

CZU 616.839-008.6:616.74/.75-009.7

## UTILIZAREA CHESTIONARULUI COMPASS 31 PENTRU APRECIEREA DISFUNCTIEI AUTONOME LA PACIENȚII CU FIBROMIALGIE

Daniela CEPOI-BULGAC,

USMF Nicolae Testemitanu,

Disciplina Reumatologie și nefrologie

### Summary

#### *Using the COMPASS 31 Questionnaire for assessing autonomic dysfunction in patients with fibromyalgia*

Today Fibromyalgia (FM) is considered a multifactorial disorder involving central sensitization and inappropriate diffuse noxious inhibitory control system, and autonomic dysfunction is regarded as a possible mechanism contributing to psychosocial stress in patients of fibromyalgia.

**Objectives:** To assess presence and severity of autonomic dysfunction in Fibromyalgia versus non-FM subjects based on COMPASS 31. **Materials and methods:** 12 FM (based on 2010 ACR Diagnostic Criteria) patients and 12 sex and age matched non-FM controls were asked to fulfill COMPASS 31 questionnaire.

**Results.** The total COMPASS 31 scores differed between FM and non-FM subjects ( $39.75 \pm 10.76$  vs  $22.51 \pm 16.62$ ) significantly, as well as for each individual area of autonomic function. **Conclusion.** Subjects in the FM group displayed significantly higher scores of autonomic dysfunction according to COMPASS 31 compared to non-FM controls, both for total as well as for each individual area of autonomic dysfunction.

### Introducere

Actualmente, fibromialgia (FM) este considerată o afecțiune multifactorială, cu implicarea sensibilizării centrale și cu un sistem difuz defect de control inhibitor al stimulilor nocceptivi, iar disfuncția autonomă este privită ca un mecanism posibil ce contribuie la menținerea stresului psihosocial la pacienții cu fibromialgie [1, 2].

Diferite grupuri de investigatori, folosind diverse metode, au demonstrat disfuncția sistemului nervos autonom (SNA) la pacienții cu FM. Modalitățile utilizate în studiile controlate includ diferite metode de a testa dizautonomia, inclusiv activitatea simpatică nervoasă musculară, studii electrodermale, analize ale vaiabilității ritmului cardiac, răspunsul simpatic la stresori ortostatici sau mentali.

Toate studiile raportate găsesc dovezi ale disfuncției autonome în FM. Majoritatea cercetărilor publicate demonstrează o hiperactivitate simpatică bazală, asociată cu un răspuns atenuat simpatic la diferite tipuri de stresori. Acest tipar de hiperactivitate cu hiporeactivitate la stres este condiționat de un principiu fiziologic fundamental: stimularea excesivă duce la desensibilizarea receptorilor [3]. Autorii citați

au presupus că hiperactivitatea persistentă simpatică induce insomnie, intestin iritabil, anxietate și uscăciunea ochilor și a cavității bucale, iar hiporeactivitatea simpatică poate cauza oboseală.

Sistemul nervos autonom acționează ca un sistem intern de control, care funcționează în mare măsură inferior de nivelul conștientului, pentru a regla și a coordona funcțiile homeostatice ale organismului și adaptarea viscerală în condiții de stres fizic și mental. Eferențele SNA sunt bazate pe activitatea secretorie a glandelor și contracția mușchilor netezi, în timp ce aferențele preponderent derivă din senzațiile aferente parvenite de la receptorii viscerali. În secțiunea sa periferică, SNA poate fi funcțional divizat în ramuri parasimpatice și ortosimpatice, cu componente adiționale, cum ar fi sistemul enteric [4].

În trunchiul cerebral sunt localizate principalele structuri SNA pentru controlul funcțiilor cardiorespiratorii, care mediază activitatea vasomotorie și reflexele specifice, cum ar fi tusea, strănutul, voma și înghițirea. Imediat superior trunchiului cerebral, în diencefal, hipotalamusul acționează ca un integrator al unui număr de funcții autonome, prin crearea legăturii dintre sistemul nervos central (SNC) și sistemul endocrin prin hipofiză. El, de asemenea, primește impulsuri aferente de la sistemul limbic, astfel susținând un număr de funcții de nivel superior, inclusiv memoria, procesarea emoțiilor, comportamentul și motivația [5].

În cadrul SNC a fost identificată o *rețea centrală autonomă* (RCA), ce constituie un sistem de nivel superior de reglare și include cortexul insular și amigdala, hipotalamusul, substanța cenușie periapeductală, complexul parabrahial, nucleul tractului solitarius și bulbul rahidian ventrolateral [6, 7]. Se cunoaște că aceleași regiuni ale creierului sunt implicate în funcții cognitive, cum ar fi monitorizarea conflictelor, inhibiția răspunsului și rezoluția interferențelor [8].

Pe de o parte, simptomele prin care se caracterizează disfuncția autonomă (DA) pot fi tranzitor observate la persoane sănătoase și pot fi privite ca trăsături individuale parafiziologice. Pe de altă parte, simptomele recurente sau permanente ale DA sunt frecvent observate în diferite afecțiuni acute sau cronice, inclusiv în maladii neurologice și nonneurologice. Prin urmare, DA poate fi considerată ca un substrat patofiziologic comun diferitor afecțiuni clinice și caracteristicilor lor acute/cronice, iar severitatea acesteia poate avea impact diferit supra statutului clinic al pacienților. Intoleranța ortostatică, modificările în transpirație, acuzele gastrointestinale, anomaliiile pupilare, vezica neurogenă și disfuncțiile sexuale sau anomaliiile secretomotorii sunt cele mai frecvente trăsături sugestive pentru DA [9].

Deși sunt încă controversate, dereglarea autonomă cardiacă (DAC) și declinul cognitiv au fost raportate în asociere cu diferite afecțiuni, cum ar fi maladiile neurodegenerative cu sau fără insuficiență autonomă (DA) [10, 11, 12]. Studii recente, de asemenea, au demonstrat că leziunile creierului și ale coloanei vertebrale (cauzate preponderent de accidentul vascular ischemic) sunt frecvent asociate cu disfuncții autonome cardiace și că o asemenea asociere poate afecta negativ rezultatul reabilitării pacienților [13]. A fost lansată ipoteza că un rol major în această asociere le aparține tulburărilor cognitive, care se pot datora parțial disfuncției cardiovasculare [14].

### **Evaluarea clinică a sistemului nervos autonom**

Există câteva modalități de a explora eficiența SNA in vivo. Funcția complexă a SNA nu poate fi apreciată adecvat prin metode lineare, cum ar fi nivelele statice serice sau urinare ale catecolaminelor. Modificările în tiparul respirației, stresul mintal sau chiar postura alterează echilibrul simpatic/parasimpatic imediat și completamente. Două instrumente neliniare de cercetare au fost introduse în ajutorul cercetării clinice a funcției autonome cardiovasculare: analiza variabilității ritmului cardiac (HRV) și testul head-up tilt-table (HUT) [15, 16]. Aceste instrumente de măsurare au oferit sugestii importante în patogeneza FM.

*Analiza variabilității ritmului cardiac (VRC)* este bazată pe faptul binecunoscut că ritmul cardiac nu este fixat, ci, mai curând, el variază de la bătaie la bătaie. Computerele sunt capabile a discerne și a măsura influența ramurilor simpatică sau parasimpatică ale SNA asupra acestei variabilități constante. Variabilitatea ritmului cardiac poate fi studiată în domeniul de timp în care unitățile de bază sunt milisecunde. Calculele matematice asupra domeniilor de timp includ, printre altele, deviația-standard a duratei tuturor intervalelor R-R și procentajul perechilor adiacente de intervale R-R, care diferă cu mai mult de 50 milisecunde unul de celălalt într-o perioadă dată de timp. Indicii mai înalți ai variabilității domeniului de timp semnifică un influx parasimpatic mai mare în nodul sinuzal.

Variabilitatea ritmului cardiac poate fi, de asemenea, studiată în domeniul de frecvență, folosind analiza spectrală, în care unitățile de bază sunt hertzii (cicluri pe secundă). Studii farmacologice și clinice au stabilit că puterea spectrală a benzilor de frecvență înaltă reflectă activitatea parasimpatică asupra inimii, în timp ce banda de frecvență joasă este modulată preponderent de impulsurile simpatică. Deoarece cele două ramuri ale ANS au efecte armonioase antagoniste asupra nodului sinuzal, raportul bandă de frecvență joasă / bandă de frecvență înaltă este considerat ca o reflectare a activității simpatică [15].

Această metodă are câteva avantaje. Deoarece este o metodă neinvazivă, nu există vreun disconfort pentru pacienți: echipamentul este portabil; prin urmare, înregistrarea poate fi realizată în timp ce pacienții își realizează activitățile de rutină. Metoda este bazată pe calcule computerizate; prin urmare, ea are potențial nemărginit de dezvoltare.

Este necesar de notat totuși că VRC este un instrument care ne oferă informație indirectă asupra funcției SNA, deoarece este o aproximare; el măsoară influența SNA asupra ritmului cardiac și este, prin urmare, o măsurare indirectă a reactivității SNA.

*Testul cu masa înclinată* este o altă procedură utilă pentru studierea intoleranței ortostatice și a sincopii. Ea este bazată pe modificările fiziologice care survin după adoptarea ortostatismului, cu migrarea a aproximativ 700 ml de sânge în partea inferioară a corpului. În circumstanțe normale, SNA compensează rapid această pierdere relativă de volum prin mărirea tonusului vascular și a debitului cardiac. Acest mecanism evită hipotensiunea și perfuzia inadecvată cerebrală. Testul cu masa înclinată examinează acest răspuns într-un mediu controlat. În cazul ortostazei pasive, se exercită un stres suplimentar asupra sistemului nervos simpatic prin blocarea influenței contracției musculare, care ar putea spori întoarcerea venoasă. Inițial, subiecții sunt culcați timp de 30 de minute. Apoi, subiecții sunt ridicați de la 30 până la 45 minute sub un unghi de 60–80°. Adicional se poate folosi stimularea cu isoproterenol.

Răspunsul normal la înclinare constă în creșterea FCC cu 10 până la 15 bătăi pe minut, creșterea tensiunii diastolice cu aproximativ 10 mmHg, și o mică modificare a presiunii sistolice. Există două tipuri de răspunsuri anormale. Primul este hipotensiunea ortostatică, definită drept reducerea presiunii sanguine sistolice cu cel puțin 20 mm Hg sau o reducere a presiunii sanguine diastolice cu cel puțin 10 mm Hg. Această hipotensiune poate induce sincopă. Un alt tip de răspuns anormal este tahicardia posturală ortostatică, ce constă în creșterea durabilă a FCC cu cel puțin 30 bătăi pe minut sau o FCC de 120 bătăi pe minut [15, 16].

Există și chestionare validate pentru examinarea sistemului nervos autonom. Profilul Simptomelor Autonome (Autonomic Symptom Profile) include 169 de întrebări, care pot fi grupate pe domenii de influență a sistemului nervos vegetativ. Din el, Clinica Mayo a elaborat un Chestionar mai succint, COMPASS – Composite Autonomic Symptom Score (Scorul Compozit al Simptomelor Autonome) din 81 de întrebări cu domeniile: intoleranța ortostatică, vazomotor, secretomotor, gastropareză, constipație, diaree, vezică urinară, pupilomotor, somnul, sincopa,

disfuncția erectilă la bărbat. Dar și acest chestionar s-a dovedit extrem de laborios, în special pentru că necesită calcule sofisticate și scorurile obținute de diferiți investigatori aveau o variabilitate prea mare.

În 2012, Clinica Mayo a publicat chestionarul *COMPASS 31*. Noul algoritm simplificat de calcul a dus la valori mai înalte Cronbach  $\alpha$  pentru toate domeniile. Analiza factorială a depistat 7 domenii, cu un număr total de 54 de întrebări. Concluziile experților au recomandat o ulterioară reducere atât a numărului de întrebări (31), cât și numărului de domenii (6), (*COMPASS 31*) [17].

Obiectivul acestui studiu a fost de a aprecia prezența și severitatea disfuncției autonome la subiecții cu fibromialgie versus subiecții fără fibromialgie în baza chestionarului *COMPASS 31* (Composite Autonomic Symptom Score 31).

### Material și metode

12 pacienți cu fibromialgie (diagnosticați conform Criteriilor de Diagnostic 2010 ACR) și 12 de control, potriviți după sex și vârstă, au fost rugați să completeze chestionarul *COMPASS 31*. Acesta constituie un instrument succint de măsurare a simptomelor autonome, apreciind profilul autonom. Chestionarul *COMPASS 31* este unul prescurtat, elaborat din chestionarul *COMPASS* de către Clinica Mayo. Chestionarul prescurtat conține 31 de întrebări grupate pe 6 domenii (Intoleranța ortostatică, Vasomotor, Secretomotor, Gastrointestinal, Vezica urinară, Pupilmotor) de afectare a sistemului nervos autonom, care au fost validate în 2012. Scorul maxim posibil ponderat este de 100.

**Tabelul 1**

*Domeniile și numărul de întrebări utilizate în COMPASS 31*

Domeniul	Nr. de întrebări	Scorul maxim brut	Factorul de ponderare	Scorul maxim ponderat
Intoleranță ortostatică	4	10	4.0	40
Vasomotor	3	6	0.83333333	5
Secretomotor	4	7	2.1428571	15
Gastrointestinal	12	28	0.8928571	25
Vezica urinară	3	9	1.1111111	10
Pupilmotor	5	15	0.3333333	5
Total	31	75		100

### Rezultate obținute

În ambele grupuri au fost incluși în exclusivitate subiecți de sex feminin. Vârsta medie în grupul cu FM a fost de 45.75 ( $\pm 11.11$ ) ani și de 46.4 ( $\pm 11.54$ ) ani în grupul de control.

Scorurile totale înregistrate pentru *COMPASS 31* au fost semnificativ diferite în grupurile de FM și non-FM (39.75 $\pm$ 10.76 vs 22.51 $\pm$ 16.62). Aceeși tendință

s-a înregistrat pentru fiecare din ariile individuale ale funcției autonome.

Scorurile ponderate înregistrate în grupurile de FM și non-FM sunt prezentate comparativ în *tabelul 2*, în mod corespunzător atât pe domenii de influență a sistemului nervos autonom, cât și pentru scorurile totale.

**Tabelul 2**

*Rezultatele chestionarului COMPASS 31 completat de către pacienții cu FM și control non-FM, prezentate pe domenii*

Domeniul din <i>COMPASS 31</i>	Grupul FM	Grupul non-FM
Intoleranță ortostatică	20.33 $\pm$ 9	11.3 $\pm$ 11.29
Vasomotor	2.22 $\pm$ 1.25	0.625 $\pm$ 1.13
Secretomotor	6.79 $\pm$ 2.87	3.75 $\pm$ 3.18
Gastrointestinal	5.43 $\pm$ 2.98	4.08 $\pm$ 3.08
Vezica urinară	1.94 $\pm$ 1.58	1.2 $\pm$ 1.45
Pupilmotor	3.03 $\pm$ 1.03	1.58 $\pm$ 1.41
Total <i>COMPASS 31</i>	39.75 $\pm$ 10.76	22.51 $\pm$ 16.62

### Concluzie

Subiecții din grupul FM au înregistrat scoruri semnificativ mai înalte ale disfuncției autonome conform chestionarului *COMPASS 31*, comparativ cu grupul de control non-FM, atât la nivel total, cât și pentru fiecare arie individuală a disfuncției autonome.

### Discuții

O trăsătură pregnantă a SNA este rapiditatea și intensitatea debutului, precum și dispersarea acțiunii acestuia. Această performanță imprevizibilă îi conferă trăsături haotice. SNA este activat de centre localizate în măduva spinării, trunchiul cerebral și talamus. Aceste centre, de asemenea, primesc impulsuri de la sistemul limbic și alte arii superioare ale creierului. Aceste conexiuni îi permit SNA să fie partea principală a sistemului de răspuns la stres responsabil de reacțiile de *luptă sau zbor*.

Cele două ramuri – simpatică și parasimpatică – au acțiuni armonioase antagoniste asupra majorității funcțiilor corpului. Acțiunea acestor două ramuri este mediată de neurotransmițători. Catecolaminele (norepinefrina, epinefrina și dopamina) sunt neurotransmițători simpatici, pe când acetilcolina acționează în periferia parasimpatică. Norepinefrina, de asemenea, acționează în terminațiunile periferice postganglioare și își exercită efectele local în imediata vecinătate locului unde este eliberată, în timp ce epinefrina este hormonul circulant al medulosuprarenalei și influențează procesele din întregul corp.

Transformarea metabolică majoră a catecolaminelor implică metilarea și deaminarea oxidativă. Metilarea este catalizată de enzima catecol-O-me-

tiltransferaza (COMT). Există câteva polimorfisme în gena COMT, care sunt asociate cu o enzimă defectă. Femeile care posedă acest polimorfism sunt mai susceptibile la senzația de durere [18].

Catecolaminele acționează prin fixare de receptori adrenergici (RA), care sunt părți fundamentale ale sistemului nervos simpatic în ceea ce privește menținerea homeostaziei. Receptorii adrenergici sunt cuplați cu proteine G, exprimate practic pe fiecare tip de celulă din organism, inclusiv limfocite și trombocite. Ca urmare a ubicuității acestui receptor, activarea simpatică poate influența alte rețele majore ale organismului, cum ar fi sistemul imun sau cel de coagulare. Receptorii adrenergici sunt susceptibili diferitor factori reglatori, inclusiv desensibilizării, suprimării și internalizării. Această plasticitate dinamică poate servi în calitate de tampon în fața stimulării excesive agoniste [19]. RA sunt actori-cheie în homeostazia cardiovasculară, cum ar fi reglarea presiunii în timpul provocărilor ortostatice. Receptorii adrenergici, de asemenea, sunt implicați în sensibilitatea pentru durere. Femeile sănătoase cu un tip special de haplotip al RA, denumit *2b*, sunt predispuse de a face tensiune arterială scăzută și a dezvolta afecțiuni cronice dureroase [20].

Timp de mai mult de un secol, s-a presupus că activitatea anormală a sistemului nervos simpatic poate fi implicată în patogeneza sindroamelor dureroase prelungite. Această presupunere s-a bazat în principal pe observațiile că durerea este spațial corelată cu semnele disfuncției autonome și că blocarea eferențelor simpatică din regiunea afectată reduce durerea. Această ultimă premisă a condus la conceptul clinic de *durere menținută simpatică*, care se aplică acelor cazuri de durere neuropată care răspund manevrelor simpaticolitice [21].

Sistemele nociceptiv și autonom interacționează la nivelele periferic, medular, truncular și prozencefal. Aferențele spinale și viscerale furnizează informație convergentă neuronilor spinotalamici în cornul dorsal și neuronilor nucleului tractului solitar și nucleilor parabrahiali. Aceste structuri proiectează către arii implicate în controlul reflex, homeostatic, și comportamental al fluxului autonom; funcția endocrină și nociceptivă [22]. Ganglionii rădăcinii dorsale sunt, de asemenea, localizări importante ale scurt-circuitelor autonom-nociceptive [23]. Studiile genetice recente au implicat elemente-cheie ale sistemului simpatic, cum ar fi enzima COMT sau RA, în sensibilitatea dureroasă crescută [24, 25].

Conceptul durerii menținute simpatic are fundamente puternice și ample în modele animale [26]. În condiții normale, nociceptorii aferenți primari nu au sensibilitate la catecolamine; totuși, în condiții patologice, în particular după traumă, o interacțiune

simpatic-aferentă poate fi stabilită la nivele periferice și centrale. Într-un model pe iepuri, după leziunea nervului periferic, stimularea simpatică și norepinefrina sunt excitatorii pentru un subset de nociceptori cutanați ai fibrelor C care exprimă receptori a2 adrenergic-like [27].

Probabil, mai relevante pentru patogeneza durerii menținute simpatic sunt modelele experimentale în care influența simpatică la nivel de ganglionii rădăcinii dorsale devine evidentă după leziunea nervului, unde formează structuri de tip coș în jurul neuronilor senzoriali de diametru mare; stimularea simpatică poate activa repetitiv acești neuroni [28]. O altă localizare a conexiunilor anormale posttraumatice este la nivelul coarnelor dorsale ale măduvei, unde există fibre A, care pătrund în straturile superficiale, astfel provocând stimuli tactili ce pot fi dureroși, fenomen cunoscut sub termenul de *alodinie*.

## Bibliografie

1. Figueroa A., Kingsley J.D., McMillan V., Panton L.B. *Resistance exercise training improves heart rate variability in women with fibromyalgia*. In: Clin. Physiol. Funct. Imaging, 2008; nr. 28, p. 49-54.
2. Kulshreshtha P., Deepak K.K. *Autonomic nervous system profile in fibromyalgia patients and its modulation by exercise: a mini review*. In: Clin. Physiol. Funct. Imaging, 2013; nr. 33, p. 83-91.
3. Small K.M., McGraw D.W., Liggett S.B. *Pharmacology and physiology of human adrenergic receptor polymorphisms*. In: Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol., 2003; nr. 43, p. 381-411.
4. Mathias C.J. *Autonomic diseases: management*. In: J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry, 2003, nr. 74(Suppl3), p. 42-47. doi:10.1136/jnnp.74.suppl\_3.iii42.
5. Critchley H.D. *Neural mechanisms of autonomic, affective, and cognitive integration*. In: J. Comp. Neurol., 2005, nr. 493(1), p. 154-166. doi:10.1002/cne.20749.
6. Benarroch E.E. *The central autonomic network: functional organization, dysfunction, and perspective*. In: Mayo Clin. Proc., 1993, nr. 68(10), p. 988-1001. doi:10.1016/S0025-6196(12)62272-1.
7. Thayer J.F., Lane R.D. *Claude Bernard and the heart – brain connection: further elaboration of a model of neurovisceral integration*. In: Neurosci. Biobehav. Rev., 2009, nr. 33(2), p. 81-88. doi:10.1016/j.neubiorev.2008.08.004.
8. Aron A.R. *The neural basis of inhibition in cognitive control*. In: Neuroscientist, 2007, nr. 13(3), p. 214-228. doi:10.1177/1073858407299288.
9. Benarroch E.E. *The clinical approach to autonomic failure neurological disorders*. In: Nat. Rev. Neurol., 2014, nr. 10(7), p. 396-407. doi:10.1038/nrneurol.2014.88.
10. Kim J.S., Oh Y.S., Lee K.S., Kim Y.I., Yang D.W., Goldstein D.S. *Association of cognitive dysfunction with neurocirculatory abnormalities in early Parkinson disease*. In: Neurology, 2012, nr. 79(13), p. 1323-1331. doi:10.1212/WNL.0b013e31826c1acd.
11. Fanciulli A., Strano S., Colosimo C., Caltagirone C., Spalletta G., Pontieri F.E. *The potential prognostic role of cardiovascular autonomic failure in  $\alpha$ -synucleinopa-*

- thies. In: Eur. J. Neurol., 2013, nr. 20(2), p. 231–235. doi:10.1111/j.1468-1331.2012.03819.x.
12. Novak V., Hajjar I. *The relationship between blood pressure and cognitive function*. In: Nat. Rev. Cardiol., 2010, nr. 7(12), p. 686–698. doi:10.1038/nrcardio.2010.161.
  13. Bassi A., Colivicchi F., Santini M., Caltagirone C. *Cardiac autonomic dysfunction and functional outcome after ischaemic stroke*. In: Eur. J. Neurol., 2007, nr. 14(8), p. 917–922. doi:10.1111/j.1468-1331.2007.01875.x.
  14. Picano E., Bruno R.M., Ferrari G.F., Bonuccelli U. *Cognitive impairment and cardiovascular disease: so near, so far*. In: Int. J. Cardiol., 2014, nr. 175(1), p. 21–29. doi:10.1016/j.ijcard.2014.05.004.
  15. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Heart rate variability standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use*. In: Circulation, 1996; nr. 93, p. 1043–1065.
  16. Hermosillo A.G., Marquez M.F., Jauregui-Renau K. et al. *Orthostatic hypotension 2001*. In: Cardiol. Rev., 2001; nr. 9, p. 339–341.
  17. Mayo Clin. Proc. December 2012; nr. 87(12), p. 1196–1201.
  18. Diatchenko L., Slade G.D., Nackley A.G. et al. *Genetic basis for individual variation of pain perception and the development of a chronic pain condition*. In: Hum. Mol. Genet., 2005; nr. 14(1), p. 135–143.
  19. Small K.M., McGraw D.W., Liggett S.B. *Pharmacology and physiology of human adrenergic receptor polymorphisms*. In: Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol., 2003; nr. 43, p. 381–411.
  20. Diatchenko L., Anderson A.D., Slade G.D. et al. *Three major haplotypes of the beta2 adrenergic receptor define psychological profile, blood pressure, and the risk for development of a common musculoskeletal pain disorder*. In: Am. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr. Genet., 2006; nr. 141, p. 449–462.
  21. Baron R., Levina J.D., Fields H.L. *Causalgia and reflex sympathetic dystrophy: does the sympathetic nervous system contribute to the generation of pain?* In: Muscle Nerve, 1999; nr. 22, p. 678–695.
  22. Benarroch E.E. *Pain-autonomic interactions: a selective review*. In: Clin. Auton. Res., 2001; nr. 11, p. 343–349.
  23. Martinez-Lavin M., Solano C. *Dorsal root ganglia, sodium channels, and fibromyalgia sympathetic pain*. In: Med. Hypotheses., 2009; nr. 72(1), p. 64–66.
  24. Vargas-Alarcon G., Fragoso J.M., Cruz-Robles D. et al. *Catechol-O-methyltransferase gene haplotypes in Mexican and Spanish patients with fibromyalgia*. In: Arthritis. Res. Ther., 2007; nr. 9(5), p. R110. Available at: <http://arthritis-research.com/content/9/5/R110>.
  25. Vargas-Alarcon G., Fragoso J.M., Cruz-Robles D. et al. *Association of adrenergic receptor gene polymorphisms with different fibromyalgia syndrome domains*. In: Arthritis Rheum., in press.
  26. Baron R., Levina J.D., Fields H.L. *Causalgia and reflex sympathetic dystrophy: does the sympathetic nervous system contribute to the generation of pain?* In: Muscle Nerve, 1999; nr. 22, p. 678–695.
  27. Sato J., Perl E.R. *Adrenergic excitation of cutaneous pain receptors induced by peripheral nerve injury*. In: Science, 1991; nr. 251, p. 1608–1610.
  28. McLachlan E.M., Ja'ning W., Devor M. et al. *Peripheral nerve injury triggers noradrenergic sprouting within dorsal root ganglia*. In: Nature, 1993; nr. 363, p. 543–546.