

---

# Fibromyalgi

PEKKA HANNONEN

---

*Fibromyalgi är ett allmänt, kroniskt smärtsyndrom, främst hos kvinnor. Numera räknas sjukdomen till de somatiska funktionella störningarna, som karakteriseras av mångfaldiga symtom och funktionsbegränsningar utan objektiva fynd. Etiopatogenesen vid fibromyalgi är föga känd varför behandlingen är bristfällig och resultaten mycket skrall. För en framgångsrik behandling är en korrekt attityd, begränsade undersökningar och insikten att patienten har en central ställning grundförutsättningar för att man skall lyckas. De patienter som har de svåraste symtomen borde skötas i samarbete med specialsjukvården.*

Fibromyalgisyndromet (FM) karakteriseras av smärtor i det muskuloskeletala systemet, nattsömn som inte ger vila och trötthet som sätter in strax efter uppvaknandet. Dessutom talar patienterna om att de lider av psykosomatiska, psykiatriska och neurologiska symtom, som är svåra att klassificera och ofta skenbart förknippade med varandra. Trots detta företer de inga objektiva fynd [1, 2].

Syndromets etiopatogenes och patofysiologi är ofullständigt kända. Både biologiska, psykologiska, sociala och kulturella faktorer ser ut att inverka på hur smärtan upplevs och sålunda på vad som utlöser syndromet och/eller vad som upprätthåller besvären.

Den kliniska diagnosen baseras på anamnestiska uppgifter, samt palpationsömheter på givna anatomiska ställen [3], vilket i sin tur ser ut att återspegla individens allmänna nöd och elände [4]. Sjukdomsnomenklaturen ICD-10 upptar fibromyalgi (M79.0), sjukdomen har giltiga internationella klassifikationskriterier [3] och WHO har accepterat den som ett smärtsyndrom [5], men ändå förhåller sig en del av läkarna skeptiska och avvisande till fibromyalgi [6]. I synnerhet s.k. smärtexperter som inte har egna erfarenheter av fibromyalgipatienter samt läkare som sysslar med socialmedicinska förmånsfrågor tycks stå främmande för en avgränsad fibromyalgidiagnos [7].

Fibromyalgi klassificeras rätt allmänt som ett s.k. funktionellt somatiskt syndrom, som karakteriseras av mångformiga symtom, lidande och begränsad funktionsförmåga utan strukturella skador [8, 9]. På grund av symptomens mångfald är det allmänt att patienter stämplas med olika diagnoser, som inte så mycket utgår från symtomen eller de kliniska fynden, utan beror på läkarens specialitet [10].

Artikeln är inte en täckande översikt över fibromyalgi, utan jag nöjer mig med att granska centrala frågor kring dess sjukdomsbild, epidemiologi, etiopatogenes och behandling.

## SJUKDOMSBILD

En fibromyalgiker söker hjälp för smärtor och värk i muskuloskeletala organ. Smärtans art, intensitet och lokalisation förändras oförklarligt. De flesta patienter som söker

## FÖRFATTAREN

*Pekka Hannonen är docent i invärtes medicin och sedan 1988 överläkare för enheten för invärtes medicin vid Keski-Suomen keskussairaala i Jyväskylä.*

---

läkare har ständiga symtom. Ändå lider patienterna mest av utmattning, vilket hindrar henne/honom att förverkliga sig själv. Fibromyalgipatientens sömn ger inte vila och patienten är därför trött genast på morgonen.

Patienternas tjocka sjukjournaler vittnar om mångformiga psykosomatiska symtom och undersökningar de undergått med anledning av besvären. Så gott som undantagslöst har patienterna tarmproblem (gasbesvär, tarmfunktionsrubbningsar), de flesta lider av urineringsbesvär (irriterad urinblåsa), många lider även av palpitation och dyspné. Merparten av fibromyalgikerna är kvinnor, varför även gynekologiska problem är allmänna (smärtsamma menstruationer, flytningar, endometriosis). Neurologiska problem skrämmer patienterna mest. Domningar i extremiteterna är mycket allmänt, men många patienter har domningar även i ansiktet och andra delar av huvudet. Mentala problem (oförmåga att koncentrera sig, inlärningssvårigheter, anpassningssvårigheter i nya situationer, dåligt minne) gör det subjektivt svårast för patienterna att klara sig i arbetslivet. Patienterna har även oftare konstaterats ha depression och ångest än friska kontrollgrupper, men detta är sällan svårt. Påfallande ofta klagar patienterna även över svullnader [11], vilket dock är svårt att konstatera objektivt. Talrika yttre omständigheter (t.ex. lågtryck, drag, buller, föroreningar) och intern press (stress) ökar symptomens intensitet.

I motsats till de rikliga och mångformiga symtomen är de objektiva fynden hos fibromyalgipatienterna knappa. Laboratorie-, röntgen-, skopi- eller histologiska undersökningar bringar ingen klarhet i fråga om besvären. Hos fibromyalgipatienterna konstateras hypermobila leder oftare än hos kontrollpersonerna [12]. Likaså är kalla extremiteter och/eller rodnadstendens samt torra slemhinnor allmänna än hos den friska befolkningen. Många patienter är allmänt ömma vid beröring, men i alla patienters muskler och/eller muskelfästen finner man mycket ömma punkter, vilket utnyttjas även i diagnostiken av syndromet [3].

#### DIAGNOSTIK

Diagnostiken av fibromyalgi är enkel, för den kräver inga specialundersökningar, utan baserar sig på patientens uppgifter om utdragna smärtor i bålens alla anatomiska kvadranter och ömma punkter på överenskomna ställen [3]. Det är speciellt viktigt att notera att ingen

annan sjukdom utesluter fibromyalgi och fibromyalgi skyddar å andra sidan inte patienten mot andra sjukdomar.

#### EPIDEMIOLOGI

Muskelsmärter och utmattning besväras nästan varannan patient som söker läkarvård [13]. I en brittisk undersökning uppgav mer än 40 procent av den vuxna befolkningen att de led av kronisk smärta [14] och i en annan mer än 10 procent av "omfattande" smärtor [15]. För 2–3 procent av dem kan diagnosen fibromyalgi ställas [16]. Merparten av patienterna är kvinnor, och då endast ett fåtal av de patienter som sökt läkare blir friska [17, 18], ökar förekomsten av syndromet med åldern [16]. Det är skäl att betona att symptompektret är stort hos personer som fyller diagnoskriterierna för fibromyalgi. En stor del av dem behöver inte alls hälsovårdens tjänster. Dessutom är prognosen bättre hos personer som fått diagnosen fibromyalgi i tvärandersökningar än hos dem som sökt sig till undersökning och behandling [19, 20]. Trots att psykisk morbiditet inte direkt korrelerar med fibromyalgisyndromet, ser stress och tendens till psykiska sjukdomar ut att medverka till att patienter söker vård [21, 22].

#### ETIOPATOGENES

Etiopatogenesen vid fibromyalgi är ytterst bristfälligt känd. Det är klart att syndromet kan uppstå genom flera olika mekanismer. Debatten om perifera och centrala mekanismer i fibromyalgins etiopatogenes fortgår. Trots att de flesta patienters symtom koncentreras till det muskuloskeletala systemet, i synnerhet musklerna, har man inte funnit någonting entydigt patologiskt i fibromyalgipatienternas muskler [23–26]. Fibromyalgikernas förmåga att få musklerna att slappna av verkar dock vara nedsatt [27]. Deras fysiska prestationsförmåga (både uthållighet och rå muskelstyrka) har i talrika undersökningar befunnits svagare än kontrollernas. De konstaterade förändringarna vittnar om att muskelarbetet är ringa.

Att känna smärta är en subjektiv förnimmelse, som utom av fysiokemiska nervcellssignaler även påverkas av individens hela personlighet. Om "smärta reflekterar skärningspunkten mellan individens kropp, själ och kultur", ser denna punkt ut att finnas i thalamus hos fibromyalgipatienterna. Där lokaliserar talrika funktionella förändringar

---

som kan ha betydelse för avvikande smärtförmåelse.

I en datortomografiundersökning med singelfotonemission konstaterade Mountz m.fl. att fibromyalgipatienter hade sämre blodcirkulation i thalamus och nucleus caudatus än friska personer [28]. I den thalamusreglerade hormonproduktionen har otaliga avvikelser konstaterats hos patienterna. En stor del av dygnsinsöndringen av människans tillväxthormon sker under djupsömnsfaserna, som är rubbade hos fibromyalgipatienterna [29]. De har i genomsnitt lägre serumkoncentrationer av tillväxthormon och insulinliknande tillväxthormon 1 som syntetiseras av levern under inverkan av tillväxthormon [30, 31]. Dessutom har det visats att substitution med tillväxthormon lindrar fibromyalgipatienternas symtom [32].

Hos fibromyalgipatienterna har flera hormoner visat sig svara avvikande på ansträngning. Tillväxthormoninsöndringens svar på hypoglykemiinduktion [33] har beskrivits slå över, medan dess svar på klonidin- och L-dopastimulation blir lägre [34] än hos friska kontroller. Även ACTH-svaret på CRH-stimulering har beskrivits som uppskruvat [35], men för ACTH-svaret på hypoglykemiinduktion är resultaten kontroversiella [35, 36].

Fibromyalgipatienternas cirkadiadiska pulsvariation är dämpad [37], vilket har tolkats som ett tecken på dysregulation i det sympatiska nervsystemet. På detta tyder även de nedsatta halter av neuropeptid Y som konstaterats hos patienterna [38].

Fibromyalgipatienterna har avvikande svar på elektrostimulation av huden [39], vilket kan vara ett tecken på centralt betingad känslighet för smärtförmåelse. Å andra sidan kan det finnas individer bland fibromyalgipatienterna, vars neurokemiska bearbetning av smärta kan avvika sinsemellan, såsom Sörensen m.fl. påvisade i en dubbelblind crossoverundersökning med morfin, lidokain och ketamin [40].

Hos fibromyalgipatienter har halterna av metaboliter av neurotransmittorerna, serotonin, noradrenalin och dopamin som uppmätts i cerebrospinalvätskan rapporterats vara lägre [41], men halterna av substans P som förmedlar smärtans neurotransmission från periferin till det centrala nervsystemet är tredubbla jämfört med friska kontrollpersoner [42, 43].

Det är vanligt att fibromyalgipatienter får en psykiatrisk diagnos; oftast klassas de som deprimerade eller så anses de anpassnings-

hämjade. Det stämmer att det bland fibromyalgipatienter som söker läkare oftare än hos den "friska befolkningen" finns de som lider av depression, men enligt min erfarenhet är depressionen sällan svår. Dessutom är det skäl att komma ihåg att ingen undersökning har visat att depression är förknippad med ökade smärtor.

Å andra sidan verkar deprimerade fibromyalgipatienters självkänsla att till stor del bygga på självbekräftelse genom prestation [44]. Detta kan medverka till deras symtom i synnerhet i stressituationer.

I Läkartidningen har de senaste åren ingått två artiklar, där neuroendokrinologisk-immunologiska kopplingar vid fibromyalgi dryftas [45, 46].

## BEHANDLING

Behandlingen av fibromyalgi kräver ett absolut förtroligt patient-läkarförhållande. Om attityderna är fel, kan behandlingen inte bli framgångsrik. I stället blir vårdförhållandet frustrerande både för patienten och läkaren. En grundförutsättning för planeringen av behandlingen och uppföljningen är ett nära samarbete mellan patient och läkare. Primärvårdens husläkare är de som har de bästa förutsättningarna att behandla fibromyalgipatienter. Ibland har patienterna skaffat sig mycket information genom olika kanaler, t.ex. Internet, och kräver att få specialistundersökning. Endast genom att fördomsfritt och noggrant lyssna till patienten och minutiösa kliniska undersökningar kan läkaren undvika att skriva en remiss.

Eftersom forskningsbaserad kunskap om riskfaktorer vid fibromyalgi inte existerar, kan syndromet inte förebyggas. Den egentliga behandlingen kan inledas först när diagnosen ställts. Det gäller att komma därefter snabbt utan onödiga "uteslutningsundersökningar" som leder till undersökningsspiraler. Det oaktat borde läkaren beakta sådana orsaker till trötthet som kräver specifika behandlingar (i synnerhet anemi, hypotyreoos, hyperparatyreoos och östrogenbrist). Diagnostisk och terapeutisk återhållsamhet är ägnad att minska patientens rädsla för en invaliderande sjukdom med begränsad prestationsförmåga. Att lyssna på patientens egna teorier och sakligt pröva dem i ljuset av vetenskaplig kunskap har ibland visat sig mycket nyttigt. Däremot är det dumt att förneka patientens symtom. Det är inte skäl att uttala sig förklänande om symtom eller patientens

---

egna teorier. Å andra sidan är det viktigt att läkaren betonar symtomens funktionella karaktär (inte strukturella förändringar) vilket innebär att de är godartade.

Patienter med allvarlig depression skickas till psykiatrisk vård. Om depressionen inte kan kontrolleras, är all annan behandling meningslös.

Målet för behandlingen skall från första början vara realistiskt. Det finns ingen läkande behandling och målet är då att lindra symtomen och förbättra livskvaliteten. Behandlingen skall i stället för att riktas in på läkning, ta hand om patienten och koncentreras på att hon/han reder sig med symtomen.

Det är ingen orsak att dosera behandlingen av fibromyalgiker stegvis, utan alla till buds stående medel skall sättas in på en gång. Målet är att få patienten att bli den som i första hand sköter sin egen behandling. Det bästa sättet att uppnå detta är saklig, upprepad information som utgör en stabil bas även för den övriga behandlingen. Rätt dimensionerad information innebär även minst nackdelar. I behandlingen skall läkaren utgå från vetenskapligt beprövad kunskap och för patienten rekommendera enbart behandlingar som utgår från sådan. Detta utesluter inte att patienten – om hon/han finner det lämpligt – inte skulle kunna anlita alternativ medicin. Det är klart att läkaren inte skall nedvärdera, för att inte tala om håna alternativa behandlingsformer som patienten funnit nyttiga. Detta under förutsättning att de inte orsakar patienten oskälig skada.

Den sociala anamnesen är viktig eftersom den klargör eventuella familje- och arbetsmiljökonflikter, patientens livsstil, sömnhygien samt intressen. Det är möjligt att påverka alla dessa. Vid behov kan även andra familjemedlemmar engageras i behandlingsåtgärderna. Vid utredningen av arbetsergonomi och arbetsförhållandena är det skäl att anlita företagshälsovården.

I kontrollerade studier har antiinflammatoriska medel [47], glukokortikoider [48], moderna depressionsmediciner [49–51], insomningsmediciner [52, 53] och muskelavslappande medel [54] visat sig verkningslösa vid fibromyalgipatienternas smärtor. Ändå ser man ofta att dessa mediciner skrivs ut åt fibromyalgipatienter. I behandlingen borde inte heller beroendeframkallande narkotiska medel eller benzodiazepiner användas.

”Depressionsmärtmediciner” i små doser (amitriptylin har undersökts mest, dosinter-

vallet 10–50 mg/dygn) lindrar däremot ofta fibromyalgipatienternas smärtor [47, 51, 55]. Det är skäl att tala om för patienterna att alla först får oangenäma biverkningar av dessa mediciner (torr mun, främmande känsla), men de går så småningom över när fördelarna kommer fram. I allmänhet ses en gynnsam effekt efter 1–2 veckors behandling. För att undvika biverkningar bör medicineringen sättas in med en så liten dos som möjligt. Vid behov kan amitriptylintabletten krossas och medicinen borde tas i god tid (1–3 timmar) före sängdags. Medicinen kan även tas periodvis. Om dess effekt i det långa loppet finns inga forskningsbelägg. För vissa patienter lämpar sig något annat tricykliskt medel bättre än amitriptylin.

I en norsk undersökning visade sig även en kombination av paracetamol, koffein och karisoprodol (Somadril comp™) lindra symtom [56]. För att minska bieffekter rekommenderas att även detta medel tas på kvällen. Medicinen kan även användas tillsammans med depressionsmediciner. Preliminära positiva rapporter att gammahydroxybutyrat [57], specifika serotoninreceptorblockerare [58] och tramadol [59] är effektiva kräver kontrollerade bekräftande undersökningar.

Behandlingen av patienterna med de svåraste symtomen måste planeras multiprofessionellt. Många yrkesverksamma inom hälsovården har bättre förutsättningar än läkarna att inom sin sektor delta i behandlingen av patienten. Jag har märkt att egenvårdarna och fysioterapeuterna har en speciellt stor betydelse, men med vissa patienter har hjälpen från ergoterapeuter, näringsterapeuter eller psykologer visat sig mycket viktig. T.ex. en hälsocentrals konditionsenhet kan fungera som en multiprofessionell arbetsgrupp. Behandlingen av patienterna med de allra svåraste symtomen borde enligt min mening koncentreras till några få expertcentra. Åberopande resursbrist har tyvärr de flesta specialistsjukvårdsdistrikten i Finland helt och hållet överfört behandlingen av fibromyalgipatienter till primärvården. Kontrollerade undersökningar visar att individuellt dimensionerad multiprofessionell och multibranschbaserad behandling (information, kognitiv terapi, fysisk träning, smärtskola, avslappningsövningar, biofeedback, mediciner) underlättar t.o.m. svårt invalidiserade fibromyalgipatienters tillvaro [60–64]. Å andra sidan hade behandlingarna (vars typ eller intensitet inte beskrevs) i en sjuårsstudie i kända fibromyalgicentra

---

i USA inte någon inverkan på patienternas tillstånd [65].

En del patienter kan ha nytta av regelbundna kontakter med läkare. Då är det emellertid inte skäl att på nytt gå igenom alla symtom och upprepa en del "apparatundersökningar för säkerhets skull", utan det gäller att vid kontrollbesöken uppmuntra patienten att genomföra det uppgjorda behandlings- och rehabiliteringsprogrammet. Bäst torde det lyckas genom positiv respons.

#### HANDIKAPP VID FIBROMYALGI

När man utgår från fibromyalgipatienternas behov är deras liv ganska begränsat. Fibromyalgi orsakar symtom som försämrar livskvaliteten och leder till nedsatt funktionsförmåga och arbetsoförmåga [66]. Bland annat upplever patienten att hans funktionsförmåga är sämre än hos en patient med reumatoid artrit [67] och livskvaliteten lägre än hos en insulindiabetiker, en patient med kronisk obstruktiv lungsjukdom eller en kolostomipatient [68]. Som orsak till sin funktionsbegränsning uppger patienterna smärta, utmattning samt mentala och psykiska svårigheter. Oftast uppger sig patienten vara handikappad för uppgifter där det krävs kraft, uthållighet och/eller händighet, där det förutsätts upprepade prestationer eller inläring av nya saker och en smidig anpassningsförmåga eller där han utsätts för långvarig stress. Dessutom nedsätts patienternas funktionsförmåga av skiftarbete (i synnerhet av nattarbete) och "dragig" omgivning (även maskinell luftkonditionering).

Enligt sin förekomst [16] kan fibromyalgi klassificeras som en folksjukdom, alltså som ett betydande folkhälsoproblem. Patienter med de svåraste symtomen är även storförbrukare av hälsovårdens tjänster, men den ekonomiska belastningen av detta har mig veterligen inte utretts. Beviljandet av sociala förmåner på grund av fibromyalgi har varierat beroende på den rådande socialpolitiska filosofin samt ekonomiska realiteter [69]. I Finland tolkas fibromyalgisyndromet som ett syndrom som inte kan utgöra grund för sjukpensionering. Beviljandet kräver andra bevis, vanligen ett utlåtande av psykiater om depression (Klockars, muntligt besked). Däremot slutade hälften av patienterna i en brittisk uppföljningsundersökning [17] och cirka en fjärdedel av svenska [70] och amerikanska [71] fibromyalgipatienter på förtidig pension på grund av arbetsoförmåga. Dessutom hade fibromyalgi 1988 i Norge blivit den ledande

enskilda orsaken till förtidig arbetspension [72]. Fibromyalgisymtomens samband med funktionsbegränsning och eventuell arbetsoförmåga i yrket har man försökt utreda med resolutioner från expertmöten [73, 74], men patienternas problem har inte lösts genom det.

#### AVSLUTNING

Fibromyalgi är ett allmänt smärtsyndrom, som är uppenbart multietiologiskt, har en svårhetsgrad med brett spektrum, vars patogenes är otillräckligt känd och har mycket stor betydelse folkhälsomässigt. Allt fler forskningsbelägg tyder på att mekanismer i det centrala nervsystemet leder till att signaler, som av friska personer upplevs som vanliga, av dessa personer tolkas som smärta.

Patienternas mångformiga symtom står i konflikt med de knappa objektiva fynden. Sålunda nedvärderas patienternas symtom rätt ofta och de anses antingen ha somatiserings-symtom, eftersträva sociala förmåner eller vara psykiskt sjuka.

Eftersom man inte känner till somatiseringens neurokemiska substrat, kan den inte behandlas specifikt. Å andra sidan är de moderna depressionsmedicinerna verkningslösa för största delen av fibromyalgipatienterna. Eftersom sjukdomen saknar exakt behandling borde alla bevisligen verksamma behandlingsformer utnyttjas så fort syndromet diagnostiserats. De svårast sjuka borde få behandling inom specialistsjukvården.

DOCENT PEKKA HANNONEN  
SISÄTAUTIYKSIKKÖ  
KESKI-SUOMEN KESKUSSAIRAALA  
KESKUSSAIRAALANTIE 19  
40620 JYVÄSKYLÄ

PEKKA.HANNONEN@KSSHP.FI

#### REFERENSER

1. Quimby LG, Block SR, Gratwick GM. Fibromyalgia: generalized pain intolerance and manifold symptom reporting. *J Rheumatol* 1988;15:1264-70.
2. Doherty M, Jones A. ABC of rheumatology. Fibromyalgia syndrome. *BMJ* 1995;310:386-9.
3. Wolfe F, Smythe Y, Yunus MB et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia. Report of the multicenter criteria committee. *Arthritis Rheum* 1990;33:160-72.
4. Croft P, Schollum J, Silman A. Population study of tender point counts and pain as evidence of fibromyalgia. *BMJ* 1994;309:696-9.
5. Csillag C. Conference. Fibromyalgia - the Copenhagen declaration. *Lancet* 1992;340:663-4.
6. Bohr TW. Fibromyalgia pain syndrome and myofascial pain syndrome: Do they exist? *Neurol Clin* 1995;13:365-84.
7. Wallace DJ. What constitutes a fibromyalgia expert? *Arthri-*

- tis Care Res 1999;12:82-4.
8. Barsky AJ, Borus JF. Functional somatic syndromes. *Ann Int Med* 1999;130:910-21.
  9. Wessely S, Nimnuan C, Sharpe M. Functional somatic syndromes: One or many? *Lancet* 1999;354:936-9.
  10. Blackwell B. Sick-role susceptibility. A commentary on the contemporary data base (1989-1991) and classification system. *Psychother Psychosom* 1992;58:79-90.
  11. Deodhar AA, Fisher RA, Blacker CVR, Woolf AD. Fluid retention syndrome and fibromyalgia. *Br J Rheumatol* 1994;33:576-82.
  12. Acasuso-Diaz M, Collantes-Estevez E. Joint hypermobility in patients with fibromyalgia syndrome. *Arthritis Care Res* 1998;11:39-42.
  13. Kissel JT, Miller RG. Muscle pain and fatigue. In: Shapira AHV, Griggs RC, eds. *Blue books of practical neurology: muscle diseases*. Boston: Butterworth-Heinemann, 1999:33-58.
  14. Elliot AM, Smith BH, Penny KI, Smith WC, Chambers WA. The epidemiology of chronic pain in the community. *Lancet* 1999;354:1248-52.
  15. Croft P, Rigby AS, Boswell R, Schollum J, Silman A. The prevalence of chronic widespread pain in the general population. *J Rheumatol* 1993;20:710-3.
  16. Wolfe F, Ross K, Anderson J, Russell IJ, Hebert L. The prevalence and characteristics of fibromyalgia in the general population. *Arthritis Rheum* 1995;38:19-28.
  17. Ledingham J, Doherty S, Doherty M. Primary fibromyalgia syndrome - an outcome study. *Br J Rheumatol* 1993;32:139-42.
  18. Kennedy M, Felson DT. A prospective long-term study of fibromyalgia syndrome. *Arthritis Rheum* 1996;39:682-5.
  19. MacFarlane GJ, Thomas E, Papageorgiou AC, Schollum I, Croft PR, Silman AJ. The natural history of chronic pain in the community: a better prognosis than in the clinic. *J Rheumatol* 1996;23:1617-20.
  20. Crook J, Weir R, Tunks E. An epidemiologic follow-up survey of persistent pain sufferers in a group family practice and specialty pain clinic. *Pain* 1989;36:49-61.
  21. Aaron LA, Bradley LA, Alarcon GS, Alexander RW, Triana-Alexander M, Martin MY, Alberts KR. Psychiatric diagnoses in patients with fibromyalgia are related to health care-seeking behavior rather than to illness. *Arthritis Rheum* 1996;39:436-45.
  22. Macfarlane GJ, Morris S, Hunt IM, Benjamin S, McBeth J, Papageorgiou AC, Silman AJ. Chronic widespread pain in the community: the influence of psychological symptoms and mental disorder on health care seeking behavior. *J Rheumatol* 1999;26:413-9.
  23. Bengtsson A, Henriksson KG, Larsson J. Reduced high-energy phosphate levels in the painful muscles of patients with primary fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 1986;29:817-21.
  24. Simms RW, Roy SH, Hovorac M et al. Lack of association between fibromyalgia syndrome and abnormalities in muscle energy metabolism. *Arthritis Rheum* 1994;37:794-800.
  25. Jubrias SA, Bennett M, Klug GA. Increased incidence of a resonance in the phosphodiester region of 31P nuclear magnetic resonance spectra in the skeletal muscle of fibromyalgia patients. *Arthritis Rheum* 1994;37:801-7.
  26. Park JH, Phohtimat P, Oates CT, Hernandez-Schulman M, Olsen NJ. Use of P-31 magnetic resonance spectroscopy to detect metabolic abnormalities in muscles of patients with fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 1998;41:406-13.
  27. Elert JE, Rantapää-Dahlqvist SB, Henriksson-Larsen K, Lorenzon R, Gerdl BUC. Muscle performance, electromyography and fibre type composition in fibromyalgia and work-related myalgia. *Scand J Rheumatol* 1992;21:28-34.
  28. Mountz JM, Bradley LA, Modell JG et al. Fibromyalgia in women. Abnormalities of regional cerebral blood flow in the thalamus and the caudate nucleus are associated with low pain threshold levels. *Arthritis Rheum* 1995;38:926-38.
  29. Florini JR, Prinz PN, Vitiello ML. Somatomedin-C levels in healthy young and old men: relationship to peak and 24-hour integrated levels of growth hormone. *J Gerontol* 1985;40:2-7.
  30. Bagge E, Bengtsson B-Å, Carlsson L, Carlsson J. Low growth hormone secretion in patients with fibromyalgia - a preliminary report on 10 patients and 10 controls. *J Rheumatol* 1998;25:145-8.
  31. Bennett RM, Clark SR, Campbell SM, Burckhardt CS. Low levels of somatomedin C in patients with the fibromyalgia syndrome. A possible link between sleep and muscle pain. *Arthritis Rheum* 1992;35:1113-6.
  32. Bennett RM, Clark SC, Walczyk MS. A randomized double-blind, placebo-controlled, study, of growth hormone in the treatment of fibromyalgia. *Am J Med* 1998; 104:227-31.
  33. Griep EN, Boersma JW, Kloet ER. Pituitary release of growth hormone and prolactin in the primary fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol* 1994;21:2125-30.
  34. Bennett M, Cook DM, Clark SR, Burckhardt CS, Campbell SM. Hypothalamic-pituitary-insulin-like growth factor - I axis dysfunction in patients with fibromyalgia. *J Rheumatol* 1997;24:1384-9.
  35. Griep EN, Boersma JW, Kloet ER. Altered reactivity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the primary fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol* 1993;20:469-74.
  36. Adler GK, Kinsley BT, Hurwicz S, Mossey CJ, Goldenberg DL. Reduced hypothalamic-pituitary and sympathoadrenal responses to hypoglycaemia in women with fibromyalgia syndrome. *Am J Med* 1999;106:534-43.
  37. Martinez-Lavin M, Hermosillo AG, Rosas M, Soto M-E. Circadian studies of autonomic nervous balance in patients with fibromyalgia. A heart rate variability analysis. *Arthritis Rheum* 1998;41:1966-71.
  38. Crofford W, Pillemer SR, Kalogeras KT et al. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis perturbations in patients with fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 1994;37:1583-92.
  39. Arroyo JF, Cohen ML. Abnormal responses to electrocutaneous stimulation in fibromyalgia. *J Rheumatol* 1993; 20:1925-31.
  40. Sörensen J, Bengtsson A, Ahlner J, Henriksson KG, Eksekius L, Bengtsson M. Fibromyalgia - are there different mechanisms in the processing of pain? A double blind crossover comparison of analgesic drugs. *J Rheumatol* 1997;24:1615-21.
  41. Russell U, Vaeroy H, Javors M, Nyberg F. Cerebrospinal fluid biogenic amine metabolites in fibromyalgia/fibrositis syndrome and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1992;35: 550-6.
  42. Vaeroy H, Helle PI, Forre O, Kåss E, Terenius L. Elevated CSF levels of substance P and high incidence of Raynaud phenomenon in patients with fibromyalgia: new features for diagnosis. *Pain* 1998;32:21-6.
  43. Russell IJ, Orr MD, Littman B et al. Elevated cerebrospinal fluid levels of substance P in patients with the fibromyalgia syndrome. *Arthritis Rheum* 1994;37:1593-601.
  44. Johnson M, Paananen M-L, Rahinanti P, Hannonen P. Depressed fibromyalgia patients are equipped with an emphatic competence dependent self-esteem. *Clinical Rheumatol* 1997;16:578-84.
  45. Olin R. Fibromyalgi. Ett neuroimmunoendokrinologisk syndrom. *Läkartidningen* 1995;92:755-63.
  46. Nilsson P. Sjukdom kan ha sociala orsaker, Neuroendokrina reaktioner på stress integrerar med immunförsvaret. *Läkartidningen* 1999; 96:846-7.
  47. Goldenberg DL, Felson DT, Dinerman I-L. A randomized controlled trial of amitriptyline and naproxen in the treatment of patients with fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 1986;29: 1371-7.
  48. Clark S, Tindall E, Bennett RM. A double blind crossover trial of prednisone versus placebo in the treatment of fibrositis. *J Rheumatol* 1985; 12:980-3.
  49. Wolfe F, Cathey MA, Hawley DJ. A double-blind placebo controlled trial of fluoxetine in fibromyalgia. *Scand J Rheumatol* 1994;23:255-9.
  50. Norregaard J, Volkmann H, Danneskiold-Samsøe B. A randomized controlled trial of citalopram in the treatment of fibromyalgia. *Pain* 1995;61:445-9.
  51. Hannonen P, Malminiemi K, Yli-Kerttula U, Isomeri R, Roponen P. 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.
  52. Drewes AM, Andreasen A, Jønnum P, Nielsen KD. Zopiclone in the treatment of sleep abnormalities in fibromyalgia. *Scand J Rheumatol* 1991;20:288-95.
  53. Moldovsky H, Lue FA, Mously C, Roth-Schechter B, Reynolds WJ. The effect of zolpidem in patients with fibromyalgia: a dose ranging double blind, placebo controlled, modified crossover study. *J Rheumatol* 1996;23:529-33.
  54. Patrick M, Swannell A, Doherty M. Chlormezanone in primary fibromyalgia syndrome: a double blind placebo controlled study. *Br J Rheumatol* 1993;32:55-8.
  55. Jaesche R, Adachi J, Guyatt G, Keller J, Wong B. Clinical usefulness of amitriptyline in fibromyalgia: The results of 23 N-of-1 randomized controlled trials. *J Rheumatol* 1991;18:447-51.
  56. Vaeroy H, Abrahamson A, Forre O, Kåss E. Treatment of fibromyalgia (fibrositis syndrome): a parallel double blind trial with carisoprodol, paracetamol and caffeine (Somadril comp®) versus placebo. *Clinical Rheumatol* 1989;8:245-50.

- 
57. Scharf MB, Hauck M, Stover R, McDannold M, Berkowitz D. Effect of gamma-hydroxybutyrate on pain, fatigue and the alpha sleep anomaly in patients with fibromyalgia. Preliminary report. *J Rheumatol* 1998;25:1986-90.
  58. Hrycaj P, Stratz T, Mennet P, Muller W. Pathogenetic aspects of responsiveness to ondasetron (5-hydroxytryptamine type 3 receptor antagonist) in patients with primary fibromyalgia syndrome - a preliminary study. *J Rheumatol* 1996;23:1418-23.
  59. Bennett RM and the TPS-FM Study Group. A blinded, placebo controlled evaluation of tramadol in the management of fibromyalgia pain. *J Musculoskel Pain* 1998;6 (suppl 2):146.
  60. Burckhardt CS, Mannerkorpi K, Hedenberg L, Bjelle A. A randomized, controlled, clinical trial of education and physical training for women with fibromyalgia. *J Rheumatol* 1994;21:714-20.
  61. White KP, Nelson WR. Cognitive behavioral treatment of fibromyalgia syndrome: a follow up assessment. *J Rheumatol* 1995;22:717-21.
  62. Bennett M, Burckhardt CS, Clark SR, O'Reilly CA, Wiens AN, Campbell SM Group treatment of fibromyalgia: a 6 month outpatient program. *J Rheumatol* 1996;23:521-8.
  63. Häkkinen A, Paananen M-L, Kautiainen H, Hannonen P. Fibromyalgiassa parhaat tulokset moniammatillisella yhteistyöllä. *Fysioterapia* 1997;44:7-12.
  64. Gowans SE, deHueck A, Voss S, Richardson M. A randomized, controlled trial of exercise and education for individuals with fibromyalgia. *Arthritis Care and Res* 1999; 12:120-8.
  65. Wolfe F, Anderson J, Harkness D et al. Health status and disease severity in fibromyalgia. Results of six-center longitudinal study. *Arthritis Rheum* 1997;40:1571-9.
  66. White KP, Speechley M, Harth M, Ostbye T. Comparing self-reported function and work disability in 100 community cases of fibromyalgia syndrome versus controls in London, Ontario. The London fibromyalgia epidemiology study. *Arthritis Rheum* 1999;42:76-85.
  67. Hawley D, Wolfe F. Pain disability and pain/disability relationships in seven rheumatic disorders: a study of 1522 patients. *J Rheumatol* 1991;18:1552-7.
  68. Burckhardt CS, Clark CP, Bennett RM. Fibromyalgia and quality of life: a comparative analysis. *J Rheumatol* 1993;20:475-9.
  69. Bennett RM. Fibromyalgia and the disability dilemma. A new era of understanding a complex, multidimensional pain syndrome. *Arthritis Rheum* 1996;39:1627-34.
  70. Bengtsson A, Henriksson KG, Jorfeldt L, Kagedal D, Lennmarken C, Lindström F. Primary fibromyalgia: a clinical and laboratory study of 55 patients. *Scand J Rheumatol* 1986;15:340-7.
  71. Wolfe F, Anderson J, Harkness D et al. Work and disability status. of persons with fibromyalgia. *J Rheumatol* 1997;24:1171-8.
  72. Bruusgaard D, Evensen AR, Bjerkedal T. Fibromyalgia - a new cause for disability pension. *Scand J Soc Med* 1993;21:116-9.
  73. Wolfe F, Aarflot T, Bruusgaard D et al. Fibromyalgia and disability. Report of the Moss international working group on medico-legal aspects of chronic widespread musculoskeletal pain complaints and fibromyalgia. *Scand J Rheumatol* 1995;24:112-8.
  74. Wolfe F and the Vancouver fibromyalgia consensus group. The fibromyalgia syndrome: a consensus report on fibromyalgia and disability. *J Rheumatol* 1996;23:534-9.