

Παθοφυσιολογία της ινομυαλγίας

Ι.Α. ΠΑΠΑΔΟΠΟΥΛΟΣ¹
Ν.Γ. ΓΑΛΑΝΟΠΟΥΛΟΣ²
Γ.Π. ΚΑΜΠΑΚΗΣ²
Χ. ΤΣΙΓΑΛΟΥ³

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Πλήθος ερευνητών που ασχολούνται με την παθοφυσιολογία της ινομυαλγίας επικεντρώνουν το ενδιαφέρον τους στη μελέτη των αλλοιώσεων της μικροσκοπικής κατασκευής και λειτουργίας των γραμμωτών μυών, των ουσιών που παρεμβαίνουν στην εκδήλωση του πόνου, των ορμονών που πιθανόν συμμετέχουν, του ρόλου των εγκεφαλικών λειτουργιών, της παθολογίας του ύπνου αλλά και κάποιων γενετικών παραγόντων που, πιθανόν δρώντας συνεργικά, επηρεάζουν την εκδήλωση της νόσου. Η παρούσα ανασκόπηση συνοψίζει βιβλιογραφικά στοιχεία για τους ανωτέρω παράγοντες και τη δράση τους, και αποσκοπεί να κοινοποιήσει το ως σήμερα γνωστό αιτιοπαθογενετικό υπόστρωμα της νόσου.

Ελληνική Ρευματολογία 2007, 18(4): 319-331

Όροι ευρετηρίου: ινομυαλγία, οξειδωτικό stress μυών, σεροτονίνη, ουσία P, διαταραχή ύπνου, εγκεφαλικές λειτουργίες, γενετικοί παράγοντες.

Η παθοφυσιολογία της ινομυαλγίας (INM), σύμφωνα με τους ερευνητές, φαίνεται να συντελείται μέσα από την αλληλοεπίδραση πολλαπλών και διαφορετικών παραγόντων. Οι σημαντικότεροι από αυτούς και οι ρόλοι που διαδραματίζουν στην εκδήλωση της νόσου αναλύονται εκτενώς παρακάτω.

1. Η μελέτη της μικροσκοπικής κατασκευής και λειτουργίας των γραμμωτών μυών. Ο ρόλος του οξειδωτικού stress

Μελέτες με ηλεκτρονικό μικροσκόπιο (ΗΜ) έχουν δείξει την παρουσία σε υψηλή συχνότητα αλλοιώσεων των μυϊκών ινών (rubber band μορφολογία), αποδιοργάνωση της δομής των μυοϊνιδίων και των νηματίων ακτίνης, παρουσία σωματίων

¹Ρευματολογικό Τμήμα Γενικού Νοσοκομείου Καβάλας

²Εξωτερικό Ρευματολογικό Ιατρείο και

³Τμήμα Βιοπαθολογίας Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Αλεξανδρούπολης

λιποφουσκίνης και συσσωρεύσεων γλυκογόνου και λιπιδίων. Διαπιστώθηκε επίσης ελάττωση του αριθμού των μιτοχονδρίων και διαταραχή της μορφολογίας τους¹⁻³. Η αυξημένη παρουσία μονοξειδίου του αζώτου (NO)^{4,5} στους μύες οδηγεί σε αύξηση της απόπτωσης των μυϊκών ινών και σε διαταραχή της δομής τους. Πρέπει να αναφερθεί ότι συγκεντρώσεις NO υψηλότερες αυτών του οξυγόνου οδηγούν σε ελάττωση, ενώ ίσες ή χαμηλότερες σε αύξηση της υπεροξειδωσής των λιπιδίων και σε οξειδωτικό stress με αποτέλεσμα τη λειτουργική βλάβη των μυών¹.

Μελέτες με ³¹P-MRS (Nuclear Magnetic Resonance Spectra) διαπίστωσαν μεταβολικές διαταραχές των μελετηθέντων μυών, όπως και σχετικά χαμηλά επίπεδα φωσφοκρεατινίνης και ATP (στην ανάπαυση) σε συνδυασμό με χαμηλή φωσφορυλίωση και ολική οξειδωτική ικανότητα (σε ανάπαυση και άσκηση). Παρατηρήθηκαν επίσης υψηλά επίπεδα φωσφοδιεστερασών και ανόργανων φωσφορικών⁶. Μετά από αερόβια άσκηση καταγράφηκε ελάττωση της αιματικής ροής ως απάντηση ερεθισμού στη συνθετάση του NO. Τα γεγονότα αυτά συνηγορούν υπέρ της αυξημένης ευαισθησίας των ασθενών με INM στην κατασταλτική επίδραση του NO στη διαδικασία της οξειδωτικής φωσφορυλίωσης⁷.

Ιδιαίτερη σημασία έχει η διαπίστωση διαταραχής της μικροκυκλοφορίας στους ασθενείς με INM. Οι Morf και συν.⁸ διαπίστωσαν με περιουχική τριχοειδοσκόπηση, στατιστικά σημαντική ελάττωση της πυκνότητας και της αιματικής ροής των τριχοειδών και αύξηση της διάτασης και του ακανόνιστου σχηματισμού τους στους ασθενείς με INM συγκριτικά με υγιείς μάρτυρες. Οι Elvin και συν.⁹ μελετώντας την αιματική ροή με Doppler υπερηχογραφική τεχνική κατά και μετά την άσκηση (στατική και δυναμική σύσπαση) αναφέρουν ελάττωση της ροής χωρίς όμως επηρεασμό της έντασής της κατά τη σύσπαση των μυών. Διαταραχή της αιματικής ροής μετά από κάθαρση με Xe-133 σε συνδυασμό με ελάττωση της αερόβιας ικανότητας καθώς και ελάττωση της 3-OH-CoA δευδρογενάσης και της κιτρικής

συνθετάσης αναφέρθηκε από άλλους ερευνητές¹⁰. Ανωμαλίες της μικροκυκλοφορίας έχουν ιδιαίτερα περιγραφεί στην περιοχή των σημείων ευαισθησίας της INM (tender points, TPs) στο δέρμα και τις μυϊκές περιοχές¹¹.

Σε ασθενείς με INM παρατηρήθηκε, επίσης, αύξηση των επιπέδων της ενδοθηλίνης-1 (συγκριτικά με μάρτυρες) ανεξαρτήτως της ηλικίας, του δείκτη μάζας σώματος, της διάρκειας της νόσου και του αριθμού των TPs¹². Η ενδοθηλίνη-1 που παράγεται από τα ενδοθηλιακά κύτταρα των αγγείων μπορεί να οδηγήσει σε αγγειοσύσπαση και ισχαιμία καθώς και σε αύξηση της αγγειοσυσπαστικής δράσης μιας σειράς ουσιών όπως η νορεπινεφρίνη, η σεροτονίνη και η αγγειοτενσίνη-II.

Προκειμένου να γίνει κατανοητή μια αλληλουχία διαδοχικών γεγονότων που να ερμηνεύει τη προσβολή του μυοσκελετικού συστήματος στην INM, είναι ανάγκη να αναφερθούμε στο ρόλο του οξειδωτικού stress. Έχει διαπιστωθεί αύξηση των malonyldialdehyde (MDA), του NO και της glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase (GAPDH), ουσιών που οδηγούν σε υπεροξειδωσής των λιπιδίων βιολογικών μεμβρανών. Αυτές συνδυάζονται με την ελάττωση άλλων ουσιών με αντιοξειδωτική δράση όπως η superoxide desmutase (SOD), οι θειόλες, η γλουταθειόνη, οι βιταμίνες A και E, το μαγνήσιο, το σελήνιο και ο ψευδάργυρος¹³. Η υπεροξειδωσής των λιπιδίων των κυτταρικών μεμβρανών οδηγεί σε διαταραχή των κυττάρων ή ρήξη τους με αποτέλεσμα την έκλυση στο περιβάλλον μιας σειράς ουσιών και οργανουλίων. Τα υψηλά επίπεδα MDA και τα χαμηλά επίπεδα SOD δε σχετίστηκαν εν τούτοις με την ένταση του πόνου, τον αριθμό των TPs ή τη διάρκεια της INM¹⁴. Αναφέρθηκε ωστόσο αρνητική συσχέτιση μεταξύ των μυαλγικών σκορ και της δραστηριότητας της ξανθινικής οξειδάσης (XO), ενός ένζυμου με αντιοξειδωτική δράση, καθώς και της κατάθλιψης με τα επίπεδα των ουσιών του οξειδωτικού stress όπως του MDA, στοιχείο που παραπέμπει σε διαταραχή του οξειδωτικού stress στην ομάδα των ασθενών

που μελετήθηκαν^{7,15}. Υπέρ αυτού συνηγορεί και η παρατήρηση των ερευνητών ότι η χορήγηση αντικαταθλιπτικών βελτίωσε τα σκορ του πόνου χωρίς να επηρεάσει τις ουσίες του οξειδωτικού stress.

Η μυϊκή υποξία μπορεί να οδηγήσει σε επιτάχυνση της παραγωγής των λεγόμενων τελικών προϊόντων της προχωρημένης γλυκοζυλίωσης (AGEs: end product of advanced glycation). Αυτά, συνδεδεμένα με τους υποδοχείς τους στα μονοκύτταρα/μακροφάγα (ΜΦ), στα ενδοθηλιακά κύτταρα, στα Τ-λεμφοκύτταρα ή στους ινοβλάστες, οδηγούν στην ενεργοποίηση του NFκΒ και στην παραγωγή προ-φλεγμονωδών κυτταροκινών, αυξητικών παραγόντων και μορίων προσκόλλησης^{16,17}. Παράλληλα έχουν συσχετιστεί και με μεταβολή της δομής και αύξηση της εναπόθεσης των ινών κολλαγόνου ασθενών με INM γύρω από νευρικές ίνες, με αποτέλεσμα την πρόκληση πόνου λόγω συμπίεσής τους καθώς και λόγω μεταβολής της διάχυσης, της κυκλοφορίας και της σύνδεσης των νευροπεπτιδίων και των μονοαμινών που σχετίζονται με τη διαδικασία του πόνου^{18,19}. Ενδιαφέρουσα είναι η μελέτη των Ruster και συν.¹⁷ οι οποίοι μελετώντας ιστοχημικά δείγματα μυών διαπίστωσαν την παρουσία N-carboxymethyllysine (CML), ενεργοποιηθέντος NFκΒ, συγκεντρώσεων CD68+ Μο/Μφ, υποδοχέων των AGEs καθώς και ταυτόχρονη εντόπιση CML και κολλαγόνων ινών. Τα παραπάνω ευρήματα σε συνδυασμό με τα υψηλά επίπεδα CML ορού των ασθενών με INM συνηγορούν ισχυρά υπέρ του ρόλου των παραγόντων της τοπικής υποξίας στην παθογένεια της INM.

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον έχει το σχήμα ερμηνείας των συμπτωμάτων της INM από τους Olsen και Park²⁰. Το οξειδωτικό stress μπορεί να οδηγήσει σε βλάβη του σαρκολείμματος των μυϊκών ινών και στην επακόλουθη είσοδο ασβεστίου που οδηγεί με τη σειρά του σε μεταβολικές ανωμαλίες και συσπάσεις (πράγμα που ερμηνεύει την ηλεκτρομυογραφικά παρατηρούμενη δραστηριότητα) καθώς και στην έξοδο καλίου

στο σαρκόπλασμα που έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της ευαισθησίας των υποδοχέων πόνου στους μύες, την εμφάνιση του πόνου και της δυσκαμψίας και την, κατά συνέπεια αποφυγή άσκησης και φυσικής δραστηριότητας.

2. Οι ουσίες που παρεμβαίνουν στη διαδικασία του πόνου – Μεσολαβτές του πόνου

Ιδιαίτερο ερευνητικό ενδιαφέρον συγκέντρωσε η μελέτη ουσιών που ενέχονται στη διαδικασία του πόνου όπως η σεροτονίνη (5-HT: υδροξυτριπταμίνη) και οι μεταβολίτες της, η ουσία P (SP: substance P), ο αυξητικός παράγοντας των νευρών (NGF: nerve growth factor) και το συνδεδεμένο με το γονίδιο της καλσιτονίνης πεπτιδίο (CGRP: calcitonin gene-related peptide)²¹⁻²³.

2.1. Σεροτονίνη

Κύρια δράση της σεροτονίνης αποτελεί η αναστολή της απελευθέρωσης της ουσίας P (SP) στο νωτιαίο μυελό, μέσω της επίδρασής της στους νευρώνες που μεταφέρουν σ' αυτόν επώδυνα ερεθίσματα από την περιφέρεια, καθώς και η αύξηση του ουδού του πόνου στα ραχιαία κέρατα²⁴. Ελάττωση της σύνθεσης της σεροτονίνης στο κεντρικό ή περιφερικό νευρικό σύστημα οδηγεί σε ελάττωση του ουδού του πόνου²⁴.

Η σεροτονίνη συντίθεται από το αμινοξύ τρυπτοφάνη το οποίο ως ελεύθερο στο πλάσμα μπορεί ενεργητικά να μεταφερθεί διαμέσου του αιματο-εγκεφαλικού φραγμού στο ΚΝΣ. Σε ασθενείς με INM διαπιστώθηκε ελάττωση των επιπέδων τρυπτοφάνης στο περιφερικό αίμα²⁵. Οι Yunus και συν.²⁶ εκτιμώντας το πηλίκο μεταφοράς της τρυπτοφάνης από το πλάσμα προς το ΚΝΣ διαπίστωσαν ελάττωσή του συγκριτικά με τους υγιείς μάρτυρες. Η ελάττωση αυτή σχετίζονταν με τη σοβαρότητα του πόνου, το stress, τον κακή ποιότητας ύπνο και την κεφαλαλγία των ασθενών με INM που μελετήθηκαν. Διαταραχή στο μεταβολισμό της τρυπτοφάνης με ελάττωση του μεταβολίτη της σεροτονίνης 5 υδροξυινδολοξικό οξύ (5-HIAA) έχει επίσης περιγραφεί²³. Η ελάττωση των επιπέδων σεροτονίνης που παρατηρήθηκε

στους ασθενείς με INM, συγκριτικά με υγιείς μάρτυρες, σχετιζόταν κυρίως με τον αριθμό των TRs^{27,28}, παρατήρηση μη διαπιστωμένη ωστόσο από όλους τους ερευνητές^{29,30}. Δεν διαπιστώθηκε απόλυτη συσχέτιση της σεροτονίνης με τον πόνο, το άγχος/κατάθλιψη, τον περιορισμό της λειτουργικής ικανότητας και τις διαταραχές του ύπνου των ασθενών με INM³¹⁻³³.

Μελετώντας τους πολυμορφισμούς του γονιδίου του μεταφορικού μορίου της σεροτονίνης διαπιστώθηκε υψηλότερη συχνότητα του S/S-γονότυπου, συγκριτικά με τους υγιείς μάρτυρες, αλλά και συσχέτισή του με υψηλότερα επίπεδα κατάθλιψης και ψυχολογικού stress³⁴. Οι Bondy και συν.³⁵ αναφέρουν αυξημένη συχνότητα T/C- και C/C-γονότυπου και ελάττωση των T/T ομοζυγών του γονιδίου της σεροτονίνης συγκριτικά με μάρτυρες. Οι ερευνητές περιγράφουν υψηλότερα σκορ πόνου στους ασθενείς με τον T/T-γονότυπο. Υπάρχουν όμως και ερευνητές που δεν διαπίστωσαν δυσλειτουργία του μεταβολισμού της σεροτονίνης στους ασθενείς με INM. Οι Legangneux και συν.³⁶ αναφέρουν συσχέτιση μεταξύ των υψηλών επιπέδων της σεροτονίνης πλάσματος πλουσίου σε αιμοπετάλια και των χαμηλών επιπέδων της 5-HIAA (μεσολαβητή της σεροτονίνης στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό) χωρίς όμως να καταγραφεί μεταβολή της επαναπρόσληψης της σεροτονίνης. Τέλος διαπιστώθηκε ελάττωση της ικανότητας σύνδεσης στην επιφάνεια των αιμοπεταλίων ενός ειδικού μεταφορέα της σεροτονίνης (SERT: specific serotonin transporter) που σχετίστηκε με την βαρύτητα των συμπτωμάτων της INM³⁷.

2.2. Ουσία P

Μετά την ενεργοποίηση των ραχιαίων κεράτων του ΝΜ, από ερεθίσματα προερχόμενα από την περιφέρεια, απελευθερώνεται ουσία P (SP) η οποία ερχόμενη σε επαφή με τους NK-1 υποδοχείς διευκολύνει τη μετάδοση επώδυνων σημάτων²². Έκλυση SP παρατηρείται επίσης de novo στο ΚΝΣ η οποία διαχέεται στο ΕΝΥ. Η SP προκαλεί επίσης ελάττωση του οδού των μετασυναπτικών δυναμικών καθώς και αύξηση του αριθμού των

περιφερικών μηχανοευαίσθητων υποδοχέων στους νευρώνες που μεταφέρουν τα ερεθίσματα πόνου²². Επίσης, δρώντας μετασυναπτικά μέσω της ενεργοποίησης του NK-1, η SP διευκολύνει την ενεργοποίηση και άλλων υποδοχέων του πόνου, όπως του N-Methyl-D-Aspartate (NMDA)³⁸. Οι υποδοχείς αυτοί έχουν εντοπιστεί σε μη εμύελους περιφερικούς νευράξονες και σε πολλά κύτταρα του ΚΝΣ. Μπορεί να ενεργοποιηθούν από την SP οπότε και απομακρύνεται τοπικά το μαγνήσιο που αποκλείει την ενεργοποίησή τους, οδηγώντας στην είσοδο ασβεστίου και μεταβολή της ευερεθιστότητας των νευρώνων³⁹. Στους ασθενείς με INM διαπιστώθηκε τριπλάσια περίπου αύξηση της SP στο ΕΝΥ, συγκριτικά με τους μάρτυρες⁴⁰, η οποία και συσχετίστηκε με την ελάττωση της αιμάτωσης περιοχών του εγκεφάλου που συμμετέχουν στη διαδικασία του πόνου, όπως ο ουραίος πυρήνας και ο θάλαμος. Πρέπει να αναφερθεί ότι αυξημένα επίπεδα SP έχουν συσχετιστεί με την εκδήλωση άγχους αλλά όχι και κατάθλιψης^{41,42}.

Στην παθοφυσιολογία του πόνου της INM έχουν επίσης ενοχοποιηθεί και άλλες ουσίες όπως ο προερχόμενος από τον εγκέφαλο νευροτροφικός παράγοντας (BDNF: Brain derived neurotrophic factor) και οπιοειδή πεπτιδικά όπως η Met-Enkephalin-Arg6-Phe7 (MEAP) καθώς και ο από νευρογλοιακά κύτταρα προερχόμενος νευροτροφικός παράγοντας (GDNF: Glial cell line-derived neurotrophic factor)⁴³⁻⁴⁵. Οι Laske και συν.⁴³ διαπίστωσαν αυξημένα επίπεδα GDNF ανεξάρτητα από την παρουσία κατάθλιψης ή τη διάρκεια της INM στους ασθενείς. Οι Baraniuk και συν.⁴⁴ βρήκαν αυξημένα επίπεδα του MEAP στο ΕΝΥ, υψηλότερα από ότι σε ασθενείς με μηχανική αιτιολογίας οσφυαλγία, τα οποία και σχετίστηκαν με την ελάττωση του ουδού του πόνου, ενώ οι Sarchielli και συν.⁴⁵ βρήκαν χαμηλά επίπεδα του GDNF στο ΕΝΥ. Σε ασθενείς με INM αλλά όχι σε ασθενείς με νευροπαθητικό πόνο, οστεοαρθρίτιδα ή ρευματοειδή αρθρίτιδα διαπιστώθηκε ελάττωση της λειτουργικότητας του συστήματος των Gi πρωτεϊνών που συμμετέχουν στη διαδικασία του

πόνου σε συνδυασμό με αύξηση των επιπέδων του cAMP. Αυτό παραπέμπει στην υπόθεση για διαταραχή της σχέσης ισορροπίας μεταξύ ανασταλτικού και ευοδωτικού των επώδυνων ερεθισμάτων συστήματος της αδενυλοκυκλάσης, με τη διαμεσολάβηση των Gi πρωτεϊνών⁴⁶.

Διατυπώθηκε τέλος η άποψη ότι η INM αποτελεί σύνδρομο νευροπαθητικού πόνου^{47,48}. Σε ασθενείς με INM μετά την εφαρμογή επώδυνων ερεθισμάτων παρατηρήθηκε διατήρηση του πόνου με προοδευτική αύξησή του που διαρκεί δύο φορές περισσότερο των φυσιολογικών μαρτύρων. Παρόμοια ήταν και η παρατήρηση ως προς το βαθμό και την παράταση του πόνου μετά από εφαρμογή μηχανικού ερεθισμού των καμπτήρων των δακτύλων στη περιοχή του αντιβραχίου⁴⁷. Οι Ramuk και συν.⁴⁸ συγκρίνοντας ομάδα ασθενών με INM με ομάδα ασθενών με χρόνια διάχυτο μυοσκελετικό πόνο ως προς τη παρουσία νευροπαθητικού πόνου (Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs) διαπίστωσαν στους πρώτους σαφώς υψηλότερο ποσοστό τέτοιου πόνου ο οποίος σχετιζόταν θετικά με τον αριθμό των TRs.

3. Ο ρόλος των ορμονών

Πολλές μελέτες έχουν ασχοληθεί με το ρόλο των ορμονών του υποθαλαμο-υποφυσιο-επινεφριδικού άξονα (ΥΥΕ άξονας), των ορμονών του θυρεοειδούς, της αυξητικής ορμόνης και του ινσουλινόμορφου παράγοντα-1, των ορμονών του φύλου, της προλακτίνης και τέλος της μελατονίνης^{49,51}.

3.1. Ο υποθαλαμο-υποφυσιο-επινεφριδικός άξονας

Τα επίπεδα της ελεύθερης κορτιζόλης στα ούρα έχουν βρεθεί σε φυσιολογικά ή ελαττωμένα όρια σε σημαντικό ή μη σημαντικό επίπεδο συγκριτικά με τους μάρτυρες⁵². Τα επίπεδά της στον ορό βρέθηκαν επίσης χαμηλά, φυσιολογικά ή αυξημένα το βράδυ⁵³, με την ημερήσια διακύμανση φυσιολογική ή ελαττωμένη⁵⁴. Σε γενικές γραμμές μάλλον τα επίπεδά της στα ούρα 24ώρου είναι

κάπως χαμηλότερα των φυσιολογικών, ενώ του ορού κατά τη διάρκεια της ημέρας τείνουν στο φυσιολογικό⁴⁹. Ενδιαφέρον έχει το γεγονός ότι τα επίπεδά της στο σίελο βρέθηκαν αυξημένα⁵⁴. Οι Gur και συν.⁵⁰ διαπίστωσαν χαμηλά επίπεδα κορτιζόλης πλάσματος που σχετιζόνταν στατιστικά με τον αριθμό των TRs, την κόπωση και τις διαταραχές του ύπνου. Φυσιολογικά, ελαττωμένα ή αυξημένα επίπεδα αναφέρθηκαν επίσης για τη σφαιρίνη που μεταφέρει την κορτιζόλη (CBG: cortisol binding globulin)⁵⁵.

Αναφέρθηκε ενίσχυση της απάντησης της αδενοκορτικοτρόπου ορμόνης (ACTH) σε εξωγενή ερεθισμό με κορτικοτρόπο ορμόνη (CRH) ή μέσω υπογλυκαιμίας προκαλούμενης από χορήγηση ινσουλίνης⁵⁶. Φαίνεται ότι η έκκριση της ACTH αυξάνει σε συνθήκες stress⁴⁹. Η εντονότερη απάντηση της ACTH σε τέτοιες συνθήκες πιθανόν να οφείλεται στα σχετικά υψηλά επίπεδα arginine vasopressin (AVP) που οδηγεί σε μέσω ερεθισμού της CRH έκκρισή της⁵⁷. Πιθανόν επίσης να αντανάκλα την υπερέκκριση της CRH από την υπόφυση ως συνέπεια χρόνιας υποδραστηριοποίησης των νευρώνων λόγω ανασταλτικής δράσης της SP που όπως προαναφέρθηκε βρέθηκε αυξημένη στην INM⁵⁸. Μετά από τη χορήγηση δεξαμεθαζόνης δεν βρέθηκε αυξημένη έκκριση ACTH⁵⁹. Μετά από χορήγηση metypralone και 1μgr ACTH παρατηρήθηκε χαμηλότερη κορύφωση (peak) των επιπέδων κορτιζόλης, συγκριτικά με τους μάρτυρες⁴⁹. Αυτό σε συνδυασμό με την ανεύρεση φυσιολογικού μεγέθους επινεφριδίων οδήγησαν τους ερευνητές στην υπόθεση ότι ο ΥΥΕ άξονας εμφανίζει χαμηλή δραστηριοποίηση. Ο πόνος, τα αυξημένα επίπεδα της SP, η ελαττωμένη απαντητικότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος και η ελάττωση του ερεθισμού από τα χαμηλά επίπεδα σεροτονίνης στην INM μειώνουν την έκκριση CRH από τους νευρώνες και την υπόφυση⁴⁹. Πιθανό ρόλο έχουν επίσης προ-φλεγμονώδεις κυτταροκίνες, καθώς παρατηρήθηκε ότι οι ιογενείς λοιμώξεις μπορούν να πυροδοτήσουν την εκδήλωση INM, στη ρύθμιση της λειτουργίας του ΥΥΕ άξονα. Η SP μπορεί να πυροδοτήσει την έκκριση

ιντερλευκίνης-1 και -6 (IL-1, IL-6) και παράγοντα νέκρωσης των όγκων (TNF-α) που με τη σειρά τους προκαλούν την απελευθέρωση αυξητικού παράγοντα των νεύρων (NGF) ή προκαλούν απ' ευθείας πόνο⁴⁹.

Ενδιαφέρον έχει το σχήμα αλληλεπίδρασης μεταξύ του νευρικού συστήματος και του ΥΓΕ άξονα που πρότειναν οι Adler και Geenen⁶⁰. Σύμφωνα με αυτό σε συνθήκες stress παρατηρείται αρχικά ενεργοποίηση που ακολουθείται από την ελάττωση της απάντησης του ΥΓΕ άξονα και του αυτόνομου νευρικού συστήματος. Σε συνθήκες επαναλαμβανόμενης έκθεσης στο stress οι ασθενείς με INM εμφανίζουν παρατεταμένη καταστολή αυτής της απάντησης. Αυτό επιδρά στο ΚΝΣ με αποτέλεσμα την εμφάνιση κόπωσης, κακής ποιότητας ύπνου, διαταραχής του συναισθήματος καθώς και αύξηση της ευαισθησίας στον πόνο, αύξηση των επιπέδων SP στο ΕΝΥ, ελάττωση της έκκρισης CRH και παραπέρα ελάττωση της ενεργοποίησης του ΥΕΕ άξονα εγκαθιστώντας ένα φαύλο κύκλο.

3.2. Η λειτουργία του θυρεοειδούς αδένου

Παρά το γεγονός ότι η κλινική εικόνα της INM και του υποθυρεοειδισμού εμφανίζουν κάποιες ομοιότητες, τα επίπεδα των θυρεοειδικών ορμονών βρέθηκαν μάλλον σε φυσιολογικά επίπεδα στους ασθενείς με INM^{56,61}. Παρατηρήθηκε όμως μειωμένη απαντητικότητα μετά από ερεθισμό με TRH (thyroid releasing hormone). Ίσως αυτό να οφείλεται στη λειτουργία του ΥΓΕ άξονα καθότι έχει βρεθεί ότι η CRH μέσω της σωματοστατίνης αναστέλλει τη λειτουργία του θυρεοειδούς αδένου⁵⁸.

3.3. Ο αυξητικός παράγοντας (GH) και ο ινσουλινομόρφος αυξητικός παράγοντας (IGF-1)

Έχει βρεθεί μικρή ελάττωση των επιπέδων GH και IGF-1 στο ένα τρίτο περίπου των ασθενών με INM⁵⁸. Φαίνεται ότι σε ασθενείς με χαμηλά επίπεδα IGF-1 η απάντηση μετά εξωγενή (π.χ. υπογλυκαιμία ή κλονιδίνη) ερεθισμό της GH είναι

ελαττωμένη⁴⁹. Την ελαττωμένη δραστηριότητα του άξονα IGF-1 και GH οι McCall-Hosenfeld και συν.⁶² την απέδωσαν στην ηλικία και στην παχυσαρκία των ασθενών με INM και όχι στην ίδια τη νόσο. Να σημειωθεί ότι η ανεπάρκεια GH μπορεί να οδηγήσει σε ελαττωμένη ικανότητα για άσκηση, μυϊκή αδυναμία, μη ανοχή του κρύου (συμπτώματα που παρατηρούνται και σε ασθενείς με INM) καθώς και ότι η έκκρισή της γίνεται κατά τα στάδια 3 και 4 του ύπνου όπου υπάρχει αντίστοιχη διαταραχή στους ασθενείς με INM.

3.4. Οι ορμόνες του φύλου

Στην INM έχουν αναφερθεί φυσιολογικά επίπεδα οιστρογόνων, ωχρινοτρόπου (LH) και θυλακιοτρόπου (FSH) ορμόνης⁶³ ενώ από άλλους ερευνητές καταγράφηκαν χαμηλά επίπεδα οιστρογόνων παρά τα αυξημένα επίπεδα FSH⁶⁴. Ανιχνεύθηκαν επίσης ελαττωμένα επίπεδα διυδροεπιανδροστερόνης (DHEAs) ορού και ελεύθερης τεστοστερόνης⁶⁵, όχι όμως από όλους τους ερευνητές. Μετά πρόκληση υπογλυκαιμίας διαπιστώθηκαν ελαττωμένα συγκριτικά με τους μάρτυρες επίπεδα DHEAs σε ποσοστό 21% των ασθενών⁵⁴. Αναφέρθηκε επίσης μη αναμενόμενη έκκριση LH μετά ερεθισμό με LH-RH (ορμόνη που προκαλεί την έκκρισή της) σε συνδυασμό μάλιστα με αύξηση των αναμενόμενων επιπέδων της FSH⁴⁹. Δεν συμπεραίνεται πάραυτα κάποια σοβαρή διαταραχή των ορμονών του φύλου στους ασθενείς με INM.

3.5. Προλακτίνη

Αναφέρθηκαν φυσιολογικά επίπεδα σε ασθενείς με INM^{54,66}. Μετά όμως από δοκιμασία πρόκλησης μέσω υπογλυκαιμίας ή χορήγησης TRH (ερεθίζει την έκκριση θυρεοτροπίνης) αναφέρθηκε αυξημένη αντίδραση στην έκκριση προλακτίνης^{61,64}, όχι όμως από όλους τους ερευνητές^{54,62}. Ίσως σε ένα ποσοστό ασθενών με INM παρατηρείται αυξημένη απάντηση προλακτίνης μετά την επίδραση του ΥΓΕ άξονα ή της θυρεοειδικής λειτουργίας⁶⁴.

3.6. Μελατονίνη

Η έκκρισή της επηρεάζεται από τον κιρκάδιο ρυθμό του νευροενδοκρινικού συστήματος και μελετήθηκε στην INM μετά την παρατήρηση ότι η νόσος προκαλεί αίσθημα εξάντλησης και μη αναζωογονητικού ύπνου. Έχουν αναφερθεί φυσιολογικά, αυξημένα και ελαττωμένα επίπεδα νυχτερινής έκκρισης που δεν επιτρέπουν συμπεράσματα σχετικά με το ρόλο της στην INM⁶⁷.

4. Διαταραχές ύπνου στην INM

Ο κακής ποιότητας ύπνος των ασθενών με INM δεν φαίνεται να σχετίζεται με παράγοντες ψυχολογικούς αλλά με την ίδια τη νόσο⁶⁸. Σε φυσιολογικά άτομα πειραματική διαταραχή του σταδίου 4 του non-REM ύπνου οδηγεί στην εμφάνιση πόνου και κόπωσης παρόμοια των ασθενών με INM⁶⁹, κάτι που όμως δεν παρατηρήθηκε σε άτομα με έντονη φυσική δραστηριότητα⁷⁰. Σε ασθενείς με INM η μελέτη του ηλεκτροεγκεφαλογραφήματος (HEG) έδειξε διαταραχή με παρεμβολή α-κύματος στο δ-κύμα του ύπνου. Οι Roizenblatt και συν.⁷¹ έδειξαν τρεις παραλλαγές α-HEG ύπνου: φασική (50% έναντι 7% των μαρτύρων), τονική (20% έναντι 9% των μαρτύρων) και χαμηλού α (30% έναντι 84% των μαρτύρων). Οι ασθενείς με την φασική παραλλαγή (α παρεμβολή στον αργού κύματος ύπνο ή α-δ ύπνο) εμφανίζουν συχνότερα έντονα διάχυτα άλγη, πρωινή δυσκαμψία και κακής ποιότητας ύπνο. Η αύξηση του κυκλικού εναλλασσόμενου προτύπου (που προκαλεί κατακερματισμό του ύπνου) όπως διαπιστώθηκε από τους Rizzi και συν.⁷² σχετιζόταν με κακής ποιότητας ύπνο και συχνότερες αφυπνίσεις. Ο μεγαλύτερος αριθμός των αιφνίδιων μεταβολών της ηλεκτροεγκεφαλογραφικής συχνότητας ακολουθήθηκε από ηλεκτρομυογραφικά ευρήματα (αύξηση του εύρους των μυϊκών συσπάσεων) που συνοδεύονταν και από την παρουσία περιοδικών αλλαγών της αναπνοής⁷³. Ενδιαφέρον έχει επίσης η αποκάλυψη ηλεκτροεγκεφαλογραφικών ανωμαλιών του ύπνου σε παιδιά και μητέρες με INM που συνηγορεί υπέρ επίδρασης γενετικών παραγόντων στην ανάπτυξη της INM⁷⁴.

5. Η συμμετοχή των εγκεφαλικών λειτουργιών στη διαδικασία του πόνου

Μια σειρά από αξιόλογες απεικονιστικές μελέτες ή μελέτες της γνωσιακής εγκεφαλικής λειτουργίας μετά την εφαρμογή εξωγενών ερεθισμάτων έδειξαν συμμετοχή του εγκεφάλου στη διαδικασία του πόνου. Διαπιστώθηκε ενεργοποίηση του μετωπιαίου και του βρεγματικού λοβού σε συνδυασμό με περιοχική ελάττωση της αιματικής ροής μετά από άσκηση που προκάλεσε πόνο. Αυτό οδήγησε τους ερευνητές στην υπόθεση ότι η υπεραλγησία στους ασθενείς με INM οφείλεται μάλλον στην ιδιαίτερα έντονη προσοχή στα ερεθίσματα⁷⁵. Υπέρ της συμμετοχής μηχανισμών του νευρικού συστήματος συνηγορούν τα αποτελέσματα μελέτης των Staud και συν.⁷⁶ οι οποίοι εφαρμόζοντας θερμικά και πιεστικά ερεθίσματα που υπερέβαιναν τον ουδό του πόνου με σύγχρονη άσκηση των άκρων χειρών, παρατήρησαν ελάττωση της αντίληψης των ερεθισμάτων στους υγιείς μάρτυρες, αύξησή της όμως στους ασθενείς με INM. Επίσης παρατηρήθηκε ότι η άσκηση ενώ ελάττωνε τον πόνο σε θερμικά δερματικά ερεθίσματα και αύξανε τον ουδό του πόνου σε μηχανικά ερεθίσματα στην περιοχική εφαρμογή τους αλλά και σε απομακρυσμένες περιοχές, το αντίθετο παρατηρήθηκε σε ασθενείς με INM. Αυτό συνηγορεί υπέρ συμμετοχής κεντρικών εγκεφαλικών μηχανισμών στην αντίληψη του πόνου λόγω ελάττωσης της αναστολής των κατιόντων νευρικών οδών που συμμετέχουν στη διαδικασία του πόνου.

Οι Cook και συν.⁷⁷ μελέτησαν δύο ομάδες ασθενών με INM. Αξιολόγησαν την πρώτη ως προς τις απαντήσεις μετά την εφαρμογή επώδυνων ερεθισμάτων αρχικά χωρίς και στη συνέχεια με τη χρήση λειτουργικής MRI (f-MRI), ενώ τη δεύτερη με f-MRI καθώς υποβάλλονταν σε επώδυνα και μη επώδυνα ερεθίσματα. Στη πρώτη διαπίστωσαν ότι οι ασθενείς ήταν πολύ πιο ευαίσθητοι των μαρτύρων στα επώδυνα ερεθίσματα, ενώ στη δεύτερη παρατηρήθηκε εντονότερη δραστηριότητα των μαρτύρων σε επώδυνα και μη ερεθίσματα. Δηλαδή, καταγράφηκε σημαντική συμμετοχή

των εγκεφαλικών λειτουργιών στην αντίληψη του πόνου στους ασθενείς με INM όπως και μια κατάσταση υπερπροσοχής και επαγρύπνησης στα επώδυνα ερεθίσματα.

Οι Peyron και συν.⁷⁸ μελετώντας ασθενείς με INM αναφέρουν αυξημένη δραστηριότητα σε περιοχές του εγκεφάλου που συμμετέχουν στη γνωσιακή και αισθητηριακή αντίληψη του πόνου. Μελέτη με PET (Positron Emission Tomography) και SPECT (Single-Photon-Emission Computed Tomography) έδειξε ελαττωμένη αιματική ροή προς τον υποθάλαμο⁷⁸, ενώ με f-MRI ενεργοποίηση του υποθαλάμου μετά από πόνο προκαλούμενο από μηχανική πίεση στους μάρτυρες, αλλά όχι στους ασθενείς με INM^{79,80}, ευρήματα που συνηγορούν υπέρ μη ενεργοποίησης θαλαμικών ανασταλτικών του πόνου μηχανισμών. Οι Guedj και συν.⁸¹ μελετώντας την εγκεφαλική αιματική ροή και το μεταβολισμό διαφόρων περιοχών του εγκεφάλου με ^{99m}Tc-ECD SPECT διαπίστωσαν υπερ-διάχυση σε περιοχή που συμμετέχει στην αισθητική αντίληψη του πόνου και υπο-διάχυση σε περιοχές που συμμετέχουν στην συναισθηματική και από άποψη προσοχής διάσταση του πόνου.

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον έχει η μελέτη των Montoya και συν.⁸² που υπέβαλαν σε αισθητικά ερεθίσματα ασθενείς με INM μελετώντας με f-MRI τη δραστηριότητα εγκεφαλικών περιοχών που συμμετέχουν στη διαδικασία του πόνου χωρίς και με παρουσία σημαντικών γι' αυτούς προσώπων. Η παρουσία αυτών των προσώπων οδήγησε σε ελάττωση της δραστηριότητας αυτών των περιοχών δείχνοντας τη σημασία των εγκεφαλικών λειτουργιών στην αντίληψη και ανταπόκριση στον πόνο των ασθενών με INM. Μελέτη του μεταβολισμού του εγκεφάλου με ¹⁸F-fluorodeoxyglucose (FDG)-PET από τους Yunus και συν.⁸³ δεν διαπίστωσε διαφορές συγκριτικά με μάρτυρες που σημαίνει ότι κάθε μεταβολή της αιματικής εγκεφαλικής ροής δεν πρέπει να ερμηνεύεται και ως διαταραχή του μεταβολισμού του εγκεφάλου.

Η καταγραφή των λεγόμενων ERPs (Events Related Potentials) μετά την εφαρμογή σωμα-

τοαισθητικών ερεθισμάτων μας βοηθά στη μελέτη γνωσιακών λειτουργιών του εγκεφάλου. Οι Montoya και συν.⁸⁴ μετά την εφαρμογή δύο ταυτόσημων ερεθισμάτων (S1 και S2 με μεσοδιάστημα 550 ± 50 msec) και ακουστικών ερεθισμάτων δύο τόνων σε ομάδα γυναικών με INM διαπίστωσαν, συγκριτικά με τους μάρτυρες, ελάττωση του εύρους των ERPs που εκλύθηκαν μετά τα S2 ερεθίσματα συγκριτικά με αυτά που εκλύθηκαν από τα S1 ερεθίσματα. Η ελάττωση αυτή παρατηρήθηκε μόνο στα ακουστικά αλλά όχι στα σωματοαισθητικά ερεθίσματα. Οι Yoldas και συν.⁸⁵ μελέτησαν ομάδα γυναικών με INM τις οποίες συνέκριναν με ομάδα γυναικών μαρτύρων σχετικά με το P 300 συστατικό των ακουστικών ERPs (συγκεκριμένα το λανθάνοντα χρόνο) που αποτελεί ένα δείκτη της εγκεφαλικής δραστηριότητας και δείχνει να σχετίζεται με τη μνημονική λειτουργία⁸⁶. Δεν διαπίστωσαν διαφορά των δυο αυτών μετρήσεων μεταξύ γυναικών με INM και μαρτύρων. Διαπίστωσαν συσχέτιση μεταξύ των ολικών μυαλγικών σκορ και των P 300 λανθανόντων χρόνων (αρνητική) και των P 300 ευρών (θετική) τόσο στις ασθενείς όσο και στις μάρτυρες. Επίσης δεν διαπίστωσαν συσχέτιση των παραπάνω παραμέτρων με τα σκορ του άγχους και της κατάθλιψης. Παράταση του P 300 λανθάνοντος χρόνου και ελάττωση του P 300 εύρους χωρίς συσχέτιση με τη διάρκεια ή τον αριθμό των TPs, τις παραμέτρους που αξιολογούν την επίπτωση της νόσου, το κοινωνικό ρόλο, τη φυσική και κοινωνική λειτουργική ικανότητα και το σωματικό πόνο όπως αυτές αξιολογήθηκαν με ερωτηματολόγια SF-36 διαπιστώθηκαν επίσης από τους Alanoglu και συν.⁸⁷. Μελετήθηκε επίσης η επίδραση δύο συναισθηματικών καταστάσεων (δυσάρεστης και ευχάριστης) σε ομάδα ασθενών με INM και ομάδα ασθενών με παρόμοια εικόνα μυοσκελετικού πόνου χωρίς INM ως προς τα εκλυόμενα σωματοαισθητικά δυναμικά μετά την εφαρμογή μη επώδυνων απικών ερεθισμάτων. Οι ασθενείς με INM παρουσίασαν ανωμαλίες στη διαδικασία της πληροφορίας από τα ερεθίσματα αυτά⁸⁸.

6. Οι γενετικοί παράγοντες

Μια σειρά βιβλιογραφικών αναφορών προσπάθησε να απαντήσει στο εάν γενετικοί παράγοντες επηρεάζουν την ανάπτυξη INM⁹⁰⁻⁹³. Οι Arnold και συν.⁹⁰ μελετώντας συγγενείς ασθενών με INM αναφέρουν ισχυρή οικογενειακή συσσώρευση και αυξημένο ποσοστό υψηλού αριθμού ΤΡs στους συγγενείς των ασθενών. Οι Mikkelsen και συν.⁹¹ μελετώντας ομάδα διδύμων διαπίστωσαν ότι, μόνο το 35% στα αγόρια και το 56% στα κορίτσια της διακύμανσης της πιθανότητας ανάπτυξης διάχυτου μυοσκελετικού πόνου μπορεί να αποδοθεί σε γενετικούς παράγοντες. Έχει αναφερθεί συσχέτιση με πολυμορφισμούς του σχετιζόμενου με τη σεροτονίνη γονιδίου HTR2A, της περιοχής που ρυθμίζει το γονίδιο του μεταφορέα της σεροτονίνης⁹⁴ και του πολυμορφισμού της μονοαμινοξειδάσης A και ιντερλευκίνης-4 (IL-4), όχι όμως από όλους τους ερευνητές⁹⁵.

Υπέρ της συμμετοχής γενετικών παραγόντων στην ανάπτυξη της INM είναι και το γεγονός της αποκάλυψης παρόμοιων ηλεκτροεγκεφαλογραφικών διαταραχών στη διάρκεια του ύπνου σε μητέρες και παιδιά με INM⁷⁴. Έχουν επίσης μελετηθεί οι πολυμορφισμοί της Catecholomethyltransferine (COMT) που αδρανοποιεί τις κατεχολαμίνες, την σύνθεση της οποίας κωδικοποιεί γονίδιο που εντοπίζεται στο χρωμόσωμα 22q11. Έχουν περιγραφεί 3 πολυμορφισμοί: LL, LH και HH και έχει διαπιστωθεί συσχέτιση του πολυμορφισμού της με την εμφάνιση ημικρανίας. Συγκεκριμένα ο LL αυξάνει ενώ ο LH ελαττώνει τον κίνδυνο εμφάνισής⁹⁶. Σε ασθενείς με INM διαπιστώθηκε υψηλότερη έκφραση LL και LH ξεχωριστά και LL/LH συγχρόνως και χαμηλότερη έκφραση HH γονότυπου, συγκριτικά με μάρτυρες, χωρίς όμως κάποια συσχέτιση με ψυχιατρικές εκδηλώσεις των ασθενών με INM⁹⁷ κι αυτό γιατί το ένζυμο αυτό έχει εμπλακεί σε ψυχιατρικές καταστάσεις όπως διπολική ψύχωση, σχιζοφρένεια, κ.α.⁹⁸

ABSTRACT

Pathophysiology of fibromyalgia

Papadopoulos I.A.¹, Galanopoulos N.G.², Kampakis

G.P.², Tsigalou H³.

¹Rheumatology Department, General Hospital of Kavala; Kavala,

²Outpatients Rheumatology Clinic and

³Biopathology Department, University Hospital of Alexandroupolis, Alexandroupolis.

Pathophysiology research and studies in fibromyalgia (FM) are now focusing their interest in searching for abnormalities in the microscopic manufacture and operation of muscle fibers, for the substances that intervene in the process of pain, for the hormones that are likely to participate, for the role of cerebral operations or the pathology of sleep and finally for the genetic factors that are likely to influence the onset of FM. In this review we summarise the bibliographic data from the above factors that constitute our present knowledge for the pathophysiology of the FM.

Hellenic Rheumatology 2007, 18(4): 319-331

Key words: fibromyalgia, oxidative stress, serotonin, substance P, HPA-axis, sleep disruption, brain habituation, genetics.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Ozgocmen S, Ozyurt H, Sogut S, et al. Current concepts in the pathophysiology of fibromyalgia: the potential role of oxidative stress and nitric oxide. *Rheumatol Int.* 2006 May; 26(7):585-97. Review.
2. Sprott H, Salemi S, Gay RE, et al. Increased DNA fragmentation and ultrastructural changes in fibromyalgic muscle fibres. *Ann Rheum Dis.* 2004 Mar;63(3):245-51.
3. Jacobsen S, Bartels EM, Danneskiold-Samsøe B. Single cell morphology of muscle in patients with chronic muscle pain. *Scand J Rheumatol.* 1991;20(5):336-43.
4. Larson AA, Giovengo SL, Russell IJ, et al. Changes in the concentrations of amino acids in the cerebrospinal fluid that correlate with pain in patients with fibromyalgia: implications for nitric oxide pathways. *Pain.* 2000 Aug;87(2):201-11.

5. Yunus MB, Kalyan-Raman UP, Kalyan-Raman K, et al. Pathologic changes in muscle in primary fibromyalgia syndrome. *Am J Med.* 1986 Sep 29;81(3A):38-42.
6. Sprott H, Rzanny R, Reichenbach JR, et al. 31P magnetic resonance spectroscopy in fibromyalgic muscle. *Rheumatology (Oxford).* 2000 Oct;39(10):1121-5.
7. Ozgocmen S, Ozyurt H, Sogut S, et al. Antioxidant status, lipid peroxidation and nitric oxide in fibromyalgia: etiologic and therapeutic concerns. *Rheumatol Int.* 2006 May;26(7):598-603.
8. Morf S, Amann-Vesti B, Forster A, et al. Microcirculation abnormalities in patients with fibromyalgia - measured by capillary microscopy and laser fluxmetry. *Arthritis Res Ther.* 2005;7(2):R209-16.
9. Elvin A, Siosteen AK, Nilsson A, et al. Decreased muscle blood flow in fibromyalgia patients during standardised muscle exercise: a contrast media enhanced colour Doppler study. *Eur J Pain.* 2006 Feb;10(2):137-44.
10. Lindh M, Johansson G, Hedberg M, et al. Muscle fiber characteristics, capillaries and enzymes in patients with fibromyalgia and controls. *Scand J Rheumatol.* 1995;24(1):34-7.
11. Lund N, Bengtsson A, Thorborg P. Muscle tissue oxygen pressure in primary fibromyalgia. *Scand J Rheumatol.* 1986;15(2):165-73.
12. Pache M, Ochs J, Genth E, et al. Increased plasma endothelin-1 levels in fibromyalgia syndrome. *Rheumatology (Oxford).* 2003 Mar;42(3):493-4.
13. Eisinger J, Gandolfo C, Zakarian H, et al. Reactive oxygen species, antioxidant status and fibromyalgia. *J Musculoskelet pain.* 5;5-15.
14. Bagis S, Tamer L, Sahin G, et al. Free radicals and antioxidants in primary fibromyalgia: an oxidative stress disorder? *Rheumatol Int.* 2005 Apr;25(3):188-90.
15. Ozgocmen S, Ozyurt H, Sogut S, et al. Antioxidant status, lipid peroxidation and nitric oxide in fibromyalgia: etiologic and therapeutic concerns. *Rheumatol Int.* 2006 May;26(7):598-603.
16. Hein G, Franke S. Are advanced glycation end-product-modified proteins of pathogenetic importance in fibromyalgia? *Rheumatology (Oxford).* 2002 Oct;41(10):1163-7.
17. Ruster M, Franke S, Spath M, et al. Detection of elevated N epsilon-carboxymethyllysine levels in muscular tissue and in serum of patients with fibromyalgia. *Scand J Rheumatol.* 2005 Nov-Dec;34(6):460-3.
18. Drinda S, Franke S, Ruster M, et al. Identification of the receptor for advanced glycation end products in synovial tissue. *Rheumatol Int.* 2005 Aug;25(6):411-3. Epub 2004 Mar 26.
19. Russell IJ. Neurochemical pathogenesis of fibromyalgia. *Z Rheumatol* 1998;57(Suppl. 2):63-6
20. Olsen NJ, Park JH(1998). Skeletal muscle abnormalities in patients with fibromyalgia. *Proc Natl Acad Med USA* 315:351-358.
21. Spath M. Current experience with 5-HT3 receptor antagonists in fibromyalgia. *Rheum Dis Clin North Am.* 2002 May;28(2):319-28. Review.
22. Russell IJ. The promise of substance P inhibitors in fibromyalgia. *Rheum Dis Clin North Am.* 2002 May;28(2):329-42. Review.
23. Cursoy S, Erdal E, Herken H, et al. Significance of catechol-O-methyltransferase gene polymorphism in fibromyalgia syndrome. *Rheumatol Int.* 2003 May;23(3):104-7.
24. Alnigenis MN, Barland P. Fibromyalgia syndrome and serotonin. *Clin Exp Rheumatol.* 2001 Mar-Apr;19(2):205-10. Review.
25. Russell IJ, Michalek JE, Vipraio GA, et al. Serum amino acids in fibrositis/fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol Suppl.* 1989 Nov;19:158-63.
26. Yunus MB, Dailey JW, Aldag JC, et al. Plasma tryptophan and other amino acids in primary fibromyalgia: a controlled study. *J Rheumatol.* 1992 Jan;19(1):90-4.
27. 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 Sep;19(9):1428-32.
28. 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 Nov;20(11):1986-8. No abstract available.
29. 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 Nov;83(2):313-9.
30. Russell IJ, Vaeroy H, Javors M, et al. Cerebrospinal

- fluid biogenic amine metabolites in fibromyalgia/fibrositis syndrome and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1992 May;35(5):550-6.
31. Klein R, Bansch M, Berg PA. Clinical relevance of antibodies against serotonin and gangliosides in patients with primary fibromyalgia syndrome. *Psychoneuroendocrinology.* 1992 Nov;17(6):593-8.
 32. Eich WR, Fischer HP, Hartmann M, et al. *Psychosomatic Medicine* 1999;61:84-130.
 33. Russell IJ. Advances in fibromyalgia: possible role for central neurochemicals. *Am J Med Sci.* 1998 Jun;315(6):377-84. Review.
 34. 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 Nov;42(11):2482-8.
 35. Bondy B, Spaeth M, Offenbaecher M, et al. The T102C polymorphism of the 5-HT_{2A}-receptor gene in fibromyalgia. *Neurobiol Dis.* 1999 Oct;6(5):433-9.
 36. 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 Mar;40(3):290-6.
 37. Bazzichi L, Giannaccini G, Betti L, et al. Alteration of serotonin transporter density and activity in fibromyalgia. *Arthritis Res Ther.* 2006;8(4):R99.
 38. Russell IJ. The promise of substance P inhibitors in fibromyalgia. *Rheum Dis Clin North Am.* 2002 May;28(2):329-42. Review.
 39. Henriksson KG, Sorensen J. The promise of N-methyl-D-aspartate receptor antagonists in fibromyalgia. *Rheum Dis Clin North Am.* 2002 May;28(2):343-51. Review.
 40. 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 Jun;21(6):853-60.
 41. 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 Jun;79(6):586-96.
 42. 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 Jan 19;484(1):57-64.
 43. Laske C, Stransky E, Eschweiler GW, et al. Increased BDNF serum concentration in fibromyalgia with or without depression or antidepressants. *J Psychiatr Res.* 2007 Oct;41(7):600-5.
 44. Baraniuk JN, Whalen G, Cunningham J, et al. Cerebrospinal fluid levels of opioid peptides in fibromyalgia and chronic low back pain. *BMC Musculoskelet Disor.* 2004 Dec 9;5:48.
 45. 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 Apr;26(4):409-15.
 46. Galeotti N, Ghelardini C, Zoppi M, et al. A reduced functionality of Gi proteins as a possible cause of fibromyalgia. *J Rheumatol.* 2001 Oct;28(10):2298-304.
 47. Price DD, Staud R. Neurobiology of fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol Suppl.* 2005 Aug;75:22-8. Review.
 48. 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 Oct;36(2):130-4.
 49. Geenen R, Jacobs JW, Bijlsma JW. Evaluation and management of endocrine dysfunction in fibromyalgia. *Rheum Dis Clin North Am.* 2002 May;28(2):389-404. Review.
 50. 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 Nov;63(11):1504-6.
 51. Weihe E, Nohr D, Michel S et al. Molecular anatomy of the neuro-immune connection. *Int J Neurosci* 1991;59:1-23.
 52. 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 May;106(5):534-43.
 53. Klerman EB, Goldenberg DL, Brown EN, et

- al. Circadian rhythms of women with fibromyalgia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001 Mar;86(3):1034-9.
54. 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 Feb;13(1):51-61.
 55. McCain GA, Tilbe KS. Diurnal hormone variation in fibromyalgia syndrome: a comparison with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol Suppl.* 1989 Nov;19:154-7.
 56. 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. *Z Rheumatol.* 1998;57 Suppl 2:81-7.
 57. 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 May 1;840:684-97. Review.
 58. Neeck G. Neuroendocrine and hormonal perturbations and relations to the serotonergic system in fibromyalgia patients. *Scand J Rheumatol Suppl.* 2000;113:8-12. Review.
 59. Maes M, Lin A, Bonaccorso S, van Hunsel F, et al. Increased 24-hour urinary cortisol excretion in patients with post-traumatic stress disorder and patients with major depression, but not in patients with fibromyalgia. *Acta Psychiatr Scand.* 1998 Oct;98(4):328-35.
 60. Adler GK, Geenen R. Hypothalamic-pituitary-adrenal and autonomic nervous system functioning in fibromyalgia. *Rheum Dis Clin North Am.* 2005 Feb;31(1):187-202, xi. Review.
 61. Neeck G, Riedel W. Thyroid function in patients with fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol.* 1992 Jul;19(7):1120-2.
 62. 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 Apr;30(4):809-14.
 63. Samborski W, Sobieska M, Pieta P, et al. Normal profile of sex hormones in women with primary fibromyalgia. *Ann Acad Med Stetin.* 2005;51(2):23-6.
 64. Neeck G, Riedel W. Hormonal perturbations in fibromyalgia syndrome. *Ann N Y Acad Sci.* 1999 Jun 22;876:325-38; discussion 339. Review.
 65. 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 Nov;83(2):313-9.
 66. Griep EN, Boersma JW, de Kloet ER. Pituitary release of growth hormone and prolactin in the primary fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol.* 1994 Nov;21(11):2125-30.
 67. Citera G, Arias MA, Maldonado-Cocco JA, et al. The effect of melatonin in patients with fibromyalgia: a pilot study. *Clin Rheumatol.* 2000;19(1):9-13.
 68. Moldofsky H. Management of sleep disorders in fibromyalgia. *Rheum Dis Clin North Am.* 2002 May;28(2):353-65. Review.
 69. 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 Jul;26(7):1586-92.
 70. Moldofsky H, Scarisbrick P. Induction of neurasthenic musculoskeletal pain syndrome by selective sleep stage deprivation. *Psychosom Med.* 1976 Jan-Feb;38(1):35-44.
 71. Roizenblatt S, Moldofsky H, Benedito-Silva AA, et al. Alpha sleep characteristics in fibromyalgia. *Arthritis Rheum.* 2001 Jan;44(1):222-30.
 72. 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 Jun;31(6):1193-9.
 73. Sergi M, Rizzi M, Braghiroli A, et al. Periodic breathing during sleep in patients affected by fibromyalgia syndrome. *Eur Respir J.* 1999 Jul;14(1):203-8.
 74. 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 Nov;59(2):165-74.
 75. Wik G, Fischer H, Finer B, et al. Retrosplenial cortical deactivation during painful stimulation of fibromyalgic patients. *Int J Neurosci.* 2006 Jan;116(1):1-8.

76. Staud R, Robinson ME, Price DD. Isometric exercise has opposite effects on central pain mechanisms in fibromyalgia patients compared to normal controls. *Pain*. 2005 Nov;118(1-2):176-84.
77. Cook DB, Lange G, Ciccone DS, et al. Functional imaging of pain in patients with primary fibromyalgia. *J Rheumatol*. 2004 Feb;31(2):364-78.
78. Peyron R, Laurent B, Garcia-Larrea L. Functional imaging of brain responses to pain. A review and meta-analysis (2000). *Neurophysiol Clin*. 2000 Oct;30(5):263-88. Review.
79. Laurent B, Peyron R, Garcia Larrea L, et al. Positron emission tomography to study central pain integration. *Rev Neurol (Paris)*. 2000 Apr;156(4):341-51. Review.
80. Dailey PA, Bishop GD, Russell IJ, et al. Psychological stress and the fibrositis/fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol*. 1990 Oct;17(10):1380-5.
81. Guedj E, Taieb D, Cammilleri S, et al. 99mTc-ECD brain perfusion SPECT in hyperalgesic fibromyalgia. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2007 Jan;34(1):130-4.
82. 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 Dec;50(12):4035-44.
83. Yunus MB, Young CS, Saeed SA, et al. Positron emission tomography in patients with fibromyalgia syndrome and healthy controls. *Arthritis Rheum*. 2004 Aug 15;51(4):513-8.
84. Montoya P, Sitges C, Garcia-Herrera M, et al. Reduced brain habituation to somatosensory stimulation in patients with fibromyalgia. *Arthritis Rheum*. 2006 Jun;54(6):1995-2003.
85. Yoldas T, Ozgocmen S, Yildizhan H, et al. Auditory p300 event-related potentials in fibromyalgia patients. *Yonsei Med J*. 2003 Feb;44(1):89-93.
86. Korpelainen JT, Kauhanen ML, Tolonen U, et al. Auditory P300 event related potential in minor ischemic stroke. *Acta Neurol Scand* 2000;101:202-8.
87. Alanoglu E, Ulas UH, Ozdag F, et al. Auditory event-related brain potentials in fibromyalgia syndrome. *Rheumatol Int*. 2005 Jun;25(5):345-9.
88. Montoya P, Sitges C, Garcia-Herrera M, et al. Abnormal affective modulation of somatosensory brain processing among patients with fibromyalgia. *Psychosom Med*. 2005 Nov-Dec;67(6):957-63.
89. Staud R, Robinson ME, Price DD. Isometric exercise has opposite effects on central pain mechanisms in fibromyalgia patients compared to normal controls. *Pain*. 2005 Nov;118(1-2):176-84.
90. Arnold LM, Hudson JI, Hess EV, et al. Family study of fibromyalgia. *Arthritis Rheum*. 2004 Mar;50(3):944-52.
91. Mikkelsen M, Kaprio J, Salminen JJ, et al. Widespread pain among 11-year-old Finnish twin pairs. *Arthritis Rheum*. 2001 Feb;44(2):481-5.
92. Ablin JN, Cohen H, Buskila D. Mechanisms of Disease: genetics of fibromyalgia. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2006 Dec;2(12):671-8. Review.
93. Buskila D, Sarzi-Puttini P, Ablin JN. The genetics of fibromyalgia syndrome. *Pharmacogenomics*. 2007 Jan;8(1):67-74.
94. 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 Nov;42(11):2482-8.
95. Su SY, Chen JJ, Lai CC, et al. The association between fibromyalgia and polymorphism of monoamine oxidase A and interleukin-4. *Clin Rheumatol*. 2007 Jan;26(1):12-6.
96. Russell IJ. Neurochemical pathogenesis of fibromyalgia. *Z Rheumatol* 1998;57(Suppl. 2):63-6.
97. Gursoy S, Erdal E, Herken H, et al. Significance of catechol methyltransferase gene polymorphism in fibromyalgia syndrome. *Rheumatol Int*. 2003 May;23(3):104-7.
98. Fassbender HG, Wegner K. Morphologie und Pathogenese des Weichteilrheumatismus. *Z Rheumaforsch* 1973;32:355-74.