue laborchemische Methode zur simultanen Bestimmung von Tryptophan, 5-HIAA und Kynurenin mittels HPLC etabliert. Neben den Tryptophanwerten fanden die Kynurenin- und 5-HIAA-Werte in einer weiteren Fibromyalgiestudie Verwendung. Angaben zur genauen laborchemischen Technik sind in dieser Veröffentlichung nachzulesen (Schwarz et al., 2002).

## **2.8 Statistische Auswertung**

Die gesammelten Rohdaten wurden in das Tabellenkalkulationsprogramm Microsoft Excel 2000 eingegeben. Mit diesem Programm wurden Summenwerte, Mittelwerte und Standardabweichungen bestimmt. Für die weiteren Analysen wurde SPSS (Version 12.0) verwendet.

Gemäß den allgemeinen statistischen Regeln wurden folgende Signifikanzniveaus zugrunde gelegt:

Irrtumswahrscheinlichkeit	$p < 0,01$	Ergebnis hoch signifikant
	$p < 0,05$	Ergebnis signifikant
	$p < 0,1$	tendenzielles Ergebnis
	$p > 0,1$	Ergebnis nicht signifikant

Folgende statistische Testverfahren wurden verwendet:

In der Beschreibung des Patientenguts anhand der deskriptiven Statistik wurden jeweils der Mittelwert, die Standardabweichung, der Median, sowie Minimum und Maximum angegeben. Veränderungen der Plasmatryptophankonzentrationen wurden mittels ANOVA-Analyse mit Messwiederholung untersucht. Signifikante Effekte wurden zusätzlich mit dem t-Test für

abhängige Stichproben bei Normalverteilung der Werte oder dem Wilcoxon-Test bei nicht normalverteilten Werten analysiert. Zur Prüfung auf Normalverteilung wurde der Lilliefors-Test eingesetzt.

Für die Darstellung der Schmerz- und Befindlichkeitsparameter im Zeitverlauf und zwischen den beiden Testsituationen wurden die Parameter im univariaten Ansatz, sowie in ihrer Gesamtheit mit zweifaktorieller MANOVA-Analyse mit Messwiederholung ("repeated measurements") ausgewertet. Da es sich in der vorliegenden Studie um ein cross-over Design handelte, wurden sowohl die Zeitverläufe, als auch die beiden Testsituationen (im Folgenden auch Behandlungsregime bzw. Regime genannt und in Tabellen mit Reg. abgekürzt) als "within-subject"-Faktoren behandelt.

Ausgenommen von der MANOVA-Analyse waren die Kontrollpunkte der Dolorimetrie. Ihre Auswertung erfolgte gesondert mit einer ANOVA-Analyse.

Zur Visualisierung der Zeitverläufe wurden einige Variablen durch Mittelwert- und Boxplotdiagramme dargestellt.

Zur Betrachtung von Differenzen zwischen zwei Zeitpunkten innerhalb eines Testdurchlaufes kam der Wilcoxon-Test zur Anwendung.

Die Nullhypothesen der durchgeführten statistischen Tests waren fehlende Unterschiede (t-Test, Wilcoxon-Test bzw. fehlende Einflüsse von Faktoren (Varianzanalysen). Alternativhypothesen waren das Vorliegen der entsprechenden Unterschiede bzw. Zusammenhänge. Die den Tests zugrundegelegte Irrtumswahrscheinlichkeit betrug  $\alpha = 0,05$ .



### **3 Ergebnisse**

#### **3.1 Basisdaten**

Die folgenden Tabellen fassen die erhobenen Basisdaten zusammen. Da nicht alle Fragebögen rückläufig waren und nicht alle Fragen vollständig beantwortet wurden fehlen stellenweise Daten.

	Alter	Geschlecht	Krankheitsdauer	VAS Schmerz	VAS Schmerz	Schmerzscore	Schmerzscore		
Patient	(Jahre)		(Jahre)	heute	letzte 3 Monate	nach Körperschema	Regionen >1	BDI	FIQ
1	49	w	41	5,2	7,5	47	20	7	34,82
3	52	w	6	3,7	6,7	77	24	36	51,64
5	43	w	12	4,9	7,2	54	24	6	46,36
6	55	w	5	9,1	9,4	63	22	20	56,45
7	53	w	10	9,4	9,4	48	16	30	74,6
8	48	w	9	6,9	7,2	95	24	23	48,31
9	58	w	9	6,4	6,2	*	*	1	30,56
10	47	w	19	8,3	9,4	62	24	13	54,01
11	42	w	2	3,7	4,6	61	20	9	37,76
13	44	w	24	7,5	7,6	40	14	18	61,58
14	45	w	14	4,5	7,7	86	24	19	48,33
15	53	m	3	6,7	8,2	58	24	35	*
16	55	w	8	3	6,7	43	21	11	30,75
18	58	w	*	*	*	*	*	*	*
19	58	w	2	8,3	8	*	*	23	56,57
20	43	w	25	7,3	*	47	17	6	54,8
23	58	w	10	9,3	9,3	*	*	20	43,15
Min	42		2	3	4,6	40	14	1	30,56
Max	58		41	9,4	9,4	95	24	36	74,6
StdAbw	5,90		10,37	2,05	1,36	16,87	3,50	10,52	12,05
Median	52		9,5	6,8	7,6	58	22	18,5	48,33
Mittel	50,65		12,44	6,51	7,67	60,08	21,08	17,31	48,65

**Tabelle 2: Basisdaten aller Patienten inklusive Minimum, Maximum, Standardabweichung, Median und Mittelwert. Die einzelnen Spalten enthalten der Reihenfolge nach: das Alter der Patienten, das Geschlecht, die bisherige Krankheitsdauer bei Testbeginn, das aktuelle Schmerzniveau anhand einer VAS-Skala, das Schmerzniveau in den letzten drei Monaten anhand einer VAS-Skala, den Summenswert im Schmerzscore nach Körperregionen, die Anzahl der Regionen die im Schmerzscore nach Körperschema mit einem Wert über 1 (1 = geringe Schmerzen) markiert wurden, den Summenwert im BDI und FIQ; \* bezeichnet fehlende Daten;**



Schmerz	Häufigkeit	Prozent	gültige Prozente	kumulierte Prozente
2 (häufig)	5	29,4	33,3	33,3
3 (ständig)	10	58,8	66,7	100
gesamt	15	88,2	100	
fehlend	2	11,8		
Patientenzahl	17	100		

**Tabelle 3: Schmerzhäufigkeit in den letzten drei Monaten**

Wie aufgrund der Geschlechtsverteilung bei der Fibromyalgie zu erwarten, bestand das Patientenkollektiv überwiegend aus Frauen.

Der Altersunterschied in der Patientengruppe war mit einer Standardabweichung von nur 5,9 Jahren gering.

Die bisherige Krankheitsdauer der einzelnen Patienten bei Testbeginn lag weit auseinander (Minimum 2 Jahre, Maximun 41 Jahre). Hier war ausdrücklich nach dem Zeitpunkt gefragt worden, den die Patienten selbst als Krankheitsbeginn einstufen, da die Diagnose "Fibromyalgie" oft erst Jahre nach dem Auftreten der Symptome gestellt wird.

Den chronischen Charakter der Schmerzsymptomatik, wie von den ACR-Kriterien gefordert, beweist die Frage nach der Schmerzhäufigkeit in den letzten drei Monaten: zwei Drittel der Patienten gaben an, ständig unter Schmerzen gelitten zu haben, ein Drittel der Patienten hatte häufig Schmerzen. Die Antwortmöglichkeiten, "nie" oder "selten" Schmerzen gehabt zu haben, wurden von keinem Patienten markiert.

Im FIQ, der die gesamte krankheitsbedingte Befindlichkeitsstörung erfassen sollte, lag der Mittelwert bei 49,6 von 80 möglichen Punkten (0 = nicht beeinträchtigt, 80 = maximal beeinträchtigt). Der BDI (erreichbare Werte 0 – 63) zeigte stark streuende Werte von 1 bis 35. Der berechnete Mittelwert von 18 liegt am Übergang zu klinisch relevanten Werten.

### **3.2 Auswirkungen des TDT und des Placebotests auf die Plasmatryptophankonzentrationen**

Die ANOVA-Analyse zeigte für Tryptophan einen hoch signifikanten Einfluss der Faktoren "Zeit", "Behandlungsregime" und "Zeit x Behandlungsregime" (jeweils  $p < 0,001$ ).

Die Ausgangswerte vor Einnahme des Aminosäuretranks (Zeitpunkt 2) unterschieden sich nicht signifikant in den beiden Testsituationen ( $t = -0,653$ ,  $df = 16$ ,  $p = 0,523$ ).

Die Einnahme des Aminosäuretranks führte in der Depletionstestung zu einem signifikanten Abfall der Tryptophanwerte um 59,0 % (Zeitpunkt 2 vs. 4:  $t = 24,87$ ,  $df = 16$ ,  $p < 0,000$ ) nach zwei Stunden bzw. um 83,5 % (Zeitpunkt 2 vs. 6:  $t = 21,33$ ,  $df = 16$ ,  $p < 0,000$ ) nach fünf Stunden.

Der Placebotest steigerte die Plasmatryptophankonzentration auf 169,6 % zum Zeitpunkt 4 (Zeitpunkt 2 vs. 4:  $t = -4,248$ ,  $df = 16$ ,  $p < 0,001$ ) bzw. 307,0 % zum Zeitpunkt 6 (Zeitpunkt 2 vs. 6:  $t = -7,909$ ,  $df = 16$ ,  $p < 0,000$ ) im Vergleich zum Tagesausgangswert.

Im Vergleich zwischen Zeitpunkt 2 und 8 ergaben sich in beiden Testdurchläufen keine Unterschiede zwischen den Tryptophanwerten, die Patienten hatten somit am Tag nach der Depletion ihre Ausgangswerte wieder erreicht (TDT:  $Z = -0,853$ ,  $p = 0,394$ ; Placebo:  $Z = -1,019$ ,  $p = 0,308$ ).

Die Zeitverläufe der Tryptophanwerte sind in den folgenden Abbildungen 4, 5 und 6 veranschaulicht.

Tryptophan $\mu\text{g/ml}$		
Zeitpunkt	TDT	Placebo
1	$9,2 \pm 1,1$	$8,7 \pm 2,4$
2	$9,0 \pm 1,4$	$8,7 \pm 2,4$
4	$3,7 \pm 1,2$	$14,7 \pm 6,7$
6	$1,5 \pm 0,9$	$26,7 \pm 9,1$
8	$8,7 \pm 1,6$	$8,2 \pm 2,5$

Tabelle 4: Mittelwerte und Standardabweichungen der Tryptophanwerte im TDT und Placebotest

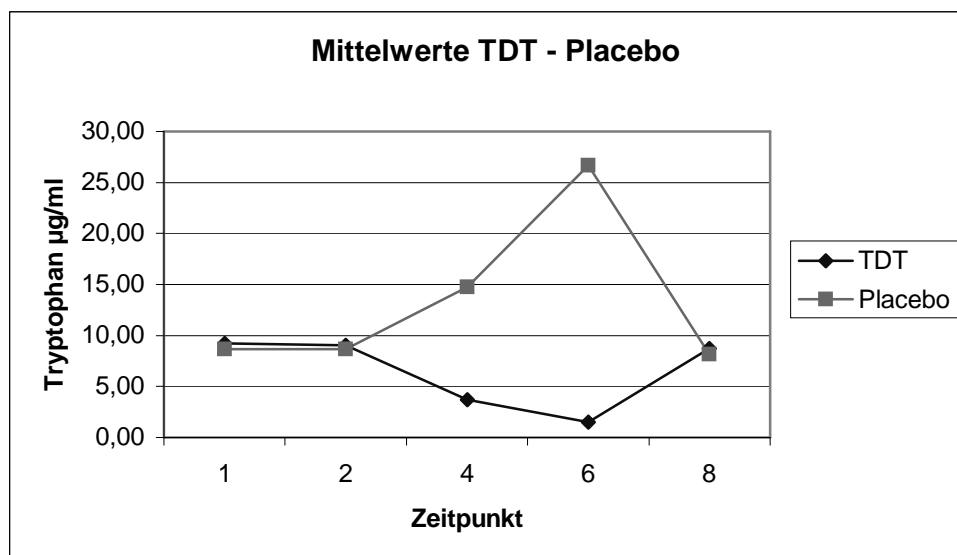


Abbildung 9: Zeitverlauf der Tryptophanmittelwerte im TDT und Placebotest.

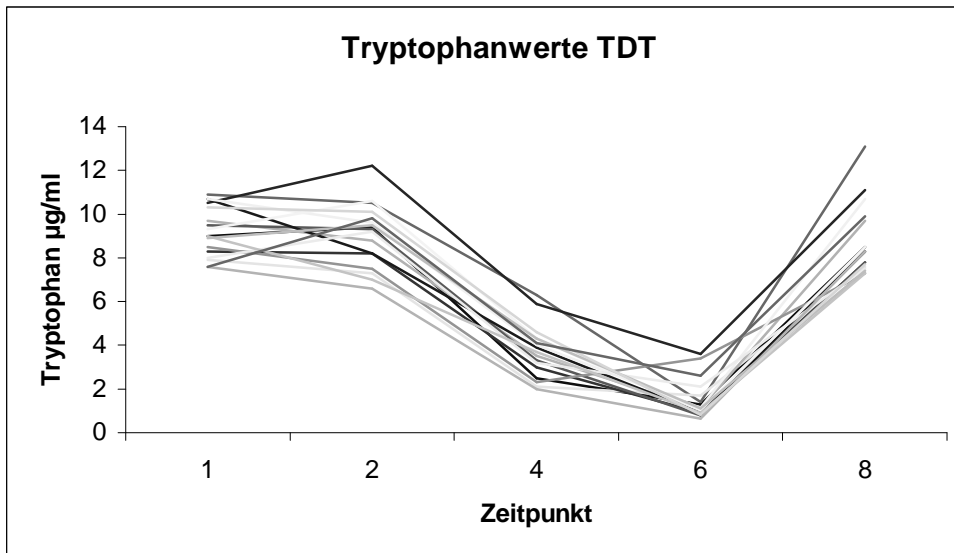


Abbildung 10: Tryptophanwerte der einzelnen Patienten im Zeitverlauf des TDT

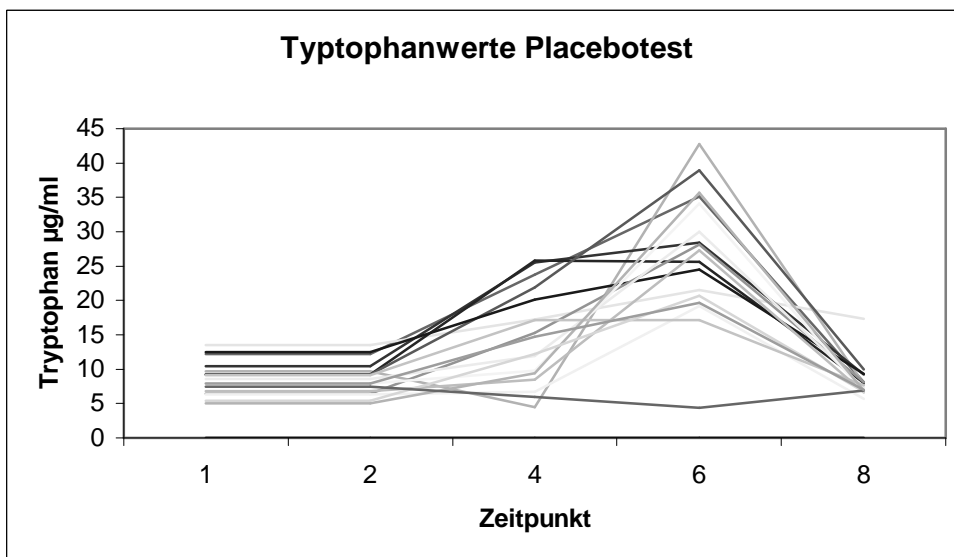


Abbildung 11: Tryptophanwerte der einzelnen Patienten im Zeitverlauf des Placebotests

### 3.3 Einfluss des TDT auf Schmerzempfinden und Befindlichkeit

Verglichen wurden die Ausgangswerte am Tag 2 mit den Messzeitpunkten 5, 6 und 7 (12.00, 14.00 und 16.00 Uhr). Da für den Zeitpunkt 6 kein Dolorimetriewert vorlag, die multivariate Analyse aber mit fehlenden Werten nicht umgehen kann, wurde dieser Wert durch den Mittelwert seines Vorgängers und Nachfolgers ersetzt.

Die Kontrollwerte der Dolorimetrie wurden nicht in die MANOVA-Analyse miteinbezogen, sondern gesondert in einer ANOVA-Analyse verglichen.

Die Ergebnisse der MANOVA sind in der nachstehenden Tabelle 5 zusammengefasst:

Variable	Zeitpunkt 2 vs. 5			Zeitpunkt 2 vs. 6			Zeitpunkt 2 vs. 7		
	p-Wert Reg.	p-Wert Zeit	p-Wert ZeitxReg.	p-Wert Reg.	p-Wert Zeit	p-Wert ZeitxReg.	p-Wert Reg.	p-Wert Zeit	p-Wert ZeitxReg.
multivariater Ansatz	0,39	<0,05	0,55	0,22	0,51	0,56	0,47	0,61	0,49
univariater Ansatz									
Dolo real	0,55	0,31	0,067	0,40	0,63	0,18	0,30	0,94	0,40
VAS	0,11	<0,002	0,15	0,06	<0,002	0,29	0,13	<0,0005	0,14
POMS mi	0,43	0,57	0,84	0,62	0,78	0,63	1	0,13	<0,05
POMS mu	0,92	0,77	0,11	0,32	0,27	0,38	0,47	0,08	0,25
POMS n	0,67	0,23	0,45	0,80	0,45	0,95	0,38	0,05	0,64
POMS t	0,13	0,06	0,26	0,08	0,33	0,84	<0,05	0,59	0,86
nervös	0,28	<0,005	0,49	0,48	<0,002	0,22	<0,03	0,86	0,45
heiter	0,37	<0,01	0,17	0,08	0,38	0,83	0,1	0,72	0,84
gut drauf	0,26	<0,05	1	0,27	0,38	0,84	0,19	1	0,67
hungrig	1	0,16	0,5	0,38	0,22	0,81	0,33	0,76	0,63
gesprächig	0,17	0,09	0,75	0,58	0,39	0,16	0,46	0,46	0,38
glücklich	0,75	0,33	0,75	0,58	1	1	0,75	0,75	0,33
schläfrig	0,31	0,36	0,09	0,88	0,40	0,86	0,76	0,09	0,68
ruhig	0,81	0,14	0,19	0,46	0,86	<0,05	0,88	0,59	0,12
depressiv	0,16	0,43	1	1	0,16	0,16	0,33	0,19	0,33
besorgt	0,08	0,72	0,46	0,09	0,49	0,10	0,07	0,26	0,16
schmerzgeplagt	<0,05	<0,02	1	0,22	0,16	0,67	0,36	0,43	0,11
SR	0,09	<0,002	<0,05	0,023	<0,002	0,09	0,13	<0,002	<0,02

Tabelle 5: Ergebnisse der ANOVA/MANOVA-Analysen: Vergleich der Zeitpunkte 2 vs. 4, 2 vs. 5, 2 vs. 6

Die MANOVA-Analyse zeigte keinen Einfluss des Behandlungsregimes auf Schmerz oder Befindlichkeit der Patienten. Ebenso ergab sich keine Signifikanz für den Einfluss des Faktors "Zeit x Behandlungsregime". Lediglich für den Faktor "Zeit" ließ sich beim Vergleich der Zeitpunkte 2 mit 5 ein signifikanter Effekt nachweisen ( $p < 0,05$ ).

Wie aus Tabelle 6 ersichtlich differierten die Tagesausgangswerte der einiger Variablen.

p-Wert (Signifikanz)	Zeitpunkt 1 vs. 2		Zeitpunkt 1 vs. 8	
	TD	Placebo	TD	Placebo
Tryptophan	n.s.	--	n.s.	--
Dolo real	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Dolo Kontrolle	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
VAS	n.s.	> p<0,05	> p<0,01	n.s.
POMS mi	> p<0,02	> p<0,05	n.s.	n.s.
POMS mu	n.s.	> p<0,05	> p<0,005	> p<0,05
POMS n	> p<0,02	> p<0,02	> p<0,01	> p<0,02
POMS t	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
nervös	n.s.	n.s.	> p<0,02	n.s.
ruhig	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
depressiv	> p<0,05	n.s.	n.s.	n.s.
besorgt	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
heiter	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
gut drauf	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
hungrig	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
gesprächig	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
glücklich	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
schläfrig	n.s.	n.s.	n.s.	> p<0,05
schmerzgeplagt	n.s.	> p<0,01	n.s.	n.s.
SR	> p<0,02	> p<0,001	> p<0,005	> p<0,05

**Tabelle 6: Wilcoxon-Test zum Vergleich der Ausgangswerte aller Variablen an den drei Testtagen**

Aus diesem Grund wurde die MANOVA-Analyse mit Zeitpunkt 1 als neuem Ausgangspunkt wiederholt. Für den zuvor signifikanten Einfluss des Faktors "Zeit" (Zeitpunkt 2 versus 5) ergab sich nur ein tendenzielles Ergebnis ( $p=0,07$ ).



Variable	Zeitpunkt 1 vs. 5			Zeitpunkt 1 vs. 6			Zeitpunkt 1 vs. 7		
	p-Wert Reg	p-Wert Zeit	p-Wert ZeitxReg.	p-Wert Reg	p-Wert Zeit	p-Wert ZeitxReg.	p-Wert Reg	p-Wert Zeit	p-Wert ZeitxReg.
multivariater Ansatz	0,33	0,07	0,24	0,64	0,24	0,07	0,87	0,25	0,83
univariater Ansatz									
Dolo real	0,33	0,87	0,30	0,71	0,95	0,53	0,96	0,97	0,90
VAS	0,53	<0,0005	0,59	0,64	<0,0005	0,40	0,97	<0,0005	0,69
POMS mi	0,81	<0,02	0,28	0,54	<0,02	0,31	0,24	<0,005	0,61
POMS mu	0,10	<0,05	0,68	0,32	<0,02	0,26	0,27	<0,002	0,31
POMS n	0,64	<0,01	0,79	0,56	<0,005	0,59	0,66	<0,005	0,41
POMS t	0,96	0,14	0,54	0,54	0,32	0,15	0,52	0,83	0,15
nervös	0,45	<0,01	0,71	0,88	<0,005	0,38	0,09	0,47	0,24
heiter	0,43	0,10	0,26	1	0,65	0,06	1	1	0,15
gut drauf	0,43	0,43	0,07	0,31	0,83	0,11	0,68	0,36	0,07
hungrig	0,72	0,38	0,58	0,17	0,17	0,79	0,14	1	1
gesprächig	0,65	0,09	0,55	0,82	0,29	0,75	0,81	0,21	0,83
glücklich	0,49	0,33	0,42	0,63	0,58	0,33	0,21	0,72	0,81
schläfrig	<0,05	1	0,30	0,55	0,12	0,45	0,46	<0,02	0,46
ruhig	0,55	0,70	0,24	0,77	0,22	<0,01	0,74	0,06	0,06
depressiv	0,43	0,06	1	0,46	<0,02	0,72	0,33	<0,02	0,67
besorgt	0,20	0,33	0,79	0,17	0,15	0,24	0,09	0,09	0,42
schmerzgeplagt	0,27	<0,0005	0,27	1	<0,01	0,33	0,57	<0,005	0,82
SR	0,62	<0,0005	0,92	0,62	<0,0005	1	0,47	<0,0005	0,29

Tabelle 7: Ergebnisse der ANOVA/MANOVA-Analysen: Vergleich der Zeitpunkte 1 vs. 5, 1 vs. 6, 1 vs. 7

Signifikante Einflüsse des Behandlungsregimes traten im univariaten Ansatz nur in Einzelfällen auf (z.B. Variable "schläfrig" Zeitpunkt 1 vs. 5:  $p < 0,05$ ). Derartige Befunde waren allerdings jeweils nur zu einem Zeitpunkt nachzuweisen und wurden daher als Zufallsbefund gewertet.

Häufiger ergaben sich in der ANOVA Einflüsse des Faktors "Zeit". Einige dieser signifikanten Effekte waren hierbei auch zu mehreren Zeiten nachweisbar (z.B. VAS 2 vs. 4:  $p < 0,002$ ; VAS 2 vs.5:  $p < 0,002$ ; VAS 2 vs.7:  $p < 0,005$ ). Da gleichzeitig aber kein Einfluss des Behandlungsregimes vorlag, sind die Effekte nicht auf die Wirkung des TDT zurückzuführen. Im Folgenden sind exemplarisch die Zeitverläufe einiger Variablen in Form von Mittelwertkurven zur Visualisierung des Zeitverlaufs und Boxplots zur Visualisierung der Verteilungen und Varianzen dargestellt. Bereits an diesen Abbildungen ist klar zu erkennen, dass das Behandlungsregime keinen Einfluss auf die Variablen im Zeitverlauf hatte.

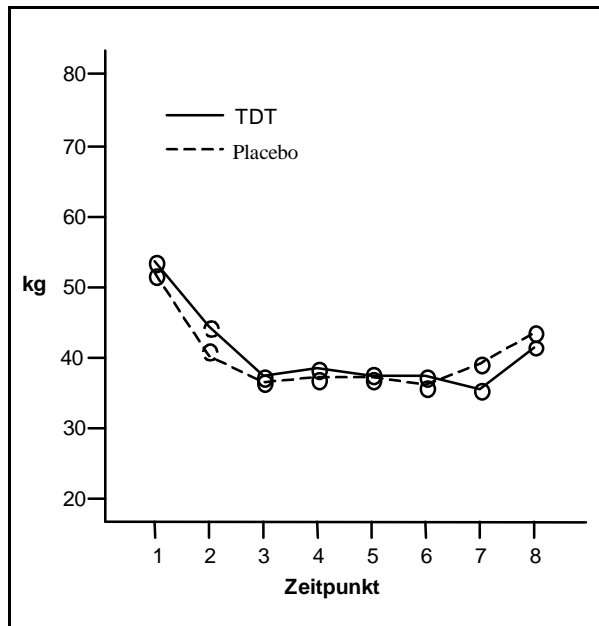


Abbildung 12: Zeitverlauf der Mittelwerte im Schmerzscore nach Körperregionen in beiden Testsituationen. Erkennbar wird, dass sich im Zeitverlauf Veränderungen ergaben, die aber in beiden Testsituationen annähernd parallel verliefen.

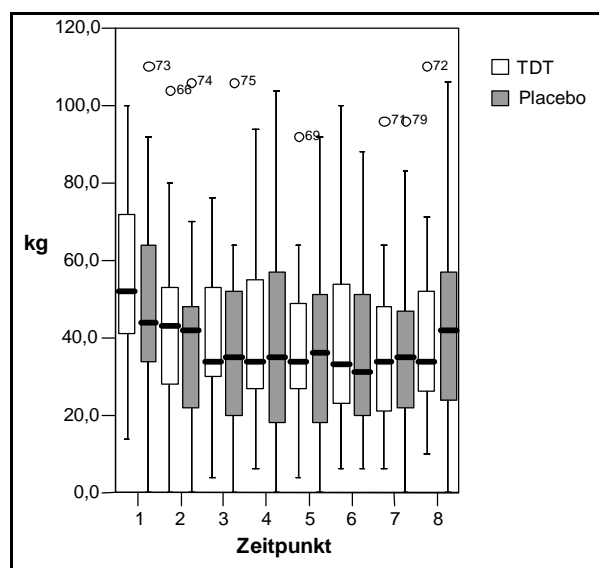


Abbildung 13: Boxplot-Darstellung (Minimum, 25% Perzentile, Median, 75% Perzentile, Maximum, inkl. Ausreißern) des Schmerzscore nach Körperregionen

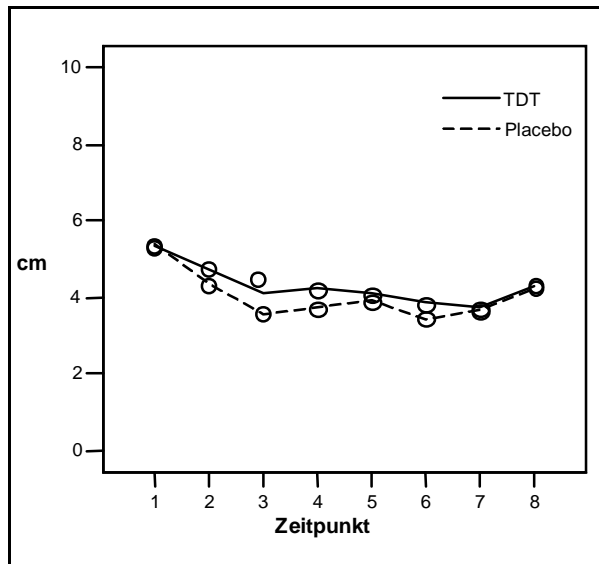


Abbildung 14: Zeitverlauf der Mittelwerte der VAS-Skala in beiden Testsituationen. Auch hier werden wieder Veränderungen im Zeitverlauf erkennbar, die aber nicht vom Behandlungsregime abhängig sind.

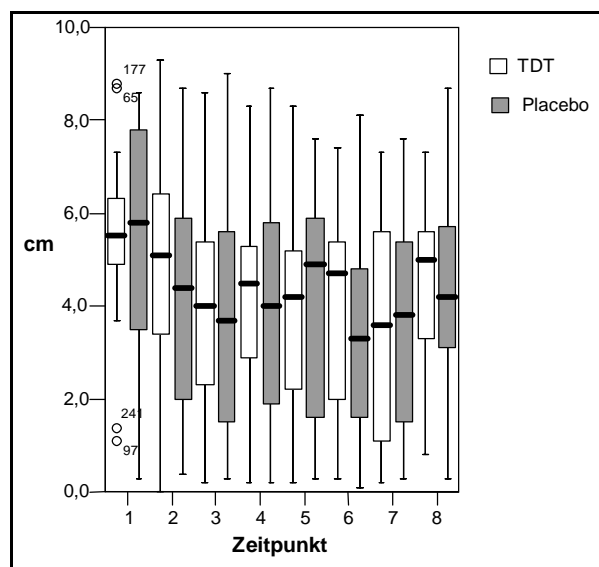
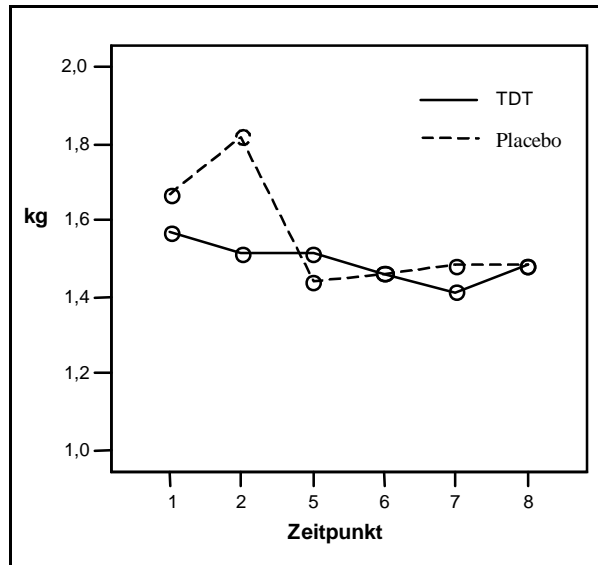


Abbildung 15: Boxplot-Darstellung (Minimum, 25% Perzentile, Median, 75% Perzentile, Maximum, inkl. Ausreißern) der VAS-Skala für Schmerz

Die Kontrollpunkte der Dolorimetrie wurden gesondert in einer ANOVA-Analyse mit Messwiederholung betrachtet. Auch hier ließ sich wiederum nur eine zeitliche Veränderung signifikant nachweisen und auch nur dann, wenn Zeitpunkt 1 als Ausgangszeitpunkt diente. Der Zeitverlauf der Kontrollwerte ist Abbildung 16 entnehmen. Betrachtet man die Rohwerte der Kontrollpunkte und der tender points, so fällt auf, dass beide auf annähernd gleichem Niveau liegen. Teilweise liegen die Mittelwerte der Kontrollpunkte sogar unter denen der tender points.

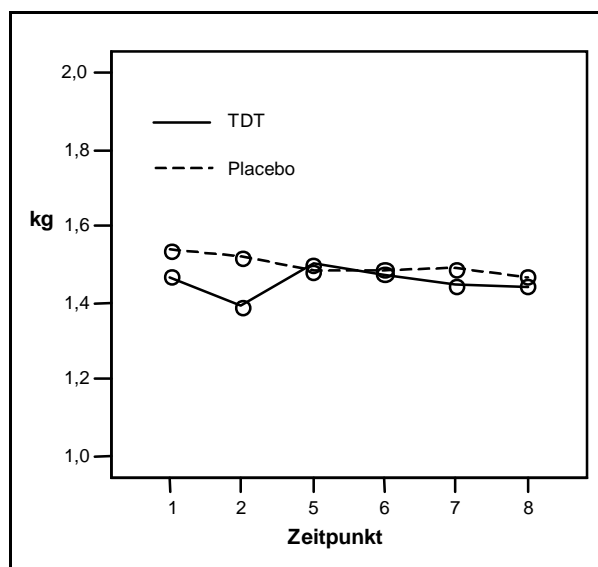
Variable	Zeitpunkt 1 vs. 5			Zeitpunkt 1 vs. 6			Zeitpunkt 1 vs. 7		
	p-Wert Reg	p-Wert Zeit	p-Wert ZeitxReg.	p-Wert Reg	p-Wert Zeit	p-Wert ZeitxReg.	p-Wert Reg	p-Wert Zeit	p-Wert ZeitxReg.
Dolo Kontrolle	0,46	<0,05	0,12	0,54	<0,02	0,13	0,23	<0,05	0,44
Variable	Zeitpunkt 2 vs. 5			Zeitpunkt 2 vs. 6			Zeitpunkt 2 vs. 7		
	p-Wert Reg	p-Wert Zeit	p-Wert ZeitxReg.	p-Wert Reg	p-Wert Zeit	p-Wert ZeitxReg.	p-Wert Reg	p-Wert Zeit	p-Wert ZeitxReg.
Dolo Kontrolle	0,45	0,21	0,17	0,30	0,135	0,24	0,19	0,1	0,37

**Tabelle 8: Ergebnisse der ANOVA-Analyse der Dolorimetrie-Kontrollpunkte: Vergleich der Zeitpunkte 1 vs. 5, 1 vs. 6 und 1 vs. 7, sowie Zeitpunkte 2 vs. 5, 2 vs. 6 und 2 vs. 7**



**Abbildung 16: Zeitverlauf der Mittelwerte der Dolorimetrie-Kontrollpunkte in beiden Testsituationen**

Zum Vergleich sind in der nächsten Abbildung die Zeitverläufe der "aktiven" Dolorimetriepunkte dargestellt. Man erkennt dass die Kontrollpunkte auf gleichem Niveau wie die "aktiven" Punkte liegen.



**Abbildung 17: Zeitverlauf der "aktiven" Dolorimetriepunkte in beiden Testverläufen**

Zusammenfassung der Ergebnisse:

Der Aminosäuretrunk ohne Tryptophan führte zu einem signifikanten Abfall der Plasmatriptophanwerte um 83,5 % innerhalb von fünf Stunden. Die Tryptophandepletion war somit erfolgreich. In demselben Zeitraum stiegen die Plasmatriptophanwerte nach Verabreichung des Placebotrunks, in dem Tryptophan substituier war, um 307 %.

Hingegen konnte im Zeitverlauf kein Einfluss der beiden Testsituationen bezüglich Schmerz oder Befindlichkeit festgestellt werden. Die bei einzelnen Variablen gesehene Veränderungen über die Zeit können bei gleichzeitig fehlendem Einfluss des Behandlungsregimes nicht als "TDT-induziert" interpretiert werden.

#### **4 Diskussion**

Serotonin gilt als wichtiger Modulator der Schmerzwahrnehmung, von Schlaf und Stimmung beim Menschen. Da Störungen in diesen Bereichen zu den Hauptsymptomen der Fibromyalgie gehören, könnten Abweichungen im Serotoninstoffwechsel und der serotonergen Neurotransmission für die Pathogenese der Fibromyalgie von Bedeutung sein (Alnigenis und Barland, 2001).

Bislang wurde hauptsächlich versucht mittels Messung von Tryptophan, Serotonin und 5-HIAA in Serum und Liquor Klarheit über die serotonerge Beteiligung an der Entstehung der Fibromyalgie zu gewinnen. Trotz einiger signifikanter Abweichungen, die auf eine verminderte Aktivität im serotonergen System hinweisen, konnte ein konkreter Zusammenhang zwischen Serotonin und Fibromyalgie noch nicht nachgewiesen werden. Ziel dieser Studie war es, die Hypothese eines gestörten serotonergen Systems als pathophysiologische Ursache der Fibromyalgie zu stützen. Wir wählten hierzu den TDT, als ein non-invasives funktionelles Instrument, um die serotonerge Funktion beim Menschen zu untersuchen.

In Annahme eines zentralen Serotoninmangels bei der Fibromyalgie erwarteten wir ein kurzzeitig angehobenes Schmerzniveau und eine Verschlechterung der Befindlichkeit, als Folge der TDT induzierten zentralen Reduktion von Tryptophan mit der Folge einer verminderten serotonergen Neurotransmission.

Wir waren nicht in der Lage, durch den TDT eine derartige Symptomveränderung hervorzurufen. Verschiedene Faktoren könnten hierfür eine Rolle spielen.

##### **4.1 Serotonerges System und Fibromyalgie**

In Umkehrung unserer Hypothese lässt die fehlende klinische Reaktion der Patienten auf den TDT die Vermutung zu, dass eine Störung im serotonergen System nicht der vorrangige oder alleinige Pathomechanismus der Fibromyalgie ist. Dies erscheint unerwartet, da

zahlreiche Untersuchungen eine serotonerge Dysfunktion bei Fibromyalgie implizieren: in mehreren Studien wurden erniedrigte Serumserotoninkonzentrationen bei Fibromyalgie-Patienten gemessen, verglichen mit an rheumatoider Arthritis erkrankten Patienten oder gesunden Kontrollpersonen (Russell et al., 1992a; Hrycaj et al., 1993; Russell et al., 1994). In einigen Studien fand sich zudem eine Korrelation zwischen dem Ausmaß der Fibromyalgiesymptome und den Serotoninspiegeln. Schwarz verglich beispielsweise 5-HIAA und Tryptophankonzentrationen im Serum mit klinischen Parametern, wie Schmerz und Schlafqualität. Hohe 5-HIAA- und Tryptophankonzentrationen gingen dabei mit niedrigen Schmerzscores einher, zudem korrelierte die 5-HIAA-Konzentration mit der Schlafqualität (Schwarz et al., 1999). Nicht alle Untersucher kamen jedoch zu gleichen Ergebnissen (Wolfe et al., 1997). Serumserotoninspiegel mögen demzufolge nicht direkt die Situation im ZNS reflektieren (Alnigenis und Barland, 2001), zumal Serotonin nicht die Blut-Hirn-Schranke überwinden kann und Serotonin im Gehirn nur 2% des im Körper vorhandenen Serotonins ausmacht (Wolfe et al., 1997). Besser geeignet erscheinen Messungen von Tryptophan und Serotoninmetaboliten im Liquor. Russell berichtet über erniedrigte Tryptophanwerte im Liquor von Fibromyalgie-Patienten (Russell, 1993), Houvenagel fand bei Fibromyalgie-Patienten signifikant niedrigere 5-HIAA-Liquorkonzentrationen im Vergleich zu Patienten mit Kreuzschmerzen (Houvenagel et al., 1990). Im Liquor von Fibromyalgie-Patienten konnten außerdem dreifach erhöhte Konzentrationen von Substanz P gefunden werden (Russell et al., 1994). Substanz P hat ebenfalls Bedeutung in der Schmerztransmission und steht in Interaktion mit Serotonin (Eide und Hole, 1991). Viele Untersuchungen untermauern demnach die gängige Serotoninhypothese bei Fibromyalgie. Letztendlich ist aber eine direkte Messung der Neurotransmitterfunktion am Menschen noch nicht möglich und die peripheren Analysen in Blut, Urin oder auch Liquor können allenfalls eine grobe Vorstellung der Neurotransmitteraktivität vermitteln (Ackenheil, 1998). Ein definitiver Beweis für einen Zusammenhang zwischen Fibromyalgie und Serotonin konnte bis heute nicht erbracht werden und auch unser Ergebnis geht anscheinend mit der Hypothese nicht konform.

Depression und Fibromyalgie weisen gemeinsame Symptome auf, so dass eine enge Beziehung zwischen beiden Krankheitsbildern postuliert wird. Fibromyalgie-Patienten leiden häufig unter den Symptomen der Major Depression, umgekehrt zeigen depressive Patienten oft somatische Symptome, wie beispielsweise Muskelschmerzen (Ackenheil, 1998). Für beide Erkrankungen wird eine Mitbeteiligung des serotonergen Systems vermutet. Während der TDT im Rahmen der Depressionsforschung gerne eingesetzt wird, ist die vorliegende Untersuchung die erste Studie, die damit Stimmungsveränderungen bei Fibromyalgie-Patienten untersucht.

Nicht alle depressiven Patienten zeigen gleiche Reaktionen auf den TDT. Insbesondere bei in Remission befindlichen depressiven Patienten kommt es nach TDT gehäuft zu einem Wiederauftreten depressiver Symptomatik (Delgado et al., 1990; Lam et al., 1996; Neumeister et al., 1997; Smith et al., 1997). Andererseits änderte der TDT die Stimmung bei akut depressiven Patienten ohne medikamentöse Therapie nicht (Delgado et al., 1991; Delgado et al., 1994). Als mögliche Erklärung für dieses "Negativergebnis" diskutiert der Autor, dass unter Annahme einer präsynaptischen serotonergen Dysfunktion bei Depressiven die serotonerge Funktion entweder bereits gehemmt ist, oder die verminderte serotonerge Aktivität lediglich für Depression prädisponiert. Diese These könnte analog auf die Fibromyalgie übertragen werden. Geht man von einer bereits gehemmten serotonergen Aktivität aus, so mögen die TDT-induzierten Schwankungen im zentralen Serotoninmetabolismus zu gering sein, um sich klinisch bemerkbar zu machen.

Aufgrund der Chronizität der Erkrankung ist auch denkbar, dass bereits Prozesse auf prä- oder postsynaptischer Rezeptorebene aufgetreten sind, die nicht auf eine kurzfristige Modulation der Serotoninsynthese ansprechen. Eine derartige Theorie ist allerdings rein spekulativ. Dennoch war der Zeitraum der Depletion möglicherweise zu kurz, um Einfluss auf Stimmung oder Schmerzwahrnehmung zu bewirken. Theoretisch könnte der TDT zunächst den Serotoninspeicherpool betreffen (Trulson, 1985) und erst bei längerer Depletionsdauer die serotonerge Transmission beeinträchtigen. Klaassen versuchte durch einen modifizierten TDT eine lang anhaltende Depletion zu erreichen. Die Tryptophanwerte blieben über einen Zeitraum von ca. 12 Stunden auf niedrigem Niveau, der ausgedehnte Zeitraum der Depletion hatte jedoch keine Auswirkungen auf das Ausmaß der Befindlichkeitsstörung (Klaassen et al., 1999). Den Zeitraum noch weiter auszudehnen scheiterte bei Klaassen an methodischen Problemen, ein neuerlicher Versuch könnte aber durchaus von Interesse sein.

Unklar ist auch, inwieweit ein längerer Beobachtungszeitraum am "Tag 2" der Testung das Ergebnis beeinflusst hätte. Die minimalen Plasmatryptophankonzentrationen werden innerhalb von fünf bis sieben Stunden nach Einnahme des Aminosäuretrunks gemessen (Young et al., 1985, Young et al., 1988). In der PET-Studie von Nishizawa war die Serotoninkonzentration nach fünf Stunden bereits signifikant vermindert (Nishizawa et al., 1997), was aber nicht unbedingt mit dem absoluten Minimum gleichzusetzen ist. Carpenter beobachtete die niedrigsten 5-HIAA-Konzentrationen im Liquor, als Marker des Serotoninmetabolismus, erst nach acht bis zwölf Stunden (Carpenter et al., 1998), bei Williams nahm die 5-HIAA-Konzentration über 14 Stunden nach TDT ab. Während sich die Plasmatryptophankonzentrationen bereits wieder normalisierten, konnte ein noch andauerndes Absinken der 5-HIAA-Konzentrationen beobachtet werden (Williams et al., 1999). Obwohl die 5-HIAA-Spiegel nicht immer mit der Serotoninfreisetzung parallel gehen

müssen (Williams et al., 1999), lassen sich verzögerte Effekte im Serotoninmetabolismus letztlich nicht ausschließen.

Des Weiteren könnte die Höhe der Ausgangswerte der Befindlichkeitsscores für ein nachweisbares Ansprechen auf den TDT von Bedeutung sein. Bei Gesunden sind die beobachteten Stimmungsschwankungen generell nur schwach ausgeprägt (Young et al., 1985; Smith et al., 1987; Lam et al., 2000; Shansis et al., 2000). Es mehren sich die Hinweise, dass gesunde Probanden mit positiver Familienanamnese für Depression ausgeprägtere Stimmungsschwankungen erfahren, als Probanden ohne eine solche Anamnese (Benkelfat., 1994; Klaassen et al., 1999). Die vielfach beobachteten diskrepanten Ergebnisse, die der TDT bei Gesunden liefert, könnten auch durch Unterschiede in den initialen Depressionsscores mitbedingt sein (Ellenbogen et al., 1996). So hatten jene Untersuchungen, die Stimmungsänderungen nachweisen konnten, häufig hochnormale Ausgangswerte (Young et al., 1985; Smith et al., 1987; Cleare und Bond, 1995) im Vergleich zu Studien mit negativen Resultaten (Abbott et al., 1992; Benkelfat et al., 1994). Die im Mittel erhöhten Depressionsscores im BDI unserer Patienten vor Testbeginn hätten umso eher eine Reaktion auf den TDT erwarten lassen. Einschränkend muss aber bemerkt werden, dass unsere Patienten zuvor nicht auf das Vorliegen einer positiven Familienanamnese für Depression gescreent wurden.

#### **4.2 Vergleich der Methodik**

Obwohl seit vielen Jahren zahlreiche Studien den tryptophanfreien Aminosäuretrunk zur Untersuchung von Verhaltensänderungen nutzen, existiert bislang kein einheitliches Studienprotokoll.

Mit der Zusammensetzung unseres Aminosäuretrunks folgten wir der Originalarbeit von Young mit einem Gesamtgehalt von 100 g Aminosäuren, plus 2,3 g Tryptophan für den Kontrolltest (Young et al., 1985). Der von uns gemessene Abfall der Plasmatryptophanwerte auf 83,5 % des Ausgangswertes ist vergleichbar dem anderer Studien (z.B. Weltzin et al., 1994; Lam et al., 1996; Neumeister et al., 1997; Lam et al., 2000).

Bezüglich der Durchführung der aktiven Testung kommen in der Literatur verschiedene Studiendesigns zur Anwendung. Wenngleich sich die Mehrzahl der Autoren dem Originaltrunk von Young anschließt, so wurde doch mehrfach versucht, durch Reduktion der Aminosäuremenge die unerwünschten Nebenwirkungen wie z.B. Übelkeit und Erbrechen zu reduzieren. Park (Park et al., 1994), Knott (Knott et al., 1999), Oldman (Oldman et al., 1995), Williams (Williams et al., 1999) und Hughes (Hughes et al., 2000) arbeiteten mit 50 g Aminosäuren, Wolfe (Wolfe et al., 1995) gelang mit 31,5 g Aminosäure eine dem 100 g Aminosäuren enthaltenden Trunk vergleichbare Reduktion der TRP/LNAA-Ratio. Nach Moja existiert jedoch eine proportionale Abhängigkeit zwischen der Menge der Aminosäuren und Reduktion des Plasmatryptophans (Moja et al., 1988). Die Verwendung des 100 g



Aminosäuretrunks resultierte bei unseren Patienten in einer im Vergleich zu anderen Untersuchungen hohen Zahl an Testabbrüchen, hauptsächlich ausgelöst durch Erbrechen und Durchfälle. Fast alle Probanden klagten zudem über leichte bis mäßige Übelkeit und Völlegefühl. Die Nebenwirkungen des TDT reduzieren sich, sobald die Dosis der Aminosäuren reduziert wird (Wolfe et al., 1995). Moreno verwendete 100 g Aminosäuren für den aktiven Test, der Kontrolltrunk enthielt lediglich 25 g Aminosäuren. Alle Fälle von Erbrechen (29% der Probanden) registrierte er in der aktiven Testung mit 100 g Aminosäuren (Moreno et al., 1999).

Ob das Voranstellen einer 24-stündigen tryptophanarmen Diät Vorteile bringt, konnte bislang nicht klar bewiesen werden. Delgado erreichte durch eine derartige Diät eine stärkere Reduktion des freien Plasmatriptophans nach Verabreichung des Aminosäuretrunks, als ohne Diät. Zudem hatten jene depressiven Patienten, die zusätzlich Diät erhalten hatten, eine höhere Rückfallquote bezüglich depressiver Symptome. Die Gesamtplasmatriptophanwerte waren allerdings in beiden Gruppen nicht signifikant unterschiedlich (Delgado et al., 1991). In einer späteren Untersuchung bewirkte die Diät (160 g Tryptophan/d, 48 g Eiweiß/d, 10500 J/d) nur einen nicht signifikanten Abfall des freien (5%) und totalen (7%) Plasmatriptophans, so dass der Aminosäuretrunk hauptsächlich für den massiven Rückgang der Tryptophanwerte verantwortlich ist (Delgado et al., 94). In vielen Studien wurde lediglich eine nächtliche Nüchternheitsphase vor den Testtagen eingehalten (Menkes et al., 1994; Park et al., 1994; Knott et al., 1999; Cleare und Bond, 1995). Wolfe erzielte mit nächtlicher Nüchternheitsphase vor der aktiven Testung einen Tryptophanabfall von 79% (Wolfe et al., 1995), im Vergleich zu 64% bei Weltzin (Weltzin et al., 1994), der eine Diät voranstellte. In beiden Untersuchungen war das TRP/LNAA-Verhältnis mit 94% bzw. 91% annähernd identisch. Möglicherweise kann aber eine standardisierte Diät im Vorfeld der Testung ernährungsbedingte Schwankungen der Ausgangsserotoninspiegel glätten (Reilly et al., 1997). Die bisherigen Studien lassen keinen zwingenden Schluss pro oder contra Diät zu, so dass wir uns zu einer modifizierten Diät entschlossen. Aus Praktikabilitätsgründen erhielten unsere Studienpatienten keine vorgefertigten Essenspakete, sondern eine Diätanweisung, die auf die Vermeidung stark tryptophanhaltiger Nahrungsmittel zielte. Zudem waren die Patienten angewiesen, ab Mitternacht nüchtern zu bleiben. Die Tryptophanwerte vor und nach Diät zeigten bei unseren Patienten keine relevanten Unterschiede. Vermutlich hätte der Verzicht auf die Diät das Gesamtergebnis nicht beeinflusst.

In unserer Untersuchung führte die Kontrollversion mit Substitution von 2,3 g Aminosäuren zu einem vergleichsweise hohen Anstieg der Tryptophanplasmakonzentration auf 307 %.

Werte dieser Größenordnung wurden aber auch schon von Weltzin und Miller gemessen (Weltzin et al., 1994; Miller et al., 2000).

Dennoch muss bei Verwendung eines solchen aktiven Placebos bedacht werden, dass die Tryptophankonzentration im Gehirn nicht allein von der Plasmatryptophankonzentration abhängt, sondern insbesondere auch vom Verhältnis des Tryptophans zu den verzweigtkettigen Aminosäuren (LNAA) (Moja et al., 1989; Weltzin et al., 1994). Ein Anstieg der Plasmatryptophanwerte muss somit nicht zwangsläufig auch eine Zunahme des Tryptophangehalts im Gehirn reflektieren. Wie Young zu bedenken gibt, könnte der kompetitive Effekt der Aminosäuren an der Blut-Hirn-Schranke ausreichen, um den zentralen Tryptophangehalt in gewissem Ausmaß zu senken. Dadurch wäre der Unterschied zwischen Verum- und Placebotest verkleinert und das Erkennen von subtilen Stimmungsunterschieden zwischen Kontroll- und Verumgruppe erschwert (Young et al., 1985).

Die Ratio von freiem Plasmatryptophan zu den verzweigtkettigen Aminosäuren (LNAA) im Plasma gilt als derjenige Parameter, der am besten mit den zentralen Tryptophan- und Serotoninspiegeln korreliert (Perez-Cruet et al., 1974; Fernstrom, 1977). Nur wenige Studien haben diesbezüglich das TRP/LNAA-Verhältnis gemessen. Sie legen die Vermutung nahe, dass auch der Kontrolltrunk zu einer Veränderung des TRP/LNAA Verhältnisses führt und somit den zentralen Tryptophangehalt verändern kann (Reilly et al., 1997). Weltzin verwendete in einer Studie an Bulimiepatienten das Standarddesign mit 100 g Aminosäuren und 2,3 g Tryptophansubstitution in der Kontrolltestung. Trotz Anstieg der Plasmatryptophanwerte in der Kontrolltestung notierte er einen Abfall der TRP/LNAA-Ratio von ca. 45 % des Ausgangswertes, im Vergleich zu 91% beim aktiven Test (Weltzin et al., 1994). Vergleichbare Werte liegen auch von Rasmusson (Rasmusson et al., 1997) vor. Die von Weltzin daraufhin an gesunden Männern getesteten Placebos mit entweder 50 g Aminosäure plus 2,3 g Tryptophan oder 100 g Aminosäure plus 4,6 g Tryptophan scheinen eher geeignet, das TRP/LNAA-Verhältnis konstant zu halten, bzw. es eher zu erhöhen. Eine erhöhte TRP/LNAA-Ratio während der Kontrolltestung könnte aber wiederum eine erhöhte Serotoninsynthese zur Folge haben und somit zu einer Überbewertung der vom TDT hervorgerufenen Befindlichkeitsänderungen beitragen (Schmitt et al., 2000).

Bislang existiert kein zuverlässig inaktives Placebo. Mit der Verwendung von 100 g Aminosäuren plus 2,3 g Tryptophan folgten wir den meisten Autoren anderer Studien, um eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse zu erleichtern. Bei Versuchen an Ratten führte ein vergleichbarer Placebotrunk zwar zu einem Anstieg an extraneuronal gemessener 5-HIAA, jedoch ohne den extrazellulären Serotoninspiegel signifikant zu beeinflussen. Diese Beobachtungen sprechen dafür, dass der Placebotrunk die Serotoninsynthese und den Serotoninmetabolismus stimulieren kann, nicht jedoch die Serotoninfreisetzung (Stancampiano et al., 1997). Derartige Tierversuche sind aber nicht uneingeschränkt auf den

Menschen übertragbar. Es ist durchaus möglich, dass die durch das aktive Placebo induzierten Veränderungen des Plasmatryptophans die Aufdeckung von diskreten Symptomveränderungen verhinderten. Vor diesem Hintergrund erscheint es sinnvoll, die Bestimmung der TRP/LNAA-Ratio bei allen weiteren Untersuchungen zu fordern.

Limitierend für die Aussagekraft vieler TDT-Studien ist die oft sehr kleine Fallzahl (Krahn et al., 1996; Lam et al., 1996; Neumeister et al., 1997; Lam et al., 2000; Leyton et al., 2000; Miller et al., 2000). Die niedrigen Probandenzahlen schränken die Generalisierbarkeit der Ergebnisse ein.

In der vorliegenden Studie wurde die Patientenzahl durch die hohe drop-out-Rate von 34,6% auf 17 Teilnehmer begrenzt. Für nahezu alle Fälle des Testabbruchs waren Erbrechen, starke Übelkeit oder Durchfall verantwortlich. Es wurde kürzlich nachgewiesen, dass der TDT im Vergleich zum Placebotest die Magenentleerung deutlich verlangsamte. Als ursächlich wurde der verminderte Serotoningehalt durch den TDT vermutet (van Nieuwenhoven et al., 2004). Ein serotonerger Effekt für die hohe drop-out-Rate in unserer Studie erscheint aber unwahrscheinlich, da sechs der neun drop-out-Patienten im Placebotest ausschieden.

Mit einer höheren Probandenzahl wäre es uns eventuell möglich gewesen, Subgruppen zu entdecken, die auf den TDT ansprechen. Anhaltspunkt für die Existenz von Subgruppen in der Fibromyalgiepopulation bezüglich des Serotoninmetabolismus ist u.a. die Tatsache, dass nur ein Drittel der Fibromyalgie-Patienten auf eine Therapie mit trizyklischen Antidepressiva wie Amitriptylin anspricht (Lautenschläger, 2000). Offenbächer deckte bei einer Subgruppe von Fibromyalgie-Patienten einen Genpolymorphismus der Promotorregion des Serotonintransportergens auf. Fibromyalgie-Patienten mit der kurzen Variante erzielten höhere, wenn auch nicht signifikante Werte im BDI und Scl 90, als Fibromyalgie-Patienten mit der gemischten oder langen Genvariante (Offenbächer, 1999).

Obwohl große Probandenzahlen wünschenswert sind, so muss doch bedacht werden, dass das Trinken des schlecht schmeckenden Aminosäuretrunks und die damit verbundenen Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen und Diarrhöe von den Probanden ein hohes Maß an Motivation und Durchhaltevermögen erfordern, zumal sie bei Cross-over Design die Testung zweimal durchlaufen müssen. Einige der Patienten, die die Studie abgebrochen hatten, berichteten, dass die beschriebenen Nebenwirkungen über mehrere Tage anhielten. Die bei Fibromyalgie-Patienten häufig zu findenden gastrointestinalen Beschwerden mögen das Problem der Nebenwirkungen des Aminosäuretrunks noch verstärkt haben.

#### **4.3 Limitationen des TDT-Paradigmas**

Die Beziehung zwischen verminderter Tryptophanverfügbarkeit und reduziertem zentralen Serotoninstoffwechsel ist durch Tierstudien, aber auch durch Untersuchungen am Menschen

gut belegt (z.B. Gessa et al., 1974; Moja et al., 1989; Anderson et al., 1990; Zimmermann et al., 1993; Krahn et al., 1996, Nishizawa et al., 1997). Dennoch stellt sich die Frage, in wie weit die gemessenen biochemischen Parameter tatsächlich Veränderungen in der serotonergen Neurotransmission (z.B. synaptische Freisetzung) reflektieren. Hierzu gibt es bislang nur Hinweise aus Tierstudien. Trulson war es nicht gelungen, nach TDT veränderte Aktivität von Rapheneuronen bei Katzen festzustellen. Der Autor vermutet folglich, dass die erniedrigten Konzentrationen von Serotonin und 5-HIAA im ZNS wohl auf eine Abnahme im Speicherpool von Serotonin zurückzuführen sind und nicht die funktionelle Aktivität widerspiegeln (Trulson, 1985).

Spätere in vivo-Mikrodialysestudien (Gartside et al., 1992; Bel und Artigas, 1996) stützen aber durchaus die Hypothese einer geänderten funktionellen Aktivität. Interessant ist hierbei v.a. die Arbeit von Stancampiano an Ratten, da sie dem TDT nachempfunden ist. Seine Mikrodialysemessungen ergaben, dass die tryptophanfreie Aminosäuremischung die Serotoninfreisetzung im Hippocampus, repräsentiert durch extrazelluläres Serotonin, signifikant senkt (Stancampiano et al., 1997).

Wenn es auch bislang noch keine Studien am Menschen gibt, die diese Ergebnisse replizieren können, so sprechen die vorhandenen Tierstudien doch dafür, dass die gemessenen Änderungen im Serotoninmetabolismus auch funktionelle Bedeutung haben.

Das Serotoninsystem steht in komplexer Beziehung zu vielen anderen Neurotransmittersystemen im ZNS (Baumgarten und Grozdanovic, 1994) und seine Wirkungen sind vorwiegend modulatorischer Natur (Heninger, 1995). Moore stellt in seinem Review zur Diskussion, dass eine plötzliche Reduktion der Serotoninfreisetzung durch den TDT andere Transmittersysteme beeinflusst, die normalerweise durch Serotonin modifiziert und reguliert werden. Folgt man dieser Annahme, so wäre das serotonerge System nicht zwangsläufig die neuropathogene Ursache für die in vielen Studien gesehenen Verhaltensänderungen (Moore et al., 2000), sondern sekundär durch Anormalitäten in anderen Systemen bedingt.

Möglicherweise kann der TDT auch über Änderungen der Tyrosinverfügbarkeit Einfluss auf weitere Neurotransmittersysteme ausüben. Der Aminosäuretrank könnte das Verhältnis von Tyrosin zu LNAA und damit die Aufnahme von Tyrosin über die Blut-Hirn-Schranke, parallel dem Mechanismus für Tryptophan, verändern. Tyrosin ist gemeinsame Ausgangsaminosäure für die Noradrenalin- und Dopaminsynthese und beide Neurotransmitter sind an der Pathogenese von Gemüteserkrankungen beteiligt (Reilly et al., 1997; Klaassen et al., 1999). Tierversuche an Affen zeigten aber, dass die Tyrosinspiegel

und Katecholaminmetabolite nach Tryptophandepletion im Liquor unverändert bleiben (Young et al., 1989).

Klaassen bestimmte die TYR/LNAA-Ratio während des TDT. Tatsächlich kam es zu einem leichten Anstieg der TYR/LNAA-Ratio, jedoch gleichen Ausmaßes bei Depletion und Placebotest (Klaassen et al., 1999). Andererseits verminderte sich die TYR/LNAA-Ratio bei Leyton, sowohl bei der aktiven Testung, als auch bei Placebogabe um 21% bzw. 31% (Leyton et al., 2000). In dieser Größenordnung bewegen sich aber auch Abweichungen durch übliche Variationen in der Eiweißaufnahme oder tageszeitliche Schwankungen (Fernstrom et al., 1979). Da die Veränderungen der Tyrosinverfügbarkeit zudem in beiden Testdurchläufen jeweils gleichsinnig verliefen, erscheint dieser Effekt für die Interpretation von TDT-Ergebnissen vernachlässigbar.

Außer der Serotoninsynthese kann der TDT eventuell auch die de-novo Synthese anderer tryptophanhaltiger Proteine, einschließlich Neurohormonen und Neurotransmittern, variieren. Theoretisch könnte ein abrupter Mangel an solchen neuroaktiven Substanzen für die Auswirkungen des TDT verantwortlich sein (Moore et al., 2000). Als interessantes Beispiel nennt Moore hierzu das Tryptophan enthaltende Somatostatin. Veränderungen im Somatostatinhaushalt konnten mit depressiven Stimmungsänderungen bei Patienten assoziiert werden und könnten somit die TDT-induzierten depressiven Symptome vermitteln.

## **5 Zusammenfassung und Ausblick**

Die Fibromyalgie ist ein chronisches, nicht entzündliches Schmerzsyndrom, das häufig mit psychischen, vegetativen und funktionellen Beschwerden einher geht. Die Pathogenese der Erkrankung ist ungeklärt, die Diagnose erfolgt bislang rein nach klinischen Gesichtspunkten und wird durch die Bestimmung sogenannter "tender points" erhärtet.

Aus experimentellen Studien verdichten sich die Hinweise auf eine zentralnervöse Ursache der Fibromyalgie. Dabei liegt ein Schwerpunkt der aktuellen Forschung auf der Beteiligung des Neurotransmitters Serotonin. Klinische Studien generierten die Hypothese eines zentralen Serotoninmangels bei Fibromyalgie. In mehreren Untersuchungen konnten beispielsweise im Serum von Fibromyalgie-Patienten erniedrigte Serotoninkonzentrationen nachgewiesen werden.

Eine direkte quantitative Messung des Neurotransmitters Serotonin im menschlichen Gehirn ist in vivo nicht möglich. Die Messung von Metaboliten des Serotoninstoffwechsels im Liquor kann nur eingeschränkt als Abbild der aktuellen Serotonin-Ausschüttung gelten.

Im Tryptophan-Depletions-Test (TDT), einem non-invasiven, funktionellen Test, wird durch Verminderung der peripheren Verfügbarkeit der Serotoninvorläufersubstanz Tryptophan die Konzentration von Serotonin im ZNS gesenkt. Eine Senkung der Konzentration von Serotonin wiederum führt zu Änderungen der Schmerz Wahrnehmung und der Befindlichkeit.

In der vorliegenden Untersuchung wurde der TDT erstmalig bei Fibromyalgie-Patienten angewendet. In einer klinischen Studie wurde untersucht, inwiefern bei Fibromyalgie-Patienten mittels des TDT eine Symptomverschlechterung durch eine Abschwächung der serotonergen Aktivität ausgelöst werden kann.

Der durch den TDT bedingte Abfall der Plasmatryptophankonzentration war dem anderer Studien vergleichbar. Eine Veränderung der Befindlichkeit oder Schmerzsymptomatik war nicht signifikant nachzuweisen, wurde aber von einzelnen Patienten angegeben.

Hieraus lässt sich nicht zwangsläufig folgern, dass das serotonerge System nicht mit der Pathogenese der Fibromyalgie in Zusammenhang steht. Denn das TDT-Paradigma an sich beinhaltet Einschränkungen: Es gibt stichhaltige Befunde, dass der TDT die zentrale Serotoninsynthese zu hemmen vermag, in wie weit dies aber die serotonerge Neurotransmission widerspiegelt, wurde bislang nicht geklärt.

Unser Ergebnis gibt einen Hinweis darauf, dass ein gestörtes serotonerges System nicht die alleinige Ursache für die Schmerzsymptomatik und die Befindlichkeitsstörungen bei der Fibromyalgie sein muss, sondern dass auch andere Erklärungsansätze denkbar sind: so könnte ein bereits gehemmtes serotonerges System nicht mehr, oder erst nach längerem Tryptophan-Entzug auf den TDT reagibel sein.

Der TDT hat sich vielfach als wertvolles Instrument zur Erforschung pathophysiologischer Hintergründe bewährt. Die unterschiedlichen TDT-Methoden jedoch schränken die

Vergleichbarkeit der Ergebnisse ein. Wichtig wäre ein einheitliches Studiendesign, ferner wäre die Entwicklung einer gut verträglichen Aminosäure-Testsubstanz, die eine ausreichende Tryptophandepletion gewährleistet, wünschenswert. Insbesondere erscheint auch die Entwicklung eines zuverlässig inaktiven Placebos wesentlich. Bis diese Voraussetzungen geschaffen sind, sollte ersatzweise die Bestimmung der TRP/LNAA-Ratio, die am ehesten mit den zentralen Tryptophan- und Serotoninwerten korreliert, Anwendung finden. Zur eingehenderen Erforschung der Serotoninhypothese bei Fibromyalgie könnte neben weiteren TDT-Studien auch die parallele Messung der Serotoninsyntheserate mittels der Positronen-Emissionstomographie (PET) wertvolle Erkenntnisse liefern.

## 6 Verzeichnisse



## 6.1 Literaturverzeichnis

Abbott FV, Etienne P, Franklin KB, Morgan MJ, Sewitch MJ, Young SN. Acute tryptophan depletion blocks morphine analgesia in the cold-pressor test in humans. *Psychopharmacology (Berl)* 1992;108(1-2):60-6.

Ackenheil M. Genetics and pathophysiology of affective disorders: relationship to fibromyalgia. *Z Rheumatol* 1998;57 Suppl 2:5-7.

Adams N, Sim J. An overview of fibromyalgia syndrome: mechanisms, differential diagnosis and treatment approaches. *Physiotherapy* 1998;84:304-18.

Adler GK, Kinsley BT, Hurwitz S, Mossey CJ, Goldenberg DL. Reduced hypothalamic-pituitary and sympathoadrenal responses to hypoglycemia in women with fibromyalgia syndrome. *Am J Med* 1999;106(5):534-43.

Affleck G, Urrows S, Tennen H, Higgins P, Abeles M. Sequential daily relations of sleep, pain intensity, and attention to pain among women with fibromyalgia. *Pain* 1996;68(2-3):363-8.

Agren H, Mefford IN, Rudorfer MV, Linnoila M, Potter WZ. Interacting neurotransmitter systems. A non-experimental approach to the 5HIAA-HVA correlation in human CSF. *J Psychiatr Res* 1986;20(3):175-93.

Alnigenis MN, Barland P. Fibromyalgia syndrome and serotonin. *Clin Exp Rheumatol* 2001;19(2):205-10.

Alvarez Lario B, Alonso Valdivielso JL, Alegre Lopez J, Martel Soteres C, Viejo Banuelos JL, Maranon CA. Fibromyalgia syndrome: overnight falls in arterial oxygen saturation. *Am J Med* 1996;101(1):54-60.

Anderson IM, Parry-Billings M, Newsholme EA, Fairburn CG, Cowen PJ. Dieting reduces plasma tryptophan and alters brain 5-HT function in women. *Psychol Med* 1990;20(4):785-91.

Arnold LM, Hess EV, Hudson JI, Welge JA, Berno SE, Keck PE. A randomized, placebo-controlled, double-blind, flexible-dose study of fluoxetine in the treatment of women with fibromyalgia. *Am J Med* 2002;112 (3):191-7.

Arnold LM, Hudson JI, Hess EV, Ware AE, Fritz DA, Auchenbach MB et al. Family study of fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 2004;50 (3):944-52.

Barr LC, Goodman WK, McDougle CJ, Delgado PL, Heninger GR, Charney DS et al. Tryptophan depletion in patients with obsessive-compulsive disorder who respond to serotonin reuptake inhibitors. *Arch Gen Psychiatry* 1994;51(4):309-17.

Baumgarten HG, Grozdanovic Z. Neuroanatomy and neurophysiology of central serotonergic systems. *Journal of Serotonin Research* 1994;3:171-9.

Beck AT, Steer RA. Beck-Depressions-Inventar (BDI). Testhandbuch. Bern: Hans Huber Verlag; 1994.

Bel N, Artigas F. Reduction of serotonergic function in rat brain by tryptophan depletion: effects in control and fluvoxamine-treated rats. *J Neurochem* 1996;67(2):669-76.

Bellamy N, Sothorn RB, Campbell J. Aspects of diurnal rhythmicity in pain, stiffness, and fatigue in patients with fibromyalgia [In Process Citation]. *J Rheumatol* 2004;31(2):379-89.

Benkelfat C, Ellenbogen MA, Dean P, Palmour RM, Young SN. Mood-lowering effect of tryptophan depletion. Enhanced susceptibility in young men at genetic risk for major affective disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1994;51(9):687-97.

Bennett RM. Physical fitness and muscle metabolism in the fibromyalgia syndrome: an overview. *J Rheumatol Suppl* 1989;19:28-9.

Bennett RM, Clark SR, Campbell SM, Burckhardt CS. Low levels of somatomedin C in patients with the fibromyalgia syndrome. A possible link between sleep and muscle pain. *Arthritis Rheum* 1992;35(10):1113-6.

Bennett RM. Multidisciplinary group programs to treat fibromyalgia patients. *Rheum Dis Clin North Am* 1996;22(2):351-67.

Bennett RM. The contribution of muscle to the generation of fibromyalgia. *J Musculoskeletal Pain* 1996;4(35):59.

Bennett RM, Cook DM, Clark SR, Burckhardt CS, Campbell SM. Hypothalamic-pituitary-insulin-like growth factor-I axis dysfunction in patients with fibromyalgia. *J Rheumatol* 1997;24(7):1384-9.

Bennett RM, Clark SC, Walczyk J. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of growth hormone in the treatment of fibromyalgia. *Am J Med* 1998;104(3):227-31.

Bennett, R. M. Growth Hormone Deficiency in Fibromyalgia.  
[www.myalgia.com/growth\\_hormone\\_deficiency\\_in\\_fib.htm](http://www.myalgia.com/growth_hormone_deficiency_in_fib.htm) . 1-5-2004.  
Ref Type: Electronic Citation

Biasi G, Manca S, Manganelli S, Marcolongo R. Tramadol in the fibromyalgia syndrome: a controlled clinical trial versus placebo. *Int J Clin Pharmacol Res* 1998;18(1):13-9.

Biehl B, Dangel S, Reiser A. Profile of Mood States. In: CIPS: Internationale Skalen für Psychiatrie. Weinheim: Beltz Test; 1986.

Biggio G, Fadda F, Fanni P, Tagliamonte A, Gessa GL. Rapid depletion of serum tryptophan, brain tryptophan, serotonin and 5-hydroxyindoleacetic acid by a tryptophan-free diet. *Life Sci* 1974;14(7):1321-9.

Birdsall TC. 5-Hydroxytryptophan: a clinically-effective serotonin precursor. *Altern Med Rev* 1998;3(4):271-80.

Bradley LA, Alberts KR, Alarcón GS, Alexander MT, Mountz JM, Weigent DA et al. Abnormal brain regional cerebral blood flow and cerebrospinal fluid levels of substance P in patients and nonpatients with fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 1996;39:S212.

Brueckle W, Lautenschlaeger J, Mueller W. [The course and topography of pain in generalized tendomyopathies]. *Z Rheumatol* 1991;50 Suppl 1:19-28.

Buchard PA. [Can we still give a fibromyalgia diagnosis?]. *Rev Med Suisse Romande* 2001;121(6):443-7.

Buckelew SP, Conway R, Parker J, Deuser WE, Read J, Witty TE et al. Biofeedback/relaxation training and exercise interventions for fibromyalgia: a prospective trial. *Arthritis Care Res* 1998;11(3):196-209.

- Burckhardt CS, Clark SR, Bennett RM. The fibromyalgia impact questionnaire: development and validation. *J Rheumatol* 1991; 18(5):728-33.
- Buskila D, Neumann L, Hazanov I, Carmi R. Familial aggregation in the fibromyalgia syndrome. *Semin Arthritis Rheum* 1996;26(3):605-11.
- Buskila D, Neumann L. Fibromyalgia syndrome (FM) and nonarticular tenderness in relatives of patients with FM. *J Rheumatol* 1997;24(5):941-4.
- Calis M, Gokce C, Ates F, Ulker S, Izgi HB, Demir H et al. Investigation of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis (HPA) by 1 microg ACTH test and metyrapone test in patients with primary fibromyalgia syndrome [In Process Citation]. *J Endocrinol Invest* 2004;27(1):42-6.
- Carboni E, Cadoni C, Tanda GL, Di Chiara G. Calcium-dependent, tetrodotoxin-sensitive stimulation of cortical serotonin release after a tryptophan load. *J Neurochem* 1989;53(3):976-8.
- Carette S, McCain GA, Bell DA, Fam AG. Evaluation of amitriptyline in primary fibrositis. A double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 1986;29(5):655-9.
- Carette S, Bell MJ, Reynolds WJ, Haraoui B, McCain GA, Bykerk VP et al. Comparison of amitriptyline, cyclobenzaprine, and placebo in the treatment of fibromyalgia. A randomized, double-blind clinical trial. *Arthritis Rheum* 1994;37(1):32-40.
- Carpenter LL, Anderson GM, Pelton GH, Gudin JA, Kirwin PD, Price LH et al. Tryptophan depletion during continuous CSF sampling in healthy human subjects. *Neuropsychopharmacology* 1998;19(1):26-35.
- Caruso I, Sarzi Puttini P, Cazzola M, Azzolini V. Double-blind study of 5-hydroxytryptophan versus placebo in the treatment of primary fibromyalgia syndrome. *J Int Med Res* 1990;18(3):201-9.
- Clark S, Tindall E, Bennett RM. A double blind crossover trial of prednisone versus placebo in the treatment of fibrositis. *J Rheumatol* 1985;12(5):980-3.
- Cleare AJ, Bond AJ. The effect of tryptophan depletion and enhancement on subjective and behavioural aggression in normal male subjects. *Psychopharmacology (Berl)* 1995;118(1):72-81.
- Conrad, I. Jahresbericht DSGG Arbeitskreis Fibromyalgie. <http://www.medizin.uni-koeln.de/projekte/dgss/AKFibro.html> . 25-8-2000.  
Ref Type: Electronic Citation
- Cook DB, Lange G, Ciccone DS, Liu WC, Steffener J, Natelson BH. Functional imaging of pain in patients with primary fibromyalgia [In Process Citation]. *J Rheumatol* 2004;31(2):364-78.
- Crofford LJ, Pillemer SR, Kalogeras KT, Cash JM, Michelson D, Kling MA et al. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis perturbations in patients with fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 1994;37(11):1583-92.
- Crofford LJ. Neuroendocrine abnormalities in fibromyalgia and related disorders. *Am J Med Sci* 1998;315(6):359-66.
- Delgado PL, Charney DS, Price LH, Landis H, Heninger GR. Neuroendocrine and behavioral effects of dietary tryptophan restriction in healthy subjects. *Life Sci* 1989;45(24):2323-32.

- Delgado PL, Charney DS, Price LH, Aghajanian GK, Landis H, Heninger GR. Serotonin function and the mechanism of antidepressant action. Reversal of antidepressant-induced remission by rapid depletion of plasma tryptophan. *Arch Gen Psychiatry* 1990;47(5):411-8.
- Delgado PL, Price LH, Miller HL, Salomon RM, Licinio J, Krystal JH et al. Rapid serotonin depletion as a provocative challenge test for patients with major depression: relevance to antidepressant action and the neurobiology of depression. *Psychopharmacol Bull* 1991;27(3):321-30.
- Delgado PL, Price LH, Miller HL, Salomon RM, Aghajanian GK, Heninger GR et al. Serotonin and the neurobiology of depression. Effects of tryptophan depletion in drug-free depressed patients. *Arch Gen Psychiatry* 1994;51(11):865-74.
- Eide PK, Hole K. Interactions between serotonin and substance P in the spinal regulation of nociception. *Brain Res* 1991;550(2):225-30.
- Ellenbogen MA, Young SN, Dean P, Palmour RM, Benkelfat C. Mood response to acute tryptophan depletion in healthy volunteers: sex differences and temporal stability. *Neuropsychopharmacology* 1996;15(5):465-74.
- Ernberg M, Voog U, Alstergren P, Lundeberg T, Kopp S . Plasma and serum serotonin levels and their relationship to orofacial pain and anxiety in fibromyalgia. *J Orofac Pain* 2000;14(1):37-46.
- Faerber L, Stratz TH, Brueckle W, Spaeth M, Pongratz D, Lautenschlaeger J et al. Short-term treatment of primary fibromyalgia with the 5-HT<sub>3</sub>-receptor antagonist tropisetron. Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial in 418 patients. *Int J Clin Pharmacol Res* 2001;21(1):1-3.
- Fernstrom JD. Effects on the diet on brain neurotransmitters. *Metabolism* 1977;26(2):207-23.
- Fernstrom JD, Wurtman RJ, Hammarstrom-Wiklund B, Rand WM, Munro HN, Davidson CS. Diurnal variations in plasma concentrations of tryptophan, tyrosine, and other neutral amino acids: effect of dietary protein intake. *Am J Clin Nutr* 1979;32(9):1912-22.
- Ferraccioli G, Ghirelli L, Scita F, Nolli M, Mozzani M, Fontana S et al. EMG-biofeedback training in fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol* 1987;14(4):820-5.
- Gartside SE, Cowen PJ, Sharp T. Effect of 5-hydroxy-L-tryptophan on the release of 5-HT in rat hypothalamus in vivo as measured by microdialysis. *Neuropharmacology* 1992;31(1):9-4.
- Gartside SE, Cowen PJ, Sharp T. Evidence that the large neutral amino acid L-valine decreases electrically-evoked release of 5-HT in rat hippocampus in vivo. *Psychopharmacology (Berl)* 1992;109(1-2):251-3.
- Gessa GL, Biggio G, Fadda F, Corsini GU, Tagliamonte A. Effect of the oral administration of tryptophan-free amino acid mixtures on serum tryptophan, brain tryptophan and serotonin metabolism. *J Neurochem* 1974;22(5):869-70.
- Giesecke T, Williams DA, Harris RE, Cupps TR, Tian X , Tian TX et al. Subgrouping of fibromyalgia patients on the basis of pressure-pain thresholds and psychological factors. *Arthritis Rheum* 2003;48(10):2916-22.
- Giovengo SL, Russell IJ, Larson AA. Increased concentrations of nerve growth factor in cerebrospinal fluid of patients with fibromyalgia. *J Rheumatol* 1999;26(7):1564-9.

- Goddard AW, Sholomskas DE, Walton KE, Augeri FM, Charney DS, Heninger GR et al. Effects of tryptophan depletion in panic disorder. *Biol Psychiatry* 1994;36(11):775-7.
- Goldenberg DL, Felson DT, Dinerman H. A randomized, controlled trial of amitriptyline and naproxen in the treatment of patients with fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 1986;29(11):1371-7.
- Goldenberg DL. Fibromyalgia. In: Klippel JH, Dieppe PH, editors. St. Louis, Baltimore, Boston, Chicago, London, Philadelphia, Sydney, Toronto: Mosby: 1994. p. 516.1-516.12.
- Goldenberg DL, Mayskiy M, Mossey C, Ruthazer R, Schmid C. A randomized, double-blind crossover trial of fluoxetine and amitriptyline in the treatment of fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 1996;39(11):1852-9.
- Goldstein JA, Mena I, Yunus MB. Regional blood flow by SPECT in chronic fatigue syndrome with and without fibromyalgia syndrome. *Arthritis Rheum* 1993;36 (Suppl. 9):222.
- Gowans SE, de Hueck A, Voss S, Silaj A, Abbey SE, Reynolds WJ. Effect of a randomized, controlled trial of exercise on mood and physical function in individuals with fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 2001;45(6):519-29.
- Gronemann ST, Ribel-Madsen S, Bartels EM, Danneskiold-Samsøe B, Bliddal H. Collagen and muscle pathology in fibromyalgia patients. *Rheumatology (Oxford)* 2004;43(1):27-31.
- Haanen HC, Hoenderdos HT, van Romunde LK, Hop WC, Mallee C, Terwiel JP et al. Controlled trial of hypnotherapy in the treatment of refractory fibromyalgia. *J Rheumatol* 1991;18(1):72-5.
- Haentzschel H, Boche K. [Fibromyalgia syndrome]. *Fortschr Med* 1999;117(5):26-1.
- Harding SM. Sleep in Fibromyalgia Patients: Subjective and Objective Findings. *Am J Med Sci* 1998;315(6):367-76.
- Harper AE, Yoshimura NN. Protein quality, amino acid balance, utilization, and evaluation of diets containing amino acids as therapeutic agents. *Nutrition* 1993;9(5):460-9.
- Hausotter W, Weiss T. Moderne Aspekte der Fibromyalgie. *Der Allgemeinarzt Aktuell* 2002;20(1).
- Hautzinger M, Bailer M, Worall H, Keller F. Beck-Depressions-Inventar.-(BDI). Bern/Stuttgart/Wien. Verlag Hans Huber. 1993.
- Heils A, Teufel A, Petri S, Stober G, Riederer P, Bengel D et al. Allelic variation of human serotonin transporter gene expression. *J Neurochem* 1996;66(6):2621-4.
- Heninger GR. Indoleamines: The Role of Serotonin in Clinical Disorders. In: *Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress* (Bloom FE, Kupfer DJ, eds) 1995:471-82. New York: Raven Press.
- Hodges LC, Smith-Rooker JL, Mugno G. Fibromyalgie and the Neuroscience Nurse's Role. *Journal of Neuroscience Nursing* 2002;34(2):57-65.
- Houvenagel E, Forzy G, Leloire O, Gallois P, Hary S, Hautecoeur P et al. [Cerebrospinal fluid monoamines in primary fibromyalgia]. *Rev Rhum Mal Osteoartic* 1990;57(1):21-3.
- Hrycaj P, Stratz T, Mueller W. Platelet 3H-imipramine uptake receptor density and serum serotonin levels in patients with fibromyalgia/fibrositis syndrome. *J Rheumatol* 1993;20(11):1986-8.

Hrycaj P, Stratz T, Mennet P, Mueller W. Pathogenetic aspects of responsiveness to ondansetron (5-hydroxytryptamine type 3 receptor antagonist) in patients with primary fibromyalgia syndrome--a preliminary study. *J Rheumatol* 1996;23(8):1418-23.

Hug C, Gerber NJ. [Fibromyalgia syndrome, a frequently misdiagnosed entity]. *Schweiz Med Wochenschr* 1990;120(12):395-401.

Hughes JH, Ashton CH, Matthews D, Young AH. Acute depletion of plasma tryptophan does not alter electrophysiological variables in healthy males. *Psychopharmacology (Berl)* 2000;152(1):119-21.

Jacobs JW, Geenen R, van der Heide A, Rasker JJ, Bijlsma JW. Are tender point scores assessed by manual palpation in fibromyalgia reliable? An investigation into the variance of tender point scores. *Scand J Rheumatol* 1995;24(4):243-7.

Jacobsen S, Danneskiold-Samsoe B, Andersen RB. Oral S-adenosylmethionine in primary fibromyalgia. Double-blind clinical evaluation. *Scand J Rheumatol* 1991;20(4):294-302.

Jaeschke R, Adachi J, Guyatt G, Keller J, Wong B. Clinical usefulness of amitriptyline in fibromyalgia: the results of 23 N-of-1 randomized controlled trials. *J Rheumatol* 1991;18(3):447-51.

Juhl JH. Fibromyalgia and the serotonin pathway. *Altern Med Rev* 1998;3(5):367-75.

Kennedy M, Felson DT. A prospective long-term study of fibromyalgia syndrome. *Arthritis Rheum* 1996;39(4):682-5.

Kjorsvik A, Tjolsen A, Hole K. Activation of spinal serotonin(2A/2C) receptors augments nociceptive responses in the rat. *Brain Res* 2001;910(1-2):179-81.

Klaassen T, Riedel WJ, van Someren A, Deutz NE, Honig A, van Praag HM. Mood effects of 24-hour tryptophan depletion in healthy first-degree relatives of patients with affective disorders. *Biol Psychiatry* 1999;46(4):489-97.

Knott PJ, Curzon G. Free tryptophan in plasma and brain tryptophan metabolism. *Nature* 1972;239(5373):452-3.

Knott VJ, Howson AL, Perugini M, Ravindran AV, Young SN. The effect of acute tryptophan depletion and fenfluramine on quantitative EEG and mood in healthy male subjects. *Biol Psychiatry* 1999;46(2):229-38.

Krahn LE, Lu PY, Klee G, Delgado PR, Lin SC, Zimmermann RC. Examining serotonin function: a modified technique for rapid tryptophan depletion. *Neuropsychopharmacology* 1996;15(4):325-8.

Kravitz HM, Katz R, Kot E, Helmke N, Fawcett J. Biochemical clues to a fibromyalgia-depression link: imipramine binding in patients with fibromyalgia or depression and in healthy controls. *J Rheumatol* 1992;19(9):1428-32.

Kreutzig T. Serotonin. *Biochemie: Kurzlehrbuch zum Gegenstandskatalog*. Neckarsulm, Lübeck, Ulm: Jungjohann Verlag mbH; 1994. p. 263.

Krsnich-Shriwise S. Fibromyalgia Syndrome: An Overview. *Phys Ther* 1997;77(1):68-75.

Lam RW, Zis AP, Grewal A, Delgado PL, Charney DS, Krystal JH. Effects of rapid tryptophan depletion in patients with seasonal affective disorder in remission after light therapy. *Arch Gen Psychiatry* 1996;53(1):41-4.

- Lam RW, Bowering TA, Tam EM, Grewal A, Yatham LN, Shiah IS et al. Effects of rapid tryptophan depletion in patients with seasonal affective disorder in natural summer remission. *Psychol Med* 2000;30(1):79-87.
- Langer SZ, Zarifian E, Briley M, Raisman R, Sechter D. High-affinity binding of 3H-imipramine in brain and platelets and its relevance to the biochemistry of affective disorders. *Life Sci* 1981;29(3):211-20.
- Lautenschlaeger J. Present state of medication therapy in fibromyalgia syndrome. *Scand J Rheumatol Suppl* 2000;113:32-6.
- Ledingham J, Doherty S, Doherty M. Primary fibromyalgia syndrome--an outcome study. *Br J Rheumatol* 1993;32(2):139-42.
- Legangneux E, Mora JJ, Spreux-Varoquaux O, Thorin I, Herrou M, Alvado G et al. Cerebrospinal fluid biogenic amine metabolites, plasma-rich platelet serotonin and [3H]imipramine reuptake in the primary fibromyalgia syndrome. *Rheumatology (Oxford)* 2001;40(3):290-6.
- Leventhal LJ. Management of fibromyalgia. *Ann Intern Med* 1999;131(11):850-8.
- Leyton M, Young SN, Pihl RO, Etezadi S, Lauze C, Blier P et al. Effects on mood of acute phenylalanine/tyrosine depletion in healthy women. *Neuropsychopharmacology* 2000;22(1):52-63.
- Leyton M, Ghadirian AM, Young SN, Palmour RM, Blier P, Helmers KF et al. Depressive relapse following acute tryptophan depletion in patients with major depressive disorder. *J Psychopharmacol* 2000;14(3):284-7.
- MacFarlane GJ, Thomas E, Papageorgiou AC, Schollum J, Croft PR, Silman AJ. The natural history of chronic pain in the community: a better prognosis than in the clinic? *J Rheumatol* 1996;23(9):1617-20.
- McCain GA, Bell DA, Mai FM, Halliday PD. A controlled study of the effects of a supervised cardiovascular fitness training program on the manifestations of primary fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 1988;31(9):1135-41.
- McCain GA. A cost-effective approach to the diagnosis and treatment of fibromyalgia. *Rheum Dis Clin North Am* 1996;22(2):323-49.
- Menkes DB, Coates DC, Fawcett JP. Acute tryptophan depletion aggravates premenstrual syndrome. *J Affect Disord* 1994;32(1):37-44.
- Mense S. Descending antinociception and fibromyalgia. *Z Rheumatol* 1998;57 Suppl 2:23-6.
- Mense S. Neurobiologie des Muskelschmerzes. *Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin* 2000;51(6):190-5.
- Miller HE, Deakin JF, Anderson IM. Effect of acute tryptophan depletion on CO<sub>2</sub>-induced anxiety in patients with panic disorder and normal volunteers. *Br J Psychiatry* 2000;176:182-8.
- Moja EA, Stoff DM, Gessa GL, Castoldi D, Assereto R, Tofanetti O. Decrease in plasma tryptophan after tryptophan-free amino acid mixtures in man. *Life Sci* 1988;42(16):1551-6.

- Moja EA, Cipolla P, Castoldi D, Tofanetti O. Dose-response decrease in plasma tryptophan and in brain tryptophan and serotonin after tryptophan-free amino acid mixtures in rats. *Life Sci* 1989;44(14):971-6.
- Moldofsky H, Scarisbrick P, England R, Smythe H. Musculoskeletal symptoms and non-REM sleep disturbance in patients with "fibrositis syndrome" and healthy subjects. *Psychosom Med* 1975;37(4):341-51.
- Moldofsky H, Scarisbrick P. Induction of neurasthenic musculoskeletal pain syndrome by selective sleep stage deprivation. *Psychosom Med* 1976;38(1):35-44.
- Moldofsky H, Warsh JJ. Plasma tryptophan and musculoskeletal pain in non-articular rheumatism ("fibrositis syndrome"). *Pain* 1978;5(1):65-71.
- Moldofsky H. Rheumatic pain modulation syndrome: the interrelationships between sleep, central nervous system serotonin, and pain. *Adv Neurol* 1982;33:51-7.
- Moore P, Landolt HP, Seifritz E, Clark C, Bhatti T, Kelsoe J et al. Clinical and physiological consequences of rapid tryptophan depletion. *Neuropsychopharmacology* 2000;23(6):601-22.
- Moreno FA, Gelenberg AJ, Heninger GR, Potter RL, McKnight KM, Allen J et al. Tryptophan depletion and depressive vulnerability. *Biol Psychiatry* 1999;46(4):498-505.
- Moreno FA, McGavin C, Malan TP, Gelenberg AJ, Heninger GR, Mathe AA et al. Tryptophan depletion selectively reduces CSF 5-HT metabolites in healthy young men: results from single lumbar puncture sampling technique [Record Supplied By Publisher]. *Int J Neuropsychopharmacol* 2000;3(4):277-83.
- Mountz JM, Bradley LA, Modell JG, Alexander RW, Triana-Alexander M, Aaron LA et al. Fibromyalgia in women. Abnormalities of regional cerebral blood flow in the thalamus and the caudate nucleus are associated with low pain threshold levels. *Arthritis Rheum* 1995;38(7):926-38.
- Mueller W, Lautenschlaeger J. [Generalized tendomyopathy. II: Pathogenesis and therapy]. *Z Rheumatol* 1990;49(1):22-9.
- Mueller W, Lautenschlaeger J. [Generalized tendomyopathy. I: Clinical aspects, follow-up and differential diagnosis]. *Z Rheumatol* 1990;49(1):11-21.
- Mueller W, Zeidler H. *Die klinisch-rheumatologische Untersuchung*. Berlin, Heidelberg, New York: Springer-Verlag; 1998.
- Mueller, W., Stratz, T., and Tolk, J. Die medikamentöse Therapie der Fibromyalgie. *Schleswig-Holsteinisches Ärzteblatt* 2, 57-60. 2003. Ärztekammer Schleswig-Holstein. Ref Type: Magazine Article
- Neeck G, Crofford LJ. Neuroendocrine perturbations in fibromyalgia and chronic fatigue syndrome. *Rheum Dis Clin North Am* 2000;26(4):989-002.
- Neumeister A, Praschak-Rieder N, Hesselmann B, Tauscher J, Kasper S. [The tryptophan depletion test. Basic principles and clinical relevance]. *Nervenarzt* 1997;68(7):556-62.
- Nicolodi M, Sicuteri F. Fibromyalgia and migraine, two faces of the same mechanism. Serotonin as the common clue for pathogenesis and therapy. *Adv Exp Med Biol* 1996;398:373-9.



- Nishizawa S, Benkelfat C, Young SN, Leyton M, Mzengeza S, de Montigny C et al. Differences between males and females in rates of serotonin synthesis in human brain. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997;94(10):5308-13.
- Norregaard J, Volkmann H, Danneskiold-Samsøe B. A randomized controlled trial of citalopram in the treatment of fibromyalgia. *Pain* 1995;61(3):445-9.
- Offenbäecher M, Glatzeder K, Ackenheil M. Self-reported depression, familial history of depression and fibromyalgia (FM), and psychological distress in patients with FM. *Z Rheumatol* 1998;57 Suppl 2:94-6.
- Offenbäecher M, Bondy B, de Jonge S, Glatzeder K, Krueger M, Schoeps P et al. Possible association of fibromyalgia with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Arthritis Rheum* 1999;42(11):2482-8.
- Offenbäecher M, Stucki G. Physical therapy in the treatment of fibromyalgia. *Scand J Rheumatol Suppl* 2000;113:78-85.
- Offenbäecher M, Waltz M, Schoeps P. Validation of a German version of the Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ-G). *J Rheumatol* 2000;27(8):1984-8.
- Offenbäecher M, Schwarz M, Stucki G. [Fewer problems with fibromyalgia patients. Prescriptions in therapy frustration]. *MMW Fortschr Med* 2001;143(48):43-6.
- Okazawa H, Leyton M, Benkelfat C, Mzengeza S, Diksic M. Statistical mapping analysis of serotonin synthesis images generated in healthy volunteers using positron-emission tomography and alpha-[11C]methyl-L-tryptophan. *J Psychiatry Neurosci* 2000;25(4):359-70.
- Oldman A, Walsh AES, Salkovskis P, Laver DA, Cowen PJ. Effect of acute tryptophan depletion on mood and appetite in healthy female volunteers. *Journal of Psychopharmacology* 1994;8(1):8-13.
- Oldman A, Walsh A, Salkovskis P, Fairburn CG, Cowen PJ. Biochemical and behavioural effects of acute tryptophan depletion in abstinent bulimic subjects: a pilot study. *Psychol Med* 1995;25(5):995-001.
- Park JH, Phothimat P, Oates CT, Hernanz-Schulman M, Olsen NJ. Use of P-31 magnetic resonance spectroscopy to detect metabolic abnormalities in muscles of patients with fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 1998;41(3):406-13.
- Park SB, Coull JT, McShane RH, Young AH, Sahakian BJ, Robbins TW et al. Tryptophan depletion in normal volunteers produces selective impairments in learning and memory. *Neuropharmacology* 1994;33(3-4):575-88.
- Patkar AA, Bilal L, Masand PS. Management of fibromyalgia. *Curr Psychiatry Rep* 2003;5(3):218-24.
- Perez-Cruet J, Chase TN, Murphy DL. Dietary regulation of brain tryptophan metabolism by plasma ratio of free tryptophan and neutral amino acids in humans. *Nature* 1974;248(450):693-5.
- Perlis ML, Giles DE, Bootzin RR, Dikman ZV, Fleming GM, Drummond SP et al. Alpha sleep and information processing, perception of sleep, pain, and arousability in fibromyalgia. *Int J Neurosci* 1997;89(3-4):265-80.
- Peters JC. Tryptophan nutrition and metabolism: an overview. *Adv Exp Med Biol* 1991;294:345-58.

- Pillemer SR, Bradley LA, Crofford LJ, Moldofsky H, Chrousos GP. The neuroscience and endocrinology of fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 1997;40(11):1928-39.
- Pongratz DE, Spaeth M. Morphologic aspects of fibromyalgia. *Z Rheumatol* 1998;57 Suppl 2:47-51.
- Pongratz DE, Sievers M. Fibromyalgia-symptom or diagnosis: a definition of the position. *Scand J Rheumatol Suppl* 2000;113:3-7.
- Poyhia R, Da Costa D, Fitzcharles MA. Pain and pain relief in fibromyalgia patients followed for three years. *Arthritis Rheum* 2001;45(4):355-61.
- Pschyrembel W, Zink C, Dornblüth O. *Pschyrembel Klinisches Wörterbuch*. 256. Auflage. Berlin; New York: de Gruyter; 1990. p. 1533-4.
- Puttini PS, Caruso I. Primary fibromyalgia syndrome and 5-hydroxy-L-tryptophan: a 90-day open study. *J Int Med Res* 1992;20(2):182-9.
- Rasmusson AM, Anderson GM, Lynch KA, McSwiggan-Hardin M, Scahill LD, Mazure CM et al. A preliminary study of tryptophan depletion on tics, obsessive-compulsive symptoms, and mood in Tourette's syndrome. *Biol Psychiatry* 1997;41(1):117-21.
- Reilly JG, McTavish SF, Young AH. Rapid depletion of plasma tryptophan: a review of studies and experimental methodology. *J Psychopharmacol* 1997;11(4):381-92.
- Richardson BP. Serotonin and nociception. *Ann N Y Acad Sci* 1990;600:511-20.
- Russell IJ, Michalek JE, Vipraio GA, Fletcher EM, Javors MA, Bowden CA. Platelet 3H-imipramine uptake receptor density and serum serotonin levels in patients with fibromyalgia/fibrositis syndrome. *J Rheumatol* 1992; 19(1):104-9.
- Russell IJ, Vaeroy H, Javors M, Nyberg F. Cerebrospinal fluid biogenic amine metabolites in fibromyalgia/fibrositis syndrome and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1992;35(5):550-6.
- Russell IJ, Vipraio GA, Acworth I. Abnormalities in the central nervous system (CNS) metabolism of tryptophan (TRY) to 3-hydroxykynurenine (OHKY) in fibromyalgia syndrome (FS). *Arthritis Rheum* 1993;36 (Suppl. 9):222.
- Russell IJ, Orr MD, Littman B, Vipraio GA, Alboukrek D, Michalek JE et al. Elevated cerebrospinal fluid levels of substance P in patients with the fibromyalgia syndrome. *Arthritis Rheum* 1994;37(11):1593-601.
- Russell IJ. Fibromyalgia Syndrome. Diagnosis, Pathogenesis, and Management. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 1997;8(1):213-26.
- Russell IJ. Advances in fibromyalgia: possible role for central neurochemicals. *Am J Med Sci* 1998;315(6):377-84.
- Russell IJ. Neurochemical pathogenesis of fibromyalgia. *Z Rheumatol* 1998;57 Suppl 2:63-6.
- Salomon RM, Mazure CM, Delgado PL, Mendia P, Charney DS. Serotonin function in aggression: the effect of acute plasma tryptophan depletion in aggressive patients. *Biol Psychiatry* 1994;35(8):570-2.
- Salomon RM, Kennedy JS, Johnson BW, Schmidt DE, Kwentus J, Gwirtsman HE et al. Association of a critical CSF tryptophan threshold level with depressive relapse. *Neuropsychopharmacology* 2003;28(5):956-60.

- Schlenk EA, Erlen JA, Dunbar-Jacob J, McDowell J, Engberg S, Sereika SM et al. Health-related quality of life in chronic disorders: a comparison across studies using the MOS SF-36. *Qual Life Res* 1998;7(1):57-65.
- Schmitt JA, Jorissen BL, Sobczak S, van Boxtel MP, Hogervorst E, Deutz NE et al. Tryptophan depletion impairs memory consolidation but improves focussed attention in healthy young volunteers. *J Psychopharmacol* 2000; 14(1):21-9.
- Schruers K, Klaassen T, Pols H, Overbeek T, Deutz NE, Griez E. Effects of tryptophan depletion on carbon dioxide provoked panic in panic disorder patients. *Psychiatry Res* 2000;93(3):179-87.
- Schwarz MJ, Spaeth M, Mueller-Bardorff H, Pongratz DE, Bondy B, Ackenheil M. Relationship of substance P, 5-hydroxyindole acetic acid and tryptophan in serum of fibromyalgia patients. *Neurosci Lett* 1999;259(3):196-8.
- Schwarz MJ, Offenbaecher M, Neumeister A, Ewert T, Willeit M, Praschak-Rieder N et al. Evidence for an altered tryptophan metabolism in fibromyalgia. *Neurobiol Dis* 2002;11(3):434-42.
- Shansis FM, Busnello JV, Quevedo J, Forster L, Young S, Izquierdo I et al. Behavioural effects of acute tryptophan depletion in healthy male volunteers. *J Psychopharmacol* 2000;14(2):157-63.
- Sharp T, Bramwell SR, Grahame-Smith DG. Effect of acute administration of L-tryptophan on the release of 5-HT in rat hippocampus in relation to serotonergic neuronal activity: an in vivo microdialysis study. *Life Sci* 1992;50(17):1215-23.
- Shoaf SE, Carson R, Hommer D, Williams W, Higley JD, Schmall B et al. Brain serotonin synthesis rates in rhesus monkeys determined by [<sup>11</sup>C]alpha-methyl-L-tryptophan and positron emission tomography compared to CSF 5-hydroxyindole-3-acetic acid concentrations. *Neuropsychopharmacology* 1998;19(5):345-53.
- Sicuteri F. Headache as possible expression of deficiency of brain 5-hydroxytryptamine (central denervation supersensitivity). *Headache* 1972;12(2):69-72.
- Simms RW, Roy SH, Hrovat M, Anderson JJ, Skrinar G, Le Poole SR et al. Lack of association between fibromyalgia syndrome and abnormalities in muscle energy metabolism. *Arthritis Rheum* 1994;37(6):794-800.
- Simms RW. Fibromyalgia syndrome: current concepts in pathophysiology, clinical features, and management. *Arthritis Care Res* 1996;9(4):315-28.
- Simms RW. Fibromyalgia is not a muscle disorder. *Am J Med Sci* 1998;315(6):346-50.
- Smith KA, Fairburn CG, Cowen PJ. Relapse of depression after rapid depletion of tryptophan. *Lancet* 1997;349(9056):915-9.
- Smith SE, Pihl RO, Young SN, Ervin FR. A test of possible cognitive and environmental influences on the mood lowering effect of tryptophan depletion in normal males. *Psychopharmacology (Berl)* 1987;91(4):451-7.
- Smythe HA, Moldofsky H. Two contributions to understanding of the "fibrositis" syndrome. *Bull Rheum Dis* 1977;28(1):928-31.
- Spaeth M, Pongratz D. Fibromyalgie Pathogenetische Aspekte, Klinik, Differentialdiagnosen und therapeutische Ansätze. *Management of Neuromuscular Diseases-Letter* 12 2001.

Spillmann MK, Van der Does AJ, Rankin MA, Vuolo RD, Alpert JE, Nierenberg AA et al. Tryptophan depletion in SSRI-recovered depressed outpatients. *Psychopharmacology (Berl)* 2001;155(2):123-7.

Sprott H, Franke S, Kluge H, Hein G. Pain treatment of fibromyalgia by acupuncture. *Rheumatol Int* 1998;18(1):35-6.

Stancampiano R, Melis F, Sarais L, Cocco S, Cugusi C, Fadda F. Acute administration of a tryptophan-free amino acid mixture decreases 5-HT release in rat hippocampus in vivo. *Am J Physiol* 1997;272(3 Pt 2):R991-R994.

Stratz T, Samborski W, Hrycaj P, Pap T, Mackiewicz S, Mennet P et al. [Serotonin concentration in serum of patients with generalized tendomyopathy (fibromyalgia) and chronic polyarthritis]. *Med Klin (Munich)* 1993;88(8):458-62.

Stratz T, Faerber L, Varga B, Baumgartner C, Haus U, Mueller W. Fibromyalgia treatment with intravenous tropisetron administration. *Drugs Exp Clin Res* 2001;27(3):113-8.

Tavoni A, Vitali C, Bombardieri S, Pasero G. Evaluation of S-adenosylmethionine in primary fibromyalgia. A double-blind crossover study. *Am J Med* 1987;83(5A):107-10.

Tavoni A, Jeracitano G, Cirigliano G. Evaluation of S-adenosylmethionine in secondary fibromyalgia: a double-blind study. *Clin Exp Rheumatol* 1998;16(1):106-7.

Thompson D, Lettich L, Takeshita J. Fibromyalgia: an overview. *Curr Psychiatry Rep* 2003;5(3):211-7.

Torpy DJ, Papanicolaou DA, Lotsikas AJ, Wilder RL, Chrousos GP, Pillemer SR. Responses of the sympathetic nervous system and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis to interleukin-6: a pilot study in fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 2000;43(4):872-80.

Trepel M. Hirnstamm: Mittelhirn (Mesencephalon). *Neuroanatomie: Struktur und Funktion*. München; Wien; Baltimore: Urban & Schwarzenberg; 1995. p. 128.

Trulson ME. Dietary tryptophan does not alter the function of brain serotonin neurons. *Life Sci* 1985;37(11):1067-72.

Vaeroy H, Helle R, Forre O, Kass E, Terenius L. Elevated CSF levels of substance P and high incidence of Raynaud phenomenon in patients with fibromyalgia: new features for diagnosis. *Pain* 1988;32(1):21-6.

Vaeroy H, Sakurada T, Forre O, Kass E, Terenius L. Modulation of pain in fibromyalgia (fibrositis syndrome): cerebrospinal fluid (CSF) investigation of pain related neuropeptides with special reference to calcitonin gene related peptide (CGRP). *J Rheumatol Suppl* 1989;19:94-7.

Vaeroy H, Nyberg F, Terenius L. No evidence for endorphin deficiency in fibromyalgia following investigation of cerebrospinal fluid (CSF) dynorphin A and Met-enkephalin-Arg6-Phe7. *Pain* 1991;46(2):139-43.

von Arnim, A. Fibromyalgie-Syndrom - körperlicher Ausdruck einer psychischen Störung? 37. Kongress der Ärztekammer Nordwürttemberg, Stuttgart, 1.-3. Februar 2002. 2002. Ref Type: Report

von Knorring L, Orelund L, Haggendal J, Magnusson T, Almay B, Johansson F. Relationship between platelet MAO activity and concentrations of 5-HIAA and HVA in cerebrospinal fluid in chronic pain patients. *J Neural Transm* 1986;66(1):37-46.

- Wauquier A, Dugovic C. Serotonin and sleep-wakefulness. *Ann N Y Acad Sci* 1990;600:447-9.
- Weigent DA, Bradley LA, Blalock JE, Alarcon GS. Current concepts in the pathophysiology of abnormal pain perception in fibromyalgia. *Am J Med Sci* 1998;315(6):405-12.
- Weltzin TE, Fernstrom JD, McConaha C, Kaye WH. Acute tryptophan depletion in bulimia: effects on large neutral amino acids. *Biol Psychiatry* 1994;35(6):388-97.
- Weltzin TE, Fernstrom MH, Fernstrom JD, Neuberger SK, Kaye WH. Acute tryptophan depletion and increased food intake and irritability in bulimia nervosa. *Am J Psychiatry* 1995;152(11):1668-71.
- Westerink BH, De Vries JB. Effect of precursor loading on the synthesis rate and release of dopamine and serotonin in the striatum: a microdialysis study in conscious rats. *J Neurochem* 1991;56(1):228-33.
- White KP, Speechley M, Harth M, Ostbye T. Fibromyalgia in rheumatology practice: a survey of Canadian rheumatologists. *J Rheumatol* 1995;22(4):722-6.
- White KP, Speechley M, Harth M, Ostbye T. Co-existence of chronic fatigue syndrome with fibromyalgia syndrome in the general population. A controlled study. *Scand J Rheumatol* 2000;29(1):44-51.
- Wigers SH, Stiles TC, Vogel PA. Effects of aerobic exercise versus stress management treatment in fibromyalgia. A 4.5 year prospective study. *Scand J Rheumatol* 1996;25(2):77-86.
- Williams DA, Cary MA, Groner KH, Chaplin W, Glazer LJ, Rodriguez AM et al. Improving physical functional status in patients with fibromyalgia: a brief cognitive behavioral intervention. *J Rheumatol* 2002;29(6):1280-6.
- Williams WA, Shoaf SE, Hommer D, Rawlings R, Linnoila M. Effects of acute tryptophan depletion on plasma and cerebrospinal fluid tryptophan and 5-hydroxyindoleacetic acid in normal volunteers. *J Neurochem* 1999;72(4):1641-7.
- Wolfe BE, Metzger ED, Jimerson DC. Comparison of the effects of amino acid mixture and placebo on plasma tryptophan to large neutral amino acid ratio. *Life Sci* 1995;56(17):1395-400.
- Wolfe BE, Metzger ED, Stollar C. The effects of dieting on plasma tryptophan concentration and food intake in healthy women. *Physiol Behav* 1997;61(4):537-41.
- Wolfe F. Fibromyalgia: the clinical syndrome. *Rheum Dis Clin North Am* 1989;15(1):1-8.
- Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, Bennett RM, Bombardier C, Goldenberg DL et al. The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the Classification of Fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthritis Rheum* 1990;33(2):160-72.
- Wolfe F, Simons DG, Friction J, Bennett RM, Goldenberg DL, Gerwin R et al. The fibromyalgia and myofascial pain syndromes: a preliminary study of tender points and trigger points in persons with fibromyalgia, myofascial pain syndrome and no disease. *J Rheumatol* 1992;19(6):944-51.
- Wolfe F, Cathey MA, Hawley DJ. A double-blind placebo controlled trial of fluoxetine in fibromyalgia. *Scand J Rheumatol* 1994;23(5):255-9.

- Wolfe F, Ross K, Anderson J, Russell IJ. Aspects of fibromyalgia in the general population: sex, pain threshold, and fibromyalgia symptoms. *J Rheumatol* 1995;22(1):151-6.
- Wolfe F, Ross K, Anderson J, Russell IJ, Hebert L. The prevalence and characteristics of fibromyalgia in the general population. *Arthritis Rheum* 1995;38(1):19-28.
- Wolfe F. The fibromyalgia syndrome: a consensus report on fibromyalgia and disability. *J Rheumatol* 1996;23(3):534-9.
- Wolfe F, Anderson J, Harkness D, Bennett RM, Caro XJ, Goldenberg DL et al. Health status and disease severity in fibromyalgia: results of a six-center longitudinal study. *Arthritis Rheum* 1997;40(9):1571-9.
- Wolfe F. What use are fibromyalgia control points? *J Rheumatol* 1998;25(3):546-50.
- Young SN, Gauthier S, Anderson GM, Purdy WC. Tryptophan, 5-hydroxyindoleacetic acid and indoleacetic acid in human cerebrospinal fluid: interrelationships and the influence of age, sex, epilepsy and anticonvulsant drugs. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1980;43(5):438-45.
- Young SN, Gauthier S. Tryptophan availability and the control of 5-hydroxytryptamine and tryptamine synthesis in human CNS. *Adv Exp Med Biol* 1981;133:221-30.
- Young SN, Smith SE, Pihl RO, Ervin FR. Tryptophan depletion causes a rapid lowering of mood in normal males. *Psychopharmacology (Berl)* 1985;87(2):173-7.
- Young SN, Pihl RO, Ervin FR. The effect of altered tryptophan levels on mood and behavior in normal human males. *Clin Neuropharmacol* 1988;11 Suppl 1:S207-S215.
- Young SN, Ervin FR, Pihl RO, Finn P. Biochemical aspects of tryptophan depletion in primates. *Psychopharmacology (Berl)* 1989;98(4):508-11.
- Young SN, Leyton M, Benkelfat C. Pet studies of serotonin synthesis in the human brain. *Adv Exp Med Biol* 1999;467:11-8.
- Yunus MB, Masi AT, Aldag JC. Short term effects of ibuprofen in primary fibromyalgia syndrome: a double blind, placebo controlled trial. *J Rheumatol* 1989;16(4):527-32.
- Zimmermann RC, McDougale CJ, Schumacher M, Olcese J, Mason JW, Heninger GR et al. Effects of acute tryptophan depletion on nocturnal melatonin secretion in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;76(5):1160-4.

## 6.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Tender point location for the 1990 classification criteria for fibromyalgia "The Three Graces" (Louvre, Paris) (aus: AWMF online – Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde, Register-Nr. 038/006)	6
Abbildung 2: Struktur des Neurotransmitters Serotonin (aus: <a href="http://www.biopsychiatry.com/serotonin/serotonin.jpg">www.biopsychiatry.com/serotonin/serotonin.jpg</a> )	15
Abbildung 3: Serotoninsynthese und Abbau	16
Abbildung 4: Gemeinsamer Transportmechanismus für Tryptophan und LNAA (large neutral amino acids) an der Blut-Hirn-Schranke	21
Abbildung 5: kompetitiver Mechanismus für Tryptophan und LNAA (large neutral amino acids) am gemeinsamen Transporter der Blut-Hirn-Schranke	22
Abbildung 6: VAS-Skala für Schmerz	33
Abbildung 7: Schmerzscore nach Körperregionen (Müller und Lautenschläger, 1990a). Gezeigt ist ein beispielhaft ausgefülltes Schema (aus: Müller und Zeidler, 1998).	34
Abbildung 8: Dolorimetrie-Untersuchung (aus: <a href="http://www.fibromyalgie-rhp.de/Beschreibung/Resignation/a_fibromy1.jpg">www.fibromyalgie-rhp.de/Beschreibung/Resignation/a_fibromy1.jpg</a> )	36
Abbildung 9: Zeitverlauf der Tryptophanmittelwerte im TDT und Placebotest.	43
Abbildung 10: Tryptophanwerte der einzelnen Patienten im Zeitverlauf des TDT	44
Abbildung 11: Tryptophanwerte der einzelnen Patienten im Zeitverlauf des Placebotests	44
Abbildung 12: Zeitverlauf der Mittelwerte im Schmerzscore nach Körperregionen in beiden Testsituationen..	48
Abbildung 13: Boxplot-Darstellung (Minimum, 25% Perzentile, Median, 75% Perzentile, Maximum, inkl. Ausreißern) des Schmerzscore nach Körperregionen	48
Abbildung 14: Zeitverlauf der Mittelwerte der VAS-Skala in beiden Testsituationen. Auch hier werden wieder Veränderungen im Zeitverlauf erkennbar, die aber nicht vom Behandlungsregime abhängig sind.	49
Abbildung 15: Boxplot-Darstellung (Minimum, 25% Perzentile, Median, 75% Perzentile, Maximum, inkl. Ausreißern) der VAS-Skala für Schmerz	49
Abbildung 16: Zeitverlauf der Mittelwerte der Dolorimetrie-Kontrollpunkte in beiden Testsituationen	50
Abbildung 17: Zeitverlauf der "aktiven" Dolorimetriepunkte in beiden Testverläufen	50
Abbildung 18: Fragebogen Beck Depression Inventar (BDI ) (nach: Hautzinger et al., 1993)	82

Abbildung 19: Fragebogen Fibromyalgia Impact Questionnaire, deutsche Version (Offenbächer et al., 2000)	84
Abbildung 20: VAS-Skala für Schmerz	85
Abbildung 21: Schmerzscore nach Körperregionen (nach: Müller und Lautenschläger, 1990a)	85
Abbildung 22: Körperschema zum Eintragen der Dolorimetriewerte	86
Abbildung 23: Fragebogen Profile of Mood States (deutsche Version: Biehl et al., 1986) (linke Spalte) mit angefügten Likert-skalierte Items (rechte Spalte)	87
Abbildung 24: verwendetes Dolorimeter (Pain, Pressure & Treatment, Italien)	88
Abbildung 25: Diätanweisung	89



### 6.3 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht über den zeitlichen Ablauf des TDT .....	33
Tabelle 2: Basisdaten aller Patienten .....	40
Tabelle 3: Schmerzhäufigkeit in den letzten drei Monaten.....	42
Tabelle 4: Mittelwerte und Standardabweichungen der Tryptophanwerte im TDT und Placebotest .....	43
Tabelle 5: Ergebnisse der ANOVA/MANOVA-Analysen: Vergleich der Zeitpunkte 2 vs. 4, 2 vs. 5, 2 vs. 6.....	45
Tabelle 6: Wilcoxon-Test zum Vergleich der Ausgangswerte aller Variablen an den drei Testtagen.....	46
Tabelle 7: Ergebnisse der ANOVA/MANOVA-Analysen: Vergleich der Zeitpunkte 1 vs. 5, 1 vs. 6, 1 vs. 7.....	47
Tabelle 8: Ergebnisse der ANOVA-Analyse der Dolorimetrie-Kontrollpunkte.....	50
Tabelle 9: Zusammenstellung des Aminosäuretrunks .....	90

## 7 Anhang

### 7.1 Abkürzungen

5-HIAA	5-Hydroxy-indolacetic acid (5-Hydroxyindolessigsäure)
ACR	American College Of Rheumatology
ATP	Adenosin-triphosphat
BDI	Beck Depression Inventar
CGRP	Calcitonin Gene-Related Peptide
cm	Zentimeter
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease
CRP	C-reaktives Protein
EEG	Elektroenzephalogramm
EMG	Elektromyographie
FIQ	Fibromyalgia Impact Questionnaire
g	Gramm
GH	growth hormone (Wachstumshormon)
HHN	Hypothalamus-Hypophyse-Nebennierenrinde
HPLC	High Performance Liquid Chromatography
HWS	Halswirbelsäule
Hz	Hertz
IGF1	Insulin-like Growth Faktor 1
kg	Kilogramm
LMU	Ludwig-Maximilian-Universität München
LNAA	large neutral amino acids
MAO	Monoaminoxidase
mg	Milligramm
MRI	Magnetic resonance imaging
NAD	Nikotinamid-adenin-dinucleotid
NGF	Nerve Growth Faktor
PCPA	p-Chlorophenylalanin
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
Reg	Regime
REM	Rapid Eye Movement
SP	Substanz P
SPECT	Single-Photon-Emissions-Tomographie
SR	Schmerzregionen nach Körperschema
SSRI	Selektive Serotonin-Reuptake-Hemmer
TDT	Tryptophan-Depletions-Test
TENS	Transkutane elektrische Nervenstimulation
TRP	Tryptophan
TSH	thyreoidastimulierendes Hormon
TYR	Tyrosin
VAS	Visuelle Analogskala
ZNS	Zentralnervensystem

## 7.2 Fragebögen

### 7.2.1 Basisdatenerhebung vor TDT

Wann traten bei Ihnen Schmerzen, die Sie mit FM in Verbindung bringen zum ersten Mal auf?

a) \_\_\_\_\_  
Monat/Jahr

b) im Alter von \_\_\_\_\_ Jahren.

Wie stark schätzen Sie Ihre Schmerzen heute ein?

keine Schmerzen	-----	extreme Schmerzen
--------------------	-------	----------------------

Wie stark würden Sie die Schmerzen in den letzten 3 Monaten einschätzen?

keine Schmerzen	-----	extreme Schmerzen
--------------------	-------	----------------------

Wie häufig während der vergangenen 3 Monate haben Sie Schmerzen gehabt?

nie            selten            häufig            ständig

Dieser Fragebogen enthält 21 Gruppen von Aussagen. Bitte lesen Sie jede Gruppe sorgfältig durch. Suchen Sie dann die eine Aussage in jeder Gruppe heraus, die am besten beschreibt, wie Sie sich in dieser Woche einschließlich heute gefühlt haben und kreuzen Sie die dazugehörige Ziffer (0, 1, 2 oder 3) an. Falls mehrere Aussagen einer Gruppe zutreffen, können Sie auch mehrere Ziffern markieren. Lesen Sie auf jeden Fall alle Aussagen in jeder Gruppe, bevor Sie Ihre Wahl treffen.

- |          |  |          |  |
|----------|--|----------|--|
| <b>A</b> |  | <b>F</b> |  |
| 0        | Ich bin nicht traurig.   | 0        | Ich habe nicht das Gefühl, gestraft zu sein.                                       |
| 1        | Ich bin traurig.   | 1        | Ich habe das Gefühl, vielleicht bestraft zu werden.                                |
| 2        | Ich bin die ganze Zeit traurig und komme nicht davon los.  | 2        | Ich erwarte, bestraft zu werden.   |
| 3        | Ich bin so traurig, dass ich es kaum noch ertrage.   | 3        | Ich habe das Gefühl, bestraft zu sein.   |
| <b>B</b> |  | <b>G</b> |  |
| 0        | Ich sehe nicht besonders mutlos in die Zukunft.  | 0        | Ich bin nicht von mir enttäuscht.  |
| 1        | Ich sehe mutlos in die Zukunft   | 1        | Ich bin von mir enttäuscht.  |
| 2        | Ich habe nichts, worauf ich mich freuen kann.  | 2        | Ich finde mich fürchterlich.   |
| 3        | Ich habe das Gefühl, dass die Zukunft hoffnungslos ist, und dass die Situation nicht besser werden kann. | 3        | Ich hasse mich.  |
| <b>C</b> |  | <b>H</b> |  |
| 0        | Ich fühle mich nicht als Versager.   | 0        | Ich habe nicht das Gefühl, schlechter zu sein als alle anderen.                    |
| 1        | Ich habe das Gefühl, öfter versagt zu haben, als der Durchschnitt.                                       | 1        | Ich kritisiere mich wegen meiner Fehler und Schwächen.                             |
| 2        | Wenn ich auf mein Leben zurückblicke, sehe ich bloß eine Menge Fehlschläge.                              | 2        | Ich mache mir die ganze Zeit Vorwürge wegen meiner Mängel.                         |
| 3        | Ich habe das Gefühl, als Mensch ein völliger Versager zu sein.   | 3        | Ich gebe mir für alles die Schuld, was schief geht.                                |
| <b>D</b> |  | <b>I</b> |  |
| 0        | Ich kann die Dinge genauso genießen, wie früher.   | 0        | Ich denke nicht daran, mir etwas anzutun.  |
| 1        | Ich kann die Dinge nicht mehr so genießen, wie früher.   | 1        | Ich denke manchmal an Selbstmord, aber ich würde es nicht tun.                     |
| 2        | Ich kann aus nichts mehr eine echte Befriedigung ziehen.   | 2        | Ich möchte mich am liebsten umbringen.   |
| 3        | Ich bin mit allem unzufrieden oder gelangweilt.  | 3        | Ich würde mich umbringen, wenn ich die Gelegenheit hätte.                          |
| <b>E</b> |  | <b>J</b> |  |
| 0        | Ich habe keine Schuldgefühle.  | 0        | Ich weine nicht öfter als früher.  |
| 1        | Ich habe häufig Schuldgefühle.   | 1        | Ich weine jetzt mehr als früher.   |
| 2        | Ich habe fast immer Schuldgefühle.   | 2        | Ich weine jetzt die ganze Zeit.  |
| 3        | Ich habe immer Schuldgefühle.  | 3        | Früher konnte ich weinen, aber jetzt kann ich es nicht mehr, obwohl ich es möchte. |

\_\_\_\_\_ Subtotal Seite 1

Fortsetzung auf der Rückseite

Abbildung 18: Fragebogen Beck Depression Inventar (BDI) (nach: Hautzinger et al., 1993)

	<b>K</b>		<b>Q</b>	
0	Ich bin nicht reizbarer als sonst.	0	Ich ermüde nicht stärker als sonst.	
1	Ich bin jetzt leichter verärgert oder gereizt als früher.	1	Ich ermüde schneller als früher.	
2	Ich fühle mich dauernd gereizt.	2	Fast alles ermüdet mich.	
3	Die Dinge, die mich früher geärgert haben, berühren mich kaum mehr.	3	Ich bin zu müde, um etwas zu tun.	
	<b>L</b>		<b>R</b>	
0	Ich habe nicht das Interesse an Menschen verloren..	0	Mein Appetit ist nicht schlechter als sonst.	
1	Ich interessiere mich jetzt weniger für Menschen als früher.	1	Mein Appetit ist nicht mehr so gut wie früher.	
2	Ich habe mein Interesse an anderen Menschen verloren.	2	Mein Appetit hat sehr stark nachgelassen.	
3	Ich habe mein ganzes Interesse an anderen Menschen verloren.	3	Ich habe überhaupt keinen Appetit mehr.	
	<b>M</b>		<b>S</b>	
0	Ich bin so entschussfreudig wie immer.	0	Ich habe in letzter Zeit kaum abgenommen .	
1	Ich schieb Entscheidungen jetzt öfter als früher auf.	1	Ich habe mehr als 2 Kilo abgenommen.	
2	Es fällt mir schwerer als früher, Entscheidungen zu treffen.	2	Ich habe mehr als 5 Kilo abgenommen.	
3	Ich kann überhaupt keine Entscheidungen mehr treffen.	3	Ich habe mehr als 8 Kilo abgenommen. .	
	<b>N</b>		Ich esse absichtlich weniger, um abzunehmen: JA NEIN	
0	Ich habe nicht das Gefühl, schlechter auszusehen, als früher.	0	<b>T</b>	
1	Ich mache mir Sorgen, dass ich alt oder unattraktiv aussehe.	1	Ich mache mir keine größeren Sorgen um meine Gesundheit als sonst.	
2	Ich habe das Gefühl, dass Veränderungen in meinem Aussehen auftreten, die mich hässlich machen.	1	Ich mache mir Sorgen um körperliche Probleme, wie Schmerzen, Magenbeschwerden oder Verstopfung	
3	Ich finde mich hässlich.	2	Ich mache mir so große Sorgen über gesundheitliche Probleme, dass es mir schwer fällt, an etwas anderes zu denken.	
	<b>O</b>		3	Ich mache mir so große Sorgen über gesundheitliche Probleme, dass ich an nichts anderes mehr denken kann.
0	Ich kann so gut arbeiten, wie früher.		<b>U</b>	
1	Ich muss mir einen Ruck geben, bevor ich eine Tätigkeit in Angriff nehme.	0	Ich habe in letzter Zeit keine Veränderung meines Interesses an Sex bemerkt.	
2	Ich muss mich zu jeder Tätigkeit zwingen.	1	Ich interessiere mich weniger für Sex als früher.	
3	Ich bin unfähig zu arbeiten.	2	Ich interessiere mich jetzt viel weniger für Sex.	
	<b>P</b>		3	Ich habe das Interesse an Sex völlig verloren.
0	Ich schlafe so gut wie sonst.		_____ Subtotal Seite 1	
1	Ich schlafe nicht mehr so gut wie früher.		_____ Subtotal Seite 2	
2	Ich wache 1 bis 2 Stunden früher auf als sonst, und es fällt mir schwer, wieder einzuschlafen.		_____ Summenwert	
3	Ich wache mehrere Stunden früher auf als sonst und kann nicht mehr einschlafen.			

Abbildung 18 Fortsetzung: Fragebogen Beck Depression Inventar (BDI) (Seite 2)

**1. Vorgehensweise:** Für die Fragen 1-10 bitte jeweils die Nummer mit einem Kreis markieren, die am besten Ihren Zustand in der letzten Woche beschreibt. Falls Sie irgendeine der aufgeführten Tätigkeiten normalerweise nicht ausführen, so bitte streichen Sie die Frage.

Waren Sie in der Lage:	immer	meistens	gelegentlich	nie
a. Einkaufen zu gehen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b. Wäsche mit Waschmaschine und Trockner zu erledigen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c. Essen vorzubereiten	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d. Geschirr mit der Hand zu waschen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
e. Teppichvorleger staubzusaugen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
f. Betten zu machen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
g. um einige Häuserblocks zu gehen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
h. Freunde oder Verwandte zu besuchen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
i. Hof- oder Gartenarbeit zu erledigen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
j. Auto zu fahren	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**2. Von den 7 Tagen der letzten Woche: an wievielen Tagen haben Sie sich wohl gefühlt?**  
 0    1    2    3    4    5    6    7

**3. An wievielen Tagen der letzten Woche konnten Sie aufgrund Ihrer Fibromyalgie nicht Ihrer Arbeit nachgehen? Falls Sie nicht außerhalb des Hauses arbeiten, bitte diese Frage unbeantwortet lassen.**  
 0    1    2    3    4    5

*Bitte lesen Sie die Anleitung auf Seite 1 zum Ausfüllen des nachfolgenden Fragetypus bei Bedarf nochmal durch.*

**Vorgehensweise:** Für die verbleibenden Punkte, bitte die Stelle auf der Linie markieren, die am besten Ihren Zustand in der vergangenen Woche beschreibt.

**4. Als Sie während der vergangenen Woche arbeiteten, wie stark haben Schmerzen oder anderer Symptome Ihrer Fibromyalgie Ihre Arbeitsfähigkeit eingeschränkt**

Keine Probleme bei der Arbeit | \_\_\_\_\_ | große Schwierigkeiten bei der Arbeit

**5. Wie ausgeprägt waren Ihre Schmerzen?**  
 Kein Schmerz | \_\_\_\_\_ | sehr starke Schmerzen

**6. Wie müde sind Sie gewesen?**  
 nicht müde | \_\_\_\_\_ | sehr müde

**7. Wie müde haben Sie sich am Morgen nach dem Aufstehen gefühlt?**  
 gut ausgeruht aufgewacht | \_\_\_\_\_ | sehr müde aufgewacht

**8. Wie schlimm war Ihre Steifigkeit?**  
 Keine Steifigkeit | \_\_\_\_\_ | ausgeprägte Steifigkeit

**9. Wie nervös oder aufgeregt haben Sie sich gefühlt?**  
 Nicht aufgeregt | \_\_\_\_\_ | sehr aufgeregt

**10. Wie depressiv haben Sie sich gefühlt?**  
 nicht depressiv | \_\_\_\_\_ | sehr depressiv

**Abbildung 19: Fragebogen Fibromyalgia Impact Questionnaire, deutsche Version (Offenbächer et al., 2000)**

## 7.2.2 Erhebungsbögen während der Testung

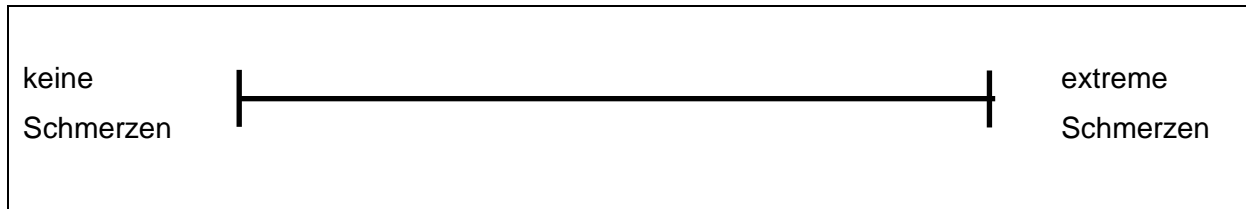


Abbildung 20: VAS-Skala für Schmerz

Bitte geben Sie auf der folgenden Zeichnung die Stärke Ihrer Schmerzen die Sie in der letzten Woche hatten von 0-5 an. Schreiben Sie bitte in die Kreise, die Ziffer, die Ihrer Schmerzstärke am nächsten kommt. Bitte füllen Sie alle Kreise aus.

VON VORNE GEGEHEN

VON HINTEN GEGEHEN

0 = keine Schmerzen  
 1 = geringe Schmerzen  
 2 = mässige Schmerzen  
 3 = mittelstarke Schmerzen  
 4 = starke Schmerzen  
 5 = stärkste vorstellbare Schmerzen

Summenscore

Abbildung 21: Schmerzscore nach Körperregionen (nach: Müller und Lautenschläger, 1990a)

Datum/Uhrzeit:..... Untersucher:.....

Patientencodierung:.....

- 1.\*: Stirnmitte
  - 2./3.: Ansatz subokzipitale Muskulatur
  - 4./5.: M.trapezius (Mitte zwischen Halsansatz und Akromion)
  - 6./7.: M. supraspinatus ( über Spina scapulae)
  - 8./9.: Gluteal ( oberer Quadrant)
  - 10./11.: Intertransversalräume C5-C7 (von vorne)
  - 12./13.: Knorpel-Knochengrenze der 2.Rippe
  - 14./15.: Lateraler Epicondylus (2 cm distal davon)
  - 16.\*: dorsaler re. Unterarm (zwischen 1/3 distal und 2/3 proximal)
  - 17.\*: li. Daumnagel
  - 18./19.: Trochanter major
  - 20./21.: Fettpolster oberhalb der medialen Kniegelenklinie
- (\* Kontrollpunkt)

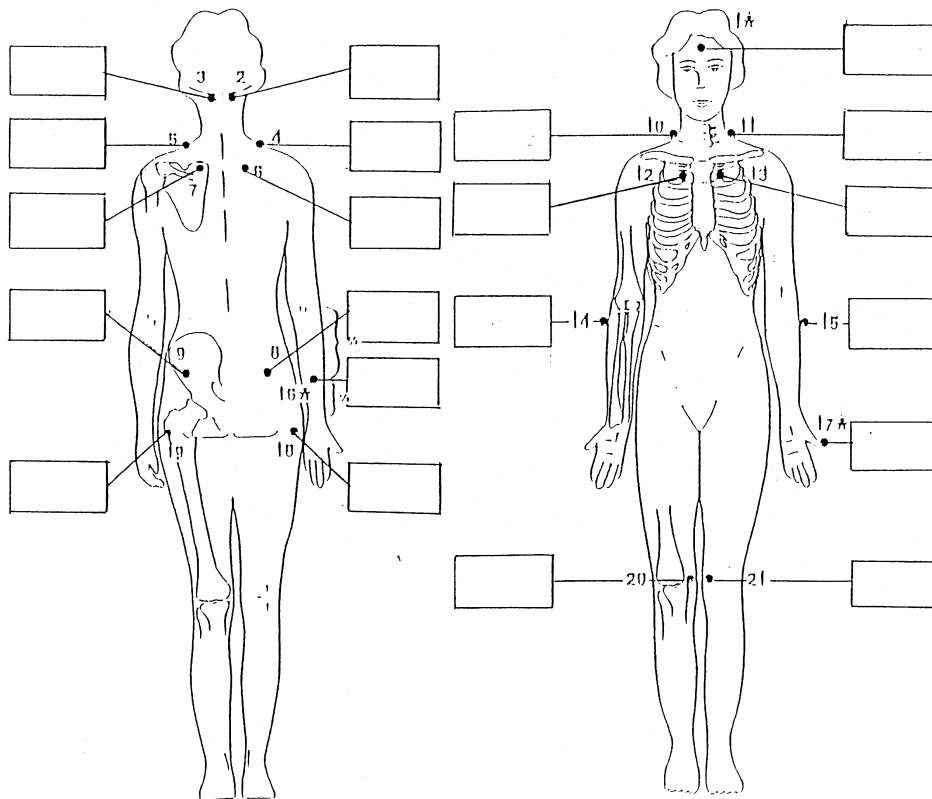


Abbildung 22: Körperschema zum Eintragen der Dolorimetriewerte



Die folgenden Worte beschreiben verschiedene Gefühle. Bitte kreuzen Sie für jedes Wort den Kreis X an, der am besten Ihre Gefühle während der vergangenen Woche einschließlich heute beschreibt.

Vergangene Woche fühlte ich mich:

	0	1	2	3	4
zornig	○	○	○	○	○
abgeschlafft	○	○	○	○	○
unglücklich	○	○	○	○	○
lebhaft	○	○	○	○	○
unsicher	○	○	○	○	○
lustlos	○	○	○	○	○
traurig	○	○	○	○	○
aktiv	○	○	○	○	○
gereizt	○	○	○	○	○
verdießlich	○	○	○	○	○
betrübt	○	○	○	○	○
energisch	○	○	○	○	○
ängstlich	○	○	○	○	○
hoffnungslos	○	○	○	○	○
überreizt	○	○	○	○	○
müde	○	○	○	○	○
verärgert	○	○	○	○	○
entmutigt	○	○	○	○	○
neidisch	○	○	○	○	○
fröhlich	○	○	○	○	○
verbittert	○	○	○	○	○
erschöpft	○	○	○	○	○
schwermütig	○	○	○	○	○
verzweifelt	○	○	○	○	○
träge	○	○	○	○	○
hilflos	○	○	○	○	○
ermattet	○	○	○	○	○
munter	○	○	○	○	○
wütend	○	○	○	○	○
schwungvoll	○	○	○	○	○
schlecht gelaunt	○	○	○	○	○
minderwertig	○	○	○	○	○
erschreckt	○	○	○	○	○
tatkräftig	○	○	○	○	○
entkräftet	○	○	○	○	○

0 = gar nicht

1 = etwas

2 = ziemlich

3 = stark

4 = sehr stark

	0	1	2	3	4
nervös	○	○	○	○	○
ruhig	○	○	○	○	○
depressiv	○	○	○	○	○
besorgt	○	○	○	○	○
heiter	○	○	○	○	○
gut drauf	○	○	○	○	○
hungrig	○	○	○	○	○
gesprächig	○	○	○	○	○
glücklich	○	○	○	○	○
schläfrig	○	○	○	○	○
schmerzgeplagt	○	○	○	○	○

Abbildung 23: Fragebogen Profile of Mood States (deutsche Version: Biehl et al., 1986) (linke Spalte) mit angefügten Likert-skalierte Items (rechte Spalte)

### 7.3 Dolorimeter

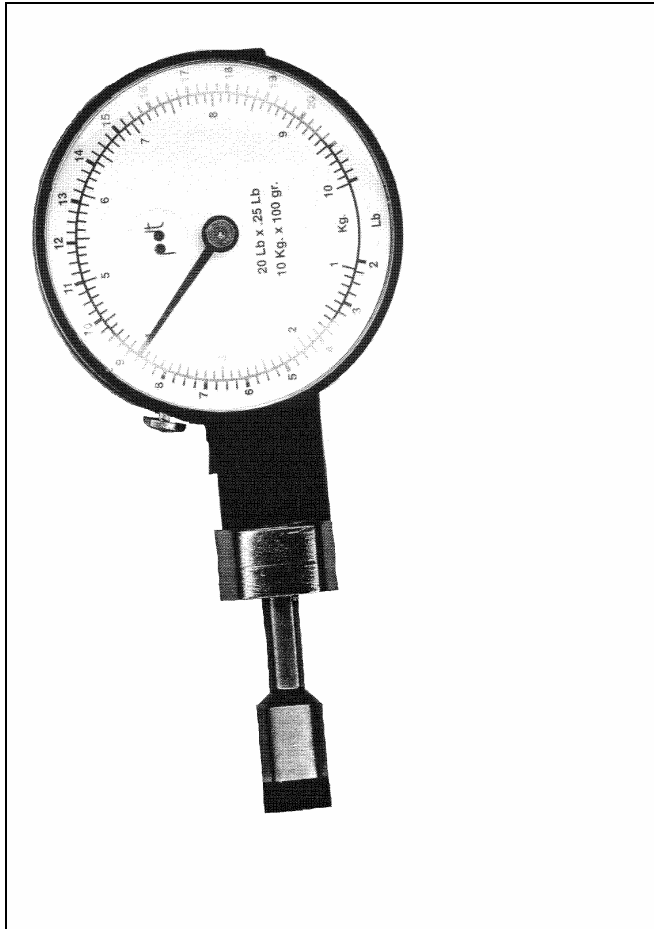


Abbildung 24: verwendetes Dolorimeter (Pain, Pressure & Treatment, Italien)

## 7.4 Diätanweisung

### Diätanweisung:

#### Erlaubt:

Getränke (in der Menge nicht limitiert):

Mineralwasser, alkoholfreie kohlenensäurehaltige Getränke außer Cola, Früchtetee, Apfelsaft, Kaffee und Tee mit 200 ml Milch;

KEIN Alkohol!

Gemüse

Grüner Salat

Teigwaren: Reiswaffeln, Semmeln, Nudeln

Fette: 60 g Margarine, Pflanzenöl

Süßwaren: 30 g Zucker, 20 g Marmelade

Obst: 300 g Äpfel

Gewürze und Kräuter

Vermieden werden sollten: Milchprodukte, Eier

Nicht erlaubt sind: Fleisch, Wurst, Fisch, Geflügel, Nüsse, Grapefruit, Schokolade

Die vegetarische Diätkost soll bis zum Nachmittag des 2. Tages eingehalten werden!

Bitte Diättagebuch führen!

Abbildung 25: Diätanweisung

## 7.5 Aminosäuretrunk

L-Alanin	5,5 g	in Pulverform
L-Arginin	4,9 g	
Glycin	3,2 g	
L-Histidin	3,2 g	
L-Isoleucin	8,0 g	
L-Leucin	13,5 g	
L-Lysin Monohydrochlorid	11,0 g	
L-Methionin	3,0 g	
L-Phenylalanin	5,7 g	
L-Prolin	12,2 g	
L-Serin	6,9 g	
L-Threonin	6,9 g	
L-Thyrosin	6,9 g	
L-Valin	8,9 g	in Kapselform
L-Cystein	2,7 g	
L-Tryptophan (nur Placebotest)	2,3 g	
Füllstoff Mannitol/Aerosil DAB 10 (nur TDT)	1 ml	

**Tabelle 9: Zusammensetzung des Aminosäuretrunks**

## 7.6 Lebenslauf

Persönliche Daten	Maria Dorothea Zacherl geb. am 04.07.1971 in München
Schulbildung	
1987 – 1982	Volksschule in München
1982 – 1989	Städt. Elsa-Brändström-Gymnasium
1989 – 1991	Städt. Bertolt-Brecht-Gymnasium
Ausbildung	
1991 – 1994	Städt. Berufsfachschule für Krankenpflege Ausbildung zur Krankenschwester
1991 – 1992	Ambulanz Aicher München Ausbildung zur Rettungssanitäterin
Studium	
1994 – 2001	Studium der Humanmedizin an der LMU München
Berufsweg	
7/2001 – 12/2002	Ärztin im Praktikum am Städt. Krankenhaus München-Harlaching, Abteilung für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin
seit 1/2003	Assistenzärztin am Städt. Krankenhaus München-Harlaching, Abteilung für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin

Teile dieser Arbeit wurden von Schwarz et al. unter dem Titel "Evidence for an altered tryptophan metabolism in fibromyalgia" in Neurobiology of Disease in 2002 (11(3): 434.432) veröffentlicht.

### Danksagung

Abschließend möchte ich allen danken, die an der Entstehung dieser Arbeit hilfreich mitwirkten:

Herrn Prof. Ackenheil gilt mein besonderer Dank für die Betreuung als Doktorvater.

Weiterhin möchte ich mich bei Herrn Dr. Schwarz, Herrn Dr. Offenbächer und Frau Dr. Glatzeder für praktische Hilfestellungen während der Studie bedanken.

Herr Dr. rer. nat. Thomas Keller, Leipzig, leistete fachliche Unterstützung und Beratung bei der Erstellung der Statistik, sowie abschließende Kontrolle auf Richtigkeit.

Nicht zuletzt möchte ich allen Patienten der Studie für ihr Engagement und Durchhaltevermögen danken.