

## Ειδικό Άρθρο Special article

### Ινομυαλγία των ενηλίκων – μια κατ’ εξοχήν ψυχοσωματική νοσολογική οντότητα

Ν.Γ. Γαλανόπουλος,<sup>1</sup> Δ.Ν. Αρτέμης,<sup>2</sup> Χ. Κωνσταντινίδης,<sup>1</sup> Μ. Λειβαδίτης<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Εξωτερικό Ρευματολογικό Ιατρείο, ΠΓΝ Αλεξανδρούπολης, Αλεξανδρούπολη

<sup>2</sup>Πανεπιστημιακή Ψυχιατρική Κλινική, ΠΓΝ Αλεξανδρούπολης, Αλεξανδρούπολη

Ψυχιατρική 2009, 20:44–61

Στην εργασία αυτή παρουσιάζεται η κλινική οντότητα της ινομυαλγίας και γίνεται μια ανασκόπηση των ερευνητικών δεδομένων που αφορούν την αιτιοπαθογένεια και τη θεραπεία της. Όπως προκύπτει από τα δεδομένα, βιολογικοί-γενετικοί παράγοντες συνδεδεμένοι κυρίως με τους μηχανισμούς επεξεργασίας του πόνου, σε συνδυασμό με σοβαρές στρεσογόνες εμπειρίες, μπορεί να ευθύνονται για την πρόκληση της νόσου. Ανασκοπούνται η συμβολή νευροδιαβιβαστών (όπως η ουσία P), ο ρόλος των ορμονών (ιδίως του υποθάλαμο-υποφυσιακού άξονα), οι διαταραχές του ύπνου, η συμμετοχή των ανώτερων εγκεφαλικών λειτουργιών που συνδέονται με την αντίληψη του πόνου. Η θεραπεία της ινομυαλγίας είναι συνδυαστική και περιλαμβάνει κυρίως αντικαταθλιπτική αγωγή σε συνδυασμό με ψυχοεκπαιδευτικές, γνωσιακές και συμπεριφορικές παρεμβάσεις και προγράμματα αποκατάστασης. Στη διάγνωση και στην αντιμετώπιση της νόσου, η οποία χωρίς βοήθεια μπορεί να καταστεί ιδιαίτερα βασανιστική και αναπηριογόνος, εμπλέκονται πολλές ειδικότητες θεραπευτών υγείας.

**Λέξεις ευρητηρίου:** Ινομυαλγία, κόπωση, διαταραχή ύπνου, κατάθλιψη, stress.

## Εισαγωγή-Ορισμός

Η λέξη ινομυαλγία υποδηλώνει μια κατάσταση επώδυνης προσβολής του μυϊκού συστήματος. Το κύριο σύμπτωμα είναι ο χρόνιος βασανιστικός μυοσκελετικός πόνος, ο οποίος συχνά δεν συνοδεύεται από μεγάλο βαθμού περιορισμό της κινητικότητας. Στις περισσότερες περιπτώσεις συνυπάρχουν έντονη κόπωση, διαταραχή του ύπνου, καταθλιπτική και αγχώδης συμπτωματολογία. Πρόκειται για συμπτώματα, τα οποία αναφέρονται συχνά και από ασθενείς που εμφανίζουν διάφορες αμιγώς ψυχιατρικές διαταραχές.

## Επιδημιολογία

Ο επιπολασμός της ινομυαλγίας βρίσκεται διαφορετικός ανάλογα με την πληθυσμιακή ομάδα που μελετάται και τη μεθοδολογία της έρευνας. Συνήθως κυμαίνεται από 1,4% έως 7,3%,<sup>1-7</sup> ή κατ' άλλους από 0% έως 3,7% στους άνδρες,<sup>10</sup> και από 0,7% έως 10,5% στις γυναίκες.<sup>3,8</sup>

Κατά τα έτη 1997-2002 στις ΗΠΑ καταγράφηκαν 62.000 αιτήσεις αποζημίωσης ανά έτος για ινομυαλγία, με αναλογία γυναικών/ανδρών 1,64/1.<sup>9</sup>

## Επιδημιολογικά στοιχεία

### Φύλο

Αρκετές μελέτες ασχολήθηκαν με τις διαφορές στην κλινική εικόνα της ινομυαλγίας ανάμεσα στους άνδρες και στις γυναίκες.<sup>10,11</sup>

Σε ομάδα 536 ασθενών με ινομυαλγία (469 γυναίκες και 67 άνδρες) οι Yunus et al<sup>12</sup> κατέγραψαν στους άνδρες μικρότερης έντασης διάχυτο πόνο, χαμηλότερο TP score (βλ. κατωτέρω), ηπιότερο αίσθημα κόπωσης και ηπιότερα συμπτώματα ευερέθιστου εντέρου. Στους άνδρες παρά τη σχετική ηπιότητα ανωτέρω των συμπτωμάτων καταγράφεται (σε σύγκριση πάντα με τις γυναίκες) παρόμοια συνολική βαρύτητα (global illness severity) και λειτουργική επιβάρυνση.

Οι Muhammad B. Yunus et al<sup>10</sup> δεν διαπίστωσαν σημαντικές διαφορές, ανάμεσα στα δύο φύλα, σχετικά με την ύπαρξη άγχους, κατάθλιψης, σωματοποίησης, ψυχαναγκαστικής συμπεριφοράς, επιθε-

τικότητας ή διαπροσωπικής ευαισθησίας. Διαφορά επίσης δεν διαπιστώθηκε στην ποιότητα ζωής, όπως μετρήθηκε με τη χρήση του Short-Form 36 (SF 36) σε μελέτη που πραγματοποίησαν οι Buskila et al.<sup>11</sup>

## Ηλικία

Η συχνότητα της ινομυαλγίας αυξάνεται με την πάροδο της ηλικίας μετά από την ηλικία των 18 ετών, κορυφώνεται στη μέση ηλικία και κατόπιν σταδιακά υποχωρεί.<sup>1,5,13</sup> Οι Torbas et al σε δείγμα 1930 γυναικών από την Τουρκία αναφέρουν το υψηλότερο ποσοστό (10,1%) στην ηλικιακή ομάδα των 50-59 ετών.<sup>1</sup>

## Επίπεδο εκπαίδευσης και εισόδημα

Το χαμηλότερο οικογενειακό εισόδημα, όπως και το χαμηλότερο επίπεδο εκπαίδευσης σχετίζονται με υψηλότερη πιθανότητα εμφάνισης ινομυαλγίας<sup>1,5,14,15</sup> σε αρκετές μελέτες. Όμως, το εύρημα αυτό δεν επιβεβαιώνεται από όλους τους ερευνητές.<sup>16</sup>

## Δομή της οικογένειας

Οι Torbas et al στην Τουρκία κατέγραψαν υψηλότερο ποσοστό ινομυαλγίας σε γυναίκες που προέρχονταν από οικογένειες με πυρηνική δομή,<sup>1</sup> καθώς και σε γυναίκες που είχαν χηρέψει.

## Αιτιοπαθογένεια

Το ενδιαφέρον των ερευνητών για την αιτιοπαθογένεια της ινομυαλγίας έχει στραφεί κυρίως σε έξι τομείς:

1. Στη μικροσκοπική κατασκευή και τη λειτουργία των γραμμωτών μυών.
2. Στους νευροδιαβιβαστές που παρεμβαίνουν στη διαδικασία του πόνου.
3. Στις ορμόνες που πιθανόν να συμμετέχουν στην πρόκληση της διαταραχής.
4. Στον ρόλο ορισμένων ανώτερων εγκεφαλικών λειτουργιών.
5. Στην παθολογία του ύπνου.
6. Σε γενετικούς παραγόντες.

## Οι γραμωτοί μύες

Οι μελέτες που επικεντρώνονται στους γραμωτούς μύες αναφέρουν μια πληθώρα αλλοιώσεων της μικροσκοπικής δομής τους (εκφύλιση μυϊκών ινών, παρουσία σωματίων λιποφουσκίνης, συσσώρευση γλυκογόνου και λιπιδίων). Όσον αφορά τη λειτουργικότητα της μυϊκής ίνας έχει καταγραφεί σημαντική μείωση της μικροκυκλοφορίας καθώς και μείωση του μεταβολισμού της (χαμηλή φωσφορυλίωση και μειωμένη οξειδωτική ικανότητα).<sup>17-19</sup>

## Οι νευροδιαβιβαστές που παρεμβαίνουν στη διαδικασία του πόνου

Ένας σημαντικός αριθμός μελετών αφορά τις ουσίες που παρεμβαίνουν στη διαδικασία του πόνου. Αρκετές μελέτες αφορούν τη σεροτονίνη (5-HT: 5 υδροξυτρυπταμίνη) και τους μεταβολίτες της, την ουσία P (substance P-SP), τον αυξητικό παράγοντα των νεύρων (NGF: Nerve Growth Factor), το πεπτίδιο που συνδέεται με το γονίδιο της καλσιτονίνης (CGRP: calcitonin gene-related peptide).<sup>20-24</sup>

## Σεροτονίνη

Η αναλγητική δράση της σεροτονίνης συνιστάται κυρίως

- α. Στην αναστολή της απελευθέρωσης SP στο νωτιαίο μυελό (στους νευρώνες που μεταφέρουν επώδυνα ερεθίσματα από την περιφέρεια) καθώς και
- β. Στην αύξηση του ουδού μεταβίβασης του αλγινού ερεθίσματος στα ραχιαία κέρατα του νωτιαίου μυελού.<sup>26</sup>

Ελάττωση της σύνθεσής της οδηγεί σε ελάττωση του ουδού του πόνου.<sup>26</sup> Η σεροτονίνη συντίθεται από το αμυνοξύ τρυπτοφάνη, το οποίο υπάρχει ελεύθερο στο πλάσμα και μπορεί να μεταφερθεί διαμέσου του αιματοεγκεφαλικού φραγμού στο ΚΝΣ.

Σε ασθενείς με INM διαπιστώθηκε ελάττωση των επιπέδων τρυπτοφάνης στο περιφερικό αίμα.<sup>27</sup> Οι Yunus et al<sup>26</sup> υπολόγισαν το πηλίκο μεταφοράς της τρυπτοφάνης από το πλάσμα προς το ΚΝΣ και διαπίστωσαν ελάττωσή του σε ασθενείς. Η ελάττωση αυτή βρέθηκε ανάλογη με τη ένταση του πόνου, το

stress, τον κακής ποιότητας ύπνο και την κεφαλαλγία των ασθενών με INM.

Έχει επίσης περιγραφεί, διαταραχή στο μεταβολισμό της τρυπτοφάνης με ελάττωση του 5 υδροξυινδολοξικού οξέος (5-HIAA) που είναι ένας μεταβολίτης της σεροτονίνης.<sup>25</sup> Η ελάττωση της συγκέντρωσης σεροτονίνης στο πλάσμα που παρατηρήθηκε στους ασθενείς με INM βρέθηκε να είναι αντιστρόφως ανάλογη με τον αριθμό των TR.<sup>29,30</sup> Αυτό δεν επιβεβαιώνεται από όλους τους ερευνητές.<sup>31,32</sup> Δεν έχει διαπιστωθεί επίσης αξιολογική συσχέτιση της συγκέντρωσης της σεροτονίνης πλάσματος με τον πόνο, με την ύπαρξη ψυχικής διαταραχής, με τον περιορισμό της λειτουργικής ικανότητας και με τις διαταραχές του ύπνου των ασθενών με INM.<sup>33-35</sup>

Όσον αφορά τους πολυμορφισμούς του γονιδίου του μεταφορέα της σεροτονίνης διαπιστώθηκε υψηλότερη συχνότητα του γονότυπου S/S σε ασθενείς με INM και συσχέτισή του γονότυπου αυτού με υψηλότερα επίπεδα κατάθλιψης και ψυχολογικού stress.<sup>36</sup>

Οι Bondy et al<sup>37</sup> μελετώντας τον πολυμορφισμό του υποδοχέα 5-HT<sub>2A</sub> της σεροτονίνης αναφέρουν αυξημένη συχνότητα γονότυπου T/C και C/C του σχετικού γονιδίου της σε ασθενείς σε σύγκριση με μάρτυρες. Αν και οι συχνότητα ασθενών με γονότυπο T/T ανευρίσκεται μειωμένη, οι ερευνητές περιγράφουν υψηλότερα σκορ πόνου στους ασθενείς με αυτό το γονότυπο.

Διαπιστώθηκε ελάττωση της ικανότητας σύνδεσης του μεταφορέα της σεροτονίνης στην επιφάνεια των αιμοπεταλίων στους ασθενείς με INM. Οι Legangneux et al<sup>38</sup> διαπίστωσαν συσχέτιση μεταξύ της υψηλής συγκέντρωσης της σεροτονίνης πλάσματος πλουσίου σε αιμοπετάλια και της χαμηλής συγκέντρωσης της 5-HIAA (στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό). Η κατάσταση αυτή συσχετίζεται θετικά με τη βαρύτητα των συμπτωμάτων της INM.<sup>39</sup>

## Ουσία P

Η ουσία P (substance P-SP) είναι μια νευροδιαβιβαστική ουσία που ενισχύει την κεντρομόλα μεταβίβαση των αλγινών ερεθισμάτων με διάφορους

τρόπους. SP απελευθερώνεται στα ραχιαία κέρατα του ΝΜ ύστερα από ερεθίσματα που άγονται από την περιφέρεια μέσω των Α5 εμμύελων νευρικών ιών.<sup>40</sup> Παραγωγή SP γίνεται επίσης πρωτογενώς (*de novo*) στο ΚΝΣ. Η SP διαχέεται στο ΕΝΥ.

Η SP προκαλεί ελάττωση του ουδού των μετασυναπτικών δυναμικών καθώς και αύξηση του αριθμού των περιφερικών μηχανοευαίσθητων πεδίων υποδοχής των νευρώνων που μεταφέρουν ερεθίσματα πόνου.<sup>40</sup> Επίσης η SP δρα μετασυναπτικά στις νευρικές ίνες των οδών μεταβίβασης του πόνου μέσω της ενεργοποίησης του υποδοχέα της νευροκινίνης (neurokinin-1 receptor-NK-1r) και διευκολύνει έτσι την ενεργοποίηση κι άλλων υποδοχέων όπως των N-methyl-D-aspartate (NMDA) που συμμετέχουν στο μηχανισμό του πόνου.<sup>40</sup>

Υποδοχείς NMDA έχουν εντοπιστεί σε μη εμμύελους περιφερικούς νευράξονες και σε πολλά κύτταρα του ΚΝΣ. Η SP ενεργοποιεί τους υποδοχείς NMDA, απομακρύνοντας το ιόν  $Mg^{+2}$  από την υπομονάδα του υποδοχέα που συνδέεται με αυτό το ιόν. Οι υποδοχείς αυτοί λειτουργούν ως διάυλοι ιόντων  $Ca^{+2}$ . Η είσοδος των ιόντων στον ενδοκυττάριο χώρο, έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της διεγερσιμότητας των νευρώνων.<sup>41</sup>

Στους ασθενείς με ΙΝΜ διαπιστώθηκε μια τριπλάσια περίπου συγκριτικά με τους μάρτυρες αύξηση της SP στο ΕΝΥ.<sup>42</sup> Η αύξηση αυτή σε μία από τις μελέτες συνδυάζονταν με ελάττωση της αιμάτωσης περιοχών του εγκεφάλου που συμμετέχουν στη διαδικασία του πόνου όπως του ουραίου πυρήνα και του θαλάμου. Πρέπει επίσης να αναφερθεί ότι αυξημένα επίπεδα SP έχουν συσχετιστεί με την εκδήλωση άγχους αλλά όχι κατάθλιψης.<sup>43,44</sup>

Στην παθοφυσιολογία του πόνου της ΙΝΜ έχουν επίσης ενοχοποιηθεί και άλλες ουσίες, όπως ο από τον εγκέφαλο προερχόμενος νευροτροφικός παράγοντας (BDNF: Brain-derived neurotrophic factor), οπιοειδή πεπτίδια όπως η met-enkephalin-Arg6-Phe (MEAP), καθώς και από κύτταρα της σειράς των νευρογλοιακών κυττάρων προερχόμενος νευροτροφικός παράγοντας (GDNF: glial cell line-derived neurotrophic factor).<sup>45-47</sup>

Οι Laske et al διαπίστωσαν σε ασθενείς αυξημένα επίπεδα BDNF ανεξάρτητα από την παρουσία κα-

τάθλιψης ή τη διάρκεια της ΙΝΜ.<sup>45</sup> Οι Baraniuk et al κατέγραψαν σε ασθενείς με ΙΝΜ αυξημένα επίπεδα MEAP στο ΕΝΥ, σε σύγκριση με ασθενείς που παρουσιάζουν μηχανικής αιτιολογίας οσφυαλγίες. Η αύξηση της MEAP συσχετίστηκε με την ελάττωση του ουδού του πόνου.<sup>46</sup> Οι Sarchielli et al βρήκαν σε ασθενείς με ΙΝΜ χαμηλά επίπεδα BDNF στο ΕΝΥ.<sup>47</sup> Επίσης σε ασθενείς με ΙΝΜ (αλλά όχι σε ασθενείς με άλλες χρόνιες επώδυνες καταστάσεις όπως νευροπαθητικό πόνο, οστεοαρθρίτιδα ή ρευματοειδή αρθρίτιδα) διαπιστώθηκε ελάττωση της λειτουργικότητας ενός συστήματος ενδοκυττάριας μεταβίβασης του σήματος, του συστήματος των Gi πρωτεϊνών. Έχει αποδειχθεί ότι το σύστημα αυτό συμμετέχει στην πρόκληση του πόνου. Διατυπώθηκε η υπόθεση της διαταραχής της σχέσης ισορροπίας μεταξύ της αναστολής και της ευόδωσης των επώδυνων ερεθισμάτων του συστήματος της αδενυλικυκλάσης με τη διαμεσολάβηση των πρωτεϊνών Gi.<sup>48</sup>

Διατυπώθηκε επίσης η άποψη ότι η ΙΝΜ αποτελεί σύνδρομο νευροπαθητικού πόνου.<sup>49,50</sup> Σε ασθενείς με ΙΝΜ μετά την εφαρμογή επώδυνων ερεθισμάτων παρατηρήθηκε αυξημένη ένταση και διπλάσια διάρκεια του προκαλούμενου πόνου σε σύγκριση με τους μάρτυρες. Παρόμοια ήταν τα ευρήματα μετά από εφαρμογή μηχανικού ερεθισμού των καμπτήρων των δακτύλων στην περιοχή του αντιβραχίου.<sup>49</sup> Οι Ramuk et al συγκρίνοντας ομάδα ασθενών με ΙΝΜ, με ομάδα ασθενών με χρόνια διάχυτο μυοσκελετικό πόνο (ΧΔΜΠ) ως προς την παρουσία νευροπαθητικού πόνου με την «Κλίμακα Αξιολόγησης Νευροπαθητικών Συμπτωμάτων και Σημείων Leeds» (Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs), διαπίστωσαν σαφώς υψηλότερη συχνότητα ύπαρξης τέτοιου πόνου στους ασθενείς με ΙΝΜ. Ο πόνος αυτός σχετιζόταν θετικά με τον αριθμό των TP.<sup>50</sup>

## Ο ρόλος των ορμονών

Αρκετοί ερευνητές ασχολήθηκαν με το ρόλο των ορμονών του υποθαλαμο-υποφυσιο-επινεφριδιακού άξονα, των ορμονών του θυρεοειδούς, της αυξητικής ορμόνης και του ινσουλινοειδούς παράγο-

ντα -1. Επίσης ενδιαφέρον παρουσιάζουν οι ορμόνες του φύλου, η προλακτίνη και η μελατονίνη.<sup>51,52</sup>

### 1. Υποθαλαμο-υποφυσιο-επινεφριδικός άξονας (ΥΥΕ-άξονας)

α. *Συγκέντρωση κορτιζόλης.* Τα αποτελέσματα των διαφόρων ερευνών διαφέρουν συχνά μεταξύ τους. Σε μελέτες σύγκρισης με μάρτυρες συγκέντρωση της ελεύθερης κορτιζόλης στα ούρα έχει βρεθεί άλλοτε σε φυσιολογικά όρια και άλλοτε ελαττωμένα.<sup>53</sup> Η συγκέντρωσή της στον ορό βρέθηκε επίσης ελαττωμένη, φυσιολογική ή αυξημένη το βράδυ,<sup>54</sup> με την ημερήσια διακύμανση φυσιολογική ή διαταραγμένη.<sup>55</sup> Η συγκέντρωσή της στα ούρα 24ώρου βρέθηκε χαμηλότερη των φυσιολογικών ενώ η συγκέντρωσή της στον ορό κατά τη διάρκεια της ημέρας βρέθηκε φυσιολογική.<sup>56</sup> Ενδιαφέρον έχει το εύρημα ότι η συγκέντρωσή της στο σίελο βρέθηκε αυξημένη.<sup>55</sup> Οι Gur et al διαπίστωσαν ότι τη χαμηλή συγκέντρωση κορτιζόλης πλάσματος σχετίζεται με τον αριθμό των ΤΡs, την κόπωση και τις διαταραχές του ύπνου.<sup>57</sup>

Φυσιολογική, ελαττωμένη ή αυξημένη συγκέντρωση αναφέρθηκε επίσης για τη σφαιρίνη που συνδέει την κορτιζόνη (CBG: cortisol binding globulin).<sup>58</sup>

β. *Δυναμική μελέτη του ΥΥΕ-άξονα.* Σε ασθενείς με INM βρέθηκε υπέρμετρη αύξηση της έκκρισης φλοιού ορμόνης (ACTH) ύστερα από εξωγενή ερεθισμό με ορμόνη που απελευθερώνει κορτικοτροπίνη (corticotropine releasing hormone, CRH) καθώς και ύστερα από υπογλυκαιμία που προκαλείται από χορήγηση ινσουλίνης.<sup>59</sup>

Η έκκριση της ACTH αυξάνεται σε συνθήκες stress.<sup>56</sup> Η εντονότερη έκκριση της ACTH σε τέτοιες συνθήκες πιθανόν να οφείλεται στην αντιδιουρητική ορμόνη, η οποία μέσω της CRH αυξάνει την έκκριση της ACTH.<sup>60</sup>

Πιθανώς στους ασθενείς με INM να δημιουργείται η εξής ακολουθία συμβάντων: Η αυξημένη συγκέντρωση SP και η ελαττωμένη συγκέντρωση σεροτονίνης, προκαλούν ελάττωση του ουδού ερεθισμού των νευρώνων και αυξημένη μεταφορά αλγινών ερεθισμάτων από την περιφέρεια. Η

έκκριση CRH από τους νευρώνες του υποθαλάμου μειώνεται λόγω της επαναλαμβανόμενης έκθεσης σε στρεσογόνα αλγινά ερεθίσματα και έτσι ελαττώνεται η έκκριση ACTH και το peak της κορτιζόλης.<sup>51</sup>

Οι προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες έχουν πιθανώς ενεργό ρόλο (παρατηρήθηκε άλλωστε ότι οι ιογενείς λοιμώξεις αποτελούν έναν από τους πυροδοτούντες παράγοντες στην εκδήλωση INM) στη ρύθμιση της λειτουργίας του ΥΥΕ-άξονα (02-14) σε ασθενείς με INM. Παρατηρήθηκε ότι η SP μπορεί να πυροδοτήσει την έκκριση κυτταροκινών όπως οι IL-1, IL-6, TNF-α που με τη σειρά τους ερεθίζουν την απελευθέρωση αυξητικού παράγοντα των νευρώνων (NGF) ή απευθείας προκαλούν πόνο.<sup>51</sup>

Ενδιαφέρον έχει το σχήμα αλληλεπίδρασης μεταξύ του νευρικού συστήματος και του άξονα ΥΥΕ που πρότειναν οι Adler & Geenen.<sup>62</sup> Σύμφωνα με αυτό σε συνθήκες χρόνιου ή επαναλαμβανόμενου stress από κάποια (οποιαδήποτε) αιτία παρατηρείται αρχικά ενεργοποίηση και αργότερα ελάττωση της απαντητικότητας του ΥΥΕ-άξονα και του αυτόνομου νευρικού συστήματος. Αυτή εκφράζεται κλινικά με την εμφάνιση κόπωσης, κακής ποιότητας ύπνου, διαταραχών του συναισθήματος, κ.ά. καθώς και με αύξηση της ευαισθησίας στον πόνο, αύξηση της συγκέντρωσης SP στο ENY, ελάττωση της έκκρισης CRH και παραπέρα ελάττωση της ενεργοποίησης του ΥΥΕ-άξονα. Με αυτόν τον τρόπο δημιουργείται ένας ανατροφοδοτούμενος φαύλος κύκλος που οδηγεί στην κλινική εικόνα της INM.

### 2. Λειτουργία του θυρεοειδούς αδένα

Παρά το γεγονός ότι η κλινική εικόνα της INM και του υποθυρεοειδισμού εμφανίζουν κάποιες ομοιότητες, η συγκέντρωση των θυρεοειδικών ορμονών βρέθηκε σε φυσιολογικά όρια.<sup>63,64</sup> Παρατηρήθηκε όμως μειωμένη απαντητικότητα μετά ερεθισμό με ορμόνη απελευθέρωσης θυρεοτροπίνης (TRH: thyrotropin releasing hormone). Ίσως αυτό να συνδέεται με τη διατάραξη της λειτουργίας του ΥΥΕ-άξονα καθότι έχει βρεθεί ότι η CRH μέσω της σωματοστατίνης αναστέλλει τη λειτουργία του θυρεοειδούς αδένα.<sup>65</sup>

### 3. Αυξητική ορμόνη (GH) και ινσουλινοειδής αυξητικός παράγοντας-1 (IGF-1)

Έχει βρεθεί μικρή ελάττωση της συγκέντρωσης GH και IGF-1 στο ένα τρίτο περίπου των ασθενών με INM.<sup>65</sup> Η έκκριση της GH πραγματοποιείται κατά τα στάδια του ύπνου 3 & 4, τα οποία διαταράσσονται σε ασθενείς με INM. Φαίνεται ότι σε ασθενείς με χαμηλή συγκέντρωση IGF-1 η απαντητικότητα σε εξωγενή ερεθισμό της έκκρισης της GH (π.χ. με υπογλυκαιμία, ή με χορήγηση κλονιδίνης) είναι ελαττωμένη.<sup>56</sup> Την ελαττωμένη δραστηριότητα του άξονα IGF-1 και GH οι McCall-Hosenfeld et al απέδωσαν στην ηλικία και την παχυσαρκία των ασθενών με INM και όχι στην ίδια την INM.<sup>68</sup> Η ελάττωση της GH μπορεί να οδηγήσει σε ελαττωμένη ικανότητα για άσκηση, μυϊκή αδυναμία και μειωμένη ανοχή στο κρύο, καταστάσεις συχνές σε ασθενείς με INM.

### 4. Ορμόνες του φύλου

Αναφέρθηκε φυσιολογική συγκέντρωση οιστρογόνων, ωχρινότροπου (LH) και θυλακιοτρόπου (FSH) ορμόνης.<sup>67</sup> Όμως ορισμένοι ερευνητές αναφέρουν χαμηλή συγκέντρωση οιστρογόνων παρά την αυξημένη συγκέντρωση FSH.<sup>68</sup> Καταγράφηκαν επίσης ελαττωμένη συγκέντρωση δεϋδροεπιανδροστερόνης (DHE) ορού και ελεύθερης τεστοστερόνης, όχι όμως από όλους τους ερευνητές.<sup>69</sup> Μετά από πρόκληση υπογλυκαιμίας σε ποσοστό 21% των ασθενών διαπιστώθηκε ελαττωμένη συγκέντρωση DHE σε σύγκριση με μάρτυρες.<sup>69</sup>

Αναφέρθηκε επίσης διαταραχή της έκκρισης LH μετά ερεθισμό με LHRH (ορμόνη που απελευθερώνει την ωχρινότροπο ορμόνη).<sup>56</sup>

**Προλακτίνη.** Αναφέρθηκε φυσιολογική συγκέντρωση σε ασθενείς με INM.<sup>57,72</sup> Μετά όμως από δοκιμασία με πρόκληση υπογλυκαιμίας ή με χορήγηση TRH (ορμόνη που απελευθερώνει θυρεοτροπίνη) αναφέρθηκε αυξημένη έκκριση προλακτίνης,<sup>65,69</sup> όχι όμως από όλους τους ερευνητές.<sup>55,69</sup> Ίσως σε ένα ποσοστό ασθενών με INM υπάρχει αυξημένη απάντηση προλακτίνης μετά από ενεργοποίηση του ΥΥΕ-άξονα ή ειδικά της θυρεοειδικής λειτουργίας.<sup>68</sup>

**Μελατονίνη.** Η μελατονίνη, η έκκριση της οποίας επηρεάζεται από τον κιρκάδιο ρυθμό του νευρο-ενδοκρινικού συστήματος, μελετήθηκε στην INM μετά την παρατήρηση ότι η νόσος προκαλεί ένα αίσθημα εξάντλησης και ύπνου που δεν ανανεώνει. Αναφέρθηκε φυσιολογική, αυξημένη και ελαττωμένη συγκέντρωση νυχτερινής έκκρισης μελατονίνης. Τα ευρήματα αυτά δεν επιτρέπουν συμπεράσματα σχετικά με το ρόλο της ουσίας αυτής στην INM.<sup>71</sup>

### Διαταραχές ύπνου στην INM

Ο κακής ποιότητας ύπνος των ασθενών με INM δεν φαίνεται να σχετίζεται με ψυχολογικούς παράγοντες αλλά με την ίδια την INM.<sup>72</sup>

Σε φυσιολογικά άτομα, πειραματική διατάραξη του σταδίου 4 του non-REM ύπνου οδηγεί στην εμφάνιση συμπτωμάτων πόνου και κόπωσης συγκρίσιμων με αυτών των ασθενών με INM.<sup>73</sup> Αυτό όμως δεν παρατηρήθηκε σε άτομα με επαρκή φυσική δραστηριότητα.<sup>74</sup>

Στο ηλεκτροεγκεφαλογράφημα (HEΓ) ασθενών με INM παρατηρήθηκαν μετά από ανάλυση με ηλεκτρονικούς υπολογιστές, μια διατάραξη με παρεμβολή α-κύματος στο δ κύμα του ύπνου. Οι Roizenblatt et al έδειξαν τρεις παραλλαγές του α-HEΓ ύπνου σε ασθενείς με INM: φασική (50% έναντι 7% των μαρτύρων), τονική (20% έναντι 9% των μαρτύρων) και χαμηλού α (30% έναντι 84% των μαρτύρων). Οι ασθενείς με φασική παραλλαγή (α παρεμβολή στον αργού κύματος ύπνο) εμφανίζουν συχνότερα αύξηση της ευαισθησίας, διάχυτο πόνο, δυσφορία μετά το πρωινό ξύπνημα εντονότερη αντίδραση στον πόνο, πρωινή δυσκαμψία και κακής ποιότητας ύπνο.<sup>75</sup>

Σε ασθενείς με INM εμφανίζεται έντονη αύξηση του κυκλικού εναλλασσόμενου προτύπου ηλεκτροεγκεφαλογραφήματος. Το πρότυπο αυτό καταδεικνύει μια κατάσταση αστάθειας του επιπέδου εγρήγορσης που αντανακλά την αδυναμία του εγκεφάλου να διατηρεί και να ρυθμίζει τη δομή του ύπνου. Όπως διαπιστώθηκε από τους Rizzi et al, το ανωτέρω πρότυπο HEΓ σχετιζόταν με κακής ποιότητας ύπνο και συχνότερες αφυπνίσεις.<sup>76</sup> Ο μεγαλύτερος αριθμός των αιφνίδιων μεταβολών

της ΗΕΓ-φικής συχνότητας συνδυαζόταν με ηλεκτρομυογραφικά ευρήματα (αύξηση του εύρους των μυϊκών συσπάσεων) και με την παρουσία περιодικών αλλαγών του ρυθμού της αναπνοής.<sup>77</sup>

Ενδιαφέρον έχει επίσης η αποκάλυψη ΗΕΓφικών ανωμαλιών του ύπνου σε παιδιά και μητέρες ασθενών με INM. Το εύρημα συνηγορεί υπέρ της επίδρασης γενετικών παραγόντων στην ανάπτυξη της INM.<sup>78</sup>

### **Η συμμετοχή των ανώτερων εγκεφαλικών λειτουργιών**

Σε ασθενείς με INM ύστερα από άσκηση σε βαθμό που να προκαλέσει άλγος διαπιστώθηκε ενεργοποίηση του μετωπιαίου και του βρεγματικού λοβού, όπως αναμένονταν, όμως σε συνδυασμό με περιοχική ελάττωση της αιματικής ροής στην οπίσθια περιοχή του σπληνίου. Αυτό συνηγορεί υπέρ της συμμετοχής κεντρικών εγκεφαλικών μηχανισμών στην πρόκληση του πόνου στους ασθενείς αυτούς.<sup>79</sup> Σε φυσιολογικά άτομα η άσκηση αυξάνει τον ουδό του πόνου σε θερμικά δερματικά και σε μηχανικά ερεθίσματα, τόσο στην περιοχή εφαρμογής τους όσο και σε άλλες περιοχές του σώματος. Το αντίθετο παρατηρήθηκε σε ασθενείς με INM. Αυτό οδήγησε τους ερευνητές στην υπόθεση ότι η υπεραλγησία στους ασθενείς με INM οφείλεται σε μειωμένη δραστηριότητα των ανασταλτικών κατιουσών οδών που συμμετέχουν στην επεξεργασία ερεθισμάτων του πόνου.<sup>80</sup>

Υπέρ της συμμετοχής εγκεφαλικών μηχανισμών συνηγορούν τα αποτελέσματα μελέτης των Staud et al, οι οποίοι εφαρμόζοντας θερμικά και πιεστικά ερεθίσματα που υπερβαίνουν τον ουδό του πόνου υπό συνθήκες άσκησης των άκρων χεριών, παρατήρησαν ελάττωση της αντίληψης των ερεθισμάτων αυτών στα χέρια αλλά και σε άλλα μέρη του σώματος σε υγιείς μάρτυρες, αύξηση όμως σε ασθενείς με INM.<sup>90</sup>

Οι Cook et al<sup>81</sup> συνέκριναν δυο ομάδες. Η πρώτη ομάδα αποτελούνταν από ασθενείς που έπασχαν από INM και η δεύτερη από υγιείς μάρτυρες. Στην πρώτη φάση της μελέτης κατέγραψαν τις υποκειμενικές αντιδράσεις των δύο ομάδων σε επώδυνα και μη επώδυνα θερμικά ερεθίσματα χωρίς απει-

κονιστικό έλεγχο. Στη δεύτερη φάση της μελέτης κατέγραψαν τις αντιδράσεις των δύο ομάδων σε επώδυνα και μη επώδυνα θερμικά ερεθίσματα με τη χρήση «λειτουργικής απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού» (functional Magnetic Resonance Imaging, f-MRI). Αναφέρονται τα ακόλουθα ευρήματα: (α) Οι ασθενείς εμφάνισαν εντονότερη αντίδραση (σε σχέση με τους υγιείς) σε υποκειμενικό επίπεδο. (β) Στους ασθενείς παρατηρήθηκε εντονότερη δραστηριότητα (σε πολλές εγκεφαλικές περιοχές) σε επώδυνα και μη επώδυνα ερεθίσματα. Δηλαδή στους ασθενείς με INM καταγράφηκε σημαντική συμμετοχή των εγκεφαλικών λειτουργιών στην αντίληψη του πόνου όπως και μια κατάσταση υπερπροσοχής και επαγρύπνησης προς επώδυνα ερεθίσματα.

Οι Peyron et al αναφέρουν αυξημένη δραστηριότητα σε περιοχές του εγκεφάλου που συμμετείχαν στη γνωσιακή και αισθητηριακή αντίληψη του πόνου σε ασθενείς με INM.<sup>82</sup> Μελέτες με PET (Positron Emission Tomography) και SPECT (Single-Photon Emission Computed Tomography) έδειξαν ελαττωμένη αιματική ροή προς τον θάλαμο στους ασθενείς αυτούς.<sup>83,84</sup> Μελέτες με f-MRI έδειξαν ενεργοποίηση του θαλάμου ύστερα από επώδυνα ερεθίσματα πίεσης στους μάρτυρες, αλλά όχι στους ασθενείς με INM.<sup>87</sup> Τα ευρήματα συνηγορούν υπέρ της μη ενεργοποίησης ανασταλτικών μηχανισμών του πόνου στο επίπεδο του θαλάμου.<sup>85</sup>

Επίσης οι Guedji et al με <sup>99m</sup>Tc-ECD SPECT μελετώντας την εγκεφαλική αιματική ροή και το μεταβολισμό σε διάφορες περιοχές του εγκεφάλου διαπίστωσαν στους ασθενείς υπερδιάχυση σε περιοχές που συμμετέχουν στην αισθητική αντίληψη του πόνου και υποδιάχυση σ' αυτές που συμμετέχουν στην επικέντρωση της προσοχής στον πόνο και στη συναισθηματική του επεξεργασία.<sup>84</sup>

Ενδιαφέρον έχει η μελέτη των Montoya et al<sup>85</sup> σε ασθενείς με INM, τους οποίους υπέβαλαν σε επώδυνα ερεθίσματα μελετώντας με f-MRI τη δραστηριότητα των εγκεφαλικών περιοχών που συμμετέχουν στη διαδικασία του πόνου αρχικά χωρίς και μετά με την παρουσία σημαντικών γι' αυτούς προσώπων. Η παρουσία αυτών των προσώπων οδήγησε σε ελάττωση της δραστηριότητας αυτών των περιοχών. Αυτό δείχνει τη συμβολή των ανώ-

τερων εγκεφαλικών λειτουργιών στην αντίληψη του πόνου.

Θα πρέπει όμως να αναφερθεί ότι στη μελέτη του μεταβολισμού του εγκεφάλου με  $^{18}\text{F}$ -fluorodeoxyglucose (FDG-PET) από τους Yunus et al, στην οποία δεν διαπιστώθηκαν διαφορές σε ασθενείς σε σύγκριση με τους μάρτυρες. Αυτό μπορεί να σημαίνει ότι κάθε παρατηρούμενη μεταβολή της αιματικής εγκεφαλικής ροής δεν πρέπει να ερμηνεύεται ως διαταραχή του μεταβολισμού του εγκεφάλου.<sup>86</sup>

Η μελέτη των δυναμικών που σχετίζονται με γεγονότα (Events-Related Potentials, ERP) μετά την εφαρμογή αισθητηριακών ερεθισμάτων συμβάλει στη μελέτη των γνωσιακών λειτουργιών του εγκεφάλου. Οι Montoya et al<sup>87</sup> χορήγησαν δύο διαδοχικά σωματοαισθητικά ερεθίσματα και αργότερα δύο διαδοχικά ακουστικά ερεθίσματα (2 τόνους), με μεσοδιάστημα  $550 \pm 50$  msec, αφενός σε γυναίκες με INM, αφετέρου σε υγιείς μάρτυρες. Οι ασθενείς εμφάνιζαν σε σύγκριση με τους μάρτυρες μικρότερο εύρος των ERP που ακολουθούσε το δεύτερο σωματοαισθητηριακό (όχι όμως και το δεύτερο ακουστικό) ερέθισμα

Οι Yoldas et al<sup>88</sup> μελέτησαν ομάδα γυναικών με INM, την οποίαν συνέκριναν με ομάδα γυναικών μαρτύρων σχετικά με το P300, το οποίο αποτελεί συστατικό στοιχείο των ακουστικών ERP και επιτρέπει την ποσοτικοποίηση της δυσλειτουργίας των γνωσιακών λειτουργιών. Συγκεκριμένα κατέγραψαν το λανθάνοντα χρόνο που αποτελεί μέτρο της ταχύτητας ταξινόμησης των ερεθισμάτων και το εύρος δυναμικού, που αποτελεί ένα δείκτη της εγκεφαλικής δραστηριότητας που σχετίζεται με τη μνημονική λειτουργία.<sup>88</sup> Δεν διαπίστωσαν διαφορές μεταξύ γυναικών με INM & μαρτύρων. Όμως διαπίστωσαν στους ασθενείς αρνητική συσχέτιση μεταξύ της έντασης του άλγους από τη νόσο και του λανθάνοντος χρόνου του P300 καθώς και θετική συσχέτιση μεταξύ της έντασης του άλγους από τη νόσο και του εύρους του P300. Όμως δεν διαπίστωσαν συσχέτιση των παραπάνω παραμέτρων με την ένταση του άγχους και της κατάθλιψης στους ασθενείς.

Εντούτοις, οι Alanoglu et al αναφέρουν ότι ασθενείς με INM παρουσιάζουν παράταση του λανθάνοντος χρόνου του P300 και ελάττωση του εύρους του P300 χωρίς να υπάρχει συσχέτιση των ευρημάτων αυτών με ή τον αριθμό των TP της INM, την επίπτωση της νόσου στην κατάσταση υγείας, τον κοινωνικό ρόλο, τη φυσική ή κοινωνική λειτουργική ικανότητα και το σωματικό πόνο όπως αυτά αξιολογήθηκαν με την SF-36.<sup>89</sup>

Μελετήθηκε επίσης η επίδραση δύο διαφορετικών συναισθηματικών καταστάσεων (δυσάρεστης και ευχάριστης) σε ομάδα ασθενών με INM και σε ομάδα ασθενών με παρόμοιας βαρύτητας μυοσκελετικό πόνο που δεν οφείλονταν σε ινομυαλγία στα προκαλούμενα σωματοαισθητικά δυναμικά (somatosensory-evoked potentials) μετά την εφαρμογή μη επώδυνων απτικών ερεθισμάτων. Οι ασθενείς με INM παρουσίασαν ανωμαλίες στη διαδικασία της επεξεργασίας της πληροφορίας τόσο υπό ευχάριστες όσο και υπό δυσάρεστες συνθήκες.<sup>86</sup>

### Γενετικοί παράγοντες

Πολλές έρευνες αναζητούν τους γενετικούς παράγοντες που επηρεάζουν την ανάπτυξη της INM.<sup>91-94</sup>

Οι Arnold et al μελετώντας συγγενείς ασθενών με INM αναφέρουν ισχυρή οικογενειακή συσσώρευση (aggregassion) της διαταραχής καθώς και υψηλό αριθμό TP σε συνδυασμό με χαμηλό σκορ μυαλγικού πόνου στους συγγενείς των ασθενών.<sup>91</sup> Οι Mikkelsen et al μελετώντας ομάδα διδύμων διαπίστωσαν ότι η συμβολή του γενετικού παράγοντα στην ανάπτυξη συνδρόμου μυοσκελετικού πόνου ανέρχεται στο 35% για τα αγόρια και στο 56% για τα κορίτσια.<sup>92</sup> Έχει αναφερθεί συσχέτιση της INM με πολυμορφισμό του γονιδίου *HTR 2A*, του γονιδίου που σχετίζεται με τη σεροτονίνη,<sup>95</sup> του γονιδίου του μεταφορέα της σεροτονίνης<sup>95</sup> και του γονιδίου της μονοαμινοξειδάσης A και IL-4, όχι όμως από όλους τους ερευνητές.<sup>96</sup>

Έχει μελετηθεί εκτενώς η σχέση της INM με πολυμορφισμούς του γονιδίου που είναι υπεύθυνο για τη σύνθεση της κατεχολ-Ο-μεθυλτρανσφερίνης (Catechol-O-methyltransferase, COMT). Η COMT είναι ένα ένζυμο που αδρανοποιεί της κατεχολαμίνες



και έχει ενοχοποιηθεί για την πρόκληση σοβαρών ψυχιατρικών διαταραχών όπως η σχιζοφρένεια ή η διπολική διαταραχή.<sup>97</sup> Έχουν περιγραφεί τρεις πολυμορφισμοί του γονιδίου LL, LH και HH οι οποίοι έχουν συσχετισθεί και με άλλες διαταραχές π.χ. με ημικρανία (ο γονότυπος LL αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισής της). Σύμφωνα με ορισμένους ερευνητές οι γονότυποι LL και LH ανευρίσκονται συχνότερα σε ασθενείς με INM,<sup>100</sup> παρά σε μάρτυρες, δεν φαίνεται όμως να σχετίζονται με τα ψυχιατρικά συμπτώματα που συνοδεύουν την INM.<sup>99</sup>

### Κλινική εικόνα

Η κλινική εικόνα της INM είναι πλούσια και ποικίλη. Περιλαμβάνει συμπτώματα που εμφανίζονται περισσότερο ή λιγότερο συχνά. Η εκδήλωση και επιδείνωσή τους έχει συσχετισθεί με διάφορους παράγοντες.

### Συνήθη συμπτώματα της INM

1. Διάχυτος μυοσκελετικός πόνος συχνά καταλαμβάνει και τα τέσσερα τεταρτημόρια του σώματος όπως και τη ράχη, διαρκεί για τρεις τουλάχιστον μήνες και έχει ποικίλους χαρακτήρες (καυστικός, νυγμώδης, κ.ά.). Είναι συχνά πολύ βασανιστικός για τον ασθενή και οδηγεί σε σημαντική ελάττωση της λειτουργικής του ικανότητας. Ενίοτε συνοδεύεται από ήπιες αρθραλγίες ή από αιμωδίες άκρων χειρών. Όταν ο πόνος έχει θωρακική εντόπιση και δεν συνδυάζεται με ιδιαίτερη τοπική ευαισθησία στην τοπική άσκηση πίεσης μπορεί να δημιουργηθεί σοβαρό διαφοροδιαγνωστικό πρόβλημα με καρδιακά προβλήματα (στηθάγχη, έμφραγμα κ.ά.).
2. Έντονη κόπωση που δεν δικαιολογείται από τη δραστηριότητα που προηγήθηκε και είναι ιδιαίτερα αισθητή αμέσως μετά το πρωινό ξύπνημα.
3. Διαταραχές ύπνου με τη μορφή των συχνών αφυπνίσεων, των ενοχλήσεων στη διάρκεια του ύπνου, της δυσκολίας του ασθενούς να κοιμηθεί, κ.ά. Ο ύπνος όπως χαρακτηριστικά αναφέρει ο ασθενής δεν τον ανανεώνει, δεν τον ξεκουράζει.
4. Αίσθημα διόγκωσης χωρίς οίδημα των αρθρώσεων και παραισθησίες χωρίς αντικειμενικά νευρο-

λογικά ευρήματα<sup>100,101</sup> που μπορεί να παρουσιαστούν στα άκρα αλλά και σε κάθε περιοχή του σώματος και δεν σχετίζονται με την ψυχολογική κατάσταση των ασθενών.<sup>103</sup>

5. Μυϊκή αδυναμία και ζάλη, συγκοπικά επεισόδια κατά την ορθοστασία, αγγειοκινητικές διαταραχές με αλλαγή χρώματος των άκρων.
6. Διαταραχές των γνωστικών λειτουργιών όπως της μνήμης, του λόγου ή της διανοητικής διαύγειας, καθώς και ψυχιατρικές καταστάσεις όπως κατάθλιψη (μείζων ή ελάσσων, δυσθυμία), αγχώδεις διαταραχές.
7. Ενίοτε, ηλεκτροκαρδιογράφημα με στατιστικά σημαντική ελάττωση της μεταβολής της τιμής του διαστήματος R-R κατά τη βαθιά εισπνοή.<sup>104</sup>

Με βάση τα κριτήρια που θεσπίστηκαν το 1990 από την Αμερικανική Ρευματολογική Εταιρία ο ασθενής πάσχει από ινομυαλγία εάν εμφανίζει:

- i. Διάχυτο πόνο σε αμφότερα τα ημιμόρια του σώματος, επάνω και κάτω από τη μέση καθώς και αξονικό σκελετικό πόνο (κατά μήκος της σπονδυλικής στήλης και στο πρόσθιο θωρακικό τοίχωμα). Ο πόνος πρέπει να διαρκεί τουλάχιστον τρεις διαδοχικούς μήνες.
- ii. Τουλάχιστον 11 από τα 18 παρακάτω ευαίσθητα σημεία (tender points: TP) κατά την εφαρμογή δύναμης περίπου 4 kg. Η δοκιμασία πραγματοποιείται με τον αντίχειρα του εξεταστή ο οποίος πιέζει ωσότου να πάρει λευκό χρώμα η ονυχοφόρος φάλαγγα. Το άθροισμα των ευαίσθητων σημείων, που αποκαλύπτονται σε κάθε ασθενή ονομάζεται TP score του ασθενούς. Τα ευαίσθητα σημεία βρίσκονται:
  1. Στις καταφύσεις των αυχενικών μυών στην περιοχή του ινίου.
  2. Εκατέρωθεν της περιοχής που αντιστοιχεί στις ακανθώδεις αποφύσεις του πέμπτου έκτου και έβδομου αυχενικού σπονδύλου.
  3. Αμφοτερόπλευρα στη μεσότητα του άνω χείλους του τραπεζοειδούς μυός.
  4. Αμφοτερόπλευρα στην κατάφυση του άνω με έσω χείλους της ωμοπλάτης.

5. Αμφοτερόπλευρα στο δεύτερο μεσοπλεύριο διάστημα περίπου 3 cm εξωτερικά του χείλους του στέρνου.
6. Αμφοτερόπλευρα στην κατάφυση των μυών στον έξω κόνδυλο των αγκώνων.
7. Αμφοτερόπλευρα στο άνω τεταρτημόριο των γλουτών.
8. Αμφοτερόπλευρα στην κατάφυση των μυών στον μείζονα τροχαντήρα του μηριαίου οστού.
9. Αμφοτερόπλευρα στην περιοχή του λιπώδους σώματος στην έσω επιφάνεια κατά τη μέση γραμμή του γόνατος.

### Καταστάσεις που συνοδεύονται από INM

Έχει αναφερθεί δευτεροπαθής INM ύστερα από ρευματοειδή αρθρίτιδα (12% περίπου), οστεοαρθρίτιδα (7%), συστηματικό ερυθρεμάτωδη λύκο (22–47%), νόσο Αδαμαντιάδη-Behcet (8,9–37,1%), πρωτοπαθές σύνδρομο Sjogren (20–35%), ελκώδη κολίτιδα (19%), νόσο Crohn (49%), ψωρίαση (8,3%), σακχαρώδη διαβήτη τύπου II (9%), ηπατίτιδα C (18,9%).<sup>11</sup>

### Εκλυτικοί παράγοντες

Την εκδήλωση INM μπορεί να πυροδοτήσουν μια σειρά παράγοντες όπως οι λοιμώξεις (περισσότερο οι ιογενείς), μια χειρουργική επέμβαση ή μία άλλη νόσος, το ψυχικό stress, ένας σοβαρός τραυματισμός.<sup>106–111</sup> Άλλοι εκλυτικοί παράγοντες μπορεί να είναι οι χρόνιες διαταραχές του ύπνου καθώς και επί μακρόν μειωμένη φυσική δραστηριότητα.<sup>106</sup>

### Κακοποίηση-INM

Το ιστορικό φυσικής, συναισθηματικής ή σεξουαλικής κακοποίησης, η απουσία στοργής τα οικογενειακά προβλήματα όπως διάζευξη γονέων ή συχνοί καυγάδες του γονεϊκού ζεύγους έχουν συσχετιστεί με αύξηση της πιθανότητας ανάπτυξης κατά την ενήλικη ζωή INM.<sup>109–111</sup>

Οι Ciccone et al συγκρίνουν 53 γυναίκες με INM με 53 γυναίκες χωρίς INM και δεν βρήκαν διαφορά ως προς τη σεξουαλική κακοποίηση, διαπίστωσαν όμως συχνότερα σωματική κακοποίηση.

Οι ερευνητές αναφέρουν επίσης ότι η ομάδα των γυναικών με INM παρουσίαζε συχνότερα μετατραυματική διαταραχή από stress. Το εύρημα αυτό οδήγησε στην υπόθεση ότι το χρόνιο stress ευνοεί την ανάπτυξη INM.<sup>111</sup> Οι ερευνητές συγκρίνοντας ομάδες ασθενών με INM με ομάδες ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα, με ρευματική νόσο μαλακών μορίων του μυοσκελετικού συστήματος και με μάρτυρες, διαπίστωσαν υψηλότερα ποσοστά φυσικής, λεκτικής ή σεξουαλικής κακοποίησης στους ασθενείς με INM συγκριτικά με τις άλλες δύο ομάδες. Συγκεκριμένα το ποσοστό αυτό έφτανε το 70,7% των ασθενών με INM (24,3% λεκτική, 60,9% φυσική και 14,8% σεξουαλική κακοποίηση).<sup>110</sup>

Η κακοποίηση προκαλούνταν κυρίως από άτομα του οικογενειακού τους περιβάλλοντος και συχνά είχε μακροχρόνια διάρκεια (1–10 έτη). Ενδιαφέρον έχει επίσης η μελέτη των Imbierowicz & Egle οι οποίοι σύγκριναν ομάδα ασθενών με INM με ομάδα ασθενών με σωματόμορφες διαταραχές πόνου και διαπίστωσαν παρόμοια συχνότητα ιστορικού με ψυχική ταλαιπωρία κατά την παιδική ηλικία όπως: φυσική και σεξουαλική κακομεταχείριση, πτώχεια συναισθηματικών σχέσεων με τους γονείς, απουσία στοργής, οικογενειακά προβλήματα όπως οικονομική δυσπραγία, καυγάδες, διάζευξη ή κατάχρηση αλκοόλ.<sup>112</sup>

Η κακοποίηση κατά τη διάρκεια της παιδικής ηλικίας έχει συσχετιστεί με διαταραχές του ημερήσιου ρυθμού έκκρισης της κορτιζόλης, όπως ελάττωση της συγκέντρωσής της, αύξηση της ανταπόκρισής της σε δοκιμασίες που ενεργοποιούν την παραγωγή της μετά την πρωινή αφύπνιση, καθώς και επιπέδωση της 24ωρης διακύμανσης των ρυθμών έκκρισής της.<sup>109</sup>

Οι ασθενείς που πάσχουν από μετατραυματική διαταραχή από stress εμφανίζουν υψηλό ποσοστό INM. Οι Amital et al εκτίμησαν το ποσοστό συννοσηρότητας στο 49% έναντι 5% συννοσηρότητας με κατάθλιψη και απουσία της διαταραχής σε ομάδα μαρτύρων.<sup>110</sup>

### Μετατραυματική INM

Οι Buskilla et al<sup>112</sup> συνέκριναν 102 ασθενείς με τραυματισμό στον αυχένα με 59 ασθενείς, οι οποί-

οι είχαν υποστεί τραυματισμό των κάτω άκρων. Διαπιστώθηκε ότι στο 21,6% (22 άτομα) των ασθενών με τραυματισμό του αυχένα διαγνώστηκε INM κατά μέσο όρο 3,2 μήνες μετά από το ατύχημα. Αντίθετα στη δεύτερη ομάδα μόλις ένας ασθενής (1,7%) ανέπτυξε INM, ποσοστό που δεν αποκλίνει από τον επιπολασμό της νόσου στο γενικό πληθυσμό.

### Ποιότητα ζωής στην INM

Τα βασανιστικά συμπτώματα της INM οδηγούν συχνά σε ελάττωση της ποιότητας ζωής των ασθενών καθώς επηρεάζουν την καθημερινή τους δραστηριότητα, την οικογενειακή και σεξουαλική ζωή τους και την απόδοση στην εργασία τους.

Οι Cacace et al<sup>14</sup> χρησιμοποιώντας το FIQ (Fibromyalgia Impact Questionnaire– Ερωτηματολόγιο Βαρύτητας της Ινομυαλγίας) διαπίστωσαν υψηλότερο ποσοστό έκπτωσης της ποιότητας ζωής στις γυναίκες με INM σε σύγκριση με γυναίκες μάρτυρες.

Επίσης γυναίκες με INM παρουσιάζουν σε υψηλή συχνότητα παραισθήσεις (87%), διαταραχές ύπνου (72%), κεφαλαλγία εκ τάσεως (70%), σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου (60%) και ωτο-αιθουσαίο σύνδρομο (72%).

### Οικογενειακή ζωή-INM

Οι Soderberg et al<sup>15</sup> αναφέρουν ότι η INM των γυναικών επηρεάζει αρνητικά τη ζωή των συζύγων τους (οι οποίοι συνήθως δεν είναι πληροφορημένοι σχετικά με την INM) και δημιουργεί προβλήματα στις σχέσεις του ζευγαριού μεταξύ του αλλά και με συγγενείς, φίλους ή παιδιά.

### Σεξουαλική ζωή-INM

Αναφέρθηκε ότι οι γυναίκες με INM εμφανίζουν μείωση της σεξουαλικής επιθυμίας και της ικανοποίησης. Εμφανίζουν επίσης ευαισθησία στα γεννητικά όργανα καθώς και πόνο σε άλλα μέρη του σώματος πριν, κατά τη διάρκεια της σεξουαλικής επαφής και μετά από αυτήν. Η σεξουαλική δυσλειτουργία συνυπάρχει με άγχος και κατάθλιψη. Μείωση της σεξουαλικής επιθυμίας αναφέρθηκε επίσης από τους Prins et al, οι οποίοι όμως επισημαίνουν ότι αν η διαδικασία της σεξουαλικής αντα-

πόκρισης αρχίσει, συνήθως εξελίσσεται ικανοποιητικά.<sup>16</sup>

### Απουσία από την εργασία στην INM

Οι Kivimaki et al<sup>17</sup> μετά από παρακολούθηση ενός έτους διαπίστωσαν αυξημένη πιθανότητα απουσίας από την εργασία σε ασθενείς με INM (Hazard Ratio=1,85) ιδίως στην υποομάδα των ασθενών που παρουσίαζαν και άλλη χρόνια διαταραχή όπως αρθρίτιδα, ρευματοειδή αρθρίτιδα, κατάθλιψη ή άλλη ψυχική πάθηση (HR=2,63). Στην υποομάδα των ασθενών που δεν έπασχαν από τις χρόνιες αυτές καταστάσεις η παρουσία δευτεροπαθούς INM αύξανε κατά 1,4–1,5 φορές τον κίνδυνο απουσίας. Αυτό δείχνει ότι από μόνη της η INM μπορεί να οδηγήσει σε απουσίες από την εργασία.

### Αντικειμενική εξέταση

Εκτός από την αναζήτηση των προαναφερθέντων χαρακτηριστικών ευαίσθητων σημείων της INM, πρέπει να εξετάζεται όλο το μυοσκελετικό σύστημα για την πιθανή ύπαρξη πυροδοτούντων σημείων (trigger points), η πίεση των οποίων θα προκαλέσει έντονο πόνο σε άλλες περιοχές. Ο ασθενής δεν αντιδρά συνήθως προκαταβολικά στην πίεση των πυροδοτούντων σημείων επειδή δεν γνωρίζει ότι θα πονέσει, ενώ μπορεί να αντιδρά προκαταβολικά κατά τη πίεση των ευαίσθητων σημείων.

Η εξέταση των άλλων συστημάτων έχει σκοπό τη διαφοροποίηση της INM από μια σειρά άλλες παθήσεις που μπορεί να εμφανίσουν ανάλογες με αυτήν εκδηλώσεις.

Για τον αποκλεισμό της ορθοστατικής υπότασης η οποία μπορεί να προκαλέσει συμπτώματα παρόμοια με αυτά της INM, είναι ανάγκη να μετρηθεί η αρτηριακή πίεση σε όρθια θέση και σε κατάκλιση (μετά από 3 min ορθοστασίας). Ελάττωση της συστολικής κατά 20 mmHg ή της διαστολικής κατά 10 mmHg υποδεικνύει την παρουσία ορθοστατικής υπότασης.

### Εργαστηριακός έλεγχος

Ο έλεγχος αυτός δεν βοηθάει ιδιαίτερα στη διάγνωση ή στην παρακολούθηση της INM. Χρειάζεται

πάντως ένας καλός αιματολογικός και βιοχημικός έλεγχος προκειμένου να αποκλειστούν καταστάσεις αναιμίας, νεφρικής ή ηπατικής προσβολής. Για να αποκλειστεί το σύνδρομο ανήσυχων κνημών για το οποίο έχουν ενοχοποιηθεί χαμηλά αποθέματα σιδήρου του μυελού των οστών, θα απαιτηθεί η μέτρηση της φερριτίνης.

Σε περιπτώσεις θωρακικού πόνου θα απαιτηθεί έλεγχος για αποκλεισμό νοσήματος του καρδιαγγειακού συστήματος, ενώ σε σοβαρή διαταραχή του ύπνου, έλεγχος με διαγράμματα ύπνου για αποκλεισμό άπνοιας ύπνου ή ναρκοληψίας. Έχει αναφερθεί αύξηση της πιθανότητας ανίχνευσης αντιπυρηνικών ή/και αντιθυροειδικών αντισωμάτων σε ασθενείς με INM.

### Αντιμετώπιση της INM

Η θεραπεία των ασθενών με INM αποτελεί μια ιδιαίτερη σύνθετη διαδικασία που πρέπει να μεθοδεύεται και να εφαρμόζεται από μια ομάδα ειδικών με βάση ένα πρόγραμμα ξεχωριστής αντιμετώπισης κάθε εκδήλωσης της νόσου. Την ομάδα αυτήν θα πρέπει να αποτελέσουν ο θεράπων γιατρός (π.χ. ο ρευματολόγος, ο παθολόγος, ο γενικός γιατρός), με τη βοήθεια άλλων ιατρικών ειδικοτήτων ανάλογα με τις εκδηλώσεις των ασθενών (π.χ. ψυχίατρος, καρδιολόγος, φυσίατρος κ.ά.), καθώς και ειδικοί παραϊατρικών επαγγελματιών όπως φυσικοθεραπευτές, εργοθεραπευτές, κλινικοί ψυχολόγοι, εξειδικευμένοι νοσηλευτές.

Η ομάδα αυτή θα πρέπει, έχοντας υπόψη της τα συμπτώματα των ασθενών, την επίπτωση της νόσου σε κάθε πλευρά της ζωής τους, τις ιδιαίτερες ανάγκες των ασθενών και του περιβάλλοντός τους, να θέσει ιεραρχημένους στόχους όπως τη βελτίωση της λειτουργικής κατάστασης, την υποχώρηση των συμπτωμάτων, τη βελτίωση της ψυχικής ευεξίας και της κοινωνικής δραστηριοποίησης. Στην προσπάθεια αυτή θα χρησιμοποιηθούν φάρμακα, προγράμματα αποκατάστασης (φυσικοθεραπεία όπως προγράμματα ασκήσεων, υδροθεραπεία, εργοθεραπεία κ.ά.) και ψυχοθεραπευτικές παρεμβάσεις. Όπως θα αναφερθεί παρακάτω, ο συνδυασμός παρεμβάσεων ανάλογα με τις ανάγκες και τις ιδιαιτερότητες της προσωπικότητας/

καθημερινής ζωής των ασθενών έχει τα καλύτερα αποτελέσματα.

Η αποτελεσματικότητα της θεραπευτικής παρέμβασης εκτιμάται αντικειμενικά με ειδικά ερωτηματολόγια.<sup>118</sup>

### I. Φαρμακευτική αγωγή

Στη θεραπεία της INM έχουν χρησιμοποιηθεί κυρίως αντικαταθλιπτικά αλλά και αντιεπιληπτικά, οπιοειδή, απλά αναλγητικά και μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ), άλλα φάρμακα με δράση στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα (ΚΝΣ).

#### Αντικαταθλιπτικά

*Τρικυκλικά (ΤΑ).* Τα τρικυκλικά αποτελούν την καλύτερα μελετημένη ομάδα φαρμάκων για την αντιμετώπιση της INM. Η αναλγητική τους δράση στους ασθενείς με INM δεν έχει τεκμηριωθεί πλήρως από τις σχετικές μελέτες.

Η αμυτριπτυλίνη και η κυκλοβενζαπρίνη (δεν κυκλοφορεί στην Ελλάδα) είναι οι καλύτερα μελετημένες ουσίες από αυτήν την ομάδα.

Η αγωγή πρέπει να ξεκινά με χαμηλές δόσεις τρικυκλικών όπως 5–10 mg αμιτριπτυλίνης 1 με 3 ώρες πριν από τη νυχτερινή κατάκλιση. Η δόση μπορεί να αυξάνεται σταδιακά. Η τελική δόση του φαρμάκου πρέπει να καθορίζεται σε συνεργασία με τον ίδιο τον ασθενή ανάλογα με την αποτελεσματικότητα και τις παρενέργειες.

*Οι εκλεκτικοί αναστολείς της επαναπρόσληψης της σεροτονίνης (selective serotonin reuptake inhibitors-SSRI).* Οι μελέτες για τα SSRI αφορούν κατά κύριο λόγο τη fluoxetine, ενώ μικρότερες μελέτες έχουν γίνει και για τη citalopram και τη fluvoxamine. (από τις μελέτες φαίνεται ότι δόσεις fluoxetine μεταξύ 20 με 80 mg/ημ με ΜΟ τα 45 mg/ημ είναι αποτελεσματικότερες του placebo και βελτιώνουν σημαντικά τα συμπτώματα των ασθενών με INM.

*Οι εκλεκτικοί αναστολείς της επαναπρόσληψης της σεροτονίνης και νορεπινεφρίνης (selective norepinephrine receptor reuptake, SNRI)* Αναστολείς όπως η venlafaxine και η duloxetine, έχουν μελετηθεί σε ασθενείς με INM. Δύο μεγάλες πολυκεντρικές μελέτες απέδειξαν ότι οι ασθενείς που λάμβαναν

60–120 mg/ημ duloxetine εμφάνισαν σημαντική βελτίωση συγκριτικά με όσους λάμβαναν placebo. Μια μικρότερη μελέτη με 15 ασθενείς έδειξε ότι οι ασθενείς που λάμβαναν 75 mg/ημ venlafaxine βελτιώθηκαν όσον αφορά τον πόνο συγκριτικά με όσους λάμβαναν placebo.

### **Αντιεπιληπτικά**

Τα νέας γενιάς αντιεπιληπτικά pregabalin και gabapentin χρησιμοποιήθηκαν σε πολυκεντρικές μελέτες με ασθενείς με INM. Σε αυτές φάνηκε πως οι ασθενείς που λάμβαναν τα φάρμακα αυτά βελτιώθηκαν σημαντικά συγκριτικά με τους ασθενείς που λάμβαναν placebo. Η βελτίωση αφορούσε ασθενείς που λάμβαναν δόσεις 450 mg/ημ pregabalin και ασθενείς που λάμβαναν 1200–2400 mg/ημ gabapentin.

### **Άλλα φάρμακα που δρουν στο ΚΝΣ**

Η pramipexole, μια ουσία αγωνιστής της ντοπαμίνης αξιολογήθηκε σε ασθενείς με INM και έδειξε ενθαρρυντικά αποτελέσματα, αλλά απαιτείται περαιτέρω έρευνα ώστε να αξιολογηθεί ο ρόλος της στη θεραπεία της INM.

Η zolpidem καθώς και χαμηλές δόσεις βενζοδιαζεπινών (όπως η clonazepam) φάνηκε να βελτιώνουν την ποιότητα του ύπνου σε ασθενείς με INM, χωρίς όμως να έχουν αποτέλεσμα στα άλλα συμπτώματα της INM.

### **Αναλγητικά και μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ)**

Συνήθως δεν είναι αποτελεσματικά στην αντιμετώπιση των συμπτωμάτων της INM. Τα ΜΣΑΦ αποδείχτηκαν αναποτελεσματικά στην αντιμετώπιση του πόνου στην INM αν και μπορεί να έχουν συνεργική δράση όταν χορηγούνται με φάρμακα που δρουν στο ΚΝΣ.

### **Ασθενή οπιοειδή**

Το tramadol που συνδυάζει αγωνιστική δράση στο υποδοχέα μ-οπιοειδών και ανασταλτική δράση στην επαναπρόσληψη της σεροτονίνης και νορεπινεφρίνης φάνηκε χρήσιμο. Οι Bennett et al αναφέρουν μετά τη χορήγησή του σε ασθενείς με μέτρια ή βαριά INM βελτίωση της λειτουργικότητας και

της ποιότητας ζωής σε συνδυασμό με ελάττωση του πόνου, δυσκαμψίας και των διαταραχών του ύπνου. Σε ποσοστό 20,5% αναφέρθηκαν παρενέργειες του φαρμάκου όπως ναυτία κυρίως και λιγότερο ζάλη, κνησμός, δυσκοιλιότητα, υπνηλία.<sup>119</sup>

### **Ψυχοθεραπευτική παρέμβαση**

Ο ασθενής με INM συχνά διέρχεται κάποια στάδια μέχρι να αποδεχθεί τη διαταραχή που εμφανίζει και να την αντιμετωπίσει. Σχηματικά αυτά περιγράφησαν από τους Prochaska & Diclemente:<sup>120</sup>

- α. Ο/η ασθενής ακόμη κι αν έχει χρόνια πόνο και κόπωση δεν έχει αντιληφθεί ότι έχει πρόβλημα.
- β. Ο/η ασθενής προσπαθεί να βρει κάποια εξήγηση για τα συμπτώματά του και αναρωτιέται μήπως αποτελούν ένα μη αντιμετωπίσιμο θεραπευτικά στοιχείο της καθημερινότητάς του.
- γ. Ο/η ασθενής αρχίζει να το συζητά με σημαντικά γι' αυτόν πρόσωπα, να αναζητά πληροφορίες αλλά όταν του ανακοινώνεται από το γιατρό του η διάγνωση της INM δεν την αποδέχεται.
- δ. Ο/η ασθενής αποδέχεται τη διάγνωση και αρχίζει να συνεργάζεται με αυτούς που του προσφέρουν υπηρεσίες υγείας προκειμένου να αλλάξει συνήθειες και να υποβληθεί σε θεραπευτικά σχήματα.
- ε. Ο/η ασθενής αρχίζει να γνωρίζει καλύτερα τη νόσο του και αναζητά, όταν χρειάζεται, βοήθεια από τους αρμόδιους επαγγελματίες υγείας.

Η εκπαίδευση του ασθενούς και των οικείων του σχετικά με τη φύση, την κλινική έκφραση και την πορεία της νόσου διευκολύνουν σημαντικά την εφαρμογή κάθε θεραπευτικής παρέμβασης και όπως φάνηκε βελτιώνουν τον πόνο, την ποιότητα του ύπνου, την κόπωση, την ποιότητα ζωής, την αερόβια ικανότητα, το αίσθημα του ασθενούς ότι θα τα καταφέρει.<sup>121,122</sup> Ως προς τον αριθμό των συνεδριών οι Jeffrey et al συγκρίνοντας μια ομάδα ασθενών που υπεβλήθη σε μια θεραπευτική συνεδρία με ομάδα που υπεβλήθη σε 12 συνεδρίες σε διάστημα 17 εβδομάδων, διαπίστωσαν βελτίωση των συμπτωμάτων της INM μόνο στη δεύτερη ομάδα.<sup>123</sup> Ιδιαίτερα αποδίδει η εκπαιδευτική παρέμβαση αυτή όταν συνοδεύεται από το κατάλληλο πρό-

γραμμα αποκατάστασης (ασκήσεις, χειρομαλάξεις, ψυχοθεραπεία).<sup>122</sup>

Τεχνικές που στοχεύουν στη βελτίωση της ικανότητας του ασθενούς να αντιμετωπίζει μόνος του τα προβλήματά του (χωρίς να αρνείται την παράλληλη βοήθεια από ειδικούς) φάνηκε ότι οδηγούν σε ευνοϊκά αποτελέσματα όσον αφορά τη συνολική βαρύτητα της ΙΝΜ, τον πόνο, τη φυσική δραστηριότητα και τα ΤΡ. Υπάρχουν τρεις βασικές ψυχοεκπαιδευτικές κατευθύνσεις:<sup>124</sup>

- i. Ο/η ασθενής βοηθείται να θέσει ρεαλιστικούς στόχους που προοδευτικά τους επιτυγχάνει π.χ. αυξάνει τη φυσική του δραστηριότητα αρχίζοντας να περπατά 10 min 3 φορές την εβδομάδα και προοδευτικά αυξάνει τη διάρκεια και τη συχνότητα της βάρδισής του.
- ii. Ο/η ασθενής παρακολουθεί άλλους ασθενείς σαν αυτόν που με την κατάλληλη παρέμβαση βελτίωσαν τη λειτουργία τους και ελάττωσαν τα συμπτώματά τους (ομαδική θεραπεία, ομάδες αυτοβοήθειας πασχόντων από ΙΝΜ).
- iii. Ο/η ασθενής παρακολουθεί και βαθμολογεί ο ίδιος την εξέλιξη των συμπτωμάτων του.

Σημαντικά προσφέρουν επίσης οι ψυχολογικού τύπου παρεμβάσεις με τη μορφή γνωσιακής-συμπεριφορικής θεραπείας (ΓΣΘ).<sup>125,124</sup> Η παρέμβαση αυτή, όσον αφορά την ανακούφιση από τον πόνο έχει χρησιμοποιηθεί με ευνοϊκά αποτελέσματα, ελεγμένα με τη βοήθεια νευροαπεικονιστικών μεθόδων, σε υγιείς μετά από εφαρμογή επώδυνων ερεθισμάτων ή κοινωνικού stress,<sup>126</sup> σε καρκινοπαθείς που πονούν<sup>127</sup> και στην ΙΝΜ.<sup>124,125</sup>

Η ΓΣΘ βοηθά τους ασθενείς να αντιληφθούν την επίδραση που ασκούν οι σκέψεις, οι προσδοκίες ή οι συμπεριφορές τους στα συμπτώματά τους, δίνει έμφαση στην υπευθυνοποίηση και ενεργοποίηση του ασθενούς, στην αντιμετώπιση δυσλειτουργικών γνωσιών και στάσεων, στο συμπεριφορικό έλεγχο των συμπτωμάτων, στην αντιμετώπιση των δυσλειτουργικών επιλογών τους. Διδάσκει τρόπους γνωσιακής και συμπεριφορικής αντιμετώπισης των δυσκολιών τους (π.χ. ελάττωση της προσοχής στον πόνο με ευχάριστες δραστηριότητες, ισορροπία μεταξύ της καθημερινής εργασίας και των ευχάριστων δραστηριοτήτων, κ.ά.). Όπως φάνηκε από μια

σειρά μελετών η θεραπεία αυτή διαθέτει αυτοτελή αποτελεσματικότητα στην ΙΝΜ.<sup>124</sup>

Αξίζει να σημειωθεί η αναγκαιότητα συνδυασμού ΓΣΘ με εκπαίδευση και προγράμματα αποκατάστασης όπως προαναφέρθηκε.<sup>124</sup> Οι Bennett & Nelson συνδυάζοντας φαρμακευτική αγωγή, ΓΣΘ και εκπαίδευση αναφέρουν βελτίωση της φυσικής λειτουργίας, της συμπεριφοράς που σχετίζεται με τον πόνο και των στρατηγικών αντιμετώπισης της ΙΝΜ.

Όπως φάνηκε από μια μελέτη των Nielson et al<sup>126</sup> μια σειρά παράμετροι καθορίζουν την ανταπόκριση των ασθενών στα θεραπευτικά σχήματα, όπως: η αίσθηση των ασθενών ότι ελέγχουν τον πόνο τους, η πεποίθησή τους ότι η ΙΝΜ δεν είναι κατ' ανάγκην αναπηρική κατάσταση και ότι ο πόνος τους δεν συνδέεται με κάποια οργανική βλάβη, η αναζήτηση βοήθειας για την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων τους, η προοδευτικά αυξανόμενη δραστηριότητά τους, η χρήση στρατηγικών αντιμετώπισης της νόσου από τους ίδιους.

### Συμπέρασμα

Η ΙΝΜ είναι ένα σύνδρομο που εμπλέκει περισσότερες από μια ιατρικές ειδικότητες τόσο για τη διερεύνηση των παθοφυσιολογικών μηχανισμών που την προκαλούν, όσο και για τη διάγνωση και τη θεραπευτική αντιμετώπισή της. Υπάρχουν περιορισμένες γνώσεις όσον αφορά τους μηχανισμούς που προκαλούν την ΙΝΜ. Η έρευνα έως σήμερα έχει παρουσιάσει ενδείξεις πως η ΙΝΜ είναι ένα σύνδρομο που οφείλεται σε πολλαπλούς αιτιολογικούς παράγοντες, επίκτητους αλλά και κληρονομικούς. Τα συστήματα που κυρίως επηρεάζονται στον ασθενή με ΙΝΜ είναι το μυοσκελετικό, το ενδοκρινικό, και σε σημαντικό βαθμό το κεντρικό και περιφερικό νευρικό.

Οι σύγχρονες θεραπευτικές παρεμβάσεις στην ΙΝΜ περιλαμβάνουν τη φαρμακευτική αγωγή, τη φυσική αγωγή και την ψυχοθεραπευτική παρέμβαση. Ο συνδυασμός τους φαίνεται να έχει σημαντικά καλύτερα αποτελέσματα στην έκβαση της νόσου.

## Fibromyalgia in adults– a mainly psychosomatic entity

N.G. Galanopoulos,<sup>1</sup> D.N. Artemis,<sup>2</sup> H. Konstanidis,<sup>1</sup> M. Leivaditis<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Rheumatological Outpatient Clinic University Hospital of Alexandroupolis, Alexandroupolis, Greece

<sup>2</sup>Psychiatric Clinic University Hospital of Alexandroupolis, Alexandroupolis, Greece

Psychiatriki 2009, 20:44–61

This paper presents the clinical entity of fibromyalgia and is a review of the research data on its pathogenesis and treatment. Current data indicate that bio-genetic factors associated mainly with the mechanisms of pain, combined with serious stressful experiences, may be responsible for causing the disease. The contribution of neurotransmitters (such as substance P), of hormones (in particular of the hypothalamus-pituitary axis), of sleep disturbance, of brain circuits linked to the perception of pain is discussed. The treatment of fibromyalgia is complex and involves in particular antidepressant therapy in combination with psychoeducational cognitive and behavioral interventions and rehabilitation programs. In the diagnosis and treatment of the disease, which, without assistance can become torturing, many specialties of health professionals are involved.

**Key words:** Fibromyalgia, fatigue, sleepdisorder, depression, stress.

### Βιβλιογραφία

1. Topbas M, Cakirbay H, Culec H et al. The prevalence of fibromyalgia in women aged 20–64 in Turkey. *Scand J Rheum* 2005, 2:140–144
2. Lawrence RC, Helmick CG, Arnett FC et al. Estimates of the prevalence of arthritis and selected musculoskeletal disorders in the United States. *Arthritis Rheum*, 1998:778–799
3. Jacobsen S, Prescott E, Kjoller M et al. Fibromyalgia in the adult Danish population: I. A prevalence study. *Scand J Rheumatol* 1993, 22:233–237
4. White KP, Speechley M, Harth M et al. The London fibromyalgia Epidemiology study: the prevalence of fibromyalgia syndrome in London. *J Rheumatol* 1999, 26:1570–1577
5. Makela M and Heliövaara M. Prevalence of fibromyalgia in the Finnish population. *Br Med J* 1991, 303:216–219
6. Lydell Cand Meyers OL. The prevalence of fibromyalgia in a South African community. *Scand J Rheumatol* 1992, 94:345–351
7. Senna ER, De Barros ALP, Silva EO et al. Prevalence of the rheumatic diseases in Brasil: a study using the COPCORD approach. *J Rheumatol* 2004, 31:594–597
8. White KP, Thomspson J. Fibromyalgia syndrome in an Amish community: a controlled study to determine disease and symptom prevalence. *J Rheumatol* 2003, 30:1835–1840
9. Weir PT, Harlan GA, Nikoy FL et al. The incidence of fibromyalgia and its associated comorbidities: a population-based retrospective cohort study based on International Classification of Diseases, 9th Revision Codes. *J Clin Rheumatol* 2006, 12:124–128
10. Yunus MB, Celiker R, Aldag AJ. Fibromyalgia in men: comparison of psychological features with women. *J Rheumatol* 2004, 31:2464–2467
11. Buskila D, Neumann L, Alhoashle A et al. Fibromyalgia syndrome in men. *Semin Arthritis Rheum* 2000, 30:47–51
12. Yunus MB, Inanici F, Aldag JC et al. Fibromyalgia in men: comparison of clinical features with women. *J Rheumatol* 2000, 27:485–490
13. White KP, Speechley M, Harth M et al. The London fibromyalgia Epidemiology study: the prevalence of fibromyalgia syndrome in London. Ontario. *J Rheumatol* 1999, 26:1570–1577
14. Schochat T, Raspe H. Elements of fibromyalgia in an open population. *Rheumatology (Oxford)* 2003, 42:829–835
15. Wolfe F, Ross K, Anderson J et al. The prevalence and characteristics of fibromyalgia in the general population. *Arthritis Rheum* 1995, 38:19–28
16. Cathey MA, Wolfe F, Kleinheksel SM et al. Socioeconomic impact of fibrositis. A study of 81 patients with primary fibrositis. *Am J Med* 1986, 81:78–84
17. Sprott H, Salemi S, Bradley LA et al. Increased DNA fragmentation and ultrastructural changes in fibromyalgic muscle fibres. *Ann Rheum Dis* 2004, 63:245–251
18. Morf S, Amman-Vesti B, Forster A et al. Microcirculation abnormalities in patients with fibromyalgia- measured by capillary microscopy and laser fluximetry. *Arthritis Res Ther* 2005, 7:209–216
19. Ozgocmen S, Ozyurt H, Sogut S et al. Current concepts in the pathophysiology of fibromyalgia: the potential of oxidative stress and nitric oxide. *Rheumatol Int* 2006, 26:585–597

20. Spath M. Current experience with  $\alpha$ -HT3 receptor antagonists in fibromyalgia. *Rheum Dis Clin N Am* 2002, 28:319–328
21. Russell J. The promise of substance P inhibitors in fibromyalgia. *Rheum Dis Clin N Am* 2002, 28:329–342
22. Schwarz MJ, Offenbaecher M, Neumeister A et al. Experimental evaluation of an altered tryptophan metabolism in fibromyalgia. *Adv Exp Med Bio* 527:265–275
23. Bazzichi L, Giannaccini G, Betti L et al. Alteration of serotonin transporter density and activity in fibromyalgia. *Arthritis Res Ther Jun* 2006, 21:8:R99
24. Galeotti N, Ghelardini C, Zoppi M et al. A reduced functionality of Gi proteins as a possible cause of Fibromyalgia. *J Rheumatol* 2001, 28:2298–2304
25. Gursoy S, Erdal E, Herken H et al. Significance of catechol-O-methyltransferase gene polymorphism in fibromyalgia syndrome. *Rheumatol Int* 2003, 23:104–107
26. Alnigenis MN, Barland P. Fibromyalgia syndrome and serotonin. *Clin Exp Rheumatol* 2001, 19:205–210 (Review)
27. Russell IJ, Michalek JE, Vipraio GA et al. Serum amino acids in fibrositis/fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol Suppl* 1989, 19:158–163
28. Yunus MB, Dailey JW, Aldag JC et al. Plasma tryptophan and other amino acids in primary fibromyalgia: a controlled study. *J Rheumatol* 1992, 19:90–94
29. Kravitz HM, Katz R, Kot E et al. Biochemical clues to a fibromyalgia-depression link: imipramine binding in patients with fibromyalgia or depression and in healthy controls. *J Rheumatol* 1992, 19:1428–1432
30. Hrycaj P, Stratz T, Muller W. Platelet 3H-imipramine uptake receptor density and serum serotonin levels in patients with fibromyalgia/fibrositis syndrome. *J Rheumatol* 1993, 20:1986–1988. No abstract available
31. Dessein PH, Shipton EA, Joffe BI et al. Hyposecretion of adrenal androgens and the relation of serum adrenal steroids, serotonin and insulin-like growth factor-1 to clinical features in women with fibromyalgia. *Pain* 1999, 83:313–319
32. Russell IJ, Vaeroy H, Javors M et al. Cerebrospinal fluid biogenic amine metabolites in fibromyalgia/fibrositis syndrome and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1992, 35:550–556
33. Klein R, Bansch M, Berg PA. Clinical relevance of antibodies against serotonin and gangliosides in patients with primary fibromyalgia syndrome. *Psychoneuroendocrinology* 1992, 17:593–598
34. Eich WR, Fischer HP, Hartmann M et al. *Psychosomatoc Medicine* 1999, 61:84–130
35. Russell IJ. Advances in fibromyalgia: possible role for central neurochemicals. *Am J Med Sci* 1998, 315:377–384 (Review)
36. Offenbaecher M, Bondy B, de Jonge S et al. Possible association of fibromyalgia with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Arthritis Rheum* 1999, 42:2482–2488
37. Bondy B, Spaeth M, Offenbaecher M et al. The T102C polymorphism of the 5-HT2A-receptor gene in fibromyalgia. *Neurobiol Dis* 1999, 6:433–439
38. Legangneux E, Mora JJ, Spreux-Varoquaux O et al. Cerebrospinal fluid biogenic amine metabolites, plasma-rich platelet serotonin and [3H]imipramine reuptake in the primary fibromyalgia syndrome. *Rheumatology (Oxford)* 2001, 40:290–296
39. Bazzichi L, Giannaccini G, Betti L et al. Alteration of serotonin transporter density and activity in fibromyalgia. *Arthritis Res Ther* 2006;8, R99
40. Russell IJ. The promise of substance P inhibitors in fibromyalgia. *Rheum Dis Clin North Am* 2002, 28:329–342 (Review)
41. Henriksson KG, Sorensen J. The promise of N-methyl-D-aspartate receptor antagonists in fibromyalgia. *Rheum Dis Clin North Am* 2002, 28:343–351 (Review)
42. Liu Z, Welin M, Bragee B et al. A high-recovery extraction procedure for quantitative analysis of substance P and opioid peptides in human cerebrospinal fluid. *Peptides* 2000, 21:853–860
43. Martensson B, Nyberg S, Toresson G et al. Fluoxetine treatment of depression. Clinical effects, drug concentrations and monoamine metabolites and N-terminally extended substance P in cerebrospinal fluid. *Acta Psychiatr Scand* 1989, 79:586–596
44. Hutson PH, Patel S, Jay MT et al. Stress-induced increase of cortical dopamine metabolism: attenuation by a tachykinin NK1 receptor antagonist. *Eur J Pharmacol* 2004, 19:57–64
45. Laske C, Stransky E, Eschweiler GW et al. Increased BDNF serum concentration in fibromyalgia with or without depression or antidepressants. *J Psychiatr Res* 2007, 41:600–605
46. Baraniuk JN, Whalen G, Cunningham J et al. Cerebrospinal fluid levels of opioid peptides in fibromyalgia and chronic low back pain. *BMC Muskuloskelet Disor* 2004, 5:48
47. Sarchielli P, Alberti A, Candelieri A et al. Glial cell line-derived neurotrophic factor and somatostatin levels in cerebrospinal fluid of patients affected by chronic migraine and fibromyalgia. *Cephalalgia* 2006, 26:409–415
48. Galeotti N, Ghelardini C, Zoppi M et al. A reduced functionality of Gi proteins as a possible cause of fibromyalgia. *J Rheumatol* 2001, 28:2298–2304
49. Price DD, Staud R. Neurobiology of fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol Suppl* 2005, 75:22–28 (Review)
50. Pamuk ON, Yesil Y, Cakir N. Factors that affect the number of tender points in fibromyalgia and chronic widespread pain patients who did not meet the ACR 1990 criteria for fibromyalgia: are tender points a reflection of neuropathic pain? *Semin Arthritis Rheum* 2006, 36:130–134
51. Geenen R, Jacobs JWG, Bijlsma JWW. Evaluation and management of endocrine dysfunction in fibromyalgia. *Rheum Dis Clin North Am* 2002, 28:389–404 (Review)
52. Weihe E, Nohr D, Michel S et al. Molecular anatomy of the neuro-immune connection. *Int J Neurosci* 1991, 59:1–23
53. Adler GK, Kinsley BT, Hurwitz S et al. Reduced hypothalamic-pituitary and sympathoadrenal responses to hypoglycemia in women with fibromyalgia syndrome. *Am J Med* 1999, 106:534–543
54. Klerman EB, Goldenberg DL, Brown EN et al. Circadian rhythms of women with fibromyalgia. *J Clin Endocrinol Metab* 2001, 86:1034–1039
55. Catley D, Kaell AT, Kirschbaum C et al. A naturalistic evaluation of cortisol secretion in persons with fibromyalgia and rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res* 2000, 13:51–61
56. Geenen R, Jacobs JW, Bijlsma JW. Evaluation and management of endocrine dysfunction in fibromyalgia. *Rheum Dis Clin North Am* 2002, 28:389–404 (Review)
57. Gur A, Cevik R, Sarac AJ et al. 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* 2004, 63:1504–1506
58. McCain GA, Tilbe KS. Diurnal hormone variation in fibromyalgia syndrome: a comparison with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol Suppl* 1989, 19:154–157
59. Riedel W, Layka H, Neeck G. Secretory pattern of GH, TSH, thyroid hormones, ACTH, cortisol, FSH, and LH in patients with fibromyalgia syndrome following systemic injection of the relevant hypothalamic-releasing hormones. *J Rheumatol* 1998, 57, 2:817



60. Demitrack MA, Crofford LJ. Evidence for and pathophysiologic implications of hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysregulation in fibromyalgia and chronic fatigue syndrome. *Ann N Y Acad Sci* 1998, 840:684-697 (Review)
61. Neeck G. Neuroendocrine and hormonal perturbations and relations to the serotonergic system in fibromyalgia patients. *Scand J Rheumatol Suppl* 2000, 113:8-12 (Review)
62. Adler GK, Geenen R. Hypothalamic-pituitary-adrenal and autonomic nervous system functioning in fibromyalgia. *Rheum Dis Clin North Am* 2005, 31:187-202 (Review)
63. Riedel W, Layka H, Neeck G. Secretory pattern of GH, TSH, thyroid hormones, ACTH, cortisol, FSH, and LH in patients with fibromyalgia syndrome following systemic injection of the relevant hypothalamic-releasing hormones. *J Rheumatol* 1998, 57(Suppl 2):817
64. Neeck G, Riedel W. Thyroid function in patients with fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol* 1992, 19:1120-1122
65. Neeck G. Neuroendocrine and hormonal perturbations and relations to the serotonergic system in fibromyalgia patients. *Scand J Rheumatol Suppl* 2000, 113:8-12 (Review)
66. McCall-Hosenfeld JS, Goldenberg DL, Hurwitz S et al. Growth hormone and insulin-like growth factor-1 concentrations in women with fibromyalgia. *J Rheumatol* 2003, 30:809-814
67. Samborski W, Sobieska M, Pieta P et al. Normal profile of sex hormones in women with primary fibromyalgia. *Ann Acad Med Stetin* 2005, 51:23-26
68. Neeck G, Riedel W. Hormonal perturbations in fibromyalgia syndrome. *Ann N Y Acad Sci* 1999, 876:325-338 discussion 339 (Review)
69. Dessein PH, Shipton EA, Joffe BI et al. Hyposecretion of adrenal androgens and the relation of serum adrenal steroids, serotonin and insulin-like growth factor-1 to clinical features in women with fibromyalgia. *Pain* 1999, 83:313-319
70. Griep EN, Boersma JW, de Kloet ER. Pituitary release of growth hormone and prolactin in the primary fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol* 1994, 21:2125-2130
71. Citera G, Arias MA, Maldonado-Cocco JA et al. The effect of melatonin in patients with fibromyalgia: a pilot study. *Clin Rheumatol* 2000, 19:9-13
72. Moldofsky H. Management of sleep disorders in fibromyalgia. *Rheum Dis Clin North Am* 2002, 28:353-365 (Review)
73. Lentz MJ, Landis CA, Rothermel J et al. Effects of selective slow wave sleep disruption on musculoskeletal pain and fatigue in middle aged women. *J Rheumatol* 1999, 26:1586-1592
74. Moldofsky H, Scarisbrick P. Induction of neurasthenic musculoskeletal pain syndrome by selective sleep stage deprivation. *Psychosom Med* 1976, 38:35-44
75. Roizenblatt S, Moldofsky H, Benedito-Silva AA et al. Alpha sleep characteristics in fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 2001, 44:222-230
76. Rizzi M, Sarzi-Puttini P, Atzeni F et al. Cyclic alternating pattern: a new marker of sleep alteration in patients with fibromyalgia? *J Rheumatol* 2004, 31:1193-1199
77. Sergi M, Rizzi M, Braghioroli A et al. Periodic breathing during sleep in patients affected by fibromyalgia syndrome. *Eur Respir J* 1999, 14:203-208
78. Price DD, Mao J, Frenk H et al. The N-methyl-D-aspartate receptor antagonist dextromethorphan selectively reduces temporal summation of second pain in man. *Pain* 1994, 59:165-174
79. Wik G, Fischer H, Finer B et al. Retrosplenial cortical deactivation during painful stimulation of fibromyalgic patients. *Int J Neurosci* 2006, 116:1-8
80. Staud R, Robinson ME, Price DD. Isometric exercise has opposite effects on central pain mechanisms in fibromyalgia patients compared to normal controls. *Pain* 2005, 118:176-184
81. Cook DB, Lange G, Ciccone DS et al. Functional imaging of pain in patients with primary fibromyalgia. *J Rheumatol* 2004, 31:364-378
82. Peyron R, Laurent B, Garcia-Larrea L. Functional imaging of brain responses to pain. A review and meta-analysis. *Neurophysiol Clin* 2000, 30:263-288 (Review)
83. Laurent B, Peyron R, Garcia Larrea L et al. Positron emission tomography to study central pain integration. *Rev Neurol (Paris)*, 2000, 156:341-351 (Review)
84. Guedj E, Taieb D, Cammilleri S et al. <sup>99m</sup>Tc-ECD brain perfusion SPECT in hyperalgesic fibromyalgia. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007, 34:130-134
85. Montoya P, Larbig W, Braun C et al. Influence of social support and emotional context on pain processing and magnetic brain responses in fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 2004, 50:4035-4044
86. Yunus MB, Young CS, Saeed SA et al. Positron emission tomography in patients with fibromyalgia syndrome and healthy controls. *Arthritis Rheum* 2004, 51:513-518
87. Montoya P, Sitges C, Garcia-Herrera M et al. Abnormal affective modulation of somatosensory brain processing among patients with fibromyalgia. *Psychosom Med* 2005, 67:957-963
88. Yoldas T, Ozgocmen S, Yildizhan H et al. Auditory p300 event-related potentials in fibromyalgia patients. *Yonsei Med J* 2003, 44:89-93
89. Alanoglu E, Ulas UH, Ozdag F et al. Auditory event-related brain potentials in fibromyalgia syndrome. *Rheumatol Int* 2005, 25:345-349
90. Staud R, Robinson ME, Price DD. Isometric exercise has opposite effects on central pain mechanisms in fibromyalgia patients compared to normal controls. *Pain* 2005, 118:176-184
91. Arnold LM, Hudson JI, Hess EV et al. Family study of fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 2004, 50:944-952
92. Mikkelsson M, Kaprio J, Salminen JJ et al. Widespread pain among 11-year-old Finnish twin pairs. *Arthritis Rheum* 2001, 44:481-485
93. Ablin JN, Cohen H, Buskila D. Mechanisms of Disease: genetics of fibromyalgia. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2006, 2:671-678 (Review)
94. Buskila D, Sarzi-Puttini P, Ablin JN. The genetics of fibromyalgia syndrome. *Pharmacogenomics* 2007, 8:67-74
95. Offenbaecher M, Bondy B, de Jonge S et al. Possible association of fibromyalgia with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Arthritis Rheum* 1999, 42:2482-2488
96. Su SY, Chen JJ, Lai CC et al. The association between fibromyalgia and polymorphism of monoamine oxidase A and interleukin-4. *Clin Rheumatol* 2007, 26:126
97. Fassbender HG, Wegner K. Morphologie und Pathogenese des Weichteilrheumatismus. *Z Rheumaforsch* 1973, 32:355-374
98. Russell IJ. Neurochemical pathogenesis of fibromyalgia. *J Rheumatol* 1998, 57(Suppl 2):63-66
99. Gursoy S, Erdal E, Herken H et al. Significance of catechol methyltransferase gene polymorphism in fibromyalgia syndrome. *Rheumatol Int* 2003, 23:104-107
100. Bengtsson A, Henriksson KG, Jorfeldt L et al. Primary fibromyalgia. A clinical and laboratory study of 55 patients. *Scand J Rheumatol* 1986, 15:340-347
101. Simms RW, Goldenberg DL. Symptoms mimicking neurologic disorders in fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol* 1988, 15:1271-1273
102. Benett RM, Kelly WN, Harris ED et al. *Textbook of Rheumatology*, Philadelphia, WB Saunders Co, 1997:511-519

103. Yunus MB, Ahles TA, Aldag JC. Relationship of clinical features with psychological status in primary fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 1991, 34:15-21
104. Weir PT, Harlan GA, Nikoy FL et al. The incidence of fibromyalgia and its associated comorbidities: a population-based retrospective cohort study based on International Classification of Diseases, 9th Revision Codes. *J Clin Rheumatol* 2006, 12:124-128
105. Yunus BM. A comprehensive medical evaluation of patients with fibromyalgia a syndrome. *Rheum Dis N Am* 28, 2002:201-217
106. Herrmann M, Scholmerich J, Straub RH et al. Stress and rheumatic diseases. *Rheum Dis Clin North Am* 2000, 26:737-763 (Review)
107. McLean SA, Williams DA, Harris RE et al. Momentary relationship between cortisol secretion and symptoms in patients with fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 2005, 52:366-669
108. Castro I, Barrantes F, Tuna M et al. Prevalence of abuse in fibromyalgia and other rheumatic disorders at a specialized clinic in rheumatic diseases in Guatemala City. *J Clin Rheumatol* 2005, 11:140-145
109. Ciccone DS, Elliott DK, Chandler HK et al. Sexual and physical abuse in women with fibromyalgia syndrome: a test of the trauma hypothesis. *Clin J Pain* 2005, 21:378-386
110. Imbierowicz K, Egle UT. Childhood adversities in patients with fibromyalgia and somatoform pain disorder. *Eur J Pain* 2003, 7:113-119
111. Buskila D, Neumann L, Vaisberg G, Alkalay D, Wolfe F. Increased rates of fibromyalgia following cervical spine injury. A controlled study of 161 cases of traumatic injury. *Arthritis Rheum* 1997, 40:446-452
112. Cacace E, Ruggiero V, Anedda C et al. Quality of life and associated clinical distress in fibromyalgia. *Reumatismo* 2006, 58:226-229 Italian
113. Söderberg S, Strand M, Haapala M, Lundman B. Living with a woman with fibromyalgia from the perspective of the husband. *J Adv Nurs* 2003, 42:143-150
114. Prins MA, Woertman L, Kool MB et al. Sexual functioning of women with fibromyalgia. *Clin Exp Rheumatol* 2006, 24:555-561
115. Kivimaki M, Leino-Arjas P, Kaila-Kangas L et al. Increased absence due to sickness among employees with fibromyalgia. *Ann Rheum Dis* 2007, 66:65-69
116. Turk DC, Monarch ES, Williams AD. Psychological evaluation of patients diagnosed with fibromyalgia syndrome: a comprehensive approach. *Rheum Dis Clin North Am* 2002, 28:219-233 Review.
117. Abeles M, Solitar BM, Pillinger MH, Abeles AM. Update on Fibromyalgia Therapy. *Am J Med* 2008, 121:555-561
118. Prochaska JO, DiClemente CC, Velicer WF et al. An empirical typology of subjects within stage of change. *Addict Behav* 1995, 20:299-320
119. Lemstra M, Olszynski WP. The effectiveness of multidisciplinary rehabilitation in the treatment of fibromyalgia: a randomized controlled trial. *Clin J Pain* 2005, 21:166-174
120. Hammond A, Freeman K. Community patient education and exercise for people with fibromyalgia: a parallel group randomized controlled trial. *Clin Rehabil* 2006, 20:835-846
121. Jeffrey JE, Bellman N, Bain L et al. Tailoring of the TAP fibromyalgia program: comparison of 8-weekly session and 1-day blitz. *Arthritis Rheum* 1998; 41:S348
122. Bennett R, Nelson D. Cognitive behavioral therapy for fibromyalgia. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2006, 2:416-424 (Review)
123. Montoya P, Larbig W, Braun C et al. Influence of social support and emotional context on pain processing and magnetic brain responses in fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 2004, 50:4035-4044
124. Singer T, Seymour B, O'Doherty J et al. Empathy for pain involves the affective but not sensory components of pain. *Science* 2004, 303:1157-1162
125. Zaza C, Baine N. Cancer pain and psychosocial factors: a critical review of the literature. *J Pain Symptom Manage* 2002, 24:526-542 (Review)
126. Nielson WR, Jensen MP. Relationship between changes in coping and treatment outcome in patients with Fibromyalgia Syndrome. *Pain* 2004, 109:233-241
127. Garcia J, Simon MA, Duran M et al. Differential efficacy of a cognitive-behavioral intervention versus pharmacological treatment in the management of fibromyalgic syndrome. *Psychol Health Med* 2006, 11:498-506

---

Αλληλογραφία: Δ.Ν. Αρτέμης, Λεωφόρος Πάλιουρα Επανωμή Θεσσαλονίκης, Τ.Θ. 2111, 575 00 Θεσσαλονίκη  
Τηλ. 6948 882 605