

**Prävalenz und Charakteristika von Myalgien bei Patienten mit  
Muskelkrankungen**

Dissertation zur Erlangung des akademischen Grades  
Doktor der Medizin (Dr. med.)

vorgelegt  
der Medizinischen Fakultät  
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Elizabeth Lehmann, geb. Arsova  
geboren am 10.07.1956 in Sofia, Bulgarien

Betreuer: Prof. Dr. med. S. Zierz & PD Dr. med. T. Kraya

Gutachter: PD Dr. T. Kraya, MF / St. Georg, Leipzig  
PD Dr. B. Jordan, MF  
Prof. Dr. M. Krämer, Essen

12.07.2021

24.10.2022

## Referat

Myalgien sind ein häufiges Symptom bei Patienten mit Muskelerkrankungen. Allerdings existieren bezüglich der Prävalenz und den Charakteristika von Myalgien bei genetisch determinierten neuromuskulären Erkrankungen nur wenige Daten.

In der vorliegenden Arbeit wurden konsekutiv 30 Patienten mit Verdacht auf eine Myopathie und bestehenden Myalgien hinsichtlich der Klinik, mittels apparativer Zusatzdiagnostik (Laborwerte, Elektromyographie (EMG), Schmerzschwellenmessung mittels Druckalgometer), Histologie und Genetik, sowie den Charakteristika der Myalgie und Hinweisen für eine Depression und Angststörung mittels Hospitality Anxiety and Depression Scale (HADS) untersucht.

Es fanden sich insgesamt 3 verschiedene Patientengruppen. Bei der Mehrheit (n=14, 47%) der Patienten wurde eine neuromuskuläre Störung diagnostiziert. Bei zehn Patienten (33%) wurde ein Myalgie-Faszikulations-Crampus-Syndrom (MPFS) (weiblich=7, männlich=3; durchschnittliches Alter 47,4 Jahre) diagnostiziert. Die dritte Gruppe (20%) bestand aus Patienten (n=6; weiblich=6; durchschnittliches Alter 46 Jahre) mit reiner Myalgie ohne Hinweis für eine neuromuskuläre Störung. Die höchsten mittleren Schmerzlevel wurden bei Patienten mit Myalgien ohne neuromuskuläre Erkrankung und bei Patienten mit Polymyalgia rheumatica nachgewiesen. Die Druckschmerzschwelle im Musculus biceps brachii war bei Patienten und Kontrollen signifikant unterschiedlich. Im Bereich der Oberschenkelmuskulatur konnte dahingehend kein Unterschied nachgewiesen werden. Patienten mit erhöhten Werten im HADS zeigten höhere Werte in der visuellen Analog-Skala (VAS), allerdings waren diese nicht signifikant. Alle Patienten gaben Myalgien in den unteren Extremitäten an. 93% der Patienten berichteten über Schmerzen während oder im Zusammenhang mit körperlicher Aktivität.

Die vorliegende Arbeit belegt, dass Myalgien bei Patienten mit gesicherten Muskelerkrankungen ein relevantes Symptom darstellen. In diesem Zusammenhang muss das Myalgie-Faszikulations-Crampus-Syndrom besondere Berücksichtigung finden. Allerdings können sich Myalgien auch bei Patienten manifestieren ohne Hinweis für eine Neuromuskuläre Erkrankung.

## Inhaltsverzeichnis

<b>1. Einleitung</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1 Grundlagen</b> .....	<b>1</b>
<b>1.2 Myopathien</b> .....	<b>2</b>
<b>1.3 Schmerz</b> .....	<b>4</b>
1.3.1 Schmerzempfindung und Schmerzverarbeitung .....	4
1.3.2 Schmerzphysiologie.....	5
<b>1.4 Diagnostischen Möglichkeiten der Schmerzbestimmung</b> .....	<b>6</b>
1.4.1 Schmerzschwellenbestimmung / Druckschwellenergometrie.....	6
1.4.2 Visuelle Analogskala (VAS).....	7
1.4.3 Tender Points .....	8
1.4.4 HADS- Test (Hospital Anxiety and Depression Scale) .....	8
1.4.5 Myalgien.....	9
<b>2. Zielsetzung der Studie</b> .....	<b>11</b>
<b>3. Material und Methoden</b> .....	<b>12</b>
<b>3.1 Studiendesign und ethische Grundlagen</b> .....	<b>12</b>
<b>3.2 Patienten und Kontrollen</b> .....	<b>12</b>
<b>3.3 Erstellung und Etablierung eines Fragebogens</b> .....	<b>13</b>
<b>3.4 Tender points, VAS und HADS</b> .....	<b>15</b>
<b>3.5 Schmerzschwellenbestimmung</b> .....	<b>16</b>
<b>3.6 Statistische Analysen</b> .....	<b>17</b>
<b>4. Ergebnisse</b> .....	<b>18</b>
<b>4.1 Klinische Enddiagnosen</b> .....	<b>18</b>
<b>4.2 Lokalisation der Myalgien</b> .....	<b>21</b>
<b>4.3 Charakterisierung der Myalgien</b> .....	<b>22</b>
<b>4.4 Schmerzscores</b> .....	<b>23</b>
<b>4.5 Schmerzschwellenbestimmung mittels Druckalgometer und VAS</b> .....	<b>23</b>
4.5.1 Lokalisation .....	23
4.5.2 Alterseinfluss .....	24
4.5.3 PPDT und VAS .....	25
<b>4.6 HADS und VAS</b> .....	<b>26</b>
<b>5. Diskussion</b> .....	<b>29</b>
<b>5.1 Myalgien bei definierten Erkrankungen</b> .....	<b>29</b>
<b>5.2 Charakterisierung der Myalgien</b> .....	<b>30</b>
<b>5.3 Druckschmerzschwelle</b> .....	<b>30</b>
5.3.1 Druckschmerzschwelle und Patientenalter .....	31
5.3.2 Druckschmerzschwelle und VAS.....	32
5.3.3 Schmerzintensität.....	32
<b>5.4 Myalgien und der Einfluss von Depression und Angststörung</b> .....	<b>33</b>
<b>6. Zusammenfassung</b> .....	<b>35</b>
<b>7. Literaturverzeichnis</b> .....	<b>37</b>
<b>8. Thesen</b> .....	<b>40</b>
<b>9. Anhang</b> .....	<b>III</b>

## **Verzeichnis der Abkürzungen**

ACR-American College of Rheumatology

ATP-Adenosintriphosphat

CK-Creatininkinase

DFV-deutsche Fibromyalgie-Vereinigung

EMG-Elektromyographie

ENMC-Europäisches Neuromuskuläres Zentrum

FDR-False Discovery Rate

FSHD-Fazioskapulohumerale Muskeldystrophie

HADS-Hospitality Anxiety and Depression Scale

HWS-Halswirbelsäule

IASP- (International Association for the Study of Pain)- Internationale Organisation  
für Schmerzforschung

LGMD1B-Gliedergürteldystrophie1B

MADD-Myoadenylatdeaminase

MELAS-mitochondriale Enzephalopathie, Lactatazidose und Schlaganfall-ähnliche  
Episoden

MPFS-Faszikulations Myalgie Krampus Syndrom

NMD-neuromuskuläre Erkrankungen

OPMD-okkulopharyngeale Muskeldystrophie

PPDT-Druckschmerzdetektionsschwelle

PROMM-proximale myotone Myopathie

QST-quantitative sensorische Testung

RMR-Polymyalgia Rheumatica

SD- Standardabweichung

TP-Tender Points

VAS-visuelle Analogskala (Schmerzskala zur Erfassung subjektiver Schmerzstärke)

## **1. Einleitung**

### **1.1 Grundlagen**

Die Internationale Organisation für Schmerzforschung (International Association for the Study of Pain (IASP)) definiert Schmerz als „ein unangenehmes Sinnes- und Gefühlserlebnis, das mit aktueller oder potentieller Gewebeschädigung verknüpft ist oder mit Begriffen einer solchen Schädigung beschrieben wird“. Im Jahr 2013 wurde im Rahmen eines Workshop des Europäischen Neuromuskulären Zentrums (ENMC) festgestellt, dass Schmerzen und Fatigue häufige Symptome bei neuromuskulären Erkrankungen (NMD) bei Kindern und Erwachsenen mit einer Prävalenz von 30–90% darstellen [1]. In einer Übersichtsarbeit berichtet Mense, dass chronische Muskelschmerzen zu den häufigsten Schmerzerkrankungen gehören [2]. Die Kenntnisse über die Ursachen seien allerdings immer noch lückenhaft. Die meisten Ergebnisse stammten aus neuroanatomischen und elektrophysiologischen Experimenten an anästhesierten Ratten und weisen darauf hin, dass Muskelschmerzen wahrscheinlich durch die Erregung von Nozizeptoren verursacht werden. Beim Fibromyalgie-Syndrom wird postuliert, dass die Schmerzen dagegen allgemein auf eine gestörte zentralnervöse Schmerzverarbeitung zurückzuführen sind; psychosoziale Faktoren spielen dabei ebenfalls eine wichtige Rolle [2]. Jensen et al. erklärte, dass Schmerz einen starken Einfluss auf verschiedene Aktivitäten des täglichen Lebens, z. B. Mobilität, Arbeit, Schule, Freizeit und Schlaf hat [3]. Anhand klinischer Beobachtung ist bereits bekannt, dass Myalgien bei verschiedenen Muskelerkrankungen auftreten und ein häufiges Symptom darstellen [4], darunter z. B. bei der proximalen myotonische Myopathie (PROMM) [5], der

okkulopharyngealen Muskeldystrophie (OPMD) [6], Myositiden [7], statininduzierter Myopathie [8] und mitochondrialen Myopathien [9]. Bei vielen dieser Myopathien ist die Myalgie als eines der Hauptsymptome bekannt. Es gibt jedoch nur wenige Daten, die die Häufigkeit und Charakterisierung von Myalgie bei Patienten mit neuromuskulären Störungen beschreiben.

## **1.2 Myopathien**

Muskelerkrankungen lassen sich in genetisch determinierte und erworbene Myopathien einteilen (Tab. 1) [10,11]. Eine weitere Unterteilung der genetisch determinierten und der erworbenen Myopathien kann aufgrund molekularbiologischer Kriterien erfolgen [10], z. B. Defekte, bzw. Störungen der Zellorganellen und oder der Enzyme welche für die Muskelfunktion essentiell sind. Allgemein werden klinische, elektrophysiologische und myopathologische Befunde zur Diagnosestellung berücksichtigt [10]. In den letzten Jahren hat jedoch auch die Entwicklung auf dem Gebiet der molekulargenetischen Diagnostik zunehmend an Bedeutung gewonnen. Für die Diagnose einer Myopathie wird ein breites Spektrum von Symptomen herangezogen, die wesentlichen Kriterien sind wie folgt:

- Paresen (Verteilungsmuster)
  - proximal, distal, symmetrisch, asymmetrisch
  - mit oder ohne Gesichtsbeteiligung
  - mit oder ohne Beteiligung äußerer Augenmuskeln
  - gliedergürtelförmig
- Atrophien
- Myalgien

- Belastungsinduzierte transiente Paresen
- Crampi
- Myotonie
- Beteiligung anderer Organe und Funktionen: kardial, ophthalmologisch (z. B. Katarakt, Retinitis pigmentosa), endokrinologisch, pulmonal, laryngeal/pharyngeal

Zudem sind zur Diagnosefindung das Manifestationsalter sowie der Verlauf (progredient, akut, episodisch, attackenartig) sowie Trigger- oder Auslösefaktoren von entscheidender Bedeutung. Berücksichtigt werden muss auch, dass sich bestimmte Myopathien nicht durch persistierende Paresen und Atrophien auszeichnen, sondern auch durch Belastungsintoleranz mit Myalgien und rascher Ermüdung einhergehen, was gelegentlich fälschlicherweise zur Differenzialdiagnose einer Fibromyalgie bzw. einer funktionellen Störung führen kann [10].

Symptome von Myopathien umfassen ein breites Spektrum, wobei nie alle Symptome gemeinsam auftreten müssen. Auch sind Muskelschmerzen ein unspezifisches Symptom und nicht hinweisend für eine bestimmte Muskelerkrankung.

**Tabelle 1:** Übersicht über genetisch determinierte und erworbene Myopathien anhand [10]

<b>Genetisch determinierte Myopathien</b>	<b>Erworbene Myopathien</b>
<b>Progressive Muskeldystrophien</b> Dystrophinopathien Becker- Dystrophie Duchenne- Dystrophie Gliedergürtelmuskeldystrophien Fazioskapulohumerale	<b>Myositiden</b> Dermatomyositis Overlap- Myositiden Polymyositis Einschlußkörperchenmyositis
<b>Muskeldystrophien</b> (FSHD) Distale Myopathien	
<b>Metabolische Myopathien</b> Glukose- und Glykogen- Fettsäureutilisationsdefekte Adeylatdeaminase- Mangel	<b>Exogen- toxische Myopathien</b> Statin- induzierte Myopathie Steroidmyopathie
<b>Mitochondriale Myopathien</b> Chronisch progrediente externe MELAS- Syndrom	<b>Endokrine Myopathien</b>
<b>Myotonien</b> Progrediente Myotonien Curshmann- Steinert PROMM Nicht- progrediente Myotonien	
<b>Kongenitale Myopathien mit Strukturanomalien</b> Central-core Myopathie Myofibrilläre Myopathien Zentronukleäre Myopathien	

## 1.3 Schmerz

### 1.3.1 Schmerzempfindung und Schmerzverarbeitung

Schmerz wird allgemein als eine Empfindung beschrieben, die kaum objektiv gemessen werden kann, wobei unterschiedliche Schmerzqualitäten, u.a. dumpf, stechend, brennend oder pochend beschrieben werden [12]. Schmerz beginnt in spezialisierten Nervenendigungen - Nozizeptoren (Schmerzsensoren), die nicht nur in der Haut, sondern im ganzen Körper zu finden sind [12]. In der Haut liegen



jedoch die meisten Nozizeptoren, sodass der Mensch Schmerzen hier leichter lokalisieren kann, wogegen Schmerzen in Organen und anderen Geweben nur ungenau zu lokalisieren sind [12]. Es erfolgt eine subjektive Unterscheidung zwischen Muskel- und Hautschmerz [2]. Der Muskelschmerz sei eher reißend, drückend oder krampfend. Zudem seien Muskelschmerzen schlechter ertragbar und mit einem höheren Leidensdruck verbunden und es gäbe eine starke Tendenz zur Schmerzübertragung [2]. Der Hautschmerz hingegen sei gut lokalisierbar und von stechendem, brennendem oder schneidendem Charakter. Eine Schmerzübertragung erfolge nicht und der Schmerz sei affektiv besser erträglich [2].

### **1.3.2 Schmerzphysiologie**

Nozizeptoren reagieren auf verschiedenartige Reize wie Temperaturextreme, Druck, Spannung und bestimmte chemische Substanzen, insbesondere solche, die von Zellen freigesetzt werden, wenn der Körper verletzt oder infiziert wird, d.h. wenn Gewebe oder Nozizeptoren beschädigt werden. Nachfolgend kommt es zur Freisetzung von Substanzen wie Prostaglandinen, Adenosintriphosphat (ATP) und Bradykinin [12]. Die Nozizeptoren senden daraufhin Schmerzsignale in schmerzleitenden Axonen. Schmerzfasern der Muskulatur sind die langsam leitenden unmyelinisierten C-Fasern (Gruppe IV) sowie die rasch leitenden und myelinisierten A-Delta-Fasern (Gruppe III) [11].

Die Schmerzinformationen gelangen über das dorsale Wurzelganglion, ins dorsale Hinterhorn, kreuzen auf der gleichen Ebene und gelangen über den Tractus spinothalamicus über die Medulla oblongata an der Hauptschaltstelle im Thalamus um zum somatosensorischen Cortex zu gelangen, wo der Schmerz bewusst

empfundener und einem Körperteil zugeordnet wird [12].

Schmerzfasern (pain fibers) sind afferente Fasern eines peripheren Nervs (Afferenz), deren sensorische Endigungen normalerweise durch noxische (d.h. auch potentiell schädliche) Reize erregt werden können. Die afferenten Signale in solchen Schmerzfasern lösen meistens Schmerzwahrnehmungen aus. Schmerzfasern finden sich vor allem unter den dünnen myelinisierten Nervenfasern (A-delta-Fasern) mit Leitungsgeschwindigkeiten zwischen 2 und 30 m/s, sowie unter den nicht-myelinisierten Fasern (C-Fasern) mit Leitungsgeschwindigkeiten von typischerweise 0,2 bis 1 m/s. Die Gruppen der A-delta- und C-Fasern bestehen jedoch nicht ausschließlich aus Nozizeptoren, sondern enthalten auch Fasern anderer Modalitäten (z.B. Mechanorezeptoren, Thermorezeptoren). Unter den C-Fasern eines peripheren Nervs finden sich auch zahlreiche efferente sympathische Fasern, die unter pathophysiologischen Bedingungen zur Verstärkung und Aufrechterhaltung chronischer Schmerzen beitragen können [11,12].

## **1.4 Diagnostischen Möglichkeiten der Schmerzbestimmung**

### **1.4.1 Schmerzschwellenbestimmung / Druckschwellenenergometrie**

Als Druckschwelle wird die minimale Kraft/Druckausübung bezeichnet, welche einen Schmerz verursacht. Die Druckschwelle bezeichnet den individuellen Grad der Schmerzempfindung [13]. Zur objektiven Bestimmung der schmerzhaften Druckschwelle wird ein objektives Messgerät, das sogenannte Dolorimeter verwendet. Dieses wurde erstmals 1987 von Andrew Fischer in New York entwickelt und basiert auf einer durch einen Federdruck erzeugten Kraft, welche wiederum auf einen Gummibolzen wirkt und auf die entsprechenden Weichteile

gepresst wird [14,15]. Im Allgemeinen beträgt die Kontaktfläche des Gummibolzens  $1\text{cm}^2$  und wird senkrecht zur Haut, mit einer zunehmenden Druckkraft von  $1\text{kg/s}$  appliziert, wobei am Scheitelpunkt des Überganges zwischen Druck und Schmerz die kontinuierliche Drucksteigerung unterbrochen und der erreichte Wert dokumentiert.

Zudem steht mit der quantitativ sensorischen Testung (QST), ein noch umfangreicheres Untersuchungsverfahren zur Verfügung. Mittels QST ist eine umfassende Analyse der Hautsensibilität von Patienten, die an neuropathischem Schmerz leiden möglich.

#### **1.4.2 Visuelle Analogskala (VAS)**

Die visuelle Analogskala (VAS) dient zur Quantifizierung subjektiv empfundener Messgrößen und wurde erstmals von Hayes und Paterson [16] beschrieben und später von Aitken bei klinischen Fragestellungen verwendet [16]. Im klinischen Alltag wird die VAS als semiquantitatives Verfahren zur Abbildung der subjektiven Empfindungsstärke, in der Regel Schmerzintensität genutzt und ist als reliables und valides Verfahren etabliert [16]. Es gilt allerdings zu beachten, dass Schmerz nicht als objektive Messgröße erfasst werden kann, sondern stets ein subjektives Empfinden darstellt. Der Patient kann auf der VAS zwischen den Extremen („kein Schmerz=0“ bis „stärkster Schmerz=10“) auf einer Skala einen Punkt bestimmen, welcher die subjektive Wahrnehmung des Patienten widerspiegelt. Der Patient wird hierbei gebeten, die subjektive Empfindung auf einer Skala (Balken oder Strecke) von 0 (= keine Empfindung) bis 10 (= stärkste vorstellbare Empfindung) zu benennen. Der Patient trägt die Empfindungsstärke als Abstand vom linken Rand

auf der Skala bzw. dem Balken ein. Als alternatives Verfahren steht zudem die NRS (Numerische Rating- Skala) zur Verfügung. Hierbei handelt es sich um eine eindimensionale Schmerzskala, bei der die Patienten ebenfalls den subjektiv empfundenen Schmerz auf einer Skala von 0 – 10 („kein Schmerz=0“, „stärkster Schmerz=10“) einzuordnen.

### **1.4.3 Tender Points**

1990 veröffentlichte das American College of Rheumatology (ACR) Kriterien zur Diagnosestellung einer Fibromyalgie. Neben dauerhaften Schmerzen in mehreren Körperregionen, mussten sog. 18 Druckpunkte (Tender Points) als schmerzhaft angegeben werden. Wurden 11 von 18 Tender Points als schmerzhaft angegeben, so wurde beim Erfüllen weiterer Kriterien die Diagnose Fibromyalgie gestellt.

### **1.4.4 HADS- Test (Hospital Anxiety and Depression Scale)**

Der HADS- Test (Hospital Anxiety and Depression Scale) ist ein Selbstbeurteilungsverfahren mit jeweils 7 alternierend zur Auswahl gestellten Angst- bzw. Depressionsitems [17]. Es handelt sich um selbstbeschreibende Aussagen in der Ich-Form. Die Antwortskalen sind vierstufig. Der Test wurde entwickelt, um im Krankenhausbetrieb ein einfaches Tool zur Erkennung einer ängstlichen- bzw. depressiven Symptomatik haben zu können. In dem Test wird die ängstliche (HADS-A) - bzw. depressive (HADS-D) Symptomatik innerhalb der Woche vor dem Test erfragt.

Der Test wurde erstmals 1983 von den englischen Psychiatern Snaith und Zigmond publiziert [17]. Die „deutsche“ Version wurde zu Beginn der 1990er Jahre von Herrmann-Lingen & Buss entwickelt [18].

#### **1.4.5 Myalgien**

Myalgien werden allgemein als ein diffuser oder lokalisierter Muskelschmerz, häufig in Kombination mit Myogelosen (Muskelhartspann) beschrieben [19]. Myalgie tritt oft als schmerzhaftes Erlebnis nach körperlichem Training oder nach einer traumatischen Verletzung auf [4]. Reimers et al. schilderten in einer Übersichtsarbeit, dass Myalgien eins der häufigsten Symptome bei neuromuskulären Beschwerden darstellen [20]. Zudem sind ca. 20% der Gesamtbevölkerung von chronischen Muskelschmerzen betroffen [21]. Ihnen können organische (myogene, neurogene, und zentralnervöse Erkrankungen) und funktionelle (psychosomatische) Ursachen zugrunde liegen. Sie können auch durch eine Vielzahl an Substanzen (Medikamente, Toxine) hervorgerufen werden. Bei den generalisierten Muskelschmerzen sind psychosomatische Störungen (oft fibromyalgische Syndrome) die häufigsten Ursachen [2]. Es hat sich klinisch bewährt Muskelschmerzen in Ruhe von solchen, die passager nach Belastung auftreten zu unterscheiden [11]. In einer Übersichtsarbeit wurde berichtet, dass chronische Muskelschmerzen zu den häufigsten Schmerzkrankungen gehören [2]. Die Kenntnisse über die Ursachen sind allerdings immer noch lückenhaft. Die Mehrheit der europäischen Bevölkerung (60-85%) hatte hinsichtlich der Lebenszeitprävalenz mindestens einmal muskulär bedingte (nicht spezifische) Rückenschmerzen [2]. Die durch myofasziale Triggerpunkte ausgelösten Schmerzen haben eine Punktprävalenz

von ca. 30%. Es gibt in der Literatur kaum konkrete Angaben über die Inzidenz und Prävalenz von Muskelschmerzen. Es liegen lediglich Daten zur Charakterisierung von Myalgien bei Patienten mit einzelnen, definierten Muskelerkrankungen vor [4]. Bei vielen Myopathien ist Myalgie als eines der Hauptsymptome bekannt, allerdings wurden bei der Mehrzahl von Muskelerkrankungen keine Daten über Inzidenz, Prävalenz und Schmerzcharakter erhoben, wobei dies von enormer Wichtigkeit ist [4].

## **2. Zielsetzung der Studie**

Ziel dieser deskriptiven Studie war die klinische Charakterisierung und Messung von Myalgien bei Patienten mit Verdacht auf eine neuromuskuläre Erkrankung und der Zusammenhang mit Depressionen und Angstsymptomen. Darüber hinaus wurde die subjektiv empfundene Schmerzschwelle mit einem Druckalgometer quantifiziert.

Bisher wurde nur über eine schwache Korrelation zwischen Schmerzintensität und Druckschmerzschwelle berichtet. Es konnte bislang nicht näher eingeordnet werden, ob hohe Schmerzintensitätsniveaus hohen Schmerzempfindlichkeitsniveaus entsprechen. Es ist jedoch möglich, dass die Ursache der Myalgie mit gesenkten Schmerzschwellen zusammenhängt. Es ist jedoch möglich, dass die Myalgien mit gesenkten Schmerzschwellen zusammenhängen.

### **3. Material und Methoden**

#### **3.1 Studiendesign und ethische Grundlagen**

Es handelt sich um eine explorative, Hypothesen generierende Studie. Die Datenerfassung und -analyse erfolgte gemäß den von der Ethikkommission der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg genehmigten Protokollen (2015-18). Vor der Aufnahme in die Studie wurde von allen Teilnehmern eine schriftliche Einverständniserklärung eingeholt (siehe Anhang). Es wurden männliche und weibliche Patienten, die einwilligungsfähig waren, im Alter ab 18 Jahren rekrutiert und untersucht.

#### **3.2 Patienten und Kontrollen**

30 Patienten der neurologischen Universitätsklinik Halle/S. (25 Frauen, 5 Männer; 21-69 Jahre, Mittelwert: 50,5 Jahre) wurden in die Studie eingeschlossen (**Tabelle 3**). Alle Patienten wurden im Rahmen einer bereits geplanten ambulanten oder stationären Nachsorge über die neurologische Ambulanz, das Muskelzentrum und die neurologische Allgemeinstation der Klinik für Neurologie der Universität Halle/S. rekrutiert. Bei allen Patienten bestand auf Grund ambulanter Zuweisung der Verdacht auf eine neuromuskuläre Erkrankung (entweder mit neu aufgetretenen oder progressiven Paresen, Muskelatrophie, CK-Erhöhung und in manchen Fällen myopathischen Veränderungen im EMG) und Myalgien.

Als Kontrollen dienten 26 Personen (12 Frauen, 14 Männer; 31-70 Jahre, Durchschnittsalter: 53 Jahre), bei denen eine neuromuskuläre Erkrankung vor der Aufnahme in die Studie anhand der Klinik und Elektrophysiologie ausgeschlossen worden war. Die Kontrollen wurden ebenfalls über die neurologische



Allgemeinstation der Klinik für Neurologie der Universität Halle/S. rekrutiert.

Die histopathologische Analyse aller Muskelbiopsien, entweder des Bizeps-Brachii-Muskels oder des Vastus-Lateralis-Muskels wurde gemäß Standardprotokollen im Rahmen der Routinediagnostik durchgeführt [22]. Genetische Studien wurden gemäß diagnostischer Standardprotokolle ergänzt [23-25].

### **3.3 Erstellung und Etablierung eines Fragebogens**

Neben demographischen Informationen (Alter und Geschlecht) wurden Informationen hinsichtlich Myalgie-Lokalisation und Schmerzcharakter (adaptiert nach dem McGill-Fragebogen [26,27]) erfasst (Abb. 1)). Als Schmerzcharaktere konnten die Patienten zwischen den folgenden Empfindungen auswählen: stechend-dumpf-reißend-brennend-krampfend, wobei ein Patient beliebig viele Schmerzcharaktere angeben konnte. Zudem wurde das Alter bei Erstmanifestation der Myalgien, ob eine Progredienz der Myalgien vorliegt, Provokationsfaktoren (z. B: Ruhe/Belastung), Vorhandensein von Krämpfen und/oder Faszikulationen während der Schmerzen, CK-Erhöhungen (weiblich < 2.85  $\mu$ kat/L, männlich < 3.20  $\mu$ kat/L), EMG-Befunde und Ergebnisse von Muskelbiopsien erfasst.

Schmerzfragebogen für Patienten mit Myalgien

Datum: \_\_\_\_\_  
Bearbeitungsnummer: \_\_\_\_\_

**DEMOGRAPHISCHE ANGABEN**

Nachname \_\_\_\_\_  
Vorname \_\_\_\_\_  
geb. \_\_\_\_\_  
Geschlecht  Weiblich  Männlich  
PLZ \_\_\_\_\_ Wohnort \_\_\_\_\_  
Strasse \_\_\_\_\_  
Tel.:privat \_\_\_\_\_ Tel.dienstl. \_\_\_\_\_  
Personenstand  ledig  verh.  verw.  gesch.

**HAUPTBESCHWERDEN**

Muskelschmerzen  JA  NEIN

Lokalisation:  
 Obere Extremitäten  untere Extremitäten  Stamm  Hals  Gesicht

Schmerzcharakter:  
 stechend  dumpf  reißend  brennend  krampfend,

Schmerzart falls Dauerschmerz:  
 Dauerschmerz undulierend  Dauerschmerz kontinuierlich  
 Dauerschmerz mit aufgesetzten Attacken  nur Attacken

Schmerzintensität  
Skala 0= kein Schmerz, 10=maximaler Schmerz

Schmerzen  
 in Ruhe  bei körperlicher Belastung

1

Im Zusammenhang mit den Schmerzen andere Symptome:  
 Übelkeit  Erbrechen  Schwindel  andere

Provokationsfaktoren:  
 Bewegung  Physiotherapie  Stress  Ruhe

Was lindert die Beschwerden?  
 Bewegung  Physiotherapie  Ruhe  Medikamente

**6. SCHMERZBEGINN**

\_\_\_\_\_ vor mehr als 10 J.  
\_\_\_\_\_ vor 5 J.  
\_\_\_\_\_ vor 4 J.  
\_\_\_\_\_ vor 2 J.  
\_\_\_\_\_ vor 1 J.  
\_\_\_\_\_ innerhalb des letzten Jahres  
\_\_\_\_\_ innerhalb der letzten 6 Monate  
\_\_\_\_\_ innerhalb der letzten 3 Monate

Entwicklung der Schmerzen im Verlauf:

Gleichbleibend  JA  NEIN  
Zunahme  JA  NEIN  
Abnahme  JA  NEIN

Zusammenhang der Myalgien mit:

Krampi  JA  NEIN  
Faszikulationen  JA  NEIN  
CK-Erhöhung  JA  NEIN

Muskelbiopsie erfolgt?  JA  NEIN

FALLS JA: Auffälligkeiten: \_\_\_\_\_

2

CK-Bestimmung? \_\_\_\_\_

EMG erfolgt?  JA  NEIN

FALLS JA: Auffälligkeiten: \_\_\_\_\_

3

Abb. 1: Darstellung des verwendeten Fragebogens zur Erhebung der demographischen und klinischen Daten.

### 3.4 Tender points, VAS und HADS

Die üblichen Triggerpunkte/Tenderpoints wurden bei der Untersuchung abgetastet und dokumentiert. Die Tenderpoints wurden gemäß dem Dokumentationsbogen der Deutschen Fibromyalgie-Vereinigung ((DFV) E.V., 2011) erfasst: Occiput: bilateral, subokzipitale Muskelansätzen; untere HWS: bilateral, vorderer Teil zwischen C5 und C7, M. trapezius: bilateral, Mitte des oberen Trapeziusrandes; M. supraspinatus: bilateral, Ansätze oberhalb der Spina capulae in der Nähe der mittleren Grenze; zweite Rippe: bilateral, oberhalb und seitlich; lateraler Epicondylus: bilateral, zwei Zentimeter unterhalb der Epikondylen; Glutealregion: bilateral, am oberen Quadranten des Gesäßes an der vorderen Muskelfalte; Trochanter major: bilateral, hinter dem Trochantervorsprung; Knie: bilateral, mittlerer Bereich des Fettpolsters, proximal zur Gelenklinie.

Alle Patienten gaben ihre Schmerzempfindung gemäß der visuellen Analogskala (0= kein Schmerz bis 10= unerträglicher Schmerz) an.

Zudem wurde allen Patienten ein HADS- Test (Hospital Anxiety and Depression Scale) vorgelegt und mittels Selbstbeurteilung Angaben erhoben die für eine ängstliche (HADS-A) und depressive (HADS-D) Symptomatik sprechen könnten. Jede Subskala (HADS-A und HADS-D) erfragt 7 Items [28]. Bei der Testauswertung werden die jeweils 7 Itemwerte skalenweise summiert. Das Resultat sind zwei Summenwerte der jeweiligen Skalen HADS-A (Angst) und HADS-D (Depression) im Bereich von 0 – 21 [17,18]. Höhere Werte sprechen für eine stärkere Depressivität bzw. Ängstlichkeit.

Gemäß eines Reviews von Bjelland et al., 2002 liegt der optimale Cut-Off-Wert für

beide Skalen bei  $\geq 8$  (optimales Verhältnis von Sensitivität und Spezifität bzgl. klinischer Angst/Depression) [28].

Grenzwertig	8-10 Punkte
Schwer	11-14 Punkte
Sehr schwer	15-21 Punkte

### **3.5 Schmerzschwellenbestimmung**

In der vorliegenden Arbeit wurde ein Dolorimeter der Firma Wagner Instruments (Greenwich, Connecticut 06836, USA) verwendet (Abb., 2). Die Druckschmerzdetektionsschwelle (PPDT) ( $10 \text{ kg} \times 100 \text{ g}$ ) wurde mittels Algesiometrie bei Patienten und Kontrollen bestimmt. In diesem Test wurde ein stumpfer mechanischer Stimulator zur Druckmessung verwendet (FDN200, Wagner Instruments, USA). Der Stimulator hat eine Kontaktfläche von  $1 \text{ cm}^2$ . Die Messung mit einem Wagner Pain Test <sup>TM</sup> Modell FPK Algometer wurde mittig über dem M. biceps brachii und dem M. quadriceps durchgeführt, sowohl auf der rechten als auch auf der linken Seite. Die Messung wurde dreimal über jedem Muskel wiederholt und die Mittelwerte wurden für jeden Muskel und jedes Individuum berechnet.



**Abb. 2:** Algesiometer (FIRMA WAGNER INSTRUMENTS, Greenwich, Connecticut 06836, USA) zur Bestimmung der Schmerzschwelle (mechanische Schmerzschwelle).

### 3.6 Statistische Analysen

Die statistische Analyse, Berechnung und Visualisierung wurde unter Verwendung von Prism 7 (GraphPad, San Diego, CA, USA) durchgeführt. Die Analyse einer möglichen Beziehung zwischen zwei Variablen wurde unter Verwendung einer linearen Regression durchgeführt. Gruppenunterschiede wurden durch den t-Tests analysiert. Die Signifikanz wurde bei  $p = 0,05$  gesetzt. Die ausgewählten statistischen Tests wurden durch die Größe der Studiengruppe und den numerischen Wertebereich vorgegeben.

## 4. Ergebnisse

### 4.1 Klinische Enddiagnosen

30 Patienten mit dem Verdacht auf einer neuromuskulären Störung wurden im Rahmen der Studie untersucht. Insgesamt konnte das Patientenkollektiv in drei klinische Enddiagnose- Gruppen eingeteilt werden (Tabelle 2).

**Tabelle 2:** Übersicht über das Patientenkollektiv und die Einteilung in klinische Enddiagnose-Gruppen; w = weiblich, m = männlich.

	<b>Diagnose</b>	<b>gesamt</b>	<b>EMG- Veränderungen</b>	<b>CK- Erhöhungen</b>	<b>Auffällige Muskelbiopsie</b>
<b>Gruppe 1</b>	neuromuskuläre Erkrankung	14 (w: 11/ m: 3)	5	4	12
<b>Gruppe 2</b>	Myalgie- Faszikulations- Crampus- Syndrom	10 (w: 7/ m: 3)	0	2	0
<b>Gruppe 3</b>	Myalgie ohne Nachweis einer Diagnose	6 (w: 6/ m: 0)	0	0	0

### **Gruppe 1 – neuromuskuläre Diagnose**

Bei der Mehrheit der Patienten (n=14; weiblich=11, männlich=3; durchschnittliches Alter von 60 Jahren) wurde eine neuromuskuläre Störung diagnostiziert. Es fanden sich die folgenden Diagnosen: LGMD1B /Gliedergürteldystrophie Typ 1 (n=1), MADD/Myoadenylatdeaminase- Mangel (n=1), Anoctamin 5-Myopathie (n=1), mitochondriale Myopathie ohne genetischen Ursprungs (n=1). Bei sechs Patienten wurde eine Myopathie diagnostiziert, welche jedoch nicht weiter eingeordnet

werden konnte (Nachweis mittels Biopsie ohne nosologische Diagnose). Bei zwei Patienten wurde eine Polymyositis diagnostiziert und zwei Patienten litten an einer Polymyalgia Rheumatica (PMR). In dieser Gruppe von Patienten mit neuromuskulären Störungen (n=14), zeigten sich bei 5/14 Patienten im EMG myopathische Veränderungen. CK- Erhöhung wurde bei 4/14 registriert und bei 12/14 myopathische Veränderungen in der Muskelbiopsie festgestellt (Tabelle 3).

### **Gruppe 2 - Myalgie-Faszikulations-Crampus-Syndrom**

Bei zehn Patienten wurde ein Myalgie-Faszikulations-Crampus-Syndrom (MPFS) (weiblich=7, männlich=3; durchschnittliches Alter 47,4 Jahre) diagnostiziert. Weder im EMG noch in den Muskelbiopsien (bei 7/10 Patienten durchgeführt) zeigten sich myopathische Veränderungen. Bei zwei Patienten wurde eine CK- Erhöhung beobachtet (Tabelle 3).

### **Gruppe 3 – Myalgie ohne Nachweis einer Diagnose**

Eine dritte Gruppe bestand aus Patienten (n=6; weiblich=6; durchschnittliches Alter 46 Jahre) mit reiner Myalgie ohne Hinweis auf einer neuromuskulären Störung. EMG, CK und Muskelbiopsien (durchgeführt bei 4 von 6 Patienten) zeigten Normwerte (Tabelle 3).

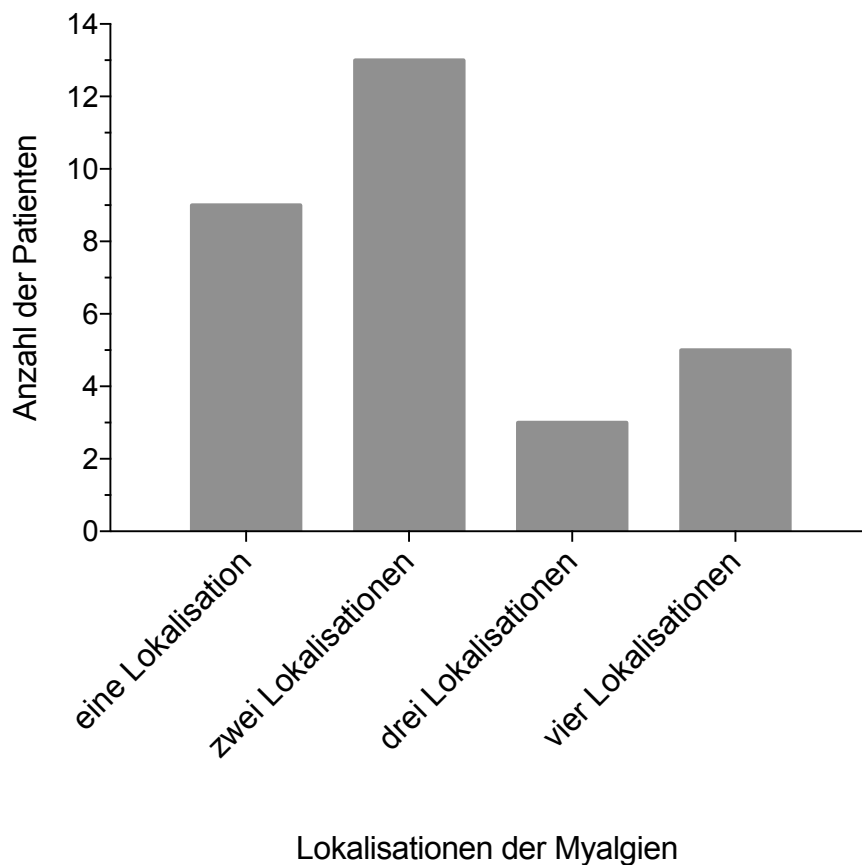
**Tabelle 3:** Demografische und klinische Informationen, HADS-Ergebnisse und VAS-Ranking und Enddiagnosen der in die Studie einbezogenen Patienten, Normwerte für CK (Kreatinkinase): weiblich <2,85  $\mu$ kat/l, männlich <3,20  $\mu$ kat/l. n.p. = nicht durchgeführt, PMR = Polymyalgia rheumatica, MFCS = Myalgie-Faszikulations- Crampus- Syndrom.

Patient-ID	Alter bei Studieneinschluss	Geschlecht (m/w)	HADS-A/D	VAS (x/10)	EMG	CK ( $\mu$ kat/L)	Biopsie	Enddiagnose	
1	61	f	4	8	8	myopathisch	8.42 $\uparrow$	myopathisch	Muskeldystrophie (LGMD 1B)—heterozygote Mutation im <i>LMNA</i> -Gen (c. 1930C<T)
2	25	f	5	1	5	myopathisch	42.45 $\uparrow$	myopathisch	Anoctaminopathie—homozygote Mutation im <i>ANO5</i> -Gen (c.191dupA)
3	59	m	3	1	6	normal	<3.20	myopathisch	Myoadenolatdeaminasemangel
4	71	f	2	4	5	normal	<2.85	myopathisch	mitochondriale Myopathie
5	35	f	7	6	4	myopathisch	6.81 $\uparrow$	myopathisch und neurogen	Myopathie
6	58	f	8	9	6	normal	<2.85	myopathisch	Myopathie
7	64	m	3	1	6	normal	<3.20	myopathisch	Myopathie
8	68	f	4	4	5	normal	<2.85	myopathisch	Myopathie
9	45	f	1 2	8	8	normal	<2.85	myopathisch	Myopathie
10	37	f	4	15	9	normal	<2.85	myopathisch	Myopathie
11	68	f	3	3	7	normal	<2.85	n. p.	PMR
12	61	m	9	10	5	normal	<3.20	n. p.	PMR
13	51	f	1 5	17	8	myopathisch	<2.85	myopathisch /entzündlich	Polymyositis
14	62	f	3	9	3	myopathisch /myotonisch	5.2 $\uparrow$	myopathisch /entzündlich	Polymyositis
15	61	m	1	1	4	normal	<3.20	normal	MFCS
16	44	f	3	0	7	normal	<2.85	normal	MFCS
17	49	f	7	4	5	normal	<2.85	normal	MFCS
18	69	f	8	4	8	normal	<2.85	n. p.	MFCS
19	27	f	7	5	10	normal	<2.85	normal	MFCS
20	21	m	7	5	6	normal	<3.20	normal	MFCS
21	49	f	4	3	9	normal	7.82 $\uparrow$	normal	MFCS
22	47	m	5	5	7	normal	<3.20	n. p.	MFCS
23	38	f	1	0	2	normal	4.19 $\uparrow$	normal	MFCS
24	48	f	1	1	8	normal	<2.85	n. p.	MFCS
25	56	f	2	3	8	normal	<2.85	normal	Myalgie
26	44	f	1 7	20	10	normal	<2.85	normal	Myalgie
27	48	f	9	5	9	normal	<2.85	normal	Myalgie
28	37	f	6	5	8	normal	<2.85	n. p.	Myalgie
29	58	f	9	8	5	normal	<2.85	normal	Myalgie
30	55	f	8	5	3	normal	<2.85	n. p.	Myalgie



## 4.2 Lokalisation der Myalgien

Die Mehrheit der Patienten (43,33%) beschrieben Myalgien in zwei der folgenden Lokalisationen: untere und / oder obere Extremität, Gesicht, Hals, Rumpf. Myalgien im Bereich einer Lokalisation gaben 30% an. 10% berichteten über Myalgien an drei Lokalisationen und 16,67% an vier Lokalisationen (Abb. 3). Am häufigsten wurden Myalgien im Bereich der unteren und oberen Extremität erfasst. Einseitiger Schmerz wurde nicht beobachtet. Interessanterweise gaben alle Patienten Myalgien in den unteren Extremitäten an. Darüber hinaus erwähnte nur ein Patient Myalgien im Gesichtsbereich.



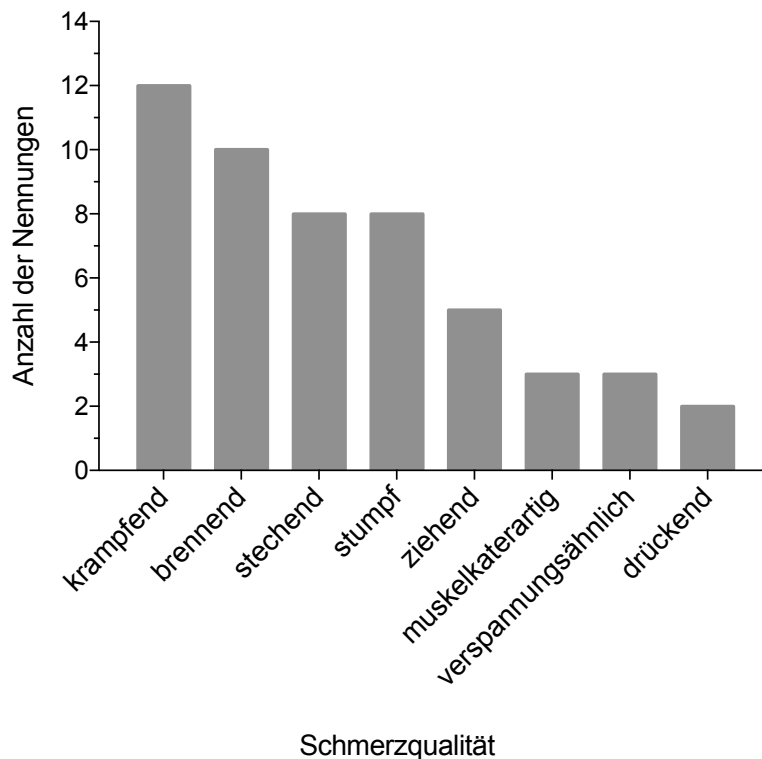
**Abb. 3:** Lokalisation der Myalgien im untersuchten Patientenkollektiv

### 4.3 Charakterisierung der Myalgien

Krampfartige Schmerzen wurden von der Mehrheit der Patienten (40%) angegeben, gefolgt von brennenden (33%), stechenden und stumpfen (27%), ziehenden (16%), muskelkaterähnliche (10%) und verspannungsähnlichen- (10%) Schmerzen. Ein Patient berichtete von drückenden Schmerzen (3,33%) (Abb. 4).

#### *Ruhe vs. Belastung*

93% der Patienten berichteten über Schmerzen während oder im Zusammenhang mit körperlicher Aktivität. 73% der Patienten berichteten jedoch über Muskelschmerzen während des Ruhens ohne vorherige Aktivität. Nur 17% der Patienten berichteten, dass Myalgien nicht triggerbar seien.



**Abb. 4:** Charakterisierung der Myalgien anhand der Schmerzqualität

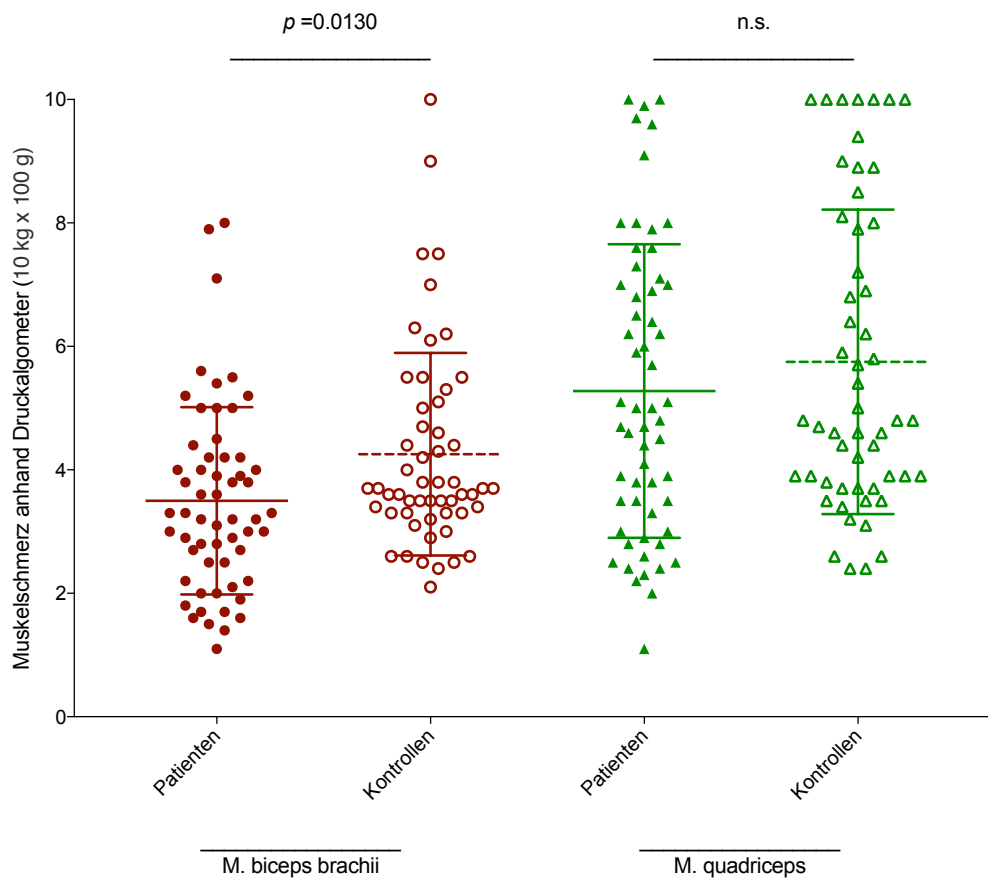
#### **4.4 Schmerzscores**

Der höchste durchschnittliche VAS-Score (8/10) wurde von der Myalgie-Gruppe (Gruppe 3) angegeben, gefolgt von VAS (7/10) bei Patienten mit Faszikulations Myalgie-Krampus Syndrom (Gruppe 2). Der niedrigste durchschnittliche VAS-Score (6/10) fand sich bei Patienten mit neuromuskulären Störungen (Gruppe 1). Ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen bestand nicht ( $p = 0.57$ ).

#### **4.5 Schmerzschwellenbestimmung mittels Druckalgometer und VAS**

##### **4.5.1 Lokalisation**

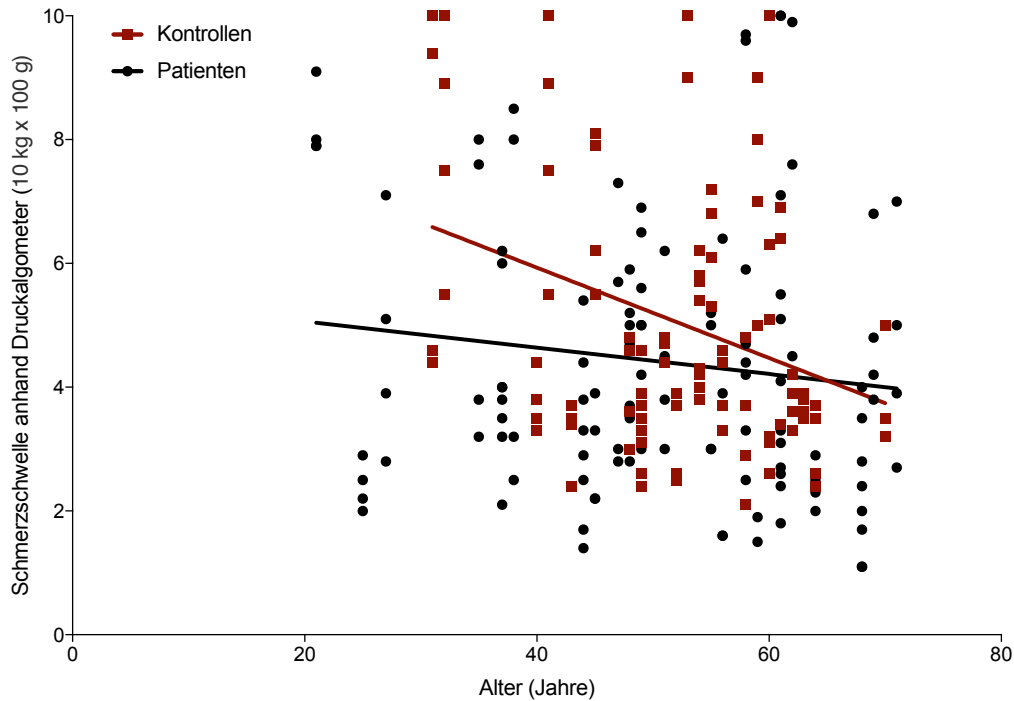
Die Messung des PPDT zeigte einen signifikanten Unterschied zwischen Patienten und Kontrollen ( $p = 0,0112$ ) über dem M. biceps brachii. Die PPDT für den Quadrizepsmuskel zeigte jedoch keine signifikanten Unterschiede bei Patienten und Kontrollen (Abb. 5). Die PPDT unterschied sich bei Patienten hinsichtlich oberer und unterer Extremität nicht signifikant ( $p = 0,0819$ ). Es gab keine signifikante Seitendifferenz ( $p = 0,9769$ ) bei der PPDT-Messung.



**Abb. 5:** Druckschmerzschwelle von Patienten (gefüllte Formen) und Kontrollen (offene Formen) über dem M. biceps brachii (Kreise) und im Quadrizepsmuskel (Dreiecke)

#### 4.5.2 Alterseinfluss

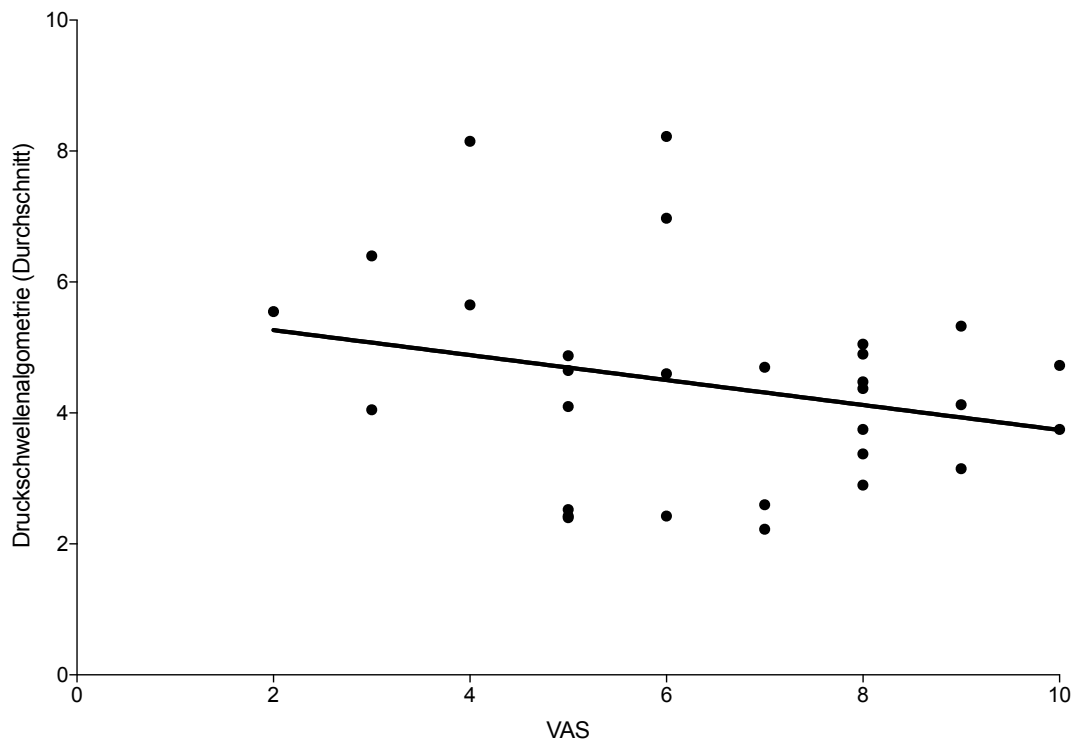
Zudem wurde die PPDT mit dem Alter der Patienten und Kontrollen während der Messung der Schmerzschwelle korreliert (Abb. 6). Die PPDT nimmt sowohl bei den Patienten (n.s.) als auch bei den Kontrollen ( $p = 0,0010$ ) mit dem Alter ab (Abb. 6). Es konnte gezeigt werden, dass Patienten bereits in jüngeren Jahren eine niedrigere Schmerzschwelle haben, wohingegen dieses Niveau bei gesunden Probanden erst im Alter erreicht wird.



**Abb. 6:** Korrelation von PPDT mit dem Alter von Patienten (Kreis) und Kontrollen (Quadrat). Patienten (ns,  $r^2 = 0.01$ ); Kontrollpersonen ( $p = 0,0010$ ,  $r^2 = 0.017$ )

#### 4.5.3 PPDT und VAS

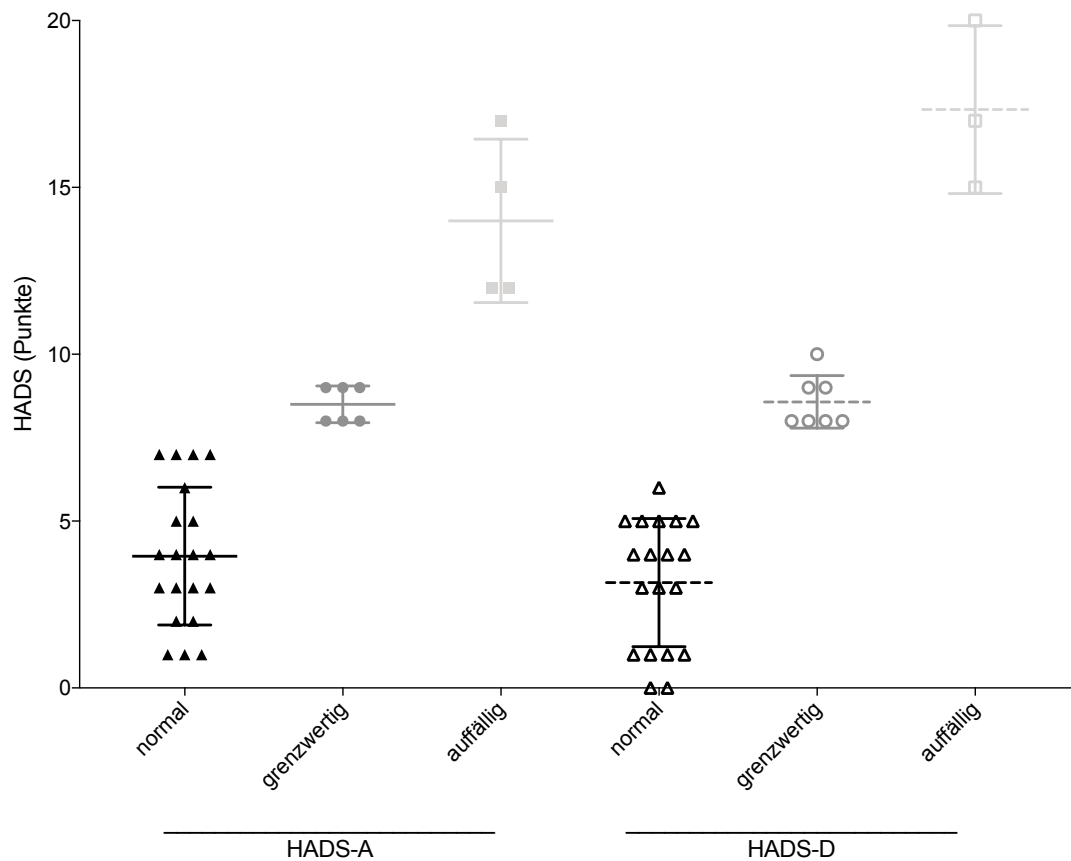
Zudem wurde das VAS- Ranking mit der Druckschmerzschwelle (PPDT-Durchschnitt) korreliert (Abb. 7). Die Korrelation des VAS-Rankings und des PPDT-Durchschnitts (ns,  $r^2 = 0,065$ ) war nicht signifikant (Abb. 7).



**Abb. 7:** Korrelation des VAS-Rankings und des PPDT-Durchschnitts (ns,  $r^2 = 0,065$ ). Analyse anhand einer linearen Regression.

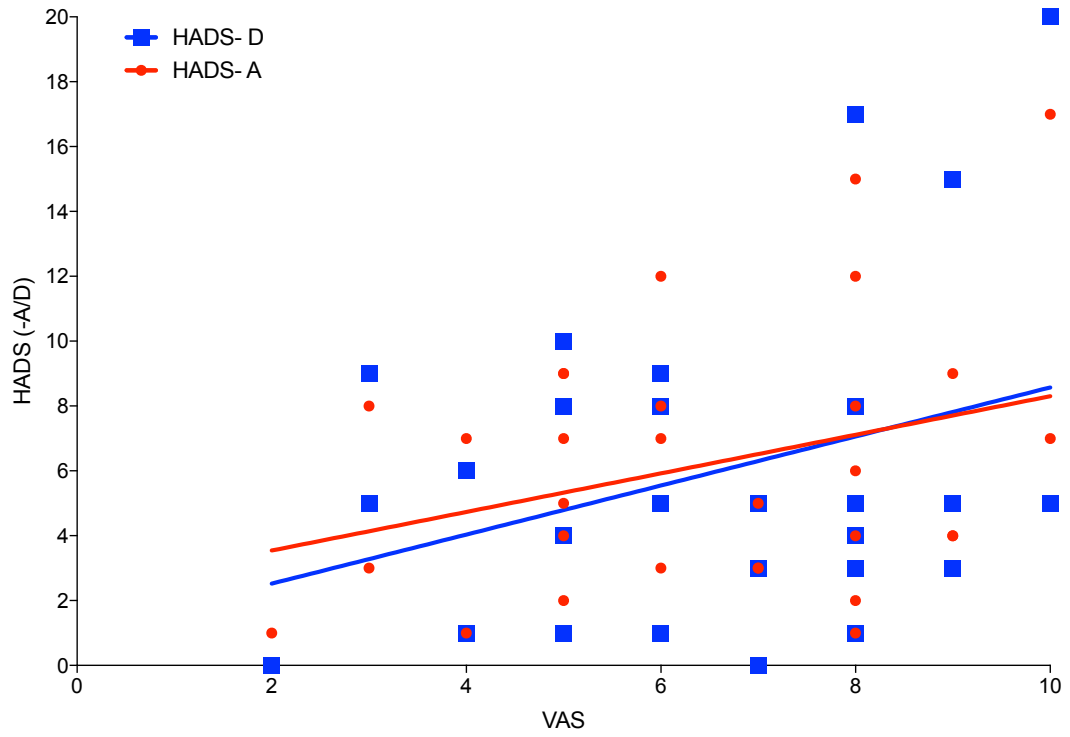
#### 4.6 HADS und VAS

Die Mehrheit der Patienten zeigte normale Ergebnisse in der HADS-Bewertung (HADS-A: 20/30 Patienten und HADS-D: 19/30 Patienten) (Tabelle 2, Abb. 8), jedoch gab es mehrere Patienten mit grenzwertigen oder auffälligen Testergebnissen. 4/30 Patienten erreichten im HADS-A einen Score  $> 10$  mit einem mittleren VAS Schmerzscore von 6.4/10 und einem durchschnittlichen Alter von 51 Jahren. 3/30 Patienten erreichten im HADS-D einen Score  $> 10$  mit einem mittleren VAS-Schmerz-Score von 9/10 und einem Durchschnittsalter von 44 Jahren. 2/30 Patienten hatten im HADS-A/ und -D Werte  $> 10$  und einen mittleren Schmerz-Score von VAS 9/10 bei einem durchschnittlichen Alter von 47,5 Jahren.



**Abb. 8:** Quantifizierung der HADS- A und-D Fragebögen

Es gab jedoch keine signifikanten Korrelationen zwischen VAS und HADS-A ( $p = ns$ ) oder HADS-D ( $p = ns$ ) (Abb. 9). In der Gruppe der Patienten mit einer neuromuskulären Störung betragen die Medianwerte 4 für Angstzustände und 6 für Depressionen, bei Patienten mit Myalgie-Crampi-Faszikulationssyndrom 4,5 und 3,5 und in der Myalgie-Gruppe 8,5 und 5. Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen den Patienten mit höheren Werte für Angstzustände und Depressionen in den verschiedenen Gruppen und zwischen den Schmerzwerten.



**Abb. 9:** Korrelation von VAS mit HADS-A und HADS-D: es zeigen sich keine signifikanten Korrelationen ( $p = ns$ )



## **5. Diskussion**

### **5.1 Myalgien bei definierten Erkrankungen**

Basierend auf mehreren Studien ist bereits bekannt, dass Myalgien ein häufiges Merkmal bei neuromuskulären Erkrankungen darstellen [1,4]. Auch leiden 20% der Gesamtbevölkerung unter chronischen Muskelschmerzen [21]. Es gibt jedoch nur wenige Daten, die die Schmerzlokalisierung und -charakterisierung beschreiben. Bei der hier untersuchten Gruppe von 30 Patienten wurde bei 14 von 30 Patienten eine neuromuskuläre Erkrankung diagnostiziert. Bei zehn Patienten wurde ein Myalgie-Faszikulations-Crampus-Syndrom (MPFS) diagnostiziert. Eine reine Myalgie ohne Nachweis einer neuromuskulären Störung fand sich bei 6, ausschließlich weiblichen Patientinnen.

In der größten Patientengruppe (neuromuskuläre Störung, n = 14) wurde bei vier Patienten eine definierte Diagnose gestellt. Bei 43% der Patienten basierte die Diagnose auf myopathischen Veränderungen des EMG und der Muskelbiopsie; jedoch ohne nosologische Zuordnung. In der Gruppe der Patienten mit Myalgie-Faszikulations-Crampus-Syndrom (33% aller Patienten) zeigte sich bei 14% eine CK-Erhöhung. Normale Ergebnisse wurden sowohl bei der EMG- als auch bei der Muskelbiopsie gefunden. Die kleinste Gruppe bestand aus Patienten mit reiner Myalgie (n = 6) ohne Anzeichen einer Muskelerkrankung im EMG und Labor. In einer kürzlich veröffentlichten Arbeit wurden 187 Patienten untersucht. Die Patienten berichteten über Myalgien, Belastungsintoleranz oder Fatigue als Hauptsymptom [29]. In dieser Patientenkohorte wurde bei 27% der Patienten eine Myopathie diagnostiziert. Diese Ergebnisse verdeutlichen, ebenso wie die Ergebnisse aus der vorliegenden Arbeit, dass Myalgien nicht in der Mehrzahl der

Fälle durch eine Myopathie bedingt sind.

## **5.2 Charakterisierung der Myalgien**

Es ist bereits bekannt, dass Patienten mit Myalgien unter Statin- Therapie die Schmerzen mehrheitlich klinisch in den Waden und Oberschenkeln empfinden [30]. Dies stimmt mit den Ergebnissen unserer Studie überein. Alle Patienten beschrieben Myalgien in den unteren Extremitäten, 43% in zwei Lokalisationen. Die höchste Prävalenz wurde jedoch in den unteren und oberen Extremitäten gezeigt. Die Bestimmung der Schmerzschwelle mit dem Druckalgometer ergab signifikante Unterschiede bei Messung über dem Bizeps-Brachii-Muskel. Die PPDT für den Quadrizepsmuskel hingegen zeigte keine signifikanten Unterschiede bei Patienten und Kontrollen. Die Patienten charakterisierten die Myalgie als krampfartig, brennend und stechend / stumpf (40%, 33% bzw. 27%). 93% der Patienten berichteten über Schmerzen während oder im Zusammenhang mit körperlicher Aktivität.

## **5.3 Druckschmerzschwelle**

Frühere Arbeiten konnten zeigen, dass die Druckschmerzschwelle bei Patienten mit genetisch determinierten Muskelerkrankungen reduziert ist [21]. 34 Patienten mit genetisch bestätigter myotoner Dystrophie Typ 2 (DM2), 28 Patienten mit Fibromyalgie (FMS) und 33 gesunde Kontrollpersonen wurden im Rahmen einer explorativen Studie untersucht, in der qualitative und quantitative Aspekte von Schmerzen bei DM2 bewertet wurden [31]. Die Schmerzprävalenz betrug 65% bei DM2, 100% bei FMS ( $p < 0,001$ ) und 15% bei gesunden Kontrollen ( $p < 0,001$ ). In

Übereinstimmung mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit waren die mittleren Druckschmerzschwellen bei DM2-Patienten niedriger als bei gesunden Kontrollpersonen. Es wurden jedoch keine Unterschiede zwischen den Schmerzschwellen zwischen DM2 und gesunden Kontrollen gefunden [31].

### **5.3.1 Druckschmerzschwelle und Patientenalter**

Laut dem 184. Internationalen ENMC-Workshop für Schmerzen und Müdigkeit bei neuromuskulären Erkrankungen waren die Schmerzwerte unabhängig von Alter, Beeinträchtigungen, körperlicher Aktivität oder Muskelkraft [1]. Eine kürzlich durchgeführte Metaanalyse [32] ergab, dass die Schmerzschwelle bei gesunden Erwachsenen, mit dem Alter ansteigt, was im Gegensatz zu unseren Studienergebnissen steht. In der vorliegenden Studie wurden jedoch Patienten mit einer neuromuskulären Erkrankung untersucht. Petrini et al. [33] zeigten, dass die PPDT mit dem Alter signifikant abnahm, was mit unseren Ergebnissen übereinstimmt. Es wurde vermutet, dass sich die Schmerzerfahrungen bei älteren Menschen von den Erfahrungen bei jungen Menschen unterscheiden und dass ältere Menschen Schmerzerfahrungen auch mit unterschiedlichen psychologischen Strategien bewerten können [33]. Die Ergebnisse unserer Studie könnten ein Hinweis sein, dass diese vorgeschlagenen Bewältigungsstrategien auch von älteren kranken Menschen angewendet wurden. Die Tatsache, dass die PPDT-Messung des Quadrizepsmuskels keine signifikanten Unterschiede bei Patienten und Kontrollen ergab, muss offen bleiben.

### **5.3.2 Druckschmerzschwelle und VAS**

In unserer Studie zeigt sich keine Korrelation zwischen dem VAS-Ranking der Patienten und PPDT-Durchschnitt. Dies ist vereinbar mit einer kürzlich durchgeführten Studie, wobei nur eine schwache Korrelation zwischen Schmerzintensität und Druckschmerzschwelle gefunden wurde [34]. Die höchsten Schmerzwerte (VAS) wurden bei Patienten mit reiner Myalgie und Polymyalgia rheumatica sowie bei Depressionen und Angstzuständen festgestellt. Eine andere Gruppe kam zu ähnlichen Ergebnissen: Patienten mit temporomandibulären Störungen wurden untersucht um die visuelle Analogskala (VAS) und die Druckschmerzschwelle (PPDT) zu korrelieren [35]. Auch in dieser Arbeit korrelierten PPDT und VAS nicht miteinander [35]. Die Hypothese, dass hohe Schmerzintensitätsniveaus hohen Schmerzempfindlichkeitsniveaus entsprechen, wurde nach unseren Studienergebnissen nicht nachgewiesen. Es wurde bereits vermutet, dass andere Faktoren für die Erklärung der Schmerzerfahrung eindeutig wichtig sind. Dazu zählen der Einfluss nozizeptiver Prozesse des Zentralnervensystems und psychologischer Variablen zur Aufrechterhaltung chronischer Schmerzen [34].

### **5.3.3 Schmerzintensität**

Der höchste mittlere VAS-Wert wurde bei Patienten mit reiner Myalgie und Polymyalgie rheumatica gefunden. Im Gegensatz dazu zeigten Patienten mit der Diagnose einer reinen Myopathie und Polymyositis die niedrigsten mittleren VAS-Werte.

Bei 1/3 der untersuchten Patienten fanden wir keine pathologischen Befunde bei

neurologischen Untersuchungen, histopathologischen Untersuchungen und zusätzlichen Diagnosen. Entsprechend ihrer klinischen Manifestation der Symptome wurde ein Muskelschmerz-Faszikulations-Syndrom diagnostiziert, was darauf hindeutet, dass diese Krankheit häufiger als Differentialdiagnose betrachtet werden sollte.

Granges und Littlejohn haben in einer Arbeit von 1993 [36] Patienten und Probanden mittels Algometrie untersucht. Die Ergebnisse bezogen sich lediglich auf die abnorme Schmerzempfindlichkeit bei Fibromyalgiepatienten und ergaben eine deutlich niedrigere Schmerzschwelle als in der Kontrollgruppe.

Die Untersuchung von Schmerz und Schmerzschwellen bei Jugendlichen mit chronischem Fatiguesyndrom zeigte, dass diese Jugendlichen eine signifikant niedrigere PPDT im Vergleich zu den gesunden Jugendlichen ( $p < 0.001$ ) aufwiesen [37]. Die Mechanismen sind jedoch immer noch unklar. Daher wird weiterhin für Untersuchungen mittels Schmerzschwellenbestimmung und zur weiteren Charakterisierung der Schmerzen mit größeren Probandenzahlen zwecks signifikanteren Aussagen geraten [38].

#### **5.4 Myalgien und der Einfluss von Depression und Angststörung**

Es ist bereits bekannt, dass Myalgien die Lebensqualität reduzieren [4]. Die Mehrheit der Patienten zeigte normale Ergebnisse in der HADS-Bewertung (HADS-A: 20/30 Patienten und HADS-D: 19/30 Patienten). Es gab keine signifikanten Korrelationen zwischen VAS und HADS-A ( $p = ns$ ) oder HADS-D ( $p = ns$ ). Patienten, die an einer Depression erkranken, unter Stress und Angst leiden, leiden auch häufiger unter Schmerzen, d.h. sie folgen einem psychologischen Stressmodell,

analog dem der Umsetzung von Affekten in vegetative Spannungen („Affektäquivalente“). Eine Spannungserhöhung ist die Folge und führt zu funktionellen Symptome wie Kopfschmerzen, Rücken- und Gliederschmerzen [39]. Außerdem ist bekannt, dass depressive Patienten in über 60 % der Fälle über körperliche Schmerzen klagen [39]. Dies ist aber nicht auf einen verstärkten Hang zum Jammern zurückzuführen - bei einer depressiven Erkrankung verändert sich das Schmerzempfinden [40]. Tiefe, aus dem Körperinneren kommende Schmerzen werden von depressiven Menschen tatsächlich viel stärker empfunden als von Gesunden. So konnte die Forschungsgruppe u. a. in einer Studie zeigen, dass sich bei einer depressiven Erkrankung die Schmerzwahrnehmung und damit die Schmerzschwelle deutlich verschieben. Abhängig von der Art des Schmerzes wird dieser stärker oder auch schwächer empfunden als von nicht-depressiven Menschen [40].

## **6. Zusammenfassung**

Myalgie ist ein häufiges Symptom bei neuromuskulären Erkrankungen [4]. Neuere Studien zeigten nur eine schwache Korrelation zwischen Schmerzintensität und PPDT, was mit den Ergebnissen dieser Arbeit übereinstimmt. Die Hypothese, dass hohe Schmerzintensität gleichbedeutend mit hohen Schmerzempfindlichkeitsniveaus ist, wurde nicht nachgewiesen. Außerdem fanden sich in 1/3 der Patienten unauffällige Befunde in der neurologischen Untersuchung, histopathologischen Aufarbeitung der Muskelbiopsie und zusätzlichen apparativen Diagnostik.

Zur Charakterisierung der Myalgien wurden alle Ergebnisse von 30 Patienten mit Myalgien und Verdacht auf eine Myopathie in einem selbst erstellten Fragebogen analysiert. Am häufigsten beobachteten wir Myalgien beim Myalgie-Faszikulations- Crampus- Syndrom (10/30) sowie bei Patienten mit Myopathie (10/30). Gemäß der visuellen, analogen Schmerzskala (VAS) erreichten Patienten mit reiner Myalgie und Polymyalgia rheumatica die höchsten durchschnittlichen Schmerzwerte. Die Mehrheit der Patienten gab Myalgien an zwei Lokalisationen des Körpers und alle Patienten gaben Myalgien im Bereich der unteren Extremitäten an. Einen signifikanten Unterschied zeigte sich bei der Schmerzschwellenmessung zwischen Patienten und Kontrollen im M. biceps brachii, jedoch nicht im Bereich des Oberschenkels. In der Studie wurde zudem der mögliche Einfluss von psychischen Störungen wie Depression und Angst unter der Anwendung des standardisierten Testverfahren (HADS-Hospitality-Anxiety und Depression Scale) auf das Schmerzempfinden untersucht. Die Mehrheit der Patienten zeigte normale Ergebnisse in der HADS-Bewertung. Es gab keine signifikanten Korrelationen zwischen Schmerzempfinden (VAS) und HADS-A ( $p = ns$ ) oder HADS-D ( $p = ns$ ).

Auch ließ sich keine eindeutige Korrelation von Muskelschmerzen und psychischen Beeinträchtigungen beobachten. Die erhöhten HADS-Werte bei Patienten mit höheren VAS-Schmerzwerten waren nicht signifikant.

Bei 1/3 der untersuchten Patienten mit Myalgien fanden wir keine pathologischen Befunde in klinischen oder histopathologischen Untersuchungen. Entsprechend ihrer klinischen Manifestation der Symptome wurde das Myalgie- Faszikulations-Crampus Syndrom häufiger als erwartet diagnostiziert, was darauf hindeutet, dass diese Krankheit häufiger als Differentialdiagnose bei Patienten mit Myalgien in Betracht gezogen werden sollte. Jüngste Studien haben nur eine schwache Korrelation zwischen Schmerzintensität und Druckschmerzschwelle nahegelegt, was mit unseren Ergebnissen übereinstimmt.

### Limitationen

Die vorliegende Arbeit, als auch die daraus resultierenden Aussagen sind sicherlich durch die kleine Stichprobengröße limitiert. Da vorwiegend Patienten eingeschlossen wurden, bei denen elektrophysiologische Studien, als auch eine Muskelbiopsie durchgeführt werden sollten, limitierte sich die Stichprobengröße erneut, da in Zeiten vermehrter genetischer Testungen (z. B. Next-Generation-Sequencing (NGS)) nicht alle Untersuchungen notwendig und gerechtfertigt sind. Auch gilt die Mehrzahl der Myopathien als „seltene Erkrankungen“, sodass die Anzahl der Patienten begrenzt ist.



## 7. Literaturverzeichnis

1. de Groot, I.J.; Voet, N.B.; van Middendorp, H.; Knoop, H.J.; Rahbek, J.; van Engelen, B.G. 184th ENMC International Workshop: pain and fatigue in neuromuscular disorders: 20-22 May 2011, Naarden, The Netherlands. *Neuromuscular disorders : NMD* **2013**, *23*, 1028-1032, doi:10.1016/j.nmd.2013.06.370.
2. Mense, S. Muscle pain: mechanisms and clinical significance. *Dtsch Arztebl Int* **2008**, *105*, 214-219, doi:10.3238/artzebl.2008.0214.
3. Jensen, M.P.; Hoffman, A.J.; Cardenas, D.D. Chronic pain in individuals with spinal cord injury: a survey and longitudinal study. *Spinal Cord* **2005**, *43*, 704-712, doi:10.1038/sj.sc.3101777.
4. Glaubitz, S.; Schmidt, K.; Zschuntzsch, J.; Schmidt, J. Myalgia in myositis and myopathies. *Best Pract Res Clin Rheumatol* **2019**, *33*, 101433, doi:10.1016/j.berh.2019.101433.
5. Bassez, G.; Attarian, S.; Laforet, P.; Azulay, J.P.; Rouche, A.; Ferrer, X.; Urtizberea, J.A.; Pellissier, J.F.; Duboc, D.; Fardeau, M., et al. [Proximal myotonic myopathy (PROMM): clinical and histology study]. *Revue neurologique* **2001**, *157*, 209-218.
6. van der Sluijs, B.M.; Knoop, H.; Bleijenberg, G.; van Engelen, B.G.; Voermans, N.C. The Dutch patients' perspective on oculopharyngeal muscular dystrophy: A questionnaire study on fatigue, pain and impairments. *Neuromuscular disorders : NMD* **2016**, *26*, 221-226, doi:10.1016/j.nmd.2015.12.009.
7. Kang, J.H.; Huh, K.H.; Kho, H.S. Non-infectious myositis of the lateral pterygoid muscle: a report of four cases. *Int J Oral Maxillofac Surg* **2015**, *44*, 226-228, doi:10.1016/j.ijom.2014.09.023.
8. Sobreira, C.; Marques, W., Jr.; Barreira, A.A. Myalgia as the revealing symptom of multicore disease and fibre type disproportion myopathy. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* **2003**, *74*, 1317-1319.
9. Sharp, L.J.; Haller, R.G. Metabolic and mitochondrial myopathies. *Neurol Clin* **2014**, *32*, 777-799, ix, doi:10.1016/j.ncl.2014.05.001.
10. Lehmann, D.; Zierz, S. Elektrophysiologie, Muskelbiopsie und Molekulargenetik in der Diagnose von Myopathien. *Nervenheilkunde* **2012**, *31*, 693-698, doi:10.1055/s-0038-1628181.
11. Zierz, S.; Deschauer, M.; Eger, K.; Jordan, B.; Kornhuber, M.; Kraya, T.; Müller, T.J. *Muskelerkrankungen*, 4th ed.; Thieme: Stuttgart, 2014.
12. Roberts, A. *Anatomie und Physiologie*; Dorling Kindersley Verlag: 2016.
13. Fischer, A. Druckalgometrie gegenüber normalen Muskeln. Standardwerte, Gültigkeit und Reproduzierbarkeit der Druckschwelle. *Schmerz* **1987** *30*, 115-126.
14. Farasyn, A.; Lassat, B. Cross friction algometry (CFA): Comparison of pressure pain thresholds between patients with chronic non-specific low back pain and healthy subjects. *J Bodyw Mov Ther* **2016**, *20*, 224-234, doi:10.1016/j.jbmt.2015.09.005.
15. Meiworm, L. Über den Einfluß von aerobem Ausdauertraining auf die Schmerzsymptomatik und das Allgemeinbefinden von Patienten mit primärer Fibromyalgie. Albert-Ludwigs-Universität Freiburg, 1996.

16. Yeung, A.W.K.; Wong, N.S.M. The Historical Roots of Visual Analog Scale in Psychology as Revealed by Reference Publication Year Spectroscopy. *Front Hum Neurosci* **2019**, *13*, 86, doi:10.3389/fnhum.2019.00086.
17. Zigmond, A.S.; Snaith, R.P. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand* **1983**, *67*, 361-370, doi:10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x.
18. C., H.; U., B. Vorstellung und Validierung einer deutschen Version der "Hospital Anxiety and Depression Scale" (HAD-Skala); ein Fragebogen zur Erfassung des psychischen Befindens bei Patienten mit körperlichen Beschwerden. *Diagnostica* **1994**, 143-154.
19. *Psyhyrembel- klinisches Wörterbuch*; de Gruyter: Berlin, 2004; Vol. 260.
20. Reimers, C.D.; Metz, I.; Schlotter-Weigel, B. Differenzialdiagnostik der Myalgien. *Aktuelle Rheumatologie* **2009** *34*, 341-348, doi:10.1055/s-0029-1234072.
21. Moshourab, R.; Palada, V.; Grunwald, S.; Grieben, U.; Lewin, G.R.; Spuler, S. A Molecular Signature of Myalgia in Myotonic Dystrophy 2. *EBioMedicine* **2016**, *7*, 205-211, doi:10.1016/j.ebiom.2016.03.017.
22. Zimmermann, C.; Kalepu, R.; Ponfick, M.; Reichel, H.; Cakir, B.; Zierz, S.; Gdynia, H.J.; Kassubek, J.; Ludolph, A.C.; Rosenbohm, A. Histological characterization and biochemical analysis of paraspinal muscles in neuromuscularly healthy subjects. *Muscle & nerve* **2015**, *52*, 45-54, doi:10.1002/mus.24490.
23. Deschauer, M.; Joshi, P.R.; Glaser, D.; Hanisch, F.; Stoltenburg, G.; Zierz, S. [Muscular dystrophy due to mutations in anoctamin 5: clinical and molecular genetic findings]. *Nervenarzt* **2011**, *82*, 1596-1603, doi:10.1007/s00115-011-3325-4.
24. Hanisch, F.; Joshi, P.; Zierz, S. AMP deaminase deficiency in skeletal muscle is unlikely to be of clinical relevance. *Journal of neurology* **2008**, *255*, 318-322, doi:10.1007/s00415-008-0530-6.
25. Kuhn, M.; Glaser, D.; Joshi, P.R.; Zierz, S.; Wenninger, S.; Schoser, B.; Deschauer, M. Utility of a next-generation sequencing-based gene panel investigation in German patients with genetically unclassified limb-girdle muscular dystrophy. *Journal of neurology* **2016**, *263*, 743-750, doi:10.1007/s00415-016-8036-0.
26. Melzack, R. The McGill Pain Questionnaire: major properties and scoring methods. *Pain* **1975**, *1*, 277-299, doi:10.1016/0304-3959(75)90044-5.
27. Melzack, R. The short-form McGill Pain Questionnaire. *Pain* **1987**, *30*, 191-197, doi:10.1016/0304-3959(87)91074-8.
28. Bjelland, I.; Dahl, A.A.; Haug, T.T.; Neckelmann, D. The validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale. An updated literature review. *J Psychosom Res* **2002**, *52*, 69-77, doi:10.1016/s0022-3999(01)00296-3.
29. Te Riele, M.G.; Schreuder, T.H.; van Alfen, N.; Bergman, M.; Pillen, S.; Smits, B.W.; van der Wilt, G.J.; Groenewoud, H.; Voermans, N.C.; van Engelen, B.G. The yield of diagnostic work-up of patients presenting with myalgia, exercise intolerance, or fatigue: A prospective observational study. *Neuromuscular disorders : NMD* **2017**, *27*, 243-250, doi:10.1016/j.nmd.2016.12.002.
30. Selva-O'Callaghan, A.; Alvarado-Cardenas, M.; Pinal-Fernandez, I.; Trallero-Araguas, E.; Milisenda, J.C.; Martinez, M.A.; Marin, A.; Labrador-Horrillo, M.; Juarez, C.; Grau-Junyent, J.M. Statin-induced myalgia and myositis: an update

- on pathogenesis and clinical recommendations. *Expert Rev Clin Immunol* **2018**, *14*, 215-224, doi:10.1080/1744666X.2018.1440206.
31. van Vliet, J.; Tieleman, A.A.; Verrips, A.; Timmerman, H.; van Dongen, R.T.M.; van Engelen, B.G.M.; Wilder-Smith, O.H.G. Qualitative and Quantitative Aspects of Pain in Patients With Myotonic Dystrophy Type 2. *J Pain* **2018**, 10.1016/j.jpain.2018.03.006, doi:10.1016/j.jpain.2018.03.006.
  32. Lautenbacher, S.; Peters, J.H.; Heesen, M.; Scheel, J.; Kunz, M. Age changes in pain perception: A systematic-review and meta-analysis of age effects on pain and tolerance thresholds. *Neurosci Biobehav Rev* **2017**, *75*, 104-113, doi:10.1016/j.neubiorev.2017.01.039.
  33. Petrini, L.; Matthiesen, S.T.; Arendt-Nielsen, L. The effect of age and gender on pressure pain thresholds and suprathreshold stimuli. *Perception* **2015**, *44*, 587-596, doi:10.1068/p7847.
  34. Stuginski-Barbosa, J., Santos Silva, R., Ortigosa Cunha, C., Rigoldi Bonjardim, L., de Castro Ferreira Conti, AC., Rodrigues Conti, PC. Pressure pain threshold and pain perception in temporomandibular disorder patients: is there any correlation? *Revista Dor* **2015**, *16*, 22-26, doi:10.5935/1806-0013.20150005.
  35. Sanches, M.L.; Juliano, Y.; Novo, N.F.; Guimaraes, A.S.; Rodrigues Conti, P.C.; Alonso, L.G. Correlation between pressure pain threshold and pain intensity in patients with temporomandibular disorders who are compliant or non-compliant with conservative treatment. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* **2015**, *120*, 459-468, doi:10.1016/j.oooo.2015.05.017.
  36. Granges, G.; Littlejohn, G. Pressure pain threshold in pain-free subjects, in patients with chronic regional pain syndromes, and in patients with fibromyalgia syndrome. *Arthritis Rheum* **1993**, *36*, 642-646, doi:10.1002/art.1780360510.
  37. Winger, A.; Kvarstein, G.; Wyller, V.B.; Sulheim, D.; Fagermoen, E.; Smastuen, M.C.; Helseth, S. Pain and pressure pain thresholds in adolescents with chronic fatigue syndrome and healthy controls: a cross-sectional study. *BMJ Open* **2014**, *4*, e005920, doi:10.1136/bmjopen-2014-005920.
  38. Cathcart, S.; Pritchard, D. Reliability of pain threshold measurement in young adults. *J Headache Pain* **2006**, *7*, 21-26, doi:10.1007/s10194-006-0265-7.
  39. Hoffmann; Hochapfel. *Neurotische Störungen und Psychosomatische Medizin*, 8 ed.; Schattauer: 2009.
  40. Bär, K.-J. Depression verändert das Schmerzempfinden. In *idw - Informationsdienst Wissenschaft*, 2006.

## **8. Thesen**

- Myalgien sind ein häufiges Symptom bei Patienten mit Muskelerkrankungen.
- Bei der Mehrheit (n=14, 47%) der untersuchten Patienten wurde eine neuromuskuläre Störung diagnostiziert.
- Die höchsten Schmerzlevel wurden bei Patienten mit Myalgien ohne neuromuskuläre Erkrankung und bei Patienten mit Polymyalgia rheumatica nachgewiesen.
- Die Druckschmerzschwelle im Musculus biceps brachii war bei Patienten und Kontrollen signifikant unterschiedlich.
- Patienten mit erhöhten HADS- Werten hatten auch höhere VAS- Werte.
- Myalgien stellen bei Patienten mit gesicherten Muskelerkrankungen ein relevantes Symptom dar.

## **9. Anhang**

### **Erklärungen**

Ich erkläre, dass ich mich an keiner anderen Hochschule einem Promotionsverfahren unterzogen bzw. eine Promotion begonnen habe.

Ich erkläre, die Angaben wahrheitsgemäß gemacht und die wissenschaftliche Arbeit an keiner anderen wissenschaftlichen Einrichtung zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht zu haben.

Ich erkläre an Eides statt, dass ich die Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe. Alle Regeln der guten wissenschaftlichen Praxis wurden eingehalten; es wurden keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt und die den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht.

Datum, Unterschrift

## **Danksagung**

Herrn Prof. Dr. S. Zierz und Herrn PD Dr. med. T. Kraya gilt mein großer Dank für die Überlassung des Promotionsthemas sowie der unermüdlichen und ausdauernden Unterstützung mit wegweisenden Anregungen und aufbauender Kritik bei der Erstellung der Dissertation.

Den Assistenzärzten der Neurologischen Universitätsklinik der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg danke ich ebenfalls für ihre Unterstützung, u. A. bei der Rekrutierung der Probanden. Zudem danke ich den Patienten für Ihre Teilnahme an dieser Studie.

Meiner Familie, insbesondere meiner Tochter und meinem Ehemann danke ich für ihre Ermutigung, Geduld und ausdauernde Unterstützung