

Chronický únavový syndrom a infekce nervus vagus: psychoneuroimunologická hypotéza

Chronický únavový syndrom (chronic fatigue syndrome, CFS) je stav dlouhodobého intenzivního vyčerpání, který není možno zmírnit odpočinkem nebo spánkem. Tato diagnóza se stanoví per exclusionem při absenci alternativní etiologie příznaků. Příčina CFS není dosud známa a je tématem odborných debat. V časopise Medical Hypotheses byl publikován článek, v němž je zkoumána souvislost mezi CFS a infekcí nervus vagus.¹ Přinášíme referát o obsahu tohoto zajímavého článku.

Dosavadní studie zkoumaly možnou etiologickou roli různých virových a bakteriálních agens a abnormalit imunitního systému u CFS, ale nekonzistentní a rozporuplné výsledky nevedly k jednoznačným závěrům. Uvedený článek popisuje hypotézu, která integruje a vysvětluje různá pozorování u CFS. Tento koncept, označovaný jako „hypotéza infekce nervus vagus“ (VNIH, z anglického Vagus Nerve Infection Hypothesis) se opírá o lokalizaci infekce podél senzoričké (afferentní) části nervus vagus. Zatímco za fyziologických okolností tato část nervu zaznamená periferně lokalizovanou infekci, nervová signalizace vede k únavě a zklidnění organismu, pokud je infekce lokalizovaná přímo v samotném nervu, a standardní únavový signál se patologicky zvyšuje. Když jsou gliové buňky obklopující nervus vagus aktivovány virovou nebo bakteriální infekcí, jejich neuroexcitační sekrece eskaluje aferentní signalizaci, kterou mozek nesprávně interpretuje jako důkaz těžké periferní infekce, a iniciuje projevy jako je únava a další příznaky CFS. Protože může dojít k perzistenci této aktivace gliových buněk, symptomy CFS mohou přetrvávat řadu let. Autor citovaného článku upozorňuje, že CFS je s nejvyšší pravděpodobností multifaktoriální onemocnění, které může mít různou etiologii. Proto hypotéza VNIH není míněna jako univerzálně platná, ale může vysvětlit vznik části (možná většiny) případů CFS.

Neurotropní viry

Názory na spojení mnoha různých typů infekcí s CFS jsou v dostupné literatuře nekonzistentní. Základem hypotézy VNIH je předpoklad, že důležitější než původce in-



Chronický únavový syndrom je stav dlouhodobého intenzivního vyčerpání, který není možno zmírnit odpočinkem nebo spánkem.

fekce je její lokalizace. S etiologií CFS jsou nejčastěji spojovány neurotropní viry. Tyto viry se vyznačují afinitou především k aferentním senzoričkým nervům inervujícím orgány. Tyto nervy a s nimi spojená glie mohou být terčem virové infekce a příčinou následné imunitní odpovědi. Je důležité zmínit, že i viry a bakterie, které nejsou považovány za neurotropní, mohou být příčinou CFS, pokud infikují nervus vagus.

Neurotropní viry zapojené do etiologie CFS zahrnují osm humánních herpesvirů, zejména herpesvirus typu 6 (HHV-6) a HHV-5 (cytomegalovirus). HHV-4 (virus

Epstein-Barrové, EBV) je také spojován se vznikem CFS. Tyto viry jsou latentně přítomné především v gangliích a v nervové a lymfatické tkáni, a k jejich reaktivaci může dojít během stresu nebo nemoci. To je pravděpodobně i důvodem, proč se u pacientů s CFS objevují příznaky během stresu, v průběhu nachlazení nebo chřipky. Viry se v takových případech rozšíří do extracelulárního prostoru, kde jsou obklopeny gliovými buňkami, které uvolňují neuroexcitační mediátory (prozánětlivé cytokiny a další). Lokální cytokiny jsou detekovány nejbližšími vagovými chemoreceptory a

následuje aferentní signál do mozku. Mozek poté iniciuje zvýšenou únavnost a další příznaky CFS. Z koncepce VNIH vyplývá, že pokud tyto patogeny infikují samotný nervus vagus, uvolněné cytokiny působí přímo na receptory senzitivních vláken tohoto nervu a následná imunitní reakce je patologicky vystupňovaná.

Prozánětlivé cytokiny, vrozená imunita a CFS

Hladiny prozánětlivých cytokinů (například interleukinů IL-1 a IL-6) se mění v cirkadiánním rytmu, mají roli v regulaci fyziologického spánku. Jsou součástí nespecifické imunitní odpovědi a reagují na infekci. Behaviorální a motivační složka reakce akutní fáze se nazývá sickness behavior. Toto chování zahrnuje únavu a je funkcí imunitní odpovědi v CNS. Prozánětlivá cytokinová signalizace bloudivého nervu je rozhodující složkou zahájení reakce akutní fáze, což se sice projevuje jako méně závažná CFS, ale má svoji zásadní důležitost.

Uvedený behaviorální aspekt imunitní odpovědi má adaptivní charakter, ale může se změnit na patologický proces. Může tak dojít k výraznému překrytí mezi adaptivní změnou a příznaky CFS. VNIH je založena na myšlence, že příznaky CFS jsou neadekvátně silným a dlouhodobým vyjádřením původně normální adaptivní reakce.

Role gliových buněk

Díky vagovým gangliím a paragangliím je nervus vagus citlivý na signalizaci cytokinů z aktivované glie. Nervus vagus je hustě obalen gliovými buňkami, které při aktivaci produkují cytokiny a neuroexcitační mediátory. Literatura o neuropatické bolesti nabízí mechanismus, kterým se normální signalizace může změnit na patologickou, a z normální reakce na onemocnění se stane CFS.

Normální signál v nervu přenášejícím bolest vede k subjektivní bolesti. Když je tento signál zesílen aktivovanou gliovou buňkou, může to vést k neuropatické bolesti. VNIH uvádí, že normální signál v bloudivém nervu vede k onemocnění, a když je signál zesílen aktivovanou glií, může vést k CFS.

Důsledky hypotézy: výzkum

Hlavní cíle výzkumu VNIH by měly zahrnovat experimentální podporu, vývoj diagnostických nástrojů a vývoj léčby. Výzkum by měl zahrnovat zvířecí modely i klinické studie. Současným standardem důkazů na podporu VNIH mohou být studie u zesnu-

lých pacientů s CFS, především výzkum aktivované glie, zánětu a aktivní virové infekce v nervu vagus, jeho paraganglií a ganglií. Nejběžnější marker pro gliovou aktivaci, gliový fibrilární protein (GFAP), však nemusí být přítomen v paragangliových gliových buňkách.

U pacientů lze k detekci virových lézí v tkáni v CNS použít magnetickou rezonanci po injekci gadolinia. Elektrofyziologické záznamy nervus vagus in vivo jsou možné, ale invazivní. Použití radioligandů translokátorového proteinu při pozitronové emisní tomografii se ukázalo jako slibná metoda zobrazení mikrogliaální aktivity při neurozánětu vyvolaném neurodegenerativní poruchou a může být užitečné v rámci výzkumu etiologie CFS.

Důsledky hypotézy: léčebné strategie

Farmakologické, neuroterapeutické a chirurgické léčebné strategie

Na základě patogenetické role VNIH jsou u CFS možné různé léčebné strategie, například nasazení gliových inhibitorů, specifických antivirotik, stimulace vagových nervů, případně vagotomie. Pokud je hlavní příčinou většiny CFS příznaků infekce vyvolaná gliovou aktivací vagového nervu, pak by mohly být obzvláště účinnou strategií léčby gliové inhibitory. Například ibudilast (známý jako AV411 nebo MN166) inhibuje produkci cytokinů v glii prostřednictvím inhibice makrofágového migračního inhibičního faktoru (MIF). Vzhledem k mechanickému překrytí neuropatické bolesti a VNIH u CFS data ukazují, že inhibitor MIF (například uvedený ibudilast) může být účinnou metodou pro snížení patologické vagové signalizace, a může být pro léčbu CFS kombinován s vhodnými antivirotiky. Antivirotika se ukázala jako určitý příslib v léčbě vybraných pacientů s CFS. Například u pacientů se zvýšenými titry protilátek proti HHV-6 a EBV valganciklovir významně zlepšil příznaky únavy u většiny nemocných.

Pokud základní výzkum podpoří hypotézu o roli vagové infekce u CFS, může představovat další potenciální léčbu stimulace nervus vagus (VNS). VNS je invazivní metoda a zahrnuje stimulaci krční větve vagového nervu v krčním nervově-cévním svazku. VNS se ukázala jako slibná metoda pro pacienty s příznaky, které se překrývají s CFS, jako jsou deprese a chronická bolest hlavy, i když mechanismus účinku VNS není zcela objasněn. Nejradikálnější přístup by představovala vagotomie. Tato metoda je používána v animálních modelech k blokadě „sickness beha-

vior“ při periferní infekci. Může představovat i možnost pro nejzávažnější případy CFS na uvedeném etiopatogenetickém podkladě.

Strategie psychologické a behaviorální léčby

Dříve se tvrdilo, že CFS je porucha způsobená psychologickými mechanismy. Hypotéza patogenetické role vagového nervu u CFS je v rozporu s čistě psychologickou etiologií. Kognitivně behaviorální terapie a gradovaná cvičení se však v randomizované studii ukázaly jako užitečné u přibližně 30 % jedinců s CFS. I když byly účinky mírné, 30 % pacientů se významně zlepšilo, bez léků nebo chirurgického zákroku. Existují dva důvody, proč by měly být pacientům s CFS doporučeny jak psychologické, tak behaviorální intervence:

1. U některých pacientů mohou být psychologické a behaviorální intervence přínosné. Jak ukazuje odborná literatura, tento typ léčebné intervence může zlepšovat například biomarkery diabetu 2. typu, AIDS, někdy i u onkologických onemocnění. Jak ukázaly studie, například meditace zlepšila krevní tlak i citlivost na inzulín u jedinců s diabetem 2. typu. U jedinců s HIV vedl trénink zvládnutí kognitivního behaviorálního stresu k nižší virové zátěži a ke zvýšení počtu T-lymfocytů.
2. Kognitivně behaviorální terapie i gradovaná cvičební terapie mohou pomoci překonat chronickou svalovou atrofií a podpořit důvěru pacienta k léčbě. Výzkum naznačuje, že nejlepším přístupem k terapii příznaků CFS způsobených infekcí vagových nervů může být kombinace výše uvedených strategií.

Závěr

Hypotéza etiologické role infekce nervus vagus (VNIH) nabízí vysvětlení pro vysvětlení mechanismu vzniku příznaků a možné léčebné strategie u některých pacientů s CFS. Podle této hypotézy představují příznaky u pacientů s CFS patologicky přehnanou reakcí způsobenou infekcí a aktivací signalizace gliových buněk podél aferentního vagového nervového systému. ■

Literatura

1. Van Elzakker MB. Chronic fatigue syndrome from vagus nerve infection: A psychoneuroimmunological hypothesis. *Medical Hypotheses* 2013;81:414-423.

PharmDr. Marek Lapka,
MUDr. Pavel Kostiuk, CSc.