

# Chronischer Schmerz und Stress

Neuroinflammation, Insomnie, Fibromyalgie, Bio-Psycho-Soziale Therapie



Zusammenfassung des Symposiums vom 20. Juni 2019

Dr. Gabriella Hänggi

## Programm

---

- 13.30–13.45**      **Begrüßung und Einführung**  
Prof. Dr. med. Katja Cattapan, stv. Ärztliche Direktorin, Chefärztin Psychotherapie  
und Privatstationen, Sanatorium Kilchberg AG
- 13.45–14.40**      **Neuroinflammation und Schmerz**  
Univ.-Prof. Dr. Jürgen Sandkühler, Leiter Zentrum für Hirnforschung,  
Abteilung Neurophysiologie, Universität Wien
- 14.40–15.35**      **Insomnie und Schmerz**  
Dr. med. Annkathrin Pöpel, Leitende Ärztin, Zentrum für Psychosomatik Zürich,  
Sanatorium Kilchberg AG
- 15.35–16.10**      **Kaffeepause**
- 16.10–17.05**      **Stress und Fibromyalgie-Syndrom**  
PD Dr. med. Niklaus Egloff, Leiter Kompetenzbereich für Psychosomatische  
Medizin, Inselspital Bern, Universitätsklinik für Neurologie
- 17.05–18.00**      **Bio-psycho-soziale Therapie stressbedingter Schmerzzustände**  
Prof. Dr. med. Ulrich T. Egle, Fachexperte für Psychosomatik und Schmerzstö-  
rungen, Senior Consultant, Sanatorium Kilchberg AG
- Ab 17.00**          **Apéro**

*Anlässlich eines Symposiums, das am 20. Juni 2019 im Sanatorium Kilchberg stattfand, wurde auf die Bedeutung von neuroinflammatorischen Prozessen eingegangen, welche durch Stressfaktoren aktiviert werden und zu chronischen Schmerzen und einer das Schmerzerleben noch verstärkenden Insomnie führen können. Als Beispiel einer stressbedingten Schmerzerkrankung wurde das Fibromyalgie-Syndrom beleuchtet und ein auf dem aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnisstand beruhendes Therapiekonzept vorgestellt, das die biologischen, psychologischen und sozialen Komponenten der Schmerzerkrankung berücksichtigt.*

In ihrer Einführung wies Prof. Dr. med. Katja Cattapan, stv. Ärztliche Direktorin, Chefärztin Psychotherapie und Privatstationen, Sanatorium Kilchberg AG, darauf hin, dass bei chronischen Schmerzen – abhängig von den Entstehungsmechanismen – unterschieden wird zwischen nozizeptiv chronischen Schmerzen infolge von Gewebeschädigung, neuropathisch chronischen Schmerzen infolge von Nervenschädigung und chronischen Schmerzen infolge von stressinduzierter Hyperalgesie. Zu den stressbedingten Schmerzstörungen gehören das Fibromyalgie-Syndrom, die Spannungskopfschmerzen, die somatoformen Schmerzstörungen, Bruxismus beziehungsweise kranio-mandibuläre Dysfunktion und die nicht radikulären Rückenschmerzen im Hals- und Lendenwirbelbereich. Die stressbedingten Schmerzstörungen stellen eine klinische Herausforderung dar, da die Erkrankung oftmals erst spät diagnostiziert wird und die betroffenen Patienten somit über lange Zeit keine adäquate Behandlung erhalten. Ausserdem wird bei Patienten mit chronischen Schmerzen vielfach eine Therapie mit Analgetika durchgeführt, die sich als unzureichend erweist und sogar in eine Abhängigkeit münden kann. Zur Behandlung von Patienten mit einer stressbedingten Schmerzerkrankung bietet das Sanatorium Kilchberg ein spezifisches, über sechs bis acht Wochen stationär durchgeführtes Programm an, welches als Therapieelemente eine Psychoedukation, eine auf den Abbau stressverstärkender zugunsten von gesundheitsfördernden Bewältigungsstrategien gerichtete Einzelpsychotherapie, aber auch verschiedene Gruppenpsychotherapien wie die interaktionelle Gruppe und das Training der emotionalen Kompetenz beinhaltet. Als weitere Therapieelemente umfasst das Angebot die ressourcenaktivierenden Fachtherapien wie Musiktherapie mit interaktionellem Schwerpunkt, die Einzelphysiotherapie sowie ein individuell dosiertes Physio- und Sportangebot in Gruppen, diverse Entspannungsverfahren, die somatische Betreuung, den Medikamentenentzug, die Behandlung von Schlafstörungen sowie die Sozialberatung und Arbeitsintegration, während bei Ängsten ein Angstbewältigungstraining und ein Training sozialer Kompetenzen durchgeführt wird.

### **Neuroinflammation und Schmerz**

Gemäss Univ.-Prof. Dr. Jürgen Sandkühler, Leiter Zentrum für Hirnforschung, Abteilung Neurophysiologie, Universität Wien, erfolgt nach einem peripheren noxischen Reiz die Übertragung der nozizeptiven Information über dünne afferente A $\delta$ - oder C-Nervenfasern an das Hinterhorn, wo es zu einer synaptischen Aktivierung der nozizeptiven Neuronen des Rückenmarks kommt. Als Folge der Erregung von Hinterhornneuronen wird die nozizeptive Information über aufsteigende Nervenbahnen zu Hirnarealen wie dem Thalamus, dem periaqueduktalen Grau und dem parabrachialen Areal übermittelt, woraus sich die bewusste Schmerzwahrnehmung ergibt. Dieses aufsteigende schmerzvermittelnde System wird auf Rückenmarksebene durch ein endogenes antinozizeptives Kontrollsystem moduliert, indem über lange absteigende Bahnen im Rückenmark nozizeptive Neurone prä- und postsynaptisch gehemmt werden.

Eine wichtige Rolle bei der Chronifizierung von Schmerzen spielt die zentrale Sensibilisierung, die infolge einer anhaltenden Steigerung der synaptischen Übertragungsstärke zwischen den nozizeptiven A $\delta$ - und C-Fasern und den Hinterhornneuronen entstehen kann. Durch diese synaptische Langzeitpotenzierung im nozizeptiven System kommt es zu einer Verstärkung der Schmerzantwort auf

noxische Reize, was als Hyperalgesie bezeichnet wird. Darüber hinaus ergibt sich infolge von funktionellen Veränderungen der synaptischen Übertragungsstärke eine Abschwächung des absteigenden antinozizeptiven Kontrollsystems im Rückenmark, die sich klinisch als Hyperalgesie, Allodynie oder als spontane Schmerzen äussern kann.

Wie aus einer umfangreichen Literaturlauswertung hervorgeht, wird sowohl im Zusammenhang mit Schmerzen als auch im Zusammenhang mit Schlafstörungen, Depressionen, psychosozialen Stress, Übergewicht, aber auch mit Drogenkonsum und Angststörungen häufig das Vorliegen einer Neuroinflammation beschrieben. Vor diesem Hintergrund finden sich in der Literatur zunehmend auch Hinweise, dass die bei Diabetes vorkommenden Hypoglykämien sowie die im Fettgewebe von adipösen Personen vermehrt freigesetzten proinflammatorischen Substanzen zu einer Verstärkung der neuroinflammatorischen Prozesse beitragen können. Darüber hinaus wird die Entstehung einer Neuroinflammation durch die bei einem Schmerzsyndrom häufig verschriebenen Opiate begünstigt, und gemäss einer tierexperimentellen Untersuchung kann Schlafmangel eine niedriggradige Neuroinflammation hervorrufen. Eine interessante Erkenntnis ergibt sich aus neueren Untersuchungen, wonach eine Neuroinflammation nicht nur durch pathologische Zustände, sondern auch durch eine erhöhte neuronale Aktivität, beispielsweise infolge von psychosozialen Stress oder Schmerzreizen, induziert werden kann, was als neurogene Neuroinflammation bezeichnet wird.

Die Neuroinflammation ist für die Ausbildung des sogenannten Schmerzgedächtnisses verantwortlich, indem sie an den Synapsen zwischen nozizeptiven C-Fasern und Neuronen im oberflächlichen Hinterhorn eine Langzeitpotenzierung auslöst und zu einer Schwächung der physiologischen Schmerzhemmung im Rückenmark beiträgt. Nach übereinstimmender Meinung sind neurogene Entzündungen aber nicht nur am Pathomechanismus chronischer Schmerzsyndrome beteiligt, sondern auch an der Entstehung und Verstärkung verschiedener anderer Krankheiten. So lösen Überernährung und der Alterungsprozess eine hypothalamische Entzündung aus, die zu Glukosestörungen, Insulinresistenz, Beeinträchtigung der Insulinsekretion und Blutdruckanstieg und damit letztlich zur Entwicklung von Diabetes führen kann. Ausserdem mehren sich die Hinweise, dass die Neuroinflammation durch ein komplexes Zusammenspiel von zytokinvermittelter Neurotransmitter-Depletion und neuroendokrinen und neuroplastischen Funktionen zur Entstehung einer Depression beitragen kann.

Zur Behandlung der Neuroinflammation können nichtsteroidale Antirheumatika eingesetzt werden, die durch Unterdrückung der Mikroglia-Funktionen eine neuroprotektive Wirkung entfalten. Ein weiterer Ansatz zur Prävention beziehungsweise Behandlung der Neuroinflammation besteht in einer regelmässigen körperlichen Betätigung mit mässiger Intensität, da durch die Aktivierung der Skelettmuskulatur antiinflammatorische Substanzen freigesetzt werden.

### **Insomnie und Schmerz**

Bezüglich der weitreichenden Auswirkungen von Schlafstörungen bemerkte *Dr. med. Annkathrin Pöpel, Leitende Ärztin, Zentrum für Psychosomatik Zürich, Sanatorium Kilchberg AG*, einleitend, dass sich der geschätzte wirtschaftliche Verlust laut einer aktuellen Studie des US-amerikanischen Centers for Disease Control and Prevention (CDC) in den fünf Ländern Kanada, Deutschland, Grossbritannien, USA und Japan auf 1.35 bis 2.92 Prozent des Bruttoinlandsproduktes beläuft. Gemäss dem Obsan Bericht 2018 «Schwache bis starke Einschlaf- oder Durchschlafstörungen» litten laut den Ergebnissen der Schweizerischen Gesundheitsbefragung 2012 insgesamt 32.65 Prozent der Schweizer Bevölkerung an Ein- oder Durchschlafstörungen, wobei Frauen häufiger betroffen sind als Männer und der Anteil der Personen mit Schlafstörungen mit fortschreitendem Alter zunimmt. Bei

Personen mit niedrigerem Bildungsgrad, geringer sozialer Unterstützung und einem Wohnort in städtischen Gebieten war die Häufigkeit von Schlafstörungen jeweils höher, während umgekehrt bei Personen mit Schlafstörungen ein vergleichsweise grösserer Anteil ein Burnout-Risiko, eine hohe psychische Belastung und Symptome einer mittleren bis schweren Depression aufwies. Nach dem DAK-Gesundheitsreport 2017 hat sich die Zahl der Fehltage wegen Insomnie in der Zeitspanne von 2005 bis 2015 mehr als verdoppelt, wobei diese starke Zunahme bei beiden Geschlechtern festgestellt wurde. Aus der Befragung zu den Arbeitsbedingungen geht hervor, dass insbesondere Schichtarbeit und wechselnde Arbeitszeiten zu den Risikofaktoren für eine Insomnie gehören.

Gemäss den europäischen Leitlinien erfolgt die Diagnose der Insomnie aufgrund der diagnostischen Kriterien für die nicht-organische Insomnie ICD-10 F51.0, welche Beschwerden über Ein- und Durchschlafstörungen sowie über eine schlechte Schlafqualität umfassen, wobei diese Schlafstörungen mindestens dreimal pro Woche während mindestens einem Monat auftreten müssen. Ein weiteres diagnostisches Kriterium besteht darin, dass sich die Betroffenen – vor allem während der Nacht – übermässig stark mit ihren Schlafstörungen beschäftigen und übermässig besorgt über deren negative Konsequenzen sein müssen. Die ungenügende Schlafdauer und Schlafqualität muss mit körperlicher und geistiger Müdigkeit sowie mit einer depressiven, besorgten und reizbaren Stimmung während des Tages einhergehen und eine deutliche Erschöpfung oder Beeinträchtigung der Leistungsfähigkeit verursachen. Falls andere psychiatrische Symptome vorhanden sind, müssen nach den aktuellen Diagnosekriterien die Symptome einer Insomnie im Vordergrund stehen.

Aus einer nationalen epidemiologischen Erhebung mit 34'712 Erwachsenen geht hervor, dass 27.3 Prozent der US-amerikanischen Bevölkerung an einer Insomnie leiden, die mit einem hohen Verlust an Lebensqualität einhergeht und vermehrt Personen mit chronischen Schmerzen, stressvollen Lebensereignissen und psychischen Störungen betrifft. Die hohe Komorbidität von Schlafstörungen und chronischen Schmerzen lässt sich aus den vorhandenen Literaturdaten erkennen, wonach 67 bis 88 Prozent der Patienten mit chronischen Schmerzen über Schlafstörungen berichten, während umgekehrt ungefähr 50 Prozent der Patienten mit Insomnie an chronischen Schmerzen leiden. Ausserdem geht aus diesen Daten hervor, dass Patienten mit Schlafstörungen und chronischen Schmerzen ein erhöhtes Risiko für Übergewicht, Diabetes Typ 2 und Depression tragen. Die Prävalenz von Schlafstörungen wie auch diejenige von chronischen Schmerzen nimmt mit steigendem Alter zu, und sowohl Schlafstörungen als auch chronische Schmerzen treten bei Afroamerikanern im Vergleich zu Kaukasiern und bei Frauen im Vergleich zu Männern jeweils häufiger auf.

Als mögliche Erklärung für die Assoziation von Schlafstörungen und chronischen Schmerzen wird aufgrund neuerer Daten eine durch Schmerzen hervorgerufene Dysregulation von Raphékernen vermutet, welche die Schlaf-Wach-Modulation auf Hirnstammebene verändert. Aus präklinischen Studien geht hervor, dass Schlafentzug zu einer Störung im endogenen Opiatsystem führt und den analgetischen Effekt von  $\mu$ -Rezeptoragonisten verringert. Nach den Resultaten einer weiteren Analyse sind Schlaf, Schmerz und negative Stimmung gekoppelt, und zwar unabhängig davon, ob eine Depression vorliegt oder nicht. Des Weiteren belegt eine zunehmende Anzahl von Studien, dass Schlafstörungen über eine gliale Überaktivierung einen niedriggradigen neuroinflammatorischen Zustand verursachen, der wiederum durch Mechanismen wie Langzeitpotenzierung und erhöhte synaptische Effizienz die Erregbarkeit des zentralen Nervensystems verstärkt.

Bei der Entstehung von Insomnie spielen epigenetische Veränderungen eine Rolle, die sich durch den Einfluss von Stress in der pränatalen Entwicklung und im Kleinkindalter ergeben. Eine bedeutende Auswirkung von frühem Stress besteht in der Aktivierung des als HPA- oder Stress-Achse



bezeichneten Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Systems, die bis ins Erwachsenenalter anhaltende Veränderungen der Stressreaktivität hervorruft. Darüber hinaus kann eine frühe Stressbelastung eine verstärkte Anfälligkeit für stressbedingte Hyperarousals beim Erwachsenen bewirken, welche letztlich zu einer erhöhten Vulnerabilität für die Entwicklung von Insomnie beitragen. Eine Metaanalyse von 28 retrospektiven Studien ergab eine signifikante Assoziation zwischen in der Kindheit erfahrener Belastung und Schlafstörungen im Erwachsenenalter, wobei eine besonders starke Korrelation bei Personen mit Familienkonflikten im 7. bis 15. Lebensjahr und bei Frauen mit sexuellem Missbrauch im Kindesalter bestand. Im Rahmen einer in der Schlafklinik Zurzach durchgeführten Studie mit 59 Patienten mit primärer Insomnie belegt die während drei aufeinanderfolgenden Nächten vorgenommene Aufzeichnung der polysomnographischen und aktigraphischen Schlafparameter, dass bei Patienten mit mittelgradigen bis schwer belastenden Kindheitserfahrungen signifikant häufiger Wachzeiten nach dem ersten Einschlafen und motorische Arousals auftraten als bei Patienten mit nur geringgradigen oder keinen belastenden Erfahrungen in der Kindheit.

Die diagnostische Abklärung der Insomnie umfasst nach den im Jahr 2017 veröffentlichten europäischen Leitlinien neben der Allgemeinanamnese zur Erkennung von somatischen Erkrankungen und Substanzkonsum eine körperliche Untersuchung und bei gegebener Indikation zusätzliche Massnahmen, welche die Bestimmung von Laborwerten oder von zirkadianen Markern sowie die Elektrokardiographie und Elektroenzephalographie und eine Computer- oder Magnetresonanztomographie beinhalten können. Darüber hinaus wird eine psychiatrische Anamnese zur Abklärung von psychischen Erkrankungen, Persönlichkeitsfaktoren, der Arbeitssituation, Beziehungskonstellation und von interpersonellen Konflikten erhoben, während im Rahmen der speziellen Schlafanamnese die Schlafstörungen mittels Befragung des Partners, der Bestimmung von zirkadianen Faktoren und des Schlaf-Wach-Verhaltens während des Tages und während der Nacht sowie durch den Einsatz eines Schlaftagebuchs und Schlafragebögen beurteilt werden. In Abhängigkeit der Ergebnisse aus den vorangegangenen Untersuchungen und der erhaltenen Verdachtsdiagnose kann es notwendig sein, als weiterführende diagnostische Massnahme eine Aktigraphie oder Polysomnographie zu veranlassen.

Nach den Empfehlungen der europäischen Leitlinien zur Behandlung der Insomnie gilt als Therapie der ersten Wahl gestützt auf hochqualitative Evidenz die störungsspezifische kognitive Verhaltenstherapie «CBT-I», bei der es sich um einen auf vier Elementen beruhenden multimodalen Ansatz handelt. Dabei beinhaltet das Basiselement der «CBT-I» die Durchführung psychoedukativer Gespräche, in welchen Informationen über den normalen Schlaf und die altersbedingten Veränderungen des Schlafmusters sowie die Grundregeln der Schlafhygiene vermittelt werden. Zum biologischen Element der «CBT-I» zählen Entspannungsverfahren und die Biofeedback-Therapie, während das Verhaltenselement auf verhaltenstherapeutisch orientierten Techniken wie der Stimuluskontrolle und der Schlafrestriktion beruht. Das kognitive Element strebt eine kognitive Umstrukturierung an, bei der belastende schlafstörende Gedanken durch aufbauende, zumindest neutralisierende Alternativgedanken ersetzt werden.

Entgegen der heute verbreiteten Tendenz zur Pharmakotherapie empfehlen die europäischen Leitlinien, dass andere Behandlungsformen – insbesondere die medikamentöse Therapie – nur in Fällen angewendet werden sollen, in denen die kognitive Verhaltenstherapie «CBT-I» nicht zum gewünschten Ergebnis geführt hat oder nicht verfügbar ist. Unter Berücksichtigung der in den europäischen Leitlinien als hochqualitativ eingestuft Evidenz werden bei der medikamentösen Behandlung der Insomnie Benzodiazepine und Benzodiazepin-Rezeptoragonisten empfohlen, deren Wirksamkeit aber nur für die kurzfristige Anwendung während maximal vier Wochen nachgewiesen ist. Dabei

besitzen die neueren Benzodiazepin-Rezeptoragonisten eine ähnliche Wirksamkeit wie die Benzodiazepine, wobei wegen des geringeren Risikos für einen Hangover-Effekt grundsätzlich Präparate mit kürzerer Halbwertszeit zu bevorzugen sind. Als wichtige und starke Empfehlung ist in den Leitlinien zudem festgehalten, dass die Benzodiazepine und die Benzodiazepin-Rezeptoragonisten nicht als Langzeitbehandlung eingesetzt werden sollen. Die sedierenden Antidepressiva erweisen sich gemäss einer mittelgradigen Evidenz als wirksam bei der Kurzzeitbehandlung der Insomnie, wobei aber Kontraindikationen sorgfältig abgewogen werden müssen. Ausserdem findet sich in den Leitlinien eine starke Empfehlung, wonach sedierende Antidepressiva aufgrund fehlender Evidenz und möglicher Risiken und Nebenwirkungen für die Langzeitbehandlung nicht angezeigt und Antipsychotika wie auch Antihistaminika wegen möglicher Nebenwirkungen und unzureichender Evidenz zur Behandlung der Insomnie nicht indiziert sind. Melatonin sollte in Anbetracht der niedrigen Effektivität und Phytotherapeutika aufgrund ungenügender Evidenz nicht angewendet werden, wogegen die Lichttherapie und ritualisierte Übungen nach den Leitlinien als hilfreiche Zusatzbehandlungen der Insomnie eingesetzt werden können.

Vor dem Hintergrund der in den europäischen Leitlinien erfolgten Aufwertung der Psychotherapie sollte das Angebot der kognitiven Verhaltenstherapie «CBT-I» ausgebaut und möglichst allen an Insomnie leidenden Patienten zugänglich gemacht werden. Zu diesem Zweck sollte die Möglichkeit zur Vermittlung der kognitiven Verhaltenstherapie «CBT-I» nicht nur den Psychotherapeuten vorbehalten bleiben, sondern auch auf andere Gesundheitsberufe wie Pflegefachkräfte ausgedehnt und in internetbasierten «CBT-I»-Ansätze aufgenommen werden.

Zur Wirksamkeit der «CBT-I» bei der Behandlung einer komorbiden Insomnie ergab eine Metaanalyse von 23 randomisierten kontrollierten Studien mit 1'379 erwachsenen Patienten mit Schlaflosigkeit, die zusätzlich an einer komorbiden medizinischen oder psychiatrischen Erkrankung litten, eine Reduktion des «Insomnia Severity Index» und des «Pittsburgh Schlafqualitätsindex (PSQI)» sowie eine Verbesserung der Gesamtschlafzeit und der Schlaffeffizienz und eine Verringerung der Schlafbeginn-Latenz und des Wachzustands nach Schlafbeginn. Nach ersten günstigen Resultaten von Pilotstudien führt die «CBT-I» bei der Behandlung von Schlafstörungen bei chronischen Schmerzen neben der Verbesserung des Durchschlafvermögens zu einer Reduktion des Gefühls der Beeinträchtigung durch Schmerzen, wobei aber die Schmerzstärke nicht verringert wird. Ein weiteres interessantes Ergebnis liefert eine kontrollierte randomisierte Studie, wonach durch die einstündige Intervention mit Psychoedukation zu Schlafhygiene und kognitiven Verhaltensstrategien bei Patienten mit Insomnie und chronischen Schmerzen im Vergleich zur Kontrollgruppe eine signifikante Reduktion der Einschlaf Latenz erreicht wurde.

### **Stress und Fibromyalgie-Syndrom**

Gemäss PD Dr. med. Niklaus Egloff, Leiter Kompetenzbereich für Psychosomatische Medizin, Inselspital Bern, Universitätsklinik für Neurologie, wurden nach den Klassifikationskriterien der American College of Rheumatology (ACR) von 1990 diffuse Schmerzen, die seit mehr als drei Monaten bestehen, als Fibromyalgie gedeutet, wenn mindestens 11 von 18 «Tender points» bei der Palpation druckschmerzhaft sind. Mit der Absicht, einfache diagnostische Kriterien für die klinische Praxis bereitzustellen, schlug Frederick Wolfe in den Jahren 2010 und 2011 mit Aufgabe der Schmerzerfassung durch Palpation der «Tender points» eine neue Definition der «ACR-Kriterien» vor. Diese neuen Diagnosekriterien stützen sich auf eine Kombination des «Widespread Pain Index (WPI)», welcher die Schmerzen der letzten sieben Tage erfasst, und des «Symptom Severity Score (SSS)», welcher für die vergangenen sechs Monate die Begleitsymptome Müdigkeit, unerholsamer Schlaf, kognitive Symptome und die drei stressassoziierten Symptome Kopfschmerzen, Schmerzen oder

Krämpfe im Unterbauch und Depression berücksichtigt. Die Auswirkungen der neuen «ACR»-Kriterien auf die diagnostische Abgrenzbarkeit lässt eine Kohortenstudie erkennen, in welcher bei 300 Patienten mit funktionellem Schmerzsyndrom die Diagnose Fibromyalgie aufgrund der «ACR»-Kriterien aus dem Jahr 1990 in 25 Fällen gestellt wurde, während bei Anwendung der «ACR»-Kriterien aus dem Jahr 2010 eine Fibromyalgie in 109 der Fälle diagnostiziert wurde. Die Feststellung dieser diagnostischen Aufweitung gab den Anstoss zur erneuten Überarbeitung der «ACR»-Kriterien, wobei in der neuen Fassung von 2016 zusätzlich zu den «WPI»- und «SSS»-Kriterien die Bestimmung der generalisierten Schmerzen wieder aufgenommen wurde.

Als pathologische Veränderung bei der Fibromyalgie wurde in einer prospektiven Studie in den Hautbiopsien von Fibromyalgie-Patienten im Vergleich zu denjenigen von gesunden Kontrollpersonen bei einem signifikant grösseren Anteil eine Reduktion der intraepidermalen Nervenfaserdichte festgestellt. Ausserdem unterstreichen zunehmende Hinweise die Bedeutung einer neurogenen Inflammation bei der Entstehung der Fibromyalgie, wobei die Aktivierung der freien Nervenendigungen von C-Fasern zur Freisetzung der Neuropeptide Substanz P und Calcitonin-Gen-Related-Peptide (CGRP) führt, welche entweder direkt oder durch die nachfolgend von Mastzellen sezernierten Mediatoren an der Reizstelle eine Entzündungsreaktion hervorrufen. Als Folge dieses Prozesses bildet sich am Ort der noxischen Reizung ein Erythem, dessen Ausdehnung über die Reizstelle hinausgeht und als «flare response» bezeichnet wird. Als weitere Auswirkungen der Neuroinflammation kommt es zu einer Steigerung der Schmerzübertragung im Hinterhorn und einer Schwächung der Reizhemmung sowie zu einer zerebralen Schmerzsensitivierung, welche mit zentralen Symptomen wie Müdigkeit und Unwohlsein einhergehen kann.

Die pathogenetische Rolle der vegetativen Dysregulation lässt sich aus einer Reihe von Studien erkennen, welche in der Zerebrospinalflüssigkeit von Patienten mit Fibromyalgie erhöhte Werte der an der körpereigenen Stressreaktion beteiligten Substanz P sowie eine verstärkte Rezeptorbindung von Corticotropin-Releasing Hormone (CRH) in den Raphékernen und eine dadurch bedingte Schwächung der deszendierenden antinozizeptiven Bahnen ergaben. Eine stressbedingte Veränderung der Schmerzverarbeitung zeigt eine tierexperimentelle Untersuchung, gemäss welcher bei Ratten, die während zehn Tagen einer Stressbelastung ausgesetzt waren, die Schmerzempfindlichkeit, die Schmerzsignalfrequenz, die Signalstärke und die Reizleitungsgeschwindigkeit gegenüber der Kontrollgruppe ohne entsprechende Stressexposition erhöht waren. Der Einfluss von neonatalem Stress geht aus einer weiteren tierexperimentellen Untersuchung hervor, wonach die stundenweise Trennung neugeborener Ratten von den Muttertieren mit einer anhaltenden Hyperalgesie und Nozizeptor-Sensibilisierung im Erwachsenenalter einherging.

Zur Schmerzwahrnehmung bei der Fibromyalgie ergaben die mit Hilfe eines Algomietriestests erhobenen Daten, dass bei 54 Prozent der Patienten mit lokaler Symptomatik, bei 71 Prozent der Patienten mit regionaler Symptomatik und bei 90 Prozent der Patienten mit unilateraler beziehungsweise generalisierter Symptomatik eine Hyperalgesie vorliegt. Wie überdies zahlreiche Studien aufgezeigt haben, ist die Fibromyalgie bei einem beträchtlichen Anteil der Patienten mit Reizdarm, Spannungskopfschmerzen, chronischem Erschöpfungssyndrom, Migräne, Temporomandibularschmerz, multipler Chemikalien-Sensitivität und Dysmenorrhoe beziehungsweise prämenstruellem Syndrom assoziiert. Aufgrund der stressbedingten Komponente finden sich bei der Fibromyalgie häufig psychische Komorbiditäten, wobei sowohl die Werte auf der «Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)» für ängstliche und depressive Symptomatik als auch die Anteile der Patienten mit Angststörungen und mit Depressionen bei generalisierten Schmerzen deutlich höher sind als bei lokalen Schmerzen.



Die ungünstigen Auswirkungen einer biographischen Stressbelastung unterstreichen mehrere Studien, gemäss welchen bei Patienten mit Fibromyalgie ein erhöhtes tägliches Stressniveau im Erwachsenenalter, eine grössere Anzahl kritischer Lebensereignisse, eine stärkere emotionale Vernachlässigung in der Kindheit, eine häufigere körperliche Misshandlung, eine Neigung zu Perfektivismus sowie erhöhte Komorbiditätsziffern für Angststörungen und Depression festgestellt wurden. Nach den Ergebnissen von Untersuchungen mittels funktioneller Magnetresonanztomographie können sowohl anhaltende Schmerzen als auch anhaltende Angst eine Langzeitpotenzierung in Synapsen des anterioren cingulären Kortex (ACC) auslösen, bei dem es sich um einen wichtigen Bereich für die Interpretation und Bewertung der affektiven und emotionalen Komponenten von Schmerzen handelt. Diese Langzeitpotenzierung führt zu einer bleibenden synapsischen Überaktivität, die mit einer Senkung der Schmerzschwelle und Angstschwelle einhergehen kann.

Mit dem heutigen Verständnis der Fibromyalgie als generalisierte, stressassoziierte neuroinflammatorische Hypersensitivitätserkrankung empfiehlt es sich, die Diagnose auf Algesimessungen mit einem elektronischen Druckalgometer oder einer Wäscheklammer, auf der Bestimmung der bilateralen, axial-symmetrischen Schmerzen mittels Schmerzzeichnung sowie auf der Erfassung von chronischem Distress anhand des «Symptom Severity Score (SSS)» zu stützen. Zur Verbesserung der Differentialdiagnose wurde ein Assay zur Bestimmung der Chemokin-Cytokin-Profile in Blutproben entwickelt, womit in einer Studie mit 160 Patienten mit Fibromyalgie 98 Patienten mit chronischer Polyarthritits und 100 Patienten mit systemischem Lupus erythematodes sowie 119 Kontrollpersonen eine Sensitivität von 93 Prozent, eine Spezifität von 89 Prozent sowie ein positiver Vorhersagewert von 92 Prozent und ein negativer Vorhersagewert von 91 Prozent erreicht wurden.

### **Bio-psycho-soziale Therapie stressbedingter Schmerzzustände**

Wie Prof. Dr. med. Ulrich T. Egle, Fachexperte Psychosomatik und Schmerzstörungen, Senior Consultant, Sanatorium Kilchberg AG, ausführte, können chronische Schmerzen durch zentralnervöse Schmerzempfindungen hervorgerufen werden, welche direkt den neuroendokrinen Einwirkungen des Stresserlebens unterliegen und als stressinduzierte Hyperalgesie bezeichnet werden. Als mögliche Mechanismen der Hyperalgesie weisen neuere neurobiologische Untersuchungen darauf hin, dass ein anhaltender Distress zum Rückgang der Aktivierung von Neuropeptid Y führt, das in den Bereichen von Amygdala und periaquäduktalem Grau sowie auf spinaler Ebene schmerzreduzierend wirksam ist. Des Weiteren kommt es bei einer ängstlichen Erwartungshaltung gegenüber Schmerzen zu einer verstärkten Ausschüttung des Neuropeptids Cholecystokinin, das eine Steigerung der Schmerzwahrnehmung bewirkt. Die mit Angst verbundene Freisetzung von Corticotropin-Releasing-Hormon verursacht über eine Aktivierung von Locus coeruleus und Sympathikus ein vegetatives Hyperarousal, was mit einer erhöhten Neigung zur Somatisierung verbunden ist.

Zum Mechanismus der zentralen Sensibilisierung bei chronischen Schmerzen geht aus mehreren tierexperimentellen und präklinischen Untersuchungen hervor, dass eine durch schweren chronischen Stress oder Schlafstörungen verursachte übermässige Aktivierung von Gliazellen einen niedriggradigen neuroinflammatorischen Zustand hervorruft, der über eine langfristige Potenzierung und gesteigerte synaptische Effizienz die Erregbarkeit der Neuronen des Zentralnervensystems erhöht. Die Rolle der Stressregulation bei der Entstehung von somatoformen Schmerzstörungen zeigen die Resultate einer magnetresonanztomographischen Untersuchung, wonach es sowohl bei der Applikation peripherer Schmerzreize als auch bei der Applikation von kognitivem Stress bei Schmerzpatienten im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen zu einer signifikant stärkeren Aktivierung derjenigen Bereiche der zentralen Schmerzverarbeitung kommt, welche gleichzeitig auch für die Stressverarbeitung zuständig sind. Die Resultate von mehreren Metaanalysen legen nahe, dass psychische Trau-

mentisierungen in der Kindheit lebenslang zu einer erhöhten Schmerz- und Stressempfindlichkeit führen können. Die Bedeutung des Schmerzgedächtnisses geht aus einer prospektiven Kohortenstudie hervor, wonach Neugeborene von Müttern mit Diabetes als Folge der frühen Schmerzerfahrung bei den regelmässigen Blutentnahmen eine negative Erwartungshaltung entwickelten, welche eine erhöhte Schmerz Vulnerabilität nach sich zog. Des Weiteren ergab eine retrospektive Kohortenstudie bei Kindern, die während der Neugeborenenperiode wiederholten schmerzhaften Prozeduren unterzogen wurden, im Vergleich zu Kindern ohne derartige Erfahrungen ein anhaltend erhöhtes Schmerzempfinden. Zum Einfluss des Bindungsverhaltens auf das Auftreten von medizinisch unerklärlichen chronischen Schmerzen zeigen die Ergebnisse der US-amerikanischen Studie «National Comorbidity Survey Replication» mit 5'645 Teilnehmern, dass die Vorjahresprävalenz von medizinisch unerklärlichen chronischen Schmerzen 2.45 Prozent betrug und bei einem ängstlichen und einem vermeidenden Bindungsstil signifikant erhöht war. Die Konfliktbewältigungsstrategie als pathogenetisches Bindeglied lässt sich aus einer Studie mit 266 stationären Patienten in der psychosomatischen Abteilung und 109 konsekutiven stationären Patienten in der orthopädischen Abteilung erkennen, wonach zwischen maladaptiver Konfliktbewältigung und dem Ausmass der psychosozialen Belastung in der Kindheit eine signifikante Assoziation mit psychischen Erkrankung im Erwachsenenalter besteht. Die für die subjektive Schmerzempfindung bedeutsame Erwartungshaltung ergibt sich als Folge von durch biographische Prägungen bedingten Veränderungen der funktionellen Konnektivität von bilateralem anteriorem Inselcortex und periaquäduktalem Grau, bei denen es sich um Schlüsselbereiche des Gehirns handelt, die mit der subjektiven Wahrnehmung des Körpers und der Modulation des Schmerzes zusammenhängen.

Nach den heutigen Erkenntnissen spielen für die Entwicklung von motivationalen Schemata bei der stressinduzierten Hyperalgesie neben einer genetischen Prädisposition vor allem epigenetische Veränderungen eine Rolle, die sich durch den Einfluss von unterschiedlichen Umweltfaktoren in der prä- und postnatalen Entwicklung und im Kleinkindalter ergeben. Bei herausfordernden Umweltbedingungen mit inadäquater Beantwortung der vier psychischen Grundbedürfnisse Orientierung und Kontrolle, Selbstwerterhöhung, Bindung, Lustgewinn bzw. Unlustvermeidung wird das Gehirn adaptiv auf Überleben programmiert, woraus sich eine Vermeidungsstrategie im Umgang mit den emotionalen Grundbedürfnissen mit fehlender Mentalisierung und übermässiger Handlungsorientierung («action-proneness») entwickeln kann. Demgegenüber ermöglichen förderliche Umweltbedingungen mit adäquater Beantwortung der vier psychischen Grundbedürfnisse dem Gehirn ein Wachsen und Gedeihen, was die Ausbildung eines „Annäherungsverhaltens“ mit Zugang zu den eigenen Bedürfnissen und der Fähigkeit zur Mentalisierung erlaubt.

Aufgrund der beim einzelnen Patienten unterschiedlich ausgeprägten biologischen, psychischen und sozialen Einflussfaktoren ist bei chronischen Schmerzen eine sorgfältige bio-psycho-soziale Anamnese erforderlich, welche neben der Erfassung der Beschwerden eine detaillierte psychosomatische Befunderhebung beinhaltet. Im Rahmen dieser Erhebung werden die auslösenden und symptomverstärkenden Bedingungen der Beschwerden, die psychosozialen Belastungen in Familie und Beruf sowie das subjektive Krankheitsverständnis des Patienten ermittelt und eine Einschätzung der psychischen und sozialen Ressourcen vorgenommen, während als objektivierender psychophysiologischer Marker für die Stressvulnerabilität das Ergebnis eines Stresstests unter Biofeedback-Ableitung herangezogen werden kann.

Die Kenntnis der biologischen, psychischen und sozialen Einflussfaktoren der chronischen Schmerzen erlaubt eine neurobiologisch fundierte Psychotherapie, welche individuell auf den Patienten abgestimmt wird. Die Psychotherapie beginnt mit der kognitiven Aufklärung über die Zusammenhänge

von Stress- und Schmerzverarbeitung, wodurch bei den Patienten eine hinreichende Motivation und Bereitschaft zur aktiven Mitarbeit geschaffen werden kann. Darüber hinaus bildet diese Information auch die Grundlage, um bei den Patienten mit lang dauernder Analgetika- oder Opiatverordnung einen Entzug durchführen zu können und bei Patienten mit Schlafstörungen eine Behandlung der Insomnie beginnen zu können. Im Anschluss an die kognitive Aufklärung über die Bedeutung von psychischen Traumatisierungen und Prägungen in der Kindheit für die Schmerz- und Stressverarbeitung wird mit der Psychotherapie begonnen, die sich auf das affektive Erleben zur Überwindung von biographisch geprägten Einschränkungen bei der Mentalisierung fokussiert. Zum Verstehen und Verändern von in der Kindheit geprägten Verhaltensschemata im Umgang mit sich und anderen hat sich die interaktionelle Gruppenpsychotherapie bewährt, deren Ziel in einer Wiederherstellung des Gleichgewichtes der vier Grundbedürfnisse Orientierung und Kontrolle, Selbstwerterhöhung, Bindung Lustgewinn und Unlustvermeidung liegt. Eine weitere Aufgabe der Psychotherapie besteht auch in der Veränderung von maladaptiven Stressbewältigungsstrategien – vor allem der autoaggressiven Konfliktverarbeitung – sowie in der Reflexion und Beeinflussung interaktioneller Vermeidungsschemata bezüglich psychischer Grundbedürfnisse. Als ergänzende therapeutische Massnahme haben sich interaktionelle Musiktherapie, Entspannungsverfahren, bei denen die progressive Relaxation und das EMG-Biofeedback-Training am besten evaluiert sind, sowie eine richtig dosierte Sport- und Bewegungstherapie bewährt.

#### **Für weitere Auskünfte steht gerne zur Verfügung**

---

Prof. Dr. med. Katja Cattapan  
stv. Ärztliche Direktorin  
Chefärztin Psychotherapie und Privatstationen

Telefon 044 716 42 42  
[Katja.Cattapan@sanatorium-kilchberg.ch](mailto:Katja.Cattapan@sanatorium-kilchberg.ch)