Aus dem Institut für medizinische Psychologie

Geschäftsführende Direktorin: Frau Prof. Dr. Kati Thieme

des Fachbereichs Medizin der Philipps- Universität Marburg

Schlafverhalten bei Fibromyalgiepatienten nach Systolischem Extinktionstraining

Inaugural- Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Humanmedizin
dem Fachbereich Medizin der Philipps- Universität Marburg

vorgelegt von

Anna- Lena Zeiler aus Überlingen
Marburg, 2019

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps- Universität Marburg am: 22.10.2019

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin

Dekan: Herr Prof. Dr. Helmut Schäfer

Referent: Frau Prof. Dr. Kati Thieme

1. Korreferent: Herr Prof. Dr. Ulrich Koehler

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....I

Tabellen- und Abbildungsverzeichnis.....III

Abkürzungsverzeichnis.....IV

1 Einleitung.....1

2 Theoretischer Hintergrund.....3

2.1 Die Fibromyalgie.....3

2.1.1 Diagnostische Kriterien.....3

2.1.2 Prävalenz.....6

2.1.3 Ätiologie und Pathogenese der Fibromyalgie.....7

2.1.4 Psychologische Variablen der Fibromyalgie.....14

2.1.5 Soziale Faktoren.....15

2.1.6 Therapiekonzepte zur Behandlung der Fibromyalgie.....16

2.2 Schlaf.....21

2.2.1 Schlafphasen.....22

2.2.2 Schlafprofil und normaler Schlafverlauf.....24

2.2.3 Schlaf und chronischer Schmerz.....25

2.2.4 Schlaf und Fibromyalgie.....26

3 Studie 1: Veränderung der subjektiven Schlafeinschätzung von Fibromyalgiepatienten nach Intervention und Vergleich mit einer gesunden Kontrollgruppe.....32

3.1 Fragestellung und Hypothesen.....32

3.2 Studiendesign.....32

3.2.1 Stichprobenrekrutierung.....33

3.2.2 Stichprobenbeschreibung.....34

3.3 Studienablauf der FM Studie.....34

3.3.1 Studienvorbereitung.....35

3.3.2 Experimente.....35

3.3.3 Therapien.....36

3.4 Operationalisierung und Beschreibung der verwendeten Materialien 44
3.4.1 PSQI 44
3.5 Statistische Auswertung 45
3.6 Ergebnisse 46
3.6.1 PSQI Gesamtscore und Aufschlüsselung nach Items 46
3.6.2 "Gute Schläfer" im Prä- Post- Follow up Vergleich 57
3.6.3 Subjektive Schlafeinschätzung der polysomnographisch untersuchten Patienten: 59
4 Studie 2: Untersuchung des Schlafes nach SET durch polysomnographische Erfassung objektiver Schlafparameter 61
4.1 Fragestellung und Hypothesen 61
4.2 Studiendesign 61
4.2.1 Stichprobenrekrutierung 61
4.2.2 Stichprobenbeschreibung 62
4.3 Studienablauf 62
4.4 Operationalisierung und Beschreibung der verwendeten Materialien 63
4.4.1 Polysomnographie und Datenaufzeichnung 63
4.4.2 Software 66
4.5 Statistische Auswertung 66
4.6 Ergebnisse 67
4.6.1 Prozentuale Verteilung der Schlafphasen 68
4.6.2 Objektive Schlafparameter und Schlafarchitektur 69
5 Diskussion 77
5.1 Zusammenfassung und inhaltliche Interpretation der Ergebnisse 77
5.2 Limitationen und Perspektiven 86
6 Zusammenfassung 89
7 Quellenverzeichnis 93
8 Anhang 108

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Subjektive Schlafeinschätzung der polysomnographisch untersuchten Patienten vor und nach SET 59
Tabelle 2: Prozentuale Verteilung der Schlafphasen..... 68
Tabelle 3: Objektive Schlafparameter der gesamten Nacht 69
Tabelle 4: Objektive Schlafparameter in der ersten Nachthälfte..... 73
Tabelle 5: Objektive Schlafparameter in der zweiten Nachthälfte..... 74

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Tender point Lokalisierung 5
Abbildung 2: Relevante Bahnen in der deszendierenden Schmerzhemmung und der Blutdruckregulierung.....12
Abbildung 3: Beispielhypnogramm eines gesunden Probanden 24
Abbildung 4: Schematische Darstellung einer Stimulationssitzung.....40
Abbildung 5: Schematische Darstellung des Studienablaufs 43
Abbildung 6: Gesamtscore des PSQI 47
Abbildung 7: Item 1 Schlafqualität. 49
Abbildung 8: Item 2 Schlaflatenz.....50
Abbildung 9: Item 3 Schlafdauer 51
Abbildung 10: Item 4 Schlafeffizienz 52
Abbildung 11: Item 5 Störung im Schlaf.....53
Abbildung 12: Item 6 Schlafmedikation 54
Abbildung 13: Item 7 Tagesmüdigkeit.....55
Abbildung 14: „Gute Schläfer“ der SET Gruppe im Prä- Post- Follow up Vergleich....57
Abbildung 15: Anlage der Geräte für die polysonographischen Messungen.....65
Abbildung 16: Hypnogramm 1 vor SET 71
Abbildung 17: Hypnogramm 1 nach SET 71
Abbildung 18: Hypnogramm 2 vor SET 72
Abbildung 19: Hypnogramm 2 nach SET 72
Abbildung 20: Tiefschlafanteil und Verteilung des Tiefschlafs über die Nachthälften ..75

Abkürzungsverzeichnis

AASM	American Association of Sleep Medicine
ACC	Ateriorer Cingulärer Cortex
ACR	American Colllege of Rheumatology
ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
ANOVA	Analysis of Variance
APS	Average Pain Sensitivity
ASDC	Association of Sleep Disorders Center
AT	Aerobes Training
AT+ BRT	Kombination aus Aerobem Training und Baroreflex- Training
RR	Blutdruck
BDI	Beck Depression Inventory
BR	Barorezeptor
BRS	Baroreflexsensitivität
BRT	Baroreflextraining
CBT	Cognitive Behavioural Therapy
COMT	Catecholamin-O- Methyltransferase

CRH	Corticortropin Releasing Hormon
CWP	Chronic Widespread Pain (chronischer Schmerz)
DGSM	Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin
EEG	Elektroenzephalogramm
EKG	Elektrokardiogramm
EMG	Elektromyogramm
EOG	Elektrookulogramm
FM	Fibromyalgie
fMRT	Funktionelle Magnetresonanztomographie
FM	Fibromyalgie
HHPNA	Hyothalamus- Hypophysen- Nebennierenrinden- Achse
HLA	Human- Leucocyte- Antigens
HPS	High Pain Sensitivity
IBI	Inter Beat Interval
LC	Locus Coeruleus
LOCF	Last Observation Carried Foreward

LPS	Low Pain Sensitivity
M	Mittelwert
MHC	Major Histcompatibility Complex
NclRM	Nucleus Raphe Magnus
N1 DUR	Gesamtdauer Schlafstadium 1
N2 DUR	Gesamtdauer Schlafstadium 2
N3 DUR	Gesamtdauer Schlafstadium 3
N1 p	Prozentualer Anteil Schlafstadium 1
N2 p	Prozentualer Anteil Schlafstadium 2
N3 p	Prozentualer Anteil Schlafstadium 3
NREM 1-3	Non Rapid Eye Movement, Schlafstadien 1-3
NTS	Nucleus Tractus Solitarii
OBT	Operant Behaviorale Psychotherpaie
OBT+ Stim	Kombination aus Operant Behavioraler Psychotherapie und in Unabhängigkeit vom kardialen Zyklus applizierter elektrischer Stimulation
PAG	Periaquäduktales Grau

PSG	Polysomnographie
PSQI	Pittsburgher Schlafqualitätsindex
REM	Rapid Eye Movement
REM DUR	Gesamtdauer Schlafstadium REM
REM p	Prozentualer Anteil Schlafstadium REM
SD	Standard Deviation
Sdur	Schlafdauer
Seff	Schlafeffizienz
SET	Systolisches Extinktionstraining
Slat	Schlaflatenz
SS	Symptomschwerescore
TMD	Temporomandibuläre Dysfunktion
TST	Total Sleep Time
VAS	Visuelle Analogskala
WASO	Wakefulness after sleep onset (die nach dem ersten Einschlafen im Wachzustand verbrachte Zeit)
WPI	Widespread-Pain Index

1 Einleitung

„Ich bin nun 26 Jahre alt und habe seit ca. 7 Jahre [sic] "offiziell" Fibromyalgie. Seitdem habe ich so einiges hinter mir - Schmerzmittel, Antidepressiva, Akupunktur, Homöopathie […] Bisher hat nichts wirklich geholfen. Nun musste ich leider auch meine Arbeitsstelle kündigen […], da ich eine körperlich sehr anstrengende Tätigkeit ausübe […]. Eigentlich hatte ich gehofft, wenn ich dort nicht mehr arbeite, wird es besser. Im Moment wird es eher nur noch schlechter. Das größte Problem für mich ist aber die Tatsache, dass ich immer schlechter schlafe. Ich kann wohl abends einschlafen, werde aber aufgrund der Schmerzen nachts immer wieder wach und wälze mich von einer Seite auf die andere. Morgens fühle ich mich wie überfahren und warte nur darauf, dass ich mich endlich wieder hinlegen kann […]“

Dieser Erfahrungsbericht stammt von einer Fibromyalgie (FM)- Patientin, welche in einem Blog über ihre Krankheit berichtet (Fibromyalgie und Schlafstörung, 2007). Bei dem Krankheitsbild der Fibromyalgie handelt es sich um ein chronisches Schmerzsyndrom, welches vorrangig durch die Symptom-Trias muskuloskelettaler Schmerz, Fatigue und nicht-erholsamer Schlaf gekennzeichnet ist und mit weiteren vegetativ- funktionellen Beschwerden einhergeht (Wolfe et al., 1990, Rao and Bennett, 2003). Anhand der von der betroffenen Patientin beschriebenen Situation wird deutlich, mit welchen Problemen FM- Patienten täglich konfrontiert sind. So stellt für jene nicht nur der Schmerz einen wesentlichen Bestandteil dieses Krankheitsbildes dar; auch der Schlaf spielt eine zentrale Rolle hinsichtlich der Lebensqualität (Fischer et al. 2005). Dass ein Großteil der Fibromyalgie-Patienten über Schlafprobleme klagt und diesen eine bedeutsame Rolle im Rahmen der Erkrankung zugeschrieben wird, findet in zahlreichen Studien und Dissertationen zu diesem Thema Erwähnung (Wolfe et al., 2010, Andrade et al., 2018, Kia and Choy, 2017). In den aktuellen EULAR Guidelines von 2016 zur Therapie der FM dient der Schmerz als primärer Endpunkt, wobei Schlaf, Fatigue und das Verrichten täglicher Arbeiten als sekundäre Endpunkte dienen. Die oben genannten Beschwerden werden hauptsächlich symptomatisch mittels Physiotherapie, Psychotherapie und Medikamenten behandelt (Schmerzgesellschaft, 2017). So wird in der aktuellen EULAR Klassifikation bei ungenügender therapeutischer Wirkung durch physiotherapeutische Beübung und Bewegung vor allem bei Schlafproblemen der Einsatz von Medikamenten empfohlen (Macfarlane et al., 2017). Eine kausale Therapie, welche direkt am Pathomechanismus des Krankheitsbildes ansetzt, konnte bisher allerdings nicht

etabliert werden (Standel et al., 2010). Durch einen kausalen Ansatz wäre es möglich, eine ausreichende Symptomverbesserung in allen Bereichen zu erreichen. Der Arbeitsgruppe um Prof. Thieme (2016a) gelang es schließlich, einen Pathomechanismus zu identifizieren, der sich in einer großen Subgruppe der FM –Patienten beobachten lässt. Diese Subgruppe zeichnet sich vorrangig durch eine hypertone Stress-Reaktivität mit hoher Schmerzintensität aus. Insgesamt scheint es bei diesen Patienten im Rahmen der Chronifizierung zu einer Desensibilisierung der Barorezeptoren zu kommen, welche eine wichtige Rolle in der Schmerzverarbeitung und – modulation spielen (Thieme et al., 2016a, Meller et al., 2016, Chung et al., 2008). Derselben Arbeitsgruppe gelang es zudem, eine Therapie zu entwickeln, welche direkt an diesem Pathomechanismus ansetzt und somit zu einer Reaktivierung der Rezeptoren und einer Steigerung der Baroreflexsensitivität führt (Thieme et al., 2016a). Diese Behandlung wird durch Anwendung einer Operant- Behavioralen Therapie (OBT) ergänzt, da die Modulation des Baroreflexes auch durch kognitive und affektive Prozesse beeinflusst wird (Meller et al., 2016). So soll dieser neue therapeutische Ansatz, welcher als „Systolisches Extinktionstraining“ (SET) bezeichnet wird, ein umfassendes Konzept zur Behandlung der FM darstellen. Die Effektivität des SETs auf den klinischen Schmerz und die Schmerzintensität konnte bereits in der Arbeit von Cetin et al. (2017a) demonstriert werden. In der Arbeitsgruppe um Prof. Thieme wird davon ausgegangen, dass es durch den Eingriff in den Pathomechanismus und die damit verbundene Wiederherstellung der Baroreflexsensitivität zu einer Verbesserung des gesamten Symptomkomplexes der FM kommt (Thieme et al. 2015). So wird vermutet, dass SET auch zu einer Verbesserung des Schlafes beiträgt. Ob SET subjektive und objektive Veränderungen der Schlafqualität erreichen kann, soll in der vorliegenden Arbeit untersucht werden.

2 Theoretischer Hintergrund

2.1 Die Fibromyalgie

In den ACR- Klassifikationskriterien von 2010 wird das Fibromyalgiesyndrom (FMS) wie folgt definiert: Vorliegen eines Widespread Pain Indexes (WPI) von ≥7/19 und ein Symptomschwerescore (SS) von ≥5. Die jeweiligen Symptome müssen dabei länger als drei Monate bestehen und es darf keine weitere Erkrankung vorliegen, welche die Symptomatik ausreichend erklärt (Wolfe et al., 2011, Eich et al., 2017).

Der SS beschreibt dabei die Schwere bzw. Ausprägung folgender Symptome: Fatigue, unerholsamer Schlaf, kognitive Symptome sowie das Ausmaß genereller somatischer Symptome. Der Score ergibt einen Punktwert von 0-12. Der WPI erfasst die Anzahl der Körperregionen, in denen der Patient innerhalb der letzten Woche Schmerzen verspürt hat. Der Score ergibt einen Punktwert von 0-19. Der Gesamtscore des Fragebogens setzt sich zusammen aus der Summe des Symptomschwerescores und des Regionalen Schmerzindex, wobei Punktwerte von 0 von 31 erreicht werden können. Bei einem Score von 12-19 handelt es sich um eine moderate Form des Fibromyalgiesyndroms, wohingegen es sich bei einem Score von 20-31 Punkten um ein schweres FMS handelt (Wolfe et al. 2015).

Als Kernsymptome gelten Chronic Widespread Pain (CWP), Erschöpfung (Fatigue) und nicht erholsamer Schlaf, welche die Symptomtrias der Erkrankung darstellen (Häuser et al., 2008, Katz et al., 2006, Shaver et al., 1997).

Häufig treten neben der oben genannten Symptom- Trias Begleiterscheinungen sowohl auf psychischer Ebene in Form von Antriebsschwäche und neuropsychologischen Auffälligkeiten, als auch auf physischer Ebene in Form von Morgensteifigkeit, Schwellungsgefühl und verminderter Leistungsfähigkeit auf (Wolfe et al., 1990, Häuser et al., 2008). All diese Symptome können zur Beeinträchtigung der körperlichen sowie seelischen Funktionalität führen, was schließlich in einer Abnahme der Lebensqualität resultiert (Petzke, 2015).

2.1.1 Diagnostische Kriterien

Oftmals gestaltet sich die Diagnosestellung als ein langwieriger Prozess. So berichten Bernik und Kollegen (2013), dass es im Durchschnitt fünf bis sieben Jahre dauert, bis die Patienten eine Diagnose erhalten.

Nach der aktuellen Leitlinie wird das Krankheitsbild der Fibromyalgie nach den Kriterien der American-College-of-Rheumatology (ACR) klassifiziert. Die Kriterien wurden nach der ersten Klassifikation von 1990 im Jahre 2010 aktualisiert (Wolfe et al., 1990, Wolfe et al., 2010).

Die ACR Kriterien von 1990 setzen für die Diagnosestellung unter Anderem das Vorhandensein von CWP über drei Monate in allen vier Quadranten des Körpers voraus. Hierzu zählen:

- das Achsenskelett (Halswirbelsäule oder vorderer Brustkorb oder Brustwirbelsäule oder Lendenwirbelsäule),
- die rechte Körperhälfte,
- die linke Körperhälfte,
- sowie der Bereich oberhalb und unterhalb der Taille (Wolfe et al., 1990, Eich et al., 2017)

Zur Diagnosestellung muss darüber hinaus eine Druckschmerzhaftigkeit von mindestens 11/18 tender points gegeben sein (Wolfe et al., 1990). Bei den tender points handelt es sich um anatomisch klar definierte Druckpunkte, welche von FM Patienten bei Druckausübung mit einer Kraft von ~4 kg als schmerzhaft empfunden werden (Wolfe et al., 1990). Bei FM Patienten ergibt sich eine Druckschmerzhaftigkeit bei digitaler und bilateraler Palpation an folgende Körperstellen:

- Kopf: Insertionsstellen der subokzipitalen Muskulatur
- Hals: Intertransversalräume C5–C7
- M. trapezius: In der Mitte zwischen Halsansatz und Akromion
- M. supraspinatus: Mittlerer Anteil über der Spina scapulae
- 2. Rippe: Knochen-Knorpel-Grenze Epicondylus lateralis: 2 cm distal der Epikondylen
- Gesäß: Äußerer Quadrant der Glutealregion (über der äußeren Grenze des M. gluteus maximus)
- Trochanter major: posterior der Prominentia trochanterica
- Knie: Mediales Fettpolster gleich proximal des medialen Gelenkspalts

(Biewer et al., 2004, Wolfe et al., 1990)

In der folgenden Abbildung sind die Tenderpointlokalisationen nochmals illustriert.

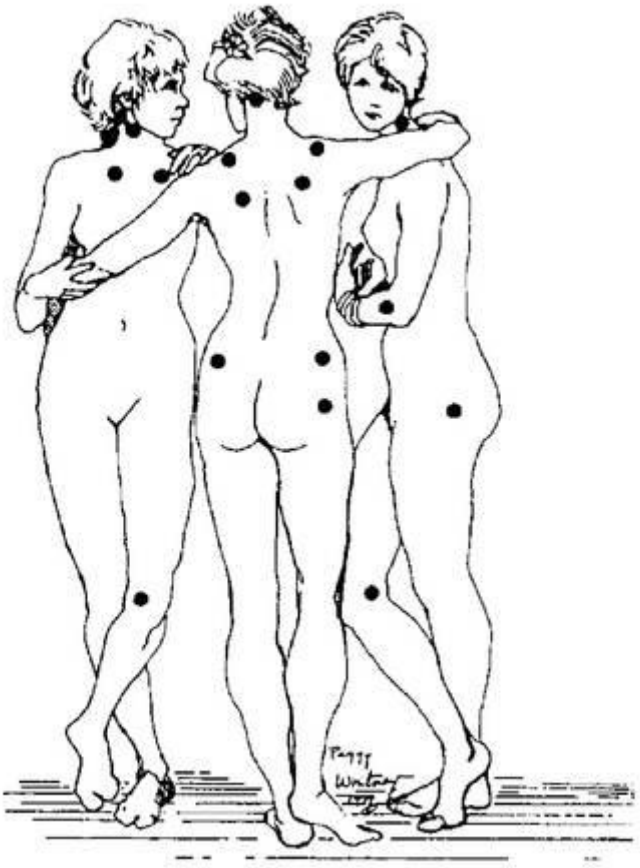


Abbildung 1: Tender point Lokalisierung
Tender point Lokalisierung nach den Klassifikationskriterien von 1990; "Die drei Grazien" nach Baron Jean Baptiste Regnault 1793 (Louvre Museum, Paris), entnommen aus (Wolfe et al., 1990)

In einer Studie von Wolfe und Kollegen (1990) konnte durch Kombination von CWP und einer Druckschmerzhaftigkeit von 11/18 tender points zur Diagnosestellung der FM eine Sensitivität von 88.4% und eine Spezifität von 81.1 % nachgewiesen werden.

In späteren Studien wird die Verwendung von tender points als wichtigstes diagnostisches Mittel für die Diagnosestellung der Fibromyalgie kritisiert. So berichten Croft und Kollegen, dass bei manchen Menschen weniger als elf oder sogar keine tender points vorliegen, obwohl sie an CWP leiden. Gleichzeitig gibt es Probanden, bei denen kein CWP nachgewiesen werden kann, obwohl sie mehr als elf tender points als schmerzhaft empfinden (Croft et al., 1996, Croft et al., 1994). Clauw und Kollegen (2003) stellen weiterhin die These auf, dass unter der Voraussetzung von 11/18 positiven tender points nur ca. 20 % der Betroffenen mit CWP in Bevölkerungsstichproben die Kriterien eines FMS erfüllen.

Ein weiterer Kritikpunkt besteht darin, dass die Umsetzbarkeit der tender point Untersuchung in der Praxis als wenig praktikabel und aufgrund mangelnder Standardisierung als problematisch zu bewerten ist (Biewer et al., 2004). Ein starker

Fokus sollte aus diesen Gründen auch auf klinische Symptome zur Diagnosestellung gelegt werden (Katz et al., 2006).

Nach den diagnostischen ACR Kriterien von 2010 wurde die tender point Untersuchung schließlich verlassen und die Diagnose mittels einer regionalen Schmerzskala (Widepread Pain Index, WPI) und eines Symptomschwere- Scores gestellt. Der Regionale Schmerzindex muss hierbei ≥7/19 Schmerzorte auf der regionalen Schmerzskala umfassen, der Symptomschwerescore einen Wert von ≥5 ergeben und der Ausschluss einer körperlichen Erkrankung erfolgen, welche das typische Symptommuster ausreichend erklärt (Wolfe et al., 2011). Durch Berücksichtigung der Symptomschwere in den ACR Kriterien von 2010 ist es möglich, die Diagnose der FM auch bei Patienten zu stellen, deren Anzahl an Schmerzorten Schwankungen unterliegt. Auf diese Weise kann das Vorliegen nur weniger Schmerzorte durch eine hohe Symptomschwere kompensiert werden (Fritzsche et al, 2015).

Nach der aktualisierten Leitlinie kann die Diagnosestellung der Fibromyalgie sowohl durch die Klassifikationskriterien des American College of Rheumatology (ACR) von 1990 als auch durch die Kriterien des ACR von 2010 erfolgen (Eich et al., 2017).

Das Krankheitsbild der Fibromyalgie wird im ICD-10 Katalog im Kapitel „Krankheiten des Weichteilgewebes, andernorts nicht klassifiziert“ unter M79.70 kodiert und somit als Krankheit anerkannt (Information, 2013). Die frühere Einordnung der Erkrankung in die Kategorie der somatoformen Störung wurde verlassen, da genetische, MR- und Psychophysiologie-Studien zeigen konnten, dass FM Patienten nach den ACR Kriterien nicht den Kriterien einer somatoformen Störung entsprechen (Gracely et al., 2002, Thieme et al., 2006, Diatchenko et al., 2005).

2.1.2 Prävalenz

Nach einer Studie von Cabo- Meseguer et al. (2017) beträgt die weltweite Prävalenz der FM 2.10 %, während sie in Europa bei 2,31 % liegt. Häuser et al. (2009b) konnten in ihrer Studie eine Prävalenz von 3,8 % in der deutschen Bevölkerung nachweisen. Bei Frauen liegt die Prävalenz bei 3.4 %, während diese bei Männern 0.5 % beträgt. Darüber hinaus nimmt die Prävalenz mit steigendem Alter zu; der Peak von über 7 % bei Frauen wird in der Altersgruppe zwischen 60 und 79 Jahren erreicht (Wolfe et al., 1995). Insgesamt zeigte sich in der weiblichen Bevölkerung eine höhere psychische Beeinträchtigung durch die FM als bei Männern (Lange et al., 2010). So weisen klinische Stichproben zumeist einen Frauenanteil von bis zu 90 % auf. Wolfe et al. diskutieren diese Annahme als falsch

positiv, bedingt durch eine geschlechtsspezifisch unterschiedliche Inanspruchnahme medizinischer Angebote und Leistungen (Wolfe et al., 2013).

2.1.3 Ätiologie und Pathogenese der Fibromyalgie

Bis zum jetzigen Zeitpunkt ist die Ätiologie und Pathogenese der Fibromyalgie nicht abschließend geklärt (Sommer et al., 2012).
Bezüglich der Krankheitsentstehung wird jedoch grundlegend von einem Biopsychosozialen Modell ausgegangen (Häuser, Bernardy and Arnold 2006, Buskila, 2003, Turk and Adams, 2016). So spielen in der Entwicklung und Aufrechterhaltung dieses eigenständigen Krankheitsbildes biologische, psychologische und soziale Faktoren eine bedeutende Rolle, welche die für die FM typischen Kardinalsymptome chronischer Schmerz, Fatigue und Schlafstörungen auslösen. Auf die Veränderungen in den jeweiligen Bereichen soll im Folgenden näher eingegangen werden.

2.1.3.1 Biologische Faktoren

Auf biologischer Ebene lassen sich für die FM genetische Prädispositionen, Veränderungen auf immunologischer sowie endokrinologischer Ebene, neuronale Umstrukturierungen und peripher-physiologische Auffälligkeiten nachweisen, welche auf eine beeindruckende Heterogenität pathophysiologischer Mechanismen der Schmerzentstehung und -aufrechterhaltung hinweisen und auf die im Folgenden näher eingegangen werden soll.

2.1.3.1.1 Genetische Auffälligkeiten bei FM

Hinweise auf eine genetische Komponente bei der Entstehung des FMS liefert eine Studie von Pellegrino und Kollegen (1989), in welcher bei Eltern und Geschwistern Betroffener eine erhöhte Inzidenz der FM oder schmerzhafter Druckpunkte festgestellt werden konnte. Weitere Studien zeigen, dass 28 % der Kinder (Buskila et al., 1996) von FM Patientinnen sowie 26 % enger Verwandter (Buskila and Neumann, 1997) die FM Kriterien erfüllen. Auch zeigte sich in einer Studie von Arnold und Kollegen (2004) eine erhöhte Wahrscheinlichkeit (OR = 8.5) an FM zu erkranken, wenn bereits ein Familienmitglied betroffen war.
Im Rahmen der genetischen Prädisposition werden verschiedene Veränderungen diskutiert:

So konnte in früheren Studien beispielsweise ein erhöhter Serotoninspiegel in FM Patienten nachgewiesen werden (Russell et al., 1992, Wolfe et al., 1997b).

Weiterhin wiesen Russel et al. (1992) verringerte Katecholamin-Metabolite im Liquor bei FM Patienten nach. Die Arbeitsgruppe um Diatchenko (2005) identifizierte schließlich drei Genvarianten (haploider Genotyp), welche die Catecholamin-O-Methyltransferase (COMT) codieren: low pain sensitivity (LPS), average pain sensitivity (APS) und high pain sensitivity (HPS). Diese ließen sich in 96% der Population nachweisen (Diatchenko et al. 2005). So zeigte das Vorliegen eines einzigen haploiden LPS Genotyps ein 2,3-fach verringertes Risiko an einer Temporomandibulären Dysfunktion (TMD) zu erkranken (Diatchenko et al. 2005); diese ist in bis zu 63% der Fälle mit einer Fibromyalgie vergesellschaftet (Losert-Bruggner et al., 2017). Bei Vorliegen eines LPS Halotypen konnte im Vergleich zu den beiden anderen Genvarianten ein viel höheres Level an enzymatischer COMT Aktivität nachgewiesen werden. Eine Inhibition der COMT in Ratten zeigte eine starke Zunahme der Schmerzsensitivität (Diatchenko et al. 2005). So scheint die COMT Aktivität die Schmerzsensitivität in wesentlichem Maße zu beeinflussen. Die drei verschiedenen Halotypen bestimmen die COMT Aktivität und somit die Schmerzsensitivität (Diatchenko et al. 2005).

In einer Studie von Malt et al. (2003) wurde zudem eine veränderte Funktion des Dopamin-Rezeptors bei FM Patienten beobachtet.

Wood et al. (2007) untersuchten im Rahmen einer Pilotstudie die Veränderungen des Dopamin-Systems in FM Patienten und konnten mittels radioaktiv gekennzeichnetem L-DOPA einen reduzierten Dopamin Metabolismus in Hirnregionen nachweisen, welche für die Schmerzverarbeitung essentiell sind (ACC, Insula, Thalamus, posteriorer Hippocampus).

Human Leukocye Antigens (HLAs) bezeichnen eine weitere Klasse genetischer Marker, welche im Zusammenhang mit FM und chronischem Schmerz untersucht wurden: So konnten MHC Klasse I und II Antigene wie HLA-B58, HLA-DR4, HLA-DR5 und HLA-DR8 mit chronischem Schmerz in Verbindung gebracht werden (Burda et al., 1986). Diese Ergebnisse erwiesen sich jedoch in weiteren Studien nicht als konsistent (Hørven et al., 1992, Biasi et al., 1994).

2.1.3.1.2 Immunologie:

Verschiedene Studien konnten einen Zusammenhang zwischen erhöhten Zytokinleveln und dem FM Syndrom aufzeigen. So konnten in diversen Arbeiten bei FM Patienten

erhöhte Level von IL-6, IL-8 und IL-1RA nachgewiesen werden (Iannuccelli et al., 2010, Wallace et al., 2001, Gür et al., 2002, Wang et al., 2008, Bazzichi et al., 2007). Es kommt schließlich zu einer Hochregulation von Substanz P, welche in einer Verringerung der Schmerzschwelle resultiert (Rodriguez-Pintó et al., 2014).

2.1.3.1.3 Endokrinologische Veränderungen bei FM

Im Rahmen der FM konnten auch Veränderungen auf endokrinologischer Ebene gezeigt werden: So wiesen Fibromyalgiepatienten in verschiedenen Studien Störungen vor allem auf Ebene der Hypothalamus-Hypophysen- Nebennierenrinden- Achse (HHPNA) auf (Giep et al., 1993, Gur et al., 2004, Tanriverdi et al., 2007). In der Arbeitsgruppe um Griep (1993) konnte eine relative adrenale Insuffizienz festgestellt werden. Sie sahen eine eingeschränkte adrenale Reaktion auf eine hyperreaktive ACTH Sekretion. Dieselbe Arbeitsgruppe konnte diese Ergebnisse anhand einer größeren Studienpopulation fünf Jahre später nochmals replizieren und vermutete schließlich einen Zusammenhang zwischen den Symptomen der Fibromyalgie und der eingeschränkten glukokortikoid-vermittelten Stressantwort (Griep et al., 1998). In einer weiteren Untersuchung konnte ebenfalls ein bei FM Patienten deutlich erniedrigter Kortisolspiegel im Vergleich zur Kontrollgruppe gezeigt werden (Gur et al., 2004). FM Patienten mit einem hohen Beck Depression Inventory (BDI) Score, besonders ausgeprägter Fatigue Symptomatik und Schlafstörungen wiesen einen signifikant geringeren Kortisolspiegel als die gesunden Probanden auf. Zusätzlich ergab sich eine Korrelation zwischen dem Kortisolspiegel und der Anzahl der als schmerzhaft empfundenen tender points (Gur et al., 2004). In einer Untersuchung der HHPNA der Arbeitsgruppe um Tanriverdi (2007) konnte im ACTH- sowie im Insulin Toleranz Test ebenfalls eine geringere Kortisolantwort im Vergleich zur Kontrollgruppe gezeigt werden. Bezüglich der Kortisolspiegel bei FM Patienten findet man in der Literatur jedoch auch widersprüchliche Ergebnisse: So berichtet beispielsweise die Arbeitsgruppe um Catley (2000) von einem durchschnittlich erhöhten Kortisolspiegel bei FM Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe. Wie jedoch in diesem Abschnitt deutlich wird, zeigt insgesamt die Mehrzahl an Studien eine dysfunktionale HHPNA, welche in einem Hypokortisolismus resultiert. Die bisherigen Studien erlauben jedoch keine genauen Aussagen bezüglich des Pathomechanismus, welcher für die dysfunktionale glukokortikoid- vermittelte Stressantwort verantwortlich sein könnte (Tanriverdi et al., 2007).

2.1.3.1.4 Neuronale Umstrukturierungen im Krankheitsbild der FM

Bekannt ist, dass lang andauernde, verhaltensrelevante Stimulationen oder unheilbare Verletzungen (bspw. Amputationen) zu einer neuronalen Umstrukturierung auf supraspinaler Ebene führen (Kaas, 2000, Pons et al., 1991, Jenkins et al., 1990). Es liegt daher der Verdacht nahe, dass in der Pathophysiologie der FM möglicherweise ebenfalls Lernprozesse und damit einhergehende Umstrukturierungen auf neuronaler Ebene eine wichtige Rolle spielen. Flor et al. (1997) vermuten, dass bei der Entstehung von chronischem Schmerz eine zentrale Reorganisation, basierend auf Lernprozessen im Sinne der klassischen und operanten Konditionierung, stattfindet, welche für die Aufrechterhaltung des Schmerzes verantwortlich ist. Speziell bei FM Patienten konnte in der Arbeitsgruppe um Gracely (2002) ein starker Hinweis darauf gefunden werden, dass es beim Krankheitsbild der FM zu einer kortikalen sowie subkortikalen Augmentation der Schmerzverarbeitung kommt. Mit Hilfe der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) gelang es, bei Schmerzapplikation eine vermehrte Hirnaktivität in für die Schmerzverarbeitung spezifischen Hirnarealen zu messen. Zudem zeigten FM Patienten bei nur leichtem Schmerzreiz in der fMRT eine Aktivität von einer Stärke, welche in der Kontrollgruppe erst bei doppelt- bis dreifacher Schmerzbelastung gemessen werden konnte (Gracely et al., 2002).
Dies weist insgesamt auf eine dysfunktionale zentrale Hemmung des Schmerzes bei FM hin (Gracely et al., 2003).
Weitere Untersuchungen konnten einen Verlust grauer Substanz bei FM Patienten nachweisen; betroffen waren hierbei vor allem die Amygdala, der ACC und der Hippocampus (Burgmer et al., 2009, Valet et al., 2009).

2.1.3.1.5 Autonome Dysregulation bei FM Patienten

Die Symptome der FM Patienten, allen voran das Schmerzerleben, werden auch durch peripher- physiologische Veränderungen hervorgerufen. So ist beispielsweise ein Zusammenhang zwischen dem kardiovaskulären und dem schmerzregulierenden System bekannt: Hirnregionen, welche der Kontrolle des kardiovaskulären Systems zu Grunde liegen, überlappen nachweislich mit jenen, die für die Schmerzhemmung zuständig sind (Randich and Maixner, 1984, Bruehl and Chung, 2004). So zeigt sich bei gesunden Probanden eine inverse Beziehung zwischen Ruheblutdruck und Schmerzsensitivität (Myers et al., 2001, Bruehl et al., 1992, Fillingim and Maixner, 1996, France, 1999, Dworkin et al., 1994). Die adaptive Beziehung zwischen kardiovaskulärem System und

der Schmerzregulation stellt vermutlich einen Feedbackmechanismus dar, welcher dafür sorgt, das Erregungsniveau bei schmerzhaften Stimuli im Gleichgewicht zu halten (Ghione, 1996, Bruehl and Chung, 2004, Randich and Maixner, 1984). Es wird angenommen, dass dieser Mechanismus bei FM Patienten gestört ist (Meller et al., 2016). Verschiedene Mechanismen werden diskutiert, welche den Zusammenhang der adaptiven inversen Beziehung erklären könnten. Neben endogenen Opioiden und noradrenerg vermittelten Mechanismen (Bruehl and Chung, 2004) sieht die Arbeitsgruppe um Dworkin (1979) allem voran einen Zusammenhang zwischen der Barorezeptor-Stimulation und der Schmerzwahrnehmung.

2.1.3.1.6 Die Baroreflexsensitivität – ein neuer Ansatz in der Schmerzforschung

Die therapeutische Intervention, das Systolische Extinktionstraining (SET), auf welcher die Untersuchungen dieser Arbeit beruhen, greift unter anderem in den bei FM vermutlich gestörten Barorezeptor (BR)- Mechanismus ein. Dieser soll nun im Folgenden genauer beschrieben werden.

Die Funktion der BR ist nicht allein beschränkt auf die Blutdruckregulation, sondern hat zusätzlich einen hemmenden Einfluss auf das zentrale Nervensystem (ZNS), in welchem unter anderem die Schmerzwahrnehmung, emotionale Erregung und Schlaf reguliert werden (Dworkin et al., 1994, Rau and Elbert, 2001). Über die Verbindung der BR zum Nucleus Tractus Solitarii (NTS) wird das kardiovaskuläre System mit höheren Hirnarealen, darunter auch schmerzmodulierende Zentren, verknüpft. Hierzu zählen unter anderem Thalamus, Hypothalamus, Amygdala, Insula, das Periaquäduktale Grau (PAG), der Nucleus Raphe Magnus (NclRM) und der Locus Coeruleus (LC) (Critchley and Harrison, 2013, Duschek et al., 2007, Bruehl and Chung, 2004, Millan, 2002). In der folgenden Abbildung sind die schmerzmodulierenden Zentren und deren neuronale Verschaltung schematisch dargestellt.

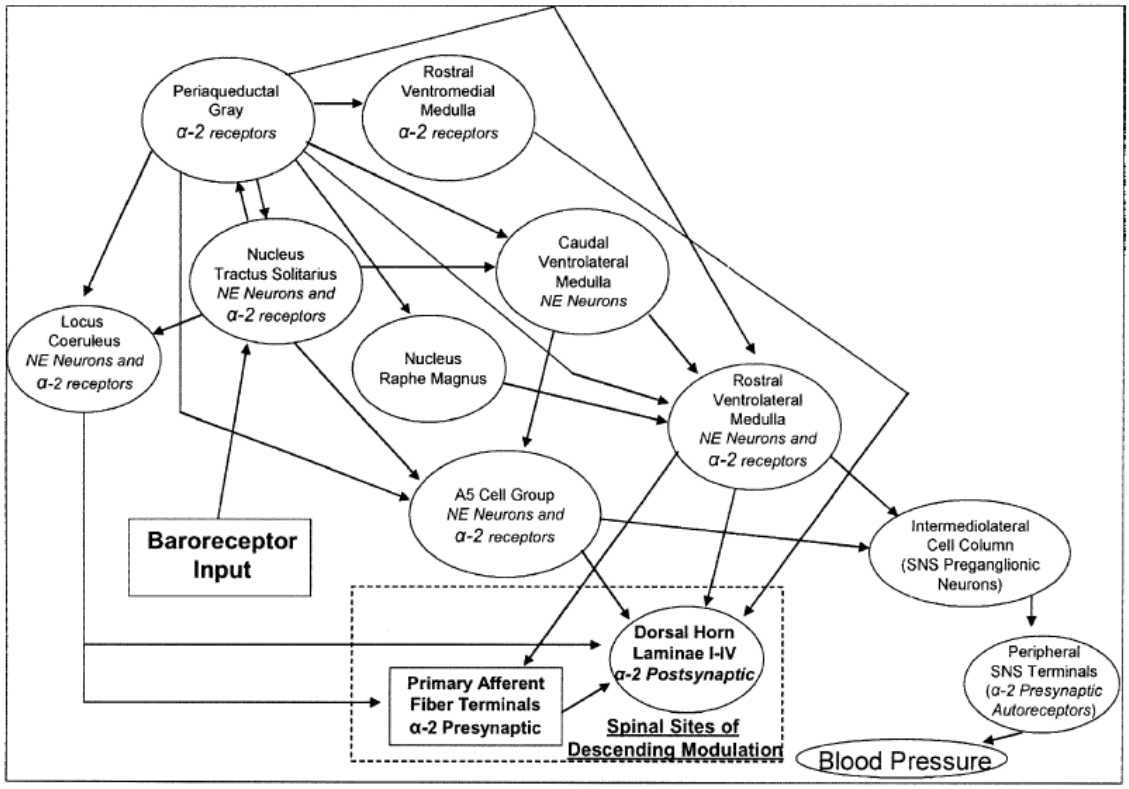


Abbildung 2: Relevante Bahnen in der deszendierenden Schmerzhemmung und der Blutdruckregulierung
Die Pfeile geben die Richtung der neuronalen Verschaltung an (Bruehl and Chung, 2004).

In zahlreichen Experimenten konnte bereits gezeigt werden, dass Barorezeptoren einen wichtigen Stellenwert in der Beziehung zwischen kardiovaskulärem System und der Schmerzregulation einnehmen: So kommt es im Tiermodell bei elektrischer Stimulation vagaler Afferenzen (Bossut and Maixner, 1996) zu einer verringerten Schmerzempfindung. Bei direkter Stimulation der BR (D'Antono et al., 2000, Dworkin et al., 1979, Droste et al., 1994, Angrilli et al., 1997) sowie bei direkter Stimulation des NTS (Aicher and Randich, 1990) konnte eine verringerte Schmerzwahrnehmung gezeigt werden. Darüber hinaus konnten Dworkin et al. (1979) sowie Maixner et al. (1982) in einem Tiermodell nachweisen, dass bei Denervation der BR Afferenzen die schmerzhemmende Wirkung ausbleibt bzw. sich eine Hyperalgesie einstellt. Die Veränderung des Blutdrucks während des kardialen Zyklus scheint zusätzlich eine Rolle in der Aktivierung der BR zu spielen. So zeigt die durch BR vermittelte, schmerzinhibitorische Wirkung den größten Effekt in der Systole (Bruehl et al., 1992, Guasti et al., 1999).

Der Mechanismus, welcher die schmerzhemmende Wirkung bei BR Stimulation erklären könnte, wird folgendermaßen beschrieben: 1.) Schmerz verursacht einen somatosensorischen Reflex, welcher den Sympathikus aktiviert und schließlich eine Blutdrucksteigerung zur Folge hat → 2.) Die Blutdruckerhöhung führt zu einer BR

Stimulation → 3.) Letztere wiederum vermittelt zum einen eine Blutdruckregulierung und zusätzlich eine Schmerzhemmung über den NTS und dessen Projektionen in schmerzmodulierende Areale (PAG, NclRM, LC, etc). Dies resultiert schließlich in einer Regulierung und Normalisierung des Erregungsniveaus und somit auch der Schmerzempfindlichkeit (Zamir and Maixner, 1986, Ghione, 1996, Bruehl and Chung, 2004).

Diese Art der Schmerzbewältigung erleichtert bei Auftreten eines akuten Schmerzreizes die Bewältigung einer potentiell gefährlichen Situation durch Flucht oder Kampf. Daran anschließend kommt es wiederum zu einer Verstärkung des Schmerzes, um einen Heilungsprozess zu ermöglichen. Hält der Schmerz über diesen Punkt hinaus an, so setzen wieder schmerzhemmende Mechanismen ein, die eine Bewältigung des Alltags ermöglichen (Bruehl and Chung, 2004, Millan, 2002, Maixner et al., 1997, Maixner et al., 1982). Die Aktivierung von Barorezeptoren bewirkt zusätzlich zur Schmerzinhibition eine Angsthemmung und kann Schlaf induzieren (Dworkin et al., 1994, Rau and Elbert, 2001). Eine verringerte Aktivität der BR hingegen führt zu einer Hemmung des Schlafes, einer verlängerten Schlaflatenz und zu mehr Arousals (Cole 1989).

Der beschriebene Mechanismus ist bei Patienten mit chronischem Schmerz, speziell bei FM Patienten, gestört (Thieme et al., 2016a). Eine Erklärung dafür könnte sein, dass durch dauerhafte und exzessive Inanspruchnahme des schmerzhemmenden Systems ein Erschöpfungszustand beziehungsweise eine Desensibilisierung eintritt, welche in einer Aufrechterhaltung des Schmerzes resultiert (Bruehl and Chung, 2004, Millan, 2002, Maixner et al., 1997).

Das Fehlen der inversen Beziehung zwischen Ruheblutdruck und Schmerzsensitivität bei chronischen Schmerzpatienten weist somit auf eine reduzierte BRS hin (Bruehl and Chung, 2004). In verschiedenen Studien konnte bereits bei FM und weiteren chronischen Schmerzerkrankungen ein gestörter BR Mechanismus nachgewiesen werden (Kruszewski et al., 1992, Brody et al., 1997, Thieme et al., 2016a). In einer großen Subgruppe der FM Patienten zeigt sich, im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden, eine verminderte BRS, verbunden mit einer erhöhten Blutdruckreagibilität auf Stress und einer hohen Schmerzsensitivität (Cetin et al., 2017a, Thieme et al., 2016a).

Die verringerte BRS führt somit vermutlich zu einer reduzierten NTS Aktivierung, wodurch eine adäquate Hemmung des Schmerzes verhindert wird.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die Entstehung der Fibromyalgie und die Einflussfaktoren, welche zum Ausbruch der Erkrankung führen, sehr vielschichtig sind.

Insgesamt scheint die Entstehung und Aufrechterhaltung von Schmerz bei FM eine genetische Komponente zu beinhalten, welche unter anderem die vermehrte familiäre Häufung erklärt. Weiterhin konnten in einigen Untersuchungen Veränderungen auf immunologischer Ebene in Form erhöhter Zytokinlevel sowie eine Dysfunktionalität der HHPNA gezeigt werden. Auf supraspinaler Ebene zeigt sich, bedingt durch neuronale Lernprozesse, eine Umstrukturierung und eine vermehrte Aktivität in Schmerzzentren. Darüber hinaus wird angenommen, dass eine Störung in der inversen Beziehung zwischen Blutdruck und Schmerzsensitivität vorliegt, welche auf eine reduzierte Aktivität der BR schließen lässt und eine verringerte Schmerzhemmung zur Folge hat.

2.1.4 Psychologische Variablen der Fibromyalgie

Psychobiologische Lernmechanismen wie die operante und klassische Konditionierung, welche zu dysfunktionalen Kognitionen führen, spielen bei der FM eine zentrale Rolle (Thieme and Turk, 2012). Das kognitiv- behaviorale Modell des chronischen Schmerzes geht davon aus, dass Erwartungen und Vorstellungen chronischer Schmerzpatienten über die eigenen Fähigkeiten mit dem Schmerz umzugehen, Verhalten und Schmerzempfindung in erheblichem Maße beeinflussen können (Wallace and Clauw 2005). So haben FM Patienten das Gefühl, keine Kontrolle über den Schmerz zu haben; ihre motorischen und physischen Fähigkeiten stufen sie herab. Es kommt insgesamt zu einer negativen Bewertung der Situation, was schließlich zu einer vermehrten passiven Haltung, einem Gefühl der Hilf- und Hoffnungslosigkeit sowie zu verstärktem Schmerzempfinden führt (Flor and Turk, 1988, Wallace and Clauw 2005). Diese dysfunktionale Kognition wird zumeist mit dem Begriff der Katastrophisierung beschrieben und erwies sich als bedeutsamer Prädiktor bezüglich der Beeinträchtigung durch den Schmerz (Keefe et al., 2004).

Zudem zeigen viele FM Patienten ein pathologisches Schmerzverhalten im Sinne übermäßiger verbaler sowie paraverbaler Schmerzäußerungen, schmerzassoziierter Mimiken, Gestiken und Körperhaltungen, explizitem Zeigen funktioneller Einschränkungen sowie das Zeigen eines schmerzvermeidenden Verhaltens. Dieses Schmerzverhalten kann durch positive Verstärkung von außen, allem voran von Partnern/Partnerinnen, weiter gefördert werden. Dies resultiert schließlich in einer Vermeidung oder gar Beendigung unangenehmer Tätigkeiten (Romano et al., 2000, Kerns et al. 1991). Durch den Umstand, dass das Schmerzverhalten zu viel Beachtung findet und der Betroffene dadurch mehr Zuwendung erfährt, kommt es zu einer Aufrechterhaltung oder Verstärkung dieser Verhaltensweisen. Bei verstärkter

Zuwendung vonseiten des Partners kann es darüber hinaus auch zu einer Verstärkung des Schmerzempfindens an sich kommen (Kerns et al., 1991). Ein vorwiegend ablenkendes Partnerverhalten dagegen zeigt sich bei gut bewältigenden Patienten mit einer aktiven Krankheitsverarbeitung (Thieme, 2004a). Aus diesem Grund spielt bei der Therapie der FM auch die Einbeziehung des Partners eine wichtige Rolle, um die oben genannten Strukturen aufzubrechen.

Psychische Belastungssituationen können ebenfalls für den Ausbruch und die Aufrechterhaltung der FM eine Rolle spielen. So zeigten sich in einer Studie von Anderberg et al. (2000) bei FM Patienten belastende Ereignisse in Kindheit und Jugend deutlich häufiger als in der Kontrollgruppe. Konflikte mit den Eltern spielten hier eine besonders große Rolle. Auch Vergewaltigungen kamen in der Anamnese bei FM Patienten 3,1 Mal häufiger vor als bei der Kontrollgruppe (Ciccone et al., 2005) und Boisset et al. (Boisset-Pioro et al., 1995) konnten eine statistisch relevante Assoziation zwischen FMS und der Frequenz sowie der Schwere sexuellen Missbrauchs nachweisen. Zudem liegt bei vielen FM Patienten eine manifeste Depression vor. So konnten Offenbaecher et al. (1998) in einer Untersuchung bei 27 % der Studienpopulation eine Depression feststellen. Bei 23 % lag eine familiäre Belastung bezüglich einer Depression vor und bei 64 % wurde bereits in der Vergangenheit die Diagnose einer Depression gestellt. Auch in einer Studie von Fietta et al. (2007) zeigten sich Depressionen bei bis zu 80 % der Patienten sowie Angststörungen bei bis zu 64 %.

2.1.5 Soziale Faktoren

Bezüglich des sozialen Faktors im Gefüge des biopsychosozialen Modells erkannten Wolfe et al. (1995) eine Assoziation zwischen FM und niedrigem Bildungsstatus, verringertem Einkommen und Ehebruch. Dies konnte von Anderberg et al. (2000) bestätigt werden. Auch Schochat und Beckmann (2003) konnten bei Vorliegen eines geringen sozialen Status ein 3,6- fach erhöhtes Risiko für die Entstehung einer FM feststellen. Auch die Arbeitsunfähigkeit stellt ein ernstzunehmendes Problem beim Krankheitsbild der FM dar. So war es in einer Studie der Arbeitsgruppe um Henriksson (2000) innerhalb der untersuchten Studienpopulation nur 50 % der Patienten möglich, einer Arbeit nachzugehen, lediglich 15 % arbeiteten in Vollzeit. 23 % der Patienten gaben die FM als alleinigen Grund für die Arbeitsunfähigkeit an und 58 % der Patienten berichteten, dass sich die Arbeitssituation durch das Krankheitsbild massiv verändert habe.

2.1.6 Therapiekonzepte zur Behandlung der Fibromyalgie

Im Folgenden soll auf die verschiedenen therapeutischen Ansätze zur Behandlung der FM eingegangen werden. Diese umfassen die pharmakologische Therapie, psychologische Behandlungsansätze sowie die Physiotherapie (Fachgesellschaften, 2017a). In besonderem Maße soll zudem auf das Konzept des Systolischen Extinktionstrainings (SET) eingegangen werden. Dieses neue Therapieverfahren ist Gegenstand unserer Studien und dieser Arbeit.

Da das Krankheitsbild der FM bisher nicht ganzheitlich heilbar ist, soll das Ziel der Behandlung laut Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften „der Erhalt bzw. die Verbesserung der Funktionsfähigkeit im Alltag sowie der Lebensqualität und die Linderung der Beschwerden“ sein (Fachgesellschaften, 2017a).

Als therapeutische Maßnahme wird in der S3- Leitlinie eine multimodale Therapie der Erkrankung empfohlen. Hierzu zählen Ausdauertraining mit geringer bis mittlerer Intensität, Wassergymnastik, Trockengymnastik, meditative Bewegungstherapien, kognitive Verhaltenstherapien sowie der zeitlich befristete Einsatz von Antidepressiva wie Amitryptilin, Duloxetin oder Pregabalin (Fachgesellschaften, 2017b).

Dieser therapeutische Ansatz deckt sich mit jenem der American Pain Society (APS 2005). Die European League Against Rheumatism dagegen sprach in den Leitlinien von 2008 eine deutliche Empfehlung für eine medikamentöse Therapie aus (Carville et al., 2008), wohingegen sie acht Jahre später ausschließlich körperliche Übungen empfiehlt und nur bei Ausbleiben einer Verbesserung eine individualisierte Therapie angestrebt werden soll, welche schließlich auch pharmakologische und psychotherapeutische Ansätze enthält (Macfarlane et al., 2017).

2.1.6.1 Medikamentöse Therapie:

Nach der aktuellen S3- Leitlinie stellt die medikamentöse Therapie keinen obligaten Bestandteil der multimodalen Therapie des Fibromyalgiesyndroms dar (Fachgesellschaften 2017b). In einer Meta-Analyse kamen Rossy et al. (1999) zu dem Schluss, dass sich eine nichtmedikamentöse Therapie insgesamt sogar effektiver zeigt als eine alleinige medikamentöse Behandlung. Als ein anzustrebendes Behandlungskonzept sehen sie die Kombination aus einer nichtpharmakologischen Intervention und einer medikamentösen Therapie, sofern dies für die Symptomkontrolle notwendig erscheint (Rossy et al., 1999). Auch eine Studie von Häuser et al. (2012) konnte durch Befragung

von 1661 FM Patienten zeigen, dass nichtmedikamentöse Therapien effektiver und weniger belastend sind als medikamentöse Behandlungsansätze.
Im Folgenden werden die bei FM untersuchten Wirkstoffgruppen aufgeführt und auf deren Effektivität eingegangen.

In verschiedenen Studien wurde die Wirksamkeit von Antidepressiva, Antikonvulsiva, Opioiden und Cannabinoiden sowie NSAIDs, Kortikosteroiden und Anxiolytika untersucht.

Das nach aktueller Studienlage wirksamste und am besten untersuchte Medikament ist das trizyklische Antidepressivum Amitryptilin. Abgesehen von Amitryptilin zeigte auch das trizyklische Antidepressivum Cyclobenzaprin in Studien eine gute Wirksamkeit bezüglich Schmerz, aber auch Schlaf und Fatigue (Bennett et al., 1988, Santandrea et al., 1993). Es muss hierbei allerdings bedacht werden, dass diese Wirksamkeit nur in 33 % der Fälle in ausreichendem Maße auftrat. Auch bei Amitryptilin zeigte sich in einer Studie die gewünschte Wirksamkeit nur bei 36 % der Patienten (Carette et al., 1994). Die Untersuchung anderer Antidepressiva wie SSRI ergab in bisherigen Untersuchungen nur ernüchternde Ergebnisse (Wolfe et al., 1994, Walitt et al., 2015).
Antikonvulsiva wie Pregabalin wiesen ebenfalls eine Verbesserung der Schmerzsymptomatik im Vergleich zu Placebo Präparaten auf und zeigten sogar positive Effekte auf Schlaf und Lebensqualität (Arnold et al., 2008, Häuser et al., 2009a). Auch bei Einnahme von Duloxetin konnte eine Schmerzverringerung beobachtet werden, wobei sich sogar ein Langzeiteffekt zeigte (Arnold et al., 2005, Mease et al., 2010). Als relativierend muss an dieser Stelle jedoch erwähnt werden, dass in vielen anderen Studien ein hoher Placeboeffekt nachgewiesen werden konnte: So wurden in einem Review von Häuser et al. (2012), in welchem insgesamt 18 Studien untersucht wurden, 50 % des Medikamenteneffektes der Placebowirkung zugeschrieben.
Auch die Wirkung von Opioiden wurde im Rahmen der FM untersucht. Es konnte hierbei zwar eine Schmerzreduktion nachgewiesen werden (Peng et al., 2015), insgesamt zeigt sich jedoch keine Evidenz in deren Verwendung. Der Grund liegt in einer geringeren Verbesserung des Outcomes und einer geringeren Funktionsfähigkeit im Vergleich zu Patienten, welche auf die Opioideinnahme verzichteten (Peng et al., 2015, Fitzcharles et al., 2013). Zudem muss bei Opioideinnahme die Gefahr der Abhängigkeit mit in Betracht gezogen werden. Trotz der beschriebenen Befunde erfolgt laut Studien dennoch eine Opioid Einnahme bei bis zu 32% der FM Patienten (Fitzcharles et al., 2011).

Cannabinoiden wurde in den letzten Jahren immer mehr Aufmerksamkeit geschenkt. So wurde deren Wirkung auch bei dem Krankheitsbild der FM untersucht. In einer Studie konnte im Vergleich zur Placebogruppe eine signifikante, wenn auch kurzzeitige, Reduktion von Schmerz erzielt werden (Weber et al. 2009). Aufgrund von Mundtrockenheit, Schläfrigkeit und Schwindel kam es in der Cannabinoidgruppe jedoch zu einer hohen Drop-Out Rate von 25% (Weber et al., 2009).
Kortikosteroide wie auch NSAIDs zeigten keinerlei Erfolg in der medikamentösen Therapie der FM (Clark et al., 1985, Yunus et al., 1989, Russell et al., 1991, Wolfe et al., 1997a). Auch Anxiolytika konnten, abgesehen von einer leichten Verbesserung des Schlafes, keine zufriedenstellenden Effekte zeigen (Moldofsky et al., 1996, Drewes et al., 1991).
In der Leitlinie der AWMF (2017b) wird bei Vorliegen eines schweren Verlaufs der FM eine zeitlich befristete medikamentöse Therapie mit Amitryptilin vorgeschlagen. Treten begleitend depressive Störungen auf, so können zudem Duloxetin, Pregabalin, SSRIs oder Quetiapin zum Einsatz kommen (Fachgesellschaften 2017b).

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass für die Therapie der FM eine alleinige medikamentöse Therapie nicht geeignet ist, um einen zufriedenstellenden und langandauernden Therapieeffekt zu erzielen. Werden Medikamente bei der Therapie der FM angewandt, so dienen diese lediglich als befristete Ergänzung zu einer nicht medikamentösen Behandlung.

2.1.6.2 Physiotherapeutische Behandlung:

In der AWMF Leitlinie zur Definition, Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie des Fibromyalgiesyndroms (2017b) erhielt das Aerobe Training (AT) bei geringer bis mittlerer Intensität den Evidenzgrad EL1a. In einer Studie von Bidonde et al. (2014) war durch das AT eine deutliche Steigerung des Wohlbefindens, eine Symptomlinderung und eine Steigerung der Leistungsfähigkeit der FM Patienten möglich. Unerwünschte Effekte traten hierbei nicht auf. Auch in einer Studie von Busch und Kollegen (2013) konnte eine Verbesserung der Körperfunktionen, eine Schmerzreduktion und eine Kraftsteigerung bewirkt werden. Letzteres wurde ebenfalls in der Arbeitsgruppe um Kingsley (2005) im Rahmen eines 12- wöchigen Trainingsprogramms gezeigt; die FM Patienten wiesen nach dem Training insgesamt eine bessere körperliche Funktionalität auf. Eine der bedeutendsten Limitationen des Aeroben Trainings stellt die Tatsache dar, dass eine längerfristige Wirksamkeit nur bei regelmäßiger Fortführung des Trainings erreicht

werden kann (Garber et al., 2011). Darüber hinaus ist bei dieser Therapieform eine hohe Drop out Rate mit zu berücksichtigen. Diese liegt, je nach Studie, zwischen 7 % bis 67 % (Martin et al., 1996, Jentoft et al., 2001, Rooks et al., 2002, Kingsley et al., 2005).

2.1.6.3 Psychotherapie

Bei der Behandlung der FM wird die Empfehlung zur psychotherapeutischen Behandlung bei Vorliegen einer oder mehrerer der hier aufgeführten Konstellationen empfohlen:

- Bei Vorliegen einer maladaptiven Krankheitsbewältigung (z. B. Katastrophisierung, unangemessenes Vermeidungsverhalten bzw. dysfunktionale Durchhaltestrategien)
- Bei einer relevanten Modulation der Beschwerden durch Alltagsstress und/oder interpersonelle Probleme
- Bei Vorliegen komorbider psychischer Störungen (Häuser et al. 2017).

In der psychotherapeutischen Behandlung der FM haben sich die Kognitiv Behaviorale Psychotherapie (CBT) sowie die Operant Behaviorale Therapie (OBT) als effektive Methoden erwiesen (Thieme and Turk 2012, Thieme, Flor and Turk 2006, Aman et al. 2018). In der Leitlinie von 2017 wird eine starke Empfehlung für die kognitive Verhaltenstherapie ausgesprochen (Fachgesellschaften, 2017b).
Diese Empfehlung orientiert sich vorrangig an Ergebnissen einer Arbeit von Bernardy et al. (2013), in welcher insgesamt 24 Studien untersucht wurden. Es zeigten sich hierbei Effekte der kognitiven Verhaltenstherapie auf den Schmerz, die Müdigkeit sowie auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität. Diese Verbesserungen ließen sich auch in einer Follow-up Untersuchung nach 6 Monaten nachweisen.
Im Folgenden soll speziell auf die OBT eingegangen werden, da diese einen Bestandteil der Therapie in der vorliegenden Arbeit darstellt.

2.1.6.4 Operant Behaviorale Therapie

Das Modell der OBT geht davon aus, dass chronischer Schmerz unter anderem durch Mechanismen der operanten Konditionierung aufrecht erhalten bleibt (Thieme and Turk 2012). Erstes Ziel der Therapie ist der Aufbau eines Schmerzverständnisses. Die Patienten sollen in einem nächsten Schritt lernen, das eigene Schmerzverhalten wahrzunehmen, zwischen gesundem Verhalten und Schmerzverhalten zu unterscheiden und das eigene Schmerzverhalten einzuordnen, um schließlich selbst ein gesundes Verhalten zeigen zu können (Thieme and Turk, 2012). Schmerzverhalten zeichnet sich in

diesem Kontext dadurch aus, dass das Verhalten nicht allein Ausdruck des reinen Schmerzes an sich ist, sondern weiterhin psychosoziale Lern- und Konditionierungsprozesse mit einschließt, welche den Umgang mit der Erkrankung wesentlich beeinflussen (Thieme, 2004b).

Um diese Ziele zu erreichen, werden verschiedenste Methoden genutzt: So besteht ein wichtiger Teil der OBT in einer positiven Verstärkung des Patienten bei Zeigen von gesundem Verhalten und einem negativen Feedback bei schmerzförderndem Verhalten. Weiterhin wird eine Reduktion von Schmerzmitteln angestrebt, körperliche Betätigung gefördert und vermeidendes Verhalten reduziert (Thieme and Turk, 2012). Eine aktive Teilnahme des Partners ist bei der OBT von großer Bedeutung, da hierdurch eine positive Verstärkung gesunden Verhaltens im Alltag aufrechterhalten und schmerzfördernde Strukturen (vgl. Abschnitt 2.1.4) aufgebrochen werden können (Thieme and Turk, 2012). Für weitergehende Informationen wird an dieser Stelle auf das Buch „Verhaltenstherapie“ (Hellhammer, 2006) verwiesen.

In einer Studie von Thieme et al. (2012) konnte darüber hinaus gezeigt werden, dass nach OBT bei FM Patienten auch Veränderungen auf physischer Ebene stattfinden. So war es möglich, nach OBT einen Anstieg des Blutdrucks und eine Schmerzverringerung zu beobachten. Dies legt die Vermutung nahe, dass die OBT zusätzlich Einflüsse auf Baroreflex-Mechanismen hat und zu einer Wiederherstellung der inversen Beziehung zwischen Blutdruck und Schmerzsensitivität beitragen kann.

Insgesamt wird vermutet, dass die OBT Einflüsse auf physische, sensorische, kognitive, affektive sowie behaviorale Komponenten des Schmerzes und des Schmerzgedächtnisses hat und so die Schmerzwahrnehmung, schmerzförderndes Verhalten und schmerzbezogene Beeinträchtigung verringern sowie den Schlaf und physische Aktivität fördern kann (Thieme and Turk, 2012).

2.1.6.5 Therapiekonzept der SET Studie

Wie bereits in Abschnitt 2.1.3.1.5 dargelegt, stellt die Interaktion zwischen dem kardiovaskulären und dem Schmerzsystem einen wichtigen Bestandteil der Schmerzmodulation und -regulierung dar. Die inverse Beziehung zwischen Blutdruck und Schmerz scheint bei FM Patienten pathologisch verändert. Es lässt sich eine beeinträchtigte Funktion des Baroreflexes nachweisen. Somit kann die Regulation von Blutdruck, Angst und Schmerz durch die negative Feedbackschleife über die Barorezptoren in Carotis und Aorta sowie Stammhirnbereiche (NTS, Medulla) nicht mehr suffizient stattfinden (Meller and Thieme, 2014, Dworkin et al., 1979, Elbert et al., 1988).

An diesem Pathomechanismus setzt das Systolische Extinktionstraining an. Durch die Kombination von OBT und einer vom kardialen Zyklus abhängigen elektrischen Stimulation soll ein Lernprozess angestoßen werden, welcher die BRS erhöht und somit die inverse Beziehung zwischen Blutdruck und Schmerz wiederherstellt (Thieme et al., 2015). Ziel ist es, durch die Stimulation und eine zusätzliche OBT neue Assoziationen im Sinne neuronaler Umstrukturierung zu schaffen, wodurch eine schmerzassoziierte Aktivität auf supraspinaler Ebene verringert werden soll. So wird vermutet, dass durch die Kombination dieser beiden Ansätze schließlich eine natürliche Schmerzinhibition bei FM- Patienten ermöglicht wird (Thieme et al., 2015).

In der Arbeitsgruppe um Prof. Thieme (2014) konnte mittels SET eine signifikante Erhöhung der BRS Sensitivität sowohl nach Therapie als auch in einer Follow-up Messung nach 6-12 Monaten erreicht werden. Zudem ließ sich durch das SET eine klinisch relevante Veränderung im Hinblick auf die Symptomausprägung erreichen. Dies zeigte eine Studie von Cetin et al. (2017a), in welcher im Rahmen einer kontrolliert randomisierten Studie nach SET eine signifikante Reduktion des klinischen Schmerzes, der Schmerzintensität, der Beeinträchtigung sowie der Katastrophisierung nachgewiesen werden konnte. Diese Effekte hielten über einen Zeitraum von 6-12 Monaten an.

2.2 Schlaf

Der Schlaf und dessen Funktion beschäftigt und fasziniert die Menschen seit jeher. Bereits Aristoteles (384 v. Chr. - 322 v. Chr.) erkannte die Bedeutsamkeit des Schlafes und seine Unabdingbarkeit für die Funktionstüchtigkeit des Organismus.

Die medizinisch- wissenschaftliche Erforschung des Schlafes stellt ein recht junges Teilgebiet der Medizin dar. Der Beginn moderner Schlafforschung findet sich erst im Laufe des 19. Jahrhunderts. Richard Caton (1842-1926) registrierte erstmals die elektrische Aktivität schlafender Tiere und legte so den Grundstein für die Untersuchung des Schlafes. 50 Jahre später wurden schließlich die ersten Untersuchungen mittels des Elektroenzephalogramms (EEG) am Menschen vorgenommen und man erkannte, dass Schlaf alles andere als einen passiven Vorgang des menschlichen Organismus darstellt, sondern vielmehr durch eine anhaltende Hirnaktivität unterschiedlichster Intensität charakterisiert ist, in welcher komplexe Prozesse ablaufen (Berger, 1929).

Im Jahre 1953 entdeckte der Schlafforscher Eugene Aserinsky der University of Chicago erstmals den REM Schlaf und das Forschungsteam fand heraus, dass sich die

verschiedenen Stadien unterschiedlicher Schlaftiefe während der Nacht mehrmals wiederholen (Aserinsky and Kleitman, 1953).

So unterscheidet man seit 1968 nach einer Klassifikation von Rechtschaffen und Kales 3- 4 „Nicht- Traumschlaf Stadien“ (N1-N3 bzw. N4), den sogenannten Non- Rapid Eye Movement (Non-REM) Schlaf, vom Rapid Eye Movement (REM) Schlaf (Rechtschaffen and Kales, 1968). Das Stadium N1 stellt dabei das Einschlafstadium dar, welches als Übergangsstadium zwischen dem Wachzustand und dem Schlaf fungiert. Das Stadium N2 beschreibt den Leichtschlaf und N3 und N4 den mitteltiefen bis tiefen Schlaf.

Da die Unterschiede zwischen den Tiefschlafstadien 3 und 4 quantitativer Natur sind und sich lediglich auf die prozentuale Verteilung von Deltawellen pro Registrierzeit beziehen, werden Stadium 3 und 4 in dieser Arbeit, wie in den Guidelines der American Academy of Sleep Medicine (AASM) von 2007 vorgeschlagen, als Stadium 3 oder SWS (Slow Wave Sleep) zusammengefasst (Iber et al., 2007).

Um Standards und Definitionen zur verbesserten Diagnostik und Therapie von schlafbezogenen Störungen zu schaffen, wurde im Jahre 1975 in den USA das Association of Sleep Disorders Center (ASDC) gegründet und eine ähnliche Institution im Jahre 1978 auch in Deutschland etabliert, welche seit 1992 unter dem Namen Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM) fortbesteht.

2.2.1 Schlafphasen

Die prozentuale Verteilung der jeweiligen Schlafstadien bei Gesunden setzen sich folgendermaßen zusammen:

- 2-5 % NREM1 = N1
- 45-55 % NREM2 = N2
- 13- 23 % NREM3 = N3
- 20-25 % REM

2.2.1.1 Stadium W (Wach):

Dieses von Alpha Aktivität geprägte Stadium beschreibt die Zustände voller Aufmerksamkeit bis hin zur Schläfrigkeit. Charakterisierend ist bei diesem Stadium der erhöhte Muskeltonus; im Elektrookulogramm (EOG) können schnelle Augenbewegungen und Lidschläge registriert werden.

2.2.1.2 Stadium NREM1 (N1):

Dieses Stadium ist ein Übergangsstadium vom Wachzustand in den Schlaf und kann durch Geräusche leicht unterbrochen werden. Im EEG detektiert man rhythmische Alpha Wellen, welche auch im entspannten Wachzustand bei geschlossenen Augen auftreten, bis zu nieder- und mittelfrequenten Theta Wellen (Carskadon, 2005). Auch langsame biphasische Wellen von hoher Amplitude, sogenannte Vertex Wellen, können in diesem Stadium auftreten. Im EMG zeigen sich zunehmend eine Abnahme der Muskelaktivität sowie langsame Augenbewegungen von einigen Sekunden Dauer im EOG (Colten and Altevog, 2006).

2.2.1.3 Stadium NREM2 (N2)

Das Stadium 2 beschreibt den sogenannten Leichtschlaf. Um dieses Schlafstadium zu durchbrechen, braucht es stärkere Stimuli als in N1. Das Stadium N2 ist charakterisiert durch Low- Voltage und eine Aktivität unterschiedlicher Frequenz. Darüber hinaus zeigen sich K-Komplexe, welche als biphasische Wellen mit positivem und negativem Anteil hoher Amplitude charakterisiert sind. Zusätzlich treten spindelförmig konfigurierte, episodische, in den niederamplitudigen EEG-Grundrhythmus eingestreute Rhythmen, sogenannte Schlafspindeln, auf. Im EOG zeigen sich keine Augenbewegungen mehr.

2.2.1.4 Stadium NREM3 (N3)

Das Stadium 3 wird als Tiefschlafstadium oder Slow Wave Sleep (SWS) bezeichnet. In Literatur und Praxis wird davon ausgegangen, dass ca. 80 % des SWS Anteils in der ersten Nachthälfte auftreten (Peter et al., 2007). In dieser Arbeit soll diese Angabe als Richtwert für eine physiologische Tiefschlafverteilung verwendet werden. Im Tiefschlaf wird die höchste Weckschwelle erreicht. Es zeigen sich bei diesem Stadium High- Voltage und eine langsame Delta- Aktivität sowie gegebenenfalls einzelne Schlafspindeln. Im EOG lassen sich keine Augenbewegungen registrieren und die Muskelaktivität ist niedriger als im Stadium N2. Der Tiefschlaf dient vorrangig der physischen Regeneration des Körpers.

2.2.1.5 Stadium REM (Rapid Eye Movement):

Der REM Schlaf ist definiert durch das Auftreten von desynchronisierter Hirnaktivität, Atonie und dem Auftreten unregelmäßiger Augenbewegungen, welche namensgebend für dieses Schlafstadium sind. Darüber hinaus treten Sägezahnwellen mit einer Frequenz

von 2-6 Hz auf, die meist den Augenbewegungen voran gehen. Auch finden sich Theta- sowie Alpha Wellen. Zusätzlich ist das Stadium durch eine Atonie der Muskeln charakterisiert. Das REM Stadium gilt als das Traumstadium. Bei einer Aufweckreaktion aus diesem Stadium konnte in einer Studie von Dement et al. (1957) herausgefunden werden, dass sich 80 % der Probanden an Träume erinnern konnten. Zudem gilt dieses Schlafstadium als bedeutend in der Festigung von Erinnerung (Crick and Mitchison, 1983, Smith and Lapp, 1991).

2.2.2 Schlafprofil und normaler Schlafverlauf

Die beschriebenen Phasen werden im Laufe der Nacht etwa vier bis sechs Mal nacheinander durchlaufen. Ein Zyklus, welcher alle Stadien (N1, N2, N3 und REM) umfasst, dauert ca. 90 Minuten (Hartmann, 1968, Kursawe and Kubicki, 2012).

In der ersten Nachthälfte tritt dabei vornehmlich Tiefschlaf auf, während in der zweiten Nachthälfte der Anteil des REM Schlafs ansteigt und auch durch vermehrtes Auftreten des Stadiums 2 geprägt ist (Marx, 2016, Oswald, 1980). Der Tiefschlafanteil in der ersten Nachthälfte beträgt ca. 80 %, während sich ca. 20 % des Tiefschlafs in der zweiten Nachthälfte befinden (Peter et al., 2007).

Die Schlafzyklen und deren Verteilung können in Form eines Hypnogramms veranschaulicht werden. In Industrieländern beträgt die durchschnittliche Schlafdauer sieben Stunden (Tinguely et al., 2014). Der Anteil der jeweiligen Schlafstadien ändert sich im Laufe des Lebens. So nimmt der Tief- sowie REM- Schlafanteil im Alter ab, während der Anteil der Leichtschlafstadien zunimmt.

In der folgenden Abbildung ist das Hypnogramm eines gesunden Probanden beispielhaft dargestellt:

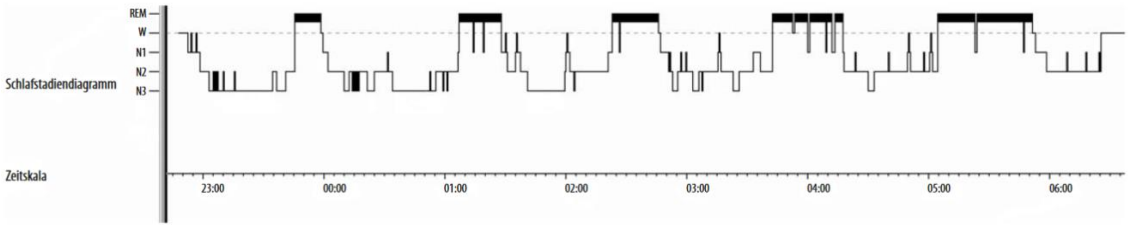


Abbildung 3: Beispielhypnogramm eines gesunden Probanden
Diese Abbildung zeigt ein Hypnogramm eines jungen, gesunden Probanden (Maurer J.T., Weeß HG., and M. 2009).

Bei gestörtem und nicht erholsamem Schlaf weicht das Schlafprofil von der Norm ab. Dies hat Auswirkungen auf das Befinden, die Leistungsfähigkeit und die Gesundheit des Betroffenen (Mayer et al., 2009).

Zu beachten ist, dass unerholsamer oder gestörter Schlaf nicht allein durch polysomnographische Analyse zu erfassen ist (Mayer et al., 2009). Das subjektive Empfinden und die individuelle Wahrnehmung des Schlafes stellen eine wichtige Komponente in der Diagnostik von Schlafstörungen, insbesondere in der Insomniediagnostik, dar. Erst vom Patienten geäußerte Beeinträchtigungen machen eine Störung medizinisch relevant; Beschwerden werden hierbei primär über Anamnese, Fragebögen oder mittels Interviews sowie über Tagebücher ermittelt (Berger, 1992, Mayer et al., 2009). In diesem Sinne kann es sinnvoll sein, bei Patienten, welche über gestörten Schlaf berichten, sowohl subjektive als auch objektive Parameter für die Untersuchung und Diagnostik mit einzubeziehen. Zur subjektiven Bestimmung der Schlafqualität wird in dieser Studie der Pittsburgher Schlafqualitätsindex herangezogen, für die Untersuchung objektiver Parameter wird eine polysomnographische Untersuchung durchgeführt.

2.2.3 Schlaf und chronischer Schmerz

Schlaf ist ein Grundbedürfnis eines jeden Menschen und erholsamer Schlaf eine wichtige Voraussetzung für den Erhalt körperlicher wie seelischer Gesundheit (Mayer et al. 2009). Schmerzen können den erholsamen Schlaf verhindern und stellen einen der häufigsten Gründe für Insomnie dar (Mahowald et al., 1923). Aus diesem Grund spielt der Schlaf auch im Rahmen chronischer Schmerzerkrankungen eine wichtige Rolle. Im Folgenden soll die Bedeutung des Schlafes in diesem Kontext dargelegt werden. Darüber hinaus wird drauf eingegangen, wie pathologischer Schlaf bei chronischen Schmerzen charakterisiert bzw. inwiefern der Schlaf bei chronischen Schmerzen verändert ist.

In einer Studie von Landis et al. (1988) konnte an Ratten mit arthritischen Beschwerden ein fragmentiertes und somit pathologisches Schlafmuster nachgewiesen werden. Es zeigten sich längere Wachphasen während der Nacht, insgesamt ein häufigeres Aufwachen, eine Verschiebung hin zu niedrig-amplitudigen Schlafstadien wie N1 und N2 sowie eine Verkürzung der Tiefschlafphasen. Auffallend war, dass vor allem die Fähigkeit, den Schlaf aufrecht zu erhalten, bei den arthritischen Ratten deutlich erschwert war. Es wurde vermutet, dass die Unfähigkeit, den Schlaf aufrechtzuerhalten, durch den Schmerz bedingt sein könnte. Die in der tierexperimentellen Studie erhaltenen Ergebnisse

decken sich mit vorangehenden Studien. So konnten Wittig et al. (1982) zeigen, dass Patienten mit chronischen Schmerzen sowohl Ein- als auch Durchschlafschwierigkeiten aufweisen.

Chronische Schmerzpatienten mit arthritischen Beschwerden zeigen eine vermehrte Wachzeit sowie verlängerte N1 und N2 Stadien (Moldofsky et al., 1983, Mahowald et al., 1989).
Bezüglich des Tiefschlafanteils unterscheiden sich die Studienergebnisse. Mahowald et al. (1923) konnten bei chronischen Schmerzpatienten eine Verminderung von N3 nachweisen, während Moldofsky et al. (1983) keine Unterschiede hinsichtlich des Anteils der Tiefschlafphasen bei chronischen Schmerzpatienten über die gesamte Nacht sahen.
Insgesamt berichtet ein Großteil chronischer Schmerzpatienten über Schlafstörungen, was in einem stärkeren Empfinden von Leid und Schmerz resultiert (Wilson et al., 2002). Aus diesem Grund sollte die Analysierung des Schlafs und dessen Verbesserung Teil der therapeutischen Maßnahmen bei der Behandlung chronischer Schmerzen sein.
Für die Regeneration und Erholung des Körpers dienen vorrangig die Tiefschlafphasen (N3). Ein Mangel an Tiefschlaf führt weiterhin zu einer verringerten Schmerzschwelle (Chiu et al., 2005) und die Empfindlichkeit gegenüber schmerzvollen Stimuli ist erhöht (Basler et al.). In einem Schlafentzugsexperiment fand man heraus, dass bei Entzug von Tief- sowie REM Schlaf die Schmerzschwellen deutlich sanken und Erholungsschlaf nach Tiefschlafentzug zeigte wiederum einen deutlichen Anstieg der Schmerzschwelle. Der Erholungsschlaf nach Tiefschlafentzug zeigte darüber hinaus eine stärkere analgetische Wirkung als Stufe I Analgetika in Schmerzexperimenten (Onen et al., 2001).
In einer Studie von Lentz et al (1999) konnte weiterhin ein Zusammenhang zwischen Tiefschlafdeprivation und dem Auftreten muskuloskelettaler Schmerzen gezeigt werden. Die zuvor schlafgesunden Probanden zeigten nach drei Nächten Tiefschlafdeprivation eine deutlich erhöhte Schmerzschwelle, muskuloskelettale Schmerzen, Unbehagen, Fatigue und Tagesmüdigkeit. Insgesamt kann festgehalten werden, dass durch eine gestörte Schlafarchitektur und Tiefschlafdeprivation die Erholung im Schlaf nicht mehr stattfinden kann, was in negativen Auswirkungen auf Körper und Psyche resultiert und unter anderem die Schmerzwahrnehmung verstärkt.

2.2.4 Schlaf und Fibromyalgie

Schlaf gehört, zusammen mit dem Schmerz und der Fatigue, zur den typischen Symptomen der Fibromyalgie (Wolfe et al. 1990).

In vielen Studien konnte bereits belegt werden, dass Fibromyalgiepatienten unter Schlafstörungen leiden (Keskindag and Karaaziz, 2017, Wolfe et al., 1990, C-oté and Moldofsky, 1997). Dies wirkt sich negativ auf die Lebensqualität der Betroffenen aus und hat auf lange Sicht gesehen einen großen Einfluss sowohl auf die Symptomausprägung als auch den Krankheitsverlauf (Consoli et al., 2012). Ist das Krankheitsbild der FM erst einmal manifest, so entwickelt sich bei den Betroffenen ein Teufelskreis aus der genannten Symptomtrias, in welcher sich Schmerz, Fatigue und nicht erholsamer Schlaf gegenseitig beeinflussen und bedingen. Gestörter Schlaf ist somit ein wesentliches Merkmal der Fibromyalgie und hat einen großen Einfluss auf die Entstehung und Verstärkung der Symptome (Shaver et al., 1997). So konnte unter anderem in einer Studie um Affleck et al. (1996) ein unmittelbarer Zusammenhang zwischen Schlaf und Schmerz gezeigt werden; bei schlechterem Schlaf klagten die Patienten über noch stärkere Schmerzen am Folgetag. Dies legt die Vermutung nahe, dass der gestörte Schlaf bei FM nicht nur eine Folge, sondern möglicherweise auch die Ursache für die Symptomentwicklung und -verstärkung bei der FM darstellt.

Dysfunktionale Einstellungen und Erwartungen bezüglich des Schlafes beinhalten im Rahmen chronischer Schmerzerkrankungen wie Fibromyalgie neben physischen Komponenten wie Schmerz auch kognitiv behaviorale Faktoren, welche maßgeblich zur Entwicklung und Aufrechterhaltung der Insomnie beitragen (Afolalu et al., 2016). Aus diesem Grund ist es in Bezug auf den Schlaf und dessen Verbesserung im Rahmen einer Therapie notwendig, beide Komponenten – die physische wie die psychische – miteinzubeziehen.

Die Qualität des Schlafes bei FM Patienten zeigt sich verringert (Osorio et al., 2006). Die Schlafqualität an sich stellt jedoch eine weitestgehend subjektive Eischätzung dar und kann nur schwer mit objektiven, polysomnographischen Methoden gemessen werden. Bisher existieren keine einheitlichen objektiven Parameter, welche die Qualität des Schlafes eindeutig definieren, da die einzelnen Komponenten, welche die Schlafqualität ausmachen, individuell variieren (Buysse et al. 1989).

Im Folgenden sollen subjektive wie auch objektive Parameter vorgestellt werden, welche sich in bisherigen Studien bei der FM verändert zeigten und somit einen gestörten Schlaf bei diesem Krankheitsbild nachweisen. Im Rahmen dieser Studien wird dem Schlaf bei FM eine entsprechend hohe Bedeutung zugesprochen.

Ein wichtiger Parameter bei der Beurteilung des Schlafes stellt die Schlafqualität dar, welche vor allem subjektiv durch Fragebögen wie den PSQI oder auch mit Hilfe von

Schlaftagebüchern ermittelt werden kann (Buysse et al., 1989). Eine gute Schlafqualität scheint einen positiven Einfluss auf die Schmerzempfindung und den Affekt zu haben (Hamilton et al., 2007). Vor allem aber erhöht eine gute Schlafqualität die Schmerzschwelle; schlechter Schlaf hingegen verringert diese und erhöht die Vulnerabilität gegenüber schmerzhaften Reizen (Bigatti et al., 2008).

In mehreren Studien konnte eine verringerte Schlafqualität bei FM Patienten nachgewiesen werden und man erkannte darüber hinaus einen Zusammenhang zwischen der von den FM Patienten empfundenen Schmerzintensität und der verringerten Schlafqualität (Wu et al., 2017, Nicassio et al., 2002, Affleck et al., 1996, Diaz-Piedra et al., 2015b, Ağargün et al., 1999, Theadom et al., 2007).

Im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden zeigte sich in verschiedenen Studien auch die Schlafeffizienz, welche den prozentualen Anteil der Schlafdauer an der für den Schlaf vorgesehenen Zeit beschreibt, bei FM sowohl auf subjektiver als auch auf objektiver Ebene signifikant verringert. Die Schlafeffizienz korrelierte zudem mit der Schmerzwahrnehmung (Keskindag and Karaaziz, 2017, Diaz-Piedra et al., 2015a, Wu et al., 2017, Rizzi et al., 2004).

Mittels des PSQI konnte in einer Metaanalyse, welche insgesamt sieben Studien beinhaltet, ein signifikanter Unterschied im Gesamtscore des PSQI (p<.001) zwischen FM Patienten und gesunden Kontrollprobanden gezeigt werden (Wu et al., 2017). Agargün et al. (1999) zeigten weiterhin eine Korrelation zwischen der Schmerzschwelle und Störungen während des Schlafes. Darüber hinaus konnte in dieser Arbeit eine signifikante Korrelation zwischen der Schmerzschwelle und dem PSQI aufgezeigt werden. In vier der Studien war es zudem möglich, einen signifikanten Unterschied in der Schlaflatenz, welche die Zeitdauer vom Lichterlöschen bis zum Auftreten von Stadium 1 oder 2 des Non-REM-Schlafs beschreibt, und der Schlafeffizienz nachzuweisen (p jeweils <.001) (Wu et al., 2017). Weiterhin zeigten Untersuchungen eine bei FM Patienten signifikante Erhöhung schlafstörender Ereignisse (Sleep disturbances) (Hamilton et al., 2007, Bigatti et al., 2008, Ağargün et al., 1999).

Durch PSG objektivierbare Schlafparameter, welche sich in verschiedenen Studien bei FM im Vergleich zu gesunden Probanden unterscheiden, werden im Folgenden ebenfalls vorgestellt. So zeigte sich die Wachzeit (WASO) bei FM Patienten im Vergleich zu Gesunden signifikant erhöht und es konnte eine Korrelation zwischen der Schmerzintensität und der Wachzeit gefunden werden (Anderson et al., 2012, Diaz-Piedra et al., 2015a, Wu et al., 2017). In einer Studie konnte verstärkter Schmerz

signifikant mit der Gesamtschlafzeit und der Schlaflatenz korreliert werden (Diaz-Piedra et al., 2015a).

Weiterhin zeigte sich in bisherigen Studien bei FM Patienten der N1 Anteil im Vergleich zu gesunden Probanden deutlich erhöht (Shaver et al., 1997, Wu et al., 2017, Molony et al., 1986, Rizzi et al., 2004). Shaver et al. (1997) vermuten, dass es möglicherweise durch den erhöhten Anteil an Leichtschlafphasen zu einer Beeinträchtigung des Tiefschlafs kommt. FM Patienten klagen sehr häufig über unerholsamen Schlaf; die Erholungsfunktion auf physischer Ebene wird vorrangig dem Tiefschlaf zugeschrieben (Adam and Oswald, 1983). Dies liefert einen bedeutsamen Hinweis auf eine pathologische Veränderung innerhalb dieses Schlafstadiums bei FM. Die Bedeutung des Tiefschlafs im Zusammenhang mit der FM und deren Symptomausprägung konnte unter anderem durch die Schlafentzugsexperimente gezeigt werden: So wiesen gesunde Probanden, welchen gezielt der Tiefschlaf entzogen wurde, fibromyalgieartige Beschwerden auf (Moldofsky et al., 1975, Lentz et al., 1999).

Bezüglich des Tiefschlafanteils bei FM Patienten existieren bisher unterschiedliche Studienergebnisse. In einer Metaanalyse von Wu et al. (2017), welche 19 PSG- Studien umfasst, wiesen FM Patienten im Schnitt weniger Tiefschlaf im Vergleich zu gesunden Probanden auf. Dies liefert eine mögliche Erklärung für den unerholsamen Schlaf und die Erschöpfung am nächsten Tag. In anderen Untersuchungen konnten bei FM Patienten hingegen keine relevanten Unterschiede im Tiefschlafanteil beim Vergleich mit gesunden Probanden gezeigt werden (Jennum et al., 1993, Burns et al., 2008, Shaver et al., 1997). Shaver et al. (1997) vermuten jedoch, dass trotz des ausreichenden Tiefschlafs bei FM eine pathologische Veränderung in diesem Schlafstadium vorliegt. So gehen sie davon aus, dass durch den erhöhten N1 Anteil bei FM (s.o.) in der ersten Nachthälfte nicht ausreichend Tiefschlaf stattfinden kann. Der Versuch des Körpers, diesen Mangel in der zweiten Nachthälfte auszugleichen, resultiere jedoch nicht in der benötigten Erholung und physischen Regeneration, sodass sich die Patienten trotz ausreichendem, jedoch fehlverteiltem (Tief-)Schlaf am Folgetag unerholt und erschöpft fühlen (Shaver et al., 1997). Es wird also von einer Fehlverteilung des Tiefschlafs durch einen Shift in die zweite Nachthälfte ausgegangen, was auf eine Störung der physiologischen 80%:20% Verteilung des Tiefschlafs schließen lässt.

Insgesamt existieren demnach zwei mögliche Pathologien, welche den unerholsamen Schlaf durch Beeinträchtigung des Tiefschlafs erklären. Sowohl der Tiefschlafanteil als auch dessen Verteilung über die Nacht stellen somit eine mögliche Quelle für die

Erklärung der Symptomentwicklung und -verstärkung bei FM dar (Shaver et al., 1997). So wird vermutet, dass bei FM Patienten verminderte Growth Hormone Level vorliegen (Bennett et al., 1992). Dieses Hormon wird zum größten Teil während der Tiefschlafphasen (Sassin et al., 1969) ausgeschüttet. Bei einem Mangel treten Symptome wie Energieverlust, schlechter Allgemeinzustand, Muskelschwäche, Kälteintoleranz, Gedächtnisstörungen und eine verminderte Regenerationsfähigkeit des Muskels bei Mikrotraumata auf, da die Muskelhomöostase gestört ist (Bennett et al., 1998). All diese Symptome lassen sich auch bei dem Krankheitsbild der FM finden. Durch tägliche GH-Injektionen konnte in Studien sogar eine Verbesserung der FM-Symptomatik erreicht werden (Bennett et al., 1998, Cuatrecasas et al., 2012). All dies liefert weitere Hinweise auf das Vorliegen einer Pathologie im Tiefschlaf bei FM.

Bezüglich der Gesamtschlafzeit existieren insgesamt widersprüchliche Aussagen und Ergebnisse. Auch die Korrelation zwischen der TST und Schmerz sind in der Literatur uneinheitlich beschrieben. So konnte in einer Studie die Total Sleep Time (TST) mit Schmerz korreliert werden (Diaz-Piedra et al., 2015a), während dieser Zusammenhang in einer anderen Studie nicht signifikant war (Ağargün et al., 1999). In einigen Studien zeigt sich die Gesamtschlafzeit bei FM im Vergleich zu gesunden Probanden verringert (Wu et al., 2017, Keskindag and Karaaziz, 2017, Diaz-Piedra et al., 2015b). Shaver et al. (1997) sowie Burns et al. (2008) konstatieren hingegen, dass die Gesamtschlafzeit beim Krankheitsbild der FM nur geringfügig oder gar nicht beeinträchtigt ist. So betrug die Gesamtschlafzeit Gesunder in der Studie von Burns et al. (2008) 419,1 Minuten, während FM Patienten eine Gesamtschlafzeit von 420,9 Minuten aufwiesen.

Insgesamt ist die Bewertung der Gesamtschlafzeit jedoch nur bedingt möglich, da kein Normwert existiert, welcher eine ausreichende Erholung garantiert (Fischer et al., 2015). Auch die Intrusion von Alpha –Wellen im Stadium des Tiefschlafs wird in der Literatur mit dem Krankheitsbild der FM in Zusammenhang gebracht (Horne and Shackell, 1991, Roizenblatt et al., 2001, Dauvilliers and Touchon, 2001). Grund dafür ist die Hypothese von Moldofsky und Scarisbrick (1975), nach der bei FM generell eine Alpha- NREM-Schlafstörung vorliege. Diese Annahme wurde jedoch zwischenzeitlich in Frage gestellt, mit der Begründung, dass es sich beim alpha- delta- Schlaf um eine physiologische Variante handele, die sich bei ca. 14 % der Gesunden finden (Scheuler et al., 1983). Die Arbeitsgruppe um Shaver (1997) konnte zudem bei FM Patienten im Vergleich zu Gesunden keinen ausgeprägten alpha-delta Schlaf feststellen. Somit ist die klinische Relevanz des alpha-delta Schlafs im Zusammenhang mit der FM nicht eindeutig geklärt (Flanigan et al., 1995). Neuere Untersuchungen um die Arbeitsgruppe von Roizenblatt

(2001) zeigen, ähnlich wie Scheuler et al. (1983), ebenfalls das Auftreten von Alpha Wellen bei gesunden Probanden. Allerdings unterscheiden sie drei Arten von Alpha EEG Intrusion: so tritt das „phasic pattern“ bei 50% der FM Patienten, jedoch nur bei 7% der Gesunden auf, das „tonic pattern“ findet sich bei 20% der FM Patienten und 9% der Gesunden und das „low pattern“ schließlich tritt bei 30% der FM Patienten und bei bis zu 84% der Gesunden auf. Bei Vorliegen eines „phasic pattern“ kommt es häufiger zu verstärktem Schmerzempfinden, verringerter Schlafeffizienz und weniger Tiefschlafanteil im Vergleich zu den anderen Gruppen, zudem berichteten Patienten mit einem „phasic pattern“ über Morgensteifigkeit und diffusen Schmerz (Roizenblatt et al., 2001).

3 Studie 1: Veränderung der subjektiven Schlafeinschätzung von Fibromyalgiepatienten nach Intervention und Vergleich mit einer gesunden Kontrollgruppe

3.1 Fragestellung und Hypothesen

Wie bereits beschrieben, wurde das SET bei FM-Patienten mit einer natürlichen Schmerzinhibition und positiven Effekten auf die Symptomausprägung assoziiert (Thieme et al., 2015, Meller and Thieme, 2014, Cetin et al., 2017a). In der vorliegenden Studie soll untersucht werden, ob das SET auch einen positiven Einfluss auf die subjektive Schlafeinschätzung von Fibromyalgiepatienten hat. Als Kontrollgruppen dienen die zwei Techniken OBT+ Stim (Kombination aus Operant- behavioraler Psychotherapie und in Unabhängigkeit vom kardialen Zyklus applizierter elektrischer Stimulation) und AT+BRT (Kombination aus Aerobem Training und Baroreflex-Training). Für die subjektive Schlafeinschätzung wird der etablierte PSQI (Pittsburgher Schlafqualitäts- Index)-Fragebogen verwendet.

Diese Studie postuliert folgende Hypothesen:

Hypothese I:

Im Unterschied zu den Kontrollgruppen OBT+Stim sowie AT+BRT zeigt das SET eine stabile Verbesserung des Schlafes und der damit einhergehenden Charakteristika (Items des PSQI).

Hypothese II:

Im Unterschied zu den Kontrollgruppen OBT+Stim sowie AT+BRT zeigen sich nach SET mehr gute Schläfer als vor der Therapie.

3.2 Studiendesign

Die für diese Studie verwendeten Daten stammen aus der FM- Therapiestudie des Institutes für medizinische Psychologie der Philipps Universität Marburg, welche von Frau Prof. Dr. Kati Thieme geleitet wird. Anhand dieser Daten erfolgte die Untersuchung der in 3.1 genannten Hypothesen. Das Studiendesign der FM-Studie entspricht einer

kontrolliert randomisierten Studie, in welcher die Patientinnen für die zwei Bedingungen der Stimulation verblindet waren. Bei den für die Untersuchung geeigneten Patientinnen erfolgte eine randomisierte Zuteilung auf die drei Interventionsgruppen SET, OBT+Stim sowie AT+BRT. Während die SET Patienten eine Kombination aus OBT und dem BRT erhielten, wurde die OBT+ Stim Gruppe mit der Kombination aus OBT und einer vom kardialen Zyklus unabhängigen Stimulation therapiert. Die AT+BRT Interventionsgruppe erhielt ein BRT, welches mit einem AT kombiniert wurde. Der zeitliche Rahmen der Therapie belief sich auf 5 Wochen, in welchem insgesamt 10 Sitzungen stattfanden. Alle Patienten nahmen vor der Therapie, direkt im Anschluss an die Therapie und 6-12 Monate nach der Intervention an experimentellen Untersuchungen teil und erhielten FM- relevante Fragebögen, welche ebenfalls zu den jeweils drei genannten Zeitpunkten ausgefüllt wurden. Der für diese Arbeit relevante PSQI, anhand dessen die Effektivität der drei Therapiemethoden auf die Verbesserung des Schlafes überprüft werden sollte, ist unter 3.4.1 genauer beschrieben. Die erwähnten experimentellen Untersuchungen werden in Abschnitt 3.3.2 vorgestellt.

3.2.1 Stichprobenrekrutierung

Die Rekrutierung der Fibromyalgiepatienten erfolgte in einem Zeitraum von Februar 2012 bis August 2016 durch Haus- oder Fachärzte der Rheumatologie, aber auch durch Expertenvorträge und Zeitungsannoncen, sowie durch Anfragen in Selbsthilfegruppen. Zu den Einschlusskriterien dieser Studie gehörten, neben der gesicherten FM Diagnose, ein hohes Maß an Stressverhalten, schmerzbezogener Beeinträchtigung sowie Katastrophisierung. Ein weiteres wichtiges Kriterium war das Vorliegen einer hypertonen Stressreagibilität sowie eine geringe physische Aktivität.

In die Studie wurden Probanden zwischen 18 und 65 Jahren eingeschlossen. Ausschlusskriterien beinhalteten das Vorliegen einer Schwangerschaft, die Diagnose einer neurologischen oder entzündlichen rheumatologischen bzw. orthopädischen Erkrankung. Weiterhin führte das Vorliegen einer onkologischen, nephrologischen, kardialen oder pulmologischen Erkrankung zum Studienausschluss. Gleiches galt für Patienten mit einer schweren psychischen Erkrankung wie Depression, Schizophrenie, Persönlichkeitsstörung oder das Vorliegen einer akuten Suizidalität. Darüber hinaus konnten Patienten nicht in die Studie eingeschlossen werden, sofern sie sich in einem laufenden Pensionierungs-/Berentungsverfahren befanden. Nicht ausreichende

Deutschkenntnisse oder Analphabetismus führten ebenfalls zu einem Studienausschluss. Sofern die Einnahme bestimmter Medikamente wie Muskelrelaxantien, Betablocker, Antidepressiva oder Opioiden bestand oder nachgewiesen werden konnte, musste die Teilnahme verweigert werden.

3.2.2 Stichprobenbeschreibung

Insgesamt nahmen an der Untersuchung n = 162 Probanden teil. Durch die in 3.2.1 definierten Ausschlusskriterien wurden 64 Patienten ausgeschlossen, zwei verweigerten die Teilnahme und 12 Patienten brachen die Therapie aus verschiedenen Gründen ab. Die finale Gesamtstichprobe bestand dadurch aus n = 84 Probanden. Dabei bestand die Stichprobe der Fibromyalgiepatienten aus 60 Probanden, wovon 35 mit SET, 9 mit OBT+Stim und 16 mit AT+BRT behandelt wurden. Die gesunde Kontrollgruppe bestand aus 24 Probanden.

Das Durchschnittsalter der Probanden betrug 53.5 Jahre (SD =10,03). Der Umstand, dass das Kollektiv ausschließlich aus weiblichen Probanden besteht, liegt vermutlich in der Dominanz im klinischen Kontext begründet und dient somit zugleich der Minimierung geschlechtsspezifischer Effekte. 12.7 % der Frauen waren ledig, 69.1 % verheiratet, 1.8 % verwitwet, 7.3 % geschieden, 0 % getrennt lebend und 9.1 % in einer festen Beziehung. Zur Schulbildung machten die Probanden die folgenden Angaben: 20 % besaßen einen Hauptschulabschluss, 36.4 % die mittlere Reife, 9.1 % eine Fachhochschulreife, 10.9 % ein Abitur, 21.8 % ein abgeschlossenes Fachhoch-/ Hochschulstudium und 1.8 % keinen Abschluss. Zu Studienbeginn waren 21.8 % der eingeschlossenen Frauen berentet, 3.6 % arbeitslos, sowie 1.8 % in einer Rehabilitation.

3.3 **Studienablauf der FM Studie**

Im Folgenden werden die Eingangsdiagnostik bei Studienbeginn, die experimentellen Untersuchung sowie die drei unterschiedlichen Therapien SET, OBT+Stim und AT+BRT vorgestellt. Der Ablauf einer Stimulationssitzung sowie der Studienablauf sind im Verlauf schematisch dargestellt.

3.3.1 Studienvorbereitung

Vor Beginn der experimentellen Untersuchung sowie der jeweiligen Therapie wurden die Patientinnen in die Studie eingewiesen und über die unter Umständen aufkommenden Belastungen sowie die Möglichkeit zum Abbruch der Studie informiert. Zu Beginn erfolgte die mündliche sowie schriftliche Aufklärung über den Ablauf der Untersuchungen und die therapeutischen Maßnahmen. Vor dem Start der eigentlichen Experimente und der Therapie erfolgte ein ausführliches Erstgespräch anhand eines halbstrukturierten Leitfadens. Die Dauer dieses Erstgespräches belief sich auf ca. 1,5 bis 2 Stunden. Neben der Krankheitsanamnese erfolgten hierbei ausführliche Erläuterungen zu der jeweiligen, dem Patienten randomisiert zugewiesenen Therapie, sowie zu den Prä- und Postexperimenten. Weiterhin beinhaltete das Erstgespräch eine genaue Medikamentenanamnese. Abschließend konnten offen gebliebene Fragen geklärt werden, bevor die Patienten zur Teilnahme an der Fibromyalgiestudie einwilligten oder ablehnten. Darüber hinaus erfolgten die Erläuterung der Schweigepflicht und des Datenschutzes sowie der Hinweis auf die wissenschaftliche Bedeutsamkeit der Fibromyalgie-Studie.

Um an der Studie teilnehmen zu können, musste eine schriftliche Einverständniserklärung der Patientinnen vorliegen. Personenbezogene Daten wurden durch einen Patientencode anonymisiert, sodass es ausschließlich dem Studienpersonal unter Auflage der Datenschutzbestimmungen möglich war, Rückschlüsse auf Name oder Adresse des Patienten zu ziehen.

3.3.2 Experimente

Die experimentellen Untersuchungen gliederten sich in zwei Teile: (1) Die Detektion von Patienten mit hypotoner Stressreagibilität und (2) die Evaluation dreier Stimulationsprotokolle. Die experimentellen Untersuchungen des zweiten Teils erfolgten jeweils vor Beginn der Therapie, unmittelbar nach deren Abschluss und 6-12 Monate nach Therapieende. Da die Experimente keinen zentralen Gegenstand dieser Arbeit darstellen, soll im Folgenden summarisch auf deren Durchführung eingegangen werden.

Im Rahmen des ersten Experimentes erfolgte die Aufzeichnung psychophysiologischer Parameter (RR, BRS, HRV, Muskeltonus, Hautleitwert), welche unter Stress- und Entspannungsphasen im Labor aufgezeichnet wurden. Die experimentelle Stresstestung verlief in sechs 5- minütigen Phasen, nach denen der Patient jeweils um eine

Einschätzung des momentanen Stress- und Schmerzlevels gebeten wurde. Die sechs Phasen beinhalteten eine Baseline-Aufzeichnung, welcher Entspannungs- und zwei unterschiedliche Stressphasen im Wechsel folgten. In der ersten Stressphase wurden die Patienten einer mentalen Stresssituation ausgesetzt, in welcher mathematische Aufgaben zu lösen waren, zu denen die Patienten auch bei korrektem Ergebnis eine falsche Rückmeldung erhielten. Die zweite Stressphase beinhaltete physischen Stress. Hierbei wurde ein schmerzhafter Druck auf die Schulter ausgeübt. Durch diese Stresstestung war es möglich, Patienten mit hypotoner Stressreagibilität herauszufiltern.

Nach einer 30-minütigen Pause erfolgte die Durchführung des zweiten Experimentalteils mit dem Ziel, drei unterschiedliche Stimulationsprotokolle zu evaluieren. Hierfür wurden psychophysiologische Daten (EEG, EKG, Hautleitwert, Atemexkursion, Muskeltonus) im Rahmen der drei Stimulationsprotokolle (SP-, Non-SP- und P-Protokoll, s. Abschnitt 3.3.3.1) erhoben und ausgewertet. Das erwähnte P-Protokoll diente hierbei lediglich als Kontrollprotokoll, welches jedoch in der eigentlichen Therapie keine Anwendung fand.

Zum Abschluss eines jeden Experimentalteils (vor Therapie, unmittelbar nach Therapie und 6-12 Monate nach Abschluss der Therapie) erhielten die Patienten eine Reihe von Fragebögen; der für diese Arbeit relevante PSQI ist im Anhang aufgeführt und in Abschnitt 3.4.1 erklärt.

3.3.3 Therapien

Die drei Therapien SET, OBT+ Stim sowie AT+ BRT beinhalten jeweils eine Kombination zweier therapeutischer Ansätze. So beinhaltet die SET Behandlung die Kombination aus OBT und dem BRT; die Stimulation im Rahmen des BRT erfolgt abhängig vom kardialen Zyklus (SP-Protokoll). Die Therapie OBT+ Stim besteht aus einer OBT und der Stimulation gemäß dem Non- SP Protokoll; die Stimulation erfolgt dabei unabhängig vom kardialen Zyklus. Die Therapie AT+BRT setzt sich zusammen aus einem Aeroben Training in Kombination mit dem BRT gemäß des SP- Protokolls.

Die einzelnen therapeutischen Ansätze sowie die Stimulationssitzung werden im folgenden Abschnitt erklärt. In diesem Rahmen soll vorerst auf das BRT (SP-Protokoll) und das Placebo Protokoll (Non- SP Protokoll) eingegangen werden, im Anschluss werden die OBT und das AT vorgestellt.

3.3.3.1 Baroreflextraining und Placebo- Stimulationsprotokoll

Unterschieden wird hierbei das SP- vom Non-SP Protokoll. Letzteres dient als Placeboprotokoll. Während beim SP-Protokoll elektrische Stimuli in Abhängigkeit vom kardialen Zyklus appliziert werden, um die BR zu aktivieren, so erfolgt die Stimulation im Non-SP Protokoll unabhängig vom kardialen Zyklus. Es wird hierbei angenommen, dass bei Anwendung des Non-SP Protokolls keine BR-Aktivierung stattfindet.

In beiden Protokollen wird durch Applikation von Vibrationsreizen ansteigender Intensität für jeden Patienten drei Schwellenwerte ermittelt: (1) die individuelle sensorische Schwelle, (2) die Schmerzschwelle sowie (3) die Schmerztoleranz. Die Dauer der elektrischen Stimulation, welche am rechten Ringfinger appliziert wird, beträgt jeweils 135ms und wird mittels eines on-off Designs von 7 ms „on“ und 20 ms „off“ mit fünf Wiederholungen appliziert. Die Intensität der Stimuli beginnt bei 200 microA, welche stufenweise um weitere 200 microA bis zum Erreichen der jeweiligen Schwelle gesteigert wird.

Als Maß für die individuelle Schmerzschwellenbestimmung dienen Stimuli, die auf der numerischen Ratingskala mit ≥ 1 bewertet werden. Der mit 10 bewertete, am stärksten vorstellbare schmerzhafte Reiz, ist das Maß für die individuelle Schmerztoleranz. Im Anschluss erfolgt die Berechnung von 50 % sowie 75 % der individuellen Schmerztoleranz. In den jeweiligen Protokollen erfolgt schließlich die Applikation dieser drei Stimuli nach dem in den Protokollen beschriebenen Schemata, mit dem Ziel, die physiologische Verbindung zwischen Schmerzreiz und dem Blutdruck wieder herzustellen (Thieme et al., 2015).

SP- Protokoll:

In diesem Protokoll erfolgt die Applikation der in 3.3.3.1 beschriebenen Stimuli in Abhängigkeit vom kardialen Zyklus. Um eine Abhängigkeit vom kardialen Zyklus zu gewährleiten, wird die elektrische Herzaktivität mittels der bipolaren Extremitätenableitung nach Einthofen aufgezeichnet. Zu Verstärkung des Signals dient das ECG 100C Modul von Biopac Systems.

Für die Applikation der Stimuli wurde ein Systole-Stimulus-Synchronizer entwickelt (Thieme et al., 2015). Mittels dieses Gerätes können vom Bioelectric Stimulus Isolator ausgehende elektrische Impulse mit dem über das Coulbourn Instruments A13-75 abgeleitete EKG synchronisiert werden. Für die Aktivierung der BR muss die Stimulation

unmittelbar nach dem systolischen Peak erfolgen, welcher ca. 20 % der Zeit zwischen zwei R-Zacken (Interbeat Intervall, IBI) entspricht (Thieme et al., 2015). Um bei Stimulation einen Lernprozess zu erzielen, erfolgen im zufälligen Wechsel 50 % der Stimulusgaben zu diesem Zeitpunkt, die anderen 50 % bei 80 % des IBI, welches dem diastolischen Peak entspricht. Ziel dieser zufälligen Stimulusgabe ist eine intermittierende Verstärkung des Effektes. Die Berechnung des für die Stimulusgabe relevanten IBI erfolgt durch Erfassung insgesamt dreier vorangegangener IBI anhand der R-Zacken durch den Synchronizer. Aus diesen Informationen ist es schließlich möglich, das folgende IBI zu kalkulieren und an den Elektrostimulator weiter zu geben. Auf diese Wiese kann eine Stimulusgabe zu 20% bzw. zu 80% des IBI gewährleistet werden.

Non-SP Protokoll:

Bei diesem Placeboprotokoll erfolgt ebenfalls die Applikation der drei in 3.3.3.1 beschriebenen Stimuli, diese werden jedoch unabhängig vom kardialen Zyklus, bei 50% des IBI appliziert.

Ablauf der Stimulation im SP- und Non- SP Protokoll:

Nach der bereits beschriebenen Schwellenbestimmungen und der Berechnung von 50 % und 75 % der individuellen Schmerztoleranz erfolgt die eigentliche Stimulation der Barorezeptoren. Diese besteht in beiden Protokollen aus insgesamt elf Stimulationsblöcken, welche jeweils sechs unterschiedliche, durch ein Zeitintervall von fünf Sekunden voneinander getrennte, Stimuli beinhalten. Zwischen jedem Block erfolgen 15 Sekunden Pause. Zwischen jedem einzelnen Stimulus innerhalb eines Blocks sind jeweils fünf Sekunden Pause vorgesehen. Eine Schematische Darstellung des Stimulationspotokolls ist in Abbildung 4 zu sehen.

SP- Protolkoll:

Die sechs unterschiedlichen Stimuli eines Blocks sind im SP- Protokoll folgendermaßen charakterisiert: Die drei in 3.3.3.1 beschriebenen Stimuli (sensorischer Stimulus, Stimulus bei 50 % und 75 % der Schmerzschwelle) werden jeweils bei 20 % und 80 % des IBI appliziert. Die Abfolge dieser sechs unterschiedlichen Stimuli geschieht randomisiert.

Non- SP- Protokoll:

Im Non- SP Protokoll werden ebenfalls 6 Stimuli verabreicht. Der schmerzlose sowie die zwei schmerzhaften Stimuli (50 % und 75 % der Schmerztoleranz) werden jedoch immer

bei 50 % des IBI abgegeben. Die Dauer der gesamten Stimulation (11 Blöcke mit jeweils 15 s Pause) beträgt insgesamt 8 Minuten. Nach der ersten BR Stimulation werden die individuellen Schwellen erneut bestimmt, die Stimuli berechnet und es erfolgt eine zweite Stimulation von 11 Blöcken, in deren Anschluss abschließend eine letzte Schwellenbestimmung vorgenommen wird.

Stimulationssitzung

↓

Schwellenbestimmung durch Steigerung der Intensität um 200 microA (sensorische Schwelle, Schmerzschwelle, Schmerztoleranz)

↓

Berechnung der schmerzhaften Stimuli (50% und 75% der individuellen Schmerztoleranz)

↓

1. Stimulation der Barorezeptoren

Stimulationsblock SP- Protokoll Wdh. 11x mit jeweils 15s Pause						**Stimulationsblock Non-SP Protokoll Wdh. 11x mit jeweils 15s Pause**					
Zeit [% IBI]	**On-Set [ms]**	**Off-Set [ms]**	**Wdh On-/ Offset.**	**Schmerz-Stimulus [% der Schmerz-Toleranz]**	**Pause [s]**	**Zeit [% IBI]**	**On-Set [ms]**	**Off-Set [ms]**	**Wdh On-/ Offset.**	**Schmerz-Stimulus [% der Schmerz-Toleranz]**	**Pause [s]**
20	7	20	5	0	5	50	7	20	5	0	5
80	7	20	5	0	5	50	7	20	5	0	5
20	7	20	5	50	5	50	7	20	5	50	5
80	7	20	5	50	5	50	7	20	5	50	5
20	7	20	5	75	5	20	7	20	5	75	5
80	7	20	5	75	5	80	7	20	5	75	5

↓

Schwellenbestimmung durch Steigerung der Intensität um 200 microA (sensorische Schwelle, Schmerzschwelle, Schmerztoleranz)

↓

Berechnung der schmerzhaften Stimuli (50% und 75% der individuellen Schmerztoleranz)

↓

2. Stimulation der Barorezeptoren nach SP- und Non-SP Protokoll (vgl. oben)

↓

Abschließende Schwellenbestimmung durch Steigerung der Intensität um 200 microA (sensorische Schwelle, Schmerzschwelle, Schmerztoleranz

Abbildung 4: Schematische Darstellung einer Stimulationssitzung (nach Cetin et al., 2017a)

3.3.3.2 Operant behaviorale Therapie

Die im Rahmen dieser Studie angewandte OBT basiert auf dem Therapiemanual nach Flor und Birnbaumer (Flor and Birnbaumer, 1994), welche für die FM speziell modifiziert wurde (Thieme et al., 2016b, Thieme et al., 2003). Im Rahmen der Therapie (10 Sitzungen über einen Zeitraum von 5 Wochen) wurden die Patienten gemäß des operanten Ansatzes (Fordyce, 1976) zusätzlich durch eine enge Bezugsperson unterstützt. Diese nahmen an insgesamt 4 der 10 Sitzungen teil (i.d.R. 1., 2., 5. und 10. Sitzung). Die Therapie erfolgte in einem einzeltherapeutischen Setting mit zusätzlicher Unterstützung eines E-Learning Programms. Ziel der OBT ist eine Veränderung des Schmerzverhaltens. Um dies zu erreichen, wird die Reduktion des Schmerzverhaltens sowie der Aufbau gesunden Verhaltens über Rollenspiele trainiert. Für den Ausdruck von Schmerz, die positive Verstärkung gesunden Verhaltens (in den fünf Bereichen körperliche Aktivität im Alltag, Arbeit, Familie/Partnerschaft, Freizeit und Gesundheitswesen) und die Bestrafung von Schmerzverhalten wurde die Möglichkeit des Videofeedbacks genutzt. In der Therapie erfolgte der Einsatz einer roten Karte für Schmerzverhalten und einer grünen Karte für gesundes Verhalten. Die in der Therapiesitzung trainierten Aktivitäten und Verhaltensweisen wurden außerhalb der Therapie angewandt und Erfolge bzw. Misserfolge in der darauf folgenden Sitzung besprochen und evaluiert. Darüber hinaus beinhaltet die OBT in der FM- Behandlung den Aufbau von Aktivität, selbstsicherem Verhalten, Reduktion von schmerzbezogenen Beeinträchtigungen und die Reduktion von Medikamenten.

3.3.3.3 Aerobes Training

Das AT beinhaltet ein moderates Training auf dem Fahrradergometer (Ergo-Cycle 251 von Ergo Fit) unter Anleitung einer erfahrenen Physiotherapeutin. Auch diese Therapie besteht aus insgesamt 10 Sitzungen à 45 Minuten mit einer reinen Trainingszeit von 20 Minuten. Die restliche Zeit ist für den Kleiderwechsel sowie für Aufwärm- und Entspannungsübungen vorgesehen.

Der Startwert des Trainings auf dem Fahrradergometer liegt bei 20 W mit einer im Verlauf stetigen individuellen Steigerung der Leistung. Das Belastungserleben der Patienten wird alle 5 Minuten anhand der Borg Skala (Borg, 1998) erfasst und die Herzfrequenz (HF) dokumentiert. Für ein optimales Training erfolgt zudem die

Berechnung der angestrebten Herzfrequenz mit Hilfe der Karvonen Formel (HFtrain. = (HF_{max} – Ruhepuls (RP)) x Faktor 0,6 + RP). Die maximale Herzfrequenz errechnet sich aus der Subtraktion des Faktors 220- Lebensalter. Mit dem Faktor 0,6 kann eine Herzfrequenz für moderate Trainingsintensitäten errechnet werden. Das AT wird im Verlauf in der Art gesteigert, dass die rechnerisch ermittelte therapeutische Herzfrequenz erreicht und konstant gehalten werden kann.

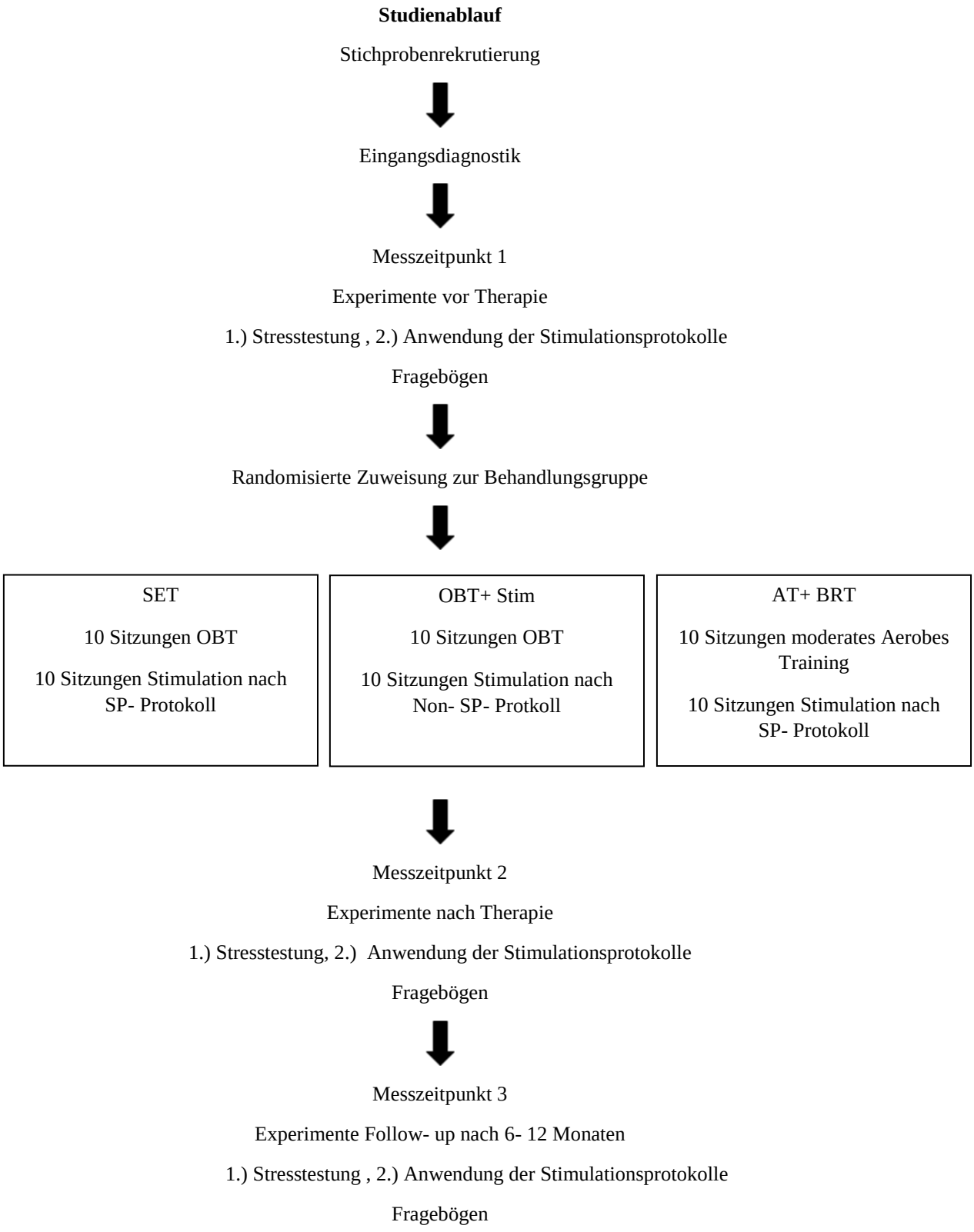


Abbildung 5: Schematische Darstellung des Studienablaufs (nach Cetin et al., 2017a)

3.4 Operationalisierung und Beschreibung der verwendeten Materialien

Im Folgenden soll der für diese Studie relevante Fragebogen beschrieben werden. Um die von uns vermuteten therapeutischen Effekte der jeweiligen Interventionen auf das subjektive Schlafempfinden untersuchen zu können, verwendeten wir den PSQI.

3.4.1 PSQI

Der PSQI ist ein Fragebogen, der die subjektive Schlafeinschätzung retrospektiv über einen Zeitraum von bis zu 4 Wochen erfasst. Er umfasst insgesamt 19 Items, die jeweils anhand einer vierstufigen Likert-Skala von 0 (bestmögliche Bewertung des jeweiligen Items) bis 3 (schlechtestmögliche Bewertung des jeweiligen Items) erfasst werden.
Die Items werden den folgenden sieben übergeordneten Skalen zugeordnet:
1.) die Einschätzung der Schlafqualität,
2.) die Einschlaflatenz,
3.) die Schlafdauer,
4.) die Schlafeffizienz,
5.) die Häufigkeit schlafstörender Ereignisse,
6.) die Einnahme von Schlafmedikationen, sowie
7.) die Tagesmüdigkeit.
Aus den aus der Summe der Itemwerte ermittelten Skalenwerten wird schließlich der Gesamtscore berechnet, welcher Werte von 0- 21 annehmen kann. Ein höherer Wert spricht hierbei für einen schlechteren Schlaf. In einer Studie von Buysse et al. (1989) wurde ein empirischer Cut-off Wert von 5 bestimmt, welcher eine Einteilung in „gute Schläfer“ (PSQI Gesamtscore ≤5) und „schlechte Schläfer“ (PSQI Gesamtscore >5) erlaubt. Dieser Cut-off Wert wird auch in der vorliegenden Studie verwendet. Die Validität des PSQI ist bisher in verschiedenen Studien untersucht worden (Buysse et al., 1989, Doi et al., 2000, Wittchen et al., 2001, Fictenberg et al., 2001), wobei die Sensitivität des Gesamtscores immer über 80% (80-100%) lag und der PSQI auch für die Spezifität ähnlich hohe Werte zeigte (83-87%).

In der SET Therapiegruppe beantworteten n=35 Patienten den PSQI, während in der OBT+Stim Therapiegruppe n=9 Patienten und in der AT+ BRT Gruppe n=16 Patienten den PSQI bearbeiteten. Da der Gesamtscore des PSQI nur bei vollständig ausgefülltem Fragebogen Gültigkeit hat, reduzierte sich die Anzahl der Probanden, für die der

Gesamtscore berechnet werden konnte, in der SET Gruppe auf n= 33 und in der gesunden Kontrollgruppe auf n=18.

3.5 Statistische Auswertung

Die Auswertung des PSQI erfolgte mit Hilfe des Statistik Programms IBM SPSS Statistics 22 und Graph Pad Prism Version 5. Die Erstellung der Graphen erfolgte ebenfalls über Graph Pad Prism Version 5. Werte mit einem $p \leq .05$ wurden als signifikant bezeichnet. Für jedes Item des PSQI erfolgte vorerst die Prüfung auf Vergleichbarkeit der Gruppen. Anschließend erfolgte mittels der ANOVA mit Messwiederholung die Untersuchung auf Gruppen- und/oder Zeiteffekte. Das Vorhandensein von Sphärizität wurde dabei durch den Test nach Mauchly überprüft. Bei signifikantem Ergebnis erfolgte die Anwendung des post hoc Tests. Schließlich wurde die Veränderung zwischen den Gruppen mittels eines ungepaarten t-Tests geprüft und dann der therapeutische Effekt innerhalb einer Gruppe mittels des gepaarten t-Tests untersucht.
Bei der Untersuchung der „guten“ Schläfer vor im Vergleich zu nach Therapie erfolgte zunächst die Berechnung der prozentualen Anteile. Um verbundene Stichproben hinsichtlich dichotomer Merkmale zu untersuchen, wurde der Mc Nemar Test verwendet. Für die Untersuchung der subjektiven Schlafeinschätzung in der Subgruppe der Patienten, die sich für eine Polysomnographie bereit erklärt hatten, erfolgte bei Normalverteilung die Durchführung eines gepaarten t-Tests sowohl für den Prä- Post als auch den Prä- Follow up Vergleich. War diese Normalverteilung nicht gegeben, so wurde der Wilcoxon Test angewandt.

Umgang mit fehlenden Werten:
Aufgrund von Drop- Outs wurde in dieser Studie mit der Last-Observation-Carried-Foreward (LOCF)- Methode gearbeitet. Fehlende Daten zu einem Messzeitpunkt wurden hierbei durch den Messwert des zuletzt vorhandenen Messzeitpunktes ersetzt. Dadurch konnte die Gefahr einer Überschätzung der Methode verringert werden.

3.6 Ergebnisse

In diesem Kapitel werden systematisch die ausgewerteten Daten des Pittsburgher Schlafqualitätsindex dargelegt. Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt entsprechend der eingangs aufgestellten Hypothesen. Alle statistischen Signifikanzen, welche mit "*", "**"oder "***" markiert sind, beschreiben *p*-Werte von jeweils ≤ .05, ≤ .01, ≤ .001.

3.6.1 PSQI Gesamtscore und Aufschlüsselung nach Items

Hypothese I:

Im Unterschied zu den Kontrollgruppen OBT+Stim sowie AT+BRT zeigt das SET eine stabile Verbesserung des Schlafes und der damit einhergehenden Charakteristika (Items des PSQI).

Im Folgenden sollen die Veränderungen zwischen den Therapiegruppen miteinander verglichen und zusätzlich untersucht werden, ob sich innerhalb der Interventionsgruppen für die unterschiedlichen Therapien signifikante Veränderungen zeigen.

Zunächst erfolgt die Darstellung des Gesamtscores. Daran anschließend wird die Auswertung der einzelnen Items des Fragebogens präsentiert.

3.6.1.1 Gesamtscore des PSQI

Zu Behandlungsbeginn zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Interventionsgruppen bezüglich des Gesamtscores. Es kann somit eine Vergleichbarkeit der Interventionsgruppen angenommen werden. Es ergeben sich dagegen zwischen der jeweiligen Interventions- und der gesunden Kontrollgruppe signifikante Unterschiede (alle $p \leq .001$). Die ANOVA mit Messwiederholung zeigt einen signifikanten Haupteffekt Zeit (F (1. 71, 123.26) = 3.851, p = .030) sowie einen signifikanten Gruppeneffekt (F (3, 72) = 11.615, p < .001) mit signifikanten Unterschieden zwischen der jeweiligen Interventions- zur gesunden Kontrollgruppe in der post- hoc Analyse (alle p < .001).
Im ungepaarten t-Test zeigen sich signifikante Unterschiede zwischen der SET- und der OBT+ Stim- Gruppe im Follow up (p = .019) sowie zwischen der SET- und der AT+BRT-Gruppe im Follow up (p = .05). Nach Intervention ist weiterhin ein signifikanter Unterschied zwischen der SET und der gesunden KG sowohl in der post (p = .004) als auch in der Follow up Messung (p = .007) zu verzeichnen.

Die Einzelvergleiche der jeweiligen Therapiemethode zeigen, dass es ausschließlich in der SET Interventionsgruppe zu einer signifikanten Verbesserung des Gesamtscores sowohl unmittelbar nach (p = .007) als auch 6-12 Monate nach Therapie (p = .001) kommt.

Abbildung 6 veranschaulicht links die Mittelwerte für die Gesamtscores des PSQI der drei Interventions- sowie der gesunden Kontrollgruppe zu den drei Messzeitpunkten vor Beginn der Therapie, unmittelbar nach Beendigung der Therapie und nach 6-12 Monaten. Zur deutlicheren Veranschaulichung der Signifikanz sind rechts nochmals die Veränderungen innerhalb der SET Gruppe dargestellt. Dem Anhang können die genauen Prüfgrößen der ANOVA sowie des t-Tests entnommen werden.

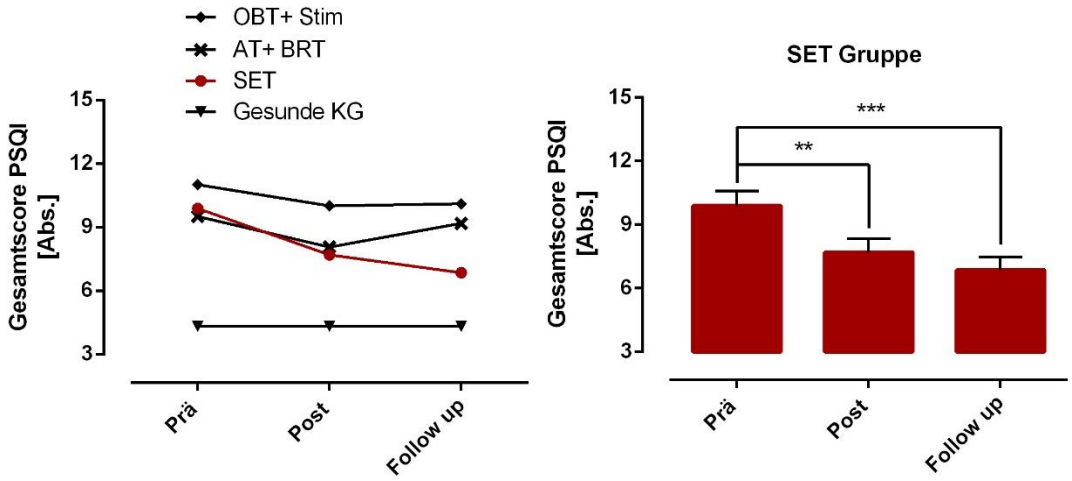


Abbildung 6: Gesamtscore des PSQI
Abb. links: Gesamtscore aller Interventions- sowie der gesunden Kontrollgruppe zu den drei Messzeitpunkten. Abb. rechts: Veränderung des Gesamtscore-Wertes in der SET Gruppe über die Zeit.

3.6.1.1.1 Absolutwerte: Durchschnitt des Gesamtscores im Vergleich

Der Gesamtscore der gesunden Kontrollgruppe liegt im Mittel bei *M* = 4.33 Punkten (*SD* = 2.544), während dieser bei den SET Patienten vor Intervention bei *M* = 9.982 Punkten (*SD* = 4.033) liegt. Nach SET weisen die Patienten einen durchschnittlichen Gesamtscore von *M* = 7.70 Punkten (*SD* = 3.712) in der Post und von *M* = 6.85 Punkten (*SD* = 3.581) in der Follow up Untersuchung auf. Die OBT+ Stim Interventionsgruppe erreicht nach Therapie einen Post- Wert von *M* = 10.00 (*SD* = 3.571) und einen Follow up Wert von *M* = 10.11 (*SD* = 3.480). Die AT+BRT Gruppe erzielt nach Therapie einen Post- Wert von *M* = 8.06 Punkten (*SD* = 3.820) und in der Follow up Untersuchung einen Wert von *M* = 9.19 Punkten (*SD* = 4.430).

3.6.1.2 Item 1 Schlafqualität

Zu Behandlungsbeginn zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Interventionsgruppen bezüglich der Schlafqualität. Es kann somit eine Vergleichbarkeit dieser Gruppen angenommen werden. Es zeigen sich signifikante Unterschiede zwischen der SET sowie der OBT+ Stim Interventionsgruppe im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe (alle $p < .001$). Zwischen der AT+BRT und den gesunden Probanden lässt sich kein signifikanter Unterschied in der Schlafqualität feststellen ($p = .056$). Die ANOVA mit Messwiederholung ergibt signifikante Zeit x Gruppen Unterschiede (F (5.76, 147.93) = 3.258, $p = .005$) sowie signifikante Gruppenunterschiede (F (3,77) = 8.905, $p < .001$). Diese ergeben sich jeweils zwischen Interventions- und gesunder Kontrollgruppe in der post- hoc Analyse (alle $p < .05$). Im ungepaarten t-Test zeigen sich signifikante Veränderungen zwischen der SET- und der OBT+Stim- Gruppe im Follow up ($p = 0.041$), während sich die SET- und AT+BRT- Gruppe nach Therapie nicht signifikant voneinander unterscheiden. Nach Intervention ist weiterhin ein signifikanter Unterschied zwischen der SET- und der gesunden Kontrollgruppe sowohl in der Post- ($p = .004$) als auch in der Follow up- Messung ($p = .007$) zu verzeichnen.

In den Einzelvergleichen der jeweiligen Therapiemethode lässt sich ausschließlich in der SET Interventionsgruppe eine signifikante Verbesserung des Items Schlafqualität sowohl in der Post- ($p = .002$) als auch in der Follow up- Messung ($p < .001$) erkennen.

Abbildung 7 veranschaulicht links die Mittelwerte für das Item Schlafqualität des PSQI der drei Interventions- sowie der gesunden Kontrollgruppe zu den drei Messzeitpunkten

vor Beginn der Therapie, unmittelbar nach Beendigung der Therapie und nach 6-12 Monaten. Zur deutlicheren Veranschaulichung der Signifikanz sind rechts nochmals die Veränderungen innerhalb der SET Gruppe dargestellt. Dem Anhang können die genauen Prüfgrößen der ANOVA sowie des t-Tests entnommen werden.

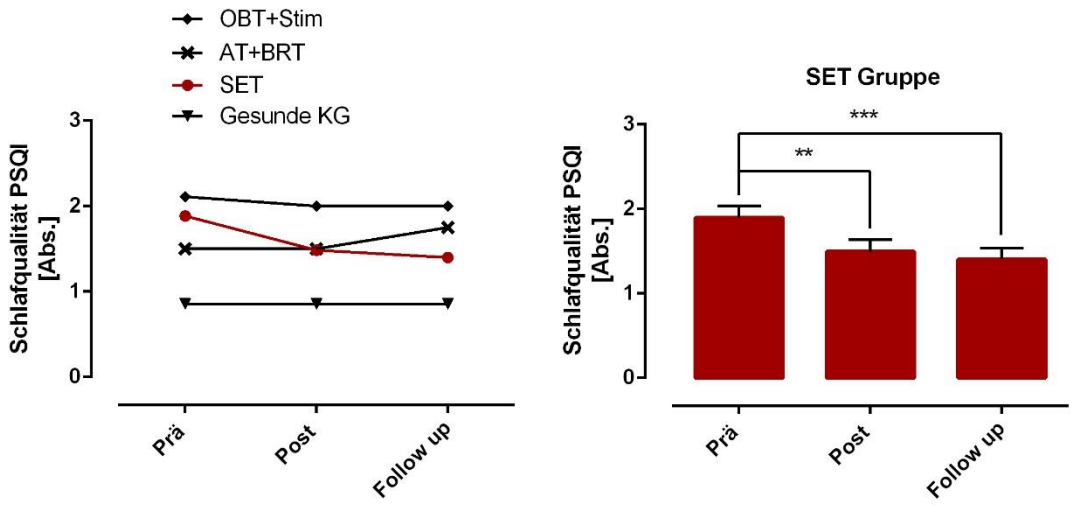


Abbildung 7: Item 1 Schlafqualität
Abb. links: Schlafqualitätsscore aller Interventions- sowie der gesunden Kontrollgruppe zu den drei Messzeitpunkten. Abb. rechts: Veränderung des Schlafqualitätsscores in der SET Gruppe über die Zeit.

3.6.1.3 Item 2 Schlaflatenz

Zu Behandlungsbeginn zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Interventionsgruppen und der gesunden Kontrollgruppe bezüglich des Items Schlaflatenz. Es kann somit eine Vergleichbarkeit aller Gruppen angenommen werden. Die ANOVA mit Messwiederholung ergibt signifikante Gruppenunterschiede (F (3,77) = 3.32, p = .024) mit einem Unterschied zwischen der gesunden Kontrollgruppe und der OBT+ Stim in der post- hoc Analyse. Der ungepaarte t-Test ergibt eine signifikante Veränderung zwischen der SET-und der OBT+ Stim Gruppe in der Follow up - Messung (p = .01), während sich keine relevanten Unterschiede zwischen der SET- und AT+BRT- Gruppe zeigen. Nach Intervention ist weiterhin kein signifikanter Unterschied zwischen der SET- und der gesunden Kontrollgruppe sowohl in der Post- (p = .249) als auch in der Follow up- Untersuchung (p = .528) zu verzeichnen.

Die Einzelvergleiche der jeweiligen Therapiemethode ergeben ausschließlich in der SET Interventionsgruppe eine signifikante Verbesserung der Schlaflatenz; dies sowohl in der Post (p = .03) als auch in der Follow up Messung (p = .009).

Abbildung 8 veranschaulicht links die Mittelwerte für das Item Schlaflatenz des PSQI der drei Interventions- sowie der gesunden Kontrollgruppe zu den drei Messzeitpunkten vor Beginn der Therapie, unmittelbar nach Beendigung der Therapie und nach 6-12 Monaten. Zur deutlicheren Veranschaulichung der Signifikanz sind rechts nochmals die Veränderungen innerhalb der SET Gruppe dargestellt. Dem Anhang können die genauen Prüfgrößen der ANOVA sowie des t-Tests entnommen werden.

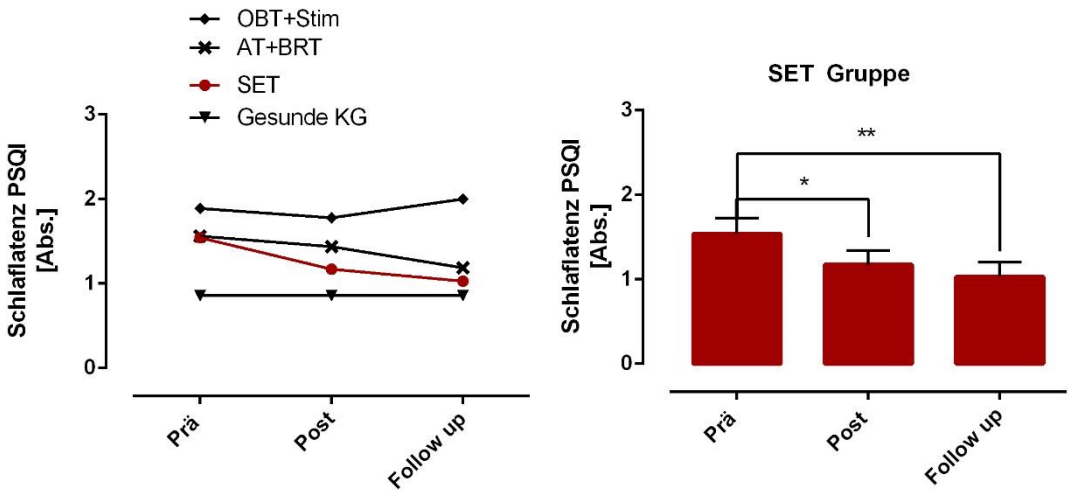


Abbildung 8: Item 2 Schlaflatenz
Abb. links: Schlaflatenzscore aller Interventions- sowie der gesunden Kontrollgruppe zu den drei Messzeitpunkten. Abb. rechts: Veränderung des Schlaflatenzscores in der SET Gruppe über die Zeit.

3.6.1.4 Item 3 Schlafdauer

Zu Behandlungsbeginn zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Interventionsgruppen und der gesunden Kontrollgruppe bezüglich des Items Schlafdauer. Es kann somit eine Vergleichbarkeit aller Gruppen angenommen werden. Die ANOVA mit Messwiederholung zeigt signifikante Gruppenunterschiede ($F(3,80) = 3.21$, $p = .027$). Diese ergeben sich zwischen der OBT+Stim- und der gesunden Kontrollgruppe in der post- hoc Analyse. Im ungepaarten t-Test zeigen sich signifikante Veränderungen zwischen der SET- und der OBT+Stim- Gruppe in der Follow up- Messung ($p = .018$), während sich zwischen der SET- und der AT+BRT Gruppe keine relevanten Unterschiede nach Therapie ergeben. Nach Intervention ist weiterhin kein signifikanter Unterschied zwischen der SET- und der gesunden Kontrollgruppe sowohl in der Post- ($p = .183$) als auch im Follow up- Untersuchung ($p = .328$) zu verzeichnen. Die Einzelvergleiche der jeweiligen Therapiemethode zeigen, dass es ausschließlich in der SET Interventionsgruppe zu einer signifikanten Verbesserung des Items Schlafdauer

kommt. Diese zeigt sich im Vergleich des vor Therapie gemessenen Wertes mit der Follow up Messung (p = .04). Abbildung 9 veranschaulicht links die Mittelwerte für das Item Schlafdauer des PSQI der drei Interventions- sowie der gesunden Kontrollgruppe zu den drei Messzeitpunkten vor Beginn der Therapie, unmittelbar nach Beendigung der Therapie und nach 6-12 Monaten. Zur deutlicheren Veranschaulichung der Signifikanz sind rechts nochmals die Veränderungen innerhalb der SET Gruppe dargestellt. Dem Anhang können die genauen Prüfgrößen der ANOVA sowie des t-Tests entnommen werden.

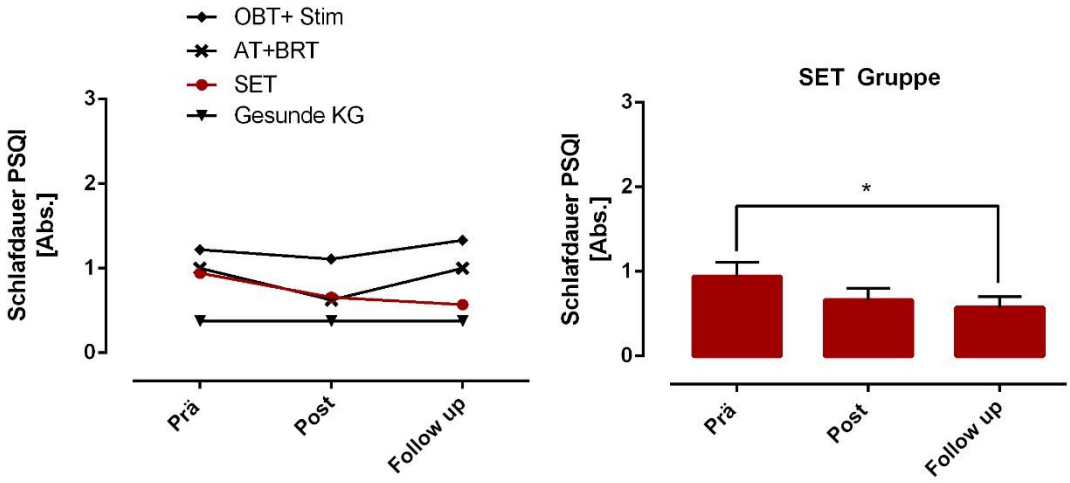


Abbildung 9: Item 3 Schlafdauer
Abb. links: Schlafldauerscore aller Interventions- sowie der gesunden Kontrollgruppe zu den drei Messzeitpunkten. Abb. rechts:Veränderung des Schlafdauerscores in der SET Gruppe über die Zeit.

3.6.1.5 Item 4 Schlafeffizienz

Zu Behandlungsbeginn zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Interventionsgruppen bezüglich der Schlafeffizienz. Es kann somit eine Vergleichbarkeit dieser Gruppen angenommen werden. Es zeigen sich signifikante Unterschiede der SET- sowie der OBT+Stim Interventionsgruppe im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe (alle $p \leq .05$), es liegt kein signifikanter Unterschied zwischen der AT+ BRT Gruppe und der gesunden Kontrollgruppe vor. Die ANOVA mit Messwiederholung ergibt signifikante Gruppenunterschiede (F (3,75) = 6.117, p = .001) mit relevanten Unterschieden zwischen der jeweiligen Interventions- zur gesunden Kontrollgruppe in der post- hoc Analyse (alle $p \leq .005$). Im ungepaarten t-Test zeigt sich weiterhin ein signifikanter Unterschied zwischen der SET und der gesunden Kontrollgruppe sowohl in der Post- (p = .005) als auch im Follow up- Messung (p = .022), während sich die drei

Interventionsgruppen nach Therapie weiterhin nicht signifikant voneinander unterscheiden.

Die Einzelvergleiche der jeweiligen Therapiemethode ergeben ausschließlich in der SET Interventionsgruppe im Follow up eine signifikanten Verbesserung des Items Schlafeffizienz (p = .027). Abbildung 10 veranschaulicht links die Mittelwerte für das Item Schlafeffizienz des PSQI der drei Interventions- sowie der gesunden Kontrollgruppe zu den drei Messzeitpunkten vor Beginn der Therapie, unmittelbar nach Beendigung der Therapie und nach 6-12 Monaten. Zur deutlicheren Veranschaulichung der Signifikanz sind rechts nochmals die Veränderungen innerhalb der SET Gruppe dargestellt. Dem Anhang können die genauen Prüfgrößen der ANOVA sowie des t-Tests entnommen werden.

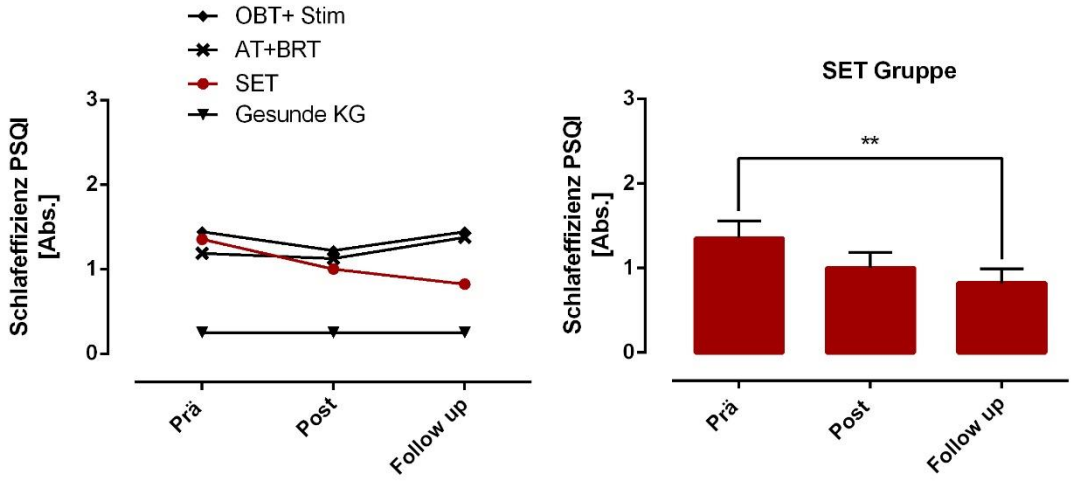


Abbildung 10: Item 4 Schlafeffizienz
Abb. links: Schlafeffizienzscore aller Interventions- sowie der gesunden Kontrollgruppe zu den drei Messzeitpunkten. Abb. rechts: Veränderung des Schlafeffizienzscores in der SET Gruppe über die Zeit.

3.6.1.6 Item 5 Störung im Schlaf

Zu Behandlungsbeginn zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Interventionsgruppen bezüglich des Items Schlafstörung. Es kann somit eine Vergleichbarkeit dieser Gruppen angenommen werden. Es ergeben sich signifikante Unterschiede zwischen der jeweiligen Interventionsgruppe im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe (alle $p \leq .05$). Die ANOVA mit Messwiederholung zeigt einen signifikanten Haupteffekt Zeit x Gruppe (F (5.978, 147.46) = 2.133, p = .05) sowie signifikante Gruppenunterschiede (F (3,74) = 7.794, p < .001) mit relevanten Unterschieden zwischen der jeweiligen Interventionsgruppe im Vergleich zur gesunden

Kontrollgruppe in der post- hoc Analyse. Im ungepaarten t-Test zeigen sich weiterhin signifikante Unterschiede zwischen der SET und der gesunden Kontrollgruppe sowohl in der Post- (p = .007) als auch in der Follow up- Untersuchung (p = .012), während sich zwischen SET und AT+BRT sowie OBT+ Stim weiterhin keine signifikanten Unterschiede ergeben.

Die Einzelvergleiche der jeweiligen Therapiemethode zeigen, dass es ausschließlich in der SET Interventionsgruppe zu einer signifikanten Verbesserung des Items „Störung im Schlaf“ sowohl in der Post- (p = .003) als auch in der Follow up- Messung (p = .003) kommt. Abbildung 11 veranschaulicht links die Mittelwerte für das Item Störung im Schlaf des PSQI der drei Interventions- sowie der gesunden Kontrollgruppe zu den drei Messzeitpunkten vor Beginn der Therapie, unmittelbar nach Beendigung der Therapie und nach 6-12 Monaten. Zur deutlicheren Veranschaulichung der Signifikanz rechts nochmals die Veränderungen innerhalb der SET Gruppe dargestellt Dem Anhang können die genauen Prüfgrößen der ANOVA sowie des t-Tests entnommen werden.

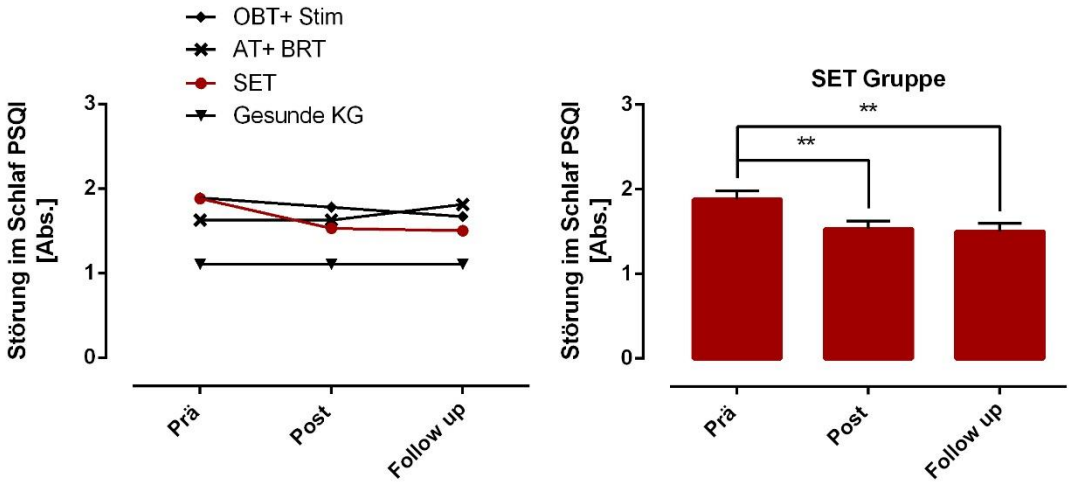


Abbildung 11: Item 5 Störung im Schlaf
Abb. links: Score der schlafstörenden Ereignisse aller Interventions- sowie der gesunden Kontrollgruppe zu den drei Messzeitpunkten. Abb. rechts: Veränderung des Scores schlafstörender Ereignisse in der SET Gruppe über die Zeit.

3.6.1.7 Item 6 Schlafmedikation

Zu Behandlungsbeginn zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Interventionsgruppen und der gesunden Kontrollgruppe bezüglich des Items Schlafmedikation. Es kann somit eine Vergleichbarkeit aller Gruppen angenommen werden. Die ANOVA mit Messwiederholung ergibt keine signifikanten Unterschiede. Ebenso zeigte sich im Einzelvergleich keine signifikante Veränderung.

Abbildung 12 veranschaulicht die Mittelwerte für das Item Schlafmedikation des PSQI der drei Interventions- sowie der gesunden Kontrollgruppe zu den drei Messzeitpunkten vor Beginn der Therapie, unmittelbar nach Beendigung der Therapie und nach 6-12 Monaten. Dem Anhang können die genauen Prüfgrößen der ANOVA sowie des t-Tests entnommen werden.

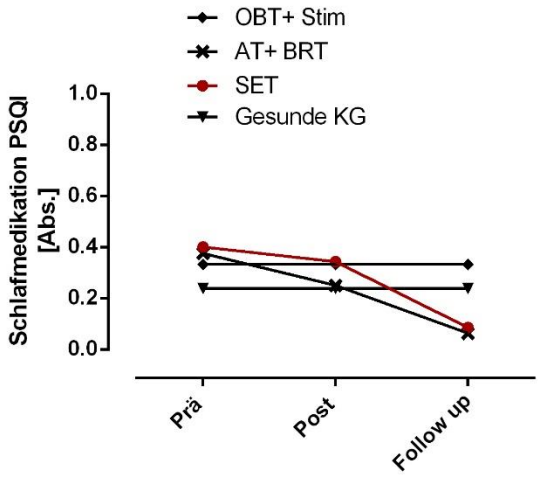


Abbildung 12: Item 6 Schlafmedikation
Diese Abbildung illustriert den Schlafmedikationsscore aller Interventions- sowie der gesunden Kontrollgruppe zu den drei Messzeitpunkten. Aus Gründen der besseren Darstellbarkeit wurde für dieses Item eine Skala von 0-1 verwendet.

3.6.1.8 Item 7 Tagesmüdigkeit

Zu Behandlungsbeginn zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Interventionsgruppen bezüglich des Items Tagesmüdigkeit. Es kann somit eine Vergleichbarkeit der Interventionsgruppen angenommen werden. Darüber hinaus zeigen sich signifikante Unterschiede zwischen der jeweiligen Interventions- zur gesunden Kontrollgruppe (alle $p \leq .001$). Die ANOVA mit Messwiederholung ergibt einen signifikanten Haupteffekt Zeit (F (1.706,131.339) = 6.586, p = .003) sowie signifikante Gruppenunterschiede (F (3,77) = 11.844, $p < .001$) mit relevanten Unterschieden zwischen der jeweiligen Interventionsgruppe im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe in der post- hoc Analyse (alle $p \leq .005$). Im ungepaarten t-Test zeigen sich weiterhin signifikante Unterschiede zwischen der SET und der gesunden KG sowohl im Post ($p <$ .001) als auch im Follow up Wert (p = .001), während sich zwischen SET und AT+BRT sowie OBT+ Stim weiterhin keine signifikanten Unterschiede ergeben. Die Einzelvergleiche der jeweiligen Therapiemethode zeigen, dass es in der SET

Interventionsgruppe zu einer signifikanten Verbesserung des Items Tagesmüdigkeit sowohl in der Post (p = .003) als auch in der Follow- up Messung (p = .005) kommt. Auch in der OBT+Stim Interventionsgruppe zeigt sich eine signifikante Verbesserung des Items Tagesmüdigkeit über die Zeit sowohl in der Post- (p = .035) als auch in der Follow up-Messung (p = .05). Abbildung 13 veranschaulicht in der oberen Grafik die Mittelwerte für das Item Tagesmüdigkeit des PSQI der drei Interventions- sowie der gesunden Kontrollgruppe zu den drei Messzeitpunkten vor Beginn der Therapie, unmittelbar nach Beendigung der Therapie und nach 6-12 Monaten. Zur deutlicheren Veranschaulichung der Signifikanz sind in der Grafik unten links nochmals die Veränderungen innerhalb der SET Gruppe und in der Grafik unten rechts die Veränderung innerhalb der OBT+Stim Gruppe dargestellt. Dem Anhang können die genauen Prüfgrößen der ANOVA sowie des t-Tests entnommen werden.

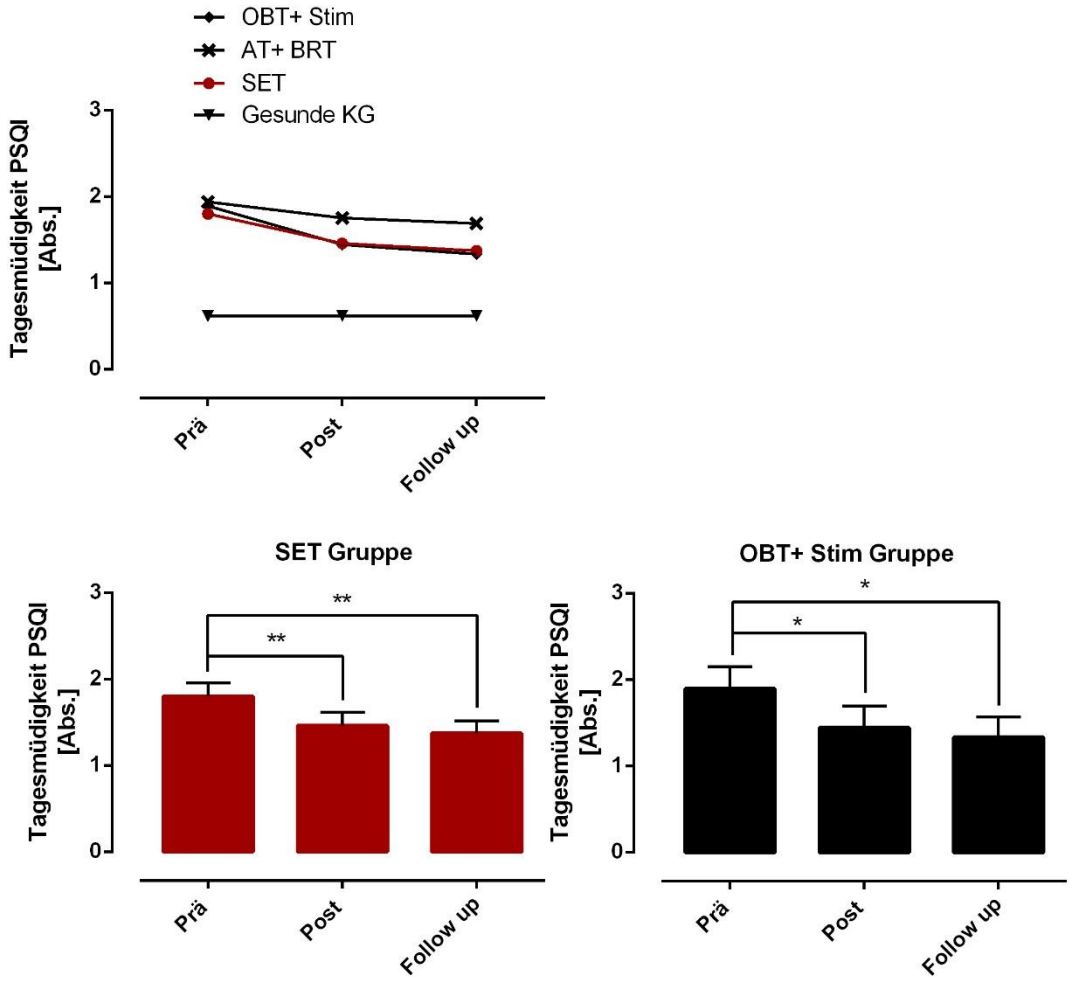


Abbildung 13: Item 7 Tagesmüdigkeit
Abb. oben: Tagesmüdigkeitsscore aller Interventions- sowie der gesunden Kontrollgruppe zu den drei Messzeitpunkten. Abb. unten: Veränderung des Scores in der SET Gruppe (links) und in der OBT+ Stim Gruppe (rechts) über die Zeit.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass in der SET Interventionsgruppe bei allen Items des PSQI, abgesehen von der Schlafmedikation, signifikante Verbesserungen sowohl in den Post- als auch den Follow up Untersuchungen zu verzeichnen sind. Es ergeben sich jedoch in allen Items der SET Gruppe, welche sich vor Intervention von den Gesunden signifikant unterschieden, auch nach Therapie weiterhin signifikante Unterschiede. Sie erreichen somit auch nach SET nicht den Wert gesunder Probanden.

3.6.2 “Gute Schläfer” im Prä- Post- Follow up Vergleich

Hypothese II:

Im Unterschied zu den Kontrollgruppen OBT+Stim sowie AT+BRT zeigen sich nach dem SET mehr „gute Schläfer“ als vor der Therapie.

Anteil der “guten Schläfer” in der gesunden Kontrollgruppe:
Der prozentuale Anteil “guter Schläfer” in der gesunden Kontrollgruppe dient als Richtwert im Vergleich zu den Interventionsgruppen und beträgt 77,8%. Als „gute Schläfer“ werden jene Patienten bezeichnet, welche einen Gesamtscore im PSQI von ≤ 5 Punkten aufweisen.

Anteil der “guten Schläfer” in der SET Gruppe vor und nach Therapie:
Betrachtet man die Häufigkeitsverteilung des Gesamtscores von ≤ 5 Punkten in der SET Gruppe vor Intervention, so findet sich hier ein prozentualer Anteil von 17,1% “guter Schläfer”. Nach Therapie steigt die Anzahl “guter Schläfer” auf 34% in der Post Untersuchung und weiter auf 40,0% in der Follow up Umfrage an. Im Mc Nemar Test ergibt sich im Prä- Post Vergleich keine signifikante Veränderung (p = .077), beim Prä- Follow- up Vergleich zeigt sich jedoch eine signifikante Zunahme „guter Schläfer“ (p = .027). Die folgende Abbildung veranschaulicht das Ergebnis.

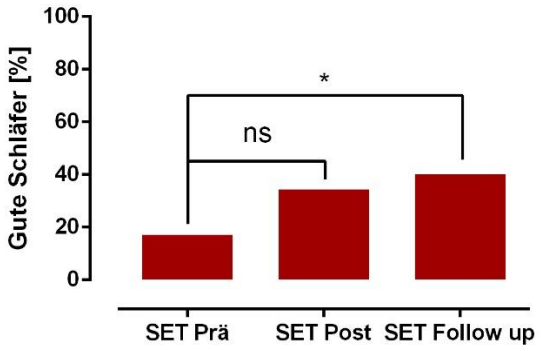


Abbildung 14: „Gute Schläfer“ der SET Gruppe im Prä- Post- Follow up Vergleich
Die Abbildung veranschaulicht den Anteil „guter Schläfer“ vor und nach SET sowie in der Follow- up Untersuchung. Es zeigt sich eine signifikante Zunahme „guter Schläfer“ im Prä- Follow-up Vergleich.

Anteil der “guten Schläfer” in der OBT+Stim Gruppe vor und nach Therapie: Betrachtet man die Häufigkeitsverteilung des Gesamtscores von ≤ 5 Punkten in der OBT+Stim Gruppe vor Intervention, so findet sich hier ein prozentualer Anteil von 0 % “guter Schläfer”. Nach Therapie sind weiterhin 0 % “gute Schläfer“ zu verzeichnen.

Anteil der “guten Schläfer” in der AT+BRT Gruppe vor und nach Therapie: Betrachtet man die Häufigkeitsverteilung des Gesamtscores von ≤ 5 Punkten in der AT+BRT Gruppe vor Intervention, so findet sich hier ein prozentualer Anteil von 12,5 % “guter Schläfer”. Nach Therapie steigt die Anzahl der “guter Schläfer” auf 31% in der Post- Untersuchung und 25 % in der Follow up Umfrage. Im Mc Nemar Test zeigte sich weder im Prä- noch im Post- oder im Prä- Follow-up Vergleich ein signifikantes Ergebnis (p = .683/ p =.683).

3.6.3 Subjektive Schlafeinschätzung der polysomnographisch untersuchten Patienten:

Bevor im weiteren Verlauf auf die Untersuchung der objektiven Parameter eingegangen wird, sollen zuvor die Veränderungen der polysomnographisch untersuchten Patienten bezüglich der subjektiven Schlafeinschätzung tabellarisch vorgestellt werden. Auf diese Weise lässt sich erkennen, ob sich in dieser Subgruppe ähnliche Veränderungen wie in der Gesamtheit der SET Patienten zeigen und diese somit als repräsentativ für die größere Stichprobe gelten kann.

Tabelle 1: Subjektive Schlafeinschätzung der polysomnographisch untersuchten Patienten vor und nach SET
In der Tabelle sind die Mittelwerte der jeweiligen Items zu den drei unterschiedlichen Messzeitpunkten aufgelistet. Des Weiteren zeigen die letzten beiden Spalten, ob sich zwischen den Messzeitpunkten signifikante Veränderungen finden.

Variable	M Prä	M Post	M Follow up	Signifikanz Prä-Post	Signifikanz Prä-Follow up
Gesamtscore	10,36	7,91	6,09	*	**
Schlafqualität	1,91	1,55	1,45	*	*
Schlaflatenz	1,64	1,18	0,91	ns (.138)	*
Schlafdauer	0,91	0,73	0,45	ns (.167)	*
Schlafeffizienz	1,45	1,00	0,64	ns (.138)	*
Störung im Schlaf	2,00	1,45	1,36	*	**
Schlafmedikation	0,36	0,55	0,00	ns (.553)	ns (.221)
Tagesmüdigkeit	2,09	1,45	1,18	*	*

Wenn man die t-Test Ergebnisse der einzelnen Items und des Gesamtscores der SET Gesamtstichprobe mit denen der polysomnographisch untersuchten SET Patienten vergleicht, so zeigen sich ähnliche Effekte. Wie in der Gesamtstichprobe können durch SET in allen Items, abgesehen von der Schlafmedikation, signifikante Verbesserungen erzielt werden. Die einzige Ausnahme bildet hierbei die Post Messung des Items

Schlaflatenz, welche sich in der Polysomnographie- Stichprobe nach SET im Vergleich zu vor Therapie nicht signifikant zeigt. Somit kann die Polysomnographie- Stichprobe insgesamt als repräsentativ für die Gesamtstichprobe der SET Patienten angesehen werden.

4 Studie 2: Untersuchung des Schlafes nach SET durch polysomnographische Erfassung objektiver Schlafparameter

4.1 Fragestellung und Hypothesen

In dieser Studie soll der Schlaf von Fibromyalgiepatienten nach SET durch Erfassung objektiver Schlafparameter untersucht werden. Zur objektiven Datenerhebung wurde die PSG angewandt. Aufgrund des hohen personellen sowie finanziellen Aufwands wurde die PSG im Rahmen einer Pilotstudie nur bei einer kleinen Stichprobe (n=15) untersucht. Die PSG Patienten sind alle Teil der SET Gesamtstichprobe (s. Studie 1).

Hypothese III:

Wir erwarten nach SET Therapie objektivierbare Veränderungen im Schlafverhalten. Die polysomnographisch erhobenen Parameter und deren Veränderung nach Therapie sollen in dieser Arbeit im Rahmen eines Pilot-Projektes vorgestellt und interpretiert werden.

4.2 Studiendesign

Die für diese Studie verwendeten Daten stammen aus den im Schlaflabor der Philipps-Universität Marburg polysomnographisch aufgezeichneten Diagnostiknächten. Anhand dieser Daten erfolgte die Untersuchung der in 4.1 genannten Fragestellungen und Hypothesen. Es handelt sich bei der Untersuchung der objektiven Schlafparameter um eine Ein-Gruppen-Prä-Post-Studie. Der positive Bescheid der Ethikkommission liegt vor und kann dem Anhang entnommen werden. Die polysomnographischen Aufzeichnungen im Schlafmedizinischen Zentrum Marburg erfolgten im Rahmen der von Frau Prof. Dr. Kati Thieme durchgeführten SET- Studie für Fibromyalgiepatienten.

4.2.1 Stichprobenrekrutierung

Die Rekrutierung der im Schlaflabor polysomnographisch überwachten Patienten erfolgte aus der SET- Fibromyalgiestudie von Frau Prof. Dr. Kati Thieme. Als Ein- und Ausschlusskriterien galten hierbei jeweils dieselben Richtlinien wie für die SET- Studie (vgl. Abschnitt 3.2.1).

4.2.2 Stichprobenbeschreibung

An der schlafmedizinischen Untersuchung nahmen insgesamt 15 Probanden aus der SET Interventionsgruppe teil. Aufgrund der in Abschnitt 3.2.1 definierten Ausschlusskriterien mussten im Verlauf drei Probanden ausgeschlossen werden, ein weiterer Proband brach die schlafmedizinische Untersuchung aufgrund der im Schlaflabor gegebenen Bedingungen ab. Die Stichprobe, mit welcher alle statistischen Auswertungen durchgeführt wurden, umfasste schließlich elf Frauen. Auffallend ist die weibliche Dominanz in der Stichprobe. Diese liegt vermutlich im klinischen Kontext begründet (Wolfe et al., 2013) und dient somit zugleich der Minimierung geschlechtsbezogener Verzerrungseffekte im Ansprechen auf die Behandlung.

Das Durchschnittsalter in der Stichprobe lag bei 57.3 Jahren (SD =7,97). 18.2 % der Patienten waren ledig, 81.8 % verheiratet. Zur Schulbildung machten die Patientinnen die folgenden Angaben: 9.1 % besaßen einen Hauptschulabschluss, 54.5 % die mittlere Reife, 9.1 % eine Fachhochschulreife, 9.1 % ein Abitur und 18.2 % ein abgeschlossenes Fachhoch-/ Hochschulstudium. Zu Studienbeginn waren 45.5 % der Patienten berentet.

4.3 **Studienablauf**

Der Studienablauf bezüglich der verschiedenen therapeutischen Interventionen entspricht dem der Fibromyalgiestudie, welcher in Studie 1 unter dem Abschnitt 3.3 f.f. eingesehen werden kann. Im Rahmen der schlafmedizinischen Untersuchung erfolgte die Aufzeichnung von jeweils 2 Nächten sowohl vor als auch nach der Therapie. Die erste Nacht diente hierbei als Adaptations-, die zweite als Diagnostiknacht. Da bei einer Patientin keine Aufzeichnung der Diagnostiknacht nach Therapie erfolgen konnte, wurde in diesem Ausnahmefall die Adaptationsnacht vor Therapie mit der Adaptationsnacht nach Therapie verglichen und in die Berechnungen mit einbezogen.

4.4 Operationalisierung und Beschreibung der verwendeten Materialien

Im Folgenden Abschnitt wird der Ablauf der polysomnographischen Datenerhebung erläutert.

4.4.1 Polysomnographie und Datenaufzeichnung

Im Rahmen der polysomnographischen Aufzeichnung ist es möglich, vegetative Funktionsabläufe im Schlaf zu dokumentieren. Hierfür werden elektrophysiologische Parameter kontinuierlich über die Nacht abgeleitet.

Zur Aufzeichnung wurden in unserer Studie folgende Geräte verwendet:

- EEG
- EOG
- EMG
- Frank- EKG
- Portapres
- Nasenbrille
- Larynxmikrophon
- Thorax- und Abdomengurt zur Erfassung von Atemexkursionen

EEG:
Mittels des EEGs wurden Hirnströme von direkt auf der Kopfhaut platzierten Oberflächenelektroden gemessen. Für die Aufzeichnung im Schlafmedizinischen Zentrum Marburg wurden die EEG-Elektroden (C1-C2, C3-C4, A1-A2, F3-F4) entsprechend dem internationalen 10 – 20 System positioniert und mit leitfähiger Elektrodenpaste geklebt. Die Aufnahme erfolgte über das Embla N7000.

EOG:
Zur Messung der Augenbewegungen erfolgte die Anbringung zweier EOG Elektroden. Es wurde jeweils eine Elektrode pro Auge geklebt, wobei sich eine der beiden Elektroden oberhalb, die andere unterhalb des Auges befand. Es erfolgte schließlich der Anschluss an das Embla N7000 (LOC und ROC).

EMG:

Zur Messung der Aktivität der Submentalmuskulatur wurden Elektroden an der Kinnregion sowohl mental als auch submental angebracht und ebenfalls an das Embla N7000 angeschlossen. Zur Aufzeichnung von Beinbewegungen wurde ein weiteres EMG am M. tibialis unterhalb des Fibulaköpfchens angebracht und ebenfalls mit dem Embla N7000 verbunden.

EKG:

Für die Messung des Frank- EKGs wurden sechs Elektroden geklebt (X1, X2, Y1, Y2, Z1, Z2). Diese wurden jeweils am linken Unterschenkel, in der Mittleren Axillarlinie links, der Mittleren Axillarlinie rechts, in der Mitte des Sternums, im Winkel von 45° zwischen der mittleren Axillarlinie links und der Mitte des Sternums, über der Wirbelsäule und der Vertebrallinie befestigt. Die Elektroden wurden ebenfalls mit dem Embla N7000 verbunden.

Portapres:

Für die kontinuierliche noninvasive Blutdruckmessung erfolgte die Anlage eines Portapres-Gerätes. Für die Untersuchung wurden zwei aufblasbarere Fingermanschetten an der proximalen Phalanx des Ring- und Mittelfingers angelegt.

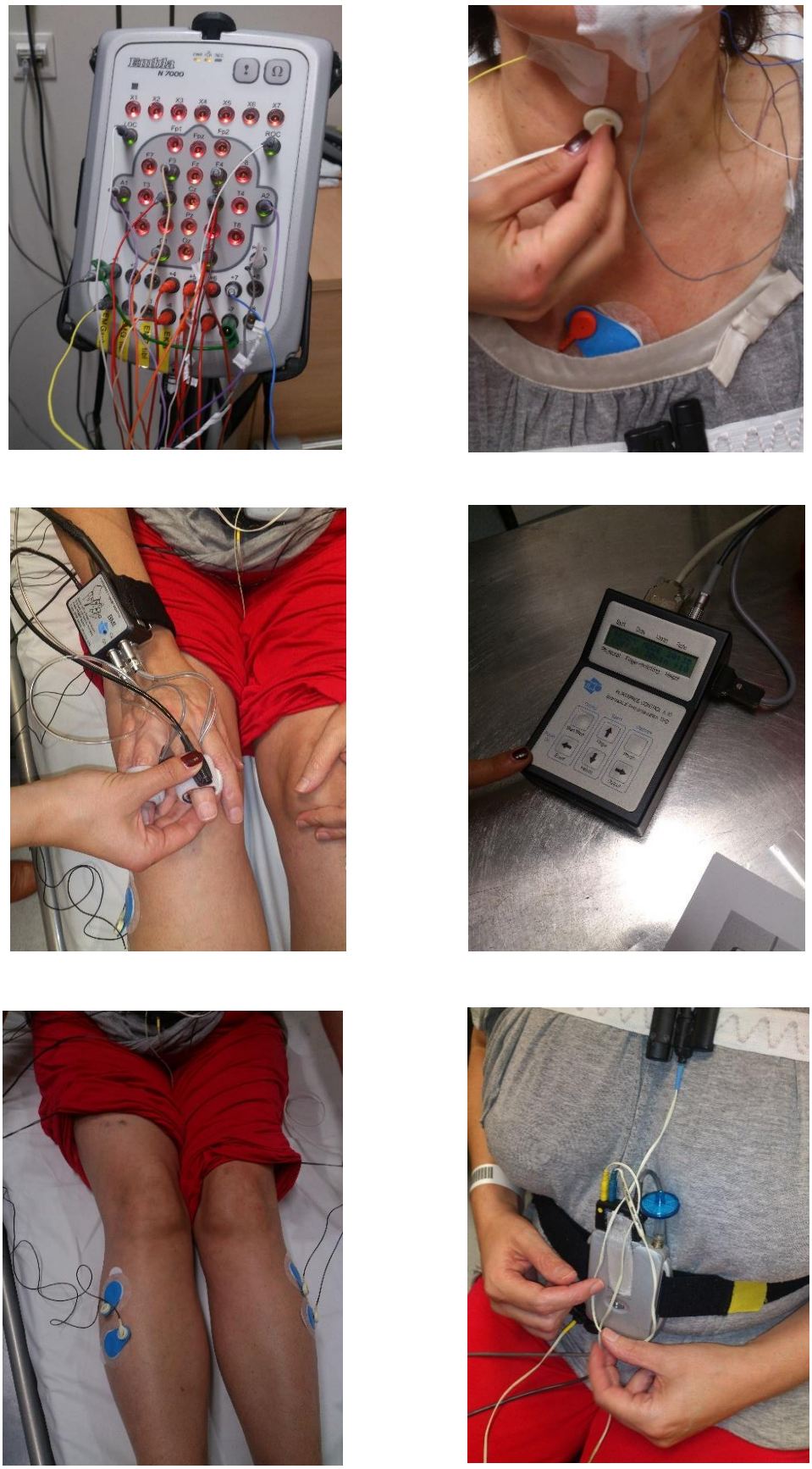


Abbildung 15: Anlage der Geräte für die polysomnographischen Messungen

4.4.2 Software

Folgende Software wurde zur Protokollierung, Aufbereitung und statistischen Auswertung verwendet:

- Embla N 7000 Medcare GmbH, Wessling und somnolocica studio software, Schlafdiagnosesoftware Somnologica
- Microsoft „Excel 2010“

Die Aufzeichnung der polysomnographischen Daten erfolgte nach den Regeln des AASM Manual (Berry et al., 2015). Das Programm Somnologica diente der Aufzeichnung und Speicherung der kontinuierlichen Signale für die weitere Verarbeitung. Die Auswertung der polysomnographisch erhobenen Daten erfolgte computergestützt visuell durch geschulte Mitarbeiter des Schlafmedizinischen Labors Marburg. Die Schlafstadien wurden anhand des EOGs, EEGs und EMGs nach den Standardkriterien nach Rechtschaffen und Kales eingeteilt und ausgewertet. Die manuelle Protokollierung der Messwerte und Formatierung der Datensätze erfolgte über Microsoft Excel.

4.5 Statistische Auswertung

Für die statistische Auswertung kam das IMB SPPS Statistics 22 Programm sowie Graph Pad Prism Version 5 zum Einsatz. Die graphische Darstellung erfolgte ebenfalls über Graph Pad Prism Version 5. Zum Vergleich der Nachtdaten vor und nach SET wurde bei Vorliegen einer Normalverteilung der t-Test für abhängige Stichproben verwendet. Hierbei wurden jeweils die Diagnostiknacht vor Therapie mit der Diagnostiknacht nach Therapie vergleichen. Sofern die Voraussetzungen für einen t-Test für abhängige Stichproben nicht erfüllt waren, wurde für die Berechnung der Wilcoxon- Test verwendet.

4.6 Ergebnisse

In diesem Kapitel werden die ausgewerteten Daten der Polysomnographie präsentiert. Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt entsprechend der von uns aufgestellten Hypothesen. Alle statistischen Signifikanzen, welche mit “*”, “**”oder “***” markiert sind, beschreiben *p*-Werte von jeweils ≤ .05, ≤ .01, ≤ .001.

Hypothese III:

Nach SET Therapie werden objektivierbare Veränderungen im Schlafverhalten erwartet. Die polysomnographisch erhobenen Parameter und deren Veränderung nach Therapie sollen in dieser Arbeit im Rahmen eines Pilot-Projektes vorgestellt und interpretiert werden.

Wie in Abschnitt 2.2.4 beschrieben, lassen sich bei FM Patienten im Vergleich zu Gesunden Veränderungen bezüglich objektiver Schlafparameter wie der Schlafeffizienz, der Wachzeit, dem N1 Stadium, der Gesamtschlafzeit und der Schlaflatenz nachweisen. Auch der Tiefschlaf scheint einen wichtigen Parameter im Kontext der Symptomverstärkung und im Zusammenhang mit dem nicht erholsamen Schlaf darzustellen und soll in unserer Studie genauer betrachtet werden. Einige der genannten Parameter konnten darüber hinaus in verschiedenen Studien mit der Schmerzintensität korreliert werden (vgl. Abschnitt 2.2.4). All dies lässt vermuten, dass die bei FM veränderten Schlafparameter eine Erklärung für den unerholsamen Schlaf der Patienten liefern. Die in vorherigen Studien bei FM pathologisch veränderten Parameter dienen in dieser Studie als Hauptparameter und sind im Folgenden optisch hervorgehoben. Anhand dieser Parameter und deren Veränderung könnte es gelingen, einen positiven Effekt der SET Intervention auf den Schlaf auf objektivierbarer Ebene aufzuzeigen.

Im Folgenden soll zunächst die prozentuale Verteilung der Schlafphasen der FM Patienten im Vergleich zum Normwert präsentiert werden. Anschließend wird auf die im Rahmen der PSG erhobenen Schlafparameter eingegangen und die Schlafarchitektur vor und nach Therapie betrachtet.

4.6.1 Prozentuale Verteilung der Schlafphasen

Vorerst wird als Überblick die prozentuale Verteilung der einzelnen Schlafphasen vor und nach Therapie im Vergleich zum Normwert (vgl. 2.2.1) tabellarisch dargestellt.

Tabelle 2: Prozentuale Verteilung der Schlafphasen
Diese Tabelle illustriert die prozentuale Verteilung der jeweiligen Schlafphasen über die gesamte Nacht. Die Daten der SET Interventionsgruppe werden hierbei vor und nach Therapie dargestellt und jeweils mit durchschnittlichen Normwerten Schlafgesunder verglichen.

Schlafphasen	**SET Prä [%]** *M* (*SD*)	**Normwert [%]**		**SET Post [%]** *M* (*SD*)	**Normwert [%]**
N1	**12.77** (5.93)	5	**N1**	**13.18** (8.50)	5
N2	43.75 (9.36)	45-50	**N2**	42.27 (6.79)	45-50
N3	21.8 (7.75)	20-25	**N3**	22.95 (7.65)	20-25
REM	21.96 (5.50)	20-25	**REM**	21.45 (5.91)	20-25

Anhand der Tabellen wird deutlich, dass die Fibromyalgiepatienten unserer Interventionsgruppe einen deutlich erhöhten Anteil des N1 Stadiums im Vergleich zu gesunden Schläfern aufweisen. Nach Therapie zeigt sich keine Verringerung des prozentualen N1 Anteils im SET Kollektiv. Der prozentuale Anteil der übrigen Schlafstadien liegt bei unserer SET Interventionsgruppe im Schnitt sowohl vor als auch nach Therapie im Normbereich.

4.6.2 Objektive Schlafparameter und Schlafarchitektur

Im Folgenden sind alle polysomnographisch erhobenen und ausgewerteten Parameter tabellarisch dargestellt. Die in der Literatur beschriebenen, bei Fibromyalgiepatienten pathologisch veränderten Parameter (s. Abschnitt 2.2.4), sind optisch hervorgehoben.

Tabelle 3: Objektive Schlafparameter der gesamten Nacht
Die Tabelle zeigt alle polysomnographisch erhobenen Parameter über die gesamte Nacht. Parameter, welche sich in früheren Studien bei FM Patienten im Vergleich zu Schlafgesunden verändert fanden, sind optisch hervorgehoben. Die dritte Spalte beinhaltet die Ergebnisse der gepaarten t-Tests jedes Parameters im Prä-Post Vergleich.

Variable	**SET Prä**	**SET Post**	**Signifikanz (p prä→post)**
Schlafeffizienz [%]	81,75	83,56	ns (p = .380)
Wachzeit [min]	64,43	49,87	ns (p = .215)
Tiefschlaf Dauer [min]	84,09	90,36	ns (p = .528)
Tiefschaf Prozent [%]	21,80	22,95	ns (p = .659)
Schlafdauer [min]	388,61	391,16	ns (p = .846)
Schlaflatenz [min]	22,71	18,03	ns (p = .381)
N1 [% TST]	12,77	13,18	ns (p = .848)
N1 Dauer [min]	49,06	50,32	ns (p = .884)
Weckreaktionen [absolut]	24,36	23,36	ns (p = .810)
Weckrekation Index [h]	3,82	3,6	ns (p = .731)
N2 Dauer [min]	171,10	166,32	ns (p = .724)
REM Dauer [min]	84,36	84,16	ns (p = .984)
N2 [% TST]	43,75	42,42	ns (p = .623)
REM [% TST]	21,69	21,45	ns (p = .923)
Arousal [absolut]	93,82	96,55	ns (p = .819)
Arousal Index [h]	15,14	14,79	ns (p = .851)

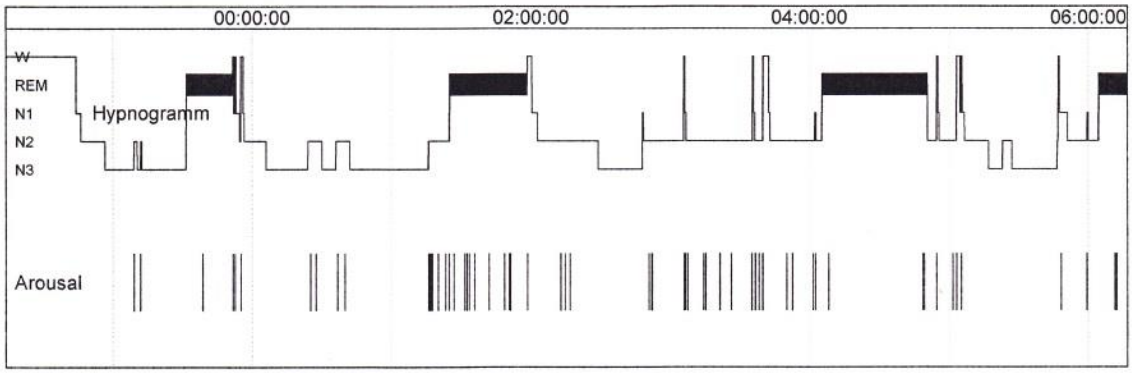
Bezüglich der aufgelisteten Parameter zeigen sich in unserem Patientenkollektiv nach SET- Intervention keine signifikanten Unterschiede zu den Prä-Messungen.

Wie jedoch in Abschnitt 2.2.4 bereits deutlich wurde, spielt der Tiefschlaf eine wichtige Rolle für die Entstehung und Aufrechterhaltung von muskuloskelettalem und fibromyalgischem Schmerz. Auffallend ist, dass sich bei Betrachtung des Mittelwertes bei den von uns polysomnographisch untersuchten Patienten keine Veränderung hinsichtlich des Tiefschlafanteils vor im Vergleich zu nach SET Intervention zeigt. Wie in Abschnitt 2.2.4 erwähnt, scheint jedoch nicht allein der Anteil des Tiefschlafs, sondern auch dessen Verteilung über die Nacht von Bedeutung zu sein. Bezüglich des Tiefschlafanteils und dessen Verteilung sind zwei mögliche Pathologien denkbar. Diese wurden in Abschnitt 2.2.4 bereits ausführlicher vorgestellt. Zum einen ist es möglich, dass bei FM Patienten insgesamt eine verringerte Tiefschlafdauer vorliegt; dies konnte bereits in Studien gezeigt werden (vgl. 2.2.4). Zum anderen besteht die Möglichkeit, dass zwar ausreichend Tiefschlaf vorhanden ist, dieser aber fehlverteilt vorliegt. Letztere Aussage beruht auf der Annahme von Shaver et al. (1997), welche im Detail in Abschnitt 2.2.4 nachgelesen werden kann. Bei genauerer Betrachtung der Hypnogramme jedes einzelnen Patienten unserer Studienpopulation lassen sich diese beiden oben genannten Pathologien beobachten. Als Veranschaulichung ist im Folgenden jeweils ein Beispielhypnogramm aufgeführt.

Beispielhypnogramm 1: Verringerte Tiefschlafdauer

Variable	Dauer [min]	TST [%]
N1- Dauer	55	11,5
N2- Dauer	261	54,4
N3- Dauer	66,5	13,9
REM- Dauer	97,5	20,3
Tiefschlafanteil 1. NH	100 %	

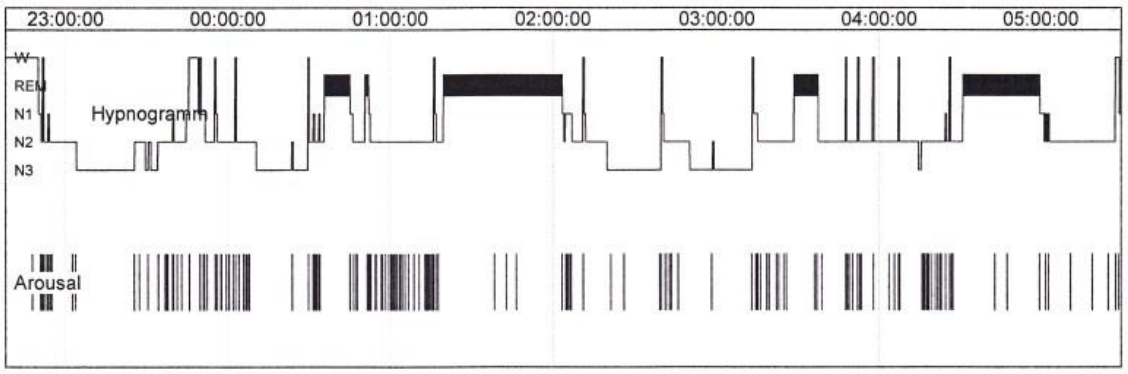
Abbildung 16: Hypnogramm 1 vor SET
Der prozentuale Anteil des Tiefschlafs in der 1. NH ist ausreichend, insgesamt besteht jedoch eine gestörte Schlafarchitektur sowie ein geringer absoluter Tiefschlafanteil.



Variable	Dauer [min]	TST [%]
N1- Dauer	15,5	3,5
N2- Dauer	180	40,8
N3- Dauer	135	30,6
REM- Dauer	111	25,1
Tiefschlafanteil 1. NH	67,15 %	

Abbildung 17: Hypnogramm 1 nach SET
In diesem Hypnogramm zeigen sich insgesamt eine verbesserte Schlafarchitektur sowie eine Zunahme des Gesamttiefschlafanteils.

Beispielhypnogramm 2: Fehlverteilung des Tiefschlafs



Variable	Dauer [min]	TST [%]
N1- Dauer	17,5	4,5
N2- Dauer	190	49,2
N3- Dauer	87	22,5
REM- Dauer	92,5	23,9
Tiefschlafanteil 1. NH	50 %	

Abbildung 18: Hypnogramm 2 vor SET
Dieses Hypnogramm zeigt eine gestörte Schlafarchitektur, welche sich vor allem in Form einer unphysiologischen Verteilung des Tiefschlafanteils zeigt.

Variable	Dauer [min]	TST [%]
N1- Dauer	39,5	8,6
N2- Dauer	237	51,7
N3- Dauer	77,5	17
REM- Dauer	104,5	22,8
Tiefschlafanteil 1. NH	70 %	

Abbildung 19: Hypnogramm 2 nach SET
Die oben stehende Abbildung zeigt das Hypnogramm nach SET. Es lässt sich eine Verbesserung der Schlafarchitektur sowie eine Annäherung an die physiologische Verteilung des Tiefschlafs beobachten.

Da wir bei Betrachtung der Gesamtnacht keine relevanten Unterschiede im Tiefschlaf nach SET zeigen konnten, bei differenzierter Betrachtung jedoch die beiden oben aufgeführten Pathologien feststellten, erfolgte in einem nächsten Schritt die Untersuchung des Gesamtkollektivs hinsichtlich der von Shaver et al. aufgestellten Hypothese (vgl. Abschnitt 2.2.4) und teilten somit die Gesamtnacht in eine erste und zweite Nachthälfte auf. Tabellarisch ist dies im Folgenden dargestellt.

Tabelle 4: Objektive Schlafparameter in der ersten Nachthälfte
Die Tabelle zeigt alle polysomnographisch erhobenen Parameter der ersten Nachthälfte. Parameter, welche sich in früheren Studien bei FM Patienten im Vergleich zu Schlafgesunden verändert zeigten, sind optisch hervorgehoben. Die dritte Spalte beinhaltet die Ergebnisse der gepaarten t-Tests jedes Parameters im Prä-Post Vergleich.

Variable	**SET Prä**	**SET Post**	**Signifikanz (p prä→post)**
Schlafeffizienz [%]	77,64	85,11	** (p = .001)
Wachzeit [min]	30,22	16,83	* (p = .011)
Tiefschlaf Dauer [min]	47,52	60,64	** (p = .004)
Tiefschaf Prozent [%]	25,27	29,98	ns (p = .063)
Schlafdauer [min]	184,95	198,98	ns (p = .071)
Schlaflatenz [min]	22,71	18,03	ns (p = .381)
N1 [% TST]	12,1	12,22	ns (p = .948)
N1 Dauer [min]	20,95	21,96	ns (p = .803)
Weckreaktionen [abs]	10,09	8,45	ns (p = .218)
Weckreaktion Index [1/h]	5,09	3,06	ns (p = .190)
N2 Dauer [min]	80,04	75,79	ns (p = .751)
REM Dauer [min]	32,89	39,72	ns (p = .342)
N2 [% TST]	44,92	38,1	ns (p = .132)
REM [% TST]	17,6	19,7	ns (p = .606)
Arousal [abs]	45,72	49,45	ns (p = .489)
Arousal Index [1/h]	15,46	15,13	ns (p = .840)

Tabelle 5: Objektive Schlafparameter in der zweiten Nachthälfte
In dieser Tabelle sind alle polysomnographisch erhobenen Parameter der zweiten Nachthälfte dargestellt. Die Parameter, welche sich in früheren Studien bei FM Patienten im Vergleich zu Schlafgesunden verändert zeigten, sind optisch hervorgehoben. Die dritte Spalte beinhaltet die Ergebnisse der gepaarten t-Tests jedes Parameters im Prä-Post Vergleich.

Variable	SET Prä	SET Post	Signifikanz ($p_{\text{prä}\rightarrow\text{post}}$)
Schlafeffizienz [%]	85,94	82,1	ns (p = .312)
Wachzeit [min]	34,21	28,64	ns (p = .571)
Tiefschlaf Dauer [min]	36,64	29,73	ns (p = .352)
Tiefschaf Prozent [%]	18,25	15,68	ns (p = .459)
Schlafdauer [min]	203,92	192,38	ns (p = .227)
N1 [% TST]	13,61	15,54	ns (p = .737)
N1 Dauer [min]	28,15	27,55	ns (p = .912)
Weckreaktionen [abs]	14,27	13,45	ns (p = .778)
Weckreaktion Index [1/h]	4,25	4,19	ns (p = .948)
N2 Dauer [min]	86,60	90,63	ns (p = .577)
REM Dauer [min]	52,54	44,47	ns (p = .304)
N2 [% TST]	42,50	47,0	ns (p = .140)
REM [% TST]	25,65	22,81	ns (p = .340)
Arousal [abs]	48,10	47,10	ns (p = .891)
Arousal Index [1/h]	14,31	14,56	ns (p = .916)

Auffallend ist, dass sich bei Betrachtung der ersten Nachthälfte signifikante Veränderungen der Parameter Schlafeffizienz ($p \leq .001$), Wachzeit ($p < .05$) und Tiefschlafdauer ($p = .004$) zeigen. So erhöhte sich nach Therapie in der 1. NH zum einen die Schlafdauer im Verhältnis zur Bettliegezeit um 7 % auf 85,11 %, zum anderen verbrachten die Patienten nach dem ersten Einschlafen nur noch 16,8 Minuten im Wachzustand, also insgesamt 13,4 Minuten weniger als vor Therapie. Darüber hinaus erhöhte sich in der ersten Nachthälfte auch die Tiefschlafdauer um 13,1 Minuten signifikant. Beim prozentualen Anteil des Tiefschlafs lässt sich eine Tendenz erkennen.

In der zweiten Nachthälfte hingegen zeigen sich nach SET keinerlei signifikante Veränderungen hinsichtlich der objektiven Schlafparameter.

Da sich in der ersten Nachthälfte eine signifikante Erhöhung der Tiefschlafdauer zeigte, wurde in einem weiteren Schritt untersucht, ob nach Therapie zudem eine Annäherung an die physiologische Verteilung des Tiefschlafs über die Gesamtnacht erfolgte. Hierfür wurde sowohl vor als auch nach Therapie der Abstand bis zum Erreichen der 80 % Tiefschlafanteil in der ersten Nachthälfte berechnet. Das selbe Vorgehen wurde zudem für eine mögliche 75 % : 25 % Verteilung wiederholt. Es zeigte sich nach SET eine Annäherung der Verteilung des Tiefschlafanteils im Verhältnis 80 % : 20 % bzw. 75 % : 25 % und somit eine Annäherung an die normale Tiefschlafverteilung. So verringerte sich der Abstand bis zum Erreichen einer physiologischen Verteilung des Tiefschlafs nach der Therapie signifikant (p=.043 bzw. p= .037). Die folgenden Abbildungen illustrieren das Ergebnis.

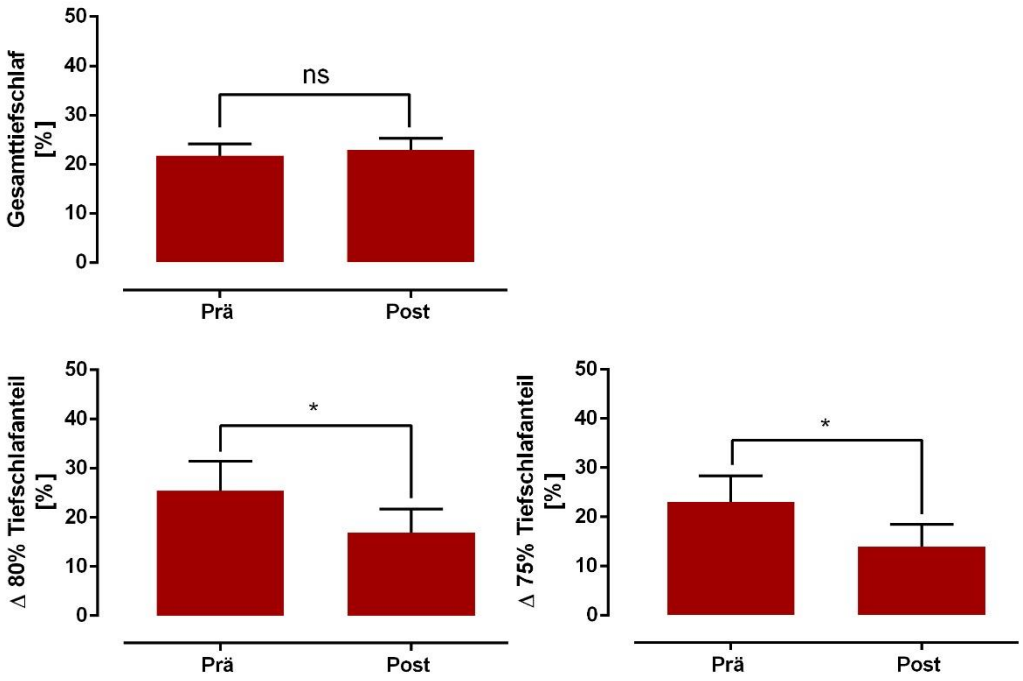


Abbildung 20: : Tiefschlafanteil und Verteilung des Tiefschlafs über die Nachthälften
Die obere Abbildung veranschaulicht den Tiefschlafanteil über die gesamte Nacht vor und nach Therapie, welcher sich nicht signifikant verändert zeigt. Die beiden unteren Graphiken beziehen sich auf die Verteilung des Tiefschlafs über die Nachthälften nach SET. So zeigt sich nach SET sowohl bei Annahme einer 80 % : 20 % Verteilung (s. linke untere Abb.) als auch bei einer möglichen 75 % : 25 % Verteilung (s. rechte untere Abb.) eine signifikante Abnahme der Differenz bis zum Erreichen der physiologischen Verteilung des Tiefschlafs.

Insgesamt lässt sich festhalten, dass nach SET zwar keine Veränderungen der Parameter über die Gesamtnacht zu beobachten sind, bei genauerer Betrachtung der Schlafarchitektur allerdings eine verbesserte Tiefschlafverteilung über die Nacht, eine relevante Zunahme der Tiefschlafdauer und eine signifikante Abnahme der Wachzeit in der ersten Nachthälfte beobachtet werden kann.

5 Diskussion

Ziel dieser Arbeit war es, den Schlaf von Fibromyalgiepatienten sowohl subjektiv als auch objektiv zu erfassen und den Effekt der SET Therapie auf diesen zu untersuchen. Dies geschah auf subjektiver Ebene mit Hilfe des PSQI in Form einer randomisiert kontrollierten Studie im Vergleich mit zwei weiteren Therapiegruppen sowie einer gesunden Kontrollgruppe zu jeweils drei Zeitpunkten. Objektivierbare Parameter wurden hingegen mittels PSG im Rahmen einer Pilotstudie bei einem Teilkollektiv der SET Gruppe untersucht, um einen potentiellen Effekt des SET auf Schlafarchitektur und Schlafqualität erkennen zu können.

5.1 Zusammenfassung und inhaltliche Interpretation der Ergebnisse

In der vorliegenden Arbeit wurde der Effekt des SETs auf den Schlaf bei FM untersucht und im Rahmen der subjektiven Schlafeinschätzung zusätzlich mit der Effektivität zwei weiterer Therapien sowie mit gesunden Kontrollprobanden verglichen. Es existieren einige Studien, in welchen der Schlaf bei FM sowohl subjektiv als auch objektiv erfasst wurde (vgl. 2.2.4). Dass der Schlaf und dessen Qualität im Rahmen des Krankheitsbildes FM eine bedeutende Rolle spielt, konnte bereits in zahlreichen Studien gezeigt werden (vgl 2.2.4). Nur wenige Studien haben sich jedoch bisher damit befasst, inwiefern sich bestimmte Therapiemethoden wie das AT oder die OBT auf den Schlaf auswirken (Bernardy et al., 2013, Miró et al., 2011, Arcos-Carmona et al., 2011, Andrade et al., 2017). Zur Untersuchung des BRT oder der Barorezeptorstimulation auf den Schlaf existieren bisher kaum Studienergebnisse (Rau and Elbert, 2001, Cole, 1989, Dworkin et al., 1979). Aus diesem Grund ist im Rahmen dieser Arbeit ein Verweis auf Ergebnisse bisheriger Studien nur bedingt möglich. Da der Schlaf jedoch eine zentrale Rolle bei der FM spielt, darf dessen Untersuchung auch im Rahmen therapeutischer Maßnahmen nicht vernachlässigt werden. Aus diesem Grund befasst sich diese Studie mit dem Effekt der neuen Therapiemethode SET auf den Schlaf.

Der **Gesamtscore** des PSQI fasst alle Items des Schlaffragebogens zusammen und stellt somit den aussagekräftigsten Parameter des Fragebogens dar. Im Folgenden sollen die Ergebnisse dieses Scores vorgestellt und interpretiert werden.

Nach Therapie kann ausschließlich durch das SET eine deutliche Verbesserung des Gesamtscores erreicht werden. Zudem besteht nach Therapie ein relevanter Unterschied im Follow up im Vergleich mit den beiden anderen Interventionsgruppen OBT+Stim und AT+BRT. Zu erwähnen ist jedoch, dass auch die SET Gruppe nach Therapie nicht den Score gesunder Schläfer erreicht. So tritt zwar eine Verbesserung des Schlafes ein, jedoch entspricht dieser nicht der Qualität gesunder Probanden.

Vergleicht man den Mittelwert des Gesamtscores der jeweiligen Gruppen vor und nach Therapie, so zeigt sich, dass durch das SET der größte Effekt erzielt werden kann. So fiel der Gesamtscorewert in der SET Gruppe von 9,982 auf 6,85 in der Follow up Messung um 3,132 Punkte. In der OBT+Stim Gruppe ergab sich im Follow up sogar ein Anstieg des Gesamtscore- Durchschnitts um 0,128 Punkte. In der AT+BRT zeigte sich in der Post Messung insgesamt eine Verbesserung des Gesamtscorewertes: dieser lag nach Therapie bei 8,06 Punkten; allerdings verschlechterte sich dieser nach 6-12 Monaten auf 9,19 Punkte.

Betrachtet man insgesamt das Schlafverhalten mittels des Gesamtscores des PSQI, so scheint nur durch die Kombination aus OBT und BRT eine relevante Verbesserung des Schlafes einzutreten. Eine alleinige OBT, welche in unserer Studie mit einem Placebo-Stimulationsprotkoll kombiniert wurde, wirkt sich hingegen nicht positiv auf den Schlaf aus. Dies deckt sich mit den Ergebnissen von Bernardy et al. (2013), welcher in einer Untersuchung von 6 Studien, welche den Schlaf nach alleiniger OBT untersuchten, insgesamt keine signifikante Verbesserung des Schlafes erkennen konnte. Es gilt allerdings zu bedenken, dass sich, gemittelt über alle Studien, ein *p* von .06 ergab, sodass hierbei durchaus von einer Tendenz gesprochen werden kann (Bernardy et al., 2013). In einer Studie von Miró et al. (2011) konnte durch die alleinige OBT im PSQI eine Verbesserung in der Schlafqualität und der Tagesmüdigkeit gesehen werden. Dass die OBT trotz unterschiedlicher Studienergebnisse eine wichtige Komponente in der Therapie der FM darstellt, verdeutlicht das Ergebnis der Kombinationstherapie aus BRT und OBT im Rahmen des SET, welche eine signifikante Verbesserung des Schlafes bewirkt.

Aus den Ergebnissen des Gesamtscores lässt sich zudem schließen, dass das BRT keinen Erfolg zu zeigen scheint, sofern dieses mit einem AT statt der OBT kombiniert wird. Weiterhin zeigt sich bei der AT+BRT Interventionsgruppe eine Verschlechterung im Gesamtscore bei der Follow up Untersuchung. Dieses Ergebnis könnte dadurch erklärt

werden, dass nur ein aerobes Training, welches über einen langen Zeitraum regelmäßig fortgeführt wird, Effekte zeigt (Garber et al., 2011). Bisher war es in mehreren Studien möglich, positive Effekte des AT auf den Schlaf von FM Patienten zu zeigen. Mittels der Visuellen Analogskala (VAS) konnten Vural et al. (2014) eine Verringerung der Schlafstörung nach AT erkennen, in der Studie um Arcos et al. (2011) zeigte sich im PSQI nach AT eine Verbesserung der Schlafdauer. Durch Krafttraining konnte in einer Studie von Andrade und Kollegen (2017) im PSQI eine Verbesserung der Schlafqualität, der Störungen im Schlaf, der Tagesmüdigkeit und der Schlafdauer erreicht werden. Die Arbeitsgruppe um Reid (2010) konnte durch aerobes Training eine signifikante Verbesserung des PSQI Gesamtscores sowie der Schlaflatenz, Schlafdauer, Tagesdysfunktion, und Schlafeffizienz zeigen. Bei unserer Interventionsgruppe zeigte sich durch das AT in Kombination mit dem BRT keine Verbesserung des Schlafes. Möglicherweise erklärt sich die Diskrepanz dieser Ergebnisse durch die kleine Stichprobengröße unserer Studie. Weitere Erklärungen könnten zudem die unterschiedlichen Durchführungen der physiotherapeutischen Interventionen (AT und Krafttraining) sowie die unterschiedliche Art der Erfassung in den verschiedenen Studien liefern. Dies erschwert eine adäquate Vergleichbarkeit.
Insgesamt jedoch unterstreichen unsere Ergebnisse in Hinblick auf des PSQI Gesamtscore die Bedeutung einer Kombination aus BRT und OBT im Rahmen des SET, um eine relevante Verbesserung der subjektiven Schlafeinschätzung zu erreichen.

Bezüglich des ersten PSQI Items **Schlafqualität** besteht bei der AT+BRT Gruppe wider Erwarten eine Vergleichbarkeit mit den gesunden Probanden (p= .058). Insgesamt scheint die AT+BRT Gruppe bereits vor Therapie eine den Gesunden vergleichbare Schlafqualität zu besitzen, wobei dies bei einem Wert von p= .058 kritisch betrachtet werden sollte. Möglicherweise liegt diese Vergleichbarkeit der AT+ BRT Gruppe mit der gesunden Kontrollgruppe in der geringen Probandenzahl begründet. Darüber hinaus ist zu bedenken, dass es sich bei der Erkrankung der FM um ein sehr heterogenes Krankheitsbild handelt und die Beschwerden in den jeweiligen Bereichen unterschiedlich stark ausgeprägt sein können. So bewerteten die der AT+BRT –Gruppe randomisiert zugeordneten Patienten ihre Schlafqualität vor Therapie etwas besser als die FM Patienten der beiden anderen Interventionsgruppen. Nach Intervention zeigt sich die Schlafqualität ausschließlich innerhalb der SET Gruppe relevant verbessert. So weisen SET Patienten nach Therapie einen signifikant geringeren Score sowohl in der Post- als

auch in der Follow up Untersuchung auf. Zudem besteht bei der SET Gruppe in der Follow up- Untersuchung ein relevanter Unterschied im Vergleich zu der OBT+ Stim Gruppe. Zu der AT+BRT Gruppe zeigt sich weder in der Post noch in der Follow up Untersuchung ein signifikanter Unterschied. Während sich der Punktewert des Items Schlafqualität in der AT+BRT Gruppe unmittelbar nach Beendigung der Therapie nicht verändert, zeigt sich in der Follow up Messung sogar eine leichte Verschlechterung. Dies lässt vermuten, dass sich weder durch alleiniges AT noch durch alleinige OBT eine relevante Veränderung hinsichtlich der Schlafqualität erzielen lässt. Letztere Aussage deckt sich mit den Ergebnissen des Reviews um die Arbeitsgruppe von Bernardy (2013). Zusammenfassend scheint ausschließlich die Kombination aus BRT und OBT im Rahmen des SET einen relevanten Effekt auf die Schlafqualität zu haben. Trotz des positiven Effektes des SETs auf die Schlafqualität ist jedoch zu beachten, dass auch hier die SET Gruppe nach Therapie nicht den Score gesunder Schläfer erreicht. So verbessert sich zwar die Schlafqualität signifikant, entspricht aber nicht der Schlafqualität gesunder Probanden.

Bei der Untersuchung auf Vergleichbarkeit der Gruppen des Items **Schlaflatenz** fällt auf, dass sich sowohl die Interventionsgruppen als auch gesunde Kontrollgruppe nicht voneinander unterscheiden und somit alle Gruppen vergleichbar sind. Dies deckt sich mit den Angaben der FM Patienten unserer Studienpopulation und auch Aussagen von FM Patienten in Foren, welche zwar über massive Probleme beim Durchschlafen berichten, jedoch nicht über Einschlafschwierigkeiten klagen (Fibromyalgie und Schlafstörung, 2007). Letzteres konnte im Rahmen der PSG anhand einer kleinen Subgruppe objektiviert werden: die Schlaflatenz lag vor Therapie bei durchschnittlich 18 Minuten, was dem Normwert entspricht. In einer Studie von Osorio et al. (2006) zeigte sich die Schlaflatenz bei der subjektiven Einschätzung von FM Patienten im Vergleich zu Gesunden allerdings signifikant erhöht und auch Cole et al. (1989) konnten bei Vorliegen einer verringerten BR Aktivität, welche sich bei FM Patienten zeigt (Thieme et al. 2016a), eine erhöhte Schlaflatenz aufzeigen. Ein möglicher Grund für diese Diskrepanz könnte in der Heterogenität der Symptomausprägungen bei FM liegen. Die Schlaflatenz zeigt sich in der SET Gruppe nach Therapie im PSQI interessanterweise in der Post wie auch in der Follow up Messung signifikant verkürzt. Zudem besteht bei der SET Gruppe in der Follow up Untersuchung ein relevanter Unterschied im Vergleich zu der OBT+ Stim Gruppe, wobei sich die SET Gruppe weder im Post noch im Follow up signifikant von

der AT+ BRT Gruppe unterscheidet. Diese Ergebnisse lassen vermuten, dass das BRT einen positiven Einfluss auf die Schlaflatenz hat, wohingegen es bei der OBT zu keiner Verbesserung kommt. Letztere Aussage deckt sich sowohl mit den Ergebnissen von Bernardy et al. als auch von Miro et al. (Bernardy et al., 2013, Miró et al., 2011).

Bei der Untersuchung des Items **Schlafdauer** zeigt sich, wie bei der Schlaflatenz, eine Vergleichbarkeit sowohl zwischen den kranken als auch den gesunden Kontrollprobanden. Bezüglich der Schlafdauer berichten die Patienten unserer Studienpopulation ebenfalls nicht über eine Beeinträchtigung. Dies kann die Vergleichbarkeit mit der gesunden Kontrollgruppe erklären. Wie bereits in Abschnitt 2.2.4 erwähnt, existieren unterschiedliche Studienergebnisse hinsichtlich dieses Items. So ist die Gesamtschlafdauer im Vergleich zu Gesunden in einigen Studien verringert (Anderson et al., 2012, Diaz-Piedra et al., 2015a, Wu et al., 2017), während sich in anderen Untersuchungen keine relevanten Unterschiede zeigen (Shaver et al., 1997, Burns et al., 2008). Zu bedenken gilt darüber hinaus, dass eine aussagekräftige Beurteilung der Gesamtschlafdauer kaum möglich ist, da es keinen Normwert gibt, der eine ausreichende Erholung garantiert (Fischer et al., 2015). Das SET bewirkt in Hinblick auf die Gesamtschlafzeit jedoch eine signifikante Verlängerung; diese zeigt sich beim Vergleich des vor Therapie gemessenen Wertes mit der Follow up Messung. Zudem besteht bei der SET Gruppe in der Follow up Untersuchung ein relevanter Unterschied im Vergleich zu der OBT+ Stim Gruppe, wobei sich die SET Gruppe weder im Post noch im Follow up signifikant von der AT+ BRT Gruppe unterscheidet. Es lässt sich schlussfolgern, dass eine alleinige OBT keinen Effekt auf die Schlafdauer zu haben scheint. Dies deckt sich mit den Untersuchungen von Bernardy et al. und Miro et al. (Bernardy et al., 2013, Miró et al., 2011). Das AT scheint dagegen in der Post Messung eine leichte, wenn auch nicht signifikante, Verbesserung zu erzielen, während in der Follow up Messung wiederum eine Verschlechterung einritt. Letzteres bestätigt wiederum die Tatsache, dass nur durch regelmäßiges AT ein dauerhafter Effekt erzielt werden kann, wohingegen sich die anfängliche leichte Verbesserung mit den Ergebnissen der Studie um Arcos et al. (2011) deckt.

Bei dem Item **Schlafeffizienz** verhält es sich hinsichtlich der Vergleichbarkeit der Gruppen ähnlich wie bei dem bereits behandelten Item Schlafqualität. Insgesamt scheint die AT+BRT Gruppe auch hier bereits vor Therapie eine den Gesunden vergleichbare

Schlafeffizienz zu besitzen, wobei der Wert von *p*=.083 wieder mit Bedacht betrachtet werden sollte. Möglicherweise liegt diese recht knappe Vergleichbarkeit ebenfalls in der geringen Probandenzahl begründet. Auch die Heterogenität des Krankheitsbildes kann bei diesem Item für die unerwartete Vergleichbarkeit von AT+BRT Gruppe und gesunder Kontrollgruppe verantwortlich sein. Insgesamt scheinen die der AT+BRT Gruppe randomisiert zugeordneten Patienten ihre Schlafeffizienz vor Therapie etwas besser zu bewerten als die FM Patienten der beiden anderen Interventionsgruppen. Ausschließlich bei der SET Gruppe zeigt sich in der Follow up Messung eine relevante Verbesserung der Schlafeffizienz. Diese lässt sich weder in der Post- noch im Follow up Messung in den beiden anderen Interventionsgruppen nachweisen. Dieses Ergebnis deckt sich mit den Untersuchungen bisheriger Studien, welche ebenfalls keine signifikante Verbesserung der Schlafeffizienz durch OBT oder AT zeigen konnten (Bernardy et al., 2013, Miró et al., 2011, Arcos-Carmona et al., 2011, Andrade et al., 2017). Die signifikante Verbesserung der Schlafeffizienz in der SET Gruppe ist insgesamt kritisch zu betrachten, da sich weder in der Post noch in der Follow- up Messung ein relevanter Unterschied zu den anderen Interventionsgruppen zeigt. Letztere verschlechtern sich sogar in der Follow up Untersuchung, sodass insgesamt die Frage gestellt werden muss, ob durch das SET eine klinisch relevante Verbesserung der Schlafeffizienz erreicht werden kann.

Bei dem Item **Schlafstörung** zeigt sich ausschließlich bei der SET Gruppe in der Post und der Follow up Untersuchung eine signifikante Verringerung der Störungen im Schlaf. Diese lässt sich bei den beiden anderen Interventionsgruppen nicht beobachten; in der AT+BRT Gruppe kommt es in der Follow up Messung sogar zu einer Verschlechterung des Scores. Dies entspricht den Ergebnissen von Arcos et al., welche ebenfalls keine relevante Verbesserung der Schlafstörung nach AT feststellen konnten (Arcos-Carmona et al., 2011). Die Verschlechterung innerhalb der AT+ BRT Gruppe lässt sich durch die fehlende Kontinuität und Weiterführung des Ausdauertrainings nach Therapieende erklären (Garber et al., 2011). Zu erwähnen ist, dass sich weder in der Post- noch in der Follow- up Messung signifikante Unterschiede zwischen der SET- und den beiden anderen Interventionsgruppen zeigen. Es stellt sich also trotz signifikantem Ergebnis nach SET im Einzelvergleich auch hier die Frage, inwiefern die Verringerung schlafstörender Ereignisse klinische Relevanz hat.

Bezüglich der **Schlafmedikation** zeigen sich in keiner der Gruppen nennenswerte Unterschiede oder Veränderungen über die Zeit. Dieses Ergebnis entspricht der Studie von Osorio et al. (2006). Insgesamt lässt sich festhalten, dass sowohl bei den FM Patienten als auch den gesunden Probanden in dieser Studie keine relevante Medikamenteneinnahme erfolgte und auch die Therapie keine nennenswerten Auswirkungen auf die Medikamenteneinnahme hat.

Bei dem Item **Tagesmüdigkeit** konnten im Einzelvergleich innerhalb der SET Gruppe sowie der OBT+ Stim Gruppe relevante Veränderungen nach Intervention nachgewiesen werden. So gaben sowohl die Patienten nach SET als auch nach OBT+ Stim signifikant weniger Müdigkeit über Tag an. Nach Therapie und auch im Follow up sind keine signifikanten Unterschiede zwischen den jeweiligen Interventionsgruppen zu verzeichnen. Ein Grund hierfür könnte die Verbesserung des Scores in allen Interventionsgruppen sein, welche sich jedoch bei dem AT+BRT nicht signifikant zeigt. Letzteres stimmt mit den Untersuchungen bisheriger Studien überein (Arcos-Carmona et al., 2011, Andrade et al., 2017). Die relevante Verbesserung in der OBT+Stim Gruppe deckt sich mit den Ergebnissen der Studie von Miró et al. (2011). Zu beachten gilt, dass weder die SET noch die OBT Gruppe nach Therapie den Score gesunder Schläfer erreicht.

Bezüglich der Entwicklung von „schlechten Schläfern“ hin zu „guten Schläfern“ lässt sich sagen, dass das SET im Vergleich zu den beiden anderen Interventionsgruppen das beste Ergebnis erzielt. So stieg die Anzahl der „guten Schläfer“ in der SET Gruppe in der Follow- up Untersuchung signifikant an und erreichte insgesamt einen Anteil von 40 %. Bei dem AT+BRT konnte ebenfalls eine leichte Steigerung erreicht werden, es zeigte sich jedoch keine signifikante Veränderung. Bei der OBT+Stim konnten keinerlei Veränderungen nachgewiesen werden. Diese Ergebnisse lassen vermuten, dass vor allem das BRT einen positiven Einfluss auf die Verbesserung des Schlafes zu haben scheint.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass sich die erste Hypothese durch die von uns erhaltenen Ergebnisse bestätigen lässt. Auf der Ebene der subjektiven Schlafeinschätzung kann durch das SET, welches die operant- behaviorale Therapie mit einem Baroreflextraining verbindet, im Unterschied zu den Kontrollgruppen OBT+Stim sowie AT+ BRT eine stabile Verbesserung des Schlafes erreicht werden. In allen Items lässt sich eine signifikante Verbesserung erzielen, wobei sich dieser positive Effekt vorrangig

im Gesamtscore sowie bei der Entwicklung hin zu „guten Schläfern“ zeigt. Letzteres Ergebnis bestätigt somit auch die zweite Hypothese. Diese beiden Parameter stellen zusätzlich die aussagekräftigsten Variablen in Bezug auf die Beurteilung der subjektiven Schlafeinschätzung dar. Vergleichbare Ergebnisse liefert auch die Untersuchung der Studienpopulation der Studie 2, sodass diese Subgruppe, welche die polysomnographischen Untersuchungen durchlaufen hat, als repräsentativ für die Gesamtstichprobe der Studie 1 im Rahmen der subjektiven Schlafeinschätzung gelten kann.

Betrachtet man den Effekt des SET im Rahmen einer **objektiven Beurteilung** des Schlafes, so stellt sich dies deutlich komplexer und weniger eindeutig dar. Bezüglich des prozentualen Anteils der jeweiligen Schlafphasen zeigt sich vor SET ein erhöhter N1 Anteil. Das Vorliegen vermehrter Leichtschlafphasen bei FM konnte bereits in vorangehenden Studien bei FM gesehen werden (Shaver et al., 1997, Wu et al., 2017, Molony et al., 1986). Das SET hat in unserer Stichprobe keinerlei Auswirkungen auf den N1 Anteil, sodass die Patienten auch nach Therapie deutlich mehr Zeit in Leichtschlafstadien verbringen als die Norm. Die übrigen Anteile der Schlafphasen hingegen liegen in unserer Studienpopulation sowohl vor als auch nach Therapie im Normbereich.

Bei Betrachtung der einzelnen Schlafparameter über die gesamte Nacht zeigt sich durch das SET bei keinem der Parameter eine signifikante Veränderung. Dieses Ergebnis überrascht insofern, als sich in der subjektiven Einschätzung im Rahmen des PSQI nach SET sowohl im Gesamtscore als auch nach Aufschlüsselung der einzelnen Items jeweils eine signifikante Verbesserung durch das SET zeigt. In einer Studie von Martinez et al. (2014) konnte durch alleinige kognitiv behaviorale Therapie eine deutliche Verbesserung der Wachzeit, Schlafeffizienz und Schlafarchitektur (weniger Leichtschlaf zugunsten des Tiefschlafs) erreicht werden. Dieses Ergebnis widerspricht dem oben genannten Ergebnis unserer Studie. Ein möglicher Grund für die Ergebnisse unserer Untersuchung könnte die kleine Stichprobe von lediglich 11 Probanden sein. Eine weitere Möglichkeit besteht darin, dass das SET keinerlei objektivierbare Auswirkungen auf den Schlaf zeigt. Dies erscheint uns jedoch im Hinblick auf die Ergebnisse des PSQI als eher unwahrscheinlich (vgl. 3.6.1). Aus diesem Grund erfolgte zusätzlich die genauere Betrachtung der Schlafarchitektur jedes einzelnen Patienten. Hierbei wurde der Fokus vorrangig auf den Tiefschlaf gelegt, da Veränderungen in diesem Schlafstadium einen großen Einfluss auf

die Entstehung und Aufrechterhaltung muskuloskelettaler, fibromyalgischer Schmerzen zu haben scheint (vgl. 2.2.4). Auffällig war, dass einige Patienten vor Therapie wenig Tiefschlaf zeigten. Dieses Defizit konnte durch die SET Therapie positiv beeinflusst werden. Andere Patienten hingegen wiesen zwar ausreichend Tiefschlaf auf, dieser fand jedoch zum falschen Zeitpunkt statt. Durch das SET konnte beim ersten Patientenkollektiv eine Erhöhung des Tiefschlafs erreicht werden, während sich bei dem zweiten Patientenkollektiv nach SET eine Verbesserung der Tiefschlafverteilung und somit der Schlafarchitektur zeigte. Das Vorliegen beider Pathologien innerhalb der Studienpopulation könnte eine Erklärung dafür liefern, dass, bedingt durch die geringe Probandenzahl von n=11, der Tiefschlafanteil nach Therapie über die gesamte Nacht in unserer Studie keine Veränderungen zeigt. Die von uns beobachtete Pathologie hinsichtlich der Tiefschlafverteilung deckt sich mit den Vermutungen von Shaver et al. (1997). Es wird vermutet, dass bei FM Patienten eine Fehlverteilung des Tiefschlafs bezogen auf die Nachthälften vorliegt und sich dadurch der unerholsame Schlaf bei FM erklärt (Shaver et al., 1997). Um zu überprüfen, ob die Annahme von Shaver et al. auch auf unser gesamtes Patientenkollektiv übertragen werden kann, erfolgte zur differenzierteren Untersuchung der von uns bisher vorgestellten Ergebnisse zusätzlich eine Aufteilung der Gesamtnächte aller Patienten in zwei Nachthälften.

Hierbei fiel ein signifikanter Anstieg der Tiefschlafdauer in der ersten Nachthälfte auf. Zusätzlich zeigte sich die Wachzeit in der ersten Nachthälfte relevant verkürzt. Weiterhin erfolgte die Überprüfung, ob sich nach SET eine Annäherung an die physiologische Verteilung des Tiefschlafs über die beiden Nachthälften zeigt. Hierbei ergab sich nach Therapie eine signifikante Verringerung des Abstandes bis zum Erreichen der „optimalen Verteilung des Tiefschlafs“.

Die Verlängerung der Tiefschlafdauer in der ersten Nachthälfte, eine Verringerung der Wachzeit sowie die Annäherung an die physiologische Verteilung des Tiefschlafs nach SET tragen vermutlich zu einer Verbesserung der Schlafarchitektur bei. So kann der unter physiologischen Bedingungen durch den Tiefschlaf in der ersten Nachthälfte erreichte Erholungseffekt wieder eintreten. Wie erwartet zeigen sich somit nach SET objektivierbare Veränderungen im Schlafverhalten, dies bestätigt schließlich die dritte Hypothese. Diese Veränderungen könnten weiterhin die subjektive Verbesserung des Schlafes nach SET erklären. Auf eine Korrelation zwischen objektiven und subjektiven

Schlafparametern wurde im Rahmen dieser Arbeit verzichtet, da sich in früheren Studien die PSG und der PSQI nicht erfolgreich korrelieren ließen (Buysse et al., 2008).
Zusammenfassend kann man festhalten, dass es durch Anwendung des SETs beim Krankheitsbild der FM zu einer Verbesserung der subjektiven Schlafeinschätzung kommt. Auswirkungen des SETs lassen sich auch auf objektivierbarer Ebene beobachten: So kommt es durch Zunahme des Tiefschlafs und Abnahme der Wachzeit in der ersten Nachthälfte sowie durch die Annäherung an eine physiologische Tiefschlafverteilung insgesamt zu einer Verbesserung der Schlafarchitektur. Dies lässt die Annahme zu, dass in dieser Veränderung auch die Verbesserung der subjektiven Schlafeinschätzung begründet liegt. So liegt der Schluss nahe, dass mittels SET nicht nur eine deutliche Schmerzreduktion (Cetin et al., 2017b), sondern auch eine relevante Verbesserung des Schlafes bei FM erreicht werden kann.

5.2 Limitationen und Perspektiven

Der Effekt des SETs auf die BRS sowie die Wirksamkeit auf den Klinischen Schmerz, die Schmerzintensität, die Beeinträchtigung sowie die Katastrophisierung konnte bereits in der Arbeitsgruppe um Thieme et al. (2014) sowie in einer Arbeit von Cetin et al. (2017a) gezeigt werden. Im Rahmen dieser Studie sollte der Einfluss des SET auf den Schlaf untersucht werden und es konnten nach Therapie positive Effekte auf die subjektive Schlafeinschätzung nachgewiesen sowie objektivierbare Veränderungen im Rahmen der PSG gezeigt werden. Dennoch müssen die Ergebnisse dieser Arbeit unter Berücksichtigung einiger Limitationen betrachtet werden. So gilt zu bedenken, dass zwar ein Effekt auf die Barorezeptoren gezeigt werden konnte, bisher jedoch keine Studie existiert, welche mittels bildgebender Verfahren eine Aktivierung des NTS über das BRT nachweist. Darüber hinaus besteht die Studienpopulation sowohl in Studie 1 als auch in Studie 2 ausschließlich aus weiblichen Probanden. In zukünftigen Studien sollten daher Effekte des SET auch bei männlichen FM Patienten untersucht werden.
Bezüglich der Erhebung der subjektiven Schlafeinschätzung mittels PSQI sind folgende Punkte zu beachten: Insgesamt erweist sich dieser Schlaffragebogen als geeignetes Instrument, um den Schlaf zu erfassen. So zeigten sowohl die Sensitivität also auch die Spezifität des PSQI in verschiedensten Studien sehr gute Ergebnisse (Buysse et al., 1989, Doi et al., 2000, Wittchen et al., 2001, Fictenberg et al., 2001). Darüber hinaus ist der

Einsatz des PSQI sinnvoll, um den Schlaf bei FM zu erfassen. Dies konnte durch Studien von Hita- Contreras et al. (2014) sowie von der Arbeitsgruppe um Osorio (2006) gezeigt werden. Eine bedeutsame Limitation des PSQI bei handschriftlicher Beantwortung liegt jedoch darin begründet, dass der Fragebogen in einigen Fällen nicht korrekt oder unvollständig ausgewertet wurde. Da für die Berechnung des Gesamtscores ein korrekt und vollständig ausgefüllter Fragebogen vorliegen muss, kommt es durch oben genannte Faktoren zu einer Einbuße von Daten. So konnten im Rahmen unserer Studie acht Fragebögen (12,9%) nicht in die Auswertung des Gesamtscores miteinbezogen werden. In zukünftigen Studien sollte daher eine digitalisierte Form des Fragebogens vorliegen, da auf diese Weise der Datenverlust verringert oder gar vermieden werden kann und zusätzlich die Auswertung erleichtert. Eine weitere Einschränkung unserer Studie liegt in der unterschiedlich großen Probandenzahl in den jeweiligen Gruppen. Dies erschwert eine Vergleichbarkeit.

Für die Erfassung der objektiven Schlafdaten erfolgte die polysomnographische Untersuchung an jeweils zwei aufeinanderfolgenden Nächten. Dies entspricht den geforderten Vorgaben einer Eingewöhnungs- und einer Untersuchungsnacht. So wird ein möglicher ‚first night effect' vermieden. Aufgrund der vergleichsweise kleinen Stichprobe von n=11 Probanden sind die Ergebnisse unserer Studie nur bedingt repräsentativ und sollten im Rahmen einer Pilotstudie betrachtet werden. Gründe für die geringe Probandenzahl liegen einerseits darin begründet, dass eine polysomnograhische Untersuchung mit einem Mehraufwand, zusätzlicher Belastung und Stress für die Probanden verbunden ist. Ein weiterer Grund ist der finanzielle Aspekt, den eine Nacht im Schlaflabor bedeutet. Die oben genannten Belastungen durch eine neue Umgebung und die Verkabelung im Rahmen der Polysomnographie können darüber hinaus dazu führen, dass der eigentliche Schlaf des Patienten in der Untersuchungsnacht nicht repräsentativ ist. Darüber hinaus ist zu erwähnen, dass durch die begrenzte Bettenzahl im Schlaflabor und die langen Therapiezeiten von fünf Wochen keine ausreichende Kontinuität in der Durchführung der Polysomnographie gegeben ist. Um all diese Effekte zu minimieren, wäre es in zukünftigen Studien sinnvoll, eine ambulante Polysomnographie in Betracht zu ziehen. Dies würde den zeitlichen Aufwand und die Belastung für Patienten minimieren, was möglicherweise zur Folge hätte, dass sich mehr Patienten für eine solche Untersuchung bereit erklären und die Drop Out Rate geringer ausfällt. Außerdem könnte durch die einfachere Handhabung und die größere

Probandenzahl eine Kontinuität und damit eine bessere Qualität in der Durchführung der Untersuchung erreicht werden. Schließlich wäre auch der finanzielle sowie personelle Aufwand im Vergleich zu einer stationären PSG geringer.

Limitierend für die Interpretation der Ergebnisse und Aussagen von Polysomnographiestudien im Rahmen der FM sind die unterschiedlichen und teils widersprüchlichen Ergebnisse. So konnten Chervin et al. in einer Untersuchung keine signifikanten Unterschiede zwischen FM Patienten und gesunden Probanden hinsichtlich Schlafparametern oder Schlafarchitektur zeigen (Chervin et al., 2009), während andere Studien eindeutige pathologische Veränderungen nachweisen konnten (vgl. Abschnitt 2.2.4). Gründe hierfür liegen in den unterschiedlichen Stichprobengrößen, Selektionskriterien, Varianzen in den Protokollen für die Schlafaufzeichnung und vor allem in der Heterogenität der FM Patienten. Diese Limitationen müssen bei der Interpretation polysomnographischer Untersuchungen bedacht werden.

Insgesamt lässt sich jedoch festhalten, dass sich im Rahmen unserer Studie klare Hinweise für eine positive Auswirkung des SET auf die subjektive Schlafempfindung ergeben und mittels SET objektivierbare Effekte im Sinne einer verbesserten Schlafarchitektur erreicht werden können. Ein Ziel für zukünftige Studien sollte daher sein, die von uns durchgeführten Untersuchungen anhand einer größeren Studienpopulation zu wiederholen, um eine Reproduzierbarkeit unserer Ergebnisse zu überprüfen und deren klinische Relevanz zu verifizieren.

6 Zusammenfassung

Das chronische Schmerzsyndrom Fibromyalgie zeichnet sich durch das Vorliegen der Symptomtrias muskuloskelettaler Schmerz, Fatigue und unerholsamer Schlaf aus. Oftmals leiden die Patienten zusätzlich unter vegetativ- funktionellen sowie psychischen Beschwerden. Die Prävalenz in der deutschen Bevölkerung liegt bei bis zu 4 %. Die Diagnosestellung der FM erfolgt anhand der Klassifikationskriterien des American College of Rheumatology von 1990 oder der modifizierten vorläufigen diagnostischen Kriterien des American College of Rheumatology von 2010 bzw. 2011. Die genaue Ätiologie des Krankheitsbildes ist bislang nicht eindeutig geklärt; insgesamt geht man jedoch von einem Biopsychosozialen Modell aus, in welchem biologische, psychologische und soziale Faktoren eine Rolle spielen. Einen weiteren Ansatz zur Klärung der Ätiologie liefern neuere Studien, in welchen sich eine verringerte Baroreflexsensitivität bei Fibromyalgiepatienten im Vergleich zu Gesunden zeigt. Den Barorezeptoren wird eine wichtige Rolle im Zusammenhang mit der intrinsischen Schmerzregulation zugeschrieben. Eine dysfunktionale Baroreflexsensitivität im Rahmen der Fibromyalgie führt demnach zu einer verminderten autonomen Regulationsfähigkeit und infolgedessen zu einer unzureichenden intrinsischen Schmerzhemmung.

Die Empfehlungen zur Therapie der Fibromyalgie basieren vorrangig auf symptomatischen Behandlungsansätzen, welche Physiotherapie, Psychotherapie und Medikamente beinhalten. Durch all diese Verfahren kann jedoch lediglich eine temporäre Linderung der Beschwerden erzielt werden. Eine etablierte kausale Behandlung steht bisher nicht zur Verfügung. Die erwähnten Befunde hinsichtlich der veränderten Baroreflexsensitivität bei Fibromyalgie liefern jedoch einen neuen Behandlungsansatz. So war es der Arbeitsgruppe um Prof. Thieme möglich, eine Therapie zu entwickeln, mit Hilfe derer bei Fibromyalgiepatienten eine signifikante Steigerung der Baroreflexsensitivität gelingen konnte. Mittels des sogenannten Systolischen Extinktionstrainings sollen die Barorezeptoren durch die Kombination eines Barorezeptortrainings mit einer Operant- Behavioralen Therapie wieder reaktiviert werden. Es konnte bereits gezeigt werden, dass sich das Systolische Extinktionstraining positiv auf den klinischen Schmerz und das Schmerzempfinden auswirkt. Stellt das Systolische Extinktionstraining tatsächlich einen kausalen Behandlungsansatz dar, so muss davon ausgegangen werden, dass sich nach Therapie eine relevante

Symptomverbesserung in allen Bereichen zeigt. Um zu überprüfen, ob eine solche Verbesserung auch in Hinblick auf den Schlaf bei FM nachgewiesen werden kann, erfolgte im Rahmen dieser Arbeit die Untersuchung der subjektiven Schlafeinschätzung mittels des Pittsburgher Schlafqualitätsindexes anhand einer kontrolliert- randomisierten Studie mit 84 Probanden. Darüber hinaus erfolgte die Betrachtung objektiver Schlafparameter mittels Polysomnographie und deren Veränderungen nach Systolischem Extinktionstraining im Rahmen einer Pilotstudie an elf Probanden. Durch Anwendung des Systolischen Extinktionstrainings beim Krankheitsbild der Fibromyalgie kam es insgesamt zu einer Verbesserung der subjektiven Schlafeinschätzung. Dies ließ sich vorrangig an einem signifikant verringerten Gesamtscore des Pittsburgher Schlafqualitätsindexes innerhalb der mit Systolischem Extinktionstraining behandelten Gruppe und einem signifikanten Unterschied zwischen der mit Systolischem Extinktionstraining behandelten Gruppe und den beiden anderen Interventionsgruppen nachweisen. Die Kontrollgruppen wurden entweder mit einer Kombination aus Aerobem Training und Baroreflex- Training oder mit einer Kombination aus Operant- Behavioraler Psychotherapie und einer unabhängig vom kardialen Zyklus applizierten elektrischen Stimulation therapiert. Darüber hinaus konnte mittels Systolischem Extinktionstraining eine signifikante Erhöhung der Anzahl guter Schläfer erreicht werden. Auswirkungen des Systolischen Extinktionstrainings ließen sich auch auf objektivierbarer Ebene beobachten: So kam es durch Zunahme des Tiefschlafs und Abnahme der Wachzeit in der ersten Nachthälfte sowie durch die Annäherung an eine physiologische Tiefschlafverteilung nach Systolischem Extinktionstraining insgesamt zu einer Verbesserung der Schlafarchitektur.

So liegt der Schluss nahe, dass mittels Systolischem Extinktionstraining nicht nur eine deutliche Schmerzreduktion, sondern auch eine Verbesserung des Schlafes bei Fibromyalgie erreicht werden kann.

Ein Ziel zukünftiger Studien sollte es sein, die von uns durchgeführten Untersuchungen anhand einer größeren Studienpopulation zu wiederholen, um eine Reproduzierbarkeit unserer Ergebnisse zu überprüfen und deren klinische Relevanz zu verifizieren.

Summary:

Fibromyalgia, as a chronic pain syndrome, is characterised by the classical symptom triad of musculoskeletal pain, fatigue and nonrestorative sleep. Many patients also suffer from vegetative and functional, as well as psychical disorders. The prevalence in the German population is approximately 4 %. The diagnosis of Fibromyalgia is achieved by the American College of Rheumatology classification criteria of 2010, respectively 2011. The aetiology of the disease is still not well understood. It is, however, assumed that, in context of a biopsychosocial model, biological, psychological as well as social factors play an important role. A new approach to clarify the aetiology is provided by recent studies which show a decreased baroreflexsensitivity in fibromyalgia patients compared to healthy probands. Baroreceptors seem to play an important role in the intrinsic pain inhibition system. A dysfunctional baroreflexsensitivity in fibromyalgia patients leads to a reduction of the autonomic regulative capacities and consequently to an inability of intrinsic pain inhibition. Recommendations on the implementation of fibromyalgia treatment are so far primarily based on symptomatic therapeutic approaches such as physiotherapy, psychotherapy as well as medical treatment. Each of these treatment methods merely show a temporary relief. Until now, no causal treatment for fibromyalgia patients exists. The above mentioned findings concerning modified baroreflexsensitivity in fibromyalgia show a new treatment approach. Professor Thieme's research group was able to create a therapy which led to an increase of baroreflexsensitivity in fibromyalgia patients. Through the application of the Systolic Extinction Training, baroreceptors were reactivated by a combination of operant behavioural therapy and baroreceptor training. It was already demonstrated that Systolic Extinction Training has a positive effect on pain perception in addition to the clinical improvement. Assuming that Systolic Extinction Training represents a new, promising treatment approach, it must be shown that this therapy also improves other impairments caused by fibromyalgia. In order to verify ameliorations after Systolic Extinction Training regarding sleep in fibromyalgia patients the Pittsburgher sleep quality index was used to investigate subjective sleep quality in the framework of a controlled, randomised study including 84 probands. For the purpose of analysing objective sleep parameters, polysomnographic recordings were assessed within a pilot study including eleven fibromyalgia patients. By treating affected patients with Systolic Extinction Training an improvement in subjective sleep quality could be shown, mainly demonstrated by a significant reduction of the overall score within the Systolic

Extinction Training- group. Additionally, a significant difference between the group treated with Systolic Extinction Training when compared to two other control groups after therapy could be demonstrated. These control goups were either treated with a combination of aerobic trainig and baroreflex training or else a combination of operant behavioral therapy and electric stimulation applied independently from the cardiac cycle. Furthermore, a significant increase of the proportion of good sleepers after Systolic Extinction Training could be demonstrated. The Systolic Extinction Training also affected objective polysomnographic parameters such as an increase in slow wave sleep and a reduction of wake after sleep onset in the first half of the night. After all, an improvement of sleep architecture by approaching a physiological distribution of slow wave sleep could be demonstrated.

It thus stands to reason that Systolic Extinction Training not only leads to a decrease of pain, but also improves sleep in fibromyalgia patients.

The aim of future research work should be focused on repeating the presented investigations in context of a larger number of probands in order to verify the repeatability of the findings presented in this study.

7 Quellenverzeichnis

ADAM, K. & OSWALD, I. 1983. Protein synthesis, bodily renewal and the sleep-wake cycle. Clin Sci (Lond), 65**,** 561-7.

AFFLECK, G., URROWS, S., TENNEN, H., HIGGINS, P. & ABELES, M. 1996. Sequential daily relations of sleep, pain intensity, and attention to pain among women with fibromyalgia. Pain, 68**,** 363-8.

AFOLALU, E. F., MOORE, C., RAMLEE, F., GOODCHILD, C. E. & TANG, N. K. 2016. Development of the Pain-Related Beliefs and Attitudes about Sleep (PBAS) Scale for the Assessment and Treatment of Insomnia Comorbid with Chronic Pain. J Clin Sleep Med, 12**,** 1269-77.

AICHER, S. A. & RANDICH, A. 1990. Antinociception and cardiovascular responses produced by electrical stimulation in the nucleus tractus solitarius, nucleus reticularis ventralis, and the caudal medulla. Pain, 42**,** 103-19.

AMAN, M. M., R. JASON YONG, A. D. KAYE, and R. D. URMAN. 2018. "Evidence-Based Non-Pharmacological Therapies for Fibromyalgia." Curr Pain Headache Rep 22 (5):33. doi: 10.1007/s11916-018-0688-2.

ANDERBERG, U. M., MARTEINSDOTTIR, I., THEORELL, T. & VON KNORRING, L. 2000. The impact of life events in female patients with fibromyalgia and in female healthy controls. Eur Psychiatry, 15**,** 295-301.

ANDERSON, R. J., MCCRAE, C. S., STAUD, R., BERRY, R. B. & ROBINSON, M. E. 2012. Predictors of clinical pain in fibromyalgia: examining the role of sleep. J Pain, 13**,** 350-8.

ANDRADE, A., VILARINO, G. T. & BEVILACQUA, G. G. 2017. What Is the Effect of Strength Training on Pain and Sleep in Patients With Fibromyalgia? Am J Phys Med Rehabil.

ANDRADE, A., VILARINO, G. T., SIECZKOWSKA, S. M., COIMBRA, D. R., BEVILACQUA, G. G. & STEFFENS, R. A. K. 2018. The relationship between sleep quality and fibromyalgia symptoms. J Health Psychol**,** 1359105317751615.

ANGRILLI, A., MINI, A., MUCHA, R. F. & RAU, H. 1997. The influence of low blood pressure and baroreceptor activity on pain responses. Physiol Behav, 62**,** 391-7.

ARCOS-CARMONA, I. M., CASTRO-SÁNCHEZ, A. M., MATARÁN-PEÑARROCHA, G. A., GUTIÉRREZ-RUBIO, A. B., RAMOS-GONZÁLEZ, E. & MORENO-LORENZO, C. 2011. [Effects of aerobic exercise program and relaxation techniques on anxiety, quality of sleep, depression, and quality of life in patients with fibromyalgia: a randomized controlled trial]. Med Clin (Barc), 137**,** 398-401.

ARNOLD, L. M., HUDSON, J. I., HESS, E. V., WARE, A. E., FRITZ, D. A., AUCHENBACH, M. B., STARCK, L. O. & KECK, P. E. 2004. Family study of fibromyalgia. Arthritis Rheum, 50**,** 944-52.

ARNOLD, L. M., ROSEN, A., PRITCHETT, Y. L., D'SOUZA, D. N., GOLDSTEIN, D. J., IYENGAR, S. & WERNICKE, J. F. 2005. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of duloxetine in the treatment of women with fibromyalgia with or without major depressive disorder. Pain, 119**,** 5-15.

ARNOLD, L. M., RUSSELL, I. J., DIRI, E. W., DUAN, W. R., YOUNG, J. P., SHARMA, U., MARTIN, S. A., BARRETT, J. A. & HAIG, G. 2008. A 14-week, randomized, double-blinded, placebo-controlled monotherapy trial of pregabalin in patients with fibromyalgia. J Pain, 9**,** 792-805.

ASERINSKY, E. & KLEITMAN, N. 1953. Regularly occurring periods of eye motility, and concomitant phenomena, during sleep. Science, 118**,** 273-4.

AĞARGÜN, M. Y., TEKEOĞLU, I., GÜNEŞ, A., ADAK, B., KARA, H. & ERCAN, M. 1999. Sleep quality and pain threshold in patients with fibromyalgia. Compr Psychiatry, 40**,** 226-8.

BASLER, H. D., DOBE, M., NOBIS, H. G., POGATZKI-ZAHN, E. & WILD, J. Schmerz und Schlaf [Online]. Available: http://www.dgss.org/patienteninformationen/besonderheiten-bei-schmerz/schmerz-und-schlaf/ [Accessed 07.08.2017].

BAZZICHI, L., GIACOMELLI, C., DE FEO, F., GIULIANO, T., ROSSI, A., DOVERI, M., TANI, C., WILSON, R. B. & BOMBARDIERI, S. 2007. Antipolymer antibody in Italian fibromyalgic patients. Arthritis Res Ther, 9**,** R86.

BENNETT, R. M., CLARK, S. C. & WALCZYK, J. 1998. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of growth hormone in the treatment of fibromyalgia. Am J Med, 104**,** 227-31.

BENNETT, R. M., CLARK, S. R., CAMPBELL, S. M. & BURCKHARDT, C. S. 1992. Low levels of somatomedin C in patients with the fibromyalgia syndrome. A possible link between sleep and muscle pain. Arthritis Rheum, 35**,** 1113-6.

BENNETT, R. M., GATTER, R. A., CAMPBELL, S. M., ANDREWS, R. P., CLARK, S. R. & SCAROLA, J. A. 1988. A comparison of cyclobenzaprine and placebo in the management of fibrositis. A double-blind controlled study. Arthritis Rheum, 31**,** 1535-42.

BERGER, H. 1929. Über das Elektrenkephalogramm des Menschen. Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten. Springer Verlag.

BERGER, M. 1992. Handbuch des normalen und gestörten Schlafes, Berlin, Heidelberg, Springer.

BERNARDY, K., KLOSE, P., BUSCH, A. J., CHOY, E. H. & HÄUSER, W. 2013. Cognitive behavioural therapies for fibromyalgia. Cochrane Database Syst Rev**,** CD009796.

BERNIK, M., SAMPAIO, T. P. & GANDARELA, L. 2013. Fibromyalgia comorbid with anxiety disorders and depression: combined medical and psychological treatment. Curr Pain Headache Rep, 17**,** 358.

BERRY, R., BROOKS, R., CHARLENE, E., GAMALDO, M. D., HARDING, S. M., LLOYD, R. M., MARCUS, C. L. & VAUGHN, B. V. 2015. The AASM Maual for the scoring of sleep an asocciated events. rules, teminology and technical specifications. Version 2.2, Darien, IL, U.S.A.

BIASI, G., FIORAVANTI, A., GALEAZZI, M. & MARCOLONGO, R. 1994. [Absence of correlation between HLA antigens and fibromyalgia syndrome in Italian patients]. Ann Ital Med Int, 9**,** 228-30.

BIDONDE, J., BUSCH, A. J., WEBBER, S. C., SCHACHTER, C. L., DANYLIW, A., OVEREND, T. J., RICHARDS, R. S. & RADER, T. 2014. Aquatic exercise training for fibromyalgia. Cochrane Database Syst Rev**,** CD011336.

BIEWER, W., CONRAD, I. & HÄUSER, W. 2004. [Fibromyalgia]. Schmerz, 18**,** 118-24.

BIGATTI, S. M., HERNANDEZ, A. M., CRONAN, T. A. & RAND, K. L. 2008. Sleep disturbances in fibromyalgia syndrome: relationship to pain and depression. Arthritis Rheum, 59**,** 961-7.

BOISSET-PIORO, M. H., ESDAILE, J. M. & FITZCHARLES, M. A. 1995. Sexual and physical abuse in women with fibromyalgia syndrome. Arthritis Rheum, 38**,** 235-41.

BORG, G. 1998. Borg's Perceived Exertion and Pain Scales [Online]. Human Kinetics Pub Inc. [Accessed 07.08.2017].

BOSSUT, D. F. & MAIXNER, W. 1996. Effects of cardiac vagal afferent electrostimulation on the responses of trigeminal and trigeminothalamic neurons to noxious orofacial stimulation. Pain, 65**,** 101-9.

BRODY, S., ANGRILLI, A., WEISS, U., BIRBAUMER, N., MINI, A., VEIT, R. & RAU, H. 1997. Somatotosensory evoked potentials during baroreceptor stimulation in chronic low back pain patients and normal controls. Int J Psychophysiol, 25**,** 201-10.

BRUEHL, S., CARLSON, C. R. & MCCUBBIN, J. A. 1992. The relationship between pain sensitivity and blood pressure in normotensives. Pain, 48**,** 463-7.

BRUEHL, S. & CHUNG, O. Y. 2004. Interactions between the cardiovascular and pain regulatory systems: an updated review of mechanisms and possible alterations in chronic pain. Neurosci Biobehav Rev, 28**,** 395-414.

BURDA, C. D., COX, F. R. & OSBORNE, P. 1986. Histocompatability antigens in the fibrositis (fibromyalgia) syndrome. Clin Exp Rheumatol, 4**,** 355-8.

BURGMER, M., GAUBITZ, M., KONRAD, C., WRENGER, M., HILGART, S., HEUFT, G. & PFLEIDERER, B. 2009. Decreased gray matter volumes in the cingulo-frontal cortex and the amygdala in patients with fibromyalgia. Psychosom Med, 71**,** 566-73.

BURNS, J. W., CROFFORD, L. J. & CHERVIN, R. D. 2008. Sleep stage dynamics in fibromyalgia patients and controls. Sleep Med, 9**,** 689-96.

BUSCH, A. J., WEBBER, S. C., RICHARDS, R. S., BIDONDE, J., SCHACHTER, C. L., SCHAFER, L. A., DANYLIW, A., SAWANT, A., DAL BELLO-HAAS, V., RADER, T. & OVEREND, T. J. 2013. Resistance exercise training for fibromyalgia. Cochrane Database Syst Rev**,** CD010884.

BUSKILA, D. & NEUMANN, L. 1997. Fibromyalgia syndrome (FM) and nonarticular tenderness in relatives of patients with FM. J Rheumatol, 24**,** 941-4.

BUSKILA, D., NEUMANN, L., HAZANOV, I. & CARMI, R. 1996. Familial aggregation in the fibromyalgia syndrome. Semin Arthritis Rheum, 26**,** 605-11.

BUSKILA, D. (2003) 'Fibromyalgia: a biopsychosocial syndrome', Isr Med Assoc J, 5(12), pp. 887-8.

BUYSSE, D. J., HALL, M. L., STROLLO, P. J., KAMARCK, T. W., OWENS, J., LEE, L., REIS, S. E. & MATTHEWS, K. A. 2008. Relationships between the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI), Epworth Sleepiness Scale (ESS), and clinical/polysomnographic measures in a community sample. J Clin Sleep Med, 4**,** 563-71.

BUYSSE, D. J., REYNOLDS, C. F., MONK, T. H., BERMAN, S. R. & KUPFER, D. J. 1989. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. Psychiatry Res, 28**,** 193-213.

C-OTÉ, K. A. & MOLDOFSKY, H. 1997. Sleep, daytime symptoms, and cognitive performance in patients with fibromyalgia. J Rheumatol, 24**,** 2014-23.

CABO-MESEGUER, A., CERDÁ-OLMEDO, G. & TRILLO-MATA, J. L. 2017. Fibromyalgia: Prevalence, epidemiologic profiles and economic costs. Med Clin (Barc).

CARETTE, S., BELL, M. J., REYNOLDS, W. J., HARAOUI, B., MCCAIN, G. A., BYKERK, V. P., EDWORTHY, S. M., BARON, M., KOEHLER, B. E. & FAM, A. G. 1994. Comparison of amitriptyline, cyclobenzaprine, and placebo in the treatment of fibromyalgia. A randomized, double-blind clinical trial. Arthritis Rheum, 37**,** 32-40.

CARSKADON, M. A. D., W.C. 2005. Normal Human Sleep: An Overview. In: KRYGER, M. H., ROTH, T. & DEMENT, W. C. (eds.) Principles and Practice of Sleep Medicine. 4 ed.: Elsevier Inc.

CARVILLE, S. F., ARENDT-NIELSEN, L., ARENDT-NIELSEN, S., BLIDDAL, H., BLOTMAN, F., BRANCO, J. C., BUSKILA, D., DA SILVA, J. A., DANNESKIOLD-SAMSØE, B., DINCER, F., HENRIKSSON, C., HENRIKSSON, K. G., KOSEK, E., LONGLEY, K., MCCARTHY, G. M., PERROT, S., PUSZCZEWICZ, M., SARZI-PUTTINI, P., SILMAN, A., SPÄTH, M., CHOY, E. H. & EULAR 2008. EULAR evidence-based recommendations for the management of fibromyalgia syndrome. Ann Rheum Dis, 67**,** 536-41.

CATLEY, D., KAELL, A. T., KIRSCHBAUM, C. & STONE, A. A. 2000. A naturalistic evaluation of cortisol secretion in persons with fibromyalgia and rheumatoid arthritis. Arthritis Care Res, 13**,** 51-61.

CETIN, E., MELLER, T., BERWANGER, J., EVERMANN, U., MALINOWSKI, R., MATHYS, M. & THIEME, K. 2017a. Effektivität des Systolischen Extinktionstrainings (SET) bei Patienten mit Fibromyalgie. Psychosomatik Kongress. Berlin.

CETIN, E., MELLER, T., BERWANGER, J., EVERMANN, U., MALINOWSKI, R., MATHYS, M. & THIEME, K. 2017b. Effektivität des Systolischen Extinktionstrainings bei Patienten mit Fibromyalgie. Psychosomatik Kongress. Berlin.

CHERVIN, R. D., TEODORESCU, M., KUSHWAHA, R., DELINE, A. M., BRUCKSCH, C. B., RIBBENS-GRIMM, C., RUZICKA, D. L., STEIN, P. K., CLAUW, D. J. & CROFFORD, L. J. 2009. Objective measures of disordered sleep in fibromyalgia. J Rheumatol, 36**,** 2009-16.

CHIU, Y. H., SILMAN, A. J., MACFARLANE, G. J., RAY, D., GUPTA, A., DICKENS, C., MORRISS, R. & MCBETH, J. 2005. Poor sleep and depression are independently associated with a reduced pain threshold. Results of a population based study. Pain, 115**,** 316-21.

CHUNG, O. Y., BRUEHL, S., DIEDRICH, L., DIEDRICH, A., CHONT, M. & ROBERTSON, D. 2008. Baroreflex sensitivity associated hypoalgesia in healthy states is altered by chronic pain. Pain, 138**,** 87-97.

CICCONE, D. S., ELLIOTT, D. K., CHANDLER, H. K., NAYAK, S. & RAPHAEL, K. G. 2005. Sexual and physical abuse in women with fibromyalgia syndrome: a test of the trauma hypothesis. Clin J Pain, 21**,** 378-86.

CLARK, S., TINDALL, E. & BENNETT, R. M. 1985. A double blind crossover trial of prednisone versus placebo in the treatment of fibrositis. J Rheumatol, 12**,** 980-3.

CLAUW, D. J. & CROFFORD, L. J. 2003. Chronic widespread pain and fibromyalgia: what we know, and what we need to know. Best Pract Res Clin Rheumatol, 17**,** 685-701.

COLE, R. J. (1989) 'Postural baroreflex stimuli may affect EEG arousal and sleep in humans', J Appl Physiol (1985), 67(6), pp. 2369-75.

COLTEN, R. H. & ALTEVOG, B. M. 2006. Sleep Disorders and Sleep Deprivation An Unmet Public Health Problem, Washington (DC), National Academies Press (US).

CONSOLI, G., MARAZZITI, D., CIAPPARELLI, A., BAZZICHI, L., MASSIMETTI, G., GIACOMELLI, C., ROSSI, A., BOMBARDIERI, S. & DELL'OSSO, L. 2012. The impact of mood, anxiety, and sleep disorders on fibromyalgia. Compr Psychiatry, 53**,** 962-7.

CRICK, F. & MITCHISON, G. 1983. The function of dream sleep. Nature, 304**,** 111-4.

CRITCHLEY, H. D. & HARRISON, N. A. 2013. Visceral influences on brain and behavior. Neuron, 77**,** 624-38.

CROFT, P., BURT, J., SCHOLLUM, J., THOMAS, E., MACFARLANE, G. & SILMAN, A. 1996. More pain, more tender points: is fibromyalgia just one end of a continuous spectrum? Ann Rheum Dis, 55**,** 482-5.

CROFT, P., SCHOLLUM, J. & SILMAN, A. 1994. Population study of tender point counts and pain as evidence of fibromyalgia. BMJ, 309**,** 696-9.

CUATRECASAS, G., ALEGRE, C., FERNANDEZ-SOLÀ, J., GONZALEZ, M. J., GARCIA-FRUCTUOSO, F., POCA-DIAS, V., NADAL, A., NAVARRO, F., MERA, A., LAGE, M., PEINÓ, R., CASANUEVA, F., LIÑAN, C., SESMILO, G., COVES, M. J., IZQUIERDO, J. P., ALVAREZ, I., GRANADOS, E. & PUIG-DOMINGO, M. 2012. Growth hormone treatment for sustained pain reduction and improvement in quality of life in severe fibromyalgia. Pain, 153**,** 1382-9.

D'ANTONO, B., DITTO, B., SITA, A. & MILLER, S. B. 2000. Cardiopulmonary baroreflex stimulation and blood pressure-related hypoalgesia. Biol Psychol, 53**,** 217-31.

DAUVILLIERS, Y. & TOUCHON, J. 2001. [Sleep in fibromyalgia: review of clinical and polysomnographic data]. Neurophysiol Clin, 31**,** 18-33.

DEMENT, W. & KLEITMAN, N. 1957. The relation of eye movements during sleep to dream activity: an objective method for the study of dreaming. J Exp Psychol, 53**,** 339-46.

DIATCHENKO, L., SLADE, G. D., NACKLEY, A. G., BHALANG, K., SIGURDSSON, A., BELFER, I., GOLDMAN, D., XU, K., SHABALINA, S. A., SHAGIN, D., MAX, M. B., MAKAROV, S. S. & MAIXNER, W. 2005. Genetic basis for individual variations in pain perception and the development of a chronic pain condition. Hum Mol Genet, 14**,** 135-43.

DIAZ-PIEDRA, C., CATENA, A., SÁNCHEZ, A. I., MIRÓ, E., MARTÍNEZ, M. P. & BUELA-CASAL, G. 2015a. Sleep disturbances in fibromyalgia syndrome: the role of clinical and polysomnographic variables explaining poor sleep quality in patients. Sleep Med, 16**,** 917-25.

DIAZ-PIEDRA, C., DI STASI, L. L., BALDWIN, C. M., BUELA-CASAL, G. & CATENA, A. 2015b. Sleep disturbances of adult women suffering from fibromyalgia: a systematic review of observational studies. Sleep Med Rev, 21**,** 86-99.

DOI, Y., MINOWA, M., UCHIYAMA, M., OKAWA, M., KIM, K., SHIBUI, K. & KAMEI, Y. 2000. Psychometric assessment of subjective sleep quality using the Japanese version of the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI-J) in psychiatric disordered and control subjects. Psychiatry Res, 97**,** 165-72.

DREWES, A. M., ANDREASEN, A., JENNUM, P. & NIELSEN, K. D. 1991. Zopiclone in the treatment of sleep abnormalities in fibromyalgia. Scand J Rheumatol, 20**,** 288-93.

DROSTE, C., KARDOS, A., BRODY, S., GREENLEE, M. W., ROSKAMM, H. & RAU, H. 1994. Baroreceptor stimulation: pain perception and sensory thresholds. Biol Psychol, 37**,** 101-13.

DUSCHEK, S., MÜCK, I. & REYES DEL PASO, G. A. 2007. Relationship between baroreceptor cardiac reflex sensitivity and pain experience in normotensive individuals. Int J Psychophysiol, 65**,** 193-200.

DWORKIN, B. R., ELBERT, T., RAU, H., BIRBAUMER, N., PAULI, P., DROSTE, C. & BRUNIA, C. H. 1994. Central effects of baroreceptor activation in humans: attenuation of skeletal reflexes and pain perception. Proc Natl Acad Sci U S A, 91**,** 6329-33.

DWORKIN, B. R., FILEWICH, R. J., MILLER, N. E., CRAIGMYLE, N. & PICKERING, T. G. 1979. Baroreceptor activation reduces reactivity to noxious stimulation: implications for hypertension. Science, 205**,** 1299-301.

EICH, W., BÄR, K. J., BERNATECK, M., BURGMER, M., DEXL, C., PETZKE, F., SOMMER, C., WINKELMANN, A. & HÄUSER, W. 2017. [Definition, classification, clinical diagnosis and prognosis of fibromyalgia syndrome : Updated guidelines 2017 and overview of systematic review articles]. Schmerz.

ELBERT, T., ROCKSTROH, B., LUTZENBERGER, W., KESSLER, M. & PIETROWSKY, R. 1988. Baroreceptor stimulation alters pain sensation depending on tonic blood pressure. Psychophysiology, 25**,** 25-9.

FACHGESELLSCHAFTEN, A. D. W. M. 2017a. Patientenversion der wissenschaftlichen Leitlinie "Definition, Ursachen, Diagnostik und Therapie des Fibromyalgiesyndroms" [Online]. Available: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/145-004p_S3_Fibromyalgiesyndrom_2017-03.pdf [Accessed 15.08.2017].

FACHGESELLSCHAFTEN, A. D. W. M. 2017b. S3- Leitlinie: Definition, Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie des Fibromyalgiesyndroms [Online]. Available: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/145-004l_S3_Fibromyalgiesyndrom_2017-12.pdf [Accessed 03.08.2017].

FIBROMYALGIE UND SCHLAFSTÖUNG (2007). Available at: https://www.onmeda.de/forum/rheuma/107607-fibromyalgie-und-schlafst%C3%B6rungen [Accessed: 30. December 2018].

FICTENBERG, N. L., PUTNAM, S. H., MANN, N. R., ZAFONTE, R. D. & MILLARD, A. E. 2001. Insomnia screening in postacute traumatic brain injury: utility and validity of the Pittsburgh Sleep Quality Index. Am J Phys Med Rehabil, 80**,** 339-45.

FIETTA, P. & MANGANELLI, P. 2007. Fibromyalgia and psychiatric disorders. Acta Biomed, 78**,** 88-95.

FILLINGIM, R. B. & MAIXNER, W. 1996. The influence of resting blood pressure and gender on pain responses. Psychosom Med, 58**,** 326-32.

FISCHER, J., MAYER, G., PENZEL, T., RIEMANN, D. & SITTER, H. (eds.) 2015. Nicht erholsamer Schlaf, Leitlinie "S2" der DGSM, Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag KG.

FITZCHARLES, M. A., FAREGH, N., STE-MARIE, P. A. & SHIR, Y. 2013. Opioid use in fibromyalgia is associated with negative health related measures in a prospective cohort study. Pain Res Treat, 2013**,** 898493.

FITZCHARLES, M. A., STE-MARIE, P. A., GAMSA, A., WARE, M. A. & SHIR, Y. 2011. Opioid use, misuse, and abuse in patients labeled as fibromyalgia. Am J Med, 124**,** 955-60.

FLANIGAN, M. J., MOREHOUSE, R. L. & SHAPIRO, C. M. 1995. Determination of observer-rated alpha activity during sleep. Sleep, 18**,** 702-6.

FLOR, H. & BIRNBAUMER, N. 1994. Psychologie und interdiziplinäre Therapie chronischer Wirbelsäulensyndrome, München, GSF Forschungszentrum.

FLOR, H., BRAUN, C., ELBERT, T. & BIRBAUMER, N. 1997. Extensive reorganization of primary somatosensory cortex in chronic back pain patients. Neurosci Lett, 224**,** 5-8.

FLOR, H. & TURK, D. C. 1988. Chronic back pain and rheumatoid arthritis: predicting pain and disability from cognitive variables. J Behav Med, 11**,** 251-65.

FORDYCE, W. E. 1976. Behavioral methods for chronic pain and illness.

FRANCE, C. R. 1999. Decreased pain perception and risk for hypertension: considering a common physiological mechanism. Psychophysiology, 36**,** 683-92.

FRITZSCHE, K., W. GEIGGES, D. RICHTER, and M. WIRSCHING. 2015. Psychosomatische Grundversorgung. Vol. 2: Thieme.

GARBER , C. E., BLISSMER, B., DESCHENES, M. R., FRANKLIN, B. A., LAMONTE, M. J., LEE, I. M., NIEMAN, D. C., SWAIN, D. P. and Medicine, A. C. o. S. (2011) 'American College of Sports Medicine position stand. Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: guidance for prescribing exercise', Med Sci Sports Exerc, 43(7), pp. 1334-59.

GHIONE, S. 1996. Hypertension-associated hypalgesia. Evidence in experimental animals and humans, pathophysiological mechanisms, and potential clinical consequences. Hypertension, 28**,** 494-504.

GRACELY, R. H., GRANT, M. A. & GIESECKE, T. 2003. Evoked pain measures in fibromyalgia. Best Pract Res Clin Rheumatol, 17**,** 593-609.

GRACELY, R. H., PETZKE, F., WOLF, J. M. & CLAUW, D. J. 2002. Functional magnetic resonance imaging evidence of augmented pain processing in fibromyalgia. Arthritis Rheum, 46**,** 1333-43.

GRIEP, E. N., BOERSMA, J. W. & DE KLOET, E. R. 1993. Altered reactivity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the primary fibromyalgia syndrome. J Rheumatol, 20**,** 469-74.

GRIEP, E. N., BOERSMA, J. W., LENTJES, E. G., PRINS, A. P., VAN DER KORST, J. K. & DE KLOET, E. R. 1998. Function of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in patients with fibromyalgia and low back pain. J Rheumatol, 25**,** 1374-81.

GUASTI, L., GAUDIO, G., ZANOTTA, D., GRIMOLDI, P., PETROZZINO, M. R., TANZI, F., BERTOLINI, A., GRANDI, A. M. & VENCO, A. 1999. Relationship between a genetic predisposition to hypertension, blood pressure levels and pain sensitivity. Pain, 82**,** 311-7.

GUR, A., CEVIK, R., SARAC, A. J., COLPAN, L. & EM, S. 2004. Hypothalamic-pituitary-gonadal axis and cortisol in young women with primary fibromyalgia: the potential roles of depression, fatigue, and sleep disturbance in the occurrence of hypocortisolism. Ann Rheum Dis, 63**,** 1504-6.

GÜR, A., KARAKOÇ, M., NAS, K., REMZI, CEVIK, DENLI, A. & SARAÇ, J. 2002. Cytokines and depression in cases with fibromyalgia. J Rheumatol, 29**,** 358-61.

HAMILTON, N. A., CATLEY, D. & KARLSON, C. 2007. Sleep and the affective response to stress and pain. Health Psychol, 26**,** 288-95.

HARTMANN, E. 1968. The 90-minute sleep-dream cycle. Arch Gen Psychiatry, 18**,** 280-6.

HELLHAMMER, D. (ed.) 2006. Verhaltenstherapie - Neuropsychotherapie bei chronischen Schmerzen: Karger.

HENRIKSSON, C. & LIEDBERG, G. 2000. Factors of importance for work disability in women with fibromyalgia. J Rheumatol, 27**,** 1271-6.

HITA-CONTRERAS, F., MARTÍNEZ-LÓPEZ, E., LATORRE-ROMÁN, P. A., GARRIDO, F., SANTOS, M. A. & MARTÍNEZ-AMAT, A. 2014. Reliability and validity of the Spanish version of the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) in patients with fibromyalgia. Rheumatol Int, 34**,** 929-36.

HORNE, J. A. & SHACKELL, B. S. 1991. Alpha-like EEG activity in non-REM sleep and the fibromyalgia (fibrositis) syndrome. Electroencephalogr Clin Neurophysiol, 79**,** 271-6.

HÄUSER, W., BERNARDY, K., UÇEYLER, N. & SOMMER, C. 2009a. Treatment of fibromyalgia syndrome with gabapentin and pregabalin--a meta-analysis of randomized controlled trials. Pain, 145**,** 69-81.

HÄUSER, W., K. BERNARDY, and B. ARNOLD. 2006. "[Fibromyalgia -- a somatoform (pain) disorder?]." Schmerz 20 (2):128-39. doi: 10.1007/s00482-005-0391-1.

HÄUSER, W., SARZI-PUTTINI, P., TÖLLE, T. R. & WOLFE, F. 2012. Placebo and nocebo responses in randomised controlled trials of drugs applying for approval for fibromyalgia syndrome treatment: systematic review and meta-analysis. Clin Exp Rheumatol, 30**,** 78-87.

HÄUSER, W., SCHMUTZER, G., GLAESMER, H. & BRÄHLER, E. 2009b. [Prevalence and predictors of pain in several body regions. Results of a representative German population survey]. Schmerz, 23**,** 461-70.

HÄUSER, W., ZIMMER, C., FELDE, E. & KÖLLNER, V. 2008. [What are the key symptoms of fibromyalgia? Results of a survey of the German Fibromyalgia Association]. Schmerz, 22**,** 176-83.

HØRVEN, S., STILES, T. C., HOLST, A. & MOEN, T. 1992. HLA antigens in primary fibromyalgia syndrome. J Rheumatol, 19**,** 1269-70.

IANNUCCELLI, C., DI FRANCO, M., ALESSANDRI, C., GUZZO, M. P., CROIA, C., DI SABATO, F., FOTI, M. & VALESINI, G. 2010. Pathophysiology of fibromyalgia: a comparison with the tension-type headache, a localized pain syndrome. Ann N Y Acad Sci, 1193**,** 78-83.

IBER, C., ANCOLI-ISRAEL, S., CHESSON, A. L. & QUAN, S. F. 2007. The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology, and Technical Specifications., Westchester, IL, American Academy of Sleep Medicine.

INFORMATION, D. I. F. M. D. U. 2013. ICD-10-GM Version 2013, Kapitel XIII, Krankheiten des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes (M00-M99) [Online]. Available: https://www.dimdi.de/static/de/klassifikationen/icd/icd-10-gm/kode-suche/htmlgm2013/block-m70-m79.htm. [Accessed 31. December 2018].

JENKINS, W. M., MERZENICH, M. M., OCHS, M. T., ALLARD, T. & GUÍC-ROBLES, E. 1990. Functional reorganization of primary somatosensory cortex in adult owl monkeys after behaviorally controlled tactile stimulation. J Neurophysiol, 63**,** 82-104.

JENNUM, P., DREWES, A. M., ANDREASEN, A. & NIELSEN, K. D. 1993. Sleep and other symptoms in primary fibromyalgia and in healthy controls. J Rheumatol, 20**,** 1756-9.

JENTOFT, E. S., KVALVIK, A. G. & MENGSHOEL, A. M. 2001. Effects of pool-based and land-based aerobic exercise on women with fibromyalgia/chronic widespread muscle pain. Arthritis Rheum, 45**,** 42-7.

KAAS, J. H. 2000. The reorganization of somatosensory and motor cortex after peripheral nerve or spinal cord injury in primates. Prog Brain Res, 128**,** 173-9.

KATZ, R. S., WOLFE, F. & MICHAUD, K. 2006. Fibromyalgia diagnosis: a comparison of clinical, survey, and American College of Rheumatology criteria. Arthritis Rheum, 54**,** 169-76.

KEEFE, F. J., RUMBLE, M. E., SCIPIO, C. D., GIORDANO, L. A. & PERRI, L. M. 2004. Psychological aspects of persistent pain: current state of the science. J Pain, 5**,** 195-211.

KERNS, R. D., SOUTHWICK, S., E.L., G., HAYTHORNTHAWAITE, J. A., JACOB, M. C., ROSENBERG, R. & A 1991. The relationship between reports of pain related social interactions and expressions of pain and affective distress. Behaviour Therapy.

KESKINDAG, B. & KARAAZIZ, M. 2017. The association between pain and sleep in fibromyalgia. Saudi Med J, 38**,** 465-475.

KIA, S. & CHOY, E. 2017. Update on Treatment Guideline in Fibromyalgia Syndrome with Focus on Pharmacology. Biomedicines, 5.

KINGSLEY, J. D., PANTON, L. B., TOOLE, T., SIRITHIENTHAD, P., MATHIS, R. & MCMILLAN, V. 2005. The effects of a 12-week strength-training program on strength and functionality in women with fibromyalgia. Arch Phys Med Rehabil, 86**,** 1713-21.

KRUSZEWSKI, P., BORDINI, C., BRUBAKK, A. O. & SJAASTAD, O. 1992. Cluster headache: alterations in heart rate, blood pressure and orthostatic responses during spontaneous attacks. Cephalalgia, 12**,** 172-7.

KURSAWE, H. & KUBICKI, S. 2012. Vigilanz und Schlaf. In: ZSCHOCKE, S. & HANSEN, H. C. (eds.) Klinische Elektroenzephalographie. Springer.

LANDIS, C. A., ROBINSON, C. R. & LEVINE, J. D. 1988. Sleep fragmentation in the arthritic rat. Pain, 34**,** 93-9.

LANGE, M., KARPINSKI, N., KROHN-GRIMBERGHE, B. & PETERMANN, F. 2010. [Patients with fibromyalgia: gender differences]. Schmerz, 24**,** 262-6.

LENTZ, M. J., LANDIS, C. A., ROTHERMEL, J. & SHAVER, J. L. 1999. Effects of selective slow wave sleep disruption on musculoskeletal pain and fatigue in middle aged women. J Rheumatol, 26**,** 1586-92.

LOSERT-BRUGGNER, B., HÜLSE, M. & HÜLSE, R. 2017. Fibromyalgia in patients with chronic CCD and CMD - A retrospective study of 555 patients. Cranio**,** 1-9.

MACFARLANE, G. J., KRONISCH, C., DEAN, L. E., ATZENI, F., HÄUSER, W., FLUß, E., CHOY, E., KOSEK, E., AMRIS, K., BRANCO, J., DINCER, F., LEINO-ARJAS, P., LONGLEY, K., MCCARTHY, G. M., MAKRI, S., PERROT, S., SARZI-PUTTINI, P., TAYLOR, A. & JONES, G. T. 2017. EULAR revised recommendations for the management of fibromyalgia. Ann Rheum Dis, 76**,** 318-328.

MAHOWALD, M. W., MAHOWALD, M. L., BUNDLIE, S. R. & YTTERBERG, S. R. 1923. Sleep fragmentation in rheumatoid arthritis. American Journal of Physiology. Chicago.

MAHOWALD, M. W., MAHOWALD, M. L., BUNDLIE, S. R. & YTTERBERG, S. R. 1989. Sleep fragmentation in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum, 32**,** 974-83.

MAIXNER, W., FILLINGIM, R., KINCAID, S., SIGURDSSON, A. & HARRIS, M. B. 1997. Relationship between pain sensitivity and resting arterial blood pressure in patients with painful temporomandibular disorders. Psychosom Med, 59**,** 503-11.

MAIXNER, W., TOUW, K. B., BRODY, M. J., GEBHART, G. F. & LONG, J. P. 1982. Factors influencing the altered pain perception in the spontaneously hypertensive rat. Brain Res, 237**,** 137-45.

MALT, E. A., OLAFSSON, S., AAKVAAG, A., LUND, A. & URSIN, H. 2003. Altered dopamine D2 receptor function in fibromyalgia patients: a neuroendocrine study with buspirone in women with fibromyalgia compared to female population based controls. J Affect Disord, 75**,** 77-82.

MARTIN, L., NUTTING, A., MACINTOSH, B. R., EDWORTHY, S. M., BUTTERWICK, D. & COOK, J. 1996. An exercise program in the treatment of fibromyalgia. J Rheumatol, 23**,** 1050-3.

MARTÍNEZ, M. P., MIRÓ, E., SÁNCHEZ, A. I., DÍAZ-PIEDRA, C., CÁLIZ, R., VLAEYEN, J. W. & BUELA-CASAL, G. 2014. Cognitive-behavioral therapy for insomnia and sleep hygiene in fibromyalgia: a randomized controlled trial. J Behav Med, 37**,** 683-97.

MARX, C. 2016. Nichtorganische Schlafstörungen, Berlin-Heidelberg, Springer-Verlag.

MAURER J.T., WEESS HG., SCHREDL M. 2009. "Physiologische Grundlagen des normalen und gestörten Schlafes." In Praxis der Schlafmedizin. Berlin, Heidelberg: Springer.

MAYER, G., FIETZE, I., FISCHER, J., PENZEL, T., RIEMANN, D., RODENBECK, A., SITTER, H. & TESCHLER, H. 2009. S3- Leitlinie- Nicht erholsamer Schlaf/ Schlafstörungen [Online]. Springer Medizin. Available: http://www.dgsm.de/downloads/akkreditierung_ergebnisqualitaet/S3-Leitlinie_Nicht_erholsamer_Schlaf-Schlafstoerungen.pdf [Accessed 04.03.2019].

MEASE, P. J., RUSSELL, I. J., KAJDASZ, D. K., WILTSE, C. G., DETKE, M. J., WOHLREICH, M. M., WALKER, D. J. & CHAPPELL, A. S. 2010. Long-term safety, tolerability, and efficacy of duloxetine in the treatment of fibromyalgia. Semin Arthritis Rheum, 39**,** 454-64.

MELLER, T., STIEHM, F., MALINOWSKI, R. & THIEME, K. 2016. [Baroreflex sensitivity and chronic pain : Pathogenetic significance and clinical implications]. Schmerz, 30**,** 470-476.

MELLER, T. & THIEME, K. 2014. Schmerzhemmung nach systolischer Extinktionstherapie (SET) bei Fibromyalgie.

MILLAN, M. J. 2002. Descending control of pain. Prog Neurobiol, 66**,** 355-474.

MIRÓ, E., LUPIÁÑEZ, J., MARTÍNEZ, M. P., SÁNCHEZ, A. I., DÍAZ-PIEDRA, C., GUZMÁN, M. A. & BUELA-CASAL, G. 2011. Cognitive-behavioral therapy for insomnia improves attentional function in fibromyalgia syndrome: a pilot, randomized controlled trial. J Health Psychol, 16**,** 770-82.

MOLDOFSKY, H., LUE, F. A., MOUSLY, C., ROTH-SCHECHTER, B. & REYNOLDS, W. J. 1996. The effect of zolpidem in patients with fibromyalgia: a dose ranging, double blind, placebo controlled, modified crossover study. J Rheumatol, 23**,** 529-33.

MOLDOFSKY, H., LUE, F. A. & SMYTHE, H. A. 1983. Alpha EEG sleep and morning symptoms in rheumatoid arthritis. J Rheumatol, 10**,** 373-9.

MOLDOFSKY, H., SCARISBRICK, P., ENGLAND, R. & SMYTHE, H. 1975. Musculosketal symptoms and non-REM sleep disturbance in patients with "fibrositis syndrome" and healthy subjects. Psychosom Med, 37**,** 341-51.

MOLONY, R. R., MACPEEK, D. M., SCHIFFMAN, P. L., FRANK, M., NEUBAUER, J. A., SCHWARTZBERG, M. & SEIBOLD, J. R. 1986. Sleep, sleep apnea and the fibromyalgia syndrome. J Rheumatol, 13**,** 797-800.

MYERS, C. D., ROBINSON, M. E., RILEY, J. L. & SHEFFIELD, D. 2001. Sex, gender, and blood pressure: contributions to experimental pain report. Psychosom Med, 63**,** 545-50.

NICASSIO, P. M., MOXHAM, E. G., SCHUMAN, C. E. & GEVIRTZ, R. N. 2002. The contribution of pain, reported sleep quality, and depressive symptoms to fatigue in fibromyalgia. Pain, 100**,** 271-9.

OFFENBAECHER, M., GLATZEDER, K. & ACKENHEIL, M. 1998. Self-reported depression, familial history of depression and fibromyalgia (FM), and psychological distress in patients with FM. Z Rheumatol, 57 Suppl 2**,** 94-6.

ONEN, S. H., ALLOUI, A., GROSS, A., ESCHALLIER, A. & DUBRAY, C. 2001. The effects of total sleep deprivation, selective sleep interruption and sleep recovery on pain tolerance thresholds in healthy subjects. J Sleep Res, 10**,** 35-42.

OSORIO, C. D., GALLINARO, A. L., LORENZI-FILHO, G. & LAGE, L. V. 2006. Sleep quality in patients with fibromyalgia using the Pittsburgh Sleep Quality Index. J Rheumatol, 33**,** 1863-5.

OSWALD, I. 1980. Sleep studies in clinical pharmacology. Br J Clin Pharmacol, 10**,** 317-26.

PELLEGRINO, M. J., WAYLONIS, G. W. & SOMMER, A. 1989. Familial occurrence of primary fibromyalgia. Arch Phys Med Rehabil, 70**,** 61-3.

PENG, X., ROBINSON, R. L., MEASE, P., KROENKE, K., WILLIAMS, D. A., CHEN, Y., FARIES, D., WOHLREICH, M., MCCARBERG, B. & HANN, D. 2015. Long-term evaluation of opioid treatment in fibromyalgia. Clin J Pain, 31**,** 7-13.

PETER, H., PENZEL, T. & PETER, J. H. 2007. Enzyklopädie der Schlafmedizin. In: PETER, H., PENZEL, T. & PETER, J. H. (eds.) Enzyklopädie der Schlafmedizin. Heidelberg: Springer Medizin Verlag.

PETZKE, F. 2015. Fibromyalgie. In: THOMM, M. (ed.) Schmerzmanagement in der Pflege. Springer Verlag.

PONS, T. P., GARRAGHTY, P. E., OMMAYA, A. K., KAAS, J. H., TAUB, E. & MISHKIN, M. 1991. Massive cortical reorganization after sensory deafferentation in adult macaques. Science, 252**,** 1857-60.

RANDICH, A. & MAIXNER, W. 1984. Interactions between cardiovascular and pain regulatory systems. Neurosci Biobehav Rev, 8**,** 343-67.

RAO, S. G. & BENNETT, R. M. 2003. Pharmacological therapies in fibromyalgia. Best Pract Res Clin Rheumatol, 17**,** 611-27.

RAU, H. & ELBERT, T. (2001) 'Psychophysiology of arterial baroreceptors and the etiology of hypertension', Biol Psychol, 57(1-3), pp. 179-201.

RECHTSCHAFFEN, A. & KALES, A. 1968. A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects, Los Angeles, California, Brain Information Service/ Brain Research Institute University of California.

REID, K. J., BARON, K. G., LU, B., NAYLOR, E., WOLFE, L. and ZEE, P. C. (2010) 'Aerobic exercise improves self-reported sleep and quality of life in older adults with insomnia', Sleep Med, 11(9), pp. 934-40.

RIZZI, M., SARZI-PUTTINI, P., ATZENI, F., CAPSONI, F., ANDREOLI, A., PECIS, M., COLOMBO, S., CARRABBA, M. & SERGI, M. 2004. Cyclic alternating pattern: a new marker of sleep alteration in patients with fibromyalgia? J Rheumatol, 31**,** 1193-9.

RODRIGUEZ-PINTÓ, I., AGMON-LEVIN, N., HOWARD, A. & SHOENFELD, Y. 2014. Fibromyalgia and cytokines. Immunol Lett, 161**,** 200-3.

ROIZENBLATT, S., MOLDOFSKY, H., BENEDITO-SILVA, A. A. & TUFIK, S. 2001. Alpha sleep characteristics in fibromyalgia. Arthritis Rheum, 44**,** 222-30.

ROMANO, J. M., JENSEN, M. P., TURNER, J. A., GOOD, A. B. & HOPS, H. 2000. Chronic pain patient- partner interactions: Further support for a behavioral model of chronic pain. Behavior Therapy.

ROOKS, D. S., SILVERMAN, C. B. & KANTROWITZ, F. G. 2002. The effects of progressive strength training and aerobic exercise on muscle strength and cardiovascular fitness in women with fibromyalgia: a pilot study. Arthritis Rheum, 47**,** 22-8.

ROSSY, L. A., BUCKELEW, S. P., DORR, N., HAGGLUND, K. J., THAYER, J. F., MCINTOSH, M. J., HEWETT, J. E. & JOHNSON, J. C. 1999. A meta-analysis of fibromyalgia treatment interventions. Ann Behav Med, 21**,** 180-91.

RUSSELL, I. J., FLETCHER, E. M., MICHALEK, J. E., MCBROOM, P. C. & HESTER, G. G. 1991. Treatment of primary fibrositis/fibromyalgia syndrome with ibuprofen and alprazolam. A double-blind, placebo-controlled study. Arthritis Rheum, 34**,** 552-60.

RUSSELL, I. J., VAEROY, H., JAVORS, M. & NYBERG, F. 1992. Cerebrospinal fluid biogenic amine metabolites in fibromyalgia/fibrositis syndrome and rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum, 35**,** 550-6.

SANTANDREA, S., MONTRONE, F., SARZI-PUTTINI, P., BOCCASSINI, L. & CARUSO, I. 1993. A double-blind crossover study of two cyclobenzaprine regimens in primary fibromyalgia syndrome. J Int Med Res, 21**,** 74-80.

SASSIN, J. F., PARKER, D. C., MACE, J. W., GOTLIN, R. W., JOHNSON, L. C. & ROSSMAN, L. G. 1969. Human growth hormone release: relation to slow-wave sleep and sleep-walking cycles. Science, 165**,** 513-5.

SCHEULER, W., STINSHOFF, D. & KUBICKI, S. 1983. The alpha-sleep pattern. Differentiation from other sleep patterns and effect of hypnotics. Neuropsychobiology, 10**,** 183-9.

SCHMERZGESELLSCHAFT., D. 2017. Definition, Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie des Fibromyalgiesyndroms. [Online]. Available: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/145-004l_S3_Fibromyalgiesyndrom_2017-12.pdf [Accessed 24.07.2017].

SCHOCHAT, T. & BECKMANN, C. 2003. [Sociodemographic characteristics, risk factors and reproductive history in subjects with fibromyalgia--results of a population-based case-control study]. Z Rheumatol, 62**,** 46-59.

SHAVER, J. L., LENTZ, M., LANDIS, C. A., HEITKEMPER, M. M., BUCHWALD, D. S. & WOODS, N. F. 1997. Sleep, psychological distress, and stress arousal in women with fibromyalgia. Res Nurs Health, 20**,** 247-57.

SMITH, C. & LAPP, L. 1991. Increases in number of REMS and REM density in humans following an intensive learning period. Sleep, 14**,** 325-30.

SOMMER, C., HÄUSER, W., BURGMER, M., ENGELHARDT, R., GERHOLD, K., PETZKE, F., SCHMIDT-WILCKE, T., SPÄTH, M., TÖLLE, T., UÇEYLER, N., WANG, H., WINKELMANN, A., THIEME, K. & FACHGESELLSCHAFTEN,

A. D. W. M. 2012. [Etiology and pathophysiology of fibromyalgia syndrome]. Schmerz, 26**,** 259-67.

STANDEL, T., SCHULTE AM ESCH, J., TREEDE, R. D., SCHÄFER, M. & BARDENHEUER, H. J. 2010. Schmerztherapie- Akutschmerz, chronischer Schmerz, Palliativmedizin, Thieme Verlag.

STIEHM, F. D. 2017. Veränderte psychophysiologische Reaktion und verminderte Baroreflexsensitivität bei Fibromyalgie- Patienten im Vergleich zu gesunden Probanden während Entspannungs- und Belastungsphasen. Dr. med., Philipps-Universität Marburg.

TANRIVERDI, F., KARACA, Z., UNLUHIZARCI, K. & KELESTIMUR, F. 2007. The hypothalamo-pituitary-adrenal axis in chronic fatigue syndrome and fibromyalgia syndrome. Stress, 10**,** 13-25.

THEADOM, A., CROPLEY, M. & HUMPHREY, K. L. 2007. Exploring the role of sleep and coping in quality of life in fibromyalgia. J Psychosom Res, 62**,** 145-51.

THIEME, K. 2004a. [Neuroendocrine changes and maladaptations in fibromyalgia. Etiopathogenetic findings]. Orthopade, 33**,** 576-82.

THIEME, K. 2004b. Neuroendokrine Veränderungen und Maladapationen bei Fibromyalgie - Befunde zur Ätiopathogenese. Der Orthopäde, 33(5)**,** 576-582.

THIEME, K., GROMNICA-IHLE, E. & FLOR, H. 2003. Operant behavioral treatment of fibromyalgia: a controlled study. Arthritis Rheum, 49**,** 314-20.

THIEME, K., KRAEMER, H., KOEHLER, U., MELLER, T., MALINOWSKY, R., MAIXNER, W. & GRACELY, R. H. 2014. Psychological pain treatment in Fibromyalgia: Systolic Extinction Training (SET) restores baroreflex sensitivity, reduces pain sensitivity and clinical pain report.

THIEME, K., MAIXNER, W. & R.H., G. 2016a. Cardiac Gating of Peripheral Afferent Stimulation Restores Baroreflex Sensitivity, Reduces Pain Sensitivity and Clinical Pain Report in Fibromyalgia Patients (in Revision). Marburg: Department of Medical Psychology, Philipps- University of Marburg.

THIEME, K., MALINOWSKI, R., MONBUREAU, O. & GRACELY, R. H. 2015. Method of Electrical Stimulation Triggered by Cardiac Cycle to Facilitate the Treatment of Fibromyalgia and other Chronic Diseases - Systolic Extinction Training (SET) Protocol. Los Angeles: GenMed.

THIEME, K., ROSE, U., PINKPANK, T., SPIES, C., TURK, D. C. & FLOR, H. 2006. Psychophysiological responses in patients with fibromyalgia syndrome. J Psychosom Res, 61**,** 671-9.

THIEME, K., H. FLOR, and D. C. TURK. 2006. "Psychological pain treatment in fibromyalgia syndrome: efficacy of operant behavioural and cognitive behavioural treatments." Arthritis Res Ther 8 (4):R121. doi: 10.1186/ar2010.

THIEME, K. & TURK, D. C. 2012. Cognitive-behavioral and operant-behavioral therapy for people with fibromyalgia. Reumatismo, 64**,** 275-85.

THIEME, K., TURK, D. C., GRACELY, R. H. & FLOR, H. 2016b. Differential psychophysiological effects of operant and cognitive behavioural treatments in women with fibromyalgia. Eur J Pain, 20**,** 1478-89.

TINGUELY, G., LANDOLT, H. P. & CAJOCHEN, C. 2014. [Sleep habits, sleep quality and sleep medicine use of the Swiss population result]. Ther Umsch, 71**,** 637-46.

TURK, D. C. and ADAMS, L. M. (2016) 'Using a biopsychosocial perspective in the treatment of fibromyalgia patients', Pain Manag, 6(4), pp. 357-69.

VALET, M., GÜNDEL, H., SPRENGER, T., SORG, C., MÜHLAU, M., ZIMMER, C., HENNINGSEN, P. & TÖLLE, T. R. 2009. Patients with pain disorder show gray-

matter loss in pain-processing structures: a voxel-based morphometric study. Psychosom Med, 71**,** 49-56.

VURAL, M., BERKOL, T. D., ERDOGDU, Z., PEKEDIS, K., KUÇUKSERAT, B. & AKSOY, C. 2014. Evaluation of the effectiveness of an aerobic exercise program and the personality characteristics of patients with fibromyalgia syndrome: a pilot study. J Phys Ther Sci, 26**,** 1561-5.

WALITT, B., URRÚTIA, G., NISHISHINYA, M. B., CANTRELL, S. E. & HÄUSER, W. 2015. Selective serotonin reuptake inhibitors for fibromyalgia syndrome. Cochrane Database Syst Rev**,** CD011735.

WALLACE, D. J., LINKER-ISRAELI, M., HALLEGUA, D., SILVERMAN, S., SILVER, D. & WEISMAN, M. H. 2001. Cytokines play an aetiopathogenetic role in fibromyalgia: a hypothesis and pilot study. Rheumatology (Oxford), 40**,** 743-9.

WALLACE, D., and D. CLAUW. 2005. Fibromyalgia & Other Central Pain Syndromes: Lippincott Williams & Wilkins.

WANG, H., MOSER, M., SCHILTENWOLF, M. & BUCHNER, M. 2008. Circulating cytokine levels compared to pain in patients with fibromyalgia -- a prospective longitudinal study over 6 months. J Rheumatol, 35**,** 1366-70.

WEBER, J., SCHLEY, M., CASUTT, M., GERBER, H., SCHUEPFER, G., RUKWIED, R., SCHLEINZER, W., UEBERALL, M. & KONRAD, C. 2009. Tetrahydrocannabinol (Delta 9-THC) Treatment in Chronic Central Neuropathic Pain and Fibromyalgia Patients: Results of a Multicenter Survey. Anesthesiol Res Pract, 2009.

WITTCHEN, H. U., KRAUSE, P., HÖFLER, M., PITTROW, D., WINTER, S., SPIEGEL, B., HAJAK, G., RIEMANN, D., STEIGER, A. & PFISTER, H. 2001. [NISAS-2000: The "Nationwide Insomnia Screening and Awareness Study". Prevalence and interventions in primary care]. Fortschr Med Orig, 119**,** 9-19.

WITTIG, R. M., ZORICK, F. J., BLUMER, D., HEILBRONN, M. & ROTH, T. 1982. Disturbed sleep in patients complaining of chronic pain. J Nerv Ment Dis, 170**,** 429-31.

WILSON, K. G., M. Y. ERIKSSON, J. L. D'EON, S. F. MIKAIL, and P. C. EMERY. 2002. "Major depression and insomnia in chronic pain." Clin J Pain 18 (2):77-83.

WOLFE, F., B. T. WALITT, J. J. RASKER, R. S. KATZ, and W. HÄUSER. 2015. "The Use of Polysymptomatic Distress Categories in the Evaluation of Fibromyalgia (FM) and FM Severity." J Rheumatol 42 (8):1494-501. doi: 10.3899/jrheum.141519.

WOLFE, F., D. J. CLAUW, M. A. FITZCHARLES, D. L. GOLDENBERG, W. HÄUSER, R. S. KATZ, P. MEASE, A. S. RUSSELL, I. J. RUSSELL, and J. B. WINFIELD. 2011. "Fibromyalgia criteria and severity scales for clinical and epidemiological studies: a modification of the ACR Preliminary Diagnostic Criteria for Fibromyalgia." J Rheumatol 38 (6):1113-22. doi: 10.3899/jrheum.100594.

WOLFE, F., ANDERSON, J., HARKNESS, D., BENNETT, R. M., CARO, X. J., GOLDENBERG, D. L., RUSSELL I. J. & YUNUS, M. B. 1997a. Health status and disease severity in fibromyalgia: results of a six-center longitudinal study. Arthritis Rheum, 40**,** 1571-9.

WOLFE, F., BRÄHLER, E., HINZ, A. & HÄUSER, W. 2013. Fibromyalgia prevalence, somatic symptom reporting, and the dimensionality of polysymptomatic distress:

results from a survey of the general population. Arthritis Care Res (Hoboken), 65**,** 777-85.

WOLFE, F., CATHEY, M. A. & HAWLEY, D. J. 1994. A double-blind placebo controlled trial of fluoxetine in fibromyalgia. Scand J Rheumatol, 23**,** 255-9.

WOLFE, F., CLAUW, D. J., FITZCHARLES, M. A., GOLDENBERG, D. L., KATZ, R. S., MEASE, P., RUSSELL, A. S., RUSSELL, I. J., WINFIELD, J. B. & YUNUS, M. B. 2010. The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. Arthritis Care Res (Hoboken), 62**,** 600-10.

WOLFE, F., ROSS, K., ANDERSON, J., RUSSELL, I. J. & HEBERT, L. 1995. The prevalence and characteristics of fibromyalgia in the general population. Arthritis Rheum, 38**,** 19-28.

WOLFE, F., RUSSELL, I. J., VIPRAIO, G., ROSS, K. & ANDERSON, J. 1997b. Serotonin levels, pain threshold, and fibromyalgia symptoms in the general population. J Rheumatol, 24**,** 555-9.

WOLFE, F., SMYTHE, H. A., YUNUS, M. B., BENNETT, R. M., BOMBARDIER, C., GOLDENBERG, D. L., TUGWELL, P., CAMPBELL, S. M., ABELES, M. & CLARK, P. 1990. The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the Classification of Fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. Arthritis Rheum, 33**,** 160-72.

WOOD, P. B., SCHWEINHARDT, P., JAEGER, E., DAGHER, A., HAKYEMEZ, H., RABINER, E. A., BUSHNELL, M. C. & CHIZH, B. A. 2007. Fibromyalgia patients show an abnormal dopamine response to pain. Eur J Neurosci, 25**,** 3576-82.

WU, Y. L., CHANG, L. Y., LEE, H. C., FANG, S. C. & TSAI, P. S. 2017. Sleep disturbances in fibromyalgia: A meta-analysis of case-control studies. J Psychosom Res, 96**,** 89-97.

YUNUS, M. B., MASI, A. T. & ALDAG, J. C. 1989. Short term effects of ibuprofen in primary fibromyalgia syndrome: a double blind, placebo controlled trial. J Rheumatol, 16**,** 527-32.

ZAMIR, N. & MAIXNER, W. 1986. The relationship between cardiovascular and pain regulatory systems. Ann N Y Acad Sci, 467**,** 371-84.

8 Anhang

Philipps Universität Marburg

Philipps-Universität - 35032 Marburg

Frau
Prof. Dr. Kati Thieme
Philipps-Universität Marburg
FB Medizin
Institut für Medizinische Psychologie
Karl-von-Frisch-Str. 4
D-35032 Marburg

Fachbereich Medizin
Dekanat/Ethikkommission
Prof. Dr. med. Gerd Richter (Vors.)

Tel.: 06421 586 6487
Fax: 06421 586 6585
Sek.: D. Raiss/M. Backes
E-Mail: ethikkom@post.med.uni-marburg.de
Anschrift: Baldingerstrasse/Postfach 2360
35032 Marburg
Web: www.med.uni-marburg.de/ethikkomm
Az.: Studie 160/11

Marburg, den 27.05.21015

Studie: „Entwicklung und Testung eines Systole-Stimulus-Synchronizers".

Nachgereichte Unterlagen:

1. Amendment vom 12.05.2015,
2. Ihre Stellungnahme vom 26.05.2015 zu unserem Schreiben vom 19.05.2015.

Sehr geehrte Frau Professor Thieme,

vielen Dank für Ihre Stellungnahme vom 26.05.2015 zu unserem Schreiben vom 19.05.2015, in dem Sie klarlegen, dass es sich bei den zusätzlichen Daten um rein routinemäßig erhobene Daten von Patienten aus Ihrer Studie handelt. Sie fragen an, ob Sie diese routinemäßig erhobenen Daten in die Auswertung der Studie 160/11 aufnehmen können. Dagegen erhebt die Ethikkommission keinen Einspruch.

Mit freundlichen kollegialen Grüßen
für die Ethikkommission des
Fachbereichs Medizin
der Philipps-Universität Marburg

Prof. Dr. med. G. Richter
(Vorsitzender)

Sekretariat : Frau Raiss Montag – Donnerstag 8.00 – 12.00 Uhr, Freitag 8.00 – 11.00 Uhr
Frau Backes Montag – Donnerstag 14.00 – 16.00 Uhr

Kommissionsmitglieder: Prof. Dr. jur. G. Freund, Prof. Dr. Dr. H. Brettel, Prof. Dr. med. J.-C. Krieg, Prof. Dr.med. Czubayko, Prof. Dr. med. G. Richter (Vorsitzender), PD Dr. Carola Seifart, Prof. Dr. med. Uwe Wagner (stellvertretender Vorsitzender), Prof. Dr. med. R. Maier, Prof. Dr. med. N. Donner-Banzhoff, PD Dr. Hans-Helge Müller Dr. rer. nat. Nina Timmesfeld, Prof. Dr. med. A. Neubauer, PD Dr. B. Tackenberg, PD Dr. Barbara Fritz Bettina Nieth, Dr. Thomas

Variable	**Vor SET** M (SD)	**Nach SET** M (SD)
Schlafeffizienz [%]	81,75 (5,27)	83,56 (7,45)
Schlafdauer [min]	388,61 (42,17)	391,16 (48,77)
Schlaflatenz [min]	22,71 (17,64)	18,03 (12,53)
Wachzeit [min]	64,43 (29,40)	49,87 (33,93)
Weckreaktionen [absolut]	24,36 (10,65)	23,26 (12,68)
Weckreaktion Index [h]	3,82 (1,78)	3,60 (1,90)
N1 Dauer [min]	49,06 (19,71)	50,32 (28,54)
N2 Dauer [min]	171,10 (43,95)	166,32 (33,92)
Tiefschlaf Dauer [min]	84,09 (27,92)	90,36 (32,62)
REM Dauer [min]	84,36 (22,80)	84,16 (25,41)
N1 [% TST]	12,77 (5,65)	13,18 (8,11)
N2 [% TST]	43,75 (8,93)	42,42 (6,48)
Tiefschlaf [% TST]	21,80 (7,38)	22,95 (7,29)
REM [% TST]	21,69 (5,24)	21,45 (5,64)
Arousal [absolut]	93,82 (51,57)	96,55 (38,42)
Arousal Index [h]	15,14 (8,67)	14,79 (5,23)

Tabelle A1: M und SD der objektiven Schlafparameter, Gesamtnacht.

Variable	**Vor SET** M (SD)	**Nach SET** M (SD)
Schlafeffizienz [%]	77,65 (8,78)	85,12 (6,45)
Schlafdauer [min]	184,95 (28,72)	198,98 (21,57)
Schlaflatenz [min]	22,71 (17,64)	18,03 (12,53)
Wachzeit [min]	30,22 (18,63)	16,83 (10,80)
Weckreaktionen [absolut]	10,09 (3,99)	8,45 (3,80)
Weckreaktion Index [h]	5,10 (5,88)	3,07 (1,79)
N1 Dauer [min]	20,96 (9,43)	21,97 (15,67)
N2 Dauer [min]	80,05 (35,45)	75,79 (20,19)
Tiefschlaf Dauer [min]	47,52 (21,17)	60,64 (26,46)
REM Dauer [min]	31,89 (19,89)	39,72 (14,03)
N1 [% TST]	12,10 (7,21)	12,23 (9,85)
N2 [% TST]	44,93 (12,21)	38,06 (9,04)
Tiefschlaf [% TST]	25,37 (11,53)	29,98 (12,86)
REM [% TST]	17,61 (10,21)	19,75 (6,17)
Arousal [absolut]	45,73 (24,78)	49,45 (21,46)
Arousal Index [h]	15,46 (8,83)	15,13 (6,42)

Tabelle A2: M und SD der objektiven Schlafparameter, erste Nachthälfte.

Variable	**Vor SET** M (SD)	**Nach SET** M (SD)
Schlafeffizienz [%]	84,95 (8,67)	82,10 (13,65)
Schlafdauer [min]	203,93 (23,92)	192,38 (36,34)
Wachzeit [min]	34,21 (21,61)	28,64 (24,61)
Weckreaktionen [absolut]	14,27 (7,20)	13,45 (7,98)
Weckreaktion Index [h]	4,25 (2,26)	4,19 (2,36)
N1 Dauer [min]	28,15 (12,63)	27,55 (13,73)
N2 Dauer [min]	86,56 (20,68)	90,64 (25,11)
Tiefschlaf Dauer [min]	36,64 (22,00)	29,73 (12,56)
REM Dauer [min]	52,54 (17,44)	44,46 (16,72)
N1 [% TST]	13,61 (6,00)	14,54 (7,25)
N2 [% TST]	42,50 (8,82)	47,00 (9,19)
Tiefschlaf [% TST]	18,25 (10,74)	15,68 (7,15)
REM [% TST]	25,65 (7,28)	22,81 (6,31)
Arousal [absolut]	48,09 (30,54)	47,09 (20,36)
Arousal Index [h]	14,31 (9,56)	14,56 (5,25)

Tabelle A3: M und SD der objektiven Schlafparameter, zweite Nachthälfte

	ANOVA Haupteffekte							t- Test	
Variable	Gruppen	Prä M (SD)	Post M (SD)	Follow up M (SD)	Gruppe F p	Zeit F p	Gruppe x Zeit F p	t1-t2 t p	t1-t3 t p
Gesamtscore	SET	9,88 (4,09)	7,70 (3,71)	6,85 (3,58)	11,62 < .001	3,85 .03	2,06 .073	2,91 .007	3,73 .001
	OBT	11,00 (3,84)	10,00 (3,52)	10,11 (3,48)				1,90 .094	1,06 .321
	AT	9,50 (4,07)	8,06 (3,82)	9,19 (4,43)				1,94 .072	0,19 .853
	Gesunde	4,33 (2,54)	4,33 (2,54)	4,33 (2,54)					

Tabelle A4: Gesamtscore ANOVA Haupteffekte und t- Test

Tabelle2	ANOVA Haupteffekte							t- Test	
Variable	Gruppen	Prä M (SD)	Post M (SD)	Follow up M (SD)	Gruppe F p	Zeit F p	Gruppe x Zeit F p	t1-t2 t p	t1-t3 t p
Schlafqualität	SET	1,89 (0,83)	1,49 (0,85)	1,40 (0,78)	8,91 < .001	1,44 .24	3,26 .005	3,41 .002	3,87 < .001
	OBT	2,11 (0,60)	2,00 (0,71)	2,00 (0,71)				1,00 .347	1,00 .347
	AT	1,50 (0,73)	1,50 (0,86)	1,75 (0,86)				0,00 .889	1,00 .388
	Gesunde	0,86 (0,57)	0,86 (0,57)	0,86 (0,57)					

Tabelle A5: Schlafqualität ANOVA Haupteffekte und t- Test

Tabelle3	ANOVA Haupteffekte							t- Test	
Variable	Gruppen	Prä M (SD)	Post M (SD)	Follow up M (SD)	Gruppe F p	Zeit F p	Gruppe x Zeit F p	t1-t2 t p	t1-t3 t p
Schlaflatenz	SET	1,54 (1,09)	1,17 (1,01)	1,03 (1,01)	3,32 .024	1,64 .201	1,18 .323	2,26 .03	2,78 .009
	OBT	1,89 (1,05)	1,78 (0,97)	2,00 (0,71)				1,00 .347	0,426 .681
	AT	1,56 (1,15)	1,44 (1,03)	1,19 (0,98)				0,62 .544	0,86 .404
	Gesunde	0,86 (0,91)	0,86 (0,91)	0,86 (0,91)					

Tabelle A6: Schlaflatenz ANOVA Haupteffekte und t- Test

Tabelle4	ANOVA Haupteffekte							t- Test	
Variable	Gruppen	Prä M (SD)	Post M (SD)	Follow up M (SD)	Gruppe F p	Zeit F p	Gruppe x Zeit F p	t1-t2 t p	t1-t3 t p
Schlafdauer	SET	0,94 (0,10)	0,66 (0,84)	0,57 (0,78)	3,21 .027	1,74 .181	1,17 .327	1,71 .096	2,13 .040
	OBT	1,22 (1,20)	1,11 (1,17)	1,33 (1,00)				0,555 .594	0,555 .594
	AT	1,00 (1,03)	0,63 (1,09)	1,00 (1,10)				1,38 .188	0,00 1.00
	Gesunde	0,38 (0,711)	0,38 (0,711)	0,38 (0,711)					

Tabelle A7: Schlafdauer ANOVA Haupteffekte und t- Test

Tabelle5	ANOVA Haupteffekte							t- Test	
Variable	Gruppen	Prä M (SD)	Post M (SD)	Follow up M (SD)	Gruppe F p	Zeit F p	Gruppe x Zeit F p	t1-t2 t p	t1-t3 t p
Schlafeffizienz	SET	1,35 (1,20)	1,00 (1,07)	0,82 (0,10)	6,12 .001	0,73 .454	1,18 .323	1,71 .097	2,32 .027
	OBT	1,44 (1,33)	1,22 (1,20)	1,44 (1,01)				1,00 .347	0,00 1.00
	AT	1,19 (1,28)	1,13 (1,20)	1,38 (1,26)				0,22 .827	0,37 .781
	Gesunde	0,25 (0,56)	0,25 (0,56)	0,25 (0,56)					

Tabelle A8: Schlafeffizienz ANOVA Haupteffekte und t- Test

Tabelle6	ANOVA Haupteffekte							t- Test	
Variable	Gruppen	Prä M (SD)	Post M (SD)	Follow up M (SD)	Gruppe F p	Zeit F p	Gruppe x Zeit F p	t1-t2 t p	t1-t3 t p
Störung im Schlaf	SET	1,88 (0,59)	1,53 (0,56)	1,50 (0,56)	7,79 <.001	1,40 .250	2,13 .05	3,19 .003	3,20 .003
	OBT	1,89 (0,60)	1,78 (0,44)	1,67 (0,50)				1,00 .347	1,51 .169
	AT	1,63 (0,62)	1,63 (0,62)	1,81 (0,83)				0,00 1.00	0,716 ,485
	Gesunde	1,11 (0,46)	1,11 (0,46)	1,11 (0,46)					

Tabelle A9: Störung im Schlaf ANOVA Haupteffekte und t- Test

Tabelle7	ANOVA Haupteffekte							t- Test	
Variable	Gruppen	Prä M (SD)	Post M (SD)	Follow up M (SD)	Gruppe F p	Zeit F p	Gruppe x Zeit F p	t1-t2 t p	t1-t3 t p
Schlafmedikation	SET	0,40 (0,91)	0,34 (0,84)	0,09 (0,37)	0,66 .987	1,55 .215	0,68 .690	0,39 .729	1,87 .007
	OBT	0,33 (1,00)	0,33 (1,00)	0,33 (1,00)				-	-
	AT	0,38 (1,03)	0,25 (0,78)	0,25 (0,78)				0,62 .544	1,16 .264
	Gesunde	0,24 (0,70)	0,24 (0,70)	0,24 (0,70)					

Tabelle A10: Schlafmedikation ANOVA Haupteffekte und t- Test

Tabelle8	ANOVA Haupteffekte							t- Test	
Variable	Gruppen	Prä M (SD)	Post M (SD)	Follow up M (SD)	Gruppe F p	Zeit F p	Gruppe x Zeit F p	t1-t2 t p	t1-t3 t p
Tagesmüdigkeit	SET	1,80 (0,93)	1,46 (0,92)	1,37 (0,88)	11,84 <.001	6,59 .003	1,13 .350	3,17 .003	2,98 .005
	OBT	1,89 (0,78)	1,44 (0,73)	1,33 (0,71)				2,53 .035	2,29 .05
	AT	1,94 (0,93)	1,75 (0,68)	1,69 (0,87)				1,00 .719	0,33 .483
	Gesunde	0,62 (0,50)	0,62 (0,50)	0,62 (0,50)					

Tabelle A11: Tagesmüdigkeit ANOVA Haupteffekte und t- Test

Schlafqualitäts-Fragebogen (PSQI)

1

Die folgenden Fragen beziehen sich auf Ihre üblichen Schlafgewohnheiten und zwar *nur während der letzten vier Wochen*. Ihre Antworten sollten möglichst genau sein und sich auf die Mehrzahl der Tage und Nächte während der letzten vier Wochen beziehen. Beantworten Sie bitte alle Fragen.

1. Wann sind Sie während der letzten vier Wochen gewöhnlich abends zu Bett gegangen?	übliche Uhrzeit:
2. Wie lange hat es während der letzten vier Wochen gewöhnlich gedauert, bis Sie nachts eingeschlafen sind?	in Minuten:
3. Wann sind Sie während der letzten vier Wochen gewöhnlich morgens aufgestanden?	übliche Uhrzeit:
4. Wieviele Stunden haben Sie während der letzten vier Wochen pro Nacht tatsächlich geschlafen? (Das muß nicht mit der Anzahl der Stunden, die Sie im Bett verbracht haben, übereinstimmen.)	Effektive Schlafzeit (Stunden) pro Nacht:

Kreuzen Sie bitte für jede der folgenden Fragen die für Sie zutreffende Antwort an. Beantworten Sie bitte alle Fragen.

5. Wie oft haben Sie während der letzten vier Wochen schlecht geschlafen, ...

a) ... weil Sie nicht innerhalb von 30 Minuten einschlafen konnten?	❍ Während der letzten vier Wochen gar nicht ❍ Weniger als einmal pro Woche ❍ Einmal oder zweimal pro Woche ❍ Dreimal oder häufiger pro Woche
b) ... weil Sie mitten in der Nacht oder früh morgens aufgewacht sind?	❍ Während der letzten vier Wochen gar nicht ❍ Weniger als einmal pro Woche ❍ Einmal oder zweimal pro Woche ❍ Dreimal oder häufiger pro Woche
c) ... weil Sie aufstehen mußten, um zur Toilette zu gehen?	❍ Während der letzten vier Wochen gar nicht ❍ Weniger als einmal pro Woche ❍ Einmal oder zweimal pro Woche ❍ Dreimal oder häufiger pro Woche

d) ... weil Sie Beschwerden beim Atmen hatten?

- ❍ Während der letzten vier Wochen gar nicht
- ❍ Weniger als einmal pro Woche
- ❍ Einmal oder zweimal pro Woche
- ❍ Dreimal oder häufiger pro Woche

e) ... weil Sie husten mußten oder laut geschnarcht haben?

- ❍ Während der letzten vier Wochen gar nicht
- ❍ Weniger als einmal pro Woche
- ❍ Einmal oder zweimal pro Woche
- ❍ Dreimal oder häufiger pro Woche

f) ... weil Ihnen zu kalt war?

- ❍ Während der letzten vier Wochen gar nicht
- ❍ Weniger als einmal pro Woche
- ❍ Einmal oder zweimal pro Woche
- ❍ Dreimal oder häufiger pro Woche

g) ... weil Ihnen zu warm war?

- ❍ Während der letzten vier Wochen gar nicht
- ❍ Weniger als einmal pro Woche
- ❍ Einmal oder zweimal pro Woche
- ❍ Dreimal oder häufiger pro Woche

h) ... weil Sie schlecht geträumt hatten?

- ❍ Während der letzten vier Wochen gar nicht
- ❍ Weniger als einmal pro Woche
- ❍ Einmal oder zweimal pro Woche
- ❍ Dreimal oder häufiger pro Woche

i) ... weil Sie Schmerzen hatten?

- ❍ Während der letzten vier Wochen gar nicht
- ❍ Weniger als einmal pro Woche
- ❍ Einmal oder zweimal pro Woche
- ❍ Dreimal oder häufiger pro Woche

j) ... aus anderen Gründen?

Bitte beschreiben:

Und wie oft während des letzten Monats konnten Sie aus diesem Grund schlecht schlafen?

- ❍ Während der letzten vier Wochen gar nicht
- ❍ Weniger als einmal pro Woche
- ❍ Einmal oder zweimal pro Woche
- ❍ Dreimal oder häufiger pro Woche

6. Wie würden Sie insgesamt die Qualität Ihres Schlafes während der letzten vier Wochen beurteilen?

- ❍ Sehr gut
- ❍ Ziemlich gut
- ❍ Ziemlich schlecht
- ❍ Sehr schlecht

7. Wie oft haben Sie während der letzten vier Wochen Schlafmittel eingenommen (vom Arzt verschriebene oder frei verkäufliche)?

- ❍ Während der letzten vier Wochen gar nicht
- ❍ Weniger als einmal pro Woche
- ❍ Einmal oder zweimal pro Woche
- ❍ Dreimal oder häufiger pro Woche

8. Wie oft hatten Sie während der letzten vier Wochen Schwierigkeiten wachzubleiben, etwa beim Autofahren, beim Essen oder bei gesellschaftlichen Anlässen?

- ❍ Während der letzten vier Wochen gar nicht
- ❍ Weniger als einmal pro Woche
- ❍ Einmal oder zweimal pro Woche
- ❍ Dreimal oder häufiger pro Woche

9. Hatten Sie während der letzten vier Wochen Probleme, mit genügend Schwung die üblichen Alltagsaufgaben zu erledigen?

- ❍ Keine Probleme
- ❍ Kaum Probleme
- ❍ Etwas Probleme
- ❍ Große Probleme

10. Schlafen Sie allein in Ihrem Zimmer?

- ❍ Ja
- ❍ Ja, aber ein Partner/Mitbewohner schläft in einem anderen Zimmer
- ❍ Nein, der Partner schläft im selben Zimmer, aber nicht im selben Bett
- ❍ Nein, der Partner schläft im selben Bett

Falls Sie einen Mitbewohner / Partner haben, fragen Sie sie/ihn bitte, ob und wie oft er/sie bei Ihnen folgendes bemerkt hat.

a) Lautes Schnarchen

- ❍ Während der letzten vier Wochen gar nicht
- ❍ Weniger als einmal pro Woche
- ❍ Einmal oder zweimal pro Woche
- ❍ Dreimal oder häufiger pro Woche

b) Lange Atempausen während des Schlafes

- ❍ Während der letzten vier Wochen gar nicht
- ❍ Weniger als einmal pro Woche
- ❍ Einmal oder zweimal pro Woche
- ❍ Dreimal oder häufiger pro Woche

c) Zucken oder ruckartige Bewegungen der Beine während des Schlafes

- ❍ Während der letzten vier Wochen gar nicht
- ❍ Weniger als einmal pro Woche
- ❍ Einmal oder zweimal pro Woche
- ❍ Dreimal oder häufiger pro Woche

d) Nächtliche Phasen von Verwirrung oder Desorientierung während des Schlafes

- ❍ Während der letzten vier Wochen gar nicht
- ❍ Weniger als einmal pro Woche
- ❍ Einmal oder zweimal pro Woche
- ❍ Dreimal oder häufiger pro Woche

e) Oder andere Formen von Unruhe während des Schlafes

Bitte beschreiben:

Machen Sie bitte noch folgende Angaben zu Ihrer Person:

Alter: ____ Jahre

Geschlecht:
- ❍ weiblich
- ❍ männlich

Körpergröße: .....

Gewicht:.....

Beruf:
- ❍ Schüler/Student(in)
- ❍ Arbeiter(in)
- ❍ Rentner(in)
- ❍ selbständig
- ❍ Angestellte(r)
- ❍ arbeitslos/ Hausfrau(mann)

Auswertung des Schlafqualitätsfragebogen (PSQI):

Der PSQI umfasst 19 Selbstbeurteilungsfragen und 5 Fragen, die vom Partner/Mitbewohner, sofern vorhanden, beurteilt werden. In die Auswertung gehen nur die Selbstbeurteilungsfragen ein.

Die 19 Selbstbeurteilungsfragen werden zu 7 Komponenten zusammengefasst. Jede Komponente kann einen Wert zwischen 0 und 3 Punkten annehmen. Die 7 Komponenten werden zum Gesamtwert (0-21) zusammenaddiert.

Die Berechnung der Komponenten wird folgendermaßen vorgenommen:

Komponente 1: Subjektive Schlafqualität				
Gehe zu Frage 6 und bewerte folgendermaßen:				
Antwort		**Komponentenwert 1**		
„Sehr gut“	**=**	**0**		
„Ziemlich gut“	**=**	**1**		
„Ziemlich schlecht“	**=**	**2**		
„Sehr schlecht“	**=**	**3**	**Komponente 1: _____**	

Komponente 2: Schlaflatenz				
1. Gehe zu Frage 2 und bewerte folgendermaßen:				
Antwort		**Wert Frage 2**		
≤ 15	**=**	**0**		
16-30	**=**	**1**		
31-60	**=**	**2**		
> 60	**=**	**3**	**Wert Frage 2: _____**	
2. Gehe zu Frage 5a und bewerte folgendermaßen:				
Antwort		**Wert Frage 5a**		
Gar nicht	**=**	**0**		

Weniger als einmal	**=**	**1**		
Einmal oder zweimal	**=**	**2**		
Dreimal oder häufiger	**=**	**3**	**Wert Frage 5a: _____**	
3. Addiere den Wert von Frage 2a und den Wert von Frage 5a und bewerte wie folgt:				
Summe Frage 2 + 5a		**Komponentenwert 2**		
0	**=**	**0**		
1-2	**=**	**1**		
3-4	**=**	**2**		
5-6	**=**	**3**	**Komponente 2: _____**	

Komponente 3: Schlafdauer				
Gehe zu Frage 4 und bewerte folgendermaßen:				
Antwort		**Komponentenwert 3**		
≥ 7h	**=**	**0**		
6-7h	**=**	**1**		
5-6h	**=**	**2**		
< 5h	**=**	**3**	**Komponente 3: _____**	

Komponente 4: Schlafeffizienz

1. Gehe zu Frage 4 und notiere die Schlafzeit in Stunden: _____h

2. Berechne die Anzahl der im Bett verbrachten Stunden (Bettliegezeit):

Aufstehzeit (Frage 3): _____

Zubettgehzeit (Frage 1): _____

Anzahl der im Bett verbrachten Stunden: _____h

3. Berechne die Schlafeffizienz (Quotient aus Schlafzeit und Bettliegezeit) wie folgt:

(Schlafzeit in h)/(Anzahl der im Bett verbrachten Stunden) x 100 = Schlafeffizienz (_____/_____) x 100 = _____%

4. Bewerte Komponente 4 wie folgt

Schlafeffizienz %		**Komponentenwert 4**		
≥ 85	**=**	**0**		
75 – 84	**=**	**1**		
65 – 74	**=**	**2**		
< 65	**=**	**3**	**Komponente 4: _____**	

Komponente 5: Schlafstörungen				
1. Gehe zu Frage 5b-5j und bewerte jede Frage wie folgt				
Antwort		**Wert**		
Gar nicht	**=**	**0**		
Weniger als einmal	**=**	**1**		
Einmal oder zweimal	**=**	**2**		
Dreimal oder häufiger	**=**	**3**		

2. Notiere die Ergebnisse für Frage 5b-5j und addiere die Werte:

5b: ____

5c: ____

5d: ____

5e: ____

5f: ____

5f: ____

5g: ____

5h: ____

5i: ____

5j: ____

Summe: ____

Summe Frage 5b-5j		**Komponentenwert 5**		
0	**=**	**0**		
1 - 9	**=**	**1**		
10 - 18	**=**	**2**		
19 - 27	**=**	**3**	**Komponente 5: _____**	

Komponente 6: Schlafmittelkonsum				
Gehe zu Frage 7 und bewerte folgendermaßen:				
Antwort		**Komponentenwert 6**		
Gar nicht	**=**	**0**		
Weniger als einmal	**=**	**1**		
Einmal oder zweimal	**=**	**2**		
Dreimal oder häufiger	**=**	**3**		

			Komponente 6: _____

Komponente 7: Tagesschläfrigkeit				
1. Gehe zu Frage 8 und bewerte folgendermaßen:				
Antwort		**Wert Frage 8**		
Nie	**=**	**0**		
Weniger als einmal	**=**	**1**		
Einmal oder zweimal	**=**	**2**		
Dreimal oder häufiger	**=**	**3**	**Wert Frage 8: _____**	
2. Gehe zu Frage 9 und bewerte folgendermaßen:				
Antwort		**Wert Frage 9**		
Keine Probleme	**=**	**0**		
Kaum Probleme	**=**	**1**		
Etwas Probleme	**=**	**2**		
Große Probleme	**=**	**3**	**Wert Frage 9: _____**	
3. Addiere den Wert von Frage 8 und den Wert von Frage 9 und bewerte wie folgt:				
Summe Frage 8 + 9		**Komponentenwert 7**		
0	**=**	**0**		
1-2	**=**	**1**		
3-4	**=**	**2**		
5-6	**=**	**3**	**Komponente 7: _____**	

Hinweis: Die Frage 10 geht nicht in die quantitative Auswertung ein

Gesamtwert PSQI		
Addiere die sieben Komponentenwerte = Gesamtwert		
Komponente	**Wert**	
1. Schlafqualität		
2. Schlaflatenz		
3. Schlafdauer		
4. Schlafeffizienz		
5. Schlafstörungen		
6. Schlafmittelkonsum		
7. Tagesmüdigkeit		
Summe: _____		

Lebenslauf

Personalien

Name und Vorname:	Anna-Lena Zeiler
Geburtsdatum:	11.01.1991
Geburtsort:	Überlingen am Bodensee
Staatsangehörigkeit:	deutsch, schweizerisch
Familienstand:	ledig

Schulischer Werdegang:

2001-2008	Städtisches Gymnasium Überlingen
2008-2010	Schule Schloss Salem –Internat Privatschule
2010	Abitur

Universitärer Werdegang:

WS 2010/2011	Beginn des Studiums der Humanmedizin an der Philipps- Universität Marburg
2012	1. Staatsexamen
2013	Beginn der Promotion am Institut für medizinische Psychologie bei Prof. Dr. Kati Thieme
2015	2. Staatsexamen
2016	3. Staatsexamen

Beruflicher Werdegang:

09/2018 – heute	Assistenzärztin Gynäkologie/ Geburtshilfe Ortenau Klinikum Offenburg

Verzeichnis akademischer Lehrer

Meine akademischen Lehrer waren die Damen und Herren

in Marburg:

Adamkiewicz, Alter, Aumüller, Bahr, Barth, Bartsch, Basler, Bauer, Baum, Baumann, Becker, Berger, Bette, Bien, Bliemel, Cetin, Czubayko, Daut, Del Rey, Dodel, Eilers, Elfarra, Fendrich, Feuser, Fuchs-Winkelmann, Geks, Görg, Gress, Grimm, Grundmann, Grzeschik, Hadji, Hartmann, Hasilik, Hegele, Hertl, Heyse, Hofmann, Hoffmann, Horn, Hoyer, Höffken, Hundt, Kalder, Kalinowski, Kann, Kanngießer, Kim-Berger, Kircher, Kirschbaum, Klingmüller, Klose, Koczulla, Köhler, König, Konrad, Koolman, Krause, Krüger, Kuhlmann, Kühne, Kühnert, Lang, Lemke, Leonhardt, Lill, Löffler, Lohoff, Maier, Maisch, Moll, Moosdorf, Mueller, Müller, Mutters, Neubauer, Neumüller, Nimsky, Oertel, Olbert, Pagenstecher, Plant, Preisig-Müller, Ramaswamy, Reese, Renz, Richter, Riera- Knorrenschild, Röhm, Ruchholtz, Schäfer, Schmidt, Schierl, Schofer, Seitz, Sekundo, Sevinc, Sommer, Steiniger, Steinkamp, Strauch, Suske, Tackenberg, Timmesfeld, Teymoortash, Vogelmeier, Vogt, Wagner, Waldegger, Waldmann, Weihe, Werner, Westermann, Wilhelm, Wrocklage, Wulf, Zemlin, Ziring

In Basel:

Bassetti, Böll, Bräutigam, Breidthardt, Eckstein, Kassi, Kirsch, Medinger, Trendelenburg, von Rotz, Winterhalder

In Wismar:

Thomas, Wolf, Süße, Burmester, Vogts, Meck, Thiede, Graumüller, Krischewski, Hoehle

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich all jenen danken, die mich im Rahmen dieser Dissertation auf unterschiedlichste Weise unterstützt haben.

Allen voran danke ich Frau Prof. Dr. Kati Thieme, meiner Doktormutter, für die Betreuung im Rahmen dieser Arbeit und für die zahlreichen Treffen und Gespräche, die mir den Zugang zur Thematik und eine kritische Auseinandersetzung mit dieser ermöglichten. Mein Dank geht ebenso an die Mitarbeiter des Instituts für medizinische Psychologie. Vor allem aber gilt dieser Dank Tina Meller, ohne deren Unterstützung diese Arbeit so nicht hätte gelingen können.

Ich danke Herrn Professor Dr. Koehler, dem Leiter des Schlafmedizinischen Zentrums Marburg und seinen Mitarbeitern, die die Zusammenarbeit mit dem Institut für medizinische Psychologie im Rahmen dieser Arbeit, die aufwändigen Messungen und Auswertungen im Schlaflabor des UKGM erst möglich gemacht haben. Ein ganz besonderer Dank gilt hierbei auch Dr. Karl Kesper, der mir zu jeder Zeit mit Rat und Tat zur Seite stand – sei es auf technischer, informatischer oder persönlicher Ebene. Herzlich danke ich auch Dr. rer. Med. Olaf Hildebrandt für die Einführung in die Thematik des Schlafes und Dipl. Psych. Werner Cassel für die Hilfestellungen und Beratungen hinsichtlich statistischer Methoden und Berechnungen.

Insbesondere möchte ich mich bei meiner Familie und meinem Partner, Simon Healy, bedanken, ohne deren Unterstützung, Geduld und Verständnis diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Ehrenwörtliche Erklärung

„Ich, Anna-Lena Zeiler, erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel „Schlafverhalten bei Fibromyalgiepatienten nach Systolischem Extinktionstraining“ im Institut für Medizinische Psychologie unter Leitung von Frau Prof. Dr. Kati Thieme ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe. Ich habe bisher an keinem in- oder ausländischen Medizinischen Fachbereich ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht, noch die vorliegende oder eine andere Arbeit als Dissertation vorgelegt. Ich versichere, dass ich sämtliche wörtlichen oder sinngemäßen Übernahmen und Zitate kenntlich gemacht habe.

Mit dem Einsatz von Software zur Erkennung von Plagiaten bin ich einverstanden.

Die Hinweise zur Erkennung von Plagiaten habe ich zur Kenntnis genommen.“

Vorliegende Arbeit wurde in folgenden Publikationsorganen veröffentlicht:

- Poster Abstracts der 22. Jahrestagung der DGSM, Köln (2014): Schlafmuster bei Fibromyalgie vor und nach systolischem Extinktionstraining (SET), Somnologie 201418:3–85, DOI10.1007/s11818-014-0691-8, Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2014
- Poster Abstracts IASP World Congress On Pain, Boston (2018): Alteration of Dysfunctional Sleep in Female Fibromyalgia Patients After Systolic Extinction Training (SET)
  Presentation Date: 9/16/2018
- Poster Abstracts IASP World Congress On Pain, Boston (2018): Subjective and Objective Dysfunctions in Sleep in Female Fibromyalgia Patients Compared to Healthy Controls
  Presentation Date: 9/14/2018

Offenburg, 23.03.2019 — Marburg, 31.01.2019,

Ort, Datum, Unterschrift — *Ort, Datum, Unterschrift Betreuer*