

# ΤΟ ΒΗΜΑ ΤΟΥ ΑΣΚΛΗΠΙΟΥ



ΠΛΗΡΩΜΕΝΟ ΤΕΛΟΣ
Ταχ. Γραφείο ΠΕΡΙΣΤΕΡΙΟΥ 2
Αριθμός Άδειας 251

## VEMA OF ASKLIPIOS

JANUARY - MARCH 2006 VOLUME 5 No 1

QUARTERLY EDITION BY THE 1st NURSING DEPARTMENT  
OF ATHENS TECHNOLOGICAL EDUCATIONAL INSTITUTION

In cooperation with ION PUBLISHING GROUP

- Ινομυαλγία και Σύνδρομο Χρόνιας Κόπωσης
- Σύνταξη Βιογραφικού Σημειώματος
- Η θεμελιωμένη θεωρία ως Ερευνητική Προσέγγιση
- Οι Υγειονομικές Ανισότητες και ο Ρόλος των Υπηρεσιών Υγείας στην Προσπάθεια Περιορισμού τους
- Κόστος Λαπαροσκοπικής Χολοκυστεκτομής
- Απόψεις για την Υποδομή των Χειρουργείων

- Fibromyalgia and Chronic Fatigue Syndrome
  - Creation of a Curriculum Vitae
  - Grounded Theory as a Research Approach
    - Sanitary Inequalities. Health Services Role in the Effort for their Restriction
- The Cost of a Laparoscopic Cholecystectomy
  - Current Features of Operating Room

## Περιεχόμενα

### Ανασκοπήσεις

Ινομυαλγία και Σύνδρομο Χρόνιας Κόπωσης  
*Ιωάννης Ν. Μυριοκεφαλιτάκης* 209

Σύνταξη Βιογραφικού Σημειώματος  
*Δέσποινα Θ. Παπαδοπούλου,  
Χαρίκλεια Γ. Σταθοπούλου* 223

### Ειδικό Άρθρο

Η Θεμελιωμένη Θεωρία ως  
Ερευνητική Προσέγγιση  
*Αικατερίνη Χάλαρη* 231

Οι Υγειονομικές Ανισότητες και  
ο Ρόλος των Υπηρεσιών Υγείας στην  
Προσπάθεια Περιορισμού τους  
*Γεώργιος Χατζηπουλίδης* 235

### Ερευνητική Εργασία

Κόστος Λαπαροσκοπικής Χολοκυστεκτομής  
*Ηλίας Γιαννακούλης* 242

Απόψεις για την Υποδομή των Χειρουργείων  
Μια Εικόνα από το Περιβάλλον  
του Χειρουργείου στην Ελλάδα  
*Χρυσούλα Τσίου, Θεοφ. Κατοστάρας,  
Ελένη Θεοδωσοπούλου, Φρειδερίκη Κυρίτη,  
Ελένη Ευαγγέλου* 249

Οδηγίες για τους Συγγραφείς 255

## Contents

### Reviews

Fibromyalgia and Chronic Fatigue Syndrome  
*John Myriokefalitakis* 209

Creation of a curriculum Vitae  
*Despina Papadopoulou, Hariklia Stathopoulou* 223

### Specific Article

Grounded Theory as  
a Research Approach  
*Ekaterin Halarie* 231

Sanitary Inequalities. Health Services  
Role in the Effort for their  
Restriction  
*G. Hatzipoulidis* 235

### Original Paper

The Cost of a Laparoscopic Cholecystectomy  
*Ilias Giannakoulis* 242

Current Features of Operating Room  
Infrastructure  
*Chryssoula Tsiou, Theophanis Katostaras,  
Eleni Theodossopoulou, Frideriki Kiritsi,  
Eleni Evagelou* 249

Instructions to Authors 255

## ΙΝΟΜΥΑΛΓΙΑ ΚΑΙ ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΧΡΟΝΙΑΣ ΚΟΠΩΣΗΣ

Ιωάννης Ν. Μυριοκεφαλιτάκης

ιατρού ρευματολόγου Επιμελητή Α Γ Ν Ασκληπείου  
Βούλας,

Με τη συνεργασία των:

Κωνσταντίνου Σ Μικελιδάκη, Ψυχιάτρου Επιμ. Α  
Ασκληπείου Βούλας

Κρυσταλλένιας Ι. Αλεξανδράκη, Ιατρού

John Myriokefalitakis

Rheumatologist at the General Hospital of Asklepieion  
of Voulas - Athens

**Περίληψη** Στο πλαίσιο του εξωαρθρικού ρευματισμού, το σύνδρομο της ινομυαλγίας είναι το πιο συχνό επώδυνο μυοσκελετικό σύνδρομο που αφορά κυρίως σε νεαρές γυναίκες. Μπορεί να είναι πρωτοπαθές ή δευτεροπαθές, όταν συνοδεύει άλλο χρόνιο νόσημα. Συνήθως, οι ασθενείς αυτοί παρουσιάζουν μια ιδιόζουσα προσωπικότητα, πάσχουν από ευερέθιστο έντερο με διαταραχές στις κενώσεις, διαταραχές στον ύπνο, αγγειοκινητικές από διαταραχές κυρίως στα χέρια, που μοιάζουν με το φαινόμενο Raynaud. Επίσης, παρουσιάζουν χρόνια κόπωση και πολλές φορές κατάθλιψη. Αν και τα αίτια και η φυσιοπαθολογία της ινομυαλγίας είναι άγνωστα, διάφορες φυσιολογικές μεταβολές έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς με ινομυαλγία. Δεν υπάρχει ενιαία φαρμακευτική θεραπεία για την ινομυαλγία, έχουν όμως δοκιμαστεί διάφοροι φαρμακολογικοί παράγοντες, ενώ έχουν χρησιμοποιηθεί και εναλλακτικές θεραπείες.

**Λέξεις Κλειδιά:** Ινομυαλγία, εξωαρθρικός ρευματισμός, χρόνια κόπωση, κατάθλιψη, ευερέθιστο έντερο

## FIBROMYALGIA AND CHRONIC FATIGUE SYNDROME

**Abstract** In the area of extraarticular rheumatism, the fibromyalgia's syndrome is the more painful syndrome of the myoskeletal system. This syndrome is called primary when it doesn't accompany another chronic disease, or secondary when another disease exists. Patients with fibromyalgia usually have a strange personality, and they suffer from bowel disturbances, sleep disturbances, vasomotory disturbances primarily at hands, similar to those of Raynaud's phenomenon. These patients present chronic fatigue and some times depression. The causes and the physiopathological mechanism of fibromyalgia syndrome are unknown, however different physiological alterations have been observed to patients with fibromyalgia. There is not a single therapeutical approach for these patients. Various therapeutical approaches have been tested.

**Key Words:** fibromyalgia, extrarticular rheumatism, chronic fatigue, depression, bowel irritable

Υπεύθυνος Αλληλογραφίας  
Ιωάννης Ν. Μυριοκεφαλιτάκης  
Τυσσάνδρου 3  
Ηλιούπολη Αττικής Τ.Κ. 16341

Corresponding author  
J. Miriokefalitakis  
3 Tissandrou  
16341 Hlioupoli Athens

## Εισαγωγή

Η ινομυαλγία είναι ένα χρόνιο μυοσκελετικό σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από διάχυτα άληγη και ορισμένα επώδυνα σημεία (tender points), χωρίς σημεία υμενίτιδας ή μυοσίτιδας, ή άληγη κλινικά, εργαστηριακά ή ακτινοβιολογικά ευρήματα<sup>1,2,3</sup>. Συνοδεύεται από κόπωση, διαταραχές του ύπνου, κεφαλαλγίες, ευερέθιστο έντερο, δυσαισθησίες, το φαινόμενο Raynaud ή αγγειοκινητικές διαταραχές που μοιάζουν με Raynaud, κατάθλιψη, άγχος<sup>1,2</sup>. Εμφανίζεται με μεγαλύτερη συχνότητα στις γυναίκες (80-90%), και η ηλικία εκδήλωσης βρίσκεται μεταξύ του 30στού και 60στού έτους, ανάλογα με τον πληθυσμό που μελετούμε<sup>5,6,7</sup>. Σύμφωνα με το Αμερικάνικο Κολλέγιο Ρευματολόγων (1990), ο μέσος όρος της

ηλικίας εκδήλωσης του συνδρόμου είναι τα 49 έτη, και το 89% των ασθενών είναι γυναίκες, το 93% Καυκάσιας φυλής, 5% Ισπανικής καταγωγής, και το 1% Μαύρης φυλής<sup>6</sup>. Σύμφωνα με τον Wolf, το 5-8% των ασθενών που νοσηλεύονται σε ένα γενικό νοσοκομείο και το 14-20% των ασθενών ενός ρευματολογικού τμήματος πάσχουν από το σύνδρομο αυτό<sup>7</sup>. Η ινομυαλγία εμφανίζεται στις Η.Π.Α. στο 2% του γενικού πληθυσμού και στο 7% του γυναικείου πληθυσμού, ηλικίας 60-80 ετών, και είναι η δεύτερη ή η τρίτη σε συχνότητα νόσος που διαγιγνώσκεται και θεραπεύεται<sup>8</sup>. Μπορεί να είναι πρωτοπαθής νόσος ή δευτεροπαθής άληγου συστηματικού νοσήματος, ρευματολογικού ή μη<sup>9</sup>. Τέτοια νοσήματα είναι η ρευματοειδής αρθρίτιδα, ο συστηματικός ερυθηματώδης ήλικος, το συστηματικό σκληρόδερμα, το σύν-

δρομο Sjogren, οι νεκρωτικές αγγειίτιδες, οι οροαρνητικές σπονδυλοαρθροπάθειες, οι εκφυλιστικές οστεοαρθροπάθειες ή και ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου I ή τύπου II.<sup>10,11,12,13</sup>

### Ιστορική Αναδρομή

Το 1850, ο Frorier έκανε αναφορά για έναν ασθενή με ρευματισμούς, διάχυτες μυαλγίες και ευαισθησία στην πίεση ορισμένων σημείων. Το 1904, ο Gowers χρησιμοποίησε τον όρο μυοσίτιδα, περιγράφοντας ένα σύνδρομο περιοχικού πόνου, με τοπική ευαισθησία στην πίεση χωρίς τοπική ή συστηματική φλεγμονή, με διαταραχές στον ύπνο και εύκολη κόπωση. Στη συνέχεια, ακολούθησαν όροι όπως η «ινοσίτιδα» ή ο «ψυχογενής ρευματισμός». Ο όρος «ινομυαλγία» δόθηκε στα μέσα της δεκαετίας του 1970 από τους Smythe και Moldofsky, οι οποίοι περιέγραψαν ορισμένα ανατομικά σημεία, που πήραν το όνομα «tender points» και παρουσίαζαν μεγαλύτερη ευαισθησία από τα αντίστοιχα φυσιολογικών ατόμων. Οι ίδιοι συγγραφείς αναφέρουν την εμφάνιση διαταραχής του σταδίου 4 του ύπνου. Η διαγνωστική αξία των ευαίσθητων σημείων αναγνωρίστηκε τη δεκαετία του 80 από πολλούς άλλους. Μια πολυκεντρική επιτροπή του Αμερικανικού Κολλεγίου Ρευματολόγων (AKP) το 1990 όρισε τα διαγνωστικά κριτήρια για την ινομυαλγία, όπως παρατίθενται στον Πίνακα 1<sup>6</sup>.

Για τα κριτήρια ταξινόμησης, οι ασθενείς πρέπει να έχουν πόνους τους τελευταίους 3 μήνες που να αφορούν σε εκτεταμένες περιοχές του σώματος (π.χ. στο άνω ή το κάτω μέρος του σώματος, στο αριστερό ή το δεξί τμήμα του αξονικού σκελετού συνήθως), και πόνο τουλάχιστον σε 11 από τα 18 ευαίσθητα σημεία (tender points) κατά την ψηλάφηση<sup>2,14</sup>.

### Κλινική Εικόνα

Οι ασθενείς με το σύνδρομο της ινομυαλγίας πολύ συχνά παραπονούνται για διάχυτους πόνους στα μαλακά μέρη μιας εκτεταμένης περιοχής του σώματος. Ο πόνος επικεντρώνεται στον αυχένα ή χαμηλά στην οσφύ και στο μηρό<sup>15,16</sup>. Συνυπάρχει συχνά κεφαλαλγία, συνήθως ινιακής προέλευσης με αντανάκλαση στο μάτι, στο αφτί και ζαλάδες<sup>17,18,19</sup>. Πολλές φορές, οι πόνοι συνοδεύονται από δυσκαμψία, ιδιαίτερα πρωινή, που δύσκολα διακρίνεται από τη δυσκαμψία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας, με αποτέλεσμα η διάγνωση να είναι πολύ πιο δύσκολη όταν συνυπάρχει με ρευματοειδή αρθρίτιδα<sup>20</sup>. Διάφοροι παράγοντες που μπορούν να προκαλέσουν έξαρση των ενοχλημάτων είναι η φυσική άσκηση ή η αδράνεια, ο κακός ύπνος, το συναισθηματικό στρες ή ο υγρός καιρός. Επίσης, η έξαρση μιας άλλης συνυπάρχουσας νόσου μπορεί να επιδεινώσει το σύνδρομο της ινομυαλγίας. Ο πόνος είναι έντονος και βασανιστικός, μεγαλύτερος ακόμη από εκείνο της ρευματοειδούς αρθρίτιδας, όπως προκύπτει από εργασίες με ένα

ερωτηματολόγιο που περιλαμβάνει μια κλίμακα πόνου που συμπληρώνεται από τους ίδιους τους ασθενείς. Οι περισσότεροι ασθενείς παραπονιούνται για κόπωση που υπάρχει ήδη από το πρωινό ξύπνημα αλλά συνήθως επιδεινώνεται τις απογευματινές ώρες. Η παραμικρή δραστηριότητα επιδεινώνει τη συμπτωματολογία, κυρίως τους πόνους και την κόπωση, αλλά και η παρατεταμένη απραξία προκαλεί παρόμοια συμπτώματα<sup>21,22,23,24</sup>. Ο ύπνος δεν ξεκουράζει, αν και πολλοί ασθενείς δεν αναφέρουν διαταραχές του ύπνου, ούτε αϋπνία<sup>4,25</sup>. Η κεφαλαλγία αναφέρεται ως κεφαλαλγία τάσεως ή ως ημικρανία βασανιστική και μη ανταποκρινόμενη εύκολα στα φάρμακα<sup>13</sup>. Το σύνδρομο του ευερέθιστου εντέρου υπάρχει στο 50% των ασθενών με διαγνωσμένο σύνδρομο ινομυαλγίας<sup>26</sup>. Πραγματικό φαινόμενο Raynaud ή προσομοιάζον με φαινόμενο Raynaud, και ευαισθησία στο κρύο αναφέρονται επίσης από πολλούς ασθενείς με ινομυαλγία. Πολλοί από τους ασθενείς επίσης παραπονιούνται για ιθίγγους, δυσκολία στη συγκέντρωση, ξηρότητα στα μάτια, ξηρότητα στο στόμα, αίσθημα παλμού, αίσθημα οιδήματος, παραισθησίες, ευαισθησία στις τροφές και στα φάρμακα αλλά και σημαντική λειτουργική ανικανότητα<sup>27,38</sup>. Περίπου το 25% των ασθενών παρουσιάζει κατάθλιψη, ενώ η πλειονότητα των υπολοίπων έχει άγχος<sup>7,28,29,30</sup>.

Κατά την εξέταση, οι ασθενείς, αν και δεν παρουσιάζουν κάτι το παθολογικό, εντούτοις παραπονιούνται ότι έχουν διογκωμένες αρθρώσεις. Οι ασθενείς που έχουν σύνδρομο ινομυαλγίας επί ρευματοειδούς αρθρίτιδος παρουσιάζουν δυσανάλογα βαρύτερη εικόνα από εκείνη που θα ταίριαζε με το λειτουργικό και το ανατομικό στάδιο αλλά και τη δραστηριότητα της νόσου, αν ήταν πρωτοπαθής<sup>20,13</sup>.

Οι ασθενείς με ινομυαλγία δεν είναι μόνο άρρωστοι, αλλά τα συμπτώματά τους σε μεγάλο βαθμό επιδρούν στις δραστηριότητές τους και μπορούν να οδηγήσουν σε αποδιοργάνωση της καθημερινότητάς τους<sup>158</sup>. Η εκτίμηση της ανικανότητας των ασθενών με λειτουργικά προβλήματα σωματοποίησης δεν είναι εύκολο εγχείρημα και μπορεί να οδηγήσει σε παγίδες<sup>159</sup>.

### Διαφορική Διάγνωση

Τα ασαφή συμπτώματα, αλλά και η χρονιότητα, η κόπωση, οι αρθραλγίες και όλα τα άλλα συμπτώματα, μπορεί να είναι κοινά σε διάφορα ρευματικά ή μη ρευματικά νοσήματα, ιδιαίτερα στα αρχικά τους στάδια. Ο γιατρός πρέπει να λάβει υπόψη, τόσο το ιστορικό όσο και την κλινική εξέταση αλλά και τις κατάλληλες εργαστηριακές εξετάσεις<sup>20</sup>. Η διαφορική διάγνωση αφορά στα εξής νοσήματα ή συνδρομές:

- Ρευματοειδής αρθρίτιδα,
- Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος (ΣΕΛ)
- Σύνδρομο Sjogren
- Υποθυρεοειδισμός

- Νευροπάθειες
- Ρευματική πολυμυαλγία
- Μυοσίτιδα

Η διαφορική διάγνωση είναι ακόμα πιο πιθανή όταν τα παραπάνω νοσήματα βρίσκονται σε πρώιμο στάδιο ή αν πρόκειται για άηλες νόσους, όπως οι νεοπληασίες, που ορισμένες φορές εμφανίζουν παρόμοια συμπτωματολογία. Με την εσφαλμένη διάγνωση της ινομυαλγίας χάνεται πολύτιμος χρόνος για τη θεραπεία αυτών των σοβαρών παθήσεων. Σε κάποιες περιπτώσεις, προϋπάρχει μία από τις παραπάνω παθήσεις και μεταεμφανίζεται η ινομυαλγία. Έτσι, ο γιατρός μπορεί να παραπληληθεί θεωρώντας ότι πρόκειται για επιδείνωση της υποκείμενης νόσου, οπότε αντιμετωπίζεται εσφαλμένα με αύξηση των κορτικοειδών ή των ανοσοκατασταλτικών στην περίπτωση ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα ή συστηματικό ερυθηματώδη λύκο.

Επιπλέον, η αντικειμενική εκτίμηση μπορεί να στηριχθεί σε λεπτομερή ερωτηματολόγια που ερμηνεύουν την ψυχολογική και νοητική λειτουργικότητα των ασθενών, συνεκτιμώντας την αλληλεπίδραση της ψυχοκοινωνικής πλευράς (όπως η συναισθηματική κατάσταση του ασθενούς και η συναισθηματική υποστήριξη από το περιβάλλον του), που μπορούν σε πολλές περιπτώσεις να επιτρέψουν σε κάποιον να καθορίσει «αντικειμενικά» τη λειτουργική ικανότητα και τους περιορισμούς του κάθε ασθενούς<sup>146</sup>. Επίσης, μπορούν να χρησιμοποιηθούν ψυχομετρικά τεστ<sup>160</sup>, τεστ εξομοίωσης της εργασίας<sup>161</sup> και να συλλεχθούν πληροφορίες από το περιβάλλον του ασθενούς.

Από τα παραπάνω προκύπτει πως η διάγνωση της ινομυαλγίας δεν πρέπει να περιοριστεί στην εκτίμηση των κλινικών χαρακτηριστικών, αλλά απαιτεί και προσεκτική ακρόαση του ασθενούς<sup>143</sup>.

### **Σύνδρομο Χρόνιας Κόπωσης**

Το ιστορικό των ασθενών με Σύνδρομο Χρόνιας Κόπωσης είναι παρόμοιο με εκείνο των ασθενών με ινομυαλγία<sup>13</sup>. Ο όρος νευρασθένεια είχε δοθεί το 1869 από τον George Beard σε ασθενείς με ανεξήγητη κόπωση. Μερικοί συγγραφείς έδωσαν το όνομα "καλοήθης μυαλγική εγκεφαλομυελίτιδα", στηριζόμενοι στα νευροψυχιατρικά συμπτώματα. Μετά το 1988, συστηματοποιήθηκαν τα κριτήρια για τη διάγνωση του συνδρόμου, τα οποία στη συνέχεια τροποποιήθηκαν από τον Fukuda και τους συν.<sup>31</sup> Το σύνδρομο της χρόνιας κόπωσης χαρακτηρίζεται από επίμονο και έντονο αίσθημα ψυχικής και σωματικής εξάντλησης που δε βελτιώνεται με την ανάπαυση. Επιπλέον, εμφανίζουν δεκαδική πυρετική κίνηση, ζάλη κατά τη βόδιση, κεφαλαλγία τάσης, φαρυγγαλγία, μυαλγίες, αρθραλγίες, επώδυνη λεμφαδενοπάθεια, ιδιαίτερα στους τραχηλικούς και μασχαλιαίους λεμφαδένες, παραισθησίες, περιορισμένη δυνατότητα συγκέντρωσης, γνωσιακές διαταραχές, καθώς και

διαταραχές στον ύπνο. Συχνά συνυπάρχει κλινική σημειολογία ενδογενούς κατάθλιψης, ενώ χαρακτηριστικά, η ελάχιστη μυϊκή προσπάθεια εξαντλεί τον ασθενή. Εμφανίζεται πιο συχνά σε νέα, μορφωμένα και δραστήρια άτομα ηλικίας 20-40 ετών. Συνυπάρχουν κατά κανόνα μη ειδικά συμπτώματα ρευματικού νοσήματος, ροίμωξης και κατάθλιψης. Το αίτιο του συνδρόμου δεν είναι γνωστό. Η σύνδεση του συνδρόμου της χρόνιας κόπωσης με τις ροιμώξεις, ιδιαίτερα τις ιογενείς, αναπτύχθηκε σημαντικά τις δεκαετίες '30 και '40, κυρίως κατά τη διάρκεια επιδημιών πολιομυελίτιδας. Κατά τη δεκαετία του 1980, αποδόθηκε σε ροίμωξη από τον ιό Epstein-Barr, ενώ άηλοι ιοί που έχουν ενοχοποιηθεί είναι ο μεγαλοκυτταροϊός, ο ιός του έρπητα ζωστήρα και ο Β λεμφοτρόπος ιός του ανθρώπου. Έχει αναφερθεί συμμετοχή του ανοσοποιητικού συστήματος με μείωση των IgG1, IgG2, υπογαμμασφαιριναιμία, κυκλοφορούντα ανοσοσυμπλέγματα, λεμφοπενία και διαταραχές της διεγερσιμότητας των λεμφοκυττάρων. Τέλος, έχει περιγραφεί η συμμετοχή του ψυχικού παράγοντα στην εκδήλωση ή επίταση των συμπτωμάτων<sup>36</sup>. Είναι απαραίτητος ο πλήρης εργαστηριακός έλεγχος, απεικονιστικός, βιοχημικός, ανοσολογικός, μικροβιολογικός, ακόμα και ηλεκτροφυσιολογικός, ή και βιοψίες σε ορισμένες περιπτώσεις, γιατί η διάγνωση του συνδρόμου πραγματοποιείται εξ αποκλεισμού όπως και στην ινομυαλγία.

### **Παθογεννητικοί Μηχανισμοί**

Αν και τα αίτια και η φυσιοπαθολογία της ινομυαλγίας είναι άγνωστα, διάφορες μεταβολές που αφορούν στον ύπνο, τους μυς, το νευροενδοκρινικό και νευροδιαβηστικό σύστημα, όπως και ανωμαλίες στη ροή του εγκεφαλικού υγρού, έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς με ινομυαλγία<sup>37</sup>.

Πράγματι, περισσότερο από το 75% των ασθενών βιώνει διαταραχές του ύπνου, ενώ δε δηλώνει ανάπαυση κατά την αφύπνιση<sup>38</sup>. Έχει βρεθεί διαταραγμένη η φάση του μη REM ύπνου<sup>39,40</sup>. Σε πειραματικά μοντέλα στο πλαίσιο των οποίων προκλήθηκε διαταραχή αυτής της φάσης του ύπνου σε φυσιολογικά άτομα, αυτά εμφάνισαν συμπτώματα ινομυαλγίας, όπως μυοσκελετικές ενοχλήσεις ή δυσκαμψία, και γενικευμένα επώδυνα σημεία<sup>41</sup>.

Οι δυσλειτουργίες (ανατομικές και λειτουργικές) των μυών δε φαίνεται να παίζουν ρόλο στην παθοφυσιολογία του συνδρόμου<sup>42</sup>. Παλαιότερα, είχαν αναφερθεί τοπικά μυϊκή υποξία<sup>43</sup> και μειωμένα επίπεδα φωσφόρου υψηλής ενέργειας<sup>43,44</sup>, φαινόμενα που αντικατοπτρίζουν διαταραγμένο μυϊκό μεταβολισμό, παρατηρήσεις που δεν αναπαράχθηκαν σε πειραματικά μοντέλα<sup>45,46,47</sup>.

Διαταραχές του υποθαλαμο-υποφυσιακού άξονα έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς με ινομυαλγία. Συγκεκριμένα, τα επίπεδα της ελεύθερης κορτιζόλης σε ούρα

24ώρου είναι χαμηλότερα των φυσιολογικών αλλήλ και των πασχόντων από ρευματοειδή αρθρίτιδα ατόμων, παρ' όλο που ήταν φυσιολογικές οι πρωινές και υψηλότερες οι βραδινές τιμές<sup>48</sup>. Έχουν διαπιστωθεί χαμηλά επίπεδα κορτιζόλης μετά από άσκηση<sup>49</sup>, όπως και μικρή απάντηση της κορτιζόλης μετά από εξωγενή χορήγηση ACTH και ινσουλινο-επαγόμενη υπογλυκαιμία<sup>48,50</sup>. Εντούτοις, δεν ταυτοποιήθηκε κάποια διαταραχή του άξονα υποθαλάμου- υπόφυσης και τα επίπεδα κορτιζόλης στον ορό ανευρίσκονται συνήθως φυσιολογικά. Άλλωστε, τα κορτικοστεροειδή αποδείχθηκαν ανεπαρκή στη θεραπεία της ινομυαλγίας<sup>51</sup>. Χαμηλά επίπεδα IGF-1 παρατηρήθηκαν σε ασθενείς με ινομυαλγία<sup>52</sup>, γεγονός που μπορεί να οφείλεται στις διαταραχές του σταδίου 4 του ύπνου, αφού η αυξητική ορμόνη εκκρίνεται κατά τη διάρκεια του ύπνου. Τελικά, είναι πιθανό ο IGF-1, και όχι ο άξονας υποθάλαμος-υπόφυση-επινεφρίδια, να ενέχεται στην παθοφυσιολογία του συνδρόμου. Δεν είναι σαφές πάντως αν οι διαταραχές του ύπνου είναι το αίτιο ή το αποτέλεσμα του συνδρόμου. Πάντως, έχει βρεθεί πως ο άξονας υποθάλαμος-υπόφυση-επινεφρίδια μπορεί να υποαντιδρά σε πολλά λειτουργικά σύνδρομα σωματοποίησης, πιθανόν λόγω έλλειψης κεντρικής εντολής<sup>149-151</sup>. Αυτό φαίνεται να ανακλά σε μείωση της απάντησης του συστήματος πίεσης, μετά από μια παρατεταμένη περίοδο υπερλειτουργίας του<sup>143</sup>. Παρόμοιο φαινόμενο έχει παρατηρηθεί σε μετατραυματικά σύνδρομα πίεσης<sup>152</sup> που συχνά συνυπάρχουν με την ινομυαλγία<sup>153</sup>. Αυτή η νευροενδοκρινής δυσλειτουργία μπορεί να συσχετιστεί με διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος και με μια διαταραγμένη παραγωγή προφλεγμονωδών κιτοκινών, που οδηγούν σε μια τυπική «απάντηση αρρώστιας» και πιθανόν να ευθύνονται και για τη χαμηλότερη ουδό ερεθισμού του άλγους, και για τη δυσφορία μετά από προσπάθεια και για την απώλεια συγκέντρωσης που παρατηρούνται σε ασθενείς με ινομυαλγία<sup>154</sup>.

Η σεροτονίνη βρέθηκε να έχει σημαντική θέση στη ρύθμιση του πόνου και στο στάδιο 4 του ύπνου<sup>53,54</sup>. Τα μειωμένα επίπεδα σεροτονίνης οδηγούν σε μείωση των βραδέων κυμάτων του ύπνου και αυξάνουν τα σωματικά συμπτώματα και την αντίληψη του πόνου<sup>53, 55, 56</sup>. Σε ασθενείς με ινομυαλγία διαπιστώθηκαν μειωμένα επίπεδα σεροτονίνης και τρυπτοφάνης και αυξημένη πυκνότητα υποδοχέων σεροτονίνης στα κυκλοφορούντα αιμοπετάλια τους<sup>57,58</sup>, όπως και διαταραγμένη μεταφορά της τρυπτοφάνης του ορού<sup>59</sup>. Η χορήγηση από το στόμα μεγάλων δόσεων τρυπτοφάνης, δε φάνηκε να επηρεάζει τον ύπνο ή την ένταση του πόνου σε ασθενείς με ινομυαλγία<sup>60</sup>.

Η διαταραγμένη ευαισθησία στον πόνο μπορεί να ευνοείται και από μια δυσλειτουργία του αυτόνομου νευρικού συστήματος, μια αναστολή των κατερχόμενων μηχανισμών του πόνου, περιφερικής και κεντρικής νευρωνικής αισθητικότητας και μια αύξηση των προ-υποδοχέων του πόνου νευροδιαβιβαστών (όπως η ουσία P και ο αυξητικός παράγοντας των νεύρων NGF)<sup>149-151</sup>. Η

ουσία P και η νορεπινεφρίνη μπορεί να εμπλέκονται στην ινομυαλγία. Υψηλά επίπεδα της πρώτης<sup>61,62,63,64</sup> και μειωμένα της δεύτερης<sup>65</sup> έχουν βρεθεί στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό. Επιπλέον, ο κirkάδιος ρυθμός του αυτόνομου νευρικού συστήματος μπορεί να αμβλυωθεί, οδηγώντας σ' ένα σταθερό επίπεδο δραστηριότητας του συμπαθητικού και μειωμένης απάντησης σε στρεσογόνους παράγοντες<sup>66</sup>.

Υπάρχουν στοιχεία πως στους ασθενείς με ινομυαλγία είναι μειωμένη η τοπική ροή του εγκεφαλικού υγρού<sup>67, 68</sup>. Αυτό το εύρημα χρήζει περαιτέρω μελέτης, εξαιτίας του μικρού δείγματος μελετών, της διαφοράς ροής στα δύο φύλα, τη δράση άλλων φαρμάκων και την έλλειψη ειδικότητας των μεταβολών αυτών σε ασθενείς με ινομυαλγία.

Επί του παρόντος, έχει υποτεθεί πως τα συμπτώματα της ινομυαλγίας οφείλονται σε μια υπερευαίσθησία του κέντρου του πόνου, ενώ τα επώδυνα σημεία έχουν χαρακτηριστεί ως «δείκτης άγχους» ή «σωματοποίησης»<sup>134</sup>. Έχει συζητηθεί ο πιθανός αιτιολογικός ρόλος της ψυχοπαθολογίας στην ινομυαλγία, και η σημασία μιας εξονυχιστικής έρευνας του πρότερου βίου και του επιπέδου του άγχους σ' αυτούς τους ασθενείς<sup>135</sup>. Άλλοι ισχυρίζονται πως η ψυχοπαθολογία μπορεί να αποτελεί αντίδραση στην ασθένεια<sup>136</sup>, ή να μη σχετίζεται με την ασθένεια αλλήλ με το ενδιαφέρον του ασθενούς για την υγεία του<sup>137</sup>. Αρκετές μελέτες έδειξαν πως σε πολλές περιπτώσεις η ινομυαλγία σχετίζεται με προϋπάρχοντα ψυχοκοινωνικά ή ψυχιατρικά προβλήματα<sup>138,139</sup>, όπως χρόνιο άγχος εξαιτίας υπερδραστήριου τρόπου ζωής, παθολογική τελειομανία, συμπεριφορά αυτοθυσίας και φροντίδας προς τους άλλους<sup>140,141</sup>. Επιπλέον, μια υποομάδα ασθενών υπήρξαν θύματα συναισθηματικής αδιαφορίας, συναισθηματικής κακοποίησης, σεξουαλικής κακοποίησης κατά τη διάρκεια της παιδικής ηλικίας ή της ενήλικης ζωής τους<sup>163,142</sup>.

Η αιτιολογία των λειτουργικών συνδρόμων σωματοποίησης πρέπει να θεωρείται πολυπαραγοντική (προϋποθέτει ένα σύμπλεγμα διαπλεκόμενων φυσικών και ψυχολογικών παραγόντων) και πολυδιάστατη (προϋποθέτει προδιαθεσικούς, επιτείνοντες, ενισχυτικούς παράγοντες αλλήλ και παράγοντες συντήρησης)<sup>144,145</sup>.

Κατά τον ίδιο τρόπο, το ιστορικό των ασθενών με ινομυαλγία συχνά αναδεικνύει ψυχοκοινωνική ευαισθησία, όπως και επιτεινόμενη ψυχική υπερφόρτωση και συγκινησιακή πίεση, που μπορεί να αλληλεπιδρούν με μια γενετική προδιάθεση. Επιπλέον, τα συμπτώματα και η ανικανότητα μπορεί να διαιωνίζονται εξαιτίας σωματικής υπερεπαγρύπνωσης (οδηγώντας σε ενίσχυση των συμπτωμάτων), της πεποίθησης ότι πρόκειται για αρρώστια δυσπροσαρμοστικότητας, της αποφυγής της δραστηριότητας (που οδηγεί σε απεξάρτηση και αχρηστία), των επίμονων διαταραχών του ύπνου, του άγχους και της κατάθλιψης, που σχετίζονται με το άγχος της αρρώστιας ή με οικογενειακά ή επαγγελματικά προβλήματα,

και του εθισμού στη συμπεριφορά του αρρώστου (εξαιτίας της παρατεταμένης αποκατάστασης/λογομαχίες, προστριβές). Τα συμπτώματα της ινομυαλγίας θα μπορούσαν λοιπόν να εμφανιστούν εξαιτίας μιας πρότερης σωματικής βλάβης ή μιας ψυχιατρικής κατάστασης. Φαίνεται πιο ευνόητο πως ένα ψυχικό τραύμα - ιδιαίτερα όταν σχετίζεται με χρόνια συναισθηματική πίεση, χαλαρούς οικογενειακούς δεσμούς και έλλειψη στήριξης- μπορεί σε ευαίσθητα άτομα να διευκολύνει την ανάπτυξη μιας διαταραγμένης και επιμένουσας απάντησης στον πόνο, που με τη σειρά της αποτρέπει τη θεραπεία και ανάρρωση<sup>146</sup>.

Όταν το άλγος των ασθενών και άλλα συμπτώματα δεν εξηγούνται με βάση το βιοϊατρικό μοντέλο, οι γιατροί συχνά μιθούν για «σωματοποίηση», την οποία οι ασθενείς συχνά ερμηνεύουν ως ψυχογενή ή και «κατά φαντασία». Πάντως, υπάρχουν πλέον ενδείξεις πως η σωματοποίηση ερμηνεύεται όχι μόνο από μηχανισμούς ψυχολογικούς ή ψυχοφυσιολογικούς, αλλά και νευροβιολογικούς<sup>147,148</sup>. Πρόσφατες ενδείξεις από νευροεπεικονιστικές μεθόδους φαίνεται να επιβεβαιώνουν την εμπλοκή δυσλειτουργικών διεργασιών του εγκεφάλου<sup>155</sup>. Αν και η ακριβής φύση των διαταραχών δεν είναι γνωστή, αναμένεται από τις επιστήμες της ψυχονευροενδοκρινολογίας και της ψυχονευροανοσοολογίας να φωτίσουν το δεσμό των (νευρο)βιολογικών και ψυχολογικών παραμέτρων που εμπλέκονται στην αιτιοπαθογένεια της ινομυαλγίας<sup>143,156,157</sup>.

## Θεραπεία

Η θεραπευτική αντιμετώπιση τόσο της ινομυαλγίας όσο και του συνδρόμου της χρόνιας κόπωσης απαιτεί προσοχή<sup>32,33</sup>. Λιγότερο από το 50% των ασθενών παρουσιάζει ικανοποιητική ανακούφιση από τη συμπτωματολογία<sup>69</sup>. Πράγματι, σε μια τριετή προοπτική μελέτη παρακολούθησης, μόνο το 3% των ασθενών παρουσίασε πλήρη ύφεση του άλγους<sup>70</sup>. Έχουν προταθεί φαρμακολογικές και μη φαρμακολογικές θεραπείες.

## Φαρμακολογική Θεραπεία

Παρ' όλο που δεν υπάρχει ένδειξη σε κανένα φαρμακευτικό σκεύασμα για τη θεραπεία της ινομυαλγίας, πολλοί φαρμακευτικοί παράγοντες έχουν δοκιμαστεί με διάφορα αποτελέσματα στη συμπτωματολογία των ασθενών<sup>37</sup>.

## Αντικαταθλιπτικά Φάρμακα

Η σεροτονίνη ρυθμίζει και τον πόνο και τον ύπνο, λειτουργίες που διαταράσσονται σε ασθενείς με ινομυαλγία. Τα ευεργετικά αποτελέσματα των τρικυκλικών αντικαταθλιπτικών στην ινομυαλγία φαίνεται να σχετίζονται με την ικανότητά τους να αναστέλλουν την επαναπρό-

σληψη της σεροτονίνης και πιθανόν της νορεπινεφρίνης. Η αμιτριπτιλίνη είναι το πιο ευρέως συνταγογραφούμενο φάρμακο για την ινομυαλγία<sup>71</sup> και έχει διαπιστωθεί ότι ανακουφίζει τα συμπτώματα της ινομυαλγίας<sup>72-75</sup>. Πάντως, εκτιμάται πως μόνο το 25 με 30% των ασθενών παρουσιάζει σημαντική βελτίωση της συμπτωματολογίας τους<sup>76</sup>. Ταχυφυλαξία μπορεί να εμφανιστεί σε δύο με τρεις μήνες συνεχιζόμενης αγωγής, αν και η διακοπή της αγωγής για 2 με 4 εβδομάδες μπορεί να επαναφέρει τη δραστηριότητα της αμιτριπτιλίνης. Κατά την περίοδο της παύσης, η αγωγή με αηπραζολάμη αποτελεί μια πιθανή εναλλακτική λύση<sup>77</sup>. Οι ανεπιθύμητες επιδράσεις των τρικυκλικών αντικαταθλιπτικών όπως η αύξηση του βάρους, η δυσκοιλιότητα, η ορθοστατική υπόταση και η ευερεθιστότητα, που εμφανίζονται στο 20% των ασθενών<sup>78</sup>, περιορίζουν τη χρήση αυτών των ουσιών. Μια μακράς διάρκειας σύγκριση της αμιτριπτιλίνης, της κυκλοβενζαπρίνης (άλλης τρικυκλικής αμίνης που συνταγογραφείται ως μυοχαλαρωτικό) και του εικονικού φαρμάκου έδειξαν πως οι δύο πρώτες θεραπείες ήταν πιο αποτελεσματικές μετά από ένα μήνα, αν και στατιστικώς δε διέφεραν σημαντικά μετά από τρεις και έξι μήνες<sup>79</sup>. Η κυκλοβενζαπρίνη αποδείχθηκε επίσης δραστική στη μείωση του σοβαρού πόνου και αύξησε σημαντικά την ποιότητα του ύπνου<sup>80</sup>. Η βενλιφαξίνη (αναστολέας επαναπρόσληψης της σεροτονίνης και της νοραδρεναλίνης), ένα μη τρικυκλικό αντικαταθλιπτικό, μείωσε σημαντικά τον πόνο, την κόπωση, την πρωινή δυσκαμψία, την κατάθλιψη, το άγχος, και βελτίωσε την ποιότητα του ύπνου, και τη συνολική στάση του ασθενούς στην ινομυαλγία<sup>81</sup>.

Οι μελέτες με φλουοξετίνη (εκλεκτικός αναστολέας επαναπρόσληψης της σεροτονίνης) είναι διφορούμενες<sup>82-86</sup>. Βελτίωση στις διαταραχές ύπνου και στην κατάθλιψη αναφέρθηκε σε όλες τις νεότερες μελέτες, αλλά σε καμία δε βρέθηκε θετική δράση στα επώδυνα σημεία ή στην ανακούφιση του πόνου. Φαίνεται πως το πλεονέκτημα αυτής της ουσίας έγκειται στην υποχώρηση της κατάθλιψης και των διαταραχών του ύπνου, που συνυπάρχουν σ' αυτούς τους ασθενείς, παρά στην ανακούφιση του πόνου. Επειδή αυτή η κατηγορία φαρμάκων μπορεί και να διαταράξει τον ύπνο, συνιστάται η από κοινού χορήγηση ενός τρικυκλικού αντικαταθλιπτικού προ της κατακλίσεως. Ένας τέτοιος συνδυασμός (αμιτριπτιλίνη και φλουοξετίνη) φαίνεται πως ανακουφίζει σε μεγαλύτερο βαθμό τα συμπτώματα της ινομυαλγίας απ' ό,τι κάθε ουσία μόνη της<sup>86</sup>. Βελτίωση της συμπτωματολογίας δε διαπιστώθηκε σε μια μελέτη με σιταλοπράμη<sup>87</sup>.

## Βενζοδιαζεπάμες

Λίγες μελέτες πραγματοποιήθηκαν με τη χορήγηση αυτών των φαρμακευτικών ουσιών για τη θεραπεία της ινομυαλγίας. Σε μια μελέτη στο πλαίσιο της οποίας χορηγήθηκε αηπραζολάμη και ιμپουπροφένη, αηπραζολάμη και εικονικό φάρμακο ή εικονικό φάρμακο, και

εικονικό φάρμακο, σε όλες τις ομάδες παρατηρήθηκε σημαντική βελτίωση της συμπτωματολογίας<sup>88</sup>. Η περαιτέρω ανάλυση των αποτελεσμάτων έδειξε καλύτερη ανταπόκριση στην πρώτη ομάδα και ως προς την ευεξία και ως προς την ανακούφιση των επώδυνων σημείων<sup>88</sup>. Επίσης, ο συνδυασμός βρωμαζεπάμης και τενοξικάμης αποδείχθηκε πιο δραστικός από την τενοξικάμη ως μονοθεραπεία, αν και δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ της συνδυαστικής θεραπείας και του εικονικού φαρμάκου<sup>89</sup>. Η πιθανότητα εξάρτησης και εμφάνισης ημικρανιών μετά τη διακοπή της θεραπείας υποδεικνύει προσοχή στη λήψη αυτών των φαρμάκων σε χρόνιες καταστάσεις όπως είναι η περίπτωση της ινομυαλγίας.

### **Αναλγητικά**

Πολλές μελέτες υποδεικνύουν πως η τραμαντόλη μπορεί να είναι χρήσιμη στην ανακούφιση του πόνου<sup>90,91</sup>. Άλλες μελέτες έδειξαν πως είναι το ίδιο δραστική με το συνδυασμό ακεταμινοφαίνης με κωδεΐνη στην αντιμετώπιση του χρόνιου πόνου των ηλικιωμένων, συμπεριλαμβανομένης και της ινομυαλγίας<sup>92</sup>.

Ούτε τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα, ούτε τα κορτικοστεροειδή αποδείχθηκαν δραστικά στην αντιμετώπιση του πόνου στην ινομυαλγία<sup>51,73,93</sup>, αν και χρησιμοποιούνται σε ποσοστά 90% και 24%, αντίστοιχα<sup>94</sup>.

Η λιδοκαΐνη φαίνεται να προσφέρει ανακούφιση σε ασθενείς με ινομυαλγία, όταν εγχέεται στα επώδυνα σημεία<sup>95</sup>. Σε κάποιες μελέτες παρατηρήθηκε πως το άλγος αυξήθηκε μετά τη δράση της ένεσης, ενώ σε άλλες πως η βελτίωση μπορεί να οφείλεται εν μέρει στη μηχανική δράση της βελόνας παρά στη φαρμακευτική δράση της ουσίας<sup>96</sup>.

Δεν υπάρχουν κλινικά δεδομένα για τη δραστηριότητα ή την ασφάλεια των οπιοειδών σε ασθενείς με ινομυαλγία<sup>97,98</sup>. Πάντως, παραμένουν στη θεραπευτική φαρμάκων των γιατρών για επιμένοντες, μέτριους έως σοβαρούς πόνους που δε σχετίζονται με τον καρκίνο.

### **Διάφοροι φαρμακευτικοί παράγοντες**

Το S-adenosyl-L-methionine (SAMe), που χορηγείται ως άλας, φυσιολογικά αποτελεί ενεργό παράγωγο της μεθειονίνης και είναι παρόν σε όλο το σώμα. Οι αντικαταθλιπτικές, αναλγητικές και αντιφλεγμονώδεις ιδιότητές του δοκιμάστηκαν στην ινομυαλγία. Σε διάφορες μελέτες παρατηρήθηκε σημαντική βελτίωση των συμπτωμάτων, συμπεριλαμβανομένης της κατάθλιψης, του άλγους και του αριθμού των επώδυνων σημείων, με εκ του στόματος, ενδοφλέβια ή ενδομυϊκή χορήγηση<sup>99-101</sup>, αν και μία μελέτη δεν παρουσίασε παρόμοια αποτελέσματα<sup>102</sup>.

Με βάση το γεγονός πως τα επίπεδα της σεροτονίνης είναι μειωμένα σε ασθενείς με ινομυαλγία<sup>55,56</sup> χορηγήθηκε 5-υδροξυ-τριπτοφάνη, με σημαντική μείωση του αριθμού των επώδυνων σημείων, του πόνου, της δυσκαμψίας, του άγχους και της κόπωσης<sup>103</sup>. Πάντως, και η λήψη εικονικού φαρμάκου οδήγησε σε βελτίωση του ύπνου και τη μείωση της έντασης του πόνου κατά τη διάρκεια της μελέτης.

Η καλσιτονίνη είναι άλλη μια πρόδρομη ουσία της σεροτονίνης και συνταγογραφείται για τη διαχείριση του πόνου. Πάντως, μια σχετική μελέτη δεν έδειξε σημαντική βελτίωση στη συμπτωματολογία της ινομυαλγίας<sup>104</sup>.

Η αναστολή των υποδοχέων της σεροτονίνης 5-HT<sub>3</sub> με τροπισετρόνη ή ονδασετρόνη φαίνεται να βελτιώνει σημαντικά τον πόνο και να μειώνει τον αριθμό των επώδυνων σημείων<sup>105</sup>. Πάντως, η δυσκοιλιότητα που οφείλεται στη χρήση αυτών των παραγόντων, περιορίζει τη χρήση τους σε συγκεκριμένους ασθενείς με ινομυαλγία<sup>106</sup>.

Τα χαμηλά επίπεδα της IGF-1 σε ασθενείς με ινομυαλγία<sup>52</sup> οδήγησαν στη χορήγηση ενέσεων αυξητικής ορμόνης σε ασθενείς που παρουσίασαν σημαντική ύφεση της συμπτωματολογίας. Τα συμπτώματα επιδεινώθηκαν με τη διακοπή της θεραπείας<sup>107</sup>.

Σε ασθενείς με ινομυαλγία, το μαθητικό οξύ χορηγήθηκε εξαιτίας της αναφερόμενης έλλειψης φωσφόρου υψηλής ενέργειας συμπεριλαμβανομένου του ATP στους μυς<sup>44</sup> και στα ερυθροκύτταρα<sup>108</sup>. Τα συμπτώματα της ινομυαλγίας παρουσίασαν ύφεση και με τη συνδυασμένη χορήγηση μαθητικού οξέος και μαγνησίου, που ενέχονται στο σχηματισμό του ATP<sup>109</sup>.

Ενέσεις γ-υδροξυ-βουτυρικού οξέος οδήγησαν σε σημαντική μείωση του άλγους και της κόπωσης όπως και της συνοδικής ευεξίας, αλλή οι αντικειμενικές εκτιμήσεις του ύπνου δε βελτιώθηκαν σε μια μικρή ομάδα της μελέτης<sup>110</sup>. Ο μικρός χρόνος ημίσειας ζωής και τα αναπηδώντα (rebound) φαινόμενα που προκαλεί το γ-υδροξυ-βουτυρικό οξύ περιορίζουν την κλινική του αξία.

### **Μη Φαρμακολογική Θεραπεία**

Το 90% των ασθενών με ινομυαλγία καταφεύγει σε εναλλακτικές θεραπείες. Πολλές μελέτες εξέτασαν την επίδραση της άσκησης, της βιοανάδρασης, της υπνοθεραπείας, του βελονισμού και της γνωσιακής - συμπεριφορικής θεραπείας σε ασθενείς με ινομυαλγία, με ποικίλα θετικά αποτελέσματα.

Όσον αφορά στην άσκηση, μελετήθηκαν ο αεροβικός χορός, το στατικό ποδήλατο και το αεροβικό περπάτημα<sup>111-116</sup>. Διαπιστώθηκε μείωση των επώδυνων σημείων



ων με συχνότητα άσκησης τρεις φορές την εβδομάδα. Δε σημειώθηκε μεταβολή στον ύπνο ή στο επίπεδο της κόπωσης. Τα πλεονεκτήματα δε διήρκεσαν πολύ στο χρόνο<sup>114</sup>.

Διαταραχή της ηλεκτρομυογραφικής δραστηριότητας<sup>117,118</sup> και μειωμένη μυϊκή ευαισθησία<sup>119</sup> έχουν περιγραφεί στην ινομυαλγία. Η άσκηση ηλεκτρομυογραφικής βιοανάδρασης έδειξε μείωση των επώδυνων σημείων, της συνοηικής έντασης του πόνου και της πρωινής δυσκαμψίας<sup>119,120</sup>. Μια μελέτη έδειξε τις ευεργετικές δράσεις και 6 μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας<sup>120</sup>. Μια άλλη μελέτη έδειξε ακόμα μεγαλύτερη βελτίωση και μεγαλύτερη διάρκεια της βελτίωσης με συνδυασμό άσκησης, βιοανάδρασης και χαλαρωτικής παρέμβασης<sup>121</sup>.

Ασθενείς με ανθιστάμενη στη θεραπεία ινομυαλγία παρουσίασαν βελτίωση με την υποθεραπεία<sup>122</sup>.

Σε μια μελέτη διαπιστώθηκε ότι το 67% των ασθενών ωφελήθηκε με το βελονισμό<sup>123</sup>. Μια άλλη μελέτη έδειξε πως η θεραπεία με ηλεκτρικό βελονισμό βελτίωσε την ουδό ερεθισμού των επώδυνων σημείων, την αναφορά πόνου, την πρωινή δυσκαμψία, και τη συνοηική εκτίμηση του ασθενούς<sup>124</sup>. Τα επίπεδα σεροτονίνης και ουσίας P πλάσματος αυξήθηκαν σημαντικά μετά τη θεραπεία, αποδίδοντας σε ένα φυσιολογικό μηχανισμό την ανακούφιση του άλγους<sup>125</sup>.

Όλες οι γνωσιακές- συμπεριφορικές θεραπείες απέδωσαν οφέλη στη θεραπεία της ινομυαλγίας<sup>126-133,162</sup>. Κάποια προγράμματα συμπεριέλαβαν ασκήσεις χαλάρωσης, αυτοσυγκέντρωσης, γνωσιακή επανάκτηση, αερόβικη άσκηση και ασκήσεις ελαστικότητας, δραστηριότητα βηματισμού και εκπαίδευση των ασθενών και των οικογενειών τους. Οι ασθενείς συνέχιζαν και τη φαρμακευτική τους θεραπεία. Στο τέλος της θεραπείας, παρατηρήθηκε μεσοπρόθεσμα (6 μήνες)<sup>130</sup> αλλή και μακροπρόθεσμα (30 μήνες) βελτίωση όσον αφορά στη συμπτωματολογία<sup>133</sup>, την ένταση του άλγους, τον αριθμό των επώδυνων σημείων, το συγκινησιακό τους φορτίο και την αίσθηση ελέγχου του πόνου.

Πάντως, κοινή τακτική αποτελεί η από κοινού αντιμετώπιση των ασθενών αυτών με ψυχίατρο, χορηγώντας αντικαταθλιπτικά μαζί με τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη και ένα πρόγραμμα ασκήσεων σε συνεργασία με φυσίατρο<sup>29,34,35</sup>. Περαιτέρω μελέτες των φυσιοπαθολογικών μηχανισμών στο μέλλον, θα υποδείξουν πιο ειδικές θεραπείες με καλύτερα αποτελέσματα.

Μια προσπάθεια ακόμα αφορά μια κοινωνική προοπτική, που ορίζει πως πρέπει να ερευνηθεί το γιατί ασθενείς που σχετίζονται με το άγχος εμφανίζουν αύξηση στο Δυτικό κόσμο, ώστε η κοινωνία να διαχειριστεί καλύτερα τον ολοένα αυξανόμενο αριθμό των ασθενών με ανικανότητα για εργασία και τις απαιτήσεις αποζημίωσης όποιων υποκύπτουν<sup>146</sup>.

### Πίνακας 1

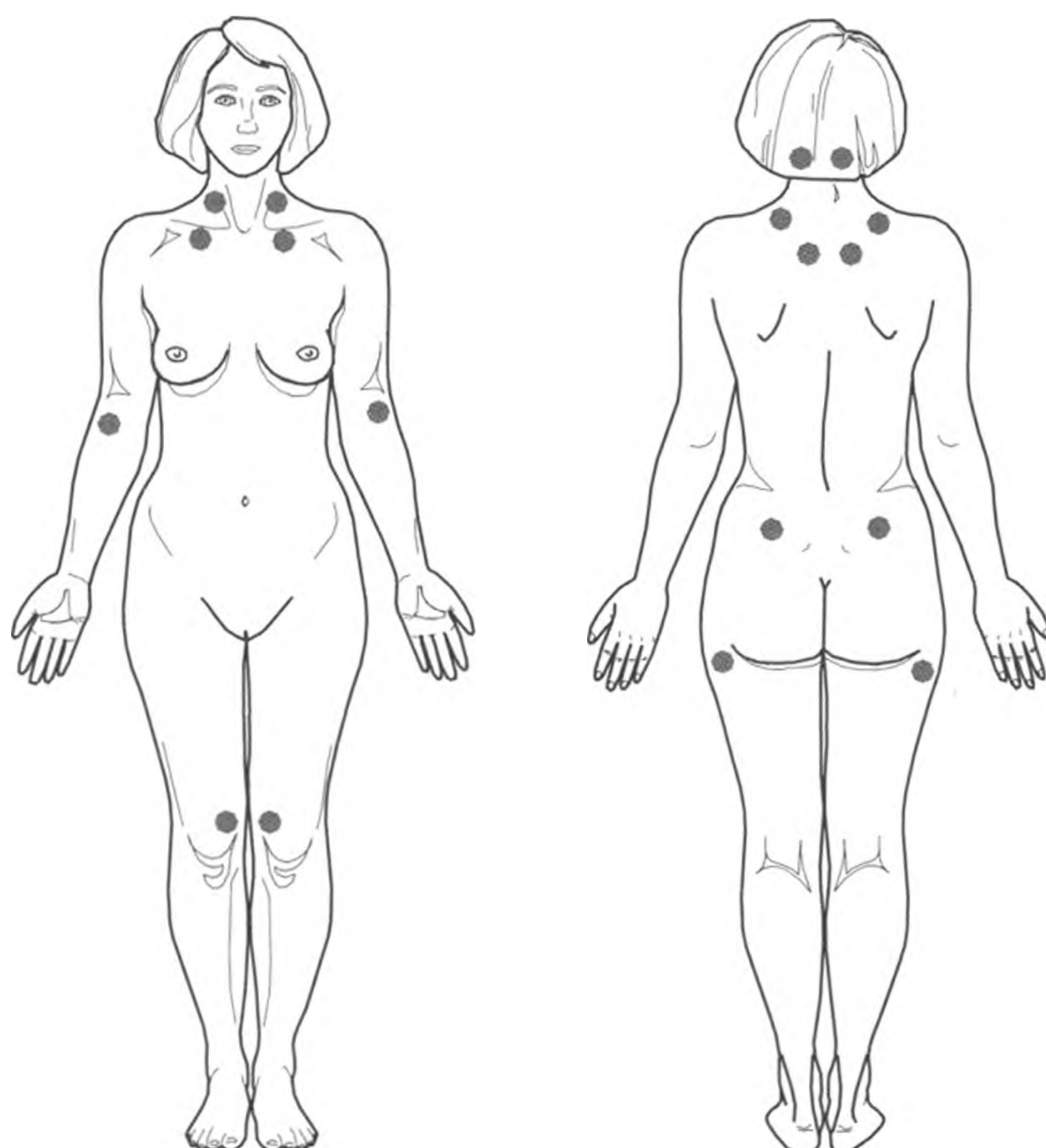
<p>Διαγνωστικά κριτήρια της ινομυαλγίας:</p>
<p>1) Ιστορικό εκτεταμένου, διάχυτου, ακαθόριστου (widespread) πόνου.</p>
<p>2) Πόνος στα 11 από τα ακόλουθα 18 επώδυνα σημεία (tender point sites) στην ψηλάφηση, με σχετική πίεση, μετά από εξάσκηση.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ινιακό (Occiput): Περιοχή του ινίου, αμφοτερόπλευρο, στην πρόσφυση των υπονιακών (suboccipital) μυών.</li> <li>- χαμηλό αυχενικό (Low cervical): Χαμηλά στον αυχένα, αμφοτερόπλευρο, στην πρόσθια επιφάνεια των εγκάρσιων αποφύσεων των Α5- Α6.</li> <li>- τραπέζιο (Trapezius): αμφοτερόπλευρο, στη μέση γραμμή του ανώτερου ορίου του τραπεζίου μυός.</li> <li>- υπερακάνθιο (Supraspinatus): αμφοτερόπλευρο, στην άνω και μέση επιφάνεια της ωμοπλάτης.</li> <li>- δεύτερης πλευράς (Second rib): αμφοτερόπλευρο, στην άνω και πλάγια επιφάνεια της δεύτερης στερνοπλευρικής άρθρωσης.</li> <li>- πλάγιο επικονδυλικό (Lateral epicondyle): αμφοτερόπλευρο, 2 cm, πλάγως των κονδύλων.</li> <li>- γλουτιαίο (Gluteal): αμφοτερόπλευρο, στο άνω τεταρτημόριο των γλουτών.</li> <li>- μεγάλου τροχαντήρα (Greater trochanter): αμφοτερόπλευρο, πίσω από τον μεγάλο τροχαντήρα</li> <li>- γόνατος (Knee): αμφοτερόπλευρο, στην έσω επιφάνεια της άρθρωσης.</li> </ul>
<p>3) Χαρακτηριστικά συμπτώματα:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Κόπωση</li> <li>- Διαταραχές ύπνου</li> <li>- Δυσκαμψία</li> <li>- Παραισθήσεις</li> <li>- Κεφαλαλγίες</li> <li>- Ευερέθιστο έντερο</li> <li>- Αγγειοκινητικές διαταραχές άκρων χειρών (Raynaud's like symptom)</li> <li>- Κατάθλιψη ή και Άγχος</li> </ul>

**Πίνακας 2. ΣΥΝΔΡΟΜΑ ΠΟΥ ΣΥΝΥΠΑΡΧΟΥΝ ΜΕ ΤΗΝ ΙΝΟΜΥΑΛΓΙΑ**

ΚΑΤΑΘΛΙΨΗ	Στο 25– 60% των ασθενών με ινομυαλγία
ΕΥΕΡΕΘΙΣΤΟ ΕΝΤΕΡΟ	Στο 50– 80%
ΗΜΙΚΡΑΝΙΕΣ	Στο 50%
ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΧΡΟΝΙΑΣ ΚΟΠΩΣΗΣ	Στο 70% των ασθενών που πληρούν τα κριτήρια της ινομυαλγίας
ΜΥΪΚΟΣ ΠΕΡΙΟΧΙΚΟΣ ΠΟΝΟΣ (Myofascial pain)	Μπορεί να είναι μια εντοπισμένη μορφή ινομυαλγίας.

**Πίνακας 3. ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΤΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ ΧΡΟΝΙΑΣ ΚΟΠΩΣΗΣ (ΣΧΚ)**

- Κόπωση που παραμένει ή υποτροπιάζει για πάνω από 6 μήνες.
- Ιστορικό
- Φυσική εξέταση και εργαστηριακός έλεγχος που αποκλείουν κάθε άλλη αιτία χρόνιας κόπωσης
- Τέσσερα ή περισσότερα από τα παρακάτω συμπτώματα, με διάρκεια πάνω από 6 μήνες:
  - Διαταραχές στη μνήμη ή τη συγκέντρωση
  - Πονόλαιμος
  - Ευαισθησία στους τραχηλικούς ή και στους μασχαλιαίους λεμφαδένες
- Μυϊκοί
  - πόνοι
- Πολλαρθραλγίες
- Κεφαλαλγίες
- Ύπνος που δεν ξεκουράζει
- Ανεξήγητη κακουχία



**Εικόνα 1.** Τα επώδυνα σημεία σε ασθενείς με ινομυαλγία  
Lawrence J. Leventhal. Management of Fibromyalgia. Ann Intern Med.1999;131:851

**Βιβλιογραφία**

1. Μυριοκεφαλιτάκης Ι Εξωαρθρικός ρευματισμός. Ελληνική Ρευματολογία 2003, 14 (4): 111.
2. Wolf F. The clinical syndrome of fibrositis. Am J Med, 1986, 81: 7.
3. Wolf F, Cathey MA: The epidemiology of tender points: a prospective study of 1520 patients. J Rheumatol. 12:1164, 1985, 12: 1164
4. Geel SE. The fibromyalgia syndrome musculoskeletal pathophysiology. Semin Arthritis Rheum, 1994, 23: 347-53.
5. Lentz MJ, Landis CA, Rothermel J, Shaver. Effects of selective slow wave sleep disruption on musculoskeletal pain and fatigue in middle aged women. Journal of rheumatology (Canada). Jul 1999, 26 (7) 1586-92.
6. Littlejohn GO. A database for fibromyalgia. Rheum Dis Clin North Am, 1995, 21: 527-557.
7. Wolf F, Smythe HA, Yunus MB, Bennett RM, Bombardier C, Goldeberg DL, et al. The American College of Rheumatology criteria for the classification of fibromyalgia: Report of the Multicenter Criteria Committee. Arthritis Rheum 1990; 33:160-72.
8. Wolf F. The prevalence and characteristics of fibromyalgia in the general population. Arthritis and rheumatism, 1995, 38:19,
9. White KP, Nielson WR: Cognitive behavioral treatment of fibromyalgia syndrome. A Follow up assessment. J Rheumatol, 1995, 22: 717- 721.
10. Wolf F, Cathey MA: Prevalence of primary and secondary fibrositis. J Rheumatol 10:965, 1983.
11. Long JA, Husted JA, Glandman DD, Farewell VT: The relationship between patient satisfaction with health and clinical measures of function and disease status in patients with psoriatic arthritis. Journal of Rheumatology (Canada), 2000, 27(4):958-66.
12. Smith TC, Gray GC, Knoke JD. Is systemic lupus erythematosus, amyotrophic lateral sclerosis, or fibromyalgia associated with Persian Gulf War service? An examination of department of defense. Amer Journ of epidemiology. 2000, 151(11),1053-1059.
13. Akkasilpa S, Minor M, Goldman D, Magder LS. Petri M Association of coping responses with fibromyalgia tender points in patients with systemic lupus erythematosus. Journal of rheumatology. (Canada) 2000 27 (3): 671-674.
14. Strombeck B; Ekdahl C, Manthorpe R, Wikstrom I, Jacobsson L Health-related quality of life in primary Sjogren's syndrome, rheumatoid arthritis and fibromyalgia compared to normal population data using SF-36. Scandinavian journal of rheumatology (Norway) 2000 29 (1): 20-28.
15. Nicassio PM, Weisman MH, Schuman C, Young CW. The role of the generalized pain behavior in tender point scores in fibromyalgia. Journal of Reumat (Canada) 2000; 27(4): 1056-1062.
16. Macfarlane GJ. Generalized pain, fibromyalgia and regional pain: an epidemiological view. Bailliere's best practice & research (England) 1999, 13 (3): 403-414.
17. Bennet RM. Emerging concepts in the neurobiology of chronic pain evidence sensoryprocessing in fibromyalgia. Mayo Clin Proc 1999, 74: 385-398.
18. Okifuji A, Turk DC, Marcus DA. Comparison of generalized and localized hyperalgesia in patients with recurrent headache and fibromyalgia. Psychosomatic medicine (US) 1999, 61 (6), 771-780.
19. Harden RN, Bruehl SP, Gass S, Niemiec C, Barbick B Signs and symptoms of the myofascial pain syndrome: a national survey of pain management providers. Clinical journal of pain (S). 2000, 16, (1): 64-72.
20. Ernberg M, Lundeberg T, Kopp S. Pain and allodynia/hyperalgesia induced by intramuscular injection of serotonin in patients with fibromyalgia and healthy individuals Pain (Netherlands) 2000 85, (1-2): 31-9.
21. Reilly PA. The differential diagnosis of generalized pain. Bailliere's best practice & research (England D) 1999 13, (3): 391-401.
22. WYsenbeek AJ, Shapira Y, Leibovici L. Primary fibromyalgia and chronic fatigue syndrome. Rheumat Int 10:227, 1991.
23. Neerinckx E, Van Houdenhove B, Lysens R, Vertommen H, Onghena P. Attributions in chronic fatigue syndrome and fibromyalgia syndrome in tertiary care. Journ of Rheum(Canada) 2000, 27(4);1051-1055.
24. Bushila D. Fibromyalgia, chronic fatigue syndrome, and myofascial pain syndrome. Clinical rheumatology (Belgium) 2000, 19 (1):9-13.
25. White KP, Speechley M, Harth M, Ostbye T. Co-existence of chronic fatigue syndrome with fibromyalgia syndrome in the general population. A controlled study. Scandinavian journal of rheumatology (Norway) 2000, 29 (1): 44-51.
26. Roizenblatt S, Moldofsky H, Benedito-Silva AA, Tufik S. Alpha sleep characteristics in fibromyalgia. Arthritis Rheum 20001, 1: 222-230
27. Sperber AD, Atzmon Y, Newumann L, Weisberg I, Shalit Y, Abu-Shakrah M, et al. Fibromyalgia in the irritable bowel syndrome studies of the prevalence and clinical implications. Am J Gastroenterology 1999, 94:3541-3546.
28. Jason LA, Taylor RR, Kennedy CL. Chronic fatigue syndrome, fibromyalgia, and multiple chemical sensitivities in a community-based sample of persons with chronic fatigue syndrome-like symptoms. Psychosom Med 2000, 62: 655-663.
29. Hudson JI, Goldenberg DL, Pope Jr HG, Keck Jr PE, Schlesinger L. Comorbidity of fibromyalgia with

- medical and psychiatric disorders. *Am J Med* 1992, 92:363-366.
30. Arnold LM, Keck PE Jr, Welge JA. Antidepressant treatment of fibromyalgia. A meta-analysis and review. *Psychosomatics(US)* 2000 41, (2): 104-113.
  31. Benjamin S, Morris S, McBeth J, Macfarlane GJ, Silman AJ. The association between chronic widespread pain and mental disorder a population-based study. *Arthritis and rheumatism (US)* 2000 43, (3): 561-567.
  32. Fukuda K, Straus SE, Hickie I, Sharpe MC, Dobbins JG, Komaroff A.. The chronic fatigue syndrome: a comprehensive approach to its definition and study. International Chronic Fatigue Syndrome Study Group. *Ann Intern Med* 1994, 15, (12): 953-959.
  33. Mannerkorpi K, Nyberg B, Ekdahl C. Pool exercise combined with an education program for patients with fibromyalgia syndrome. *J. Rheumatol.* 2000, 27: 2473-81.
  34. Penny Ki, Purves AM, Smith BH, Chambers WA, Smith WC. Relationship between the chronic pain grade measures of physical, social and psychological well-being. *Pain* 1999, 79:275-279.
  35. Bennett RM. Pharmacological treatment of fibromyalgia. *Journal of Factual Syndromes* 2001, 1:79-92.
  36. Sandstrom MJ, Keefe FJ. Self-management of fibromyalgia: the role of formal coping skills training and physical exercise training programs. *Arthritis care and research (US)* 1998, 11, (6): 432-447.
  37. Ν.Κ.Ξηρός. Σύνδρομο Χρόνιας Κόπωσης. Σ.Α.Ράπτης. Εσωτερική Παθολογία, 3ος Τόμος. Εκδόσεις «Γ.Παρισιάνος», 1998.
  38. Lawrence J. Leventhal. Management of Fibromyalgia. *Ann Intern Med.* 1999, 131:850-858.
  39. Wolfe F. Fibromyalgia the clinical syndrome. *Rheum Dis Clin North Am.* 1989, 15:1-18.
  40. Moldofsky H. Sleep-wake mechanisms in fibrositis. *J Rheumatol Suppl.* 1989, 16:47-48.
  41. Saskin P, Moldofsky H, Lue FA. Sleep and posttraumatic rheumatic pain modulation disorder (fibrositis syndrome). *Psychosom Med.* 1986, 48:319-323.
  42. Moldofsky H, Scarisbrick P, England R, Smythe H. Musculoskeletal symptoms and non-REM sleep disturbance in patients with "fibrositis syndrome" and healthy subjects. *Psychosom Med.* 1975, 37:341-351.
  43. Simms RW. Fibromyalgia is not a muscular disorder. *Am J Med Sci.* 1998, 315:346-350.
  44. Lund N, Bengtsson A, Thorborg P. Muscle tissue oxygen pressure in primary fibromyalgia. *Scand J Rheumatol.* 1986, 15:165-173.
  45. Bengtsson A, Henriksson KG, Larsson J. Reduced high-energy phosphate levels in the painful muscles of patients with primary fibromyalgia. *Arthritis Rheum.* 1986, 29:817-21.
  46. Simms RW, Roy SH, Hrovat M, Anderson JJ, Skrinar G, LePoole SR, et al. Lack of association between fibromyalgia syndrome and abnormalities in muscle energy metabolism. *Arthritis Rheum.* 1994, 37:794-800.
  47. Jubrias SA, Bennett RM, Klug GA. Increased incidence of a resonance in the phosphodiester region of <sup>31</sup>P nuclear magnetic resonance spectra in the skeletal muscle of fibromyalgia patients. *Arthritis Rheum.* 1994, 37:801-807.
  48. Park JH, Phothimat P, Oates CT, Hernanz-Schulman M, Olsen NJ. Use of P-31 magnetic resonance spectroscopy to detect metabolic abnormalities in muscles of patients with fibromyalgia. *Arthritis Rheum.* 1998, 41:406-13.
  49. Crofford LJ, Pillemer SR, Kalogeras KT, Cash JM, Michelson D, Kling MA, et al. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis perturbations in patients with fibromyalgia. *Arthritis Rheum.* 1994, 37:1583-92.
  50. van Denderen JC, Boersma JW, Zeinstra P, Hollander AP, van Neerbos BR. Physiological effects of exhaustive physical exercise in primary fibromyalgia syndrome (PFS): is PFS a disorder of neuroendocrine reactivity? *Scand J Rheumatol.* 1992, 21:35-7.
  51. Griep EN, Boersma JW, Lentjes EG, Prins PA, van der Korst JK, de Kloet ER. Function of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in patients with fibromyalgia and low back pain. *J Rheumatol.* 1998, 25:1374-81.
  52. Clark S, Tindall E, Bennett RM. A double blind crossover trial of prednisone versus placebo in the treatment of fibrositis. *J Rheumatol.* 1985, 12: 980-3.
  53. Bennett RM, Clark SR, Campbell SM, Burckhardt CS. Low levels of somatomedin C in patients with the fibromyalgia syndrome: a possible link between sleep and muscle pain. *Arthritis Rheum.* 1992, 35:1113-6.
  54. Moldofsky H. Rheumatic pain modulation syndrome: the interrelationships between sleep, central nervous system serotonin, and pain. *Adv Neurol.* 1982, 33:51-7.
  55. Chase TN, Murphy DL. Serotonin and central nervous system function. *Ann Rev Pharmacol Toxicol.* 1983, 13:181-97.
  56. Moldofsky H, Warsh JJ. Plasma tryptophan and musculoskeletal pain in non-articular rheumatism ("fibrositis syndrome"). *Pain.* 1978, 5:65-71.
  57. Russell IJ, Vipraio GA, Morgan WW, Bowden CL. Is there a metabolic basis for the fibrositis syndrome? *Am J Med.* 1986, 81:50-6.
  58. Russell IJ, Michalek JE, Vipraio GA, Fletcher EM, Wall K. Serum amino acids in fibrositis/fibromyalgia syndrome [Abstract]. *Arthritis Rheum.* 1989, 32(9 Suppl):S70.
  59. Russell IJ, Michalek JE, Vipraio GA, Fletcher EM,

- Javors MA, Bowden CA. Platelet 3H-imipramine uptake receptor density and serum serotonin levels in patients with fibromyalgia/fibrositis syndrome. *J Rheumatol.* 1992, 19:104-9.
60. Yunus MB, Dailey JW, Masi AT, Aldag JC, Jobe PC. Abnormal transport ratio of serum tryptophan in primary fibromyalgia (PF) [Abstract]. *Arthritis Rheum.* 1990, 33(9 Suppl): S55.
61. Moldofsky H, Lue FA. The relationship of alpha and delta EEG frequencies to pain and mood in 'fibrositis' patients treated with chlorpromazine and L-tryptophan. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1980, 50:71-80.
62. Vaeroy H, Helle R, Forre Ø, Käss E, Terenius L. Elevated CSF levels of substance P and high incidence of Raynaud phenomenon in patients with fibromyalgia: new features for diagnosis. *Pain.* 1988, 32:21-26.
63. Welin M, Bragee B, Nyberg F, Kristiansson M. Elevated substance P levels are contrasted by a decrease in Met-enkephalin-Arg-Phe levels in CSF from fibromyalgia patients [Abstract]. *Journal of Musculoskeletal Pain.* 1995, 3(Suppl 1):4.
64. Russell IJ, Orr MD, Littman B, Vipraio GA, Alboukrek D, Michalek JE, et al. Elevated cerebrospinal fluid levels of substance P in patients with the fibromyalgia syndrome. *Arthritis Rheum.* 1994, 37:1593-1601.
65. Bradley LA, Alberts KR, Alarco GS, Alexander MT, Mountz JM, Weigent DA, et al. Abnormal brain regional cerebral blood flow (rCBF) and cerebrospinal fluid (CSF) levels of substance P (SP) in patients and nonpatients with fibromyalgia (FM) [Abstract]. *Arthritis Rheum.* 1996, 39(9 Suppl): S212.
66. Russell IJ, Vaeroy H, Javors M, Nyberg F. Cerebrospinal fluid biogenic amine metabolites in fibromyalgia/fibrositis syndrome and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1992, 35:550-6.
67. Martinez-Lavin M. Hypertrophic osteoarthropathy. *Curr Opin Rheumatol.* 1997, 9:83-88.
68. Goldstein JA, Mena I, Yunus MB. Regional cerebral blood flow (rCBF) by SPECT in chronic fatigue syndrome (CSF) with and without fibromyalgia syndrome (FMS) [Abstract]. *Arthritis Rheum.* 1993, 36(9 Suppl):S222.
69. Mountz JM, Bradley LA, Modell JG, Alexander RW, Triana-Alexander M, Aaron LA, et al. Fibromyalgia in women. Abnormalities of regional cerebral blood flow in the thalamus and the caudate nucleus are associated with low pain threshold levels. *Arthritis Rheum.* 1995, 38:926-38.
70. Goldenberg DL. Treatment of fibromyalgia syndrome. *Rheum Dis Clin North Am.* 1989, 15:61-71.
71. Felson DT, Goldenberg DL. The natural history of fibromyalgia. *Arthritis Rheum.* 1986, 29:1522-6.
72. Maurizio SJ, Rogers JL. Recognizing and treating fibromyalgia. *Nurse Pract.* 1997, 22:18-33.
73. Carette S, McCain GA, Bell DA, Fam AG. Evaluation of amitriptyline in primary fibrositis. A double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum.* 1986, 29:655-9.
74. Goldenberg DL, Felson DT, Dinerman H. A randomized, controlled trial of amitriptyline and naproxen in the treatment of patients with fibromyalgia. *Arthritis Rheum.* 1986, 29:1371-7.
75. Scudds RA, McCain GA, Rollman GB, Harth M. Improvements in pain responsiveness in patients with fibrositis after successful treatment with amitriptyline. *J Rheumatol.* 1989, 16:98-103.
76. Jaeschke R, Adachi J, Guyatt G, Keller J, Wong B. Clinical usefulness of amitriptyline in fibromyalgia: the results of 23 N-of-1 randomized controlled trials. *J Rheumatol.* 1991, 18:447-51.
77. Simms RW. Fibromyalgia syndrome: current concepts in pathophysiology, clinical features, and management. *Arthritis Care Res.* 1996, 9:315-28.
78. Maurizio SJ, Rogers JL. Recognizing and treating fibromyalgia. *Nurse Pract.* 1997, 22:18-33.
79. Wallace DJ. The fibromyalgia syndrome. *Ann Med.* 1997, 29:9-21.
80. Carette S, Bell MJ, Reynolds WJ, Haraoui B, McCain GA, Bykerk VP, et al. Comparison of amitriptyline, cyclobenzaprine, and placebo in the treatment of fibromyalgia. A randomized, double-blind clinical trial. *Arthritis Rheum.* 1994, 37:32-40.
81. Bennett RM, Gatter RA, Campbell SM, Andrews RP, Clark SR, Scarola JA. A comparison of cyclobenzaprine and placebo in the management of fibrositis. A double-blind controlled study. *Arthritis Rheum.* 1988, 31:1535-42.
82. Dwight MM, Arnold LM, O'Brien H, Metzger R, Morris-Park E, Keck PE Jr. An open clinical trial of venlafaxine treatment of fibromyalgia. *Psychosomatics.* 1998, 39:14-7.
83. Geller SA. Treatment of fibrositis with fluoxetine hydrochloride (Prozac) [Letter]. *Am J Med.* 1989, 87:594-5.
84. Finestone DH, Ober SK. Fluoxetine and fibromyalgia [Letter]. *JAMA.* 1990, 264:2869-70.
85. Cortet B, Houvenagel E, Forzy G, Vincent G, Delcambre B. [Evaluation of the effectiveness of serotonin (fluoxetine hydrochloride) treatment. Open study in fibromyalgia]. *Rev Rhum Mal Osteoartic.* 1992, 59:497-500.
86. Wolfe F, Cathey MA, Hawley DJ. A double-blind placebo controlled trial of fluoxetine in fibromyalgia. *Scand J Rheumatol.* 1994, 23:255-9.
87. Goldenberg D, Mayskiy M, Mossey C, Ruthazer R, Schmid C. A randomized, double-blind crossover trial of fluoxetine and amitriptyline in the treatment of fibromyalgia. *Arthritis Rheum.* 1996, 39:1852-9.
88. Norregaard J, Volkmann H, Danneskiold-Samsøe B. A randomized controlled trial of citalopram in the treatment of fibromyalgia. *Pain.* 1995, 61:445-9.

89. Russell IJ, Fletcher EM, Michalek JE, McBroom PC, Hester GG. Treatment of primary fibrositis/fibromyalgia syndrome with ibuprofen and alprazolam. A double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum.* 1991, 34:552-60.
90. Quijada-Carrera J, Valenzuela-Castanõ A, Povedano-Gómez J, Fernandez-Rodriguez A, Hernànz-Mediano W, Gutierrez-Rubio A, et al. Comparison of tenoxicam and bromazepam in the treatment of fibromyalgia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pain.* 1996, 65:221-5.
91. Russell IJ, Kamin M, Sager D, Bennett RM, Schnitzer T, Green JA, et al. Efficacy of Ultram (tramadol HCl) treatment of fibromyalgia syndrome: preliminary analysis of a multi-center, randomized, placebo-controlled study [Abstract]. *Arthritis Rheum.* 1997, 40(9 Suppl):S117.
92. Russell IJ. Efficacy of ULTRAM (tramadol HCl) treatment of fibromyalgia syndrome (FMS): secondary outcomes report. TPS-FM Study Group [Abstract]. *Journal of Musculoskeletal Pain.* 1998, 6(Suppl 2):147.
93. Rauck RL, Ruoff GE, McMillen JI. Comparison of tramadol and acetaminophen with codeine for long-term pain management in elderly patients. *Curr Ther Res.* 1994, 55:1417-31.
94. Yunus MB, Masi AT, Aldag JC. Short term effects of ibuprofen in primary fibromyalgia syndrome: a double blind, placebo controlled trial. *J Rheumatol.* 1989, 16:527-32.
95. Wolfe F, Anderson J, Harkness D, Bennett RM, Caro XJ, Goldenberg DL, et al. A prospective, longitudinal, multicenter study of service utilization and costs in fibromyalgia. *Arthritis Rheum.* 1997, 40:1560-70.
96. Hong CZ, Hsueh TC. Difference in pain relief after trigger point injections in myofascial pain patients with and without fibromyalgia. *Arch Phys Med Rehabil.* 1996, 77:1161-6.
97. Figuerola ML, Loe W, Sormani M, Barontini M. Met-enkephalin increase in patients with fibromyalgia under local treatment. *Funct Neurol.* 1998, 13: 291-5.
98. Portenoy RK. Opioid therapy for chronic nonmalignant pain: a review of the critical issues. *J Pain Symptom Manage.* 1996, 11:203-17.
99. The use of opioids for the treatment of chronic pain. A consensus statement from the American Academy of Pain Medicine and the American Pain Society. *Clin J Pain.* 1997, 13:6-8.
100. Tavoni A, Vitali C, Bombardieri S, Pasero G. Evaluation of S-adenosylmethionine in primary fibromyalgia. A double-blind crossover study. *Am J Med.* 1987, 83:107-10.
101. Turk DC, Okifuji A, Sinclair JD, Starz TW. Interdisciplinary treatment for fibromyalgia syndrome: clinical and statistical significance. *Arthritis Care Res.* 1998, 11:186-95.
102. Goldenberg DL, Kaplan KH, Nadeau MG, Brodeur C, Smith S, Schmid CH. A controlled study of a stress-reduction, cognitive-behavioral treatment program in fibromyalgia. *Journal of Musculoskeletal Pain.* 1994, 2:53-66.
103. Volkmann H, Norregaard J, Jacobsen S, Danneskiold-Samsøe B, Knoke G, Nehrdich D. Double-blind, placebo-controlled cross-over study of intravenous S-adenosyl-L-methionine in patients with fibromyalgia. *Scand J Rheumatol.* 1997, 26:206-11.
104. Caruso I, Sarzi Puttini P, Cazzola M, Azzolini V. Double-blind study of 5-hydroxytryptophan versus placebo in the treatment of primary fibromyalgia syndrome. *J Int Med Res.* 1990, 18:201-9.
105. Bessette L, Carette S, Fossel AH, Lew RA. A placebo controlled crossover trial of subcutaneous salmon calcitonin in the treatment of patients with fibromyalgia. *Scand J Rheumatol.* 1998, 27:112-6.
106. Samborski W, Stratz T, Lacki JK, Klama K, Mennet P, Müller W. The 5-HT<sub>3</sub> blockers in the treatment of the primary fibromyalgia syndrome: a 10-day open study with Tropisetron at a low dose. *Materia Med Pol.* 1996, 28, 17-9.
107. Hrycaj P, Stratz T, Mennet P, Müller W. Pathogenetic aspects of responsiveness to ondansetron (5-hydroxytryptamine type 3 receptor antagonist) in patients with primary fibromyalgia syndrome a preliminary study. *J Rheumatol.* 1996, 23:1418-23.
108. Bennett RM, Clark SC, Walczyk J. A randomized, double-blind, placebo controlled study of growth hormone in the treatment of fibromyalgia. *Am J Med.* 1998, 104:227-31.
109. Russell IJ, Vipraio GA, Abraham GE. Red cell nucleotide [RCN] abnormalities in fibromyalgia syndrome [FS] [Abstract]. *Arthritis Rheum.* 1993, 36(9 Suppl):S223.
110. Russell IJ, Michalek JE, Flechas JD, Abraham GE. Treatment of fibromyalgia syndrome with Super Malic: a randomized, double blind, placebo controlled, crossover pilot study. *J Rheumatol.* 1995, 22:953-8.
111. Scharf MB, Hauck M, Stover R, McDannold M, Berkowitz D. Effect of gamma-hydroxybutyrate on pain, fatigue, and the alpha sleep anomaly in patients with fibromyalgia. Preliminary report. *J Rheumatol.* 1998, 25:1986-90.
112. McCain GA, Bell DA, Mai FM, Halliday PD. A controlled study of the effects of a supervised cardiovascular fitness training program on the manifestations of primary fibromyalgia. *Arthritis Rheum.* 1988, 31:1135-41.
113. Mengshoel AM, Komn, HB F. The effects of 20 weeks of physical fitness training in female patients with fibromyalgia. *Clin Exp Rheumatol.* 1992;10:345-9.
114. Nichols DS, Glenn TM. Effects of aerobic exercise

- on pain perception, affect, and level of disability in individuals with fibromyalgia. *Phys Ther.* 1994, 74:327-32.
115. Wigers SH, Stiles TC, Vogel PA. Effects of aerobic exercise versus stress management treatment in fibromyalgia. A 4.5 year prospective study. *Scand J Rheumatol.* 1996, 25:77-86.
  116. Martin L, Nutting A, MacIntosh BR, Edworthy SM, Butterwick D, Cook J. An exercise program in the treatment of fibromyalgia. *J Rheumatol.* 1996, 23:1050-3.
  117. Norregaard J, Lykkegaard JJ, Mehlsen J, Danneskiold-Samsoe B. Exercise training in treatment of fibromyalgia. *Journal of Musculoskeletal Pain.* 1997, 5:71-9.
  118. Elert JE, Rantapää -Dahlqvist SB, Henriksson-Larsén K, Lorentzon R, Gerdlé BU. Muscle performance, electromyography and fibre type composition in fibromyalgia and work-related myalgia. *Scand J Rheumatol.* 1992, 21:28-34.
  119. Backman E, Bengtsson A, Bengtsson M, Lennmarken C, Henriksson KG. Skeletal muscle function in primary fibromyalgia. Effect of regional sympathetic blockade with guanethidine. *Acta Neurol Scand.* 1988, 77:187- 91.
  120. Sarnoch H, Adler F, Scholz B. Relevance of muscular sensitivity, muscular activity, and cognitive variables for pain reduction associated with EMG biofeedback in fibromyalgia. *Percept Mot Skills.* 1997, 84(3 Pt 1):1043-50.
  121. Ferraccioli G, Ghirelli L, Scita F, Nolli M, Mozzani M, Fontana S, et al. EMG-biofeedback training in fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol.* 1987, 14: 820-5.
  122. Buckelew SP, Conway R, Parker J, Deuser WE, Read J, Witty TE, et al. Biofeedback/relaxation training and exercise interventions for fibromyalgia: a prospective trial. *Arthritis Rheum.* 1998, 11:196-209.
  123. Haanen HC, Hoenderdos HT, van Romunde LK, Hop WC, Mallee C, Terwiel JP, et al. Controlled trial of hypnotherapy in the treatment of refractory fibromyalgia. *J Rheumatol.* 1991, 18:72-5.
  124. Waylonis GW. Long-term follow-up on patients with fibrositis treated with acupuncture. *Ohio State Med J.* 1977, 73:299-302.
  125. Lewis PJ. Electroacupuncture in fibromyalgia [Letter]. *BMJ.* 1993, 306:393.
  126. Sprott H, Franke S, Kluge H, Hein G. Pain treatment of fibromyalgia by acupuncture [Letter]. *Rheumatol Int.* 1998, 18:35-6.
  127. Nielson WR, Walker C, McCain GA. Cognitive behavioral treatment of fibromyalgia syndrome: preliminary findings. *J Rheumatol.* 1992, 19:98-103.
  128. Vlaeyen JW, Teeken-Gruben NJ, Goossens ME, Rutten-van Molken MP, Pelt RA, van Eek H, et al. Cognitive-educational treatment of fibromyalgia: a randomized clinical trial. I. Clinical effects. *J Rheumatol.* 1996, 23: 1237-45.
  129. Keel PJ, Bodoky C, Gerhard U, Müller W. Comparison of integrated group therapy and group relaxation training for fibromyalgia. *Clin J Pain.* 1998, 14:232-8.
  130. Singh BB, Berman BM, Hadhazy VA, Creamer P. A pilot study of cognitive behavioral therapy in fibromyalgia. *Altern Ther Health Med.* 1998, 4: 67-70.
  131. Turk DC, Okifuji A, Sinclair JD, Starz TW. Interdisciplinary treatment for fibromyalgia syndrome: clinical and statistical significance. *Arthritis Care Res.* 1998, 11:186-95.
  132. Goldenberg DL, Kaplan KH, Nadeau MG, Brodeur C, Smith S, Schmid CH. A controlled study of a stress-reduction, cognitive-behavioral treatment program in fibromyalgia. *Journal of Musculoskeletal Pain.* 1994, 2:53-66.
  133. Mengshoel AM, Forseth KØ, Haugen M, Walle-Hansen R, Førre Ø. Multidisciplinary approach to fibromyalgia. A pilot study. *Clin Rheumatol.* 1995, 14:165-70.
  134. White KP, Nielson WR. Cognitive behavioral treatment of fibromyalgia syndrome: a followup assessment. *J Rheumatol.* 1995, 22:717-21.
  135. Wolfe F (1997) The relationship between tender points and fibromyalgia symptom variables: evidence that FM is not a discrete disorder in the clinic. *Ann Rheum Dis* 56: 268–271.
  136. Van Houdenhove B, Vasquez G, Neerinckx E (1994) Tender points or tender patients? The value of the psychiatric in-depth interview for assessing and understanding psychopathological aspects of fibromyalgia. *Clin Rheumatol* 13: 470–474.
  137. Anon. Fibromyalgia.(1992) The Copenhagen declaration. *Lancet* 340: 663.
  138. Aaron LA, Bradley LA, Alarcon GS et al. (1996) Psychiatric diagnoses in patients with fibromyalgia are related to healthcare seeking behavior rather than to illness. *Arthritis Rheum* 39: 436–445.
  139. McBeth J, Macfarlane GJ, Benjamin S, Silman AJ (2001). Features of somatisation predict the onset of chronic widespread pain: results of a large population-based study. *Arthritis Rheum* 44: 940–946.
  140. White KP, Nielson WR, Harth M, Ostbye T, Speechley M (2002) Chronic widespread pain with or without fibromyalgia: psychological distress in a representative community adult sample. *J Rheumatol* 29: 588–594.
  141. Van Houdenhove B, Neerinckx E, Onghena P, Lysens R, Vertommen H (2001) Premorbid 'overactive' lifestyle in chronic fatigue syndrome and fibromyalgia. An etiological factor or proof of good citizenship? *J Psychosom Res* 51: 571–576.
  142. Van Houdenhove B, Neerinckx E, Onghena P,

- Lysens R, Vertommen H (2002) Daily hassles in chronic fatigue syndrome and fibromyalgia in tertiary care: a controlled quantitative and qualitative study. *Psychother Psychosom* 71: 207–213.
143. Van Houdenhove B, Neerinckx E, Lysens R et al. (2001) Victimization in chronic fatigue syndrome and fibromyalgia in tertiary care: a controlled study on prevalence and characteristics. *Psychosomatics* 42: 21–28.
144. Van Houdenhove B (2002) Listening to CFS. Why we should pay more attention to the story of the patient. *J Psychosom Res* 52: 495–9.
145. Wessely S, Sharpe M, Hotopf M (1998) *Chronic fatigue and its syndromes*. Oxford: Oxford University Press.
146. Neerinckx E, Van Houdenhove B, Lysens R, Vertommen H (2000) What happens to the fibromyalgia concept? *Clin Rheumatol* 19: 1–5.
147. Van Houdenhove B (2001) Moe in tijden van stress. Luisteren naar het chronische vermoeidheidssyndroom [Tired in times of stress. Listening to the chronic fatigue syndrome]. Tiel: Lannoo.
148. Sharpe M, Bass C (1992) Pathophysiological mechanisms in somatization. *Int Rev Psychiatry* 4: 81–97.
149. Ursin H, Eriksen HR (2001) Sensitization, subjective health complaints, and sustained arousal. *Ann NY Acad Sci* 933: 119–129.
150. Clauw DJ, Chrousos GP (1997) Chronic pain and fatigue syndromes: overlapping clinical and neuroendocrine features and potential pathogenic mechanisms. *Neuroimmunomodulation* 4: 134–153
151. Buskila D (2001) Fibromyalgia, chronic fatigue syndrome, and myofascial pain syndrome. *Curr Opin Rheumatol* 13: 117–127.
152. Adler GK, Manfredsdottir VF, Cresko. KW (2002) Neuroendocrine abnormalities in fibromyalgia. *Curr Pain Head Rep* 6: 289–298.
153. Yehuda R (2002) Post-traumatic stress disorder. *N Engl J Med* 346: 108–114.
154. Cohen H, Neumann L, Haiman Y, Matar MA, Press J, Buskila D (2002) Prevalence of post-traumatic stress disorder in fibromyalgia patients: overlapping syndromes or post-traumatic fibromyalgia syndrome? *Semin Arthritis Rheum* 32: 38–50.
155. WatkinsLR, Maier SF (2000) The pain of being sick. Implications of immune-to-brain communication for understanding pain. *Annu Rev Psychol* 51: 29–57.
156. Gracely RH, Petzke F, Wolf JM, Clauw DJ (2002) Functional magnetic resonance imaging evidence of augmented pain processing in fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 46: 1333–1344.
157. Heim C, Ehlert U, Hellhammer D (2000) The potential role of hypocortisolism in the pathophysiology of stress-related bodily disorders. *Psychoneuroimmunology* 25: 1–35.
158. Van Houdenhove B (2000) Psychosocial stress and pain. *Eur J Pain* 4: 225–228.
159. Cohen ML, Quintner JL (1998) Fibromyalgia syndrome and disability: a failed construct fails those in pain. *Med J Austr* 168: 402–404.
160. Ehrlich GE, Wolfe F (1996) On the difficulties of disability and its determination. *Rheum DisClin North Am* 22: 613–621.
161. Neumann L, Berzak A, Buskila D (2000) Measuring health status in Israeli patients with fibromyalgia syndrome and widespread pain and healthy individuals: utility of the Shortform 36-item Health Survey. *Semin Arthritis Rheum* 29: 400–408.
162. White KP, Harth M, Teasell RW (1995) Work disability evaluation and the fibromyalgia syndrome. *Semin Arthritis Rheum* 24: 371–381.
163. Bennett RM, Burckhardt CS, Clark SR, O'Reilly CA, Wiens AN, Campbell SM. Group treatment of fibromyalgia: a 6 month outpatient program. *J Rheumatol*. 1996;23:521-8.
164. Mcbeth J, McFarlane GJ, Benjamin S, MorrisS, Silman AJ (1999). The association between tender points, psychological distress, and adverse childhood experiences. *Arthritis Rheum* 42: 1397–1404.