

Vefjagigt í börnum og ungmennum - yfirlitsgrein

Sigrún Baldursdóttir
Sjúkraþjálfari

Ágrip

Vefjagigt er algengt verkjaheilkenni sem er best þekkt hjá fullorðnum og er fjórum sinnum algengara hjá konum en körlum. Helstu einkenni eru útbreiddir stoðkerfisverkir, svefntruflanir, óeðlileg þreyta og skert færni til daglegra athafna.

Á síðustu árum hafa menn áttað sig á að vefjagigt finnst einnig hjá börnum og ungmennum og eru einkennin fjölþætt og svipar til einkenna vefjagigtar fullorðinna. Samkvæmt rannsóknum er vefjagigt til staðar hjá 1,2-6,2% barna á grunnskólaaldri og líkt og hjá fullorðnum er heilkennið algengara hjá stúlkum en drengjum. Vefjagigt hefur umtalsverð áhrif á heilsu, daglega færni og lífsgæði barna og ungmenna.

Greining vefjagigtar hjá börnum og ungmennum byggir á tveimur skilmerkjum: Útbreiddum stoðkerfisverkjum frá þremur líkamsvæðum í minnst þrjá mánuði og jákvæðum kvikupunktum á 5 af 18 stöðum.

Orsakir vefjagigtar eru ekki þekktar en líklegt er talið að erfðir eigi þar einhvern þátt. Margir þættir eru taldir geta komið sjúkdómsferlinu af stað, meðal annars svefntruflanir, sálfélagslegir

þættir, ofhreyfanleiki og aðrir undirliggjandi sjúkdómar.

Rannsóknarniðurstöður sem liggja fyrir benda til að draga megi úr einkennum vefjagigtar með viðeigandi meðferð. Meðferð sem felst í fræðslu, þátttöku sjúklings og foreldra hans, bættu svefnmynstri með eða án lyfjagjafar, líkamspjálfun og hugrænni atferlismeðferð hefur gefið góðan árangur.

Inngangur

Vefjagigt er vel þekkt verkjaheilkenni hjá fullorðnum, en á síðustu árum hafa menn áttað sig á að það finnst einnig hjá börnum og ungmennum. Þekkt er að margir fullorðnir vefjagigtarsjúklingar rekja upphaf einkenna sinna aftur til bernsku. Í rannsókn Yunus og féлага (1) töldu 28% vefjagigtarsjúklinga að einkenni sjúkdómsins hafi byrjað í barnæsku. Hér er gefin yfirsýn yfir hvað er vitað um vefjagigt hjá börnum og ungmennum og helstu meðferðarúrræði.

Yunus og Masi voru fyrstir til að lýsa vefjagigt

Lykilorð: vefjagigt, börn, unglingar.

ENGLISH SUMMARY

Baldursdóttir S

Juvenile Primary Fibromyalgia Syndrome - Review

Fibromyalgia syndrome is known to cause significant morbidity among adults characterised by widespread musculoskeletal pain, stiffness, fatigue, non-restorative sleep, cognitive dysfunction and diminished physical function.

Although well-recognised in adults, the impact of the syndrome in the paediatric population has only recently been addressed. The estimated prevalence of juvenile primary fibromyalgia syndrome (JPFS) is 1.2% - 6.2%. Prevalence is higher in girls than boys, and peaks at the time of puberty. JPFS is of unknown aetiology, characterised by numerous symptoms that mimic the symptoms of adult fibromyalgia syndrome, the most prevalent being sleep disturbance, widespread persistent musculoskeletal pain and fatigue. JPFS has a major influence on health, physical function and quality of life. The diagnosis of JPFS is based on the criteria defined

by Yunus and Masi (1985), which include generalised musculoskeletal aching at three or more regions for at least three months and at least five of eighteen typical tender points. The precise cause of JPFS is unknown, but there is an emerging understanding that the development of this syndrome is related to many factors, such as genetic and anatomic factors, disordered sleep and psychological distress.

According to emerging studies, a multidisciplinary treatment may be helpful in treating JPFS. Multicomponent treatment that includes attendance by patient and parents, sleep hygiene with or without medication, physical training and cognitive behavioural therapy, is advocated.

Keywords: juvenile Primary Fibromyalgia Syndrome, children, adolescent.

Correspondence: Sigrún Baldursdóttir, vefjagigt@vefjagigt.is

Sjúkraþjálfun Styrkur ehf.
Stangarhyl 7
110 Reykjavík.
Sími: 5877750

vefjagigt@vefjagigt.is

Tafla I. Greiningaræferð Yunus og Masi felur í sér eftirfarandi:

- Útbreiddir stoðkerfisverkir í >3 mánuði frá þremur líkamssvæðum eða meira og að ekki sé um undirliggjandi orsakabátt að ræða, svo sem gígt eða áverka.
- Fimm jákvæðir kvikupunktur (tafla II.)
- Eðlilegar niðurstöður hefðbundinna læknisrannsókna.
- Að minnsta kosti þrjú af eftirtöldum 10 einkennum:
 - Óeðlileg þreyta
 - Kviði eða spennu
 - Svefntruflanir, vakna þreytt/ur
 - Langvinnur höfuðverkur
 - Iðraólga
 - Mjúkvefjabólgur
 - Dofatilfinning/náladofi í útlimum
 - Auknir verkir við líkamlegt álag
 - Auknir verkir við veðrabreytingar

í börnum og ungmennum (juvenile primary fibromyalgia syndrome) (2). Sjúkdómurinn einkennist meðal annars af útbreiddum stoðkerfisverkjum, óeðlilegri þreytu og svefntruflunum, svipað og hjá fullorðnum (2-4). Mörg önnur einkenni fylgja sjúkdómnum, meðal annars stirðleiki, iðraólga, fótaóeirð, kuldanæmi, úthaldsleysi, minnisleysi, einbeitingarskortur og depurð (2-4).

Talið hefur verið að vefjagigt hrjái 2-13% fólks (4-9). Sennilega er sú tíðni of há því yfirlitgrein frá 2006 reiknar með að algengi vefjagigtar sé á bilinu 0,66-4,4%, en höfundarnir skoðuðu 30 rannsóknargreinar sem uppfylltu skilyrði um greiningu á vefjagigt í þýði (10). Margt bendir til að vefjagigt sé nokkuð algeng meðal barna sem leita til gigtarlækna (2), en fáar faraldsfræðilegar rannsóknir eru til um það.

Vefjagigt hefur mikil áhrif á heilsu, daglega færni og lífsgæði barna. Í nýlegri rannsókn (11) var borið saman almennt heilsufar og lífsgæði barna með vefjagigt (n=57), barna í krabbameinsmeðferð (n=78), barna með aðra gigtarsjúkdóma (n=154) og heilbrigðra barna (n=3371). Lagðir voru spurningalistar annars vegar fyrir börnin og hins vegar fyrir foreldra þeirra. Niðurstöður sýndu að börn og ungmenni í vefjagigtarhópnum voru haldin meiri þreytu, svefntruflunum, einbeitingarskortur og verkjum en börn í hinum hópnum. Athyglisvert er að þessi hópur barna með vefjagigt taldi líkamlega og andlega heilsu sína marktækt lélegri en hópur barna sem var í lyfjaeða geislameðferð vegna krabbameins. Fylgni milli sjálfsmats barnanna á heilsu sína og mats foreldra þeirra var góð, sérstaklega hvað varðaði mat á þreytu og verkjum.

Þessi samanburður milli barna og ungmenna með vefjagigt, krabbamein eða aðra gigtarsjúkdóma lýsir vel hversu mikil áhrif vefjagigt getur

haft á heilsufar og lífsgæði. Þessar niðurstöður undirstrika þörfina fyrir markvissa meðferð fyrir þennan sjúklingahóp, byggða á skilningi og þekkingu á meðferðarúrræðum.

Einkenni

Sjúkdómssmynd vefjagigtar hjá börnum og ungmennum svipar að stærstum hluta til vefjagigtar hjá fullorðnum, en er ekki eins að öllu leyti (2, 12). Algengustu sjúkdómseinkenni barnanna eru útbreiddir stoðkerfisverkir (94-97%), vakna þreytt (82-100%), svefntruflanir (67-94%), óeðlileg þreyta (81-97%), stirðleiki (77-79%), höfuðverkur (53-82%) og mjúkvefjabólgur (59-61%). Önnur algeng einkenni eru iðraólga, tíðaverkir, dofatilfinning, kviði og depurð.

Helsti munur á einkennum vefjagigtar fullorðinna og barna og ungmenna er að yngri aldurs hópurinn hefur meiri mjúkvefjabólgur, færri virka kvikupunkta (tenderpoints) (2, 12) og svefntruflun þeirra er annarrar gerðar (13). Hjá börnum og ungmennum er alfa-bylgju truflun (the alpha (7.5 - 11 Hz) EEG sleep arousal disorder) ekki jafnmikil og hjá fullorðnum, en þau eru órólegri í svefni og þjást af lotu-hreyfiröskun útlima (periodic limb movement disorders, PLMS) (13).

Greining

Viðurkenndasta æferð til að greina vefjagigt hjá fullorðnum eru greiningarskilmerki bandarísku gigtlækna samtakanna (ACR, the American College of Rheumatology) en þau voru gefin út árið 1990 (14). ACR greiningarskilmerkin hafa aldrei verið stöðluð fyrir börn (15), en ýmsir telja viðmiðin of þröng fyrir börn sem gæti leitt til þess að vefjagigt verði vangreind í þessum aldurshópi (2, 16, 17). Því settu Yunus og Masi fram breytt greiningarviðmið fyrir börn og ungmenni undir 18 ára aldri (2). Samkvæmt þeim er einstaklingur að öllum líkindum með vefjagigt gefi hann sögu um útbreidda verki frá þremur af fjórum líkamssvæðum (það er í efri hluta líkamans hægra og vinstra megin og í neðri hluta líkamans hægra og vinstra megin) í minnst þrjú mánuði og hafi við þreifingu að minnsta kosti fimm virka kvikupunkta af 18 (tafla I og II). Hjá fullorðnum eru kvikupunktur metnir með því að þrýsta með fjögurra kílógramma þrýstingi en mælt hefur verið með því að notaður sé þriggja kílógramma þrýstingur í stað fjögurra til greiningar á kvikupunktum hjá börnum og ungmennum (18). ACR sjúkdómsskilmerkin fyrir fullorðna gera ráð fyrir útbreiddum verkjum í minnst þrjú mánuði frá öllum fjórum líkamssvæðum og virkum 11 af 18 kvikupunktum.

Algengi

Margt bendir til að vefjagigt sé nokkuð algeng meðal barna sem leita til gigtarlækna (19). Í rannsókn Bowyers og Roetters (1996) reyndust 2,1% barna sem komu í fyrsta sinn á gigtardeild barna vera með vefjagigt (20). Tveimur árum síðar hafði sú tala hækkað upp í 7,65% á sama svæði (12) sem sýnir að vaxandi vitund um sjúkdóminn stuðlar að aukinni tíðni greiningar.

Mismunandi niðurstöður hafa fengist á algengi vefjagigtar í þýði. Buskila og félagar (21) rannsökuðu 338 ísraelsk börn á grunnskólaaldri og reyndist 21 (6,2%) þeirra uppfylla ACR greiningarviðmið ameríska gigtlaeknafélagsins. Í rannsókn Mikkelsens (22) á 1756 finnskum grunnskólabörnum reyndust 22 (1,3%) þeirra uppfylla ACR sjúkdómsgreiningarviðmiðin, en Clark og félagar (15) sem einnig notuðu ACR viðmiðin greindu vefjagigt í sjö af 548 (1,2%) mexíkönskum grunnskólabörnum, allt stúlkum. Ef tekið er mið af þessum prósentutölum gætu á bilinu 700-3600 íslensk börn á aldrinum sex til átján ára verið haldin vefjagigt (reiknað út frá miðársmannfjölda eftir aldri frá Hagstofu Íslands). Í öllum rannsóknum hefur algengi vefjagigtar reynst meira hjá stúlkum en drengjum og mest hjá stúlkum á kynþroskaskeiði.

Orsakir og lífeðlismeinafræði einkenna

Orsakir vefjagigtar hjá ungmennum eru ekki þekktar, en margar mismunandi kenningar hafa verið settar fram. Tilhneiging er til að leita orsakanna í sálfélagslegum þáttum með þeim rökum að ekki sé hægt að staðfesta sjúkleikann með hefðbundnum rannsóknum. Einstaka halda því fram að vefjagigt sé „ruslafötugreining“ og að ekki sé um raunverulegan sjúkdóm að ræða. Rannsóknir síðustu ára hafa þó smám saman verið að ryðja burtu þeirri skoðun og leitt í ljós að einkenni vefjagigtar megi rekja til víðtækrar truflunar í ýmsum líffæraakerfum (23).

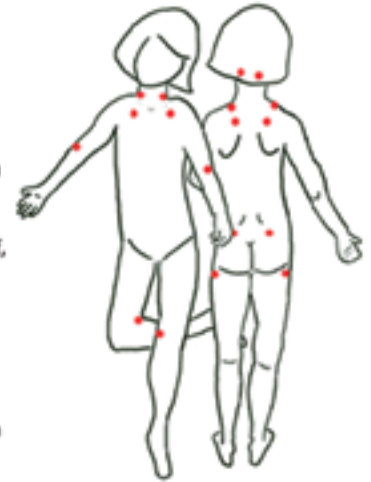
Ekki er vitað um neinn ákveðinn orsakþátt sem getur skýrt allar birtingarmyndir vefjagigtarinnar, en ýmsir þættir hafa verið tilgreindir og rannsakadír, meðal annarra fjölskyldu- og erfðapættir, svefntruflanir, truflun í starfsemi miðtaugakerfisins, sly, áverkar, andlegt álag, sýkingar, ofhreyfanleiki og aðrir undirliggjandi sjúkdómar.

Fjölskyldu og erfðapættir

Rannsóknir hafa sýnt fram á, með tölfraðilegri marktækni, að jákvæð fjölskyldusaga er stór áhættuþáttur fyrir vefjagigt og að hlutfallsleg áhætta barna vefjagigtarsjúklinga er aukin

Tafla II. Kvikupunktur

- Hnakkabein (occiput):** Við vöðvafestur í hnakkarót beggja vegna
- Neðri hluti háls:** Framan á hálsi fyrir ofan viðbein beggja vegna
- Sjálvöðvi (trapezius):** Aftan á baki á mótum axlar og háls beggja vegna miðlínu
- Ofankambsvöðvi (supraspinatus):** Ofan herðablaða nær hryggsúlu beggja vegna
- Annað rif:** Á bringunni í hæð við annað rif, beggja vegna
- Olnbogar:** Utanvert á olnbogum á báðum handleggjum
- Mjalmir:** Ofanvert á mjaldmasvæði ofarlega í rassvöðva beggja vegna
- Mjalmahnúta (greater trochanter):** Aftanvert á mjalmahnútum, beggja vegna
- Hné:** Innanvert á hnám í hæð við miðja hnéskei



(24-28). Þannig reyndust 16 af 58 (28%) börnum vefjagigtarsjúklinga uppfylla greiningarskilmerki ACR fyrir sjúkdómnum (25) og í annarri athugun reyndist algengi vefjagigtar vera 26% hjá blóðskyldum ættingjum kvenna með vefjagigt og 19% hjá eiginmönnum þeirra (29). Þetta getur bent til að erfða- og fjölskylduþættir eigi þátt í tilurð vefjagigtarheilkennisins.

Erfðafræðilegur breytileiki í ýmsum boðefnakerfum í heila er talinn hafa mikla þýðingu í orsakameingerð vefjagigtar. Nýlegar rannsóknir gefa til kynna að fjölbreytileiki gena í serótónín- (30, 31), dópamín- (32) og katekólámín- (33) kerfum eigi þar þátt. Þessi fjölbreytileiki gena er ekki sértækur fyrir vefjagigt þar sem hann finnst einnig í tengdum kvillum, svo sem kvíða og þunglyndi. Nákvæm vitneskja um hvernig erfðapættir mynda orsakameingerð vefjagigtar liggur ekki fyrir en líklegt er að samspil margra gena þurfi til að valda heilkenninu.

Svefntruflanir

Svefntruflanir eru eitt höfuðeinkenni vefjagigtar, bæði hjá börnum og fullorðnum (2, 12, 13, 17) og af mörgum taldar vera einn af orsakapáttum vefjagigtar. Í rannsókn Yunus og Masi (2) reyndust 67% vefjagigtarbarna og ungmenna sofa illa, en öll töldu þau sig vakna þreytt og í rannsókn Siegels og féлага (12) þar sem 45 börn og ungmenni með vefjagigt tóku þátt í símaviðtölum töldu 96% þeirra sig eiga við svefntruflanir að stríða. Rannsókn Tayag-Kiers og féлага (13) á svefni barna og ungmenna með vefjagigt (n=16) leiddi í ljós að svefn þeirra var bæði óeðlilegur að uppbyggingu og skertur samanborið við svefn heilbrigðra barna (n=14). Heildarsvefntími þeirra var

styttri, þau voru mun lengur að sofna, vöktu lengur yfir nóttina, svefngæði voru lakari og algengt var að lotuhreyfiröskun útlíma kæmi oft fyrir á hverjum klukkutíma.

Meira en 90% fullorðinna vefjagigtarsjúklinga eiga við svefntruflanir að stríða (34). Moldofsky og félagar voru fyrstir til að varpa ljósi á líklegan þátt þeirra í einkennamynd vefjagigtar hjá fullorðnum árið 1975 (35), sem þeir og fleiri hafa síðan staðfest í fleiri rannsóknum. Hjá fullorðnum eru algengustu svefntruflanirnar verulega minnkaðar djúpsvefn vegna truflana á alfabylgjum í heila (alpha (7.5 - 11 Hz) EEG sleep arousal disorder) og margar uppvakningar yfir nóttina (36, 37). Endurteknar alfa-bylgjur trufla djúpsvefninn og halda þannig viðkomandi í léttari svefnstigum.

Gerð svefntruflana er því ekki að öllu leyti eins hjá börnum og fullorðnum með vefjagigt. Lotuhreyfiröskun útlíma er meira einkennandi svefntruflun barna og ungmenna, en alfa-bylgju truflun í djúpsvefni einkennir svefntruflun fullorðinna.

Truflun á starfsemi miðtaugakerfisins

Margháttáðar truflanir á starfsemi miðtaugakerfisins hafa fundist hjá vefjagigtarsjúklingum og er líklegt að rekja megi stóran hluta einkenna sjúkdómsins til slíkra truflana (24, 38-46). Þessar rannsóknir hafa allar verið gerðar á fullorðnum einstaklingum og því er ekki ljóst hvort samskonar truflanir fyrirfinnist hjá börnum og ungmennum. Það verður þó að teljast líklegt í ljósi þess að einkenni frá miðtaugakerfi eru svipuð hjá börnum og fullorðnum.

Úrvinnsla á verkjaboðum hefur hvað mest verið rannsökuð og virðist mögnun verkjaboða, miðlæg verkjanæming (central sensitization), bæði í mænu og í heila gegna lykilhlutverki í meingerð vefjagigtar (47). Vefjagigtarsjúklingar hafa ofurnæmi fyrir verkjaáreiti en einnig er skynjun á öðru áreiti eins og hita, kulda, hljóði, snertingu, lykt og birtu óeðlileg (47). Truflun er á starfsemi undirstúkuheiladinguls-nýrnaheittu-öxuls (hypothalamic-pituitary-adrenal axis) og í sjálfráða taugakerfinu hjá vefjagigtarsjúklingum (42), en bæði þessi kerfi gegna mikilvægu hlutverki í stjórnun á streitviðbrögðum líkamans og úrvinnslu verkjaboða. Ójafnvægi hefur fundist í magni mikilvægra taugaboðefna í mænuvökva. Magn serótóníns og forefni þess, tryptófans, hafa mælst lækkuð, en serótónín temprar verkjaboð (38, 39, 46). Jafnframt er magn substance P allt að þrefalt hærra í heila- og mænuvökva vefjagigtarsjúklinga, en það taugaboðefni magnar verki (40, 41).

Nýlegar rannsóknir hafa sýnt lægri þéttni vaxtarhormóns, IGF-I (insulin-like growth factor-I) í

blóðvökva margra vefjagigtarsjúklinga (43-45). Hugsanlega má rekja þennan skort til truflunar í starfsemi undirstúku-heiladinguls-vaxtarhormóns öxuls (hypothalamic-pituitary-GH axis). Í rannsókn Bennets og féлага (44) á 500 manns með vefjagigt voru flestir þeirra með of lága þéttni á IGF-I en einstaklingar með aðra gigtarsjúkdóma og einstaklingar með myofascial pain syndrome mældust með eðlilega þéttni IGF-I. Engar rannsóknir hafa verið gerðar á þéttni vaxtarhormóna hjá börnum og ungmennum með vefjagigt.

Blóðflæði til heila (SPECT rannsókn) hefur mælst óeðlilegt í vissum kjörnum í miðhluta heilans hjá fólki með vefjagigt. Slíkar blóðflæðistruflanir gætu verið orsakabáttur í ýmsum einkennum, svo sem síþreytu, einbeitingarskort og skertu minni (48, 49), en erfitt er að fullyrða um það.

Sálfélagslegir þættir

Þunglyndi/depurð, kvíði, einmanaleiki, forföll í skóla og félagsleg einangrun eru algeng vandamál hjá börnum og ungmennum með vefjagigt (16) en rannsóknarniðurstöðum ber þó ekki alveg saman. Reid og félagar (17) fundu engan marktækan mun á sálrænu ástandi barna og ungmenna með vefjagigt, liðagigt eða heilbrigðra barna í samburðarhópi en í rannsókn Yunus og Alfonse (2) töldu 70% barna með vefjagigt sig vera haldin kvíða og 55% þunglyndi samanborið við 39% heilbrigðra barna með kvíða og 9% með þunglyndi. Svipaðar niðurstöður hafa fengist í fleiri rannsóknum (12, 50).

Rannsókn á algengi vefjagigtar meðal barna sem hafa orðið fyrir andlegum áföllum, einelti, ofbeldi, kynferðislegri misnotkun eða annars konar áföllum hefur ekki verið gerð, en sýnt hefur verið fram á tengsl milli áfalla og misbeitingar í æsku og langvinnra verkja, meðal annars vefjagigtar á fullorðinsárum (51). Fleiri rannsóknarniðurstöður benda til að tengsl séu á milli áfallastreituröskunar og vefjagigtar hjá fullorðnum (52, 53).

Ofhreyfanleiki

Tengsl milli ofhreyfanleika og vefjagigtar hafa verið staðfest í nokkrum rannsóknum (54-56) og hugsanlega getur ofhreyfanleiki átt þátt í þróunarferli vefjagigtarheilkennisins (54). Gedalia og félagar (54) gerðu rannsókn á hvort að tengsl væru á milli vefjagigtar og ofhreyfanleika hjá ísraelskum skólabörnum. Þau skoðuðu 338 börn á aldrinum níu til fimmtán ára og reyndust 43 (13%) þeirra uppfylla greiningarviðmið ofhreyfanleika (Carter og Bird) og 21 (6%) voru greind með vefjagigt með ACR greiningu. 17 af 21 (81%) barni með

vefjagigt reyndist vera með ofhreyfanleika og 17 af 43 (40%) börnum með ofhreyfanleika greindust með vefjagigt.

Aðrar orsakir

Hugsanlega geta fleiri þættir komið vefjagigtarferli í gang hjá börnum og ungmennum. Þekkt er að slæmir áverkar á hálsi og/eða baki (57-61), veiru- eða bakteríusýkingar (62, 63) og aðrir undirliggjandi sjúkdómar (64) geti hrundið af stað vefjagigtarferli hjá fullorðnum.

Á undanförunum árum hafa vísindamenn komið auga á tengsl milli ýmissa kvilla sem hafa í grunninn svipaða sjúkdómsmynd og vefjagigt. Hugmyndir eru um að þessir kvillar geti verið mismunandi afbrigði af sama heilkenni (64, 65). Síþreyta (chronic fatigue syndrome) er af mörgum talin vera sami sjúkdómur og vefjagigt, en rannsóknir hafa sýnt að tengsl eru á milli vefjagigtar og síþreytu. Bell og félagar (66) skoðuðu 27 börn með síþreytu og reyndust átta (29,6%) af þeim uppfylla greiningarviðmið vefjagigtar. Önnur dæmi um þessi afbrigði eru næmisraskanir (multiple chemical sensitivity), mígreni, kjálkaliðsraskanir (temporomandibular joint disorders) og millivefjablöðrubólga (interstitial cystitis). Chronic multi-symptoms illness (CMI) (64) og dysregulation spectrum syndrome (DSS) (65) eru samheiti sem notuð hafa verið yfir sjúkdómsgreiningar sem eru taldar hafa sameiginlegan grunn.

Vefjagigtarheilkennið getur verið frumsjúkdómur (primary disease), en hann getur líka fylgt öðrum sjúkdómum. Svo virðist sem sjúkdómar sem valda langvinnnum verkjum og trufla svefn geti hrint af stað sjúkdómsferli vefjagigtar. Talið er að allt að 25% sjúklinga með iktsýki (rheumatoid arthritis), rauða úlfa (systemic lupus erythematosus), hryggikt (ankylosing spondylitis) uppfylli greiningu á vefjagigt (64).

Meðferð

Þrátt fyrir að þekkingu á vefjagigt hafi fleygt mikið fram þá er ekki til nein meðferð sem hefur áhrif á öll einkenni hennar. Fáar haldbærar rannsóknir eru til á meðferðum við vefjagigt hjá börnum og ungmennum, en úrræðin byggjast að mestu á því sem mælt er með fyrir fullorðna með vefjagigt en eru aðlöguð að aldri og félagslegu umhverfi (67).

Nýlega hafa verið birtar yfirlitgreinar um meðferð við vefjagigt, með ábendingum um ákjósanlegustu meðferðir byggðar á niðurstöðum haldbærra vísindarannsókna og reynslu sérfræðinga. Niðurstaða Goldenbergs og féлага (68), Arnolds (69) og Evrópusamtaka gigtarlækna (EULAR)

(70) er í flestum atriðum sú sama, að bata megi vænta af meðferð sem felur í sér fræðslu, þátttöku sjúklings, betri svefni, viðeigandi lyfjameðferð og líkamspjálfun. Einnig að sálfræðimeðferð, einkum hugræn atferlismeðferð, bæti líðan og ástand vefjagigtarsjúklinga. Ábendingar þeirra er ekki að öllu leyti hægt að yfirfæra á börn og unglunga, einkum hvað varðar lyfjameðferðir.

Algengustu mælitæki á árangur ýmissa meðferðarúrræða í vefjagigt eru spurningalistar, mat á virkni kvikupunkta með verkjamæli (dolorimetry) eða með þrýstingi fingra, mælingu á gripstyrk og ýmis þolpróf. FIQ spurningalistinn (Fibromyalgia Impact Questionnaire) hefur verið mest notaður og VAS kvarði til að meta verki.

Forsenda árangurs í meðferð við vefjagigt sem hefur svo flókna birtingarmynd er ítarleg greining á einkennum, mati á ástandi og meðferðarþörf sjúklings, ásamt góðri þverfaglegri teymisvinnu heilbrigðisstétta sem æskilegt er að komi að meðferð. Í þverfaglegu teymi geta verið mismunandi heilbrigðisstéttir allt eftir þörfum hvers einstaklings en heimilislæknir, sérfræðilæknir í geðlækningum, gigtlækningum, sjúkráþjálfari, iðjuþjálfari og sálfræðingur eru dæmi um heilbrigðisstéttir sem gætu myndað slíkt þverfaglegt teymi.

Fræðsla

Fræðsla hefur bætandi áhrif á mörg einkenni vefjagigtar hjá fullorðnum, meðal annars á verki, svefn, þreytu, lífsgæði, sjálfstraust og þol (68, 71). Sjálfshjálparnámskeið sem samanstanda af fræðslu, hugrænni atferlismeðferð og æfingameðferð eru árangursrík (72). Fræðsla í sjálfshjálpar gerir sjúklingum kleift að hafa betri stjórn á sjúkdómnum og að vera virkir þátttakendur í meðferðarferlinu.

Mikilvægt er að barnið og foreldrar þess séu tekin inn í meðferðarteymið og að þau séu frædd um sjúkdóminn, helstu meðferðir og ráð til að takast á við hann. Mikilvægt er að gera þeim ljóst að um raunverulegan sjúkdóm sé að ræða, að einkennin séu ekki ímyndun. Kenna verður um þátt skerts svefnis, streitu, andlegs álags og lélegs líkamsástands í að viðhalda eða auka á einkennum sjúkdómsins. Foreldrar verða að taka virkan þátt í meðferðinni meðal annars til að auka virkni barnsins og til að hvetja það til athafna sem draga úr verkjum og vanlíðan.

Svefn

Eitt af framskilyrðum þess að ná árangri í meðferð vefjagigtar er að bæta svefninn (2,13), aukin svefn-gæði geta dregið úr stoðkerfisverkjum, þreytu og

depurð. Áður en gripið er til svefnbætandi lyfja er mikilvægt að skoða svefnvenjur barnsins. Í mörgum tilfellum er með einföldum aðgerðum hægt að bæta svefnmynstrið án lyfjagjafar.

Þríhringlaga geðdeyfðarlyf er sá lyfjaflokkur sem mest reynsla er á í meðferð vefjagigtar. Lyfin hafa gefið ágæta raun í að dýpka svefn og draga úr stoðkerfisverkjum. Virkni lyfjanna er þó mjög einstaklingsbundin. Samkvæmt rannsóknnum gagnast lyfin 25-40% fullorðinna sjúklinga (73). Algengasta þríhringlaga geðdeyfðarlyfið sem notað hefur verið í vefjagigt er amitryptilín (Amilin®). Hjá börnum og ungmennum hafa mjög litlir skammtar (10 mg) af þríhringlaga geðdeyfðarlyfjum gefið marktækan árangur (67).

Sjúkraþjálfun/þjálfun

Hlutverk sjúkraþjálfara í meðferðarferli barna og ungmenna með vefjagigt felst í að bæta færni og líkamsástand, draga úr verkjum frá stoðkerfi og hjálpa þeim að tileinka sér lífstíl sem dregur úr einkennum sjúkdómsins.

Fræðsla og þjálfun, einkum þolþjálfun, styrktarþjálfun og vatnsþjálfun eru þau meðferðarform sjúkraþjálfara sem hafa gefið bestan árangur. Meðferðir með lágorku laser (74), hljóðbylgjum og blandstraumi (75) bandvefslosun/nuddi (76, 77) og TNS rafstraumi (78) hafa einnig gefið árangur.

Ávinningur fólks með vefjagigt af því að stunda líkamsþjálfun hefur endurtekið verið staðfestur í rannsóknum (68, 79) og ætti því ætíð að vera hluti af meðferð. Áhrif þjálfunar á vefjagigtar-einkenni barna og ungmenna hafa ekki verið rannsökuð sérstaklega, en þjálfun hefur verið hluti af meðferð í nokkrum rannsóknum á börnum og ungmennum og benda þær til þess að svipaðra áhrifa megi vænta hjá þeim og fullorðnum (12, 79). Rannsóknir á áhrifum æfingameðferðar á börn með liðagigt (juvenile idiopathic arthritis) benda til að sú meðferð bæti þol og auki lífsgæði barnanna (80, 81).

Hjá fullorðnum með vefjagigt hefur árangur af þolþjálfun (79, 82) og styrktarþjálfun (83) verið hvað mestur, en þjálfun í vatni (79, 83, 85) hefur einnig gefið góðan árangur. Almennur árangur er meiri, það er fleiri einstaklingar ná árangri og brottfall er minna, ef þjálfunarþrógramm er með litlu álagi. Jafnvel mjög róleg þjálfun eins og QiGong hefur marktækt bætandi áhrif á heilsu og einkenni vefjagigtarsjúklinga (79). Þjálfun hefur þessi áhrif meðan hún er stunduð reglulega, en ávinningur þverr smám saman ef þjálfun er hætt (68).

Algengi vefjagigtar hefur mælt 0,16% í hópi ungmenna í keppnisíþróttum (n=641) sem er mun

lægri tíðni en mælt hefur í öðrum rannsóknum úr þýði grunnskóla barna (85). Þetta gæti bent til að gott líkamsástand sé verndandi þáttur fyrir vefjagigt, en önnur skýring gæti verið að einstaklingar með vefjagigt stundi síður keppnisíþróttir.

Hugræn atferlismeðferð

Margar vísindarannsóknir hafa sýnt fram á að hugræn atferlismeðferð (cognitive behavioral therapy) sé áhrifaríkt meðferðarform í baráttunni við einkenni vefjagigtar (86). Niðurstöður rannsóknar Degotardis og féлага (87) benda til að hægt sé að kenna börnum með vefjagigt aðferðir hugrænnar atferlismeðferðar til sjálfshjálpar. Meðferð þeirra fólst í átta vikna íhlutun sem samanstóð af verkjastjórnun, bættum svefnvenjum og athöfnum daglegs lífs. Börnunum voru meðal annars kenndar aðferðir atferlisstjórnunar (cognitive restructuring), slökun, að stoppa neikvæðar hugsanir og að umbuna sér. Meðferðin hafði jákvæð áhrif á verki, líkamleg einkenni, kvíða, þreytu og svefngæði. Börnin bættu einnig almenna færni sína og voru minna frá skóla. Rannsóknir Kashikar-Zuck og féлага 2005 (88) og Walco og Ilowite 1993 (89) sýna einnig fram á ágæti þessarar meðferðar á einkennum vefjagigtar hjá börnum og ungmennum.

Lyfjameðferð

Gildi lyfja í meðferð vefjagigtar hafa fyrst og fremst verið rannsökuð í fullorðnum. Þar sem verkun flestra lyfjanna byggist á að hafa áhrif á starfsemi miðtaugakerfisins er nauðsynlegt að nota lyfin af varkárni í minna þroskuðu taugakerfi barna og unglínga. Jafnframt þarf að gæta þess að túlka jákvæðar niðurstöður úr rannsóknum á fullorðnum með fyrirvara, þar sem þessi lyf hafa ekki verið rannsökuð eins og gera þyrfti til að sýna vísindalega fram á virkni þeirra, hættuleysi og þol hjá börnum og unglíngum.

Þar sem áhrif lyfjameðferðar í vefjagigt barna og ungmenna eru lítið þekkt, þarf að meta þörf fyrir lyfjameðferð út frá einkennum og vanda-málum hvers einstaklings. Algengustu lyf sem notuð eru í meðferð barna og ungmenna með vefjagigt eru verkjalyf, bólgueyðandi gigtarlyf (NSAID), þríhringlaga geðdeyfðarlyf og serótónín sértæk endurupptöku hamlandi lyf (SSRI) (16).

Í þeim fáu lyfjarannsóknum sem hafa verið gerðar sérstaklega á börnum ályktuðu Yunus og Masi (2) að bólgueyðandi gigtarlyf og verkjalyf, og Siegel og félagar (12) að bólgueyðandi gigtarlyf og þríhringlaga geðdeyfðarlyf hefðu bætandi áhrif á einkenni vefjagigtar.

Fjölmargar rannsóknir hafa verið gerðar á

áhrifum ýmissa lyfja á vefjagigt í fullorðnum en þar til á síðustu árum hafa flestar þeirra náð til fárra einstaklinga og túlkun niðurstaðna því oft erfið. Evrópusamtök gigtarlækna (EULAR) hafa birt gagnreyndar klínískar leiðbeiningar um meðferð við vefjagigt (70). Þar er mælt með notkun parasetamóls, veikra ópíóða, þríhringlaga geðdeyfðarlyfja og annarra geðdeyfðarlyfja og pregabalíns í meðferð vefjagigtar, en varað er við notkun sterkra verkjalyfja.

Þríhringlaga geðdeyfðarlyf, einkum amitryptilín, hafa í yfir 20 ár verið notuð í meðferð vefjagigtar hjá fullorðnum. Áhrif þessara lyfja á einkenni vefjagigtar hafa verið staðfest í nokkrum rannsóknum og eru áhrifin meðal annars fólgin í dýpri svefni og minni stoðkerfisverkjum auk þess hafa þau róandi og kvíðastillandi áhrif (73, 90).

Í nýlegum rannsóknum á áhrifum geðdeyfðarlyfja sem hemja endurupptöku á bæði serótóníni og norepinefríni (DRI; dual re-uptake inhibitors) hafa komið fram sterkar vísbendingar um að þau hafi góð áhrif á ýmis einkenni vefjagigtar, svo sem verki, kvikupunkta, almenna líðan og stirðleika. Af DRI-lyfjum hefur duloxetine (Cymbalta®) verið mest rannsakað í vefjagigt (91-93). Athyglisvert er að í rannsókn Arnolds og félaga (92) bætti duloxetine (Cymbalta) einkenni vefjagigtar óháð því hvort einkenni kvíða og þunglyndis urðu betri, sem undirstrikar þá staðreynd að samband vefjagigtar og þunglyndis er óbeint.

Niðurstöður rannsókna á áhrifum geðdeyfðarlyfja sem eingöngu hemja serótónín-endurupptöku (SSRI; selective serotonin re-uptake inhibitor) hafa verið minna samkvæmar en rannsóknir á DRI-lyfjum (69), en tvær rannsóknir hafa sýnt fram á að SSR-lyf (fluoxetine) bæti líðan sjúklinga nokkuð (94, 95).

Mjög athyglisverðar niðurstöður hafa nýlega fengist með notkun pregabalíns (Lyrica) í vefjagigt. Lyfið hefur í tvíblindum rannsóknum dregið marktækt bæði úr verkjum og þreytu, og einnig aukið gæði svefns (96). Pregabalín er fyrsta lyfið sem hefur verið formlega viðurkennt af amerísku matvæla- og lyfjaeftirlitsnefndinni (FDA) í meðferð vefjagigtar (97). Náskylt lyf, gabapentin, hefur einnig jákvæð áhrif á ýmis einkenni vefjagigtar (98).

Notkun parasetamóls og bólgueyðandi gigtarlyfja í vefjagigt er almennt viðurkennd af læknum, en engar rannsóknir eru þó til sem styðja gagnsemi lyfjanna í vefjagigt hjá fullorðnum (68). Af verkjalyfjum þá hafa rannsóknir sýnt að Tramadol hafi væg jákvæð áhrif á vefjagigtarverki, einkum ef gefið með parasetamóli (99).

Önnur meðferð

Meðferð við vefjagigt þarf að vera einstaklingsmiðuð og æskilegt er að meðhöndla sem flest einkenni og því getur þurft fleiri fagaðila inn í meðferðarteymið, má þar nefna iðjuþjálfna, sérfræðing í kjálkakvillum og ýmsa sérgreinalækna.

Langveik börn og foreldrar þeirra leita oft hjálpar í ýmissi óhefðbundinni meðferð og þekkt er að vefjagigtarsjúklingar nota óhefðbundnar meðferðir meira en aðrir sjúklingahópar (100). Framboð óhefðbundinna lækninga er fjölbreytt, en sem dæmi má nefna notkun nálástungna við verkjum, höfuðbeina- og spjaldhryggsgjöfnun og hómopátíu. Lítið er til af haldbærum gögnum sem styðja gagnsemi þessara meðferða (67).

Sjúkdómsgangur og horfur

Talið er að vefjagigt hjá börnum sé langvinnur sjúkdómur líkt og hjá fullorðnum og hafi mikil áhrif á heilsu, færni og lífsgæði þeirra, en langtímahorfur eru ekki þekktar (16). Nokkrar rannsóknir hafa þó bent til þess að horfur séu góðar hjá stórum hluta þessa sjúklingahóps (2, 12, 22), einkum ef viðeigandi meðferð er beitt (2, 12, 88, 101). Buskila og félagar (102) álykta út frá niðurstöðum rannsóknar sinnar að batahorfur barna og ungmenna séu mun betri en fullorðinna. Talið er að börn sem hafa minni svefntruflanir (2), börn sem ná að glíma við sjúkdómsástand sitt (103) og börn sem hafa gott sálfélagslegt umhverfi hafi betri batahorfur (104). Fjölskylduaðstæður og heilsufarssaga foreldra virðist hafa áhrif á það hvernig börn ná að höndla sjúkdómsástand sitt. Því sterkari sem verkjasaga er í fjölskyldu barns, einkum hjá foreldrum þess, því verr virðist það ráða við sjúkdómsástand sitt (104). Það getur bent til að erfðapáttur hafi áhrif á sjúkdómsmyndina og/eða það að alast upp í slíku umhverfi móti upplifun barns.

Frekari rannsókna er þörf til að athuga hvort vefjagigt hjá börnum og ungmennum fylgi þeim inn í fullorðinsárin og hvort snemmtæk íhlutun geti breytt þar um.

Lokaorð

Rannsóknir sýna að vefjagigt er raunverulegt vandamál hjá 1,2-6,2% barna á grunnskólaaldri. Þessi hópur stríðir við heilsuleysi, skerta færni og minnkuð lífsgæði, jafnvel enn meiri en krabbameinsveik börn í lyfja- og/eða geislameðferð.

Þrátt fyrir að rannsóknarniðurstöður liggja fyrir um truflaða starfsemi ýmissa líffæraakerfa hjá vefjagigtarsjúklingum og um þau áhrif sem heilkennið hefur á líf og heilsu fólks, ríka enn

fordómar í garð þessa heilkennis. Brýnt er að eyða þessum fordómum og byggja upp stefnu í greiningu og meðferð. Til gamans má benda á að margir viðurkenndir sjúkdómar, sem dæmi má nefna vöðvaspennuheilkenni (dystonia), vanstarfsemi í skjaldkirtli (hypothyroidism) og vangahvot (trigeminal neuralgia), voru áður fyrr taldir vera af sálrænum toga.

Mikilvægt er að greina vefjagigtarheilkennið á fyrstu stigum því að snemmtæk íhlutun er vænleg til bata. Til að svo megi verða er mikilvægt að lækna, sjúkrahjálfa, skólahjúkrunarfræðingar og annað heilbrigðisstarfsfólk sé meðvitað um einkenni vefjagigtar. Meðferð sem tekur á sem flestum einkennum heilkennisins og þar sem fjölskyldan er þátttakandi í meðferðinni hefur gefið góðan árangur.

Þakkir

Arnór Víkingsson gigtarlæknir fær þakkir fyrir ómælda aðstoð við greinarskrifin, yfirlestur greinarinnar og ábendingar. Auðna Ágústsdóttir doktor í hjúkrunarfræði fær einnig sérstakar þakkir fyrir yfirlestur greinarinnar og góðar ábendingar.

Heimildir

1. Yunus M, Masi AT, Calabro JJ, Miller KA, Feigenbaum SL. Primary fibromyalgia (fibrositis): clinical study of 50 patients with matched normal controls. *Semin Arthritis Rheum*. 1981; 11: 151-71.
2. Yunus MB, Masi AT. Juvenile primary fibromyalgia syndrome. A clinical study of thirty-three patients and matched normal controls. *Arthritis Rheum* 1985; 28: 138-45.
3. Romano TJ. Fibromyalgia in children; diagnosis and treatment. *W V Med J* 1991; 87: 112-4.
4. Yunus MB, Masi AT, Calabro JJ, Shah IK. Primary fibromyalgia. *Am Fam Physician* 1982; 25: 115-21.
5. Carmona L, Ballina J, Gabriel R, Laffon A; EPISE Study Group. The burden of musculoskeletal diseases in the general population of Spain: results from a national survey. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 1040-5.
6. White KP, Speechley M, Harth M, Ostbye T. The London fibromyalgia epidemiology study: the prevalence of fibromyalgia syndrome in London, Ontario. *J Rheumatol* 1999; 26: 1577-85.
7. Wolfe F, Ross K, Anerson J, Russell IJ, Hebert L. The prevalence and characteristics of fibromyalgia in the general population. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 19-28.
8. Topbas M, Cakirbay H, Gulec H, Akgol E, Ak I, Can G. The prevalence of fibromyalgia in women aged 20-64 in Turkey. *Scand J Rheumatol* 2005; 34: 140-4.
9. Jaime da Cunha Branco, Wessely S. Fibromyalgia from complaints to evidence. Sótt 30. janúar 2007 af <http://www.entretiens-du-carla.com/publication.php?pub=fibro>
10. Cavalcante AB, Sauer JE, Chalot SD, et al. The prevalence of fibromyalgia: a literature review. *Rev Bras Reumatol* 2006; 46: 40-8.
11. Varni JW, Burwinkle TM, Limbers CA, Szer IS. The PedsQL as a patient-reported outcome in children and adolescents with fibromyalgia: an analysis of OMERACT domains. *Health Qual Life Outcomes* 2007; 16: 5: 43.
12. Siegel DM, Janeway D, Baum J. Fibromyalgia syndrome in children and adolescents: clinical features at presentation and status at follow-up. *Pediatrics* 1998; 101: 377-82.
13. Tayag-Kier CE, Keenan GF, Scalzi LV, et al. Sleep and periodic limb movement in sleep in juvenile fibromyalgia. *Pediatrics* 2000; 106: E70.

14. Wolfe F, Smythe HA, 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.
15. Clark P, Burgos-Vargas R, Medina-Palma C, Lavielle P, Marina FF. Prevalence of fibromyalgia in children: a clinical study of Mexican children. *J Rheumatol* 1998; 25: 2009-14.
16. Kashikar -Zuck S, Frahm TB, Hunenfeld MD, Powers SW. A review of biobehavioral research in juvenile primary fibromyalgia syndrome. *Arthritis Care Res* 2000; 13: 338-97.
17. Reid GJ, Lang BA, McGarth PJ. Primary juvenile fibromyalgia: psychological adjustment, family functioning, coping, and functional disability. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 752-60.
18. Fibromyalgia: for a multidisciplinary support added to a pharmaceutical treatment. Sótt 31. júlí 2007 af <http://www.entretiens-du-carla.com/print.php?pub=fibro3&pg=recom> mendations
19. Anthony KK, Schanberg LE. Juvenile primary fibromyalgia syndrome. *Curr Rheumatol Rep* 2001; 3: 165-71.
20. Bowyer S, Roettcher P. Pediatric rheumatology clinic population in the United States: results of 3 year survey. *J Rheumatol* 1996; 23: 1968-74.
21. Buskila D, Press J, Gedalia A, et al. Assessment of nonarticular tenderness and prevalence of fibromyalgia in children. *J Rheumatol* 1993; 20: 368-70.
22. Mikkelsen M. One year outcome of preadolescents with fibromyalgia. *J Rheumatol* 1999; 26: 674-82.
23. White KP. Fibromyalgia: the answer is blowin' in the wind. *J Rheumatol* 2004; 31: 636-9.
24. Buskila D, Neumann L. Genetics of fibromyalgia. *Curr Pain Headache Rep* 2005; 9: 313-5. Review.
25. Buskila D, Neumann L, Hazanov I, Carmi R. Familial aggregation in the fibromyalgia syndrome. *Semin Arthritis Rheum* 1996; 26: 605-11.
26. Arnold LM, Hudson JI, Hess EV, et al. Family study of fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 944-52.
27. Pellegrino MJ, Waylonis GW, Sommer A. Familial occurrence of primary fibromyalgia. *Arch Phys Med Rehabil* 1989; 70: 61-3.
28. Buskila D, Sarzi-Puttini P, Ablin JN. The genetics of fibromyalgia syndrome. *Pharmacogenomics* 2007; 8: 67-74.
29. Buskila D, Neumann L. Fibromyalgia syndrome (FM) and nonarticular tenderness in relatives of patients with FM. *J Rheumatol* 1997; 24: 941-4.
30. Offenbaecher M, Bondy B, de Jonge S, et al. Possible association of fibromyalgia with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 2482-8.
31. Cohen H, Buskila D, Neumann L, Ebsstein 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.
32. Buskila D, Cohen H, Neumann L, Ebsstein RP. An association between fibromyalgia and the dopamine D4 receptor exon III repeat polymorphism and relationship to novelty seeking personality traits. *Mol Psychiatry* 2004; 9: 730-1.
33. Gürsoy S, Erdal E, Herken H, Madenci E, Ala_ehirli B, Erdal N. Significance of catechol-O-methyltransferase gene polymorphism in fibromyalgia syndrome. *Rheumatol Int* 2003; 23: 104-7. Epub 2002 Oct 22.
34. Moldofsky H. Clinical and experimental studies on the contribution of disordered sleep to pain and fatigue in fibromyalgia / chronic fatigue syndrome and related conditions. Sótt 6. nóvember 2006 af <http://www.entretiens-du-carla.com/publication.php?pub=fibro2&pg=clinical>
35. Moldofsky H, Scarisbrick P, England R, Smythe H. Musculoskeletal symptoms and non-REM sleep disturbance in patients with fibrositis syndrome and healthy subjects. *Psychosom Med* 1975; 37: 341-51.
36. Dauvilliers Y, Touchon J. Sleep in fibromyalgia: Review of clinical and polysomnographic data. *Neurophysiol Clin* 2001; 31: 17-33. Review.
37. Harding SM. Sleep in fibromyalgia patients: Subjective and objective findings. *Am J Med Sci* 1998; 315: 367-76. Review.
38. Russell IJ, Vaeroy H, Javors M, Nyberg F. Cerebrospinal fluid biogenic amine metabolites in fibromyalgia/fibrositis syndrome and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1992; 35: 550-6.
39. Wolfe F, Russell IJ, Vupraio G, Ross K, Anderson J. Serotonin levels, pain threshold, and fibromyalgia symptoms in the general population. *J Rheumatol* 1997; 24: 555-9.
40. Vaeroy H, Helle R, Forre O, Kass E, Terenius L. Elevated CSF levels of substance P and high incidence of Raynaud phenomenon in patients with fibromyalgia: new features for diagnosis. *Pain* 1988; 32: 21-6.

41. 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.
42. Branco JC (2006). Hypothalamo-pituitary-adrenal axis dysfunction as a contributory factor to chronic pain and depression. Sótt 31. janúar 2007 af <http://www.entretiens-du-carla.com/publication.php?pub=fibro2&pg=hypo>
43. 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.
44. Bennett AL, Mayes DM, Fagioli LR, Guerriero R, Komaroff AL. Somatomedin C (insulin-like growth factor I) levels in patients with chronic fatigue syndrome. *J Psychiatr Res* 1997; 31: 91-6.
45. Yuen KC, Bennett RM, Hryciw CA, Cook MB, Rhoads SA, Cook DM. Is further evaluation for growth hormone (GH) deficiency necessary in fibromyalgia patients with low serum insulin-like growth factor (IGF)-I levels? *Growth Horm IGF Res* 2007; 17: 82-8. Epub 2007 Feb 6.
46. Yunus MB, Dailey JW, Aldag JC, Masi AT, Jobe PC. Plasma tryptophan and other amino acids in primary fibromyalgia: a controlled study. *J Rheumatol* 1992; 19: 90-4.
47. Staud R. Biology and therapy of fibromyalgia: Pain in fibromyalgia syndrome. *Arthritis Res Ther* 2006; 8: 208. Epub 2006 Apr 24. Review.
48. Kwiatek R, Barnden L, Tedman R, et al. Regional cerebral blood flow in fibromyalgia: Single-photon-emission computed tomography evidence of reduction in the pontine tegmentum and thalami. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 2823-33.
49. Chen JJ, Wang JY, Chang YM, et al. Regional cerebral blood flow between primary and concomitant fibromyalgia patients: a possible way to differentiate concomitant fibromyalgia from the primary disease. *Scand J Rheumatol* 2007; 36: 226-32.
50. Conte PM, Walco GA, Kimura Y. Temperament and stress response in children with juvenile primary fibromyalgia syndrome. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 2923-30.
51. Goldberg RT, Pachas WN, Keith D. Relationship between traumatic events in childhood and chronic pain. *Disabil Rehabil* 1999; 21: 23-30.
52. Cohen H, Neumann L, Haiman Y, Matar MA, Press J, Buskila D. Prevalence of post-traumatic stress disorder in fibromyalgia patients: Overlapping syndromes or post-traumatic fibromyalgia syndrome? *Semin Arthritis Rheum* 2002; 32: 38-50.
53. Amir M, Kaplan Z, Neumann L, Sharabani R, Shani N, Buskila D. Posttraumatic stress disorder, tenderness and fibromyalgia. *J Psychosom Res* 1997; 42: 607-13.
54. Gedalia A, Press J, Klein M, Buskila D. Joint hypermobility and fibromyalgia in schoolchildren. *Ann Rheum Dis* 1993; 52: 494-6.
55. Acasuso-Díaz M, Collantes-Estévez E. Joint hypermobility in patients with fibromyalgia syndrome. *Arthritis Care Res* 1998; 11: 39-42.
56. Hudson N, Fitzcharles MA, Cohen M, Starr MR, Esdaile JM. The association of soft-tissue rheumatism and hypermobility. *Br J Rheumatol* 1998; 37: 382-6.
57. White KP, Carette S, Harth M, Teasell RW. Trauma and fibromyalgia: is there an association and what does it mean? *Semin Arthritis Rheum* 2000; 29: 200-16.
58. McLean SA, Williams DA, Clauw DJ. Fibromyalgia after motor vehicle collision: evidence and implications. *Traffic Inj Prev* 2005; 6: 97-104. Review.
59. Buskila D, Neumann L. Musculoskeletal injury as a trigger for fibromyalgia/posttraumatic fibromyalgia. *Curr Rheumatol Rep* 2000; 2: 104-8. Review.
60. Buskila D, Neumann L, Vaisberg G, Alkalay D, Wolfe F. Increased rates of fibromyalgia following cervical spine injury. A controlled study of 161 cases of traumatic injury. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 446-52.
61. Al-Allaf AW, Dunbar KL, Hallum NS, Nosratzadeh B, Templeton KD, Pullar T. A case-control study examining the role of physical trauma in the onset of fibromyalgia syndrome. *Rheumatology (Oxford)* 2002; 41: 450-3.
62. Buchwald D, Goldenberg DL, Sullivan JL, Komaroff AL. The „chronic, active epstein-barr virus infection“ syndrome and primary fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 1987; 30: 1132-6.
63. Ablin JN, Shoenfeld Y, Buskila D. Fibromyalgia, infection and vaccination: Two more parts in the etiological puzzle. *J Autoimmun* 2006; 27: 145-52.
64. Clauw DJ, Crofford LJ. Chronic widespread pain in fibromyalgia: What we know, and what we need to know. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2003; 17: 685-701.
65. Overlapping syndromes. Sótt 1. febrúar 2007 af <http://www.fmnetnews.com/pages/overlaps.html>
66. Bell DS, Bell KM, Cheney PR.. Primary juvenile fibromyalgia syndrome and chronic fatigue syndrome in dolescents. *Clin Infect Dis* 1994; 18: S21-3.
67. Anthony KK, Schanberg LE. Pediatric pain syndromes and management of pain in children and adolescents with rheumatic disease. *Pediatr Clin North Am* 2005; 52: 611-39, vii. Review.
68. Goldenberg DL, Burckhardt C, Crofford L. Management of fibromyalgia syndrome. *JAMA* 2004; 292: 2388-95.
69. Arnold LM. Biology and therapy of fibromyalgia. *New therapies in fibromyalgia. Arthritis Res Ther* 2006; 8: 212.
70. Carville SF, Arendt-Nielsen S, Bliddal H, et al. EULAR evidence-based recommendations for the management of fibromyalgia syndrome. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 536-41. Epub 2007 Jul 20
71. Burckhardt CS, Bjelle A. Educational programmes for fibromyalgia patients: description and evaluation. *Baillieres Clin Rheumatol* 1994; 8: 935-55.
72. Buckhardt CS. Educating patients: self-management approaches. *Disabil Rehabil* 2005; 27: 703-9.
73. Arnold LM, Keck PE. Antidepressant treatment of fibromyalgia: a meta-analysis and review. *Psychosomatics* 2000; 41: 104-13.
74. Gur A, Karakoc K, Nas R, Cevik R, Sarac J, Demir E. Efficacy of low power lazer therapy in fibromyalgia: a single blind, placebo-controlled trial. *Lasers Surg Med* 2003; 32: 233-8.
75. Almeida TF, Roizenblatt S, Benedito-Silva AA, Tufik S. The effect of combined therapy (ultrasound and interferential current) on pain and sleep in fibromyalgia. *Pain* 2003; 104: 665-72.
76. Brattberg G. Connective tissue massage in the treatment of fibromyalgia. *Eur J Pain* 1999; 3: 235-44.
77. Citak-Karakaya I, Akbayrak T, Demirtürk F, Ekici G, Bakar Y. Short and long-term results of connective tissue manipulation and combined ultrasound therapy in patients with fibromyalgia. *J Manipulative Physiol Ther* 2006; 29: 524-8.
78. Kaada B. Treatment of fibromyalgia by low-frequency transcutaneous nerve stimulation. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1989; 109: 2992-5.
79. Jones KD, Adams D, Winters-Stone K, Burckhardt CS. A comprehensive review of 46 exercise treatment studies in fibromyalgia (1988-2005). *Health Qual Life Outcomes* 2006; 4: 67.
80. Takken T, Van Der Net J, Kuis W, Helders PJ. Aquatic fitness training for children with juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2003; 42: 1408-14. Epub 2003 Jun 27.
81. Singh-Grewal D, Wright V, Bar-Or O, Feldman BM. Pilot study of fitness training and exercise testing in polyarticular childhood arthritis. *Arthritis Rheum* 2006; 55: 364-72.
82. Busch A, Schachter CL, Peloso PM, Bombardier C. Exercise for treating fibromyalgia syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; (3): CD003786
83. Buskila D, Abu-Shakra M, Neumann L, et al. Balneotherapy for fibromyalgia at the Dead Sea. *Rheumatol Int* 2001; 20: 105-8.
84. Gowans SE, deHueck A. Pool exercise for individuals with fibromyalgia. *Curr Opin Rheumatol* 2007; 19: 168-73.
85. Andary MT, Wieting JM, Baer D, Naftulin S, Hallgren RC. The prevalence of fibromyalgia in collegiate athletes. *J Clin Rheumatol* 2004; 10: 323-5.
86. Bradley LA. Cognitive-behavioral therapy for primary fibromyalgia. *J Rheumatol Suppl* 1989; 19: 131-6.
87. Degotardi PJ, Klass ES, Rosenberg BS, Fox DG, Gallelli KA, Gottlieb BS. Development and evaluation of a cognitive-behavioral intervention for juvenile fibromyalgia. *J Pediatr Psychol* 2006; 31: 714-23.
88. Kashikar-Zuck S, Swain NF, Jones BA, Graham TB. Efficacy of cognitive-behavioral intervention for juvenile primary fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol* 2005; 32: 1594-602
89. Walco GA, Ilowite NT. Cognitive-behavioral intervention for juvenile primary fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol* 1992; 19: 1617-9.
90. Arnold LM, Keck P E. Antidepressant treatment of fibromyalgia: a meta-analysis and review. *Psychosomatics* 2000; 41: 104-13.
91. Arnold LM, Pritchett YL, D'Souza DN, Kajdasz DK, Iyengar S, Wernicke JF. Duloxetine for the treatment of fibromyalgia in women: pooled results from two randomized, placebo-controlled clinical trials. *J Womens Health (Larchmt)* 2007; 16: 1145-56.
92. Arnold LM, Lu Y, Crofford LJ, et al. A double-blind, multicenter trial comparing duloxetine with placebo in the treatment of fibromyalgia patients with or without major depressive disorder. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 2974.

93. Arnold LM, Rosen A, Pritchett YL, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of duloxetine in the treatment of women with fibromyalgia with or without major depressive disorder. *Pain* 2005; 119: 5-15.
94. Goldenberg D, Mayskiy M, Mossey C, Ruthazer R, Schmid C. A randomized, double-blind crossover trial of fluoxetine and amitriptyline in the treatment of fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 1852-9.
95. Arnold LM, Hess EV, Hudson JI, Welge JA, Berno SE, Keck PE Jr. A randomized, placebo-controlled, double-blind, flexible-dose study of fluoxetine in the treatment of women with fibromyalgia. *Am J Med* 2002; 112: 191-7.
96. Crofford LJ, Rowbotham MC, Mease PJ, et al. Pregabalin for the treatment of fibromyalgia syndrome: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 1264-73.
97. FDA Approves First Drug for Treating Fibromyalgia. Sótt 2.apríl 2008 af <http://www.fda.gov/bbs/topics/news/2007/new01656.html>
98. Arnold LM, Goldenberg DL, Stanford SH, et al. Gabapentin in the treatment of fibromyalgia: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 1336-44.
99. Bennett RM, Kamin M, Karim R, Rosenthal N. Tramadol and acetaminophen combination tablets in the treatment of fibromyalgia pain: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Am J Med* 2003; 114: 537-45.
100. Lind BK, Lafferty WE, Tyree PT, Diehr PK, Grembowski DE. Use of complementary and alternative medicine providers by fibromyalgia patients under insurance coverage. *Arthritis Rheum* 2007; 57: 71-6.
101. Gedalia A, Garcia CO, Molina JF, Bradford NJ, Espinoza LR. Fibromyalgia syndrome: experience in a pediatric rheumatology clinic. *Clin Exp Rheumatol* 2000; 17: 415-9.
102. Buskila D, Neumann L, Hershman E, Gedalia A, Press J, Sukenik S. Fibromyalgia syndrome in children--an outcome study. *J Rheumatol* 1995; 22: 525-8.
103. Schanberg LE, Keefe FJ, Lefebvre JC, Kredich DW, Gil KM. Pain coping strategies in children with juvenile primary fibromyalgia syndrome: correlation with pain, physical function, and psychological distress. *Arthritis Care Res* 1996; 9: 89-96.
104. Schanberg LE, Keefe FJ, Lefebvre JC, Kredich DW, Gil KM. Social context of pain in children with juvenile primary fibromyalgia syndrome: parental pain history and family environment. *Clin J Pain* 1998; 14: 107-15.