

Nöropatik Ağrı Açısından Fibromyalji Sendromu

Sibel Eyigör*, Yeşim Kirazlı*

ÖZET

Klinik kullanımda lehte sonuçları olmasına rağmen, migren tedavisinde büyük oksipital sinir bloğunun (GON) etkisine dair az sayıda kanıt bulunmaktadır. Bir ön çalışmayla migren ataklarının önlenmesinde % 0,5 Fibromyalji sendromu (FMS), sinir sistemindeki primer anormalliklerin kliniğe yansması ile karşımıza çıkan kronik ağrı sendromlarından biridir. FMS'lu hastalar, nöropatik ağrının yaygın klinik özelliklerini göstermektedirler. Bu semptom ve bulguları açıklayacak mekanizma halen anlaşılmış değildir. Santral ağrının hiperaljezi, allodini, ağrı ilişkili beyin bölgelerinin anormal aktivasyonu, anormal temporal sumasyon gibi nöropatik ağrı sendromu konusunda güçlü kanıtlara neden olan bir takım anormallikleri, FMS'lu hastaların çoğunda gözlenmektedir. Bu yeni bilgiler, santral sinir sisteminde sensitizasyon ve sempatik hiperaktiviteyle ilişkili, FMS'unun nöropatik ağrı sendromu olabileceğini düşündürmektedir. Bu farklı bakış açısı, tedavi ve çalışmalar için yeni kapılar açılmasına neden olmaktadır. Bu derlemede, FMS'unun nasıl nöropatik ağrı sendromu ile ilişkilendirildiğine dair bilgilerin sentezi yapılacaktır.

Anahtar Kelimeler: fibromyalji sendromu, nöropatik ağrı

SUMMARY

Fibromyalgia Syndrome from the Perspective of Neuropathic Pain

Fibromyalgia syndrome (FMS) is one of the several chronic pain syndromes and have been proposed to reflect some primary abnormality of the nervous system. Patients with FMS display common clinical features with neuropathic pain. The responsible mechanisms for symptoms and signs are still unknown. Mounting evidence was shown for central pain processing abnormalities in almost all FMS patients. These anomalies including hyperalgesia, allodynia, abnormal activation of pain-related brain regions and abnormal temporal summation of second pain in FMS patients strongly indicate a neuropathic pain syndrome. This new information led to the proposal that FMS may be a neuropathic pain syndrome maintained by central nervous system sensitization and sympathetic hyperactivity. This different perspective on FMS opens new avenues for research and treatment. In this review, a synthesis of the information about how FMS is related to neuropathic pain syndromes is provided.

Key words: fibromyalgia syndrome, neuropathic pain

(*) Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı

Başvuru Adresi:

Yard. Doç. Dr. Sibel Eyigör
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon AD, 35100- Bornova-İzmir
Tel.: 0.232 390 36 87 e-posta: eyigor@hotmail.com

Ege University Medical Faculty, Department of Physical Medicine And Rehabilitation

Correspondence to:

Sibel Eyigör, Ege University Medical Faculty, Department of Physical Medicine and Rehabilitation, 35100 Bornova, Izmir Turkey
Tel: +90.232.390 36 87 Fax: 0232.3881953, e-mail: eyigor@hotmail.com

Fibromyalji sendromu (FMS), etiyojisi bilinmeyen, ağrı modülasyonunu etkileyen çeşitli faktörlerle ortaya çıkabilen, yaygın ağrı ve spesifik anatomik noktalarda hassasiyet ile karakterize kronik bir hastalıktır (Clauw ve Crafford 2003, Mease 2005). Genel popülasyonda %2,4 oranında görüldüğü bildirilmektedir (White ve Harth 2001). Sıklıkla kadınlarda görülmekte ve ailesel yatkınlık olduğu belirtilmektedir (Yunus ve ark 1999). FMS hastalarında, ağrı ile birlikte yorgunluk, uyku problemleri, kognitif disfonksiyon, anksiyete ve depresyon gibi semptomlar da görülmektedir (Crofford 2005). 1990'lerden bu yana FMS tanısı American College of Rheumatology (ACR) kriterlerine göre konulmaktadır (Wolfe ve ark, 1990). Ancak, bu hastalardaki allodini ve hiperaljezi, ilginç bir şekilde, tanı için kullanılan hassas noktalar ile sınırlı kalmamaktadır. Önemli bir nokta, ne enfeksiyon, travma ne de psikiyatrik anormallikler ağrının başlangıcı ile ilişkilendirilememektedir. Objektif yapısal hasar olmadığı için, çoğu klinisyen hastayı histerik veya nörotik olarak tanımlayabilmektedir (Martinez-Lavin ve ark 2003). Ancak, FMS'ndeki ağrı gerçektir ve bu doğru bir yaklaşım değildir. Emosyonel komponentin belirgin olması hastaların kliniğinin sadece psikolojik durumla ilişkili olduğunu elbette ki göstermez. Bu hastaların çoğunda, santral ağrı ile ilişkili, hiperaljezi, allodini, anormal temporal ağrı sumasyonu, nöroendokrin anormallikler, ağrı ilişkili beyin bölgelerinde anormal aktivasyon gibi anormalliklerin bulunması akıllarda soru işaretlerine neden olmaktadır (Staud ve Domingo 2001, Staud ve ark 2001, Cohen ve Abdi 2002, Cohen ve ark 2002).

Nöropatik ağrı; International Association for the Study of Pain tarafından; sinir sisteminde disfonksiyon veya primer lezyona bağlı ortaya çıkan bir durum olarak tanımlanmaktadır (Merskey ve Bogduk 1994). Santral veya periferik sinir sistemindeki objektif patolojilerde, ağrı yaygındır. Sinir sisteminde bir hasar olduğunda nöropatik ağrının tanısı kolay görülmektedir. Ancak diabetik nöropati veya spinal kord hasarının olduğu durumlardaki nöropatik ağrının nedeni şüphe uyandırıcı niteliktedir. Nitekim böyle durumlarda, sinir sisteminde gösterilebilir bir patoloji olmasa da bir disfonksiyondan söz etmek daha uygun görünmektedir (Dworkin ve Fields 2005). Kompleks bölgesel ağrı sendromu, FMS, migren baş ağrısı gibi ağrılı durumların sinir sisteminde disfonksiyona bağlı olduğu düşünülmektedir. Sinir sistemindeki bu disfonksiyon ile ilgili tartışma ve be-

lirsizlik, tedavi ve patofizyolojik mekanizmalar ile ilgili çalışmalara da engel olmaktadır. Farklı çalışmaların sonuçları, bu hastalardaki biyolojik aminlerin anormalliklerini, sitokin seviye bozukluklarını, periferik ve santral nörotransmitterlerin anormal seviyelerini, eksitator nörotransmitterlerin seviyelerindeki artış ve hipotalamopitüiter adrenal (HPA) aks disregülasyonunu (periferik nöropatik ağrı sendromlu hayvan modellerinde normal olduğu belirtilmektedir-Bomholt ve ark 2005) göstermektedir (Mease 2005). Diğer kronik ağrılı durumlarda olduğu gibi, ağrı yoğunluğu ile ilişkili substans P maddesinin serebrospinal sıvıda yüksek seviyede olduğu belirtilmektedir (Russell ve ark 1994, Crofford 2005). Ayrıca, nöroendokrin ve otonomik aktivitedeki değişikliklerin, stres ile ilişkili semptomlarla bağlantısı üzerinde durulmaktadır (Crofford 2005). Akıllarda her zaman soru işaretlerine neden olmuş olan, FMS'unun etiyojisi ve patofizyolojisini anlamaya yönelik pek çok araştırma yapılmış olmasına rağmen halen mekanizmalar tam açıklığa kavuşmuş değildir. Bu kadar farklı sistem etkilendiği için bu karmaşanın nedeni sanırım anlaşılabilir.

Bununla birlikte son dönemde, 6. Uluslararası Nöropatik Ağrı Tedavi ve Mekanizma Konferansında, FMS'nin nöropatik ağrı olabileceği de tartışılmaya başlanmıştır. Farklı disiplinlerden uzmanlar, sinir sisteminde disfonksiyon olabileceği yönünde görüş bildirmişlerdir. FMS'nun nöropatik ağrı sendromu olabileceğini düşünmemize neden olan ipuçları da tek tek ortaya konulmaya başlanmıştır (Martinez-Lavin 2006).

Eğer FMS nöropatik ağrı sendromu olarak kabul edilirse, nöropatik ağrı tedavisi ve mekanizmasını anlamaya yönelik ilerlemeler, FMS çalışmaları üzerinde de bize bilgi sağlayabilir. Nöropatik ve non-nöropatik kronik ağrısı olan hastalar ile ilgili çalışmalar ve kanıtlar halen yetersizdir. İnflamatuvar barsak hastalığı varlığında, sinir sisteminde kronik sensitizasyon olduğu düşünülmekte, yine kronik uyku problemi olan hastalarda yaygın muskuloskeletal semptomlar görülmektedir. Ciddi bel ağrısı veya atipik yüz ağrısı olan hastalar muayenede, vücutlarında yaygın hassasiyet ve bazen depresif semptomlar ile karşımıza çıkmaktadır. (Rowbotham 2005). Görüldüğü üzere, kronik ağrılı durumların çoğunda sinir sisteminin fonksiyonelliğinde bozulma ile ilgili ipuçlarına rastlanılmaktadır. Nöropatik ağrı üzerindeki çalışmaların en önemli yönü, mekanizmaların heterojen olmasıdır. Bu konu ile ilgilenen yazarlar, FMS'nin patogenezinde de pek çok mekanizmanın etkili ol-

duğunu ortaya koymaktadırlar (Bennett 2004, Staud 2004). FMS mekanizmaları ile ilgili çalışmalar, nöropatik ağrı için yapılanlardan daha zor olmaktadır. Çünkü, FMS'de multipl patofizyolojik mekanizmaların yanı sıra, depresyon ve anksiyete gibi bu mekanizmalar ile ilişki olan kompleks yollar da göz önünde bulundurulmalıdır (Dworkin ve Fields 2005). Yani FMS'nun oldukça heterojen bir sendrom olduğu söylenebilir. (Martinez-Lavin 2003).

Çalışmaların sonuçları, FMS'daki ağrının periferalden çok santral mekanizmalarla ilgili olduğunu ortaya koymaktadır (Pamuk ve ark 2006). ACR kriterlerine göre tanı konulan hastaların %80'inden fazlasında duysal değişiklikler gözlenmektedir (Wolfe ve ark 1999). Simms ve Goldenberg (1988), FMS'lu hastalarda parestezinin oldukça yüksek oranda olduğunu belirtmişlerdir. Altta yatan objektif bir hasar olmadıktan sonra, sinir sistemi dışında başka bir patoloji ile klinik tabloyu açıklamak oldukça güç olacaktır. Ancak buna karşıt görüşler de, sinir sisteminde disfonksiyon olabileceğini ama bu klinik tabloya neden olup olamayacağını tartışmaktadırlar. Gerçekten de, şu anki bilgilerimize göre klinik spesifik değildir. Aynı zamanda eğer sinir sisteminde bir patoloji varsa bunun olası yeri konusunda da fikir yürütmek zordur. Ayrıca, FMS'nun, doku hasarı olmadığı, inflamatuvar mediatörleri ortaya çıkmadığı ve anti-enflamatuvar tedaviye yanıtı iyi olmadığı için nosiseptif ağrı sendromu olmadığı açıktır. Nöropatik ağrı da, parestezi, hiperaljezi ve allodini ile nosiseptif ağrıdan ayrılmaktadır. FMS'undaki ağrı, altta yatan yapısal hasar ve inflamatuvar bulgular olmaması nedeniyle stimulus-bağımsız ağrı olarak kabul edilebilir. FMS'daki ağrının, stimulus bağımsız kronik ağrı olması, hiperaljezi, allodini ve parestezi görülmesi, paroksizmal, dizestezik, uyarılmış ve termal anormallikler ile beraber seyretmesi nedeniyle, nöropatik özellikler gösterdiği düşünülmektedir (Martinez ve ark 2003, Pamuk ve ark 2006). Çoğu grup araştırmacı, tipik hassas noktaların yaygın allodininin bir yansıması olduğunu düşünmektedir (Martinez-Lavin ve ark 2003). Çoğu hastada, hassas noktalar sempatik ganglionların yoğun olarak bulunduğu boyun bölgesinde yer almaktadır. Zaten sempatik ganglionların deriye çok yakın yerleştikleri de bilinen bir gerçektir (Martinez-Lavin 2004).

Nöropatik ağrının gelişimi ile ilgili olarak; ağrı sensitif nöronların kimyasal veya fiziksel olarak direkt uyarılması, hasarlı nöronların otomatik ola-

rak ateşlenmesi, de-afferantasyon ve sempatik olarak oluşturulan ağrı, gibi pek çok mekanizmadan söz edilmektedir (Martinez ve ark 2003). Bunların içinde sempatik hiperaktivite bulgularının ortaya konduğu çalışmalar sonrası, sempatik mekanizma FMS için de uygun görünmektedir (Cohen ve ark 2000 ve 2001). Kalp atım hızındaki değişiklikler, ciddi sempatik hiperaktivite ile ilişkilendirilmektedir (Martinez-Lavin ve ark 1998, Raj ve ark 2000, Cohen ve ark 2001, Kooh ve ark 2003). FMS'nda ağrının, norepinefrin enjeksiyonu (Martinez-Lavin ve ark 2002) ile ortaya çıkarılabilmesi ve sempatik sinir blokları ile ağrıda rahatlatma (Bengtsson ve Bengtsson 1988), FMS'unda disotonomi olması (Martinez-Lavin 2004), FMS ile nöropatik ağrı sendromlarının ilişkili olacağını düşündürmektedir (Martinez-Lavin ve ark 2002). FMS'nin nöropatik ağrı ile ilişkisi açısından diğer bir tartışma konusu, santral sinir sisteminin duyarılılaşması ile ilgilidir (Rowbotham 2005). FMS hastalarında, ağrının anormal temporal sumasyonu (Staud ve ark 2001) ve anormal spinal kord reflekslerinin varlığı bu yöndeki deliller olarak gösterilmektedir (Desmeules ve ark 2003). Santral sensitizasyon; nöroplastisitenin göstergesi ve yaralanma sonrası ağrının temel nedeni olarak gösterilebilir (Woolf ve Mannion 1999). Hassas noktalar dışındaki bölgelere uygulanan düşük yoğunlukta uyarıların allodiniye neden olması ile, sinir sisteminde bir sensitizasyon olduğunu düşünmek mantıklıdır. Santral ağrı mekanizmalarında bir sapma olduğu, santral hipereksitabilite ile normal uyarının farklı yorumlanabileceği ve ağrı eşiğinin düştüğü söylenebilir. Sinir hasarından sonra, dorsal kök ganglionunda sempatik yeni dallanmalar olmakta, aksotomize duysal nöronlarda farklı yapılar oluşmakta, sempatik stimülasyon aktive olabilmektedir. Başka bir anatomik alanda, spinal kordun dorsal boynuzunda post-travmatik bağlantılar olmakta, yüzeysel katlara doğru A lifleri filizlenmektedir. Ve basit bir taktik uyarı çok ağrılı olabilmekte ve bu tablo allodini mekanizmasını açıklayabilmektedir (Martinez-Lavin 2006). Çoğu çalışmada FMS'li hastalarda, yaygın ağrı ve hassasiyet, santral sinir sisteminde ağrı yollarının duyarılılaşması ile ilişkilidir (Rowbotham 2005). Aslında klinik tablo, sinir sistemi sensitizasyonu ve sempatik sistem aktivasyonu ile ilişkili olarak ortaya çıkmaktadır.

Genetik yönden FMS ile ilişkili olabilecek farklılıkları gösteren çalışma sonuçları bulunmaktadır. Klinik olarak ailesel yatkınlık olması da bu görüşleri destekler görünmektedir (Mease 2005). Kate-

kolaminlerin temel sistemik transformasyonu katekol-O-metil transferaz (COMT) enzimi ile yapılmaktadır. COMT insanlarda ağrı duyarlılığı regülasyonundan sorumludur (Crofford 2005). COMT geninde tek nükleotid polimorfizmi, enzimde fonksiyonel değişikliklere neden olmaktadır. Val-158-val genotipi etkin bir enzim aktivasyonuna neden olurken, met-158-met genotipi tembelenzime neden olup, katekolaminlerin sistemden temizlenmesinde sorun yaşanmasına neden olmaktadır. Zubieta (2003) ve ark, val-158-val gen polimorfizmi olan hastaların ağrı dirençli, met-158-met olan hastaların tam tersi klinik tablo gösterdiklerini ortaya koyarak olaya farklı bir bakış açısı getirmiştir. Santral sinir sisteminde mu-opioid reseptörleri ile ilişki ve katekolaminlerin yüksek seviyelere gelmesi bağlı endorfin seviyelerinde değişiklik görülebilmektedir (Zubieta ve ark 2003). Başka bir araştırmada da, FMS ile val-158-met polimorfizmi arasındaki ilişki gösterilmiştir (Gursoy ve ark 2003). FMS'li hastalarda COMT geni tek nükleotid polimorfizmi ile ilgili araştırmalar halen devam etmektedir. Bunun yanında, serotonin transporter geninin destek bölgesindeki polimorfizm, FMS ve stres ile ilişkili bulunmuştur (Caspi ve ark 2003). Yine FMS ve major depresyonun genetik ortaklığı olabileceği ileri sürülmektedir (Clauw 2001). Ancak, karşıt görüşlü gruba göre, depresyon klinik tablonun genelde bir parçası olabilmektedir.

FMS'lu hastalarda farklı tedaviler deneniyor olmasına karşın, bu kadar mekanizmanın etkili olduğu bir hastalıkta tek bir tedavi modalitesi etkili olmamaktadır. Santral ağrı yollarını düzenleyen ilaçlara yanıt vermesi halinde FMS nöropatik ağrı sendromlarından biri olarak sınıflandırılabilir. Gabapentin ve pregabalin; substans P, norepinefrin ve glutamat seviyelerinde azalmaya neden olmaktadır. FMS hastalarında etkili olduğuna dair çalışmalar bulunmaktadır (Arnold ve ark 2007, Crofford 2005). Benzer şekilde trisiklik anti-depresan ilaçlar, norepinefrin ve serotonin geri alımı üzerinden etki göstererek FMS ve nöropatik ağrı sendromunda etkili olmuşlardır (Goldenberg ve ark 2004). Benzer mantık içinde FMS, nöropatik ağrı ise, şu anda tedavide kullanılan analjezik ve antienflamatuarlara yanıtın yetersizliği açıklanabilmektedir. Klinik pratikte sık kullanılan Venlafaksin'in nöropatik ağrıda etkili olduğuna dair plasebo kontrollü çalışmalar olmasına rağmen, FMS'unda etkinliğini gösteren kontrollü çalışmaya rastlanmamaktadır (Sayar ve ark 2003, Sindrup ve ark 2003, Tasmuth ve ark 2002, Dworkin ve

Fields 2005). FMS'unda etkin olması için ise, hem norepinefrin hem serotonin üzerine etki edebilmesi açısından daha yüksek dozlarda kullanılması gerektiği vurgulanmaktadır (Dworkin ve Fields 2005). Sodyum kanal blokerleri, N-metil-D aspartat antagonistleri ve gama-aminobütirik asit arttırıcı gibi yeni anti-nöropatik ajanların geliştirilme aşamalarında FMS' ununda akla gelmesi uygun olacaktır (Martinez-Lavin ve ark 2003). Üstelik bu yeni ilaçlar ve farklı bakış açısı, FMS tedavisinde daha başarılı sonuçlar sağlayabilecektir. FMS'nin etkin tedavisi için yeni tedavilerin geliştirilebilmesi, ancak etiyojideki mekanizmaların açıklanabilmesi ile mümkün olabilecektir.

FMS'lu hastalarda; sinir sisteminde duyarlılaşma ve disfonksiyon ve/veya sempatik sistem hiperaktivasyonu olabileceği yönündeki çalışma sonuçları, bu sendromun nöropatik ağrı sendromları içinde sayılması gerektiğini düşündürmektedir. Ancak patofizyolojiyi açıklamaya yönelik çalışmalar daha uzun süre devam edecek gibi görünmektedir. Çünkü heterojen semptom ve bulguları olan bu sendromun, etiopatogenezini açıklamak için farklı sistemlerin ve bunları etkileyen multifaktöriyel yolların etkisinin ortaya konması gerekliliği açıktır.

Sonuçta; FMS hakkındaki bu farklı bakış açısı, araştırma ve tedaviler için yeni yolların açılmasına neden olmaktadır. FMS premature olarak nöropatik ağrı sendromu olarak sınıflanabilir. Ancak, ne periferik ne de santral sinir sisteminde patoloji gösterilememiş olması ve tanı koydurucu kriterlerin rölatif olarak nonspesifik kalması nedeniyle, FMS'nin nöropatik ağrı olarak tanımlanabilmesi aşamasında yeni gözlemler ve kesin kanıtlar gereklidir. Yine de, FMS'nun nöropatik ağrı ile ilişkisi yönünden, elde edilen sonuçları ve literatür bilgisini de göz ardı etmek mümkün değildir. Özellikle klinik pratiğimiz açısından, bu yeni bilgiler ışığında fizyopatolojik olasılıkların değerlendirilmesi ve tedavi seçiminde bize yol gösterici olması beklenebilir.

Kaynaklar:

- Arnold LM, Goldenberg DL, Stanford SB, Lalonde JK, Sandhu HS, Keck PE Jr, Welge JA,
Bishop F, Stanford KE, Hess EV, Hudson JI. Gabapentin in the treatment of fibromyalgia: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Arthritis Rheum.* 2007; 56: 1336-44

- Bengtsson A, Bengtsson M. Regional sympathetic blockade in primary fibromyalgia. *Pain*. 1988; 33: 161-7.
- Bennett R. Fibromyalgia: present to future. *Curr Pain Headache Rep*. 2004; 8: 379-84.
- Bomholt SF, Mikkelsen JD, Blackburn-Munro G. Normal hypothalamo-pituitary-adrenal axis function in a rat model of peripheral neuropathic pain. *Brain Res*. 2005; 1044: 216-26.
- Caspi A, Sugden K, Moffitt TE, Taylor A, Craig IW, Harrington H, et al. Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science*. 2003; 301: 386-9.
- Clauw DJ. Elusive syndromes: treating the biologic basis of fibromyalgia and related syndromes. *Cleve Clin J Med*. 2001 Oct;68(10):830, 832-4.
- Clauw DJ, Crofford LJ. Chronic widespread pain and fibromyalgia: what we know, and what we need to know. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2003; 17: 685-701.
- Cohen H, Neumann L, Kotler M, Buskila D. Autonomic nervous system derangement in fibromyalgia syndrome and related disorders. *Isr Med Assoc J*. 2001; 3: 755-60.
- Cohen H, Buskila D, Neumann L, Ebstein RP. Confirmation of an association between fibromyalgia and serotonin transporter promoter region (5-HTTLPR) polymorphism, and relationship to anxiety-related personality traits. *Arthritis Rheum*. 2002; 46: 845-7.
- Cohen S, Abdi S. Central pain. *Curr Opin Anaesthesiol* 2002; 15: 575-81.
- Crofford LJ. The relationship of fibromyalgia to neuropathic pain syndromes. *J Rheumatol* 2005; 32: 41-45.
- Desmeules JA, Cedraschi C, Rapiti E, Baumgartner E, Finckh A, Cohen P, et al. Neurophysiologic evidence for a central sensitization in patients with fibromyalgia. *Arthritis Rheum*. 2003; 48: 1420-9.
- Dworkin RH, Fields HL. Fibromyalgia from the perspective of neuropathic pain. *J Rheumatol Suppl*. 2005 Aug;75:1-5.
- Goldenberg DL, Burckhardt C, Crofford L. Management of fibromyalgia syndrome. *JAMA*. 2004; 292: 2388-95.
- Gursoy S, Erdal E, Herken H, Madenci E, Alasehirli B, Erdal N. Significance of catechol-O-methyltransferase gene polymorphism in fibromyalgia syndrome. *Rheumatol Int*. 2003; 23: 104-7.
- Kooh M, Martinez-Lavin M, Meza S, Martin-del-Campo A, Hermosillo AG, Pineda C, et al. Simultaneous heart rate variability and polysomnographic analyses in fibromyalgia. *Clin Exp Rheumatol*. 2003; 21: 529-30.
- Martinez-Lavin M, Hermosillo AG, Rosas M, Soto ME. Circadian studies of autonomic nervous balance in patients with fibromyalgia: a heart rate variability analysis. *Arthritis Rheum*. 1998; 41: 1966-71.
- Martinez-Lavin M, Vidal M, Barbosa RE, Pineda C, Casanova JM, Nava A. Norepinephrine-evoked pain in fibromyalgia. A randomized pilot study [ISRCTN70707830]. *BMC Musculoskelet Disord*. 2002; 3:2.
- Martinez-Lavin M, Lopez S, Medina M, Nava A. Use of the leeds assessment of neuropathic symptoms and signs questionnaire in patients with fibromyalgia. *Semin Arthritis Rheum*. 2003; 32: 407-11.
- Martinez-Lavin M. Fibromyalgia as a sympathetically maintained pain syndrome. *Curr Pain Headache Rep*. 2004;8: 385-9.
- Martinez-Lavin M. Fibromyalgia is a neuropathic pain syndrome. *J Rheumatol*. 2006; 33: 827-8.
- Mease P. Fibromyalgia Syndrome: Review of clinical presentation, pathogenesis, outcome measures, and treatment. *J Rheumatol* 2005; 32: 6-21.
- Merskey H, Bogduk N. Classification of chronic pain. In IASP Task Force on Taxonomy. Seattle: IASP Press; 1994.
- Pamuk ON, Yesil Y, Cakir N. Factors that affect the number of tender points in fibromyalgia and chronic widespread pain patients who did not meet the ACR 1990 criteria for fibromyalgia: are tender points a reflection of neuropathic pain? *Semin Arthritis Rheum*. 2006; 36: 130-4.
- Raj SR, Brouillard D, Simpson CS, Hopman WM, Abdollah H. Dysautonomia among patients with fibromyalgia: a noninvasive assessment. *J Rheumatol*. 2000; 27: 2660-5.
- Rowbotham MC. Is fibromyalgia a neuropathic pain syndrome? *J Rheumatol Suppl*. 2005; 75: 38-40.
- 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: 1593-601.
- Sayar K, Aksu G, Ak I, Tosun M. Venlafaxine treatment of fibromyalgia. *Ann Pharmacother*. 2003; 37: 1561-5.
- Simms RW, Goldenberg DL. Symptoms mimicking neurologic disorders in fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol* 1988; 15: 1271-3.
- Sindrup SH, Bach FW, Madsen C, Gram LF, Jensen TS. Venlafaxine versus imipramine in painful polyneuropathy: a randomized, controlled trial. *Neurology*. 2003; 60: 1284-9.
- Staud R, Domingo M. Evidence for abnormal pain processing in fibromyalgia syndrome. *Pain Med*. 2001; 2: 208-15.
- Staud R, Vierck CJ, Cannon RL, Mauderli AP, Price DD. Abnormal sensitization and temporal summation of second pain (wind-up) in patients with fibromyalgia syndrome. *Pain*. 2001; 91: 165-75.
- Staud R. Fibromyalgia pain: do we know the source? *Curr Opin Rheumatol*. 2004; 16: 157-63.
- Tasmuth T, Härtel B, Kalso E. Venlafaxine in neuropathic pain following treatment of breast cancer. *Eur J Pain*. 2002; 6:17-24.
- Yunus MB, Khan MA, Rawlings KK, Green JR, Olson JM, Shah S. Genetic linkage analysis of multicase families with fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol* 1999; 33: 160-72.
- White KP, Harth M. Classification epidemiology and natural history of fibromyalgia. *Curr Pain Headache Rep* 2001; 5: 320-9.
- Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 160-72.
- Woolf CJ, Mannion RJ. Neuropathic pain: aetiology, symptoms, mechanisms, and management. *Lancet*. 1999; 353: 1959-64.
- Zubieta JK, Heitzeg MM, Smith YR, Bueller JA, Xu K, Xu Y, et al. COMT val158met genotype affects mu-opioid neurotransmitter responses to a pain stressor. *Science*. 2003; 299: 1240-3.