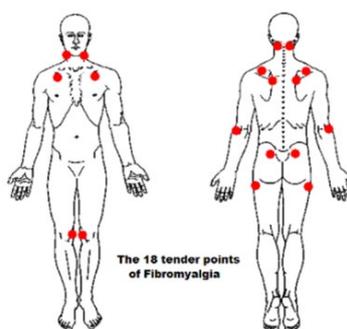


IL DOLORE FIBROMIALGICO E LA SINDROME DOLOROSA MIOFASCIALE (MPS)



INTRODUZIONE AL TRATTAMENTO TEPT

con apparecchiatura elettromedicale THS NEWSUNRISE 280

(energie PEMF "pulsed electromagnetic field therapy")

ATTENZIONE: A QUESTA TERAPIA NON PUO' ESSERE SOTTOPOSTO IL PORTATORE DI PACE-MAKER

La **Fibromialgia** è una sindrome dolorosa cronica, diffusa in tutto il corpo, con un sintomatologia algica presente nel paziente da almeno 3 mesi. Affligge oltre l' 8% della popolazione mondiale, con variazioni della frequenza dall'1.2% al 9.5% in base ai criteri diagnostici utilizzati e alla abilità diagnostica del medico. (1).

La sua presenza emerge nel 14-20% dei soggetti che si presentano a una visita specialistica reumatologica (2) ed è certamente molto frequente tra i soggetti che si recano dal Medico di medicina generale anche in Italia; è noto infatti che il 60 % dei consulti richiesti al Medico sono dovuti all'inquadramento e alla gestione della comparsa di un dolore (SIMG 2016). Da dati recenti sempre della stessa fonte, l'8/10% della popolazione assistita italiana, lamenta dolore e nel 52,8% dei casi è di tipo cronico (3).

In Usa interessa tra i 3 e i 6 milioni di persone ed è la seconda causa di dolore cronico dopo l'artrosi (4).

Questa condizione dolorosa interessa 3-7 volte di più le donne rispetto agli uomini, con picco di frequenza tra i 20 e i 55 anni di età. (4/7)(8-9).

La sintomatologia dolorosa cronica tipica della Fibromialgia è caratterizzata da un quadro doloroso diffuso, spesso debilitante, con facile dimostrazione alla obiettività del paziente di numerosi (da 10/18) Tender Point, accompagnato da una percezione di una ridotta efficienza fisica, di facile affaticamento, disturbi del sonno e frequente labilità dell'umore. Oltre questa sintomatologia, può essere presente anche una disfunzione cognitiva caratterizzata da possibili problemi di memoria, di concentrazione e senso di confusione con sensazione soggettiva di poca chiarezza e di una ridotta efficienza mentale (18-19).

Esiste inoltre una variazione dell'intensità della sintomatologia dolorosa da individuo a individuo con modificazione frequente delle sedi doloranti e dell'intensità del disturbo nell'arco della sua storia clinica. E' presente una maggiore sensibilità agli stimoli dolorosi (iperalgisia) mentre stimoli non dolorosi vengono percepiti come dolorosi (allodinia)(1-10-17-20-21).

Alcune volte i Tender Point sono presenti solamente nell'emisoma superiore mentre altre volte solo in quello inferiore.

Anche il corteo dei sintomi non dolorosi varia da soggetto a soggetto e nell'arco del tempo. Questo quadro doloroso è frequentemente complesso da diagnosticare anche perché spesso presente e coesistente in più pazienti portatori di molte patologie internistiche e di altre patologie reumatiche. Tipica è l'associazione con Artrite Reumatoide (dal 12% al 48%)(22), Lupus Eritematoso LE (30%)e la Sindrome di Sjogren (50%)(23).

La Fibromialgia è correlata a una condizione di stress (biologico, spesso associato e successivo a diverse condizioni patologiche, anche infettive come mononucleosi, herpes, malattia di Lyme etc.) sia fisico sia psicosociale, depressione e ansia. Tutte queste condizioni, singolarmente o associate, possono rappresentare il fattore scatenante.

I criteri diagnostici, per porre diagnosi di Fibromialgia, sono stati inizialmente individuati nel 1990 dall'American College of Rheumatology, poi sono stati modificati nel 2011(24-25). La sua causa è ancora in gran parte sconosciuta (26-27). Sempre però più evidente appare nella sua patogenesi il possibile ruolo di attivazione di una Sindrome da Sensibilizzazione Centrale (28). Questa ipotesi patogenetica, via via confermata da continue e recenti ricerche, accumuna la Fibromialgia ad altre condizioni dolorose croniche (Sindrome da Stress Cronico, Dispepsia Funzionale, Cistite Interstiziale, Colon Irritabile, Disfunzione Dolorosa Temporo-mandibolare, Sindrome da Stress Posttraumatico, Sindrome delle Gambe senza Riposo e la Sindrome della Guerra del Golfo) (8). Questo meccanismo di formazione del dolore è ricorrente e tipico infatti in tutte le forme di dolore cronico benigno e non dipende dai classici meccanismi dell'infiammazione tissutale ma appare legato ad un fenomeno di Sensibilizzazione Centrale.

Dal punto di vista terapeutico, questa sintomatologia dolorosa non è quindi completamente modificabile e controllabile con l'uso di farmaci antinfiammatori, antidolorifici e da altri trattamenti farmacologici normalmente proposti.

La **Sindrome Dolorosa Miofasciale (MPS)** è generalmente definita come una condizione dolorosa originantesi dai Trigger Point miofasciali, specialmente in regioni sottoposte a frequente sovraccarico funzionale, cutanei (dermalgie), legamentosi e periostali. I trigger point se presenti determinano una sensazione di impaccio e di rigidità nell'area articolare/muscolare coinvolta; ciò accade per una associata modificazione dolorosa delle parti molli (cute con consistenza anelastica, edematosa e adesa ai piani sottostanti, con presenza di cordoni mialgici)

La MPS è una patologia molto frequente: negli USA ne soffrono circa 44 milioni di persone.

In questa condizione, la iperirritabilità tissutale provoca dolore sia spontaneo che alla pressione.

Esiste anche una dolorabilità a distanza, che determina Trigger Point satelliti con riduzione della mobilità articolare, rigidità, esauribilità muscolare e diminuzione della performance motoria complessiva.

Sia le terapie non farmacologiche (impacchi caldi, massaggi compressivi, fisiokinesiterapia con stretching, terapie fisiche come TENS, laser, ultrasuoni e onde d'urto extracorporee) sia quelle farmacologiche, locali (infiltrative con anestetici e/o steroidi) o sistemiche (antalgici, antinfiammatori, miorilassanti) sono in genere scarsamente efficaci. (29-20-21-30).

Ci sono sempre più evidenze che confermano che la condizione dolorosa che si attiva nella Sindrome da Sensibilizzazione Centrale è una condizione sempre più frequente e osservabile in clinica, se è correttamente ricercata dal Medico, in più condizioni dolorose. Infatti oltre il 30% delle patologie reumatiche è associato a un quadro doloroso fibromialgico; oltre il 65% di pazienti, che hanno una patologia cronica e il 20% dei pazienti che presentano un dolore cronico, presentano una sindrome dolorosa dovuta a un meccanismo di sensibilizzazione centrale (1). In Usa il dolore cronico colpisce non meno di 100 milioni di soggetti con costi tra i 560/630 bilioni di dollari l'anno; una quota sono fibromialgici, una parte hanno una sindrome MPS (1).

Non esistono esami di laboratorio e strumentali in grado di porre la diagnosi (9); la diagnosi è quindi compito del clinico.

Fatta la diagnosi sarà fondamentale distinguere se la condizione è primitiva o secondaria alla presenza di altre patologie (su base internistica, reumatologica, ortopedica, fisiatrica, neurologica, endocrina, urologia, gastroenterologica, psichiatrica etc. etc.).

E' noto peraltro che il successo terapeutico è condizionato dal controllo della patologia secondaria (1). Esiste probabilmente una predisposizione genetica a rispondere a condizione di stress con questa sintomatologia (1). Il paziente ha molto spesso però la sensazione di non essere creduto dal clinico visto la nota discrepanza tra la negatività degli esami/accertamenti eseguiti e la soggettiva sofferenza percepita. Possibili e rilevanti, tra i disturbi accusati, sono quelli riguardanti la sfera cognitiva "fibrofog" (31), la scarsa qualità del sonno (più il dolore è intenso, tanto maggiore sono anche la debolezza diurna e la difficoltà a riposare) (32), il senso di disequilibrio "dizziness" (32-33-34); con facilità, quindi, di cadute. Inoltre se la sindrome dolorosa cronica è presente in un soggetto ultra sessantacinquenne, peggiora ulteriormente in

quel soggetto la sua capacità posturale. Ciò facilita ulteriormente la possibilità di caduta. In USA la "dizziness" è stata identificata come la prima causa che induce un ultra settantacinquenne a recarsi dal proprio medico (35).

Il dolore cronico presente nel paziente artrosico è frequentemente anche legato alla presenza di Tender e Trigger Point(36-37).

Comune, soprattutto nella popolazione giovane, il fenomeno di Raynaud e la presenza di sintomatologie emicraniche; fondamentale da parte del clinico porre la massima attenzione per una corretta diagnosi differenziale (38-39).

*E' noto che la disregolazione dell'informazione dolorosa è in parte anche legata ad un disequilibrio della regolazione ionica dei canali del sodio e del potassio (40/42); quindi è ragionevole ipotizzare che ne sia ottenibile una modulazione positiva anche con mezzi strumentali non farmacologici, quale l'elettroterapia con campi magnetici pulsati a bassa intensità (**PEMF**) (43/46).*

Ciò in base alla considerazione che essa possa indurre una modificazione del flusso ionico transmembrana dei canali ionici voltaggio-dipendenti a livello dei gangli dorsali. Questi sono i siti di un potenziale corto-circuito nocicettivo col sistema simpatico, elementi essenziali nella sensibilizzazione al dolore che sembrano essere uno dei punti di maggiore attività della terapia fisica con impulsi elettromagnetici. Recenti ricerche hanno ancor meglio compreso il potenziale uso delle PEMF anche a livello centrale (47) al di là delle prime ipotesi terapeutiche (48).

Le PEMF, che fanno parte delle cosiddette terapie fisiche (per distinguerle dalle terapie farmacologiche) trovano applicazione sempre più frequente in diversi campi quali:

- *guarigione delle fratture ossee;*
- *osteo-integrazione degli impianti ossei;*
- *malattie infiammatorie;*
- *dolore;*
- *depressione;*
- *neuroriabilitazione;*

Affinché siano efficaci, è necessario che gli impulsi elettromagnetici vengano applicati utilizzando finestre attive di frequenza e intensità precise e identificate: effetti visibili a una data frequenza e/o intensità spariscono a seguito di applicazione degli stessi stimoli ma con valori dei medesimi parametri più alti o più bassi. Qualsiasi tipo di

stimolazione viene trasformata in impulsi nervosi che saranno decodificati dal sistema nervoso centrale in funzione di tipo, frequenza, durata e intensità dello stimolo, attivando quindi differenti meccanismi in funzione di tali parametri.

Le cellule ed i tessuti del nostro organismo esprimono varie bande di frequenza, corrispondenti ai diversi livelli di complessità dell'organismo stesso. Lo scopo delle onde elettromagnetiche sarebbe quello di "trasferire informazioni" a distanza, modulandone la frequenza a seconda dell'attività biologica.

Affinchè la comunicazione avvenga è necessario che il segnale sia specifico, secondo un concetto cosiddetto di "biorisonanza", dovendo avere cioè una ritmicità che lo contraddistingua dal "rumore di fondo" e lo renda assolutamente unico. Ogni PEMF, per ottenere una attività biologica specifica, deve avere una propria caratteristica che la distingua dalle altre.

La RMN encefalica funzionale ha permesso ultimamente di meglio comprendere le alterazioni funzionali presenti nel sistema di regolazione del dolore sia a livello centrale sia a livello periferico(49/51).

In letteratura continueranno in futuro ad essere pubblicati via via altri contributi scientifici da parte di autori di tutto il Mondo che si aggiungeranno a quelli già esistenti permettendo così sempre meglio di comprendere il meccanismo di controllo del dolore legato alla sensibilizzazione centrale (52-53). Questo indipendentemente dall'età dei pazienti (54). Sempre più quindi dovremmo pensare ad utilizzare al meglio ed in maniera sinergica le opportunità terapeutiche farmacologiche e non per gestire la condizione dolorosa legata ad un meccanismo di sensibilizzazione centrale(55/79).

Sarà sempre più importante occuparsi in maniera adeguata della diagnosi e della terapia del dolore cronico perché il suo perpetuarsi nel tempo produce un deterioramento della stato funzionale e un peggioramento quotidiano della qualità della vita del soggetto, favorendone persino un invecchiamento precoce(80). Il dolore cronico se non capito e trattato diventa esso stesso una malattia.

Sempre più è evidente il rapporto dimostrabile tra presenza e durata del dolore con alterazioni documentabili utilizzando la RMN Encefalica e la RMN funzionale-fRMN((81,82).

Questo indipendentemente dalle caratteristiche psicologiche presenti nei pazienti affetti da sintomatologia dolorosa cronica (83) e dalla tipologia dei vari tentativi terapeutici adottati (84).

E' bene infine ricordare che nell'ambito del dolore cronico solo il 13% è legato a cause oncologiche. Il restante 87% dei casi, è rappresentato da un dolore cronico non oncologico di cui il 33% è legato ad una lombalgia e il 67% ad altre malattie muscolo.scheletriche che, nel loro complesso, quindi, sono la principale causa di dolore cronico in Italia. (85)

TERAPIA

La PEMF/TEPT (Triple Energy Pain Therapy) eseguita con l'apparecchiatura medica THS-NEWSUNRISE 280 utilizza energie elettromagnetiche con specifiche caratteristiche di intensità, frequenza e forma d'onda, oggetto di brevetto internazionale.

METODICA DELLA TERAPIA (nella maggior parte dei casi)

- a) sequenza delle sedute prescritta dal medico preposto alla terapia**
- b) una seduta dopo un mese dall'ultima seduta**

Nell'80% dei casi il paziente non presenta più ripresa dell'intensità e della diffusione del dolore per almeno 2 mesi. Se una condizione di stress scatenante di tipo Biologico o Psicofisico, tra quelle già ricordate, permane e/o si ripresenta nel soggetto, la sintomatologia tende a recidivare.

E' utile ripetere ogni 2 mesi una/due sedute di terapia per il mantenimento del beneficio.

Rispondono a questa terapia l'80% dei pazienti portatori di fibromialgia primitiva e secondaria e MPS.

Una quota di pazienti affetta da fibromialgia secondaria e i portatori di una sintomatologia MPS diventano responsivi alla terapia PEM/TEPT se la patologia primitiva di cui è affetto (internistica, reumatologica, neurologica ecc.) viene correttamente identificata e trattata.

Il 20% circa dei pazienti non responsivi ha sempre una patologia secondaria non adeguatamente controllata oppure è portatore di un dolore cronico non sensibile a questa terapia.

Bibliografia

1. Arnold LM¹, Fibromyalgia and Chronic Pain Syndromes: A White Paper Detailing Current Challenges in the field, The Clinical Journal of Pain 28 Mar. 2016
2. Choy Ernest. Fibromyalgia Syndrome. Oxford Rheumatology Library 2009
3. Vijay R. Varma, Aging, the Central Nervous System and Mobility in Older Adults: Interventions, Journals of Gerontology: Medical Sciences, 2016
4. American College of Rheumatology 2004
5. Bellato Enrico E et al. Fibromyalgia Syndrome: Etiology, Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment Pain Res Treat. 2012;2012:426130
6. Staud R Peripheral pain mechanisms in chronic widespread pain. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2011 Apr;25(2):155-64
7. Yunus MB. The prevalence of fibromyalgia in other chronic pain conditions. Pain Res Treat. 2012;2012:584573
8. Theoharides TC, Fibromyalgia syndrome in need of effective treatments, The Journal of Pharmacology and experimental therapeutics, 25 Aug. 2015
9. SIR, Reumatismo, 2012 Vol. 64 N. 5
10. Malin K., Littlejohn GO. Personality and fibromyalgia syndrome. Open Rheumatol J. 2012;6:273-85
11. Molnar DS et al Perfectionism and health functioning in women with fibromyalgia. J Psychosom Res. 2012 Oct;73(4):295-300
12. Wang H et al. Evoked pain brain response is associated with reduced opioid receptor binding in Fibromyalgia. ACR 2012 abstract 21450
13. Phillips K, Clauw DJ. Central pain mechanisms in chronic pain states--maybe it is all in their head. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2011 Apr;25(2):141-54
14. Van Wilgen CP, Keizer D. The sensitization model to explain how chronic pain exists without tissue damage. Pain Manag Nurs. 2012 Mar;13(1):60-5
15. Staud R. Abnormal endogenous pain modulation is a shared characteristic of many chronic pain conditions. Expert Rev Neurother. 2012 May;12(5):577-85
16. Staud R. Brain imaging in fibromyalgia syndrome. Clin Exp Rheumatol. 2011 Nov-Dec;29(6 Suppl 69):S109-1
17. Jones AK et al. Role of functional brain imaging in understanding rheumatic pain. Curr Rheumatol Rep. 2012 Dec;14(6):557-6
18. Mastaglia FL. The relationship between muscle pain and fatigue. Neuromuscul Disord. 2012 Dec;22 Suppl 3:S178-80
19. Staud R. Peripheral and central mechanisms of fatigue in inflammatory and noninflammatory rheumatic diseases. Curr Rheumatol Rep. 2012 Dec;14(6):539-48
20. Victoria Menzies, Fibromyalgia Syndrome: Current Considerations in Symptom Management, Wolters Kluwer Health, 2016
21. Sthephane Potvin, Pain facilitation and pain inhibition during conditioned pain modulation in fibromyalgia, International Association for the Study of Pain 2016
22. Sean D. Boyden, Non-inflammatory Causes of Pain in Patients with Rheumatoid Arthritis, Curr Rheumatol Rep 2016
23. O. Levy, The impact of concomitant fibromyalgia on visual analogue scales of pain, fatigue and function in patients with various rheumatic disorders, Experimental Rheumatology 2016
24. Wolfe F. Fibromyalgia criteria and severity scales for clinical and epidemiological studies: a modification of the ACR Preliminary Diagnostic Criteria for Fibromyalgia. The Journal of Rheumatology, 01 Feb. 2011
25. David A. Williams, Patient-Reported Outcomes and Fibromyalgia, Rheum Dis Clin N Am 42 2016, 317-332
26. Staud R. Evidence for shared pain mechanisms in osteoarthritis, low back pain, and fibromyalgia. Curr Rheumatol Rep. 2011 Dec;13(6):513-20
27. Ceko M, Bushnell MC, Gracely RH. Neurobiology underlying fibromyalgia symptoms. Pain Res Treat. 2012;2012:585419
28. Steven Chinn, Fibromyalgia Pathogenesis and Treatment Options Update, Curr Pain Headache Rep 2016

29. Neblett R et al. The Central Sensitization Inventory (CSI): Establishing Clinically-Significant Values for Identifying Central Sensitivity Syndromes in an Outpatient Chronic Pain Sample. *J Pain*. 2013 Mar 9
30. M. Ghini, effects of a paracetamol and tramadol fixed-dose combination on pain, asthenia, cognitive disorders and sleep quality in fibromyalgia, *Clinical and Experimental Rheumatology*, Mag. 2016
31. Brian Walitt, Characterizing "fibrofog": Subjective appraisal, objective performance and task-related brain activity during a working memory task, *NeuroImage: Clinical* 11, 2016 173-180
32. J. Heredia-Jimenez, Variabilità of gait, bilateral coordination and asymmetry in women with fibromyalgia, *Gait & Posture* 45, 2016 41-44
33. Fusako Sawada, Relationship of physical distress to dizziness in patients with fibromyalgia, *Acta Oto-Laryngologica*, 2016
34. Paisley P, Controlling joint pain in older people, *Practitioner*, 2016
35. Senin U., Le Sindromi Geriatriche in Paziente Anziano e Paziente Geriatrico, *Medicina della Complessità Edises*, 2011
36. Toby O. Smith, Is there an increased risk of falls and fractures in people with early diagnosed hip and knee osteoarthritis? Data from the Osteoarthritis Initiative, *International Journal of Rheumatic Diseases*, 2016
37. Brendon Stubbs, Pain and Risk for Falls in Community-Dwelling Older Adults: Systematic Review and Meta-Analysis, *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 2014
38. M. Scolnik, Symptoms of Raynaud's phenomenon (RP) in fibromyalgia sindrome are similar to those reported in primari RP despite differences in objective assessment of digital microvascular function and morphology, *Rheumatol Int.*, 02-05-2016
39. De Tommaso M., Migraine and central sensitization: clinical features, main comorbidities and therapeutic perspectives, *Current rheumatology review*, 2015
40. Martinez-Lavin M, Solano C. Dorsal root ganglia, sodium channels, and fibromyalgia sympathetic pain. *Med Hypotheses*. 2009 Jan;72(1):64-6
41. Martinez-Lavin M. Fibromyalgia: When Distress Becomes (Un)sympathetic Pain. *Pain Res Treat*. 2012;2012:981565
42. Klein CJ et al. Chronic pain as a manifestation of potassium channel-complex autoimmunity. *Neurology*. 2012 Sep 11;79(11):1136-44
43. Fregni F et al. A randomized, sham-controlled, proof of principle study of transcranial direct current stimulation for the treatment of pain in fibromyalgia. *Arthritis Rheum*. 2006 Dec;54(12):3988-98
44. Riberto M et al. Efficacy of transcranial direct current stimulation coupled with a multidisciplinary rehabilitation program for the treatment of fibromyalgia. *Open Rheumatol J*. 2011;5:45-50
45. Hargrove JB, Bennett RM, Clauw DJ. Long-term outcomes in fibromyalgia patients treated with noninvasive cortical electrostimulation. *Arch Phys Med Rehabil*. 2012 Oct;93(10):1868-71
46. Sun S et al. Evidence for suppression of electroacupuncture on spinal glial activation and behavioral hypersensitivity in a rat model of monoarthritis. *Brain Res Bull*. 2008 Jan 31;75(1):83-93
47. Brett Wade, A review of pulsed electromagnetic field (PEMF) mechanism at a cellular level: a rationale for clinical use, *American Journal of Health Research*, 2013 51-55
48. Marko S. Markov, Pulsed electromagnetic field therapy history, state of the art and future, *Environmentalist*, 2007
49. Truini A. Abnormal resting state functional connectivity of the periaqueductal grey in patients with fibromyalgia, *Clinical and Experimental Rheumatology* 2016
50. Truini A. i, Hyperexcitability in pain matrices in patients with fibromyalgia, *Clinical Experimental and rheumatology*, 2015
51. Bazzichi L. One year in review: fibromyalgia, *Clinical and Experimental Rheumatology*, 2016
52. Kerstig Hug, Therapeutic effects of Whole-Body Devices Applying Pulsed Electromagnetic Fields (PEMF) A Systematic Literature Review, *Bioelectromagnetics*, 2011
53. Randy Neblett, Establishing Clinically Relevant Severity Levels for the Central Sensitization Inventory, *World Institute of Pain*, 2016
54. Karen Beaulieu, Effect of pulsed electromagnetic field therapy on experimental pain: A double-blind, randomized study in healthy young adults, *Electromagnetic Biology and Medicine*, 2016
55. Yifei Liu, Treatment Patterns Associated with ACR-Recommended Medications in the Management of Fibromyalgia in the United States, *Journal of Managed Care & Speciality Pharmacy*, Mar. 2016
56. Sarzi-Puttini, Novel Pharmaceutical Options for Treating Fibromyalgia, *Expert Review of Clinical Pharmacology*, 2016
57. Yunus MB, Editorial Review: An Update on Central Sensitivity Syndromes and the Issues of Nosology and Psychobiology, *Curr Rheumatol Rev*. 2015
58. Walitt B, Neuroimaging of Central Sensitivity Syndromes: Key Insights from the Scientific Literature, *Curr rheumatol Rev*. 2015
59. Mariana E. Mendonca, Transcranial Direct Current Stimulation Combined with Aerobic Exercise to Optimize Analgesic Responses in Fibromyalgia: A Randomized Placebo-Controlled Clinical Trial, *frontiers in Human Neuroscience*, 2016

60. Serap Tomruk Sutbeyaz, Low-frequency Pulsed Electromagnetic Field Therapy in Fibromyalgia, Clin Journal Pain Volume 25 N. 8, 2009
61. Diange Zhou, Effects of transcranial direct current stimulation (tDCS) on multiscale complexity of dual-task postural control in older adults, Experimental Brain Research, Feb. 2016
62. D. Ellington Laura, Exercise Strengthens Central Nervous System Modulation of Pain in Fibromyalgia, Brain Sci, 2016
63. Rossi G. Il dolore neuropatico: definizione, diagnosi, trattamento, Il Piede Neurologico – Società Italiana della Cavaglia e del Piede, 2016 pag. 57/61
64. Schaible HG Mechanisms of chronic pain in osteoarthritis. Curr Rheumatol Rep. 2012 Dec;14(6):549-56
65. Martínez-Jauand M Pain sensitivity in fibromyalgia is associated with catechol-O-methyltransferase (COMT) gene. Eur J Pain. 2013 Jan;17(1):16-27
66. Choy Ernest H. S., The role of sleep in pain and fibromyalgia, Nature Reviews Rheumatology, 2015
67. Kevin C. Fleming, M.D. and Mary M. Volcheck, R.N. Central Sensitization Syndrome and the initial evaluation of a patient with fibromyalgia: a review, Rambam Maimonides Med j
68. Cagnie Barbara, Central sensitization in fibromyalgia? A systematic review on structural and functional brain MRI, Seminars in Arthritis and Rheumatism
69. Kaleth Anthony S., Determining the minimal Clinically important difference for 6-minute walk distance in fibromyalgia, American Journal of physical
70. Aysum Genc, MD, Does aerobic exercise affect the hypothalamic-pituitary-adrenal hormonal response in patients with fibromyalgia syndrome?, 2015
71. Ellingson Laura D., Exercise strengthens central nervous system modulation of pain in fibromyalgia, Brain sci 2016
72. Karper William B., ed Susan A. Letvak, Fibromyalgia, fibro fog, and exercise, 2015
73. Nishioka Kenya, Fibromyalgia syndrome and cognitive dysfunction in elderly : a case series, Asia Pacific league of associations on rheumatology, 2015
74. Lyon Pamela. An evolution Stress-Response Hypothesis for Chronic Widespread Pain (Fibromyalgia Syndrome) Pain Medicine 2011; 12: 1167-1178
75. Theadom Alice, Daytime napping associated with increased symptom severity in fibromyalgia syndrome, 2015
76. Ruhe Alexander, Altered postural sway in patients suffering from non-specific neck pain and whiplash associated disorder – A systematic review of the literature, 2011
77. Bang M. Nguyen, Myofascial trigger point, falls in the elderly, idiopathic knee pain and osteoarthritis: an alternative concept, 2013
78. Reckziegel Diane, Cingulate GABA levels inversely correlate with the intensity of ongoing chronic knee osteoarthritis pain, 2016
79. Staud Roald, Evidence for shared pain mechanisms in osteoarthritis, low back pain, and fibromyalgia, 2011
80. Hassett Al, Premature aging in fibromyalgia, 2015
81. Coppieters Iris "Relations between brain alterations and clinical pain measures in chronic musculoskeletal pain: A systematic review" Journal of Pain 2016
82. Sluka KA, Neurobiology of fibromyalgia and chronic widespread pain. Neuroscience. 2016 Jun 10.1016/ [Epub ahead of print] Review.
83. Bocourt Emilie "Comparison of the Big Five personality traits in fibromyalgia and other diseases" Joint Bone Spine 2016
84. Lawson Kim "Potential drug therapy for treatment of fibromyalgia" Expert Opinion on Investigation Drugs 2016
85. Brevik H et al. Survey of chronic pain in Europe: Prevalence, impact on daily life and treatment. European Journal of Pain, 2008