

## FIBROMYALGIA

Jukka Pekka Kouri  
Fysiatrian ja yleislääketieteen erikoislääkäri  
Kivun hoidon ja kuntoutuksen erityisipätevyys  
Ylilääkäri, Kuntoutus-Orton, kipuklinikka

Fibromyalgialla tarkoitetaan kroonista kipuoireyhtymää, jolle on tyypillistä laaja-alainen särky ja kipu kehon eri puolilla. Sitä sairastavat ovat usein uupuneita ja heillä on paljon subjektiivisia oireita ja myös psykosomaattisia oireita. Potilaiden kivunkäsittely- ja stressimekanismit toimivat poikkeavasti. Tyypillistä on nimenomaan keskushermostotasoinen herkistyminen kivulle. Viime vuosina on todettu aivojen kuvantamistutkimuksissa, että sama kipuärsyke aiheuttaa fibromyalgikolla vasteen pienemmällä ärsykemäärällä kuin terveillä. On myös todettu fibromyalgiaan liittyvän tiettyjen aivoalueiden toiminnallisia muutoksia. Näyttää siltä, että fibromyalgian taustalla on moninaisia neurobiologisia muutoksia, jotka ovat luonteeltaan paljolti samankaltaisia kuin muiden funktionaalisten kipuoireistojen yhteydessä (ärtynyt paksusuoli-oireisto, krooninen lantiokipu, temporo-mandibulaarinen kipuoireisto). Fibromyalgiasta puhuttaessa kyseessä on koko kehon oireisto, ei pelkästään paikallinen oireisto.

### Diagnoosikriteerit

Fibromyalgia on diffuusi kipuoireisto, jossa kipuja esiintyy koko kehossa. Pelkästään yhdessä raajassa esiintyvä arkuus ei ole fibromyalgiaa, koska diagnoosikriteerinä on nimenomaan kivun laaja-alaisuus eli se että kipuja on kaikissa neljässä quadrantissa ja samalla myös selkärangan alueella.

Toinen diagnoosikriteeri on kivun esiintyminen vähintään yhdessätoista määritellyistä kahdeksastatoista diagnostisesta pisteestä. Tämä diagnoosikriteeri perustuu tyypillisten kipupisteiden tunnusteluun ja vaatii tiettyä asiaan perehtyneisyyttä.

Mikäli noudatetaan kyseisiä diagnoosikriteerejä, saavutetaan varsin hyvä diagnostinen luotettavuus. Kriteerien avulla voidaan fibromyalgiapotilaat erottaa muista TULES-sairauksista potevista 81% tarkkuudella ja 88% herkkyydellä (Wolfe 1990).

Tyypillistä oirekuvassa on unihäiriöiden, uupuneisuuden, väsymyksen, päänsärlyn ja ärtynyt paksusuoli -oireitten liittyminen laaja-alaisiin ja usein varsin intensiivisiin särkyihin ja kipuihin. Uni on lepoa antamatonta ja tyypillistä on unen pinnallisuus ja toistuva heräily. Uupuneisuus ja jaksamattomuus ovat tyypillistä.

Kipuoireet pahenevat usein ulkoisten tekijöiden vaikutuksesta: säätilamuutokset, fyysinen rasitus, kiire, stressioireet, veto, saunominen jne.. voivat pahentaa oireita. Puutumista esiintyy raajoissa. Fibromyalgikkojen joukossa on paljon levottomat- jalat oireyhtymästä kärsiviä. Samoin on paljon kylmäraajaisuudesta (Raynaudin oireisto) kärsiviä. Yliedustettuina ovat myös hypermobiliteettioireistosta kärsivät potilaat sekä ärtynyt paksusuoli-oireistosta kärsivät.

### Yleisyys

Fibromyalgian yleisyys väestössä arvioidaan usein tasolle 2-4% (Wolfe 1995). Valtaosa potilaista (noin 80-90%) on naisia. Oireyhtymä yleistyy iän noustessa ja vain harva paranee kokonaan.

Suuri osa fibromyalgian diagnoosikriteerit täyttävistä ei käytä/ ei tarvitse terveydenhuollon palveluja. Oireistoa esiintyy noin 0,5%lla miehistä ja Mikkelsonin tutkimuksen mukaan noin 1,3 %lla suomalaisista koululaisista.

Osalla potilaista vaikuttaa olevan selkeä perinnöllinen tausta , mutta fibromyalgiaa esiintyy myös ilman sukutaustaa. Ensimmäisen polven sukulaisilla arvioidaan kuitenkin olevan noin 8-kertainen riski sairastua fibromyalgiaan verrattuna normaaliväestöön (Arnold 2004). Fibromyalgiaperheessä on lähisukulaisilla myös kohonnut riski muihin funktionaalisiin kipuoireistoihin kuten ärtynyt paksusuoli, temporo-mandibulaarialueen kiputilat ja päänsärkyoireistot.

### Taustamekanismeista

Fibromyalgian taustamekanismina pidetään nykyään varsin yleisesti sentraalisen kivuneston mekanismien häiriötä. Ajatellaan, että sairaudelle geneettisesti alttiilla on mahdollista elämän psykofyysisessä stressitilanteessa unihäiriön , uupuneisuuden ja fyysisen inaktiviteetin kautta joutua tilanteeseen , jossa useissa kohdin kehoa esiintyy kipuja ja särkyjä , tapahtuu fyysinen herkistyminen painamisen aiheuttamalle kivulle eli kipukynnys ja kiputoleranssi alenevat. Tämä ilmiö on todennettavissa painekipukynnysarvojen alenemisena ja painekiputoleranssin alenemisena mitattaessa asiaa dolorimetrilla. Fibromyalgiassa voidaan dolorimetrilla mitata kiputoleranssiarvoja , jotka ovat lähes aina huomattavan matalat (keskiarvo 4,0 kg/cm<sup>2</sup> , kun väestön ka on 10,0 kg/cm<sup>2</sup>).

Fibromyalgiaa voidaan hyvin verrata verenpainetautiin , jossa altistavia tekijöitä on useita ja jossa samoin on määritelty se taso , minkä jälkeen puhumme verenpainetaudista. Laaja-alaista kipua ja tyypillisten kipupisteiden aristusta esiintyy väestössä tietyllä osalla ja vasta kun diagnoosikriteerit täyttyvät , puhumme fibromyalgiasta. Fibromyalgia ei muodosta yhtenäistä sairautta, jolla olisi selkeä yhtenäinen etiologia. Samoin kuin verenpainetaudissa , siitä voi myös parantua , kun taustatekijät muuttuvat : fyysinen aktiviteetti lisääntyy, unihäiriöt ja kivut vähenevät. Fibromyalgia ei myöskään kuulu tulehduksellisiin reumatauteihin , siinä ei ole inflammatiota. Kyseessä on kipumekanismin häiriö , joka arvioidaan kuuluvaksi ryhmään idiopaattinen kipu eli kipuoireisto ilman osoitettavaa kudolvauriota. Psykkiset tekijät usein vaikuttavat oireistoon (erityisesti ahdistuneisuus ja depressio) , mutta kyseessä ei ole pelkästään psyykkiseltä pohjalta selittyvä sairaus. Depressio myös usein kehittyy vasta sairauden myötä uupumuksen ja unihäiriön kautta.

Toisilla kipuoireet ovat alkaneet jo lapsuudessa (esim. kasvukivut), toisilla oireisto alkaa neljänkymmenen vuoden iässä migreenioireiden rauhoittuessa. Toisilla oireisto tuntuu alkaneen akuutin tapahtuman jälkeen ( eräät infektiot (borrelia, hepatiitti C, parvovirus) , tapaturmat, voimakas fyysinen rasitus , niskavamman tai selkäsairauden jälkitilana ). Toisilla oireisto alkaa hiipien unihäiriön, uupuneisuuden ja stressioireitten myötä.

Vaikka kipuoireisto usein tuntuu lihaksissa ja ne aristavat painellen, ei vikaa ole todettu lihasten energia-aineenvaihdunnassa tai lihaskudostasolla. Kyky rentouttaa lihakset on todettu heikentyneeksi. Samoin fyysinen kunto on usein heikentynyt.

Lukuisat tutkimukset viittaavat siihen , että fibromyalgiapotilailla kipukynnyksen aleneminen johtuu keskushermoston herkistymisestä. (Desmeules 2003) Gracelyn (2002) tutkimus osoitti, että aivojen funktionaalisisessa magneettikuvauksessa kipu aiheuttaa samanlaisen verenkiertomuutoksen somatosensorisen ja subkortikaalisen aivokuoren alueella sekä fibromyalgiapotilailla että terveillä koehenkilöillä. Eroa oli siinä, että fibromyalgia-

potilailla paljon lievempi kipuärsyke johti tähän samanlaiseen aktivaatioon ja terveillä tarvittiin sen aikaansaamiseksi paljon vahvempi kipuärsyke.

Eräissä uusissa tutkimuksissa on myös kyetty osoittamaan aivojen kuvantamistutkimuksissa relatiivista aivoaineen vähenemistä esimerkiksi kroonisessa selkäkivussa, fibromyalgiassa ja tensiopäänsäryssä (Kuchinad 2007).

Muita keskeisiä mekanismeja fibromyalgian kehittymisessä voivat olla:

1. Unihäiriöt. Uupumus ja nopea väsyminen ovat tyypillisiä piirteitä fibromyalgiapotilailla. Jo varsin varhain todettiin häiriöitä syväunessa ja uni-EEG-rekisteröinneissä (Moldofsky 1975). Non-REM unen jatkuva häiriintyminen saattaa johtaa fibromyalgiaoireiston kehittymiseen osaltaan.
2. Kasvuhormonituotannon ongelmat. Kasvuhormonista suuri osa eritetään yön aikana non-REM-univaiheessa, joka vaihe on fibromyalgiapotilailla häiriintynyt. Jatkuva yöunen pätkiminen voi johtaa alentuneeseen kasvuhormonin tuotantoon ja tämä puolestaan lihahuollon heikkenemiseen ja lihasväsyvyyteen. On myös todettu, että kasvuhormonia antamalla fibromyalgiapotilaiden oireet voivat lieventyä.
3. Autonomisen hermoston säätelyhäiriö. Fibromyalgiapotilailla on todettu normaaliväestöä korkeammat kortikotropiini- ja kortisolipitoisuudet, vaikka ei olisi käynnissä olevaa fysiologista tai psykologista rasitusta. Myös vuorokaudenajan mukainen sykevariaatio on fibromyalgiapotilailla tutkimusten mukaan vaimentunut. (Martinez-Lavin 1998). Tämä on yleensä tulkittu osoitukseksi sympaattisen järjestelmän säätelytoiminnan häiriöstä.
4. Neurotransmitterit. Fibromyalgiapotilailla on todettu pienemmän seerumin ja plasman serotoniinipitoisuudet kuin nivelreumapotilailla tai terveillä koehenkilöillä (Ernberg ym. 2000).  
Russell totesi jo 1992, että selkäydinnesteessä neurotransmittereiden (serotoniini, noradrenaliini, dopamiini) metaboliittien pitoisuudet olivat alentuneet. (Russell ym 1992). Kivun välittämiseen osallistuvan neuropeptidi substanssi P:n pitoisuudet puolestaan todettiin selkäydinnesteessä olevan lähes kolminkertaiset verrattuna terveisiin verrokkeihin (Russell ym 1994). Nämäkin löydökset tukevat ajatusta siitä, että fibromyalgian kehittymisessä olennaista osaa näyttelevät sentraalinen sensitisaatio, kipua välittävien mekanismien herkistyminen ja toisaalta estävien mekanismien heikkeneminen. Serotoniinitasoon vaikuttavien lääkkeiden (trisykliset antidepressiivit ja SNRI-lääkkeet) myönteinen vaste fibromyalgiapotilaitten oireiden hoidossa viittaa samaan suuntaan.  
Kipujärjestelmään liittyen ajatellaan, että kipua estävän laskevan kipuradan toiminta on heikentynyt samalla kun toiset kipua lisäävät mekanismit ovat yliaktivoituneet.
5. Ahdistuneisuus ja masentuneisuus. Vaikeaa masennusta esiintyy fibromyalgiapotilailla yhtä paljon kuin nivelreumaa sairastavilla tai terveillä verrokeilla. (Ahles ym 1991).  
Fibromyalgiaa ei ole kyetty selittämään psykiatriseksi sairaudeksi. Fibromyalgiaan liittyy kuitenkin paljon sellaisia oireita, jotka vaikuttavat henkilön jaksamiseen (uupumus, unihäiriöt, stressiherkkyys, kognitiiviset muutokset). Osalla fibromyalgiaan liittyy masentuneisuutta, osalla ahdistuneisuutta.

Fibromyalgian oireita

Tyypillisesti esiintyy potilailla laaja-alaisesti kipua ja särkyä eri puolilla kehoa – ilman selkeää paikallista syytä. Toiseksi potilailla on uupuneisuutta ja kolmanneksi unihäiriö.

Lisäksi esiintyy erilaisia psykosomaattisia oireita ( ärtynyt paksusuoli, tihentynyt virtsauksen tarve, sydänoireita, gynekologisia oireita). Voi esiintyä myös erilaisia neurologisia oireita (puutumista, pistelyä, päänsärkyä). Myös masennusta ja ahdistuneisuutta esiintyy, vaikka vakava masennus onkin harvinaista. Kognitiivisia oireita on yllättävän paljon ( keskittymisvaikeudet, muistihäiriöt, uuden oppimisen vaikeus). Osin nämä oireet liittyvät unihäiriöön.

Useilla potilailla on nivelten yliliikkuvuutta ja toisaalta tiedämme että hypermobiletippotilailla esiintyy enemmän fibromyalgiaa kuin muilla.

Kipuoireet pahenevat usein ulkoisten tekijöiden vaikutuksesta (säätilamuutokset, saunominen, stressitekijät).

## Fibromyalgian erotusdiagnostiikasta

Fibromyalgia on toiminnallinen somaattinen oireyhtymä. Kyseessä on useimmiten monioireinen potilas, jolla kuitenkin kemialliset tai radiologiset tutkimukset eivät anna diagnostista tietoa.

Reumatologi tai fysiatri näkee edessään useimmiten fibromyalgiapotilaan tyypillisen oirekuvan perusteella, gastroenterologi keskittyy enemmänkin ärtyneen paksusuolen oireistoon, neurologi päänsärkyoireistoon, urologi interstitiaali kystiittiin ja gynekologi oman alansa ongelmiin.

Erotusdiagnostiikassa tärkeintä on poissulkea tai havaita muut mahdolliset kivun ja uupumuksen syyt ( tulehdukselliset reumasairaudet (erityisesti polymyalgia) , kilpirauhasen vajaatoiminta, anemia, lisäkilpirauhasairaudet, estrogeenivaje, psykiatriset sairaudet). Näihin sairauksiin on olemassa kausaalinen hoito. On myös todettava , että nivelreumapotilailla ja muilla tulehduksellista reumasairautta sairastavilla esiintyy paljon fibromyalgiaa. Toisaalta voidaan myös todeta, että fibromyalgia ei suojaa potilasta riskiltä sairastua muihin sairauksiin. Kaikkea potilaan kipua ei kannata selittää liian suoraviivaisesti fibromyalgiasta johtuvaksi.

## FIBROMYALGIAN HOITOKEINOT

Fibromyalgiaa ei oireistona kannata vähätellä. Tuoreissa tutkimuksissa on esimerkiksi Tanskassa todettu fibromyalgiapotilaiden subjektiivisesti koetun elämänlaadun olevan heikompaa kuin esimerkiksi reumapotilaiden. Fibromyalgia voi helposti johtaa runsaaseen terveystalvelujen käyttöön , lääkärikierteeseen ja myös turhiin leikkauksiin kun oireet eivät reagoi normaalihoitoihin. Lääkehoidoissa tulehduskipulääkkeet ja esimerkiksi kortikoidit eivät auta fibromyalgia-potilaalla fibromyalgiapohjaiseen kipuun, mutta kylläkin kemialliseen kipuun, jos siitä on kyse. Hoidollisesti fibromyalgian toteaminen on tärkeätä , koska usein fibromyalgiapotilaat ovat juuri niitä potilaita, jotka kestävät huonosti räsitusta, kipeytyvät fyysisessä harjoittelussa, eivät reagoi suotuisasti tavanomaiseen fysioterapiaan, eivät siedä sähkökipuhoitoja ja kokevat hieronnan ja etenkin ns. hermoratahieronnan kivuliaana. Tällöin on turha näitä hoitoja lisäämällä yrittää eteenpäin. On vaihdettava hoitoasennetta ja hoitotapoja.

Parhaat tulokset fibromyalgian hoidossa on saavutettu portaittain lisääntyvällä kevyellä aerobisella harjoittelulla , vesijumpalla , fyysisen kunnon parantamisella yhdistettynä sopivaan lääkitykseen. Kuntoilun merkityksestä fibromyalgiassa on nykyään vahva tieteellinen näyttö( A-luokkaa). Fyysisen kunnon kohentamisella pyritään aerobisen suorituskyvyn ja lihasvoiman parantamiseen. Usein harjoittelu kannattaa aloittaa varovaisesti ja portaittain lisätä harjoittelun fyysistä vaativuutta. Parhaiten fyysiseen kuntoutukseen näyttävät sopivan säännöllinen

kävely, vesijumppa, vesijuoksu, hiihto, pyöräily ja uinti. Usein kuntoutus kannattaa toteuttaa ryhmämuotoisena ( esimerkiksi terveyskeskusten omat fibromyalgiapotilaitten vesijumpparyhmät). Potilaat näyttävän hyötyvän yksilöllisen kuntoutusohjelman laatimisesta. Liikunnan tulee olla säännöllistä ja siihen voidaan yhdistää myös rentousharjoituksia.

Lääkkeistä vahvin näyttö on trisyklisellä antidepressantilla amitriptyliinillä tai nortriptyliinillä , joita käytetään matalina annoksina. Haittojen minimoimiseksi lääkitys kannattaa aloittaa pienillä annoksilla. Haitat (suun kuivuminen, väsymys) ilmaantuvat heti, mutta hyöty useimmiten vasta 1-3 viikon kuluessa. Trisykliset lääkkeet parantavat etenkin unen laatua, mutta myös uupuneisuutta, kipua , päänsärkyoireita paremmin kuin lumelääke.(Hannonen 1998)

Myös uusia lääkkeitä on nykyään oireiden lievitykseen ja kivun vähentämiseen käytössä (duloksetiini, milnasipraani, pregabaliini, gabapentiini). Näillä lääkkeillä on USAssa FDAn hyväksyntä fibromyalgian hoitoon. Tulehduskipulääkkeet, lihasrelaksanttilääkkeet tai esimerkiksi kortisoni eivät vaikuta fibromyalgiakipuun. Myöskään opioidit eivät kuulu normaaliin fibromyalgiaoireiston hoitoon. Lääkkeet toimivat fibromyalgian oireita lievittävinä apukeinoina ja mahdollistavat sitä kautta fyysisen kuntoutuksen toteutumista.

Usein fibromyalgiapotilaitten kuntoutuksessa tarvitaan monialaista ja moniammatillista kuntoutusyhteistyötä. Potilaat hyötyvät tietopainotteisista fibrokursseista, mutta yhtälailla säännöllisistä viikottaisista avoterveydenhuollossa toteutetuista kursseista , joissa yhdistetään esimerkiksi vesijumppa, psykologin keskusteluryhmä ja vertaistuki. Tätä mallia käytetään paljon esimerkiksi Ruotsissa ja Saksassa.

Tutkimusten mukaan kognitiivisella käyttäytymisterapialla ja erilaisilla psykologisilla hoitokeinoilla voidaan lievittää kipua ja vähentää kuormittuneisuutta. Kognitiivinen käyttäytymisterapia kannattaa yhdistää harjoitteluun, joka tähtää fyysisen suorituskyvyn parantamiseen.

Varsin usein fibromyalgiapotilaat hakevat apua myös ns. täydentävistä hoitomuodoista. Myönteisiä tuloksia oireitten lievityksessä on raportoitu saadun mm. hypnoosista, akupunktiosta, manipulaatiohoidoista, lymfaterapiasta ja rentoutushoidoista ( mm. biopalaute). Systemaattiset laajemmat tutkimukset kuitenkin näistä hoidoista puuttuvat.

## FIBROMYALGIA JA TERVEYDENHUOLTO

Fibromyalgia ei ole lainkaan niin toivoton tai vaikeasti kuntoutettava oireyhtymä kuin joskus annetaan ymmärtää. Potilaitten uupuneisuus ja masentuneisuus voi merkittävästi vähentyä , jos kuntoutus onnistuu. Paluu aktiiviseen liikuntaan ja toimintakyvyn paraneminen muodostavat keskeisen sisällön fibromyalgiapotilaitten kuntoutumisessa. Stressioireitten väheneminen, unen normaalistuminen , fyysisen kunnon ja toimintakyvyn paraneminen voivat johtaa myös elämän laadun paranemiseen. Keskeistä on lähiympäristön tuen lisääntyminen sekä perheessä että työympäristössä. Sellaisen sairauden sairastaminen, joka ei ole tavallaan yleisesti hyväksytty tai jota aliarvioidaan, on potilaalle vaikeaa. Fibromyalgiapotilas tarvitsee terveydenhuoltojärjestelmän taholta ymmärtämystä, kannustusta, empatiaa ja tietoa – siinä kuin kuka tahansa toinen kroonisesta kipuoireistosta kärsivä ihminen.

Fibromyalgian osalta voidaan hyvin edellyttää terveydenhuollon henkilökunnalta avoimempaa ja hyväksyvämpää ajattelutapaa. On itse asiassa sama kutsutaanko näitä potilaita millä nimellä tahansa , mutta heidänkin vaivansa ja ongelmansa , sairautensa ja huolensa ansaitsevat tulla kuulluiksi. Omat asenteet eivät saa tulla esteeksi potilaiden auttamisessa. Luopumalla negatiivisista asenteista voi saavuttaa jotain uutta. Se, että näiden potilaiden hoitaminen on vaikeaa , koska

tehokas syyhyn kohdistuva lääkehoito tai muu hoito puuttuu , on totta. Usein kuitenkin potilaille riittää se , että heitä ymmärretään ja tuetaan , selvitetään mistä on kysymys ja tuetaan realistista suhtautumista sairauteen ja vahvistetaan positiivisia selviytymiskeinoja kyseisen oireiston kanssa.

Perusterveydenhuollon ja työterveyshuollon asema fibromyalgia-oireiston tunnistamisessa, kuntoutuksen käynnistämisessä ja toteuttamisessa on erittäin keskeinen. Fibromyalgia ei työeläkelaitosten arvion mukaan oikeuta työkyvyttömyysratkaisuun, koska pysyvää kudosaauriota ei voida osoittaa. Tällöin kuntoutustarpeen havaitseminen ja kuntoutuksen toteuttaminen ajoissa on keskeinen keino ylläpitää ja tukea fibromyalgiapotilaan työkykyä. Terveydenhuollon tehtävä on tukea potilaan kehitystä passiivisesta monioireisesta sairastajasta kohti aktiivista, selviytymiskeinoja omaavaa kuntoutujaa.

Milloin sitten epäillä fibromyalgiaa ?

1. Laaja-alaiset merkinnät kipupiirroksessa, tyypilliset fibromyalgialle
2. Samanaikaisesti särkyjä useissa eri lihaksissa ja lihasten kiinnityskohdissa
3. Yöuni huonoa, pätkivää, katkonaista, lepoa antamatonta
4. Huomattava uupuneisuus , jaksamisen vaikeudet
5. Samalla päänsärkyä, suolisto-oireita, virtsaamisoireita, päänsärkyä
6. Kognitiivisia oireita: keskittymiskyvyttömyyttä, muistivaikeuksia
7. Pehmytkudosaristusta laaja-alaisesti
8. Tyypillisissä fibromyalgian diagnoosipisteissä on arkuutta yli 11/18 paikassa
9. Liikunta tuntuu lisäävän tai helpottavan oireita
10. Säätilamuutokset ja stressi lisäävät oireita
11. Hoitovaste fysioterapialla jää jostain syystä arvioitua heikommaksi

#### KIRJALLISUUTTA

1. Ahles TA, Khan SA, Yunus MB, ym . Psychiatric status of patients with primary fibromyalgia, patients with rheumatoid arthritis, and subjects without pain: a blind comparison on DSMIII diagnoses. *Am J Psychiatry* 1991; 148: 1721-6
2. Arnold LM, Hudson JI, Hess EV, ym. Family study of fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 944-52
3. Desmeules JA, Cedraschi C, Papiti E , ym. Neurophysiologic evidence for central sensitization in patients with fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 2003;48:1420-9
4. Ernberg M, Voog U, Alstergren P ym. Plasma and serum serotonin levels and their relationship to orofacial pain and anxiety in fibromyalgia. *J Orofacial Pain* 2000; 14: 37-46
5. Gracely RH, Petzke F, Wolf JM, Clauw DJ. Functional magnetic resonance imaging evidence of augmented pain processing in fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 1333-43
6. Hannonen P, Malminiemi K, Yli-Kerttula U, ym. A randomized , double-blind, placebo-controlled study of moclobemide and amitriptyline in the treatment of fibromyalgia in females without psychiatric disorder. *Br J Rheumatol* 1998;37:1279-86
7. Hannonen P. Mikä hoidoksi fibromyalgiaan ? *Suom Lääkäril* 2005;60:3625-9
8. Hannonen P., Mikkelsen M. M79.0- mistä fibromyalgiassa on kyse, mikä hoidoksi ? *Duodecim* 2004; 120:237-46
9. Kuchinad A, Schweinhardt P, Seminowitz DA, ym. Accelerated brain gray matter loss in fibromyalgia patients: premature aging of the brain ? *J Neurosci* 2007; 27:4004-7

10. Martinez-Lavin M, Hermosillo AG, Benjamin S , ym. Circadian studies of autonomic nervous balance in patients with fibromyalgia. A heart rate variability analysis. *Arthritis Rheum* 1998; 41:1966-71
11. Moldofsky H , Scarisbrick P, England R,ym. Musculoskeletal symptoms and non-REM sleep disturbance in patients with fibrositis syndrome and healthy subjects. *Psychosom Med* 1975;37:341-51
12. Russell IJ, Vaeroy H, Javors M ,ym. Cerebrospinal fluid biogenic amine metabolites in fibromyalgia/fibrositis syndrome and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1992;35:550-6
13. Russell IJ, Orr MD, Littman B, ym. Elevated cerebrospinal fluid levels of substance P in patients with the fibromyalgia syndrome. *Arthritis Rheum* 1994; 37:1593-601
14. Wolfe F, Ross K, Andersson J,ym. The prevalence and characteristics of fibromyalgia in the general population. *Arthritis Rheum* 1995;38:19-28
15. Wolfe F, Smythe H, Yunus MB, ym. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia. Report of multicenter criteria committee. *Arthritis Rheum* 1990;33:160-72
16. Blotman F, Branco J . *Fibromyalgia. Daily aches and pain.* Editions Privat 2007, Toulouse
17. Clauw DJ, Williams DA. Chapter Fibromyalgia in IASP book *Functional Pain Syndromes.* IASP press2009.