

신경학적 관점에서 본 섬유근육통

고려대학교 의과대학 신경과학교실

석흥열 · 김병조

Fibromyalgia in Neurological Perspectives

Hung Youl Seok, MD, Byung-Jo Kim, MD, PhD

Department of Neurology, Korea University Medical Center, Seoul, Korea

ABSTRACT

Fibromyalgia is a syndrome characterized by chronic widespread pain with multiple tender points, diffuse stiffness, and systemic symptoms such as, depression, insomnia, irritable bowel syndrome, fatigue, and headache without a well-defined underlying organic disease. Central sensitization, which is the consequence of spontaneous nerve activity, enlarged receptive fields, and augmented stimulus responses transmitted by primary afferent fibers, is considered the main mechanism involved and it is defined by the increased response to stimulation mediated by central nervous system signaling. In addition, descending inhibitory pain pathways, which modulate spinal cord responses to painful stimuli, seem to be impaired in patients with fibromyalgia, helping to exacerbate the central sensitization. This paper is primarily intended to suggest pathomechanism of fibromyalgia in perspective of dysfunction of nervous system.

(J Pain Auton Disord 2014;3:22-27)

KEYWORDS

Fibromyalgia, Central sensitization, Pathomechanism

서론

섬유근육통(fibromyalgia, FM)은 오랜 기간 몸 전체에 걸쳐 나타나는 만성적인 통증(chronic widespread pain)과 뻣뻣함(stiffness), 다발 압통점을 특징으로 하는 질환이다. 또한 통증 뿐만 아니라 피로감, 수면장애, 인지기능장애, 우울증과 같은 다양한 증상을 동반한다.¹⁻³

1904년 Gowers는 근육과 주위 결합조직(fibrous tissue)의 염증에 의한 muscular rheumatism의 한 형태로 FM을 생각하였고 이에 fibrositis란 용어를 처음으로 사용하였다.⁴ 하지만 그 후

여러 연구에서 염증 변화는 없는 것으로 확인되었다.⁵ 1947년 Boland는 FM을 불안 및 우울증과 연관된 심인성 질환으로 보았고 psychogenic rheumatism이란 용어를 사용하였다.⁶ 그러나 후속 연구들은 불안 및 우울증을 FM과 관련된 원인보다는 하나의 결과로 보는 의견이 많다.^{7,8} 확진을 위한 도구가 없고 임상 증상의 특징이 분명하지 않아 진단에 어려움이 있다가 1990년 FM에 대한 ACR (American college of rheumatology) 진단기준이 만들어진 이후 역학 연구와 다양한 기전연구들이 이루어졌지만 아직까지도 질환에 대한 이해는 부족한 상태이다.

Received: June 19, 2014 / Revised: June 19, 2014 / Accepted: June 19, 2014

Address for correspondence: Byung-Jo Kim, MD, PhD

Department of Neurology, Korea University Medical Center, Korea University College of Medicine, 73 Incheon-ro, Seongbuk-gu, Seoul 136-705, Korea

Tel: +82-2-920-6619, Fax: +82-2-925-2472, E-mail: nukbj@korea.ac.kr

최근에 기능적 신경영상(functional neuroimaging) 및 유전체 연구 방법들이 발전하면서 짧은 기간 내에 많은 연구 결과들이 쏟아져 나와 이 질환에 대한 병태생리가 조금씩 알려지고 있다. 최근 연구결과에 따르면 FM은 중추신경계 이상으로 발생하는 것으로 생각되고 있다. 본고에서는 FM에 대하여 최근 연구들을 중점적으로 분석하여 중추신경계의 관점에서 FM을 논의하고자 한다.

본 론

1. 병태생리

FM의 정확한 발생기전 및 병태생리는 아직 밝혀지지 않았으나 중추감작(central sensitization)과 비정상적인 감각처리과정에 의해 발생하는 중추감작증후군(central sensitivity syndrome)의 하나로 생각된다.⁹ 즉, FM는 상행 통증전달 경로(ascending pathway)의 촉진과 하행 통증조절 경로(descending pain inhibitory pathway)의 억제에 의해 통증과 감각처리과정이 증폭(augmented pain and sensory processing)되어 나타나는 것으로 생각되며,^{1,3} 이로 인한 중요한 임상적인 측면은 통증 역치의 저하(low pain threshold)이다.

1) Inflammatory cytokine의 역할

Pro-inflammatory cytokine은 신경병성 통증(neuropathic pain)에서 중추감작에 중요한 역할을 담당한다. Bazzichi 등¹⁰은 2007년에 정상인에 비해 FM환자에서 IL-10, IL-8, TNF- α 같은 pro-inflammatory cytokine이 상승되어 있는 것을 보고하였다. 이에 신경병성 통증처럼 FM 역시 이런 pro-inflammatory cytokine이 중추감작에 관여할 것으로 생각되고 FM의 임상 증상들이 신경병성 통증의 유형과 유사한 형태를 보이는 것도 이에 기인한 것으로 추정된다.

2) 특정 신경전달물질(neurotransmitter)의 역할

FM는 통증 경로와 관련된 신경전달물질과 연관이 있다. 최근 연구에서 상행 통증 경로에서 통각수용(nociception)을 감각하는 흥분성 신경전달물질인 substance P 및 glutamate의 CSF 내 농도가 FM환자에서 정상인의 2배 정도 증가된 것을

보고하였다.¹¹⁻¹⁵ 또한 Sarchielli 등¹⁵은 FM환자에서 CSF 내 nerve growth factor (NGF) 및 brain-derived neurotrophic factor (BDNF)가 정상인에 비해 3-4배 정도 증가된 것을 관찰하였다. 이에 반해 하행 통증조절 경로에 관여하는 norepinephrine, serotonin 및 dopamine의 metabolites는 FM환자에서 CSF 내 농도가 정상인에 비해 감소된 것이 일부 연구에서 보고되었다.^{5,16} 이런 일련의 특정 신경전달물질의 변화는 결국 통증전달경로 신경계의 기질적 혹은 화학적 이상이 통증 및 감각처리과정의 비정상적 증폭을 유발하여 FM 환자의 증상을 유발한다는 가설을 뒷받침하는 증거이다.

3) 신경영상학적 증거

신경영상을 이용한 많은 연구들이 FM 발병에 중추신경계의 통증 및 감각처리과정의 증폭이 관여함을 보여준다.

(1) SPECT (single-photon emission computed tomographic imaging)

SPECT는 많은 FM 연구에서 사용되어 왔다. Mountz 등¹⁷은 10명의 FM환자와 7명의 정상인의 SPECT를 비교한 연구결과를 1995년에 보고하였다. 정상인에 비해 FM환자에서 thalamus 및 caudate nucleus에서 국소 뇌혈류(regional cerebral blood flow, rCBF)가 감소된 소견을 관찰하였다. 이 연구 결과는 FM 발병에 중추신경계의 통증처리과정에 변화(altered central pain processing)가 연관되어 있음을 보여주는 하나의 객관적 근거를 제시하였다.

Guedj 등¹⁸은 20명의 FM환자와 10명의 정상인의 SPECT를 비교하였다. 또한 FM환자의 SPECT 결과와 FIQ (fibromyalgia impact questionnaire) 점수와의 상관관계를 분석하였고 그 연구결과를 2008년에 발표하였다. FM환자는 정상인에 비해 somatosensory cortex 및 parietal cortex에서는 rCBF가 증가되었고 frontal cortex, cingulate cortex, temporal cortex 및 cerebellar cortex에서는 rCBF가 감소되었다. Somatosensory cortex 및 parietal cortex의 rCBF 증가는 FIQ 점수와 양의 상관관계(positive correlation)를 보였고, anterior temporal cortex의 rCBF 감소는 FIQ 점수와 음의 상관관계(negative correlation)를 보였다. 이는 뇌의 특정부위 뇌혈류 변화, 즉 중추신경계의 기능적 변화가 FM환자의 임상증상의 심한 정도와 연관되어 있음을 나타낸다.

(2) 기능적 MRI (functional magnetic resonance imaging, fMRI)

fMRI를 이용한 여러 연구 결과는 FM에서 중추신경계의 통증 및 감각처리과정의 증폭이 중요한 역할을 담당한다는 것을 보여주었다. Gracely 등¹⁹은 2002년에 16명의 FM환자와 16명의 정상인을 대상으로 좌측 thumbnail bed에 통증 자극을 준 후 fMRI를 시행하여 뇌가 활성화되는 패턴(cerebral activation pattern)을 분석하였다. FM환자는 상대적으로 약한 자극(2.33 kg/cm²)에 정상인에 비해 심한 통증 강도를 나타냈으며, 정상인의 경우에는 이보다 강한 자극(4.16 kg/cm²)을 주어야 비로소 이와 비슷한 정도의 통증을 느낄 수 있었다. FM환자와 정상인이 비슷한 정도의 통증을 느낄 때(subjective pain control condition) 시행한 fMRI 상에서 뇌가 활성화되는 부위는 비슷하였다. 하지만 동일한 강도의 자극(2.33 kg/cm²)을 준 후(stimulus pressure control condition) fMRI를 시행하였을 때 정상인에 비해 FM환자에서 뇌의 더 많은 부위가 활성화되는 것을 관찰하였다. 이 연구 결과는 FM환자에서 중추신경계의 통증 및 감각처리과정이 증폭되어 있음을 시사하며, FM 환자에서 발생하는 통증이 실제 통증을 증명하는 것이기도 하다.

통증처리과정에 관여하는 뇌의 구조물은 크게 가측통증체계(lateral pain system)와 내측통증체계(medial pain system)로 분류된다.^{20,21} 가측통증체계는 주로 통증의 강도와 위치를 인식하고 구별하는 역할을 담당하며 sensory cortex, inferior parietal cortex 및 posterior insula로 구성된다. 내측통증체계는 주로 통증에 대한 정서적, 인지적 반응(affective and cognitive response)에 관여하며 frontal cortex, cingulate cortex, anterior insula, amygdala, hypothalamus로 구성된다. 최근에 fMRI를 이용한 일부 FM 연구에서는 통증의 정서적, 인지적 반응에 관여하는 내측통증체계가 FM에서 통증 및 감각처리과정의 변화에 관여하는 것으로 보고하였다. Giesecke 등²²은 2005년에 우울증을 동반한 FM환자에서 통증 자극에 대해 amygdala가 추가적으로 활성화되는 것을 보고하였다. Burgmer 등²³은 18명의 FM환자와 19명의 정상인을 대상으로 통증자극(incision)을 주기 전과 후의 과정을 4단계로 구분하여 fMRI를 시행하였고 그 결과를 2009년에 발표하였다. 통증자극에 대해 anterior and mid-cingulate cortex, middle frontal cortex, supplementary motor area, thalamus에서 FM환자와 정상인 간에 활성화

(activation)의 차이가 관찰되었다. 이에 저자들은 내측통증체계의 통증처리과정의 변화가 FM환자에서 만성 통증 발생에 중요한 역할을 할 것으로 생각하였다. 또한 Burgmer 등²⁴은 2010년에 17명의 FM환자, 17명의 정상인, 16명의 류마티스 관절염 환자를 대상으로 fMRI를 시행하여 통증자극을 주기 전 뇌의 활성화(activation) 정도와 통증의 정도를 반영하는 NRS (numerical rating scale)와의 상관관계를 분석하였다. Precentral gyrus, supplementary motor area, mid-cingulate cortex에서 FM환자는 뇌의 활성화 정도가 NRS와 음의 상관관계(negative correlation)를 보인 반면, 정상인 및 류마티스 관절염 환자에서는 양의 상관관계(positive correlation)를 보였다. 이는 FM에서 frontal cortex, cingulate cortex가 통증처리과정에 중요한 부분을 담당하고 있음을 보여준다.

Gracely 등²⁵은 serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor인 milnacipran 치료를 받고 통증 민감도(pain sensitivity)가 감소된 FM환자에서 치료 후 fMRI에서 placebo 치료를 받은 FM환자와 달리 caudate nucleus, anterior insula, anterior cingulate cortex, amygdala의 activity가 증가된 것을 2008년에 보고하였다. 즉, FM환자에서 통증 민감도의 증가는 하행 통증조절 경로와 관련된 특정 뇌 부위의 activity 감소와 관련이 있다는 것이다.

(3) Voxel-based morphometry (VBM) of MRI

Kuchinad 등²⁶은 2007년에 10명의 FM환자와 10명의 정상인을 대상으로 뇌 MRI의 VBM 분석을 시행하였다. FM환자는 정상인에 비해 전체 회백질 용적(total gray matter volume)이 감소되어 있었고 나이에 따른 감소곡선 또한 훨씬 가파른 양상을 보였다. 그리고 FM을 진단 받은 시기가 길수록 훨씬 더 많은 회백질 용적 감소를 보였다. 또한 FM환자는 cingulate cortex, insula cortex, medial frontal cortex, parahippocampal gyrus에서 정상인에 비해 회백질 밀도(gray matter density)가 감소되어 있었다. 이는 FM이 중추신경계의 변화와 관련되어 있음을 보여준다.

(4) Diffusion tensor MRI

2008년 Lutz 등²⁷은 30명의 FM 환자와 30명의 정상인을 대상으로 diffusion tensor MRI 연구를 시행하였다. FM환자에서 amygdala, hippocampus, anterior cingulate gyrus, superior frontal

gyrus, postcentral gyrus의 fractional anisotropy value가 정상인에 비해 증가되어 있었다. 이 연구 결과는 FM에서 통증 및 감각처리과정에 관여하는 신경계가 신경전달물질의 작용으로만 발생하는 것이 아니라 뇌의 미세회로망(brain microcircuitry)의 구조적 변화까지 수반된다는 것을 보여주는 하나의 근거가 된다.

4) 신경생리학적 검사(neuroelectrophysiologic studies)

만성 신경병성 통증의 주요 신경생리학적 기전으로 제시되는 wind-up phenomenon에 근거하여, 2014년 Staud 등²⁸은 38명의 FM환자와 30명의 정상인을 대상으로 wind-up (WU) 연구를 진행하였다. 통증의 중추감작(central sensitization) 정도를 평가하기 위해 WU response function (WU-RF)이라는 지표를 사용하였다. WU-RF는 3개의 heat pulse train (44°C, 46°C, 48°C)에 따른 WU-difference (WU-Δ) score로 측정되며, WU-Δ score는 1st와 5th의 heat pulse rating의 통증 점수(pain score)의 차이로 계산된다. WU-Δ score는 두 그룹 모두에서 자극 강도(stimulus intensity)가 증가할수록 일정하게 증가되었다. 하지만 FM환자가 정상인에 비해 WU-RF의 상승곡선의 기울기가 더 가파른 양상을 보였다. 이는 중추감작이 FM의 발병에 중요한 역할을 담당함을 보여주는 근거가 된다.

5) 유전학적 증거

같은 정도의 조직 손상에도 불구하고 통증의 정도는 개인별 차이가 심할 수 있는데, 이의 이유로 환경적 요인과 유전학적 요인들을 제시되고 있다. 많은 연구자들이 통증에 민감도를 높이는 유전체를 찾기 위해 노력 중이나 아직까지 성공적인 연구 결과가 나오지는 않았다. Docampo 등²⁹은 313명의 FM환자와 220명의 정상인을 대상으로 GWAS (genome wide association scan) 및 aCGH (array comparative genomic hybridization)분석을 시행하였다. GWAS 및 aCGH 분석을 통해 rs11127292 (MYT1L, molecules implicated in CNS development and functioning) 및 intronic deletion in NRXN3 (synaptic structural molecule)가 FM과 관련되어 있음을 확인하였다. 이 연구 결과는 FM의 유전적 감수성(genetic susceptibility)이 중추신경계와 관련되어 있음을 보여준다.

2. 임상 증상

1) 만성 전신 통증(chronic widespread pain)

통증은 한 연구의 97.6% 환자에서 보고될 정도로 FM환자에서 가장 특징적인 증상이며,³⁰ 이질통(allodynia)과 통각과민(hyperalgesia)이 흔하게 나타난다. 전신에 걸친 지속적인 통증으로 deep aching, burning 및 throbbing pain으로 표현되며 일부 환자에서는 paresthesia를 호소하기도 한다.¹ 통증은 대개 수년에 걸쳐 서서히 나타나지만 육체적 또는 정신적 외상 후에 갑자기 시작되기도 한다.

2) 피로감(fatigue)

피로감은 통증과 함께 FM에서 가장 흔한 증상 중 하나이다. FM에서 피로감에 대한 연구는 visual analog scale을 통해 평가하였고 76% 정도로 보고되었다.³¹ FM환자 내에서 피로감과 만성통증, 수면장애, 우울 및 불안과의 연관성이 최근 연구들에서 관찰되었다.^{32,33}

3) 수면 장애(sleep disturbance)

많은 FM환자들이 잠을 자도 잔 것 같지 않고 항상 피곤하고 상쾌하지 않다(nonrestorative, nonrefreshing sleep)고 호소하거나 또는 아침에 일찍 잠에서 깬다(early morning awakening)고 표현한다.^{34,35} FM환자에서 수면장애는 연구에 따라 76-96%에서 보고되고 있다.^{30,36} Lentz 등³⁷은 FM환자에서 서파수면(slow wave sleep)의 장애가 통증의 역치 저하 및 피로감과 관련되어 있음을 보고하였다.

4) 인지기능장애(impaired cognition)

전체 FM환자의 약 70-90%가 인지기능장애를 보이며,^{38,39} 다른 말로 “fibro fog”로 불린다.⁴⁰ 인지기능장애는 작업기억(working memory), 언어 유창성(verbal fluency), 삽화적 기억(episodic memory)에서 같은 나이의 정상인에 비해 두드러진 저하가 발견된다.⁴¹ 또한 만성 통증과 피로는 인지기능 장애를 증가시킨다.⁴⁰

5) 기타 동반 증상

그 외 다른 증상으로는 우울증과 같은 정서장애, 하지불안 증후군, 만성 두통, 뻣뻣함, 과민성 대장 또는 방광증후군, 턱 관절 증후군(temporomandibular joint syndrome)이 있다.¹

3. 진단

1) 1990년 ACR 진단기준

1990년에 ACR은 처음으로 FM에 대한 진단기준을 만들었다.³⁰ 환자는 척추부위와 몸의 4분위(above and below the waist, on the right and left side of the body)를 모두 침범하는 3개월 이상의 만성 통증이 있어야 하며 정해진 18개의 압통점 중 11개 이상 부위에서 압통이 있어야 한다. 이 진단기준은 단지 통증에만 초점이 맞춰져 있어 피로감, 수면장애, 인지기능 장애 등 다른 증상에 대해서는 고려하지 않고 있다. 이에 이 진단기준이 실제 FM환자의 진단에 적합한 것인지 논란이 많았다.

2) 2010년 수정된 ACR 진단기준

2010년 ACR은 압통점 검사를 제외하고 피로감, 인지기능 장애 등 다른 신체 증상을 포함한 새로운 진단기준을 제안했다.⁴² 이 진단기준에 따르면 다음 3가지를 모두 만족할 때 FM으로 진단할 수 있다.

- 1) Widespread pain index (WPI) ≥ 7 and symptom severity (SS) scale score ≥ 5 or WPI 3-6 and SS scale score ≥ 9
- 2) 증상이 3개월 이상 비슷한 수준으로 지속
- 3) 통증을 설명할 수 있는 다른 질환이 없어야 함

결론

FM은 인구의 약 2-4% 정도를 차지하는 드물지 않은 질환이나,¹ 아직도 정확한 진단을 위한 생물학적지표 혹은 신경영상학적 표지자가 없다는 것이 가장 큰 문제점이다. 현재까지 연구들을 종합해 보면 중추신경계의 통증 및 감각을 처리하는 과정의 변화와 연관성이 있음을 짐작할 수 있으나, 직접적인 증거는 아직 부족한 실정이다. 따라서 향후 이에 대한 추가 연구가 필요할 것으로 생각된다.

REFERENCES

1. Sumpton JE, Moulin DE. Fibromyalgia. *Handbook of clinical neurology* 2014;119:513-527.
2. Smith HS, Harris R, Clauw D. Fibromyalgia: an afferent processing disorder leading to a complex pain generalized syndrome. *Pain physician* 2011;14:E217-245.
3. Perrot S, Dickenson AH, Bennett RM. Fibromyalgia: harmonizing science with clinical practice considerations. *Pain practice: the official journal of World Institute of Pain* 2008;8:177-189.
4. Gowers WR. A lecture on lumbago: Its lessons and analogues: delivered at the National Hospital for the paralysed and epileptic. *British medical journal* 1904;1:117-121.
5. Williams DA, Clauw DJ. Understanding fibromyalgia: lessons from the broader pain research community. *The journal of pain: official journal of the American Pain Society* 2009;10:777-791.
6. Boland EW. Psychogenic rheumatism: The musculoskeletal expression of psychoneurosis. *annals of the rheumatic diseases* 1947;6:195-203.
7. Goldenberg DL. Psychological symptoms and psychiatric diagnosis in patients with fibromyalgia. *The Journal of rheumatology Supplement* 1989;19:127-130.
8. Yunus MB. Psychological aspects of fibromyalgia syndrome: a component of the dysfunctional spectrum syndrome. *Bailliere's clinical rheumatology* 1994;8:811-837.
9. Yunus MB. Fibromyalgia and overlapping disorders: the unifying concept of central sensitivity syndromes. *Seminars in arthritis and rheumatism* 2007;36:339-356.
10. Bazzichi L, Rossi A, Massimetti G, Giannaccini G, Giuliano T, De Feo F, et al. Cytokine patterns in fibromyalgia and their correlation with clinical manifestations. *Clinical and experimental rheumatology* 2007;25:225-230.
11. 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;32:21-26.
12. Russell IJ, Orr MD, Littman B, Vipraio GA, Alboukrek D, Michalek JE, et al. Elevated cerebrospinal fluid levels of substance P in patients with the fibromyalgia syndrome. *Arthritis and rheumatism* 1994;37:1593-1601.
13. Bradley LA, Alarcon GS. Is Chiari malformation associated with increased levels of substance P and clinical symptoms in persons with fibromyalgia? *Arthritis and rheumatism* 1999;42:2731-2732.
14. Liu Z, Welin M, Bragee B, Nyberg F. A high-recovery extraction procedure for quantitative analysis of substance P and opioid peptides in human cerebrospinal fluid. *Peptides* 2000;21:853-860.
15. Sarchielli P, Mancini ML, Floridi A, Coppola F, Rossi C, Nardi K, et al. Increased levels of neurotrophins are not specific for chronic migraine: evidence from primary fibromyalgia syndrome. *The journal of pain: official journal of the American Pain Society* 2007;8:737-745.
16. Russell IJ, Vaeroy H, Javors M, Nyberg F. Cerebrospinal fluid biogenic amine metabolites in fibromyalgia/fibrositis syndrome and rheumatoid arthritis. *Arthritis and rheumatism* 1992;35:550-556.
17. Mountz JM, Bradley LA, Modell JG, Alexander RW, Triana-Alexander M, Aaron LA, et al. Fibromyalgia in women. *Abnor-*

- malities of regional cerebral blood flow in the thalamus and the caudate nucleus are associated with low pain threshold levels. *Arthritis and rheumatism* 1995;38:926-938.
18. Guedj E, Cammilleri S, Niboyet J, Dupont P, Vidal E, Dropinski JP, et al. Clinical correlate of brain SPECT perfusion abnormalities in fibromyalgia. *Journal of nuclear medicine*: official publication, Society of Nuclear Medicine 2008;49:1798-1803.
 19. Gracely RH, Petzke F, Wolf JM, Clauw DJ. Functional magnetic resonance imaging evidence of augmented pain processing in fibromyalgia. *Arthritis and rheumatism* 2002;46:1333-1343.
 20. Porro CA. Functional imaging and pain: behavior, perception, and modulation. *The Neuroscientist: a review journal bringing neurobiology, neurology and psychiatry* 2003;9:354-369.
 21. Treede RD, Kenshalo DR, Gracely RH, Jones AK. The cortical representation of pain. *Pain* 1999;79:105-111.
 22. Giesecke T, Gracely RH, Williams DA, Geisser ME, Petzke FW, Clauw DJ. The relationship between depression, clinical pain, and experimental pain in a chronic pain cohort. *Arthritis and rheumatism* 2005;52:1577-1584.
 23. Burgmer M, Pogatzki-Zahn E, Gaubitz M, Wessoleck E, Heuft G, Pfeleiderer B. Altered brain activity during pain processing in fibromyalgia. *NeuroImage* 2009;44:502-508.
 24. Burgmer M, Pogatzki-Zahn E, Gaubitz M, Stuber C, Wessoleck E, Heuft G, et al. Fibromyalgia unique temporal brain activation during experimental pain: a controlled fMRI Study. *Journal of neural transmission* 2010;117:123-131.
 25. Mainguy Y. Functional magnetic resonance imagery (fMRI) in fibromyalgia and the response to milnacipran. *Human psychopharmacology* 2009;24 Suppl 1:S19-23.
 26. Kuchinad A, Schweinhardt P, Seminowicz DA, Wood PB, Chizh BA, Bushnell MC. Accelerated brain gray matter loss in fibromyalgia patients: premature aging of the brain? *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience* 2007;27:4004-4007.
 27. Lutz J, Jager L, de Quervain D, Krauseneck T, Padberg F, Wichnalek M, et al. White and gray matter abnormalities in the brain of patients with fibromyalgia: a diffusion-tensor and volumetric imaging study. *Arthritis and rheumatism* 2008;58:3960-3969.
 28. Staud R, Weyl EE, Riley JL, 3rd, Fillingim RB. Slow temporal summation of pain for assessment of central pain sensitivity and clinical pain of fibromyalgia patients. *PLoS one* 2014;9:e89086.
 29. Docampo E, Escaramis G, Gratacos M, Villatoro S, Puig A, Kogevinas M, et al. Genome-wide analysis of single nucleotide polymorphisms and copy number variants in fibromyalgia suggest a role for the central nervous system. *Pain* 2014;155:1102-1109.
 30. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, Bennett RM, Bombardier C, Goldenberg DL, et al. The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the Classification of Fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthritis and rheumatism* 1990;33:160-172.
 31. Wolfe F, Hawley DJ, Wilson K. The prevalence and meaning of fatigue in rheumatic disease. *The Journal of rheumatology* 1996;23:1407-1417.
 32. Nicassio PM, Moxham EG, Schuman CE, Gevirtz RN. The contribution of pain, reported sleep quality, and depressive symptoms to fatigue in fibromyalgia. *Pain* 2002;100:271-279.
 33. Finan PH, Zautra AJ. Fibromyalgia and fatigue: central processing, widespread dysfunction. *PM & R: the journal of injury, function, and rehabilitation* 2010;2:431-437.
 34. Campbell SM, Clark S, Tindall EA, Forehand ME, Bennett RM. Clinical characteristics of fibrositis. I. A "blinded," controlled study of symptoms and tender points. *Arthritis and rheumatism* 1983;26:817-824.
 35. Schaefer KM. Sleep disturbances and fatigue in women with fibromyalgia and chronic fatigue syndrome. *Journal of obstetric, gynecologic, and neonatal nursing: JOGNN/NAACOG* 1995;24:229-233.
 36. Bigatti SM, Hernandez AM, Cronan TA, Rand KL. Sleep disturbances in fibromyalgia syndrome: relationship to pain and depression. *Arthritis and rheumatism* 2008;59:961-967.
 37. Lentz MJ, Landis CA, Rothermel J, Shaver JL. Effects of selective slow wave sleep disruption on musculoskeletal pain and fatigue in middle aged women. *The Journal of rheumatology* 1999;26:1586-1592.
 38. Katz RS, Heard AR, Mills M, Leavitt F. The prevalence and clinical impact of reported cognitive difficulties (fibrofog) in patients with rheumatic disease with and without fibromyalgia. *Journal of clinical rheumatology: practical reports on rheumatic and musculoskeletal diseases* 2004;10:53-58.
 39. Zachrisson O, Regland B, Jahreskog M, Kron M, Gottfries CG. A rating scale for fibromyalgia and chronic fatigue syndrome (the FibroFatigue scale). *Journal of psychosomatic research* 2002;52:501-509.
 40. Glass JM. Fibromyalgia and cognition. *The Journal of clinical psychiatry* 2008;69 Suppl 2:20-24.
 41. Park DC, Glass JM, Minear M, Crofford LJ. Cognitive function in fibromyalgia patients. *Arthritis and rheumatism* 2001;44:2125-2133.
 42. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Katz RS, Mease P, et al. The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. *Arthritis care and research* 2010;62:600-610.