

Etiologia zespołu przewlekłego zmęczenia z uwzględnieniem zaburzeń funkcjonowania autonomicznego układu nerwowego

Etiology of chronic fatigue syndrome with reference to the autonomic nervous system dysfunction

ANNA BITNER^{1/}, JACEK J. KLAWE^{1/}, PAWEŁ ZALEWSKI^{1/}, MAŁGORZATA TAFIL-KLAWE^{2/}

^{1/} Katedra i Zakład Higieny i Epidemiologii, Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

^{2/} Katedra Fizjologii, Zakład Fizjologii Człowieka, Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

Uczucie zmęczenia to stan powszechnie znany każdemu człowiekowi. Z ostatnich danych Głównego Urzędu Statystycznego (GUS) wynika, że 11 z 16 milionów pracujących Polaków subiektywnie odczuwa przemęczenie. Uczucie wyczerpania utrzymujące się przez co najmniej 6 miesięcy sugeruje Zespół Przewlekłego Zmęczenia (Chronic Fatigue Syndrome – CFS). W pracy dokonano przeglądu piśmiennictwa z ostatnich 5 lat na temat etiologii Zespołu Przewlekłego Zmęczenia, z uwzględnieniem zaburzeń czynności autonomicznego układu nerwowego. Analizie poddano piśmiennictwo dostępne w bazie bibliotecznej PubMed. Stwierdzono, że w ciągu ostatnich 5 lat poglądy dotyczące etiologii Zespołu Przewlekłego Zmęczenia zmieniały się w sposób znaczący.

Słowa kluczowe: zespół przewlekłego zmęczenia, autonomiczny układ nerwowy

Fatigue is the feeling universally well-known to every human being. The recent data of the Central Statistical Office (GUS) show that 11 out of 16 million working Poles subjectively suffer from exhaustion. The feeling of exhaustion continuing for at least 6 months suggests Chronic Fatigue Syndrome – CFS. The paper reviews the subject literature from the last 5 years regarding the etiology of Chronic Fatigue Syndrome, including the autonomic nervous system dysfunction. The literature from the PubMed library base was analyzed. The results show that within the last 5 years the views regarding the etiology of Chronic Fatigue Syndrome have significantly changed.

Key words: Chronic Fatigue Syndrome, autonomic nervous system

© Probl Hig Epidemiol 2013, 94(1): 6-8

www.phie.pl

Nadesłano: 17.01.2013

Zakwalifikowano do druku: 28.02.2013

Adres do korespondencji / Address for correspondence

mgr farm. Anna Bitner

Katedra i Zakład Higieny i Epidemiologii, Collegium Medicum im.

Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy UMK w Toruniu

ul. M. Skłodowskiej-Curie 9, 85-094 Bydgoszcz

tel. 52 585-36-15, fax 52 585-35-89, e-mail: bitnerania@gmail.com

Wprowadzenie

Zespół Przewlekłego Zmęczenia (*Chronic Fatigue Syndrome* – CFS) charakteryzuje się nieuzasadnionym poczuciem zmęczenia, które trwa powyżej 6 miesięcy, a towarzyszą mu objawy przypominające przeziębienie i grype. Po raz pierwszy zespół ten został zdefiniowany jako jednostka chorobowa w 1988 roku przez amerykańskie Centrum Kontroli Chorób (*Centers for Disease Control* – CDC). Kryteria diagnostyczne CFS obejmują objawy duże: występowanie przez co najmniej 6 miesięcy stałego lub nawracającego uczucia zmęczenia u osoby negującej podobne objawy w przeszłości oraz objawy małe takie, jak: ból gardła, powiększone węzły chłonne, bóle mięśniowe i stawowe, niezlokalizowane bóle głowy o charakterze innym niż bóle głowy przed chorobą, zaburzenia pamięci i koncentracji oraz nad-

mierna senność lub bezsenność. Nie udało się jednak ustalić jasnych kryteriów diagnostycznych, pozwalających na jednoznaczne rozpoznanie CFS [1].

Epidemiologia Zespołu Przewlekłego Zmęczenia

W badaniach prowadzonych w Wielkiej Brytanii zauważono, że w społeczeństwie brytyjskim objawy niewytłumaczalnego zmęczenia mogą występować u 1 osoby na 1000. W badaniach amerykańskich przedstawiono, że na CFS cierpi już 17 milionów osób na świecie. Najczęściej Zespół Przewlekłego Zmęczenia występuje w grupie wiekowej 20-40 lat, częściej u kobiet rasy białej, aktywnych zawodowo. W Polsce rozpoznanie CFS jest stawiane przez lekarzy bardzo rzadko [2].

Etiologia Zespołu Przewlekłego Zmęczenia

W ciągu ostatnich trzech dekad ukazało się wiele publikacji, w których proponowano różne hipotezy dotyczące etiologii Zespołu Przewlekłego Zmęczenia. Sugerowano, że CFS może mieć podłoże genetyczne, immunologiczne, psychologiczne lub może być wynikiem zaburzeń hormonalnych, czy zakażeń wirusowych [3].

Infekcje wirusowe oraz Xenotropic murine leukemia virus-related virus (XMRV)

Badania przeprowadzone przez zespół Vincenta C. Lombardiego z Whittemore Peterson Institute oraz Francisca W. Ruscetta, pracującego dla NCI-Frederick, dotyczące retrowirusa XMRV (*Xenotropic murine leukemia virus-related virus*), sugerowały związek między występowaniem XMRV w organizmie człowieka, a zapadalnością na CFS. Wirus XMRV występuje przede wszystkim u myszy, może jednak atakować organizm człowieka [4].

W badaniach próbek krwi 319 ochotników (101 osób ze zdiagnozowanym CFS oraz 218 osób zdrowych) stwierdzono, że w grupie osób mających Zespół Przewlekłego Zmęczenia 67% jest nosicielami XMRV, natomiast w grupie odniesienia zaledwie 3,7%. Jednak w wielu publikacjach zakwestionowano możliwą rolę XMRV w etiologii Zespołu Przewlekłego Zmęczenia.

Kilka zespołów badawczych (między innymi Jay Levy wraz z zespołem z University of California, San Francisco) powtarzając badanie z użyciem tej samej metodologii oraz podobnej populacji ludzkiej nie znalazło śladów wirusa w organizmie osób z Zespołem Przewlekłego Zmęczenia. Kwestionowano również między innymi zły dobór grup badanych oraz kontrolnych. Ostatecznie w 2011 roku teoria została całkowicie odwołana, a autorzy badania przyznali się do zanieczyszczenia w próbach PCR [4-8].

Istnieją także doniesienia mówiące, że przyczyną Zespołu Przewlekłego Zmęczenia mogą być takie wirusy, jak: wirus Epsteina-Barr, wirus Ross River, Parvovirus B19, wirus cytomegalii, herpes wirus, szczególnie ludzki wirus opryszczki (HHV-6). Badania nad rolą zakażeń wirusowych w etiopatogenezie Zespołu Przewlekłego Zmęczenia nadal trwają [9-11].

Zaburzenia immunologiczne oraz Transformujący czynnik wzrostu β 1 (TGF- β)

W badaniach prowadzonych z udziałem 100 osób (63 osób ze zdiagnozowanym CFS oraz 37 osób zdrowych) z wykorzystaniem metody fluorescencyjnej stwierdzono, że w 63 przypadkach zaburzenia w funkcjonowaniu komórek układu odpornościowego powiązane z Zespołem Przewlekłego Zmęczenia, ściśle łączą się również z udziałem cytokiny TGF- β .

TGF- β (transformujący czynnik wzrostu β 1) to polipeptyd pełniący ważną rolę między innymi w pro-

cesach angiogenezy, w syntezie i degradacji komórek białek macierzy zewnątrzkomórkowej, uczestniczący w procesie apoptozy, stymulacji podziału komórek mezenchymalnych i hamowaniu komórek hematopoetycznych lub limfatycznych.

W celu zbadania zależności pomiędzy CFS, a TGF- β badano poziom mRNA TGF- β 1 w jednojądrzastych komórkach krwi obwodowej u osób chorych na CFS. Stwierdzono, że ekspresja TGF- β 1 jest znacznie podwyższona u osób z rozpoznaniem Zespołu Przewlekłego Zmęczenia [12].

CFS jest nazywany niekiedy „Zespołem Przewlekłego Zmęczenia Immunologicznego”. Niektóre badania wykazały, że pacjenci, u których zdiagnozowano Zespół Przewlekłego Zmęczenia, mieli alergię na pyłki roślinne, metale, żywność, co mogło powodować kaskadę zaburzeń immunologicznych [12].

Ośrodkowy układ nerwowy i zaburzenia hormonalne

W wielu badaniach sugerowano, że Zespół Przewlekłego Zmęczenia związany jest z nieprawidłowym stężeniem substancji chemicznych wytwarzanych w obrębie osi podwzgórze – przysadka – nadnercza. System ten odpowiada za kontrolę wielu funkcji fizjologicznych, jak na przykład sen i czuwanie, reakcje organizmu na stres czy inne procesy biochemiczne zachodzące w żywym organizmie.

Zauważono, że osoby z CFS mają niskie stężenie serotoniny w mózgu – neuroprzekaźnika ośrodkowego układu nerwowego i układu pokarmowego oraz niskie stężenie dopaminy – organicznego związku chemicznego z grupy katecholamin, uwalnianego przez neurony dopaminergiczne ośrodkowego układu nerwowego. Ponadto zauważono, że CFS związany jest z niskim poziomem kortyzolu w osoczu i moczu – hormonu steroidowego wytwarzanego przez warstwę pasmowatą kory nadnerczy. Nadal jednak nie jest jasne czy powyższe zmiany występują u wszystkich, czy tylko o niektórych pacjentów z CFS, a także czy mają charakter pierwotny czy wtórny [13].

Zaburzenia funkcji autonomicznego układu nerwowego a Zespół Przewlekłego Zmęczenia

Badania z użyciem stołu pionizacyjnego wykazały nieprawidłowości mechanizmów regulacyjnych z udziałem autonomicznego układu nerwowego w Zespole Przewlekłego Zmęczenia. W piśmiennictwie sugeruje się, że wielu pacjentów z CFS ma zaburzenia ortostatyczne i obniżone ciśnienie krwi w stosunku do grupy kontrolnej, co może mieć związek z nieprawidłowym funkcjonowaniem AUN. Zagadnienie to nie do końca jednak zostało wyjaśnione [14].

W jednym z badań zauważono, że u pacjentów ze zdiagnozowanym CFS występuje zmniejszona aktywność fizyczna, co autorzy wiążą między innymi z dysfunkcją autonomicznego układu nerwowego [15].

Zaburzenia w funkcjonowaniu układu sercowo-naczyniowego połączone z zaburzeniami czynności autonomicznego układu nerwowego zostały szeroko udokumentowane w badaniu przeprowadzonym wśród 14-latków w wieku od 12 do 18 lat z Zespołem Przewlekłego Zmęczenia i u 56 osób zdrowych oraz w podobnych badaniach prowadzonych w grupie 27 nastolatków z CFS i 33 osób zdrowych. W obu analizach wykazano, że u młodzieży z CFS istnieje przewaga układu współczulnego w regulacji czynności układu krążenia [16, 19, 20].

Dodatkowo w badaniu procesów termoregulacji prowadzonym w grupie 14-latków w wieku od 12 do 18 lat oraz 56 osób zdrowych stwierdzono, że pacjenci z CFS znacznie częściej zgłaszają takie objawy, jak: pocenie się, dreszcze, nagła zmiana koloru skóry w wyniku reakcji na bodziec termiczny w stosunku do grupy kontrolnej. W wyniku chłodzenia ciała u osób z Zespołem Przewlekłego Zmęczenia zaobserwowano zmniejszenie temperatury ciała do wartości niższych

w porównaniu z grupą kontrolną, a skurcz naczyń krwionośnych nastąpił również w niższych temperaturach. Objawy związane z zaburzeniami procesów termoregulacji potwierdzają hipotezę dysfunkcji układu współczulnego w CFS [16-22].

Podsumowanie

Nie jest znana etiologia Zespołu Przewlekłego Zmęczenia, mimo wielu prowadzonych badań. W ciągu ostatnich 5 lat poglądy dotyczące etiologii CFS zmieniały się w sposób znaczący. Sugerowano, że CFS może mieć podłoże genetyczne, immunologiczne, psychologiczne lub może być wynikiem zaburzeń hormonalnych, czy zakażeń wirusowych. W ostatnim czasie podejmowane są dyskusje dotyczące zaburzeń czynności autonomicznego układu nerwowego, jako głównej przyczyny Zespołu Przewlekłego Zmęczenia, co może mieć w przyszłości istotne znaczenie w diagnostyce tego zespołu.

Piśmiennictwo / References

- McGough A. How to care for patients with chronic fatigue syndrome/ME. *Nurs Times* 2011, 107(40):16.
- Hunter M. Chronic fatigue syndrome could be costing UK economy pound 100m a year, study says. *BMJ*. 2011.
- Etzioni A. Chronic fatigue syndrome: still a long way to go. *Isr Med Assoc J*. 2011, 13(12): 761.
- Lombardi VC, Ruseetti FW, Das Gupta J, et al. Detection of an infectious retrovirus, XMRV, in blood cells of patients with chronic fatigue syndrome. *Science* 2009, 326: 585-9.
- Karafin MS, Stramer SL. The scientific method at work: xenotropic murine leukemia virus-related virus is neither a cause of chronic fatigue syndrome nor a threat to the blood supply. *Transfusion* 2012, 52(2): 222-5.
- Tsibris AM. The end of the association between XMRV, MLV-like viruses and chronic fatigue syndrome. *Virulence* 2011, 2(6): 493-4.
- Steffen I, Tyrrell DL, Stein E, et al. No evidence for XMRV nucleic acids, infectious virus or anti-XMRV antibodies in Canadian patients with chronic fatigue syndrome. *PLoS One* 2011, 6(11).
- Robinson MJ, Erlwein O, McClure MO. Xenotropic murine leukaemia virus-related virus (XMRV) does not cause chronic fatigue. *Trends Microbiol* 2011, 19(11): 525-9.
- No authors listed. Chronic fatigue syndrome: going viral? *Lancet* 2010, 376(9745): 930.
- Cameron B, Flamand L, Juwana H, et al. Serological and virological investigation of the role of the herpesviruses EBV, CMV and HHV-6 in post-infective fatigue syndrome. *Med Virol* 2010, (10): 1684-8.
- Frémont M, Metzger K, Rady H, et al. Detection of herpesviruses and parvovirus B19 in gastric and intestinal mucosa of chronic fatigue syndrome patients. *In Vivo*. 2009, 23(2): 209-13.
- Zhang HY, Liu ZD, Hu CJ, et al. Up-regulation of TGF- β 1 mRNA expression in peripheral blood mononuclear cells of patients with chronic fatigue syndrome. *J Formos Med Assoc* 2011, 110(11): 701-4.
- Komaroff AL, Cho TA. Role of infection and neurologic dysfunction in chronic fatigue syndrome. *Semin Neurol* 2011, (3): 325-37.
- Miwa K, Fujita M. Small heart with low cardiac output for orthostatic intolerance in patients with chronic fatigue syndrome. *Clin Cardiol* 2011, 34(12): 782-6.
- Newton JL, Pairman J, Hallsworth K, et al. Physical activity intensity but not sedentary activity is reduced in chronic fatigue syndrome and is associated with autonomic regulation. *QJM* 2011, 104(8): 681-7.
- Wyller VB, Barbieri R, Saul JP. Blood pressure variability and closed-loop baroreflex assessment in adolescent chronic fatigue syndrome during supine rest and orthostatic stress. *Eur J Appl Physiol* 2011, 111(3): 497-507.
- Hollingsworth KG, Jones DEJ, Taylor R, et al. Impaired cardiovascular response to standing in Chronic Fatigue Syndrome. *Eur J Clin Investigation* 2010, 40: 608-15.
- Bruun Wyller et al. Enhanced Vagal Withdrawal during mild orthostatic stress in adolescents with chronic fatigue. *ANE* 2008, 13: 67-73.
- Newton JL, Okonkwo O, Sutcliffe K, Seth A, et al. Symptoms of autonomic dysfunction in chronic fatigue syndrome. *QJM* 2007, 100(8): 519-26.
- Wyller VB, Godang K, Mørkrid L, Saul JP, Thaulow E, Walløe L. Abnormal thermoregulatory responses in adolescents with chronic fatigue syndrome: relation to clinical symptoms. *Pediatrics* 2007, 120(1): e129-37.
- Wyller VB, Saul JP, Amlie JP et al. Sympathetic predominance of cardiovascular regulation during mild orthostatic stress in adolescents with chronic fatigue. *Clin Physiol Funct Imaging* 2007, 27(4): 231-8.
- Newton JL, Okonkwo O, Sutcliffe K, et al. Symptoms of autonomic dysfunction in chronic fatigue syndrome. *QJM* 2007, 100(8): 519-26.