




Nationales Forschungsprogramm NFP 53  
«Muskuloskeletale Gesundheit –  
chronische Schmerzen»

## Fibromyalgie zwischen Erbgut und Psyche<sup>1</sup>

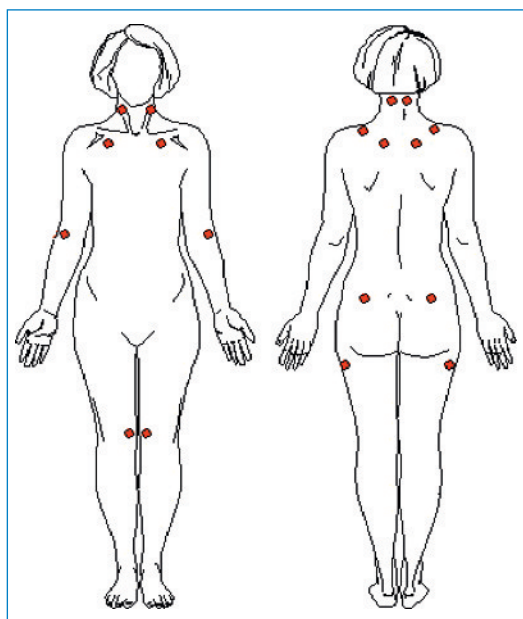
Jules Desmeules, Christine Cedraschi, Valérie Piguet, Pierre Dayer

Hôpitaux Universitaires de Genève

### Hintergrund

Die Fibromyalgie ist ein chronisches muskuloskelettales Krankheitssyndrom, über dessen Ursachen immer noch wenig bekannt ist. Sie lässt sich nicht mit eindeutigen pathologischen Merkmalen charakterisieren – weder radiologisch noch biologisch. Hinzu kommt, dass die betroffenen Patienten in der Regel keine sichtbaren klinischen Anzeichen aufweisen. Symptomatisch dominieren diffuse Schmerzen und ausgeprägte Empfindlichkeit an bestimmten Körperstellen (Abb. 1 ) . Die Fibromyalgie betrifft in erster Linie Frauen, die zwischen 30 und 60 Jahre alt sind.

Das Syndrom könnte zu tun haben mit Fehlfunktionen, die sich bei bestimmten neuropathischen



**Abbildung 1**


Fibromyalgie: Klassifizierungskriterien des American College of Rheumatology (nach [6]).

Generalisierte Schmerzen seit mindestens drei Monaten, Schmerz bei Berührung an mindestens 11 von 18 Stellen der sensiblen Punkte («tender points»).

Häufig damit einhergehende Symptome:

Schlafstörungen, Ermüdung, Ängstlichkeit, Depression, Reizdarm.

Schmerzen beobachten lassen. Das Schmerzbild der Fibromyalgie – Anzeichen von Hyperalgesie und Allodynie – kann teilweise damit erklärt werden, dass Schmerzen falsch oder leichter weitergeleitet werden. Gründe dafür sind möglicherweise Veränderungen in der Kontrollfunktion der Inhibitoren oder die Verminderung der Schmerzschwelle im zentralen Nervensystem. Solche Phänomene zeigen, dass das Nervensystem eine Rolle bei der Chronifizierung der Schmerzen von manchen Fibromyalgiepatienten spielt. Und sie lassen vermuten, dass dem Krankheitssyndrom letztlich eine zentrale Sensibilisierung zugrunde liegt [1].

Darüber hinaus vermuten zahlreiche Forscher, dass die Ursache der Fibromyalgie in einer individuellen Schmerzempfindlichkeit liegen könnte – bedingt durch Veränderungen in Neurotransmittern (Serotonin) oder in der Aktivität von Enzymen (Catechol-O-Methyl-Transferase [COMT] bzw. Cytochrom CYP2D6), die beim Schmerz eine Rolle spielen. COMT zum Beispiel weist häufig einen genetisch bedingten Polymorphismus – Val158Met – auf, bei dem die Aminosäure Valin (Val) durch Methionin (Met) ersetzt ist. Dadurch wird die Aktivität von COMT verringert, was das Schmerzempfinden und die emotionalen Eindrücke beeinflussen könnte [2, 3]. COMT reguliert die Dopaminmenge. Das Enzym könnte auf das Opioidsystem einwirken, indem es indirekt dafür sorgt, dass sich die Expression der Mu-Rezeptoren und damit die Reaktion auf Schmerzstress verändern [Abb. 2 

Nicht zuletzt spielen psychosoziale Faktoren bei der Fibromyalgie eine wichtige Rolle: Unter Fibromyalgiepatienten treten Depressionen häufiger auf als in der Gesamtbevölkerung – allerdings nicht häufiger als bei anderen chronischen Schmerzen [4]. Fibromyalgie gehört zu den komplexen chronischen Schmerzsyndromen, bei denen monokausale Erklärungsmodelle zu kurz

<sup>1</sup> Die Fibromyalgie zwischen genetischen Einflüssen und psychologischen Auswirkungen.  
Projektnummer: 405340-104645/1.

greifen. An ihre Stelle treten immer häufiger Betrachtungsweisen, die von einer Wechselwirkung biologischer, psychologischer und sozialer Faktoren ausgehen. Diese Faktoren begünstigen letztlich die Prädisposition für Schmerzsymptome sowie die Beschleunigung oder die Perpetuierung ihres Auftretens (Abb. 2) [5].

**Zielsetzung**

Das Ziel der vorliegenden Studie bestand darin, die Mechanismen besser verstehen zu lernen, welche die Fibromyalgie hervorrufen. Die Grundlage bilden Daten aus drei unterschiedlichen Untersuchungsansätzen: aus der Erforschung der Polymorphismen von Enzymen, insbesondere der COMT-Enzyme; aus einer neurophysiologischen Evaluation sowie aus der Untersuchung psychologischer Aspekte.

**Methode**

In Zusammenarbeit mit dem Genfer Verein der Fibromyalgiepatienten, dem «Centre d'évaluation et de traitement de la douleur» (Schmerz-zentrum) sowie der Rheumatologieabteilung der Genfer Unikliniken konnten 198 Patientinnen und Patienten für die Studie rekrutiert werden. Sie alle entsprachen den Klassifizierungskriterien des American College of Rheumatology (Abb. 1). Wenn jemand unter einer Krankheit litt, die eine spezielle Behandlung erforderte, war dies ein Ausschlusskriterium.

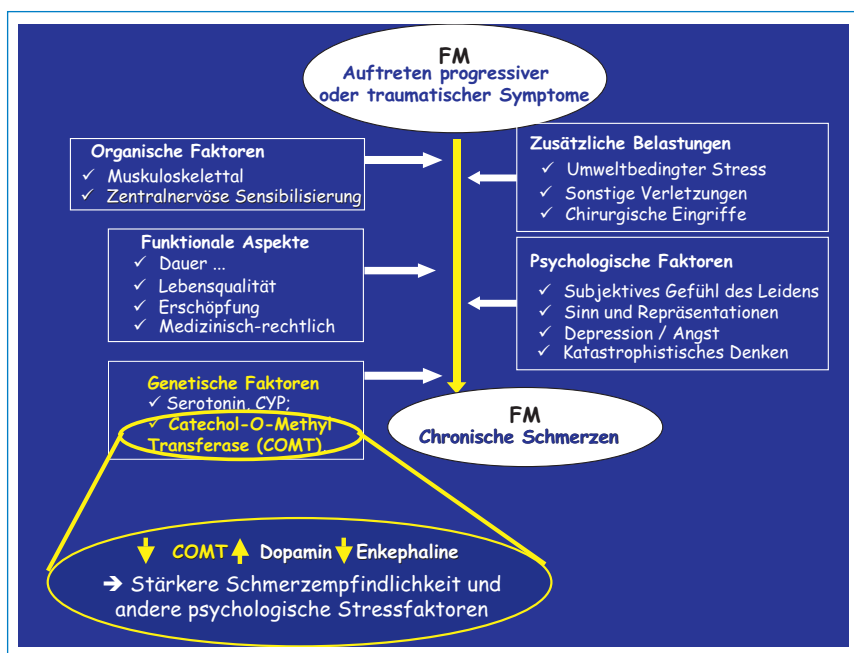
Im sogenannten «Quantitative Sensory Testing» (QST) wurde anhand validierter objektiver Tests untersucht, ob eine Schmerzsensibilisierung im zentralen Nervensystem vorlag. Für das QST war es notwendig, die Einnahme von Analgetika (AINS, Opioide) und Koanalgetika (Antidepressiva, Antiepileptika), die auf die Schmerzübertragung innerhalb des Zentralnervensystems wirken, progressiv und vollständig zu unterbrechen. Analgetika vom Typ Paracetamol waren bis zu 24 Stunden vor der neurophysiologischen Untersuchung erlaubt.

Psychologische Aspekte wurden mit Hilfe von validierten Fragebogen evaluiert. Im Einzelnen erfassten sie Stimmung, Lebensqualität und körperliche Aktivität der Probanden sowie die generellen Auswirkungen der Fibromyalgie. Genetische Tests sollten zeigen, ob ein Polymorphismus beim COMT-Enzym (Val 158Met) vorlag. Alle Untersuchungen wurden sowohl bei Patienten mit Fibromyalgie als auch bei nach Alter und Geschlecht ausgewählten Kontrollpersonen ohne Schmerzen durchgeführt.

**Resultate**

Die neurophysiologischen Daten bekräftigen die Hypothese, dass die stärkere Schmerzempfindlichkeit von Fibromyalgiebetroffenen mit einem Übertragungsproblem innerhalb des Zentralnervensystems zusammenhängen könnte. Eine solche zentrale Sensibilisierung lag bei mehr als der Hälfte der Patientinnen und Patienten vor. Und aus der Untersuchung der psychologischen und funktionalen Aspekte wurde klar, wie stark sich das Krankheitssyndrom auf die Lebensqualität und die Stimmung der Betroffenen auswirkt: durch Ängstlichkeit, Depressionen und katastrophisches Denken. Ein Polymorphismus beim COMT-Enzym (Val158Met) tritt bei den Patienten mit Fibromyalgie ähnlich häufig auf wie in der Kontrollgruppe. Bei jenen, die diesen Polymorphismus haben, kommen jedoch regelmässig schwerere psychologische und funktionale Aspekte zum Tragen.

Diese Ergebnisse werfen die Frage auf nach einer möglichen Rolle genetischer Faktoren für die psychische Anfälligkeit, die bei Fibromyalgiepatienten häufig festgestellt wurde. Das Vorhandensein eines Polymorphismus könnte nämlich die Ausprägung der Störung begünstigen. Unsere Beobachtungen legen den Schluss nahe, dass eine veränderte Aktivität des COMT-Enzyms im Monoaminstoffwechsel die Expression der psychologischen und funktionalen Variablen beeinflussen kann. Allerdings sind die der Fibromyalgie zugrunde liegenden Mechanismen eindeutig komplexer, als dass eine einfache Substitution einer Aminosäure in einem bestimmten Gen die alleinige Ursache wäre.



**Abbildung 2**  
Chronifizierende Faktoren, welche die Symptome der Fibromyalgie fördern oder perpetuieren sowie die Rolle des COMT-Enzyms.

## Praktische Schlussfolgerung

Eine bessere Kenntnis der konstitutionellen und psychologischen Anfälligkeit würde es erleichtern, diejenigen Patientinnen und Patienten zu identifizieren, die von schmerzstillenden Medikamenten sowie von spezifischen therapeutischen Strategien profitieren könnten. Deshalb bietet die mögliche Verbindung zwischen den psychologischen und funktionalen Auswirkungen der Krankheit mit genetischen Besonderheiten, die an das COMT-Enzym geknüpft sind, Perspektiven für interessante pathophysiologische und therapeutische Überlegungen.

## Ausblick

Das klinische Erscheinungsbild des Fibromyalgiesyndroms ist nach wie vor sehr heterogen. Es gibt kein Schema, das seine Pathophysiologie vollständig erklärt. Eine rein osteoartikuläre Störung kann ausgeschlossen werden. Forschungsarbeiten konzentrieren sich auf eine Dysfunktion bei der Schmerzweiterleitung (zentrale Sensibilisierung). Die kombinierte Analyse der neurophy-

siologischen und psychologischen Aspekte in unserer Studie lassen aber keine systematische Verbindung zwischen zentraler Sensibilisierung und Anzeichen für Angstzustände oder Depressionen erkennen. Das heisst: Depressionen und Überempfindlichkeit sind nicht zwangsläufig miteinander verbunden.

## Die wichtigste Botschaft

Bei der Untersuchung der Fibromyalgie in der medizinischen Praxis stellt die Identifikation von Personen mit unterschiedlichen Ausprägungen der Krankheit eine diagnostische und therapeutische Herausforderung dar. Kontrollierte Studien berufen sich auf verschiedene Behandlungen mit nachgewiesener Wirksamkeit. Indessen hat keine isolierte Behandlung – ob mit Medikamenten oder Übungen – mehr als beschränkte Erfolge erzielt. Das liegt zweifelsohne daran, dass es nicht nur einen einzigen auslösenden Faktor gibt, der behandelt werden könnte und der eine individualisierte Therapie dieses chronischen Schmerzsyndroms rechtfertigen würde.

### Korrespondenz:

Prof. Jules Desmeules  
Service de Pharmacologie  
et Toxicologie Cliniques  
Centre Multidisciplinaire  
de la Douleur  
Rue Gabrielle Perret-Gentil 2  
CH-1211 Genève 14  
[jules.desmeules@hcuge.ch](mailto:jules.desmeules@hcuge.ch)

### Literatur

- 1 Desmeules J, Cedraschi C, Rapiti E, et al. Central sensitization and clinical pain severity in fibromyalgia patients Arthritis and Rheumatism. 2003;48:1420–9.
- 2 Diatchenko L, Slade GD, Nackley AG, et al. Genetic basis for individual variations in pain perception and the development of a chronic pain condition. Hum Mol Genet. 2005;14:135–43.
- 3 Smolka MN, Schumann G, Wrase J, et al. Catechol-O-Methyltransferase val158met Genotype Affects Processing of Emotional Stimuli in the Amygdala and Prefrontal Cortex. J Neurosci. 2005;25:836–42.
- 4 Thieme K, Turk DC, Flor H. Comorbid depression and anxiety in fibromyalgia syndrome: relationship to somatic and psychosocial variables. Psychosom Med. 2004;66:837–44.
- 5 Cedraschi C, Desmeules J, Luthy C, Allaz AF. Aspects psychologiques de la fibromyalgie. Rev Rhum. 2003;70:331–6.
- 6 Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia. Arthritis Rheum. 1990;33:160–72.