

Univerzita Pardubice
Fakulta chemicko-technologická

Chronický únavový syndrom
příčiny vzniku a hledání klinicky významných biomarkerů

Jitka Kašparová

Bakalářská práce

2012

Univerzita Pardubice
Fakulta chemicko-technologická
Akademický rok: 2011/2012

ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(PROJEKTU, UMĚLECKÉHO DÍLA, UMĚLECKÉHO VÝKONU)

Jméno a příjmení: **Jitka Kašparová**
Osobní číslo: **C09282**
Studijní program: **B3912 Speciální chemicko-biologické obory**
Studijní obor: **Zdravotní laborant**
Název tématu: **Chronický únavový syndrom - příčiny vzniku a hledání klinicky významných biomarkerů**
Zadávající katedra: **Katedra biologických a biochemických věd**

Z á s a d y p r o v y p r a c o v á n í :

1. Prostudujte recentní literaturu charakterizující onemocnění CFD, popište klinické příznaky choroby, její diagnostiku a monitorování průběhu onemocnění, možnosti její terapie.
2. Popište všechny v odborných kruzích diskutované příčiny vzniku a zhodnoťte je.
3. Charakterizujte možnosti diagnostiky choroby z pohledu klinické významnosti vybraných látek - potenciálních biomarkerů choroby.
4. Vypracujte literární rešerši na dané téma v délce 30 - 40 normovaných stran včetně obrázků a schémat.
5. Při vyhledávání literárních údajů využijte všech dostupných databází NCBI, PubMed, Scopus, WOS atd. podle pokynů školitele.

Rozsah grafických prací: **dle potřeby**

Rozsah pracovní zprávy: **ca 30 stran**

Forma zpracování bakalářské práce: **tištěná**

Seznam odborné literatury:

Podle pokynů vedoucího bakalářské práce.

Vedoucí bakalářské práce:

doc. RNDr. Zuzana Bílková, Ph.D.

Katedra biologických a biochemických věd

Datum zadání bakalářské práce: **3. října 2011**

Termín odevzdání bakalářské práce: **22. června 2012**



prof. Ing. Petr Lošťák, DrSc.

děkan

L.S.



doc. RNDr. Zuzana Bílková, Ph.D.

vedoucí katedry

V Pardubicích dne 23. února 2011

Prohlašuji:

Tuto práci jsem vypracovala samostatně. Veškeré literární prameny a informace, které jsem v práci využila, jsou uvedeny v seznamu použité literatury.

Byla jsem seznámena s tím, že se na moji práci vztahují práva a povinnosti vyplývající ze zákona č. 121/2000 Sb., autorský zákon, zejména se skutečností, že Univerzita Pardubice má právo na uzavření licenční smlouvy o užití této práce jako školního díla podle § 60 odst. 1 autorského zákona, a s tím, že pokud dojde k užití této práce mnou nebo bude poskytnuta licence o užití jinému subjektu, je Univerzita Pardubice oprávněna ode mne požadovat přiměřený příspěvek na úhradu nákladů, které na vytvoření díla vynaložila, a to podle okolností až do jejich skutečné výše.

Souhlasím s prezenčním zpřístupněním své práce v Univerzitní knihovně.

V Pardubicích dne 20.6.2012

.....
Jitka Kašparová

Poděkování:

Ráda bych na tomto místě poděkovala doc. RNDr. Zuzaně Bílkové, Ph.D., za odborné vedení a konzultace při vypracování této práce.

Děkuji svým rodičům, kteří mi umožnili studium na této škole, a také přátelům za jejich podporu a optimismus.

ANOTACE

V této práci jsou shrnuty dostupné souhrnné informace o problematice chronického únavového syndromu. Onemocnění, jež pacienty s touto diagnózou vylučuje ze svých každodenní činností, má významný dopad na jejich fyzickou aktivitu a psychiku. Práce shrnuje charakteristiku onemocnění, symptomatologii a rizikové faktory při jejím vzniku. Obsahem je také problematika etiologie v různých oblastech patofyziologie, jako jsou mikrobiologie, imunologie, endokrinologie či neurologie. Dále jsou uvedeny hodnotící kritéria pro diagnózu chronického únavového syndromu a součástí jsou i doporučené diagnostické testy včetně metod a postupů hledání klinicky významných biomarkerů. Z hlediska terapie, kde se jedná především o symptomatickou léčbu, jsou podány informace o možnostech zlepšení psychické i fyzické kondice pacientů s touto diagnózou.

KLÍČOVÁ SLOVA

chronický únavový syndrom, etiologie, diagnostické testy, kritéria

TITLE

Chronic fatigue disease – pathogenesis and searching for new clinically important biomarkers

ANNOTATION

This thesis summarizes the available summary information about the problems of chronic fatigue syndrome. Patients with this diagnosis are excluded from their everyday activities and this disease has a significant impact on their physical and mental activity. The paper summarizes the characteristics of the disease, symptoms and risk factors for its occurrence. The thesis also includes issue of etiology in various areas of pathophysiology such as microbiology, immunology, endocrinology and neurology. The following are the diagnostic criteria of chronic fatigue syndrome, part about recommended diagnostic tests and procedures including methods of finding clinically significant biomarkers. Although the therapy is mostly based on symptomatic treatment, there are given information about how to improve mental and physical condition of patients with this diagnosis.

KEYWORDS

chronic fatigue syndrome, etiology, diagnostic tests, criteria

| | |
|---|-----------|
| 1. ÚVOD | 9 |
| 2. CHARAKTERISTIKA CHRONICKÉHO ÚNAVOVÉHO SYNDROMU | 10 |
| 3. ETIOLOGIE | 11 |
| 3.1. VIROVÝ A BAKTERIÁLNÍ PŮVOD | 11 |
| 3.1.1. <i>Candida albicans, Borrelia burgdorferi, Mycoplasma sp., Chlamydia sp.</i> | 12 |
| 3.1.2. Herpetické viry..... | 13 |
| 3.1.3. Parvovirus B19..... | 14 |
| 3.1.4. Xenotropní virus podobný viru myší leukemie..... | 15 |
| 3.2. VZTAH IMUNITY A ROZVOJE ONEMOCNĚNÍ | 17 |
| 3.3. ENDOKRINOLOGIE | 18 |
| 3.4. NEUROLOGICKÉ A DALŠÍ PŘÍČINY | 19 |
| 4. HODNOTÍCÍ KRITÉRIA PRO URČENÍ DIAGNÓZY | 22 |
| 4.1. KLINICKÉ SYMPTOMY ONEMOCNĚNÍ..... | 24 |
| 4.2. RIZIKOVÉ FAKTORY | 25 |
| 5. DIAGNOSTIKA CFS A HLEDÁNÍ VÝZNAMNÝCH KLINICKÝCH BIOMARKERŮ | 27 |
| 5.1. PRŮVODCE V DIAGNOSTICE CFS PODLE NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CLINICAL EXCELLENCE | 27 |
| 5.2. DOPORUČENÉ DIAGNOSTICKÉ TESTY | 30 |
| 5.2.1. Přehled laboratorních metod v rámci základního vyšetření | 32 |
| 5.2.2. Metodiky určování intenzity únavy | 35 |
| 5.3. VYHLEDÁVÁNÍ POTENCIÁLNÍCH BIOMARKERŮ | 35 |
| 6. TERAPIE | 37 |
| 6.1. KOGNITIVNÍ BEHAVIORÁLNÍ TERAPIE | 37 |
| 6.2. ADAPTIVNÍ STIMULAČNÍ TERAPIE | 38 |
| 6.3. TERAPIE S POSTUPNOU ZMĚNOU ZÁTĚŽE | 38 |
| 7. ZÁVĚR | 39 |
| ZDROJE POUŽITÉ LITERATURY | 40 |
| SEZNAM ZKRATEK | 46 |
| SEZNAM GRAFŮ | 48 |
| SEZNAM TABULEK | 49 |

1. Úvod

Chronický únavový syndrom je onemocnění, při kterém člověk ztrácí velkou část své fyzické aktivity a není schopen ani běžných každodenních činností. Průběh onemocnění je dlouhodobý, trvá od týdnů, měsíců a může trvat až několik let. Pacienti trpí únavou, která se zvyšuje po sebemenší námaze. Onemocnění je doprovázeno dalšími příznaky, jako jsou lymfadenopatie, deprese, artralgie, poruchy spánku či poruchy vnímání. Pacienti jsou často díky únavovým stavům izolováni od společnosti, nejsou schopni docházet do práce a provádět denní úkony jako např. mytí nádobí, vaření nebo uklízení. Často se také setkávají s nepochopením svého okolí, ať už zaměstnavatele, přátel nebo rodiny. Navíc pojem chronický únavový syndrom v laické veřejnosti často vzbuzuje posměch.

Tato práce popisuje problematiku etiologie, jež dodnes nebyla objasněna i přes to, že zvýšený zájem o toto onemocnění sáhá do 80. let minulého století. Pozornost je věnována různým agens z oblastí mikrobiologie a imunologie, ale také neurologie a endokrinologie.

Symptomatologie onemocnění je široká, navíc většina symptomů je nespecifická a společná mnoha různým onemocněním, což stěžuje rychlou diagnostiku onemocnění. Obsahem práce je i přehled diagnostických možností, včetně diagnostických kritérií a přehledu doporučovaných diagnostických testů.

Léčba probíhá individuálně a je založena na regulaci symptomů, vždy na základě aktuálního stavu pacienta. V práci jsou obsaženy nemedikamentózní možnosti terapie chronického únavového syndromu.

2. Charakteristika chronického únavového syndromu

Chronický únavový syndrom (Chronic Fatigue Syndrom, dále CFS) patří mezi onemocnění, jež provází persistentní únava, která je doprovázena dalšími příznaky po dobu nejméně 6 měsíců. Tato únava není kompenzována odpočinkem a není způsobena jiným onemocněním. Taktéž se nejedná o únavu z přetrvávající zátěže.

CFS se též může řadit do skupiny tzv. neurastenii, které se řadí podle International Classification of Disease (ICD), spadající pod World Health Organisation (WHO) [1], do kategorie Jiné neurotické poruchy (diagnóza F48.0). Neurastenie jsou zde definovány jako stížnosti na zvýšenou únavu po duševní koncentraci (např. asociace, paměť) a tím omezení efektivnosti práce na úrovni základních denních úkonů. Na druhé straně jsou neurastenie definovány také jako pocity fyzické (svalové) slabosti i po nepatrné námaze s neschopností relaxace. Sami pacienti preferují před označením CFS spíše termín benigní myalgická encefalomyelitida (dle ICD značeno diagnózou G93.3 v kategorii Jiné poruchy mozku), z důvodu častého posměchu okolí či zlehčování jejich stavu. I přes to, že World Health Organisation řadí CFS mezi onemocnění neurologická, etiologie tohoto onemocnění doposud nebyla jasně a jednoznačně definována. Také psychologické a fyziologické faktory mohou být příčinou CFS, jeho rozvojem a stimulací onemocnění. Dalšími alternativními názvy mohou být chronická únavová imunitní dysfunkce, chronická infekční mononukleóza, posti-virový únavový syndrom, ale např. i syndrom války v Perském zálivu či Islandská nemoc. Nejužívanějším synonymem je výše zmíněná myalgická encefalomyelitida [2].

Studie ukazují na jisté propojení v různých populacích. Především pak ukazují na postih populace bílé rasy, především ženy ve věku 22 – 40 let. Jisté propojení, avšak ne multifaktoriální, lze vztáhnout k etnickým populacím např. Afroameričanům či populaci v Latinské Americe. Populace Afroameričanů a domorodých Američanů vykazují např. vyšší riziko rozvoje CFS vůči Američanům bílé rasy [3,4]. Na místě je připomenutí, že CFS se netýká pouze dospělé populace, ale postihuje i děti, avšak jejich prognóza bývá příznivější.

3. Etiologie

CFS je multifaktoriální onemocnění s doposud neznámou jasně definovanou etiologií. Studováno bylo již mnoho příčin z různých oblastí patofyziologie. Známe mnoho odlišností od fyziologie zdravých osob, ale neznáme počáteční podnět, který vede ke vzplanutí a rozvoji nemoci. U některých příčin je na místě i diskuze, zda se jedná skutečně o příčinu nebo důsledek onemocnění CFS. S rozvojem nových technologií přicházejí nové informace o fyziologii člověka, které nám umožňují vysvětlit změny v organismu, jejich příčiny, důsledky a mechanismy regulace. Také nové analytické metody a postupy umožňují detailnější analyzování vzorků a přesnější výsledky stanovení. Musíme tedy brát v potaz, že předešlé studie mohou být, ač ne úmyslně, nepřesné, resp. zavádějící. Je proto nutné dbát na confirmaci předešlých výsledků. Nedodržování stejných metodologických postupů vede také často k rozcházejícím se výsledkům [5]. Nutností v objasnění patofyziologie CFS je tedy sjednocení analytických postupů a interpretace výsledků.

3.1. Virový a bakteriální původ

Na základě symptomů, které připomínají infekční onemocnění, se vědci v historii zkoumání příčin vzniku CFS zaměřili na několik virů a bakterií. Tento směr podpořil i výskyt několika epidemií v průběhu minulého stolení (Los Angeles 1934, Island 1948, Royal Free Hospital Londýn 1955) [6]. Mezi zkoumané bakterie a viry patří např. herpetické viry, chlamydie nebo parvovirus B19. Vědci se také soustředili na enteroviry, které jsou spojovány s onemocněním kosterních svalů. Výsledky testů na pozitivní stanovení u pacientů s CFS se ale rozcházejí [7].

Obecně důsledkem virové či bakteriální infekce je imunitní reakce na tělu neznámý antigen a následný vznik symptomů, které i v případě CFS ukazují v raném stádiu např. na chřipku či běžnou tonsilitidu [2]. Předpokladem je vzplanutí nemoci po stimulaci a modulaci imunitního systému. Následné dlouhotrvající příznaky zatěžující organismus, s alterací jejich intenzity/závažnosti, jsou přisuzovány relapsu infekce. Ta ovlivňuje vychylování síly symptomů, jak směrem k vyšším, tak směrem k nižším hodnotám, vzhledem k časovému průběhu infekce, zda převažuje v organismu primární a sekundární odpověď či rekonvalescence. To může vést i k dočasnému vymizení jednotlivých příznaků.

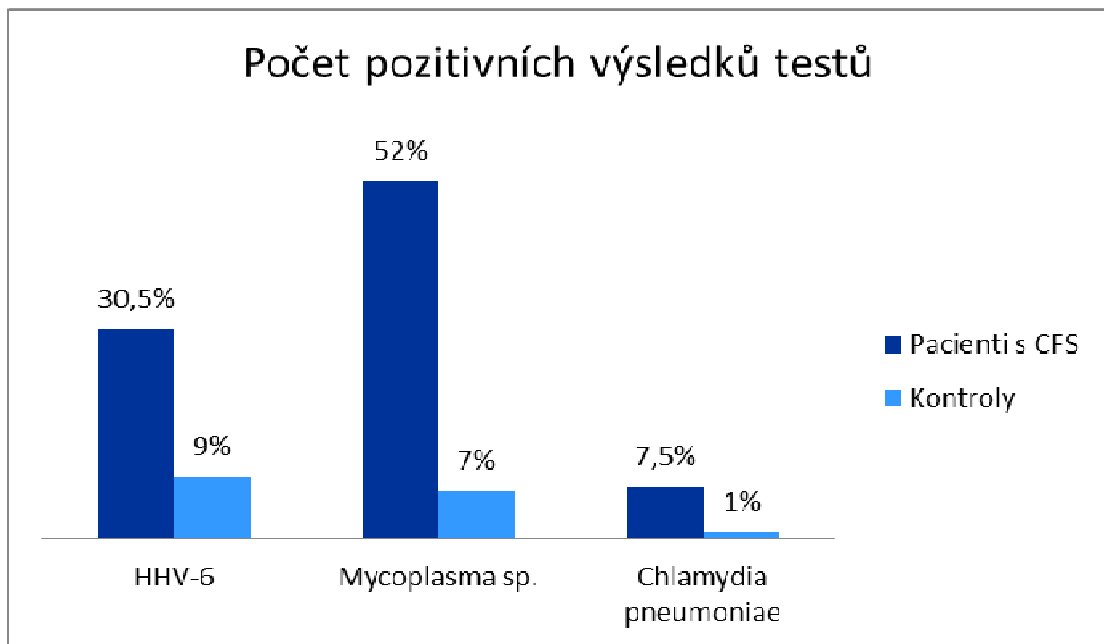
S časovým odstupem jsou ovšem v různých studiích sledovány rozdíly ve výsledcích (především falešně pozitivních) [5]. To je přisuzováno hlavně vývojem nových stanovovacích metod a používáním jiných mikroorganismů, resp. antigenů. Svůj podíl má i odlišné užívání hodnotících kritérií pro diagnózu CFS, kde některé studie vybírají testovaný vzorek populace dle Holmese a jiné dle Fukudy [8,9]. Novodobější studie se proto zaměřují i na confirmaci předešlých výsledků testováním stejných pacientů. Další překážkou ve validaci výsledků je, že proměnlivost populace různými mikroorganismy je čím dál vyšší a mnohé z nich nacházíme i u zdravé populace [10]. Je tak velmi obtížné určit, zda je daný mikroorganismus pro onemocnění specifický či nikoli. Postupem času se na druhou stranu rozrůstá diverzita mikroorganismů a jejich adaptabilita se též mění. Můžeme se tedy jen domnívat, na jak dlouho budou soudobé studie mikroorganismů spolehlivé.

3.1.1. *Candida albicans*, *Borrelia burgdorferi*, *Mycoplasma sp.*, *Chlamydia sp.*

V 90. letech a na přelomu tisíciletí byly v hledáčku vědců mikroorganismy *C. albicans*, *B. burgdorferi*, *Mycoplasma sp.* a *Chlamydia sp.*, které svými účinky mohou vyvolat symptomy podobné u CFS. Jedná se o vznik onemocnění jako pneumonie, meningitidy, které jsou v různých stádiích onemocnění charakteristické vznikem horečky, celkové únavy, myalgií, bolestí v krku a bolestí hlavy. U *B. burgdorferi* vznikají i encefalitidy, neuropatie, artralgie až eroze kloubů.

V roce 2003 byla uveřejněna studie, které se zúčastnilo 200 osob s CFS a 100 kontrol. Vzorky byly podrobeny analýze na přítomnost HHV-6 (Human Herpes Virus 6, lidský herpetický virus), *Mycoplasma sp.* a *Chlamydia sp.* Výsledky prokázaly souvislost s vyšší četností výskytu těchto mikroorganismů u pacientů s CFS, které jsou shrnuty v grafu č. 1 [11]. Vliv HHV-6 bude zmíněn v následující kapitole. Z pacientů s CFS bylo 104 (52%) pozitivních vzorků na infekci *Mycoplasma sp.*, u nichž byla provedena druhová analýza s výsledky: *M. pneumoniae* (56 pacientů), *M. fermentans* (46 pacientů), *M. hominis* (33 pacientů) a *M. penetrans* (18 pacientů). U 45 pacientů vzorek vykazoval pozitivitu vůči více druhům.

Přes počáteční pozitivní výsledky pacientů s CFS k těmto mikroorganismům nebyly dodnes prokázány jako původci CFS a od jejich stanovení se upustilo [11-16].



Graf č.1: Zastoupení mikroorganismů u pacientů s CFS a zdravých kontrol, upraveno dle Nicolson et al. [11].

3.1.2. Herpetické viry

Typickým znakem pro herpetické viry je vznik latence po proděláním infekce. Virus tedy způsobuje opakující infekce, k jejichž vyvolání mnohdy stačí sebemenší stres organismu, což opět koresponduje s náhlými zvraty stavu pacienta. Celoživotní presence viru v organismu koresponduje s dlouho přetrvávající morbiditou [17]. Jedná se o poměrně běžně se vyskytující viry, jako je herpes simplex I. a II. typu, virus planých neštovic, Epstein-Barr virus a další.

Náš organismus se může setkat např. s virem HHV-1 (Human Herpes Virus 1, též Herpes Simplex I. typu). Jedná-li se o zdravého jedince s nepoškozenou imunitou (imunokompetentního), infekce virem se u něj nemusí zjevně projevit. Takový jedinec bude již mít protilátky, a tak opět není přítomnost protilátek proti HHV-1 zcela signifikantní ukazatel onemocnění CFS. Nemůžeme totiž jednoznačně určit, kdy byl organismus virem primárně napaden [17]. Též HHV-6, původce tzv. „šesté nemoci“, se ukázal jako nespolehlivý ukazatel, když byl objeven jeho výskyt ve slinách zdravých jedinců [18]. Navíc byly prokázány fluktuace ve specifitě protilátek během latentní fáze onemocnění, kde se mohou vyskytovat i protilátky proti virům, které v organismu nebyly fyzicky přítomny [19]. Také Frémont *et al.* (2009) ve své konfirmační studii na 48 pacientech a 35 kontrolách potvrdil, že u CFS se nevyskytuje markantně vyšší výskyt virů HHV-6, HHV-7 a Epstein-Barr virus [20].

Dalším z diskutovaných je *Varicella zoster virus*, označován jako HHV-3, způsobující primárně plané neštovice. Tento virus atakuje periferní nervový systém, resp. senzitivní nervová ganglia, ve kterých přetrvává v latentní fázi. Po reaktivaci z latentní fáze expanduje do okolí (např. do orgánů, kůže, spojivky) a může napadat i CNS (centrální nervový systém) [21]. Nejčastěji však napadá 5. hlavový nerv (*nervus trigeminus*) a nervy v oblasti hrudníku, kde způsobuje pásový opar. Při napadení nervů ve faciální části může docházet k poškození nervů, vzniku post-herpetické neuralgie až s následnou paralýzou obličeje. Některé symptomy jsou u CFS a pásového oparu velmi podobné. Po ustoupení výsevu puchýřků může po různě dlouhé období přetrvávat podrážděnost na dotek běžné intenzity, pocity píchání v kůži, silné bolestivé podráždění sluchu běžnými podněty a světloplachost [17]. Právě poškození nervů může vést k objasnění dlouhotrvajících příznaků u CFS, které zpravidla nekončí smrtí, ale mají silný vliv na emocionální a psychický stav pacienta. Objasněna pak může být i dlouhotrvající nemožnost izolovat konkrétní patologické agens.

Původce infekční mononukleózy, Epstein-Barr virus (dále EBV), je dalším ze skupiny herpes virů s označením HHV-4. Ve spojení s CFS se nejvíce zmiňuje vliv EBV na imunitní systém. Jeho deoxyuridin trifosfát nukleotidhydrolasa (dUTPasa) inhibuje replikaci periferních krevních mononukleárních buněk. Na druhou stranu podmiňuje sekreci prozánětlivých cytokinů TNF α (Tumor Necrosis Factor, tumor nekrotizující faktor), prozánětlivých interleukinů IL-1 β , IL-6, IL8 a protizánětlivého IL-10 [5]. Při oslabení organismu se může reaktivovat EBV, který začne produkovat tyto cytokiny, jež výrazně ovlivňují imunitní odpověď organismu, a to vede k dalšímu stresu organismu. Navíc při imunitní odpovědi na stres dochází k sekreci glukokortikoidů, které indukují další expresi genu pro dUTPasu, čímž se uzavírá pomyslný kruh (vliv glukokortikoidů je zmíněn v kapitole 3.3). Tak může vznikat prodloužená doba, po kterou registrujeme přítomnost přetrvávajících symptomů spojených s imunitní odpovědí na virové či bakteriální infekce.

3.1.3. Parvovirus B19

Parvovirus B19 (dále B19) je lidský virus řazený do čeledi *Parvoviridae* a rodu *Erythrovirus*, který atakuje prekurzory erytroidních buněk. U dětské populace je nejčastěji původcem tzv. „páté nemoci“ (*erythema infectiosum*). V první fázi se objevuje zvýšená teplota, myalgie a nevolnost, která přechází do druhé fáze s charakteristickým výskytem exantému ve faciální části (především tváře, oblast kolem

úst), na hrudníku, zádech a končetinách. Zpravidla dochází k eradikaci infekce imunitním systémem během 1 až 2 týdnů se zanecháním imunity. U dospělých se nemusí exantém vždy objevit, ale často se vyskytují obtíže spojené s pohybovým aparátem vedoucí ke vzniku polyartritidy, zejména u žen ve středním věku [22]. Tato polyartritida je velice podobná revmatoidní artritidě, ale nikdy v ni nepřechází ani nezpůsobuje erozi kloubů. Příčinou vzniku je pravděpodobně ukládání imunokomplexů do kloubů. Přetrvává několik týdnů, měsíců, výjimečně i více než rok (či několik let), sérum pacienta je pozitivní na revmatoidní faktor. Podílí se také na vzniku autoimunitních onemocnění jako je systémový lupus erythematoses či systémová vaskulitida. U osob s poruchami v erytroidní řadě se změněným obratem erytrocytů může dojít k přechodné aplastické krizi [22,23].

Příležitostně se může B19 vyskytovat v organismu dlouhodobě za současného výskytu symptomů, jako jsou zvýšená teplota, bolest, artralgie a myalgie, které se vyskytují také u CFS. Příčinou může být dle Schneidera *et al.* (2008) změna genotypu. V jeho studii se našly ve vzorcích stejného pacienta různé genotypy B19, což připisuje buď současné infekci parvoviru o různých genotypech nebo přeměnu jednoho genotypu v druhý v průběhu infekce [24]. To může objasnit dlouhodobé symptomy díky postupné modulaci imunitního systému na nový genotyp viru. Broliden, Tolfvenstam a Norbeck (2006) spekulují o změněné imunitní odpovědi na strukturální i nestrukturální proteiny viru [22].

Kerr a Matthey (2008) se věnovali průkazu vlivu psychického stresu na vývoj onemocnění. Výsledky prokázaly souvislost mezi zvýšenou stresovou zátěží pacienta a rozvojem únavy během akutní fáze infekce B19, resp. výrazně vyšší zhoršení únavy u pacientů s vyšší stresovou zátěží. Vliv stresu se projeví také u přetrvávající chronické únavy i artritidy. Po úvaze veškerých proměnných faktorů došli k závěru, že zvýšený stres v akutní fázi infekce má souvislost se vznikem CFS u pacientů po prodělané infekci virem B19 s odezvou 1 – 3 let [25]. Rozdílná séroprevalence ve výskytu viru B19 u pacientů s CFS a zdravými lidmi nebyla prokázána. Kerr *et al.* (2010) ale prokázal zvýšenou četnost výskytu protilátek proti nestrukturálnímu proteinu (anti-NS1) u pacientů s CFS [26].

3.1.4. Xenotropní virus podobný viru myší leukemie

Čeleď *Retroviridae* obsahuje 7 rodů retrovirů, mezi něž patří *Gamaretroviry*. Do tohoto rodu řadíme virus myší leukemie (murine leukemia virus, dále MLV)

a xenotropní virus podobný viru myší leukemie (Xenotropic murine leukemia virus-related virus, dále XMRV). XMRV je neobalený RNA vir, který se řadí spolu s virem HIV a T-lymfotropním lidským virem 1 (Human T-lymphotropic virus Type I) mezi 3 známé lidské retroviry.

Iniciací mechanismu replikace je adheze viru na vnímavou hostitelskou buňku. Poté dochází k fúzi membrán, transkripci RNA na dsDNA, která se integruje do hostitelského chromosomu za vzniku proviru. Provirus pak může pomocí mechanismů vlastních hostitelské buňce exprimovat své geny. Může tedy značně ovlivňovat funkčnost buněk a být původcem dlouhotrvajících obtíží [27,28].

Poprvé byl popsán XMRV v souvislosti s rakovinou prostaty v roce 2006. V roce 2009 přišel zvrát v etiologii CFS, když Lombardi *et al.* (2009) publikoval výsledky testování pacientů s CFS a zdravých kontrol, které vypovídaly o 67% pozitivitě pacientů s CFS na XMRV k 3,7% zdravých kontrol [29]. Tato studie odstartovala celosvětový boom v konfirmaci těchto výsledků a dala naději na odhalení příčiny vzniku CFS. Navíc mnoho pacientů podlehlo vidině léčby antivirotiky, která byla potvrzena studií v roce 2010 [30]. Místo validace těchto výsledků se ale dostavily markantněji negativní posudky [31-34]. Po explozi množství negativních výsledků během krátké doby ve spojitosti s prokazatelností XMRV u CFS se začaly uvažovat důvody vysvětlující ojedinělý výsledek positivity z roku 2009. Jednou z variant byla různá metoda stanovení a jiné markery, jež zastávali hlavně Lombardi *et al.*, či odlišná diagnostika CFS a odlišný demografický výběr pacientů a kontrol související s různým výskytem viru v těchto oblastech. Nejpravděpodobnější se stala varianta kontaminace vzorků MVL [35,36]. Neočekávaný zvrát nastal po publikaci Lo *et al.* (2010), kdy byly uveřejněny výsledky o pozitivitě 86% pacientů s CFS vůči XMRV k 7% zdravých kontrol [37]. Důležitým objevem této publikace bylo nalezení odlišných kapsidových proteinů viru. Ty byly podobné spíše polytropním modifikacím MVL než těm, které se vyskytují u XMRV, tím se ukázal další směr v odlišnosti výsledků. V dalších studiích byl brán zřetel i na opakované vyšetření stejných pacientů jako v případě studie Lombardi *et. al* a Lo *et al.*, aby byly vyvráceny nepřesnosti ve stanovení. Ani tyto studie nepotvrdily předchozí pozitivní výsledky Lombardi *et al* [38,39].

Vzhledem k neschopnosti potvrdit výsledky studie Lombardi *et al.*, časopis Science odvolal výsledky této studie zde publikované. Autoři studie Lo *et. al* také odvolali své publikované výsledky v časopisu Science [40,41].

3.2. Vztah imunity a rozvoje onemocnění

Významným vodítkem v odhalení příčiny vzniku CFS sehraává imunitní systém, který řídí odpověď organismu na různé antigeny, ať už jde o aloantigeny či autoantigeny. Proto se vědci na počátku 90. let a přelomu tisíciletí začali zajímat také o imunitní reakce, ať už se jedná o cytokiny či buněčné linie [42-45]. Pro změnu ve funkčnosti imunitního systému vypovídá i prodloužená doba projevu symptomů, kdy některé mohou persistovat po dobu měsíců až let.

Zpočátku se vědci zaměřovali především na studium buněčných linií myeloidní řady, resp. T lymfocytů, především na počty $CD2^+$, $CD3^+$, $CD4^+$ a $CD8^+$ buněk a jejich vzájemné poměry ($CD4^+/CD8^+$). Výsledky se však často rozcházely [5,42]. V pozornosti zůstali tzv. přirození zabíječi (Natural Killers, dále NK), jež hrají významnou roli ve vrozené imunitní odpovědi. U pacientů s CFS byly zjištěny nižší počty NK buněk, jejich snížená expresivita vůči adhezivním a aktivačním znakům CD, snížení schopnosti oxidativního vzplanutí u populace NK 56^+16^- a objevila se i studie o sníženém obsahu perforinů, které jsou nezbytné pro lýzy cizorodých buněk [5,43-45]. Navíc Siegel *et al.* (2006) ve své studii objevil signifikantní rozdíl mezi pacienty s CFS, kteří mají normální a sníženou hladinou NK buněk. U pacientů se sníženým počtem NK buněk se vyskytuje snížená schopnost k běžným denním činnostem a výraznější kognitivní poruchy [46]. Všechny tyto odchylky jsou významné především pro rozpoznávání aloantigenů, především virových, bakteriálních a tumorových. Snížení populace NK buněk může vést k neschopnosti eradikovat cizorodé patogeny, tím k rozvoji zánětu organismu a přetrvávání některých symptomů jako je právě bolest, myalgie či artralgie.

V souvislosti se změnami populace NK buněk se začaly studovat i hodnoty cytokinů. Předěšlé studie potvrdily zvýšený obsah prozánětlivých cytokinů především IL-1 (interleukin 1), IL-6 a TNF α [43,44,47,48]. Zvýšený se ukázal také protizánětlivý TGF β (Transforming Growth Factor beta, transformující růstový faktor), nicméně po stimulaci NK buněk lipopolysacharidem se jeho hodnoty snížily až k hodnotám zdravých kontrol. Pozdější studie neshledávají rozdíly mezi hodnotami cytokinů u pacientů s CFS a zdravými kontrolami [5], avšak poměr těchto výsledků stále svědčí spíše ve prospěch těch, které prokázaly změny v hladinách těchto cytokinů. Sníženou hladinu objevili vědci i u IFN γ (interferon gama), který hraje významnou roli v antivirové imunitě [44,49]. Hlavní funkcí IFN γ je aktivace NK buněk, podpora

lysosomální funkce makrofágů a podpora zvýšené prezentace antigenů pro T lymfocyty a tím zaručení cytotoxické odpovědi. Snížení IFN γ a současné snížení NK buněk jasně ukazuje na další snížení eradikace patogenů a opět prodloužení imunitní odpovědi.

Broderick *et. al.* vytvořili rozsáhlou studii, která se zabývá celkově rozložením cytokinů, jejich reaktivitou a chováním včetně interakcí mezi nimi. Zmapovali síť konektivity 16 cytokinů (IL-1a, 1b, 2, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 13, 15, 17, 23; IFN- γ , lymfotoxin- α , TNF- α) pro zdravé pacienty a pro pacienty s CFS, kde se ukázaly jednotlivé posuny v interakci cytokinů a vzniku nových vazeb mezi nimi [50].

Do popředí zájmu se také dostaly zánětlivé reakce v mozku, které by mohly vysvětlit řadu symptomů, především kognitivní a behaviorální, ale i únavu, spavost, zmatenost. Imunitní odpověď v mozkové tkáni se spoléhá především na mikroglie. V hematoencefalické bariéře je hodně proteinových transportérů pro zánětlivé cytokiny jako IL-1 β a TNF. Tyto přenašeče umožňují dopravu přes hematoencefalickou bariéru pomocí transcytozy, protože postrádají signální proteiny nutné k transdukcii. Endoteliální buňky na odpověď po zánětlivém stimulu na hematoencefalické bariéře produkují integriny, tím umožňují vstup imunokompetentních buněk. Výsledkem je vznik chronické imunitní odpovědi na patogen, který už nemusí být sám o sobě v mozkovém parenchymu přítomen [51].

3.3. Endokrinologie

V oblasti endokrinologie můžeme narazit na řadu hormonálně řízených mechanismů propojených zpětnovazebným působením, které regulují funkce organismu. Endokrinní řízení je propojené s nervovou soustavou, ale je napojené i na imunitní systém. Poškozením některé z drah může tedy vést k patofyziologii CFS.

Výkyvy hodnot se objevují v hypothalamo-hypofyzárně-adrenálním spoji (HPA). Snížená hladina ACTH (adrenokortikotropní hormon) je odpovědí na zvýšenou citlivost negativní zpětné vazby, která reguluje produkci kortisolu [51,52]. Snížením ACTH může docházet k sekundárnímu hypokortisolismu.

Kortisol je produkován kůrou nadledvin v odpovědi na stres, ovlivňuje metabolismus sacharidů, proteinů a lipidů. V našem kontextu je důležité, že jeho produkce suprimuje imunitní odpověď především u CD4⁺ buněk, resp. TH1 (pomocný T lymfocyt) [53]. Protilátková imunitní odpověď je zprostředkována aktivací B lymfocytů, k níž je nezbytný signál z CD4⁺ buněk. Proto je také kortisol používán

v terapii při přehnané imunitní odpovědi zprostředkované B lymfocyty (alergie, revmatoidní onemocnění), kde tlumí vznik protilátek [52,54]. Tedy pokud dojde k opačnému jevu, tj. snížení ACTH a vzniku sekundárního hypokortisolismu, v organismu bude chybět negativní zpětná vazba, která reguluje rozvoj imunitní reakce a zánětu. Organismus tedy může být po delší dobu vystavován zánětlivým reakcím a ataku patogenů, především virových a bakteriálních infekcí.

Spekulací nadále zůstává, zda je hypofunkce HPA příčinou vzniku CFS či jeho důsledkem, protože léčba glukokortikoidy nepřinesla žádné výrazné benefity, můžeme se přiklánět spíše k verzi, že hypofunkce HPA je důsledkem CFS.

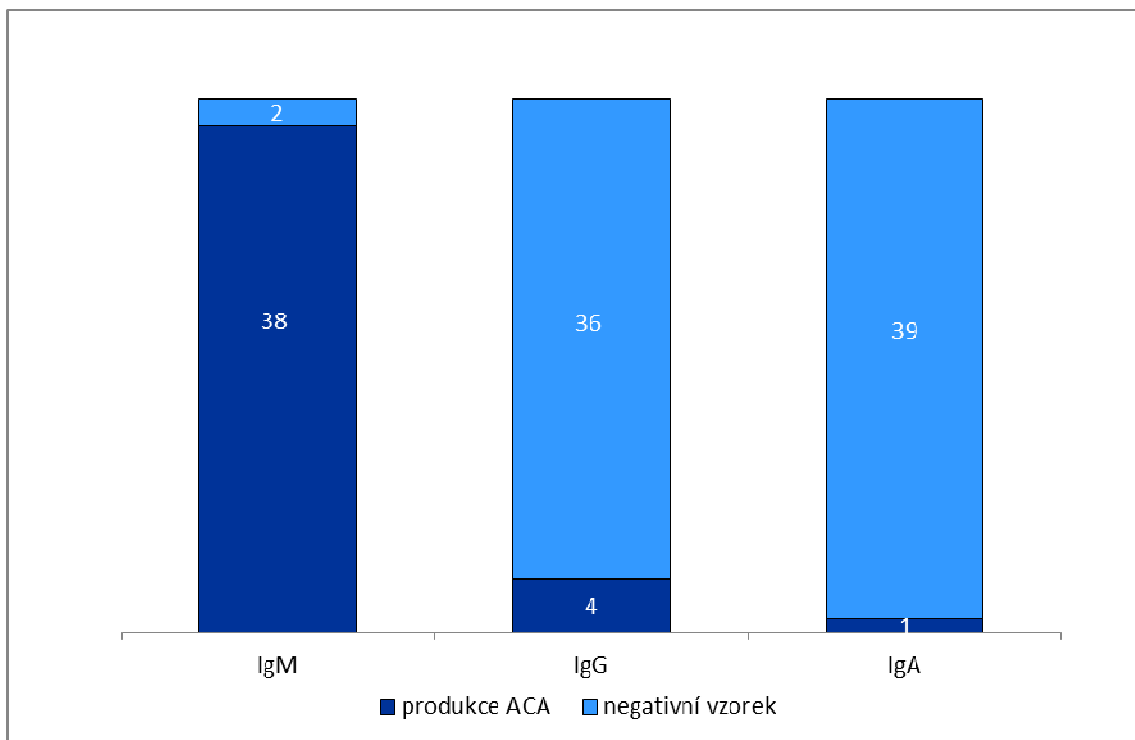
3.4. Neurologické a další příčiny

V této kapitole bude věnována pozornost možnosti odhalení příčiny vzniku CFS a odůvodnění některých symptomů, které jsou spojeny s oblastí neurologie, jako jsou insomnie/hypersomnie, deprese, poruchy paměti a soustředění. Dalším způsobem, jak objasnit vznik CFS, je porucha funkce mitochondrií a s nimi spojený vliv oxidativního stresu. Poruchou mitochondrií v organismu, ať už genovou predispozicí či oxidativním stresem, dochází ke snížení přísunu energie buňkám s následným vznikem myalgie a celkové únavy organismu.

Publikovány byly studie ukazující na snížený objem šedé hmoty u pacientů s CFS. Navíc studie zabývající se úbytkem šedé hmoty u Alzheimerovy choroby ukazují, že za příčinou může být velká produkce prozánětlivých cytokinů v mozku, jako například TNF α , který brání neurogenезi a tvorbě synapsí. Zvýšení IL-1b, IL-18 a TNF α v cerebrospinální tekutině je spojeno s poruchami paměti a učení [51]. Některé studie poukazují i na spojitost se serotoninovým syndromem, ke kterému dochází v důsledku zvýšené hladiny serotoninu (pozorováno ve spojitosti s užíváním antidepresiv), jež ovlivňuje především náladu a spánek. Tento stav se projevuje malátností, nevolností, tachykardií, zmateností, spavostí a dalšími, což jsou opět příznaky společné CFS. Další studie pak ukazují i na snížení hladiny kortisolu v HPA spoji (důsledky jsou popsány v kapitole 3.3) [51].

Dalším vodítkem v etiologii CFS je objev dysfunkce mitochondrií. Ve vzorcích svalové tkáně byl nalezen jejich snížený počet, ale objeveny byly i delece některých genů nutných pro produkci bioenergie, a změna v produkci volných radikálů. Zvýšené jsou i hodnoty pyruvátu a laktátu v tkáních. Všechno toto ukazuje na poškození

recyklace ATP a ADP. Stejně jako v jiných studiích i zde nacházíme rozdílné výsledky. Ve studii Myhill *et al.* (2009) je potvrzena dysfunkce mitochondrií, není však možné potvrdit, zda se jedná o příčinu onemocnění či sekundární projev nemoci. To opět může souviset s vysokým přísunem peroxinitritu souvisejícího se vznikem zánětu [55]. Součástí vnitřní mitochondriální membrány, především jaterních buněk, je kardiolipin. Výsledek analýzy antikardiolipinových protilátek (ACA) u pacientů s CFS ukazuje na 95% pozitivitu testovaných vzorků na protilátky IgM, v 10% na protilátky IgG a 1% protilátek třídy IgA (graf č. 2) [56]. Objevuje se tedy možnost, že jsou porušeny vnitřní mitochondriální membrány a vzniklé ACA mohou vyvolat autoimunitní zánětlivé reakce. U zdravých kontrol je přítom výskyt ACA u 77,3% zcela negativní, u 15% nízké positivity a u 7,7% mírně zvýšené positivity. Dle třídy je výskyt 16,3% IgG a jen 4,7% IgM.



Graf č.2: Výskyt jednotlivých tříd antikardiolipinových protilátek u pacientů s CFS, celkový počet testovaných pacientů je 40, upraveno dle Hokama *et. al* [56].

Oxidační stres může být dalším podnětem ke vzplanutí CFS. Shungu *et al.* (2012) ve své studii prokázali nižší hodnoty GSH (glutathion), který má výrazné antioxidační účinky. Snížená hodnota GSH vede ke zvýšenému oxidativnímu stresu na buňky. Vlivem oxidativního stresu na membránu buňky dochází k její destrukci a uvolňování isoprostanů, jež jsou ukazateli oxidativního stresu, ale mají i výrazné

vasokonstrikční účinky, které by mohly vysvětlovat snížený průtok krve mozkem u pacientů s CFS [57,58]. Vasokonstrikcí dochází také k hypoperfúzi mozkové tkáně a vzniká více laktátu [58]. Při dalším zvyšování oxidativního stresu v organismu může docházet vlivem volných radikálů k poškození mitochondrií a jejich následné dysfunkci. V organismu je nedostatek ATP, který je regulován glykolýzou, což vede opět k hromadění laktátu.

4. Hodnotící kritéria pro určení diagnózy

Již v roce 1988 byla stanovena první diagnostická kritéria dle Holmese [8], která se stala významným vodítkem pro další studie CFS. Dalším významným milníkem v diagnostice jsou kritéria dle Fukudy [9]. Během dalších let byly vytvořeny další různé modifikace jak rozpoznat a vyhodnotit symptomy vedoucí k diagnóze CFS. Avšak dodnes novodobá kritéria pro diagnostiku CFS vycházejí nejčastěji právě z těch prvotních kritérií:

- 1) Dle Holmese (1988) – ryze symptomatická klasifikace bez sérologických důkazů
 - přítomnost 2 hlavních symptomů, více jak 6 vedlejších symptomů a 2 fyzikálních kritérií (nebo více jak 8 vedlejších symptomů) [8].
- 2) CDC definice, označována též Fukuda definice (1994), je rozšířená především v klinické a vědecké oblasti, základem je systém hodnocení dle Holmese
 - přítomnost alespoň 4 a více symptomů [9].

Tabulka č. 1: Přehled kritérií dle Holmese, přeloženo z Holmes [8].

| hlavní kritéria | |
|---|--|
| únava trvající déle jak 6 měsíců bez předchozího výskytu podobných příznaků, bez kompenzace spánkem s omezením denní aktivity pod 50% | |
| vyloučení ostatních patologií, jež mohou způsobit podobné příznaky pomocí fyzických a laboratorních testů včetně anamnézy | |

| vedlejší kritéria | |
|---|---|
| mírná horečka v rozmezí 37,5 - 38,6 °C | generalizovaná bolest hlavy ²⁾ |
| bolest v krku | bolestivé krční uzliny nebo axily |
| nevysvětlitelná svalová slabost | poruchy spánku (insomnie, hypersomnie) |
| myalgie a svalové obtíže | rozvoj symptomů během několika hodin až dnů |
| prodloužená generalizovaná bolest po lehké tolerované námaze (více jak 24h) ¹⁾ | migrující bolest kloubů bez jejich otoku či zarudnutí |
| neuropsychické potíže: světloplachost, přechodné skotomy, zapomnětlivost, nadměrná podrážděnost, zmatenost, poruchy myšlení, neschopnost soustředění, deprese | |

Pokračování Tabulka č. 1: Přehled kritérií dle Holmese, přeloženo z Holmes [8].

| fyzikální kritéria | |
|--|--|
| mírná orální horečka 37,6 - 38,6 °C (rektální 37,8 - 38,8 °C) | |
| neexudativní pharyngitis | |
| hmatné lymfatické krční uzliny nebo v axile, uzliny větší než 2 cm svědčí pro jiné onemocnění | |

1) vzhledem k premorbidnímu stavu

2) jiné povahy než v premorbidním stavu

Tabulka č. 2: Přehled kritérií dle Fukudy, přeloženo z Fukuda [9].

| | |
|--|---|
| porucha koncentrace a paměti | myalgie |
| bolest v krku | bolestivost kloubů bez jejich otoku či zarudnutí |
| bolestivé krční uzliny nebo axily | spánek bez rekonvalescenčních účinků |
| bolest hlavy ¹⁾ | myopatie po námaze |

1) jiné povahy než v premorbidním stavu

CDC definice navíc přidává onemocnění, jež vylučují diagnózu CFS, přehled vybraných naleznete v tabulce č. 3.

Tabulka č. 3: Přehled vybraných onemocnění jako vylučující faktory při stanovení diagnózy CFS, přeloženo z Fukuda [9].

| | |
|------------------------------------|--------------------------------------|
| hypotyreóza | anorexie |
| narkolepsie | bulimie |
| maligní onemocnění | závislost na drogách/alkoholu |
| bipolární afektivní porucha | vedlejší účinky léků |
| poruchy s trvalými bludy | těžká obezita (BMI > 45) |

Mezi těmito nepoužívanějšími hodnotícími kritérii se objevili ještě další. Mezi ně patří Australská kritéria z roku 1990, která se ustanovila na základně nesouhlasu s kritérii dle Holmese. Shodují se v definici hlavních kritérií dle Holmese, ale vyžadují i přítomnost neuropsychiatrických příznaků (především poruchy paměti a myšlení, deprese) s nástupem ve stejném časovém horizontu jako vznik únavy [59].

Známá jsou též Oxfordská kritéria (1991), ale pro jejich nepřesnost nejsou užívána. Vyžadují přítomnost 2 stěžejních kritérií: těžkou mentální a fyzickou únavu trvající déle než 6 měsíců a omezující aktivitu na 50%; a přítomnost infekčního agens při vzniku onemocnění, jež lze laboratorně dokázat. Je zřejmé, že tato kritéria zahrnují širší spektrum pacientů než předešlá, protože infekční agens může vyvolat únavu a u některých jedinců může persistovat po delší dobu. Vzhledem k první zmínce o infekčním agens je důležitost těchto kritérií ve spojitosti s post-virovým únavovým syndromem [59].

Velmi propracovanou metodou se zabývá kanadská studie z roku 2003 CCD (The Canadian Consensus Definition). Ta navrhuje své diagnostické postupy (protokoly), důsledné sledování všech změn symptomů, protokoly ohledně probíhající změny. Poukazuje také na důležitost hlášení změn závažnosti symptomů ze strany rodinných příslušníků či blízkého okolí, kteří mohou podat objektivnější posouzení změn stavu pacienta. Mnohdy si totiž sám pacient nemusí tyto změny markantněji uvědomovat [60].

Některé analýzy zohledňují stupeň závažnosti daných kritérií, jež jsou sestavené na různých matematických analýzách. Během následujících let se vyvinula řada dalších analýz [59,61] jakým způsobem klasifikovat CFS a odlišit jej od ostatních onemocnění, se kterými mohou mít společné symptomy. Jedná se především o různá neuropsychologická onemocnění a deprese.

Jednou z posledních studií týkajících se diagnostických kritérií se zabývá Curruthers *et al.* [61]. Navrhuje pojmenovat onemocnění jako myalgickou encefalomyelitidu, právě s důrazem na diskriminaci plynoucí z reakcí okolí. Zdůrazňuje problematiku užívání jako kritéria diagnózy délku přetrvávajícího onemocnění, jež může často omezovat lékaře k diagnóze CFS a zahájení léčby. Včasné diagnostikování může také pomoci ke studii onemocnění v počátku její existence a vývoje příznaků. Tato kritéria jsou označována jako International Consensus Criteria (ICC) a v základě diferencují diagnostiku do 4 hlavních kategorií. Pacient musí vykazovat námahou vyvolané neuro-imunitní vyčerpání, splnit alespoň 1 symptom ze tří skupin v kategorii neurologických poruch, alespoň 1 symptom z kategorie imunologické, gastrointestinální a urogenitální onemocnění, a alespoň 1 symptom z kategorie poruchy energetického metabolismu či transportu.

4.1. Klinické symptomy onemocnění

CFS je multisymptomatickým onemocněním, z názvu vyplývá, že mezi hlavní diferencující symptomy patří únava. Především ta právě přivede potenciálně nemocné k odborníkovi, resp. lékaři. Jelikož se jedná o příznak společný široké škále nemocí, je třeba jej specifikovat. Jak již bylo uvedeno, jedná se o dlouhodobou persistentní únavu. Neustává po relaxaci a nadměrně se zvyšuje po jakékoli námaze, tím je myšlena i běžná denní činnost (úklid, vaření,...) [9,51]. Z toho vyplývá, že CFS zasahuje do života v celé jeho působnosti a omezuje tak zásadně každodenní život pacienta a jeho okolí.

Výrazně se objevuje i insomnie nebo na druhé straně naopak hypersomnie, jež také silně ovlivňuje psychiku pacienta [8]. Mezi další neurologické/neuropsychologické/neuropsychiatrické symptomy patří neschopnost koncentrace, poruchy paměti, celková zmatenost, neschopnost soustředění [51]. Častý je výskyt bolestí hlav, depresí, malátnosti a úzkosti. Objevovat se může i pocit nevolnosti a nechutenství [9]. Mnohé z těchto znaků jsou podobné různým psychologickým onemocněním, především různým depresivním stavům (např. maniodepresivní porucha, melancholické stavy,...), a je třeba je od CFS rozlišit [46].

Další skupinou jsou flu-like symptomy, které jsou nespecifické a společné mnoha běžným onemocněním. Jedná se o zduřelé uzliny, bolest v krku a zvýšenou teplotu [8,9].

Ačkoli se vždy jedná o individuální průběh, společným pojítkem je ve většině případů velmi rychlý nástup symptomů s výraznou akcelerací. Některé symptomy přetrvávají v řádu hodin/dnů, některé trvají i měsíce [5].

4.2. Rizikové faktory

Autoři se ve svých studiích zaměřují i na hledání faktorů, které mohou ovlivnit a predisponovat jedince ke vzniku CFS. Studie se v průběhu času mnohdy odlišují a není možné nalézt jasnou shodu ve více studiích současně. Proto v následujícím textu bude uveden stručný přehled diskutovaných rizikových faktorů, které mohou, ale zároveň nemusejí být spojovány se vznikem a rozvojem CFS.

Jednou z teorií je vliv environmentálního prostředí na prenatální období, jež může vyvolat CFS nebo další postnatální onemocnění u dětí a mladistvých. Studie zaměřené na vliv olova, těžkých kovů a polychlorovaných bifenyly ukázaly na vyšší zranitelnost pacientů právě během prenatálního období než na zranitelnost v období raného dětství. Určitá rizika mohou být měřena pomocí biomarkerů pupečnickové krve [43].

Dalším ovlivňujícím faktorem může být prodělání fyzického či psychického trauma na počátku života, ačkoli není jasné, zda toto trauma je samostatnou determinantou či součástí mozaiky dalších událostí. Genetické predispozice mohou též ovlivňovat rozvoj CFS, především pokud se jedná o poruchy imunitního systému v tvorbě zánětlivých reakcí, resp. v tvorbě TH buněk, makrofágů či mikroglíí. Poškození buněk imunitního systému v raných fázích života může poškodit další

fyziologické funkce organismu (např. vznik autoimunitních onemocnění) [43]. Se zvyšujícím se věkem také stoupá riziko rozvoje CFS, to může být spojováno s postupnou degradací organismu, jeho fyziologických funkcí a vlivu environmentálního prostředí. Známým rizikovým faktorem je ženské pohlaví, které je náchylnější ke vzniku onemocnění. Zde můžeme uvažovat odlišné hladiny hormonů, krevních buněk a celkově odlišný metabolismus. Dalšími rizikovými faktory mohou být: poruchy nálad, nestabilní emocionalita, alergie, astma, vyčerpání a úzkost. Jak již bylo zmíněno, rizikovým faktorem může být i příslušnost k etnické populaci (Afroameričané, Latinoameričané) [3,4,62].

Tyto rizikové faktory vypovídají o typické heterogenitě CFS a ukazují znovu na obtížnost stanovení jednoznačných kritérií a diagnostiky.

5. Diagnostika CFS a hledání významných klinických biomarkerů

Určení diagnózy CFS je stále založeno vzhledem k doposud neznámé etiologii především na splnění diagnostických kritérií. Prozatím neexistuje žádný spolehlivý set vyšetření, které by byly schopny stanovit jasnou diagnózu. Lékaři a kliničtí pracovníci se proto při podezření na CFS musí soustředit na vyloučení veškerých onemocnění, jež mohou mít stejné příznaky, ale i na spojitost mezi jednotlivými příznaky a jejich možným objasněním. To ovšem vede na druhé straně mnohdy ke zdlouhavým postupům, jež se mohou setkávat s nepochopením pacientů a jejich frustrací. Nicméně právě spolupráce pacienta s lékařem je důležitá pro objasnění obtíží, především o jejich podrobný popis a změny v průběhu výskytu symptomů. Přitom diagnostika některých příznaků je založená výhradně na subjektivním pocitu, jedná se především o myalgie, bolesti hlav a únavy. Lékař by proto měl pacienta vést k rozlišování závažnosti a možných typů jednotlivých příznaků. Pro základní vyšetřovací postupy byly proto stanoveny zdravotnickými organizacemi různé vodící protokoly, jež mají usnadnit lékařům stanovení diagnózy, ale navázat i lepší komunikaci a kooperaci s pacienty.

5.1. Průvodce v diagnostice CFS podle National Institute for Health and Clinical Excellence

Jedním z vodících protokolů, průvodců či směrnicí je dokument publikovaný National Institute for Health and Clinical Excellence (dále NICE) v roce 2007, který je uceleným souborem informací a doporučení jakým způsobem má probíhat diagnostika, péče o pacienta a jeho léčba [63]. Navíc jsou zde uvedena i doporučená vyšetření a faktory vylučující stanovení diagnózy CFS. Proto bude tato kapitola věnována krátkému souhrnu tohoto průvodce.

Důraz je kladen na kooperaci pacienta se specialisty na tvorbě léčby. Iniciačním bodem je uznání reálného stavu pacienta, dopadu na jeho činnost a důsledek symptomů. Lékař má poskytovat informace o možných intervencích a strategiích včetně jejich možných následků, benefitů či vedlejších efektech v souladu s tímto dokumentem. Poskytovat také dostupné informace o možných příčinách, povaze a průběhu onemocnění, jeho vliv na návrat do práce či vzdělávání. Zahrnut musí být i věk pacienta, závažnost CFS, jejich zkušenosti a preference, ale i výsledek předchozí léčby.

Pacientům mají být poskytnuty informace o místních sdruženích či skupinách, které mohou pomoci pacientům s tímto onemocněním. Mají dbát na rozhodnutí pacienta v případech odmítnutí léčebných postupů, jež ovšem nijak neovlivní ostatní léčbu či volbu budoucí léčebné strategie. Na druhé straně lékaři by měli řídit hlavní cíle a úkoly léčby a měli by stanovit rychlost její progresu, která by měla být opět s pacientem diskutována a odsouhlasena.

Důležitým hlediskem je vzájemná informovanost. Pacient má být srozumitelně informován o své nemoci a na druhé straně lékař má být informován pacientem o jakékoli změně jeho stavu. Proto při každé návštěvě pacienta mají být jeho údaje revidovány a to především v oblastech: změny symptomů a aktuálního stavu, relapsů, léčebných postupů a následující léčby. Lékař současně podává aktuální informace o průběhu onemocnění a prognózy. V dokumentu se též uvádí, v jakém případě má mít lékař podezření na onemocnění CFS, údaje jsou shrnuty v tabulce č. 4.

Tabulka č. 4: Průvodce hodnocením symptomů v diagnostice CFS, upraveno a přeloženo z NICE [63].

| Únava se všemi následujícími charakteristikami: |
|---|
| nová či se specifickým nástupem |
| perzistující či s opakujícím nástupem |
| nevysvětlitelná jinými příčinami |
| podstatná redukce aktivity |
| ponáhlová únava či malátnost typicky prodlouženého trvání (např. nejméně 24 hod) a s nízkou rekonvalescencí |

| Alespoň 1 z následujících symptomů: |
|--|
| bolest hlavy |
| svalová bolest a/nebo artralgie bez známek zánětu, multilokální |
| bolestivé lymfatické uzliny bez známek patologického zvětšení |
| bolest v krku |
| poruchy vnímání - neschopnost koncentrace, poruchy myšlení a krátkodobé paměti, hledání správných slov |
| poruchy spánku - insomnie, hypersomnie, spánek bez rekonvalescenčních účinků, porucha spánkového cyklu |
| fyzická nebo duševní námaha zhoršuje příznaky |
| malátnost nebo flu-like symptomy |
| závratě a/nebo nevolnost |
| palpitace bez zjištěné patologie srdce |

Zmíněno již také bylo, že mnoho příznaků je společných s jinými onemocněními – nutné je dbát na rozlišování jejich povahy, možné vyloučení CFS pomocí jiné diagnózy či komorbidních stavů, v tabulce č. 5 jsou uvedeny faktory, které je třeba sledovat právě v rozlišování CFS k ostatním onemocněním či komorbidním stavům.

Tabulka č. 5: Odlišování faktorů společných s CFS a jinými onemocněními v diagnostice CFS, upraveno a přeloženo z NICE [63].

| |
|--|
| lokalizované neurologické příznaky |
| příznaky spojené se zánětlivou artritidou nebo s onemocněním pojivové tkáně |
| příznaky spojené s kardiopulmonálním onemocněním |
| signifikantní ztráta tělesné hmotnosti |
| apnoické dýchání ve spánku |
| klinicky významná lymfadenopatie |

Průvodce uvádí doporučenou sadu základních vyšetření. Rozhodování o dalších vyšetřeních, jež by mohly vyvrátit či potvrdit ostatní diagnózy, by měl učinit klinický pracovník.

Panel základních vyšetření obsahuje následující:

- bílkoviny, krev a glukosa v moči
- glykemie
- krevní obraz, sedimentace erytrocytů (nebo viskozita plasmy)
- sérový kreatinin
- urea, elektrolyty
- kreatin Kinasa
- funkce jater
- screeningový test citlivosti na lepek
- funkce štítné žlázy
- sérový Ca
- CRP
- hodnocení sérových hladin ferritinu (jen u dětí a mladistvých)

Doplňkové testy (nejdou nutné k určení diagnózy):

- Head-up tilt test (HUTT – Test na nakloněné rovině)
- odpověď sluchu na potenciály v mozgovém kmeni (auditory brainstem responses)
- kožní vodivost

Pozornost je nutné soustředit na historii pacienta v souvislosti s infekcemi. Pokud není zřejmé, že pacient prodělal infekci, můžeme testovat pacienta na chronické

bakteriální infekce (např. borelióza), chronické virové infekce (např. HIV, HBV, HCV), akutní virové infekce (např. mononukleóza) ale i na latentní infekce (např. EBV, cytomegalovirus, toxoplazmóza).

Pokud jsou příznaky nejednoznačné nebo existují pochyby v určení diagnózy CFS, lékaři by měli stav pacienta konzultovat s dalšími odborníky, specialisty.

Diagnóza CFS je určena, pokud příznaky popsané v tabulce č. 4 persistují u dospělých déle než 4 měsíce, u dětí a mladistvých pak déle než 3 měsíce (diagnóza má být potvrzena či určena pediatrem). K přehodnocení diagnózy má dojít tehdy, pokud již nejsou přítomny následující příznaky: ponáhlová únava/nevolnost, poruchy vnímání a spánku, chronická bolest.

5.2. Doporučené diagnostické testy

Napříč mnoha studií hledající diferenciální biomarkery pro diagnostiku CFS se zatím nepodařilo najít dostatečně signifikantní biomarker se specifitou pouze k CFS. Výsledky pacientů s CFS bývají odlišné od vzorků zdravých pacientů, ale hodnoty jsou typické vždy pro konkrétního pacienta. Někteří mají hodnoty těsné s hranicí referenčních hodnot, jiní mají výsledky výrazně vyšší či nižší od referenční meze, jsou ovšem i tací, kteří mají hodnoty fyziologické. Tomuto odpovídají i různé výsledky studií, tak jak bylo zmíněno v kapitole o etiologii.

Cílem vědců je tedy najít jednoznačný biomarker, tj. podle Medical Subject Headings (1989) měřitelný a kvantifikovatelný biologický parametr. V roce 2001 pak National Institutes of Health (2001) upřesnil tuto definici: biomarker je charakteristika, která je objektivně měřitelná a použitelná jako indikátor normálního biologického procesu, patologického procesu nebo odpovědi na farmakologickou intervenci [64].

V současné diagnostice jsou vyšetření založena na vyloučení ostatních onemocnění, jež mohou dané příčiny vyvolat. První fází je konzultace s lékařem, který sestaví profil pacienta pomocí symptomů. Na základě nich pak může provést sadu základních vyšetření, pomocí nichž může objasnit původce příznaků. Složení sady základních vyšetření se liší v rámci jednotlivých zemí (různé standardy v péči o pacienta), ale i lékařů, především na základě jejich rozhodnutí vzhledem ke stavu pacienta.

Již v roce 1994 Fukuda *et al.* [9] ve svých diagnostických kritériích uvedl seznam vyšetření, jež by měly být provedeny současně při diagnostice CFS. Tento panel vyšetření zahrnuje stanovení následujících parametrů: krevní obraz a diferenciální rozpočet leukocytů, sedimentace erytrocytů, ALT, celková bílkovina, albumin, globulin, ALP, Ca, P, glukosa, močovina, elektrolyty, kreatinin, TSH a analýza moče. Tato sada testů se víceméně neodlišuje od novějších doporučení. V ČR neexistuje prozatím žádný stanovený panel vyšetření, jež by lékař měl provést. V tabulce č. 6 je uveden seznam doporučených vyšetření, která jsou společná v publikacích Nouzy (2008) a Bystroně (2006) společně s doporučením Centers for Disease Control and Prevention [2,65,66]. Jednotlivé požadavky v rámci biochemie a endokrinologie je možné rozšířit o další vyšetření např. TG protilátky, TPO protilátky, stanovení Fe a jeho vazebné kapacity, transferin, bilirubin, kys. močová, glykemie atd.

Tabulka č. 6: Základní panel vyšetření v diagnostice CFS.

| Hematologie | Biochemie | Endokrinologie |
|----------------------------------|----------------|----------------|
| sedimentace erytrocytů | elektrolyty | TSH |
| krevní obraz | urea | T3 |
| diferenciální rozpočet leukocytů | kreatinin | T4 |
| | jaterní enzymy | |

Výchozí pro volbu testů je rozhodnutí lékaře na základně symptomatologie a anamnézy pacienta. K upřesnění a případné vyloučení dalších příznaků a jejich příčin můžeme použít doplňkových testů, které jsou uvedeny v tabulce č. 7. Volba testů vychází především na základě výsledků základních vyšetření. Další případná vyšetření mohou zahrnovat mikrobiologické testy (stěry z nosu/nosohltanu, vyšetření stolice, parazitární vyšetření,...) nebo vyšetření z oboru alergologie či neurologie. Pacient by měl být vyšetřen i na oddělení psychiatrie a psychologie, protože u některých pacientů se mohou vyskytnout deprese, úzkosti, poruchy spánku. Tyto příznaky musí být odlišeny od různých typů depresivních onemocnění. Navíc kritéria dle Fukudy definují, že některá onemocnění vylučují možnost diagnostikovat CFS. Mezi tato onemocnění patří právě i depresivní onemocnění [9].

Tabulka č. 7: Doplnující vyšetření k potvrzení/vyloučení diagnózy CFS.

| Imunologie | Serologie - protilátky | Vyšetření moče |
|---|---|------------------|
| imunoglobuliny | EBV, CMV, HIV, HSV | sediment |
| složky komplementu (C3, C4) | toxoplasmata, borrelie, chlamydie, mykoplasmata | rezidua minerálů |
| cirkulující imunokomplexy | | mikroskopie |
| CRP | HAV, HBV, HCV | |
| revmatoidní faktor | | |
| antinukleární protilátky | | |
| CD4 ⁺ , CD8 ⁺ , CD16 ⁺ 56 ⁺ | | |

5.2.1. Přehled laboratorních metod v rámci základního vyšetření

V této kapitole chci věnovat pozornost krátkému přehledu metod stanovení jednotlivých základních vyšetření a jejich významu vzhledem k diagnostice CFS.

Krevní obraz a diferenciální rozpočet leukocytů se stanovují na automatických hematologických analyzátoch, které nahradily používání manuálního počítání buněk pomocí mikroskopu v různých typech tzv. komůrek (např. Bürkerova či Nageotte). Výsledky krevního obrazu nám udávají aktuální stav pacienta. Diferenciální rozpočet udává zastoupení jednotlivých subpopulací leukocytů, podle nichž jsme schopni usuzovat, zda pacient prodělává např. infekci nebo jestli trpí některou z poruch krvetvorby. Krevní obrazy z analyzátorů mohou být osmiparametrové, zahrnující:

- WBC – počet leukocytů
- RBC – počet erytrocytů
- Hb – hemoglobin
- Hct – hematokrit
- MCV – střední objem erytrocytu
- MCH – střední množství (koncentrace) Hb erytrocytu
- MCHC – střední koncentrace Hb v erytrocytech
- Plt – počet trombocytů

Víceparametrové analyzátory krevních obrazů poskytují navíc: RDW (distribuční šíře erytrocytů), Pct (destičkový hematokrit), PDW (distribuční šíře trombocytů) a MPV (střední objem trombocytů) [67].

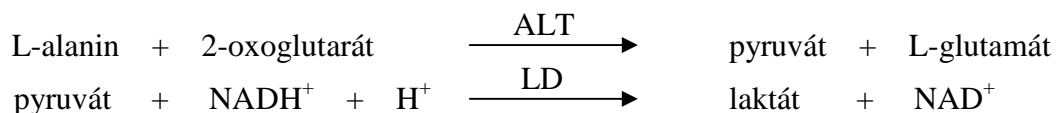
Principem analyzátoru je rozdělení krevních elementů do skupiny: erytrocytů s trombocytů a na skupinu leukocytů. Pomocí vakua jsou pak buňky vháněny do měřicí kyvety, kde jsou buňky řazeny za sebou pomocí magnetické nebo hydrodynamické fokuse [67]. Vlastní měření je prováděno:

- a) Impedanční metodou, která využívá změnu napětí při průchodu buňky mezi elektrodami.
- b) pomocí optické detekce, kde buňky prochází úzkým paprskem světla, tím snižují jeho optickou hustotu a způsobují jeho zalomení [68].

Pro stanovení diferenciálního rozpočtu leukocytů se používají obdobné analyzátory krevních buněk se stejným využitím detekčních metod, navíc je možné využít dalších např. vysokofrekvenční elektrické pole, imunofluorescenční metody, rozptyl laserového paprsku či cytochemické metody. V případě pochybností či předešlé anamnézy pacienta je vhodné výsledky konfirmovat pomocí krevního nátěru mikroskopicky [67,68].

Ke stanovení sedimentace erytrocytů je možné použít kalibrační trubice nebo automatické analyzátory, princip stanovení spočívá v samovolné sedimentaci erytrocytů (za časovou jednotku a standardních podmínek) nejčastěji ve sklonu trubice při 90°, 60° či 45° [67].

Ke stanovení jaterních enzymů patří např. ALT, AST, GMT a ALP, které nám poskytují informace o stavu jater, resp. míře poškození hepatocytů. Podle výsledků testů můžeme usuzovat např. na toxické poškození jater či prodělání hepatitidy. Metoda stanovení ALT a AST je založena na enzymatické reakci:



Vlastní měření spočívá ve fotometrickém stanovení úbytku NADH^+ [69].

Stanovení ALP je založeno na aktivitě enzymu tvořit fosfát nebo alkohol. Detekce probíhá fluorimetricky nebo kalorimetricky. Pro stanovení izoenzymů slouží monoklonální protilátky [68].

Urea je odpadním produktem odbourávání proteinů. Její sérové hladiny se využívají i pro stanovení tělesné vody, ve které je močovina distribuována. Nejčastěji se používá enzymového stanovení, jehož principem je přenos γ -glutamylové skupiny peptidů na jiné aminokyseliny [77].

Kreatinin jako samostatný parametr se v praxi nevyužívá. Stanovení kreatinové clearance se využívá k hodnocení glomerulární filtrace. Pro stanovení sérového kreatininu se využívá Jaffého metody s fotometrickou detekcí, kde reaguje kys. pikrová v zásaditém prostředí za vzniku oranžového komplexu. Tato metoda je v posledních letech diskutována v souvislosti s výskytem systematických chyb a vzniku falešně vyšších hodnot [69], které pak ovlivňují stanovení glomerulární filtrace. Stanovení je možné provést přesněji pomocí enzymatické reakce, avšak tato metoda je nákladnější. K detekci slouží enzymové elektrody [71].

Funkce štítné žlázy stanovujeme podle hladin TSH, T3 a T4, resp. vázaných a volných frakcí fT3 a fT4. Stanovení TSH probíhá po stimulaci thyreoliberinem intravenózně (TRH) nebo pomocí protilátek imunoanalytickými metodami. Stejně tak stanovení složek T3, T4, resp. fT3 a fT4 probíhá pomocí imunoanalýz, nejčastěji metodou RIA, IRMA a LIA. Funkční stav štítné žlázy ukazuje např. na hypotyreózu, při které může pacient pociťovat únavu, stejně jako tomu je CFS [68,70].

Elektrolyty, mezi něž nejčastěji stanovujeme K^+ , Na^+ , Cl^- , se měří pomocí automatických analyzátorů. Současně jsou na trhu analyzátory na principu potenciometrie pomocí iontově selektivních elektrod nebo pomocí biosenzorů [68,71-74]. Snížení nebo zvýšení hladiny Na^+ se může projevat poruchami chování, dezorientovaností, nauzeou či neklidem. Tyto příznaky jsou způsobené při snížené hladině Na^+ díky zvýšení nitrolebního tlaku a vzniku edému, při kterém se přesouvá voda z extracelulárního prostoru do intracelulárního. Při zvýšených hladinách dochází naopak k dehydrataci mozku. U hypokalémie dochází k hyperpolarizaci buněčné membrány. Příznaky mohou být myalgie, křeče až parestezie. U hyperkalémie dochází naopak ke snížení vedení vzruchu [68].

5.2.2. Metodiky určování intenzity únavy

Hodnocení únavy je všeobecně velice obtížné, protože únava je subjektivním příznakem a každý jedinec má odlišné prahové cítění. Proto se vědci snažili vyvinout spolehlivý nástroj k rozeznávání pacientů s CFS od pacientů s ostatními onemocněními, především psychologickými. Jejich specifita k rozeznání pacientů s CFS a zdravých kontrol se zdá být vyhovující, ale spolehlivost v rozeznávání od ostatních nemocí, jako jsou různé depresivní choroby nebo např. lupus erythematoses, je nižší a je pro každou metodu odlišná [75].

5.3. Vyhledávání potenciálních biomarkerů

Hledání specifických biomarkerů v diagnostice CFS je úzce svázáno s odhalením etiologie. Avšak ani v 21. století se nepodařilo doposud najít specifický biomarker, kterým bychom usnadnili a hlavně urychlili diagnostiku CFS. V poslední dekádě se objevila řada potenciálních zdrojů biomarkerů, ve které se vkládala velká naděje (podrobně jsou zmíněny v kapitole 3). Jejich přehled je zobrazen v tabulce č. 8.

Tabulka č. 8: Přehled zkoumaných zdrojů potenciálních biomarkerů.

| Mikrobiologie/virologie | Imunologie | Endokrinologie | Neurologie |
|-----------------------------|--------------|----------------|----------------|
| <i>Candida albicans</i> | NK buňky | ACTH | serotonin |
| <i>Borrelia burgdorferi</i> | IL-1 | kortisol | laktát |
| <i>Mycoplasma sp.</i> | IL-6 | | mitochondrie |
| <i>Chlamydia sp.</i> | TNF α | | ACA |
| Herpes virus | TGF β | | oxidační stres |
| Parvovirus | IFN γ | | |
| XMRV | | | |

V recentních publikacích se stále zaměřuje pozornost na vztah CFS a imunitního systému, resp. NK buněk. Brenu *et al.* ve své poslední studii v roce 2012 zjistil, že NK buňky mají redukovanou aktivitu, čímž byly potvrzeny jejich předcházející výsledky [76,77]. Jeho studie se zaměřila na dlouhodobé sledování (12 měsíců), v jehož průběhu byla měřena cytotoxicita NK buněk, populace NK 56⁺16⁻ a populace NK 56⁻16⁺. Měření probíhalo ve třech časových bodech: T1 (počátek studie), T2 (6 měsíců) a T3 (12 měsíců). V populaci NK buněk byla po celou dobu trvání studie signifikantně snížená jejich cytotoxická aktivita vzhledem ke kontrolám. Subtyp NK 56⁺16⁻ byl signifikantně snížený oproti kontrolám v čase T1 a T2, v čase T3 již rozdíl nebyl signifikantní. Subtyp 56⁻16⁺ zůstal beze změny u kontrol i pacientů s CFS.

V odhalení etiologie CFS je volba dlouhodobějších studií jednou z možností lepšího pochopení průběhu a vývoje symptomů, které často mění svou intenzitu. Role imunitního systému je stále v pozornosti vědců a s rozvojem technik jako jsou průtoková cytometrie a vývoj monoklonálních protilátek můžeme očekávat podrobnější studie. V oboru mikrobiologie není výzkum již tak intenzivní, mnoho nadějných agens již bylo jako původce vyloučeno [5,20,26,38,39] a u mnohých není dodnes možné prokázat, jestli jsou příčinou CFS nebo důsledkem rozvoje CFS . Endokrinologie blíže souvisí s imunologií a taktéž neurologií. V těchto oblastech se dají také očekávat další výzkumy.

6. Terapie

Konkrétní léčba není dodnes jednoznačně stanovena. Léčebné postupy spadají do širokého pole působnosti, zejména proto, že etiologie je doposud nejasná. Nejčastěji se jedná o symptomatickou léčbu (bolest hlavy, antidepresiva, analgetika...) a různá cvičení, ale výrazně se dbá i na posílení psychiky. Na podporu organismu se doporučují různé suplementy (např. minerály), homeopatika a dokonce i postupy alternativní medicíny. Nutné je však dodat, že mnohé z těchto postupů nemají prokázaný účinek a často se jedná o subjektivní pocity zlepšení.

Široce aplikované jsou 3 terapie, které mají usnadnit život pacientům s CFS a zlepšit jejich zdravotní stav vedle klasické medikamentózní léčby. Všechny mají cíl stanoven na zvýšení fyzické a psychické aktivity, překonání únavy a umožnění každodenní běžné činnosti.

6.1. Kognitivní behaviorální terapie

Metoda kognitivní behaviorální terapie (Cognitive Behavioral Therapy - CBT) je založena na principech dvou metod – kognitivní a behaviorální. Podstatou je myšlenka, že naše chování a smýšlení se projevuje jako odraz ve fyziologii našeho těla. Jak pozitivními tak negativními projevy naší psychiky můžeme ovlivnit svůj zdravotní stav. Proto se tato terapie zaměřuje na pacienta a snaží se v něm vyvolat změnu jeho přístupu k sobě samému a jeho onemocnění. Jak již bylo zmíněno, mnoho pacientů se cítí být vyřazeno ze společnosti. Tento pocit často plyne z neschopnosti delší fyzické námahy a tedy spoléhání se na okolí. Pro normálního, fyzicky aktivního samostatného člověka, může vést změna v neschopnost často se spolehnout sama na sebe v běžných situacích k vážné depresi. K tomu se přidává bolest hlavy, myalgie, nespavost. Na jednu stranu je pro mnohé pacienty úlevou zjištění, že jejich symptomy nejsou pouze v jejich fantazii a že se jedná o závažné onemocnění, avšak doposud nejasná etiologie a možnosti terapie mohou u pacienta vyústit v další deprese. Všechna tato fakta pak v pacientovi mohou vyvolávat různé myšlenky obracející se proti vlastní osobě. Princip této léčby je tedy založen na změně chování pacienta a změně jeho myšlení. Terapeuti se snaží dosáhnout určitého s pacientem předem dohodnutého cíle, kde z počátku převažuje iniciativa terapeuta, která se s postupem času převádí na pacienta, který by měl být po dosažení cíle soběstačný, pragmaticky a kriticky konstruktivní.

U pacientů s CFS se často objevuje právě strach ze zapojení se do běžného života. S tím souvisí vyšší fyzická zátěž a tedy i nástup únavy. Pacienti tak předem odmítají jakoukoli činnost, aniž by ji dříve vyzkoušeli, ze strachu z neúspěchu. Právě tyto a podobné přístupy se snaží CBT změnit a zlepšit psychickou aktivitu. [51,78]

6.2. Adaptivní stimulační terapie

Další metodou je adaptivní stimulační terapie (Adaptive Pacing Therapy – APT), která vychází z Energy Envelope Theory. Ta vypovídá o CFS jako o přirozeném procesu organismu, který nelze zvrátit změnou svého chování, vedoucí ke snížení fyzické aktivity a celkového objemu energie. Pacienti s CFS totiž trpí na jedné straně obrovským přívalem energie a na druhé straně obrovskými ztrátami, které vedou k neschopnosti provádět jakoukoli běžnou aktivitu [79]. Cílem této léčby je dosažení optimálního přizpůsobení výdeje energie organismem a současné snížení únavy tak, aby bylo možné dosáhnout nějaké prioritní činnosti. Důraz je kladen i na dodržení podmínek pro přirozenou regeneraci organismu. Pomocí denních záznamů se sestavuje plán činností, který dodržuje výše zmíněné cíle. Důležitou součástí je i rozpoznávání prvních příznaků fyzického vyčerpání organismu a včasná relaxace [78].

6.3. Terapie s postupnou změnou zátěže

Stěžejní myšlenkou je vznik myalgie. Na tu je v této teorii nahlíženo jako na symptom, který je udržován právě neschopností a odmítáním jakékoli pohybové aktivity. Pro pacienty je velmi obtížné překonat vůli předchozí nepříjemnou zkušenost s pohybem a následnou únavou. Zaměření terapie s postupnou změnou zátěže (Graded Exercise Therapy – GET) vede k překonání bloku, který vede k oslabení těla pacienta, a naopak postupnému, pomalému zvyšování fyzické aktivity, které povede k nabytí lepší kondice a snížení prahu unavitelnosti. Jako cíl je stanovena lehká fyzická aktivita trvající asi 30 min, vykonávaná 5x týdně, aniž by docházelo k fyzickému přetížení organismu. Jako prostředek zvýšení fyzické aktivity se osvědčila chůze [78].

7. Závěr

V této práci byly shrnuty dostupné poznatky spojené s onemocněním CFS, u kterého doposud nebyl objasněn jednoznačný původ. Zkoumanými oblastmi etiologie je mikrobiologie, imunologie, endokrinologie a neurologie. Odhalení patogenese je komplikováno multisymptomatickou manifestací a způsobem propojení orgánových soustav a fyziologickým procesů. S rozvojem nových technologií a stanovovacích metod se ukazuje možnost hlubšího zkoumání jednotlivých potenciálních zdrojů patogenese, avšak na druhou stranu jsou některé nadějně zdroje právě díky novým technologiím přehodnocovány a to většinou s výsledkem neúspěšné konfirmace dalšími studii. Přestože se onemocnění CFS dostalo do popředí zájmu vědců a lékařů již v 80. letech minulého století, tak dodnes není jednoznačný přístup odborníků k této diagnóze. Široká veřejnost i sami pacienti jsou k diagnóze CFS nedůvěřiví a okolí pacientů s CFS je často registruje jako simulanty či hypochondry. Rozvoj diagnostických testů je vzhledem k doposud neobjasněné etiologii stále nemožný, proto se lékaři musí spoléhat pouze na diagnostice založené na klinických příznacích. Stanovení diagnózy bývá zdlouhavé, používají se rutinní testy, jako jsou např. krevní obraz, jaterní enzymy nebo funkční testy štítné žlázy. Další, diferenciální diagnostika probíhá na základě výsledků těchto vyšetření a hledání patologií, jež by vysvětlily vznik symptomů. Terapie se zakládá na potlačení symptomů, je proto pro konkrétní pacienty individuální. Positivní výsledky jsou zaznamenávány pomocí kognitivní behaviorální terapie, adaptivní stimulační terapie a terapie s postupnou změnou zátěže. Cílem těchto terapií je zlepšení psychické kondice pacienta a zlepšení fyzické aktivity k vykonávání běžných denních činností. Vyhledávání potenciálních klinických biomarkerů doposud nebylo úspěšné. Soudobné studie se stále často zaměřují na analýzu imunologických mechanismů, u kterých je zatím úspěšnost konfirmačních studií nejčastější.

Efektivní diagnostika a odhalení etiologie CFS je stále cílem pro zefektivnění stanovení této diagnózy a také tou největší překážkou ke komfortnější léčbě pacientů. Nutností je také vyšší porozumění a informovanost lékařů, veřejnosti, ale i samotných pacientů v této problematice.

ZDROJE POUŽITÉ LITERATURY

- [1] Classifications: International Classification of Diseases (ICD). *World Health Organization* [online]. 2010 [cit. 2012-06-18]. Dostupné z: <http://www.who.int/classifications/icd/en/>
- [2] BYSTROŇ, J. Chronická únava a chronický únavový syndrom. *Interní medicína*. 2006, č. 3, s. 112-115.
- [3] DINOS, S. et al. Systematic review of chronic fatigue, its syndromes and ethnicity: prevalence, severity, co-morbidity and coping. *International Journal of Epidemiology*. 2009, roč. 38, č. 6, s. 1554-1570.
- [4] JASON, L.A. et al. CFS prevalence and risk factors over time. *Journal of Health Psychology*. 2011, roč. 16, č. 3, s. 445-456.
- [5] BANSAL, A.S. et al. Chronic fatigue syndrome, the immune system and viral infection. *Brain, Behavior, and Immunity*. 2012, roč. 26, č. 1, s. 24-31.
- [6] ŠUJANOVÁ, A. a D. OGURČÁKOVÁ. CHRONICKÝ ÚNAVOVÝ SYNDRÓM. *Paliativna medicína a liečba bolesti*. 2008, roč. 1, č. 3, s. 132-134.
- [7] KERR, J.R. Enterovirus infection of the stomach in chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis. *Journal of Clinical Pathology*. 2008, roč. 61, č. 1
- [8] HOLMES, G.P. et al. Chronic Fatigue Syndrome: A Working Case Definition. *Annals of Internal Medicine*. 1988, roč. 108, č. 3, s. 387-389.
- [9] FUKUDA, K. et al. The Chronic Fatigue Syndrome: : A Comprehensive Approach to Its Definition and Study. *Annals of Internal Medicine*. 1994, roč. 121, č. 12, s. 953-959.
- [10] Vybrané infekční nemoci v ČR v letech 2002-2011 - absolutně. *Státní zdravotní ústav* [online]. [cit. 2012-06-05]. Dostupné z: <http://www.szu.cz/publikace/data/vybrane-infekcni-nemoci-v-cr-v-letech-1998-2007-absolutne>
- [11] NICOLSON, G.L., R. GAN a J. HAIER. Multiple co-infections (Mycoplasma, Chlamydia, human herpes virus-6) in blood of chronic fatigue syndrome patients: association with signs and symptoms. *APMIS*. 2003, č. 5, s. 557-566.
- [12] NASRALLA, M., J. HAIER a G. L. NICOLSON. Multiple Mycoplasmal Infections Detected in Blood of Patients with Chronic Fatigue Syndrome and/or Fibromyalgia Syndrome. *European Journal of Clinical Microbiology*. 1999, roč. 18, č. 12, s. 859-865. ISSN 0934-9723.
- [13] NIJS, J. et al. High prevalence of Mycoplasma infections among European chronic fatigue syndrome patients. Examination of four Mycoplasma species in blood of chronic fatigue syndrome patients. *FEMS Immunology*. 2002, roč. 34, č. 3, s. 209-214.
- [14] ENDRESEN, G.K.M. Mycoplasma blood infection in chronic fatigue and fibromyalgia syndromes. *Rheumatology International*. 2003, roč. 23, č. 5, s. 211-215. ISSN 0172-8172.

- [15] POLLACK, R.J. et al. Borrelia-burgdorferi infection is rarely found in patients with Chronic Fatigue Syndrome. *Clinical Infectious Diseases*. 1995, roč. 20, č. 2, s. 467-468.
- [16] CHIA, J.K.S. a L.Y. CHIA. Chronic Chlamydia pneumoniae Infection: A Treatable Cause of Chronic Fatigue Syndrome. *Clinical Infectious Diseases*. 1999, roč. 29, č. 2, s. 452-453.
- [17] SHAPIRO, J.S. Does varicella-zoster virus infection of the peripheral ganglia cause Chronic Fatigue Syndrome?. *Medical Hypotheses*. 2009, roč. 73, č. 2, s. 728-734.
- [18] PEREIRA, C.M. et al. Human herpesvirus 6 in oral fluids from healthy individuals. *Archives of oral biology*. 2004, roč. 49, č. 12, s. 1043-1046.
- [19] CROUGH, T. et al. Contemporaneous fluctuations in T cell responses to persistent herpes virus infections. *European Journal of Immunology*. 2005, roč. 35, č. 1, s. 139-149.
- [20] FRÉMONT, M. et al. Detection of Herpesviruses and Parvovirus B19 in Gastric and Intestinal Mucosa of Chronic Fatigue Syndrome Patients. *In vivo*. 2009, roč. 23, č. 2, s. 209-213.
- [21] MUELLER, N.H. et al. Varicella zoster virus infection: clinical features, molecular pathogenesis of disease, and latency. *Neurologic Clinics*. 2008, roč. 26, č. 3, s. 675-697
- [22] BROLIDEN, K., T. TOLFVENSTAM a O. NORBECK. Clinical aspects of parvovirus B19 infection. *Journal of Internal Medicine*. 2006, roč. 260, č. 4, 285–304.
- [23] EXINDARI, M. et al. Epidemiological and clinical characteristics of human parvovirus B19 infections during 2006-2009 in Northern Greece. *Hippokratia*. 2011, roč. 15, č. 2, s. 157-160.
- [24] SCHNEIDER, B. et al. Simultaneous persistence of multiple genome variants of human parvovirus B19. *Journal of General Virology*. 2008, roč. 89, č. 1, s. 164-176.
- [25] KERR, J.R. a D.L. MATTEY. Preexisting Psychological Stress Predicts Acute and Chronic Fatigue and Arthritis following Symptomatic Parvovirus B19 Infection. *Clinical Infectious Diseases*. 2008, roč. 46, č. 9, e83-e87.
- [26] KERR, J. et al. Antibody to parvovirus B19 nonstructural protein is associated with chronic arthralgia in patients with chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis. *Journal of General Virology*. 2010, roč. 91, č. 4, s. 893-897.
- [27] RUSMEVICHIENTONG, A. a S.A. CHOW. Biology and pathophysiology of the new human retrovirus XMRV and its association with human disease. *Immunologic Research*. 2010, roč. 48, 1-3, s. 27-39.
- [28] HOHN, O. a N. BANNERT. Origin of XMRV and its Demise as a Human Pathogen Associated with Chronic Fatigue Syndrome. *Viruses*. 2011, roč. 3, č. 8, s. 1312-1319.
- [29] LOMBARDI, V. C. et al. Detection of an Infectious Retrovirus, XMRV, in Blood Cells of Patients with Chronic Fatigue Syndrome. *Science*. 2009, roč. 326, č. 5952, s. 585-589. (abstrakt)

- [30] PAPROTKA, T. et al. Inhibition of Xenotropic Murine Leukemia Virus-Related Virus by APOBEC3 Proteins and Antiviral Drugs. *Journal of Virology*. 2010, roč. 84, č. 11, s. 5719-5729.
- [31] ERLWEIN, O. Failure to Detect the Novel Retrovirus XMRV in Chronic Fatigue Syndrome. *PLoS ONE*. 2010, roč. 5, č. 1, e8519-.
- [32] GROOM, H.C.T et al. Absence of xenotropic murine leukaemia virus-related virus in UK patients with chronic fatigue syndrome. *Retrovirology*. 2010, roč. 7, č. 1.
- [33] FURUTA, R.A. et al. No association of xenotropic murine leukemia virus-related virus with prostate cancer or chronic fatigue syndrome in Japan. *Retrovirology*. 2011, roč. 8, č. 1.
- [34] SATTERFIELD, B.C et al. Serologic and PCR testing of persons with chronic fatigue syndrome in the United States shows no association with xenotropic or polytropic murine leukemia virus-related viruses. *Retrovirology*. 2011, roč. 8, č. 1.
- [35] HUE, S. et al. Disease-associated XMRV sequences are consistent with laboratory contamination. *Retrovirology*. 2010, roč. 7, č. 1.
- [36] OAKES, B et al. Contamination of human DNA samples with mouse DNA can lead to false detection of XMRV-like sequences. *Retrovirology*. 2010, roč. 7, č. 1.
- [37] LO, S.C. et al. a 15874–15879. Detection of MLV-related virus gene sequences in blood of patients with chronic fatigue syndrome and healthy blood donors. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2010, roč. 107, č. 36.
- [38] KNOX, K. et al. No Evidence of Murine-Like Gammaretroviruses in CFS Patients Previously Identified as XMRV-Infected. *Science*. 2011, roč. 333, č. 6038, s. 94-97.
- [39] SHIN, C.H. et al. Absence of XMRV Retrovirus and Other Murine Leukemia Virus-Related Viruses in Patients with Chronic Fatigue Syndrome. *Journal of Virology*. 2011, roč. 85, č. 14, 7195–7202.
- [40] Retraction for Lo et al., Detection of MLV-related virus gene sequences in blood of patients with chronic fatigue syndrome and healthy blood donors. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2012, roč. 109, č. 1, s. 346-346.
- [41] ALBERTS, B. Retraction. *Science*. 2011, roč. 334, č. 6063, s. 1636-1636.
- [42] NATELSON, B.H., M.H. HAGHIGHI a N. M. PONZIO. Evidence for the Presence of Immune Dysfunction in Chronic Fatigue Syndrome. *Clinical and Vaccine Immunology*. 2002-07-01, roč. 9, č. 4, s. 747-752.
- [43] DIETERT, R.R. a J.M. DIETERT. Possible role for early-life immune insult including developmental immunotoxicity in chronic fatigue syndrome (CFS) or myalgic encephalomyelitis (ME). *Toxicology*. 2008, roč. 247, č. 1, s. 61-72.
- [44] LORUSSO, L. et al. Immunological aspects of chronic fatigue syndrome. *Autoimmunity Reviews*. 2009, roč. 8, č. 4, s. 287-291.
- [45] MAHER, K. J., N. G. KLIMAS a M. A. FLETCHER. Chronic fatigue syndrome is associated with diminished intracellular perforin. *Clinical and Experimental Immunology*. 2005, roč. 142, č. 3, 505–511.
- [46] SIEGEL, S. et al. Impaired natural immunity, cognitive dysfunction, and physical symptoms in patients with chronic fatigue syndrome: preliminary evidence for a subgroup??. *Journal of Psychosomatic Research*. 2006, roč. 60, č. 6, s. 559-566.

- [47] FLETCHER, M. et al. Plasma cytokines in women with chronic fatigue syndrome. *Journal of Translational Medicine*. 2009, roč. 7, č. 1.
- [48] MAES, M., F.N.M. TWISK, M. KUBERA a K. RINGEL. Evidence for inflammation and activation of cell-mediated immunity in Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS): Increased interleukin-1, tumor necrosis factor- α , PMN-elastase, lysozyme and neopterin. *Journal of Affective Disorders*. 2012, roč. 136, č. 3, s. 933-939.
- [49] BRENU, E.W. et al. Immune and hemorheological changes in Chronic Fatigue Syndrome. *Journal of Translational Medicine*. 2010, roč. 8, č. 1.
- [50] BRODERICK, G. et al. A formal analysis of cytokine networks in Chronic Fatigue Syndrome. *Brain, Behavior, and Immunity*. 2010, roč. 24, č. 7, s. 1209-1217.
- [51] ARNETT, S.V. et al. Chronic fatigue syndrome - A neuroimmunological model. *Medical Hypotheses*. 2011, roč. 77, č. 1, s. 77-83.
- [52] VAN DEN EEDE, F. et al. Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis Function in Chronic Fatigue Syndrome. *Neuropsychobiology*. 2007, roč. 55, č. 2, s. 112-120
- [53] JASON, L.A. et al. An Etiological Model for Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. *Neuroscience*. 2011, roč. 2, č. 1, s. 14-27. DOI: 10.4236/nm.2011.21003
- [54] VAN HOUDENHOVE, B., F. VAN DEN EEDE a P. LUYTEN. Does hypothalamic-pituitary-adrenal axis hypofunction in chronic fatigue syndrome reflect a 'crash' in the stress system?. *Medical Hypotheses*. 2009, roč. 72, č. 6, s. 701-705.
- [55] MYHILL, S., N.E. BOOTH a J. MCLAREN-HOWARD. Chronic fatigue syndrome and mitochondrial dysfunction. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2009, roč. 2, č. 1, s. 1-16.
- [56] HOKAMA, Y. et al., YABUSAKI. Anticardiolipin antibodies in the sera of patients with diagnosed chronic fatigue syndrome. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*. 2009, roč. 23, č. 4, s. 210-212.
- [57] SHUNGU, D.C. et al. Increased ventricular lactate in chronic fatigue syndrome. III. Relationships to cortical glutathione and clinical symptoms implicate oxidative stress in disorder pathophysiology. *NMR in Biomedicine*. 2012, publikováno online před zařazením do tisku [cit. 21.4.2012]. Dostupné z: Wiley databáze
- [58] BISWAL, B., P. KUNWAR a B.H. NATELSON. Cerebral blood flow is reduced in chronic fatigue syndrome as assessed by arterial spin labeling. *Journal of the Neurological Sciences*. 2011, roč. 301, 1-2, s. 9-11.
- [59] CHRISTLEY, Y., T. DUFFY a C.R. MARTIN. A review of the definitional criteria for chronic fatigue syndrome. *Journal of Evaluation in Clinical Practice*. 2012, roč. 18, č. 1, s. 25-31.
- [60] CARRUTHERS, B.M. et al. Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: Clinical Working Case Definition, Diagnostic and Treatment Protocols. *Journal of Chronic Fatigue Syndrome*. 2003, roč. 11, č. 1, s. 7-115.
- [61] CARRUTHERS, B.M. et al. Myalgic encephalomyelitis: International Consensus Criteria. *Journal of Internal Medicine*. 2011, roč. 270, č. 4, s. 327-338.

- [62] HEMPEL, S., D. CHAMBERS, A.-M. BAGNALL a C. FORBES. Risk factors for chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis: a systematic scoping review of multiple predictor studies. *Psychological Medicine*. 2008, roč. 38, č. 07, 915–926.
- [63] National Institute for Health and Clinical Excellence. Chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis (or encephalopathy): diagnosis and management of CFS/ME in adults and children [online]. London: NICE 2007, [cit. 27.5.2012]. Dostupné z <http://www.nice.org.uk/guidance/CG53/NICEGuidance>
- [64] FRANEKOVÁ, J. a A. JABOR. Interpretace lipidového profilu: cholesterol, HDL cholesterol, LDL cholesterol a triacylglyceroly. *Postgraduální medicína*. 2007, roč. 9, č. 6, s. 617-620.
- [65] NOUZA, M. Chronický únavový syndrom. *Medicína pro praxi*. 2008, roč. 5, č. 4, s. 160-163.
- [66] Diagnostic Tests to Exclude Other Causes. *Centers for Disease Control and Prevention* [online]. 2012-05-04 [cit. 2012-06-03]. Dostupné z: <http://www.cdc.gov/cfs/diagnosis/testing.html>.
- [67] PECKA, M. et al. *Praktická hematologie: laboratorní postupy*. Český Těšín: Infiniti art, 2010, s. 67-125. ISBN 978-80-903871-9-5.
- [68] ZIMA, T. *Laboratorní diagnostika*. Praha: Galén, 2002, s. 28-48. ISBN 80-7262-201-3.
- [69] ZIMA, T. et al. Doporučení České nefrologické společnosti a České společnosti klinické biochemie ČLS JEP k vyšetřování glomerulární fi ltrace. *Klinická biochemie a metabolismus*. 2009, č. 2.
- [70] LUKEŠ, J. a P. KORANDA. LABORATORNÍ DIAGNOSTIKA ONEMOCNĚNÍ ŠTÍTNÉ ŽLÁZY. *Interní medicína pro praxi*. 2001, č. 3.
- [71] Biochemické analyzátory. *Stapro* [online]. [cit. 2012-06-05]. Dostupné z: <http://www.stapro.cz/nabidka/1314877717-zdravotnicka-technika/biochemicke-analyzatory.htm>
- [72] Cobas® 8000: Popis. [online]. [cit. 2012-06-05]. Dostupné z: http://www.roche-diagnostics.cz/produkty/klinickelaboratore/cobas6000_popis.aspx.
- [73] Smartlyte. *LABtechnik* [online]. [cit. 2012-06-05]. Dostupné z: <http://www.labtechnik.cz/biochemie/analyzatory/smartlyte/>
- [74] Prolyte: e/. *LABtechnik* [online]. [cit. 2012-06-05]. Dostupné z: <http://www.labtechnik.cz/biochemie/analyzatory/prolyte/>
- [75] JASON, L.A. et al. Fatigue Scales and Chronic Fatigue Syndrome: Issues of Sensitivity and Specificity. *Disability Studies Quarterly*. 2011, roč. 31, č. 1.
- [76] BRENU, E.W. et al. Longitudinal investigation of natural killer cells and cytokines in chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis. *Journal of Translational Medicine*. 2012, roč. 10, č. 1.
- [77] BRENU, E.W. et al. Immunological abnormalities as potential biomarkers in Chronic Fatigue Syndrome/Myalgic Encephalomyelitis. *Journal of Translational Medicine*. 2011, roč. 9, č. 1.

- [78] WHITE, P.D. et al. Comparison of adaptive pacing therapy, cognitive behaviour therapy, graded exercise therapy, and specialist medical care for chronic fatigue syndrome (PACE): a randomised trial. *Lancet*. 2011, roč. 377, č. 9768, s. 823-836.
- [79] JASON, L. The Energy Envelope Theory and Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. *AAOHN Journal*. 2008, roč. 56, č. 5, s. 189-195.

SEZNAM ZKRATEK

| | |
|--------------|---|
| ACA | Antikardiolipinové protilátky |
| ACTH | Adrenokortikotropní hormon |
| ALP | Alkalická fosfatasa |
| ALT | Alaninaminotransferasa |
| APT | Adaptive Pacing Therapy, adaptivní stimulační terapie |
| AST | Aspartátaminotransferasa |
| B19 | Parvovirus B19 |
| CBT | Cognitive Behavioral Therapy, Kognitivní behaviorální terapie |
| CCD | The Canadian Consensus Definition |
| CFS | Chronický únavový syndrom |
| CNS | Centrální nervový systém |
| dUTPasa | deoxyuridintrifosfát nukleotidhydrolasa |
| EBV | Epstein-Barr virus |
| GET | Graded Exercise Therapy, terapie postupnou změnou zátěže |
| GMT | Gama-glutamyltransferasa |
| GSH | Glutathion |
| HHV | Human Herpes Virus, lidský herpetický virus |
| HPA | Hypothalamo-hypofyzárně-adrenální spoj |
| HUTT | Head-up tilt test, test na nakloněné rovině |
| ICC | International Consensus Criteria |
| ICD | International Classification of Disease |
| IFN γ | Interferon gama |
| IL | Interleukin |
| LD | Laktátdehydrogenasa |
| MD | Malátdehydrogenasa |

| | |
|--------------|---|
| MLV | Murine Leukemia Virus, virus myší leukemie |
| NICE | National Institute for Health and Clinical Excellence |
| NK | Natural Killers, přirození zabíječi |
| T3 | Trijódthyronin |
| T4 | Thyroxin |
| TGF β | Transforming growth factor beta, transformující růstový faktor beta |
| TNF α | Tumor Necrosis Factor alfa, tumor nekrotizující faktor alfa |
| TRH | Thyreoliberin |
| TSH | Thyreotropní hormon |
| WHO | World Health Organisation |
| XMRV | Xenotropic murine leukemia virus-related virus, xenotropní virus podobný viru myší leukemie |

SEZNAM GRAFŮ

| | |
|--|----|
| Graf č.1: Zastoupení mikroorganismů u pacientů s CFS a zdravých kontrol, upraveno dle Nicolson et al. [9]..... | 13 |
| Graf č.2: Výskyt jednotlivých tříd antikardiolipinových protilátek u pacientů s CFS, celkový počet testovaných pacientů je 40, upraveno dle Hokama et. al [54].. | 20 |

SEZNAM TABULEK

| | |
|---|----|
| Tabulka č. 1: Přehled kritérií dle Holmese, přeloženo z Holmes [6]..... | 22 |
| Pokračování Tabulka č. 1: Přehled kritérií dle Holmese, přeloženo z Holmes [6]..... | 23 |
| Tabulka č. 2: Přehled kritérií dle Fukudy, přeloženo z Fukuda [7]..... | 23 |
| Tabulka č. 3: Přehled vybraných onemocnění jako vylučující faktory při stanovení diagnózy CFS, přeloženo z Fukuda) [7]. | 23 |
| Tabulka č. 4: Průvodce hodnocením symptomů v diagnostice CFS, upraveno a přeloženo z NICE [61]. | 28 |
| Tabulka č. 5: Odlišování faktorů společných s CFS a jinými onemocněními v diagnostice CFS, upraveno a přeloženo z NICE [61]. | 29 |
| Tabulka č. 6: Základní panel vyšetření v diagnostice CFS..... | 31 |
| Tabulka č. 7: Doplnující vyšetření k potvrzení/vyloučení diagnózy CFS..... | 32 |
| Tabulka č. 8: Přehled zkoumaných zdrojů potenciálních biomarkerů..... | 35 |