

# CHRONICKÝ ÚNAVOVÝ SYNDROM

MUDr. Martin Nouza, CSc.

Centrum klinické imunologie, Praha

Chronický únavový syndrom je stále, po více než 20 letech studia, předmětem kontroverzních postojů. Dnes se domníváme, že se jedná o neheterogenní skupinu stavů s různými příčinami a relativně stejným projevem a klinickým obrazem. Z této skupiny je třeba diagnosticky vyloučit příčiny s jasným původem (infekce, záněty, primárně psychické problémy) a ty kauzálně léčit. Všechny pacienty je však třeba sledovat a poskytnout jim potřebný, empatický, vysoce erudovaný přístup.

**Klíčová slova:** chronický únavový syndrom, CFS, lymeská borrelióza, chlamydióza, únava, subfebrilie.

Med. Pro Praxi 2008; 5(2): 160–163

## Úvod

Už více než deset let uplynulo od chvíle, kdy v USA zasedli specialisté z federálních zdravotnických institucí a vyslali do celého světa zprávu, že je nejvyšší čas zabývat se chronickým únavovým syndromem (CFS). Od té doby se tito i jiní odborníci sešli ještě mnohokrát. Vytvořili několik diagnostických návodů a doporučení. Byly uveřejněny stovky prací nalézající nejrůznější odchylky, byly vysloveny desítky hypotéz. Byly ustanoveny vládní komise, které měly dát konečnou odpověď. Čas od času se objevily zprávy o nadějných výsledcích v diagnostice nebo léčbě, a pak náhle ustoupily nebo nebyly potvrzeny dalšími odborníky.

Objevily se nové, podobné nemoci, které byly s CFS spojovány. Lišily se navrhované léčebné postupy i přístupy k sociálnímu zajištění – někde zcela CFS popírali, jinde naopak nemocní vyhrávali precedentní soudní pře. V letech 1995–1998 poskytl Kongres USA státním institucím (CDC a NIH) na výzkum a řešení problému CFS téměř 23 milionů USD, další peníze plynuly z jiných zdrojů a výsledky začaly být vidět. Názory na nemoc se pozvolna posouvaly od jejího naprostého odmítní až na úroveň dnešního kolbiště zdánlivě nesmiřitelných protikladů – tělo nebo duše? Pravda nebo lež? Podívejme se, jaká je dnes úroveň znalostí o CFS.

## Definice CFS

CFS představuje chorobný stav jednoznačně multidisciplinární povahy, přesahující svými projevy do řady odborností, zvláště klinické imunologie, neu-

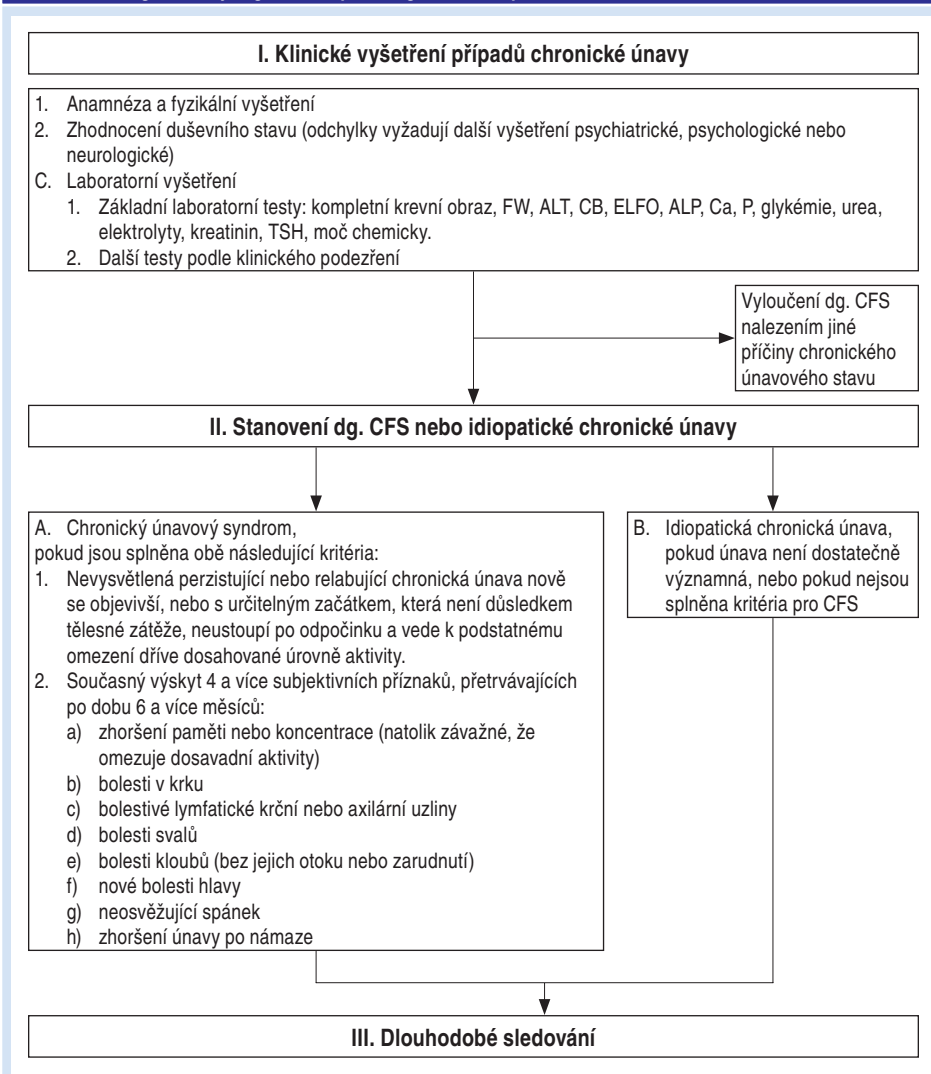
rologie, revmatologie, endokrinologie, gynekologie, psychologie a psychiatrie. Dominantní roli v péči o nemocné s CFS však dle našeho soudu mají vedle lékařů první linie zvláště internisté a kliničtí imunologové. Souvisí to za prvé s potřebou široké diferenciální diagnostiky a dále s významnou přítomností projevů imunopatologických procesů sahajících od imunodeficitů až po autoagresivitu (12, 23, 27).

V průběhu let bylo předloženo několik diagnostických návodů (8, 13, 15), které byly postupně doporu-

čovány k vylepšení nebo oficiálně revidovány. Dnes se celosvětově za základ většiny studií zkoumajících nemocné s CFS považují diagnostická kritéria stanovená CDC (Fukuda) v roce 1994 (tabulka 1). Z této definice odvozený diagnostický algoritmus ukazuje tabulka 2 (6, 10).

Jiný přístup, podstatně bližší evropskému medicínskému uvažování nabízí britský, tzv. **oxfordský přístup**. Vychází ze dvou základních podmínek (podobně jako Holmes) a to, že únava je základní pod-

Tabulka 2. Diagnostický algoritmus pro diagnózu CFS podle CDC a NIH



Tabulka 1. Kritéria pro diagnózu CFS (6)

Únava > 6 měsíců
Zhoršení paměti nebo koncentrace
Bolesti v krku
Bolestivé lymfatické uzliny
Bolesti svalů
Bolesti kloubů
Bolesti hlavy
Neosvěžující spánek
Neurologické a psychické obtíže
Zhoršení únavy po námaze

**Tabulka 3. Oxfordská kritéria (25)**

Únava je hlavní příznak
Syndrom má určitelný začátek, netrvá po celý život
Únava je těžká, zneschopňující a postihující fyzické i duševní funkce
Únava je přítomna minimálně 6 měsíců, během kterých je přítomna minimálně 50 % času
Ostatní příznaky mohou být přítomny, zvláště myalgie, poruchy spánku a nálady.

**Touto definicí by měli být vyloučeni:**

- zvláště nemocní se zdravotními poruchami způsobujícími únavu (např. těžká anémie). Nemocní by měli být překlasičkováni, zjistí-li se tato porucha i v průběhu sledování.
- nemocní se stanovenou diagnózou schizofrenie, mani-depresivní choroby, toxikománie, poruchy příjmu potravy a prokázaným organickým onemocněním mozku. Ostatní psychiatrická onemocnění, včetně depresivních a úzkostných poruch a hyperventilačního syndromu, nejsou nezbytným důvodem k odmítnutí.

mínkou onemocnění a že některé stavy a choroby musí být vyloučeny (tabulka 3) (25).

To vcelku odpovídá naší každodenní zkušenosti: nemocný přichází s tím, že trpí **chronickou únavou** (ta je definována jako významná únava trvající nebo se stále vracející po dobu alespoň půl roku). Běžné únavové stavy řeší nemocní sami, k lékaři přicházejí tehdy, trvá-li únava déle než jsou zvyklí, nebo pokud se pojí s dalšími obtížemi. Při komplexním vyšetření nemocného bychom měli zvážit, a pokud možno vyloučit, stavy spojené s infekční mononukleózou, chronickou lymeskou borreliózou, chronickou chlamydiovou infekcí (*Chl. pneumoniae*) tuberkulózou, případně další akutní či chronické infekce, dále roztroušenou mozkomíšni sklerózou, autoimunitní tyroiditidu nebo poruchy funkce štítné žlázy (zvl. hypotyreózu), nespecifické střevní záněty a systémová autoagresivní onemocnění, zatím ještě ne zcela vyjádřená – „doutnající“ (např. systémový lupus erytematos, dermatomyozitidu) (21, 31).

**Pečlivé vyšetření** by mělo vyloučit anémii a závažná postižení či dokonce selhávání funkce životně důležitých orgánů jako jsou srdce, játra a ledviny, ale také alkoholismus či jinou drogovou závislost. Jsou-li všechny obvyklé příčiny chronické únavy vyloučeny (a k tomu většinou stačí kvalitní anamnéza, pečlivé fyzikální vyšetření a základní laboratorní vyšetření krve a moči), můžeme sice pátrat dále, ale málokdy nalezneme relevantní nález. Nemocné, u kterých jsme nenalezli jednoznačnou příčinu jejich chronického stavu, dlouhodobě sledujeme. Proto i většina dalších prováděných vyšetření má za cíl pouze vylučovat známé stavy provázené únavou (sono břicha a ledvin, rtg S + P, podrobné laboratorní vyšetření, včetně imunologického). Další vyšetření budou ordinována s rozmyslem, podle klinického obrazu, zkušenosti, fyzikálního nálezu a subjektivních stesků (5).

Tím se dostáváme k další části britské definice: jsou přítomny další obtíže, zvláště myalgie, poruchy spánku a nálady. Podle našich zkušeností lze tedy charakteristický klinický obraz nemocného s uvažovanou diagnózou CFS vidět takto:

*Většinou, doposud zdravý jedinec, ženy převažují, stáří 25–45 let, na začátku bývá horečnaté onemocnění (ve 1/4–1/2 případů), v mladším věku často s obrazem infekční mononukleózy, později „podivné“, vlekloucí se virózy, následně (!) se objeví únava dosud nezvyklého trvání a intenzity, často s nově se objevivšími subfebriliemi, myalgiemi, stěhovavými artralgiemi, cervikální lymfadenopatií, poruchou spánku, paměti a koncentrace.*

CFS je jako chorobná jednotka akceptován až v závěru našeho století. Je však stále považován za heterogenní syndrom, překrývající se s dalšími „moderními“ polymorfními onemocněními, jako je např. syndrom mnohočetné přecitlivosti na chemické látky, choroba nemocných interiérů, syndrom války v Perském zálivu a také fibromyalgie. Všechny tyto chorobné jednotky mají společný nejen příznak velké únavy, ale i další shodné obtíže. Liší se pouze ve frekvenci jejich vyjádření. Je tak pravděpodobné, že vyvolávající nebo spouštěcí mechanismy mohou být jak u CFS, tak i dalších „nemocí 20. století“ společné. Lze říci, že jde o do jisté míry jednotné, nepřiměřené odpovědi lidského organismu na různé nepříznivé podněty (32, 33).

CFS postihuje lidi všech etnických, socioekonomických a věkových skupin. Převažují jedinci s velkým smyslem pro povinnost a odpovědnost, kteří jsou zvyklí podávat maximální výkon, nešetří se, neumí odpočívat a přepínají své síly. Jde tedy obvykle o velmi pracovitě a často ambiciózní lidi, jejichž představy nebyly z nejrůznějších důvodů zcela naplněny. Mezi diagnostikovanými případy patrně převažují ženy nad muži (podle našich zkušeností 3–4 : 1) ve věku 25–45 let, i když postiženi mohou být i děti. CFS se tedy může objevit v jakémkoliv věku. Informace o výskytu CFS nejsou dosud jednoznačně k dispozici, z dosavadních epidemiologických studií se prevalence CFS udává mezi 7–38 nemocnými na 100 000 obyvatel. Podle jiných studií by výskyt mohl být i desetinásobně vyšší (13).

**Příčina CFS**

Není dosud známa. Nejpravděpodobnější jsou dvě hypotézy, jejichž mechanismy se patrně prolínají. První předpokládá existenci zatím nezjištěného (známého či neznámého) **infekčního původu**. K úvaze o infekčním původu CFS vedla lékaře a epidemiology četná historická pozorování větších či menších epidemií a současný výskyt více případů v rodinách, ve školách nebo na pracovištích. Na infekční původ by mohl poukazovat i často náhlý

začátek obtíží. Jednoznačná souvislost s jakoukoli infekcí však doposud nebyla prokázána, naopak se domníváme, že aktivace chronických virových infekcí (např. EBV, CMV, HSV) představuje následek onemocnění, které je charakterizované poruchou imunologického dohledu nad infekcemi (1, 3, 4).

Druhá hypotéza předpokládá u CFS primární komplexní **imunitní poruchu**. Současný výzkum totiž odhalil významnou spoluúčast poruchy imunity na rozvoji onemocnění. Přesná povaha této komplexní a nespecifické poruchy není však dosud plně objasněna. Vzhledem k častému zvýšení počtu CD8+ buněk bývá poměr CD4+ ku CD8+ T-lymfocytů (imunoregulační index) v rámci CFS většinou snížený, tj. jeho hodnota se pohybuje pod 1,5, obvykle však pod 1,0. Prokazována je i snížená aktivita přirozených zabíječů (NK buněk, CD16+, CD56+), což podle některých názorů umožňuje odlišit podskupinu CFS s těžším průběhem a horší prognózou. Vedle aktivity NK buněk bývá změněna i produkce některých cytokinů, snížení bylo zjištěno u IL-2, naopak zvýšeny bývají TNF- $\alpha$ , TNF- $\beta$ , IFN- $\gamma$ , IL-1 $\alpha$  a solubilního IL-2R. Změněna bývá i citlivost cílových buněk na tyto cytokiny, což je způsobeno změnou koncentrace receptorů na povrchu těchto buněk. Role cytokinů produkovaných v CNS byla v experimentu zkoumána a vše ukazuje na vliv v CNS tvořených cytokinů na vznik únavy. V dalších pokusech byl potvrzen vliv těchto cytokinů na rozvoj změn chování a neuropsychických projevů experimentálních zvířat (porucha spánku, vyhledávání teplého prostředí, nemocné vzezření a chování) (15, 24, 30).

Pro roli neúčinně aktivovaného imunitního systému s předpokládanou perzistující chronickou virovou infekcí hovoří i průkaz poruchy regulace nitrobuňčného protivirového systému 2',5'-oligoadenylát (2–5A) syntetáza/RNáza L u nemocných CFS. Jedná se o metabolickou cestu, která je součástí obranných mechanismů savčích buněk proti virové nákaze a účastní se v regulaci buněčné diferenciaci a růstu. Tento systém je aktivován přítomností dvouvláknové RNA (dsRNA), za účasti interferonu, kdy aktivovaná RNáza L hydrolyzuje jednovláknovou virovou i buněčnou RNA a tím blokuje syntézu virových proteinů. Nemocní CFS mají oproti zdravým kontrolám statisticky významně zvýšenou bazální hladinu (2–5A) syntetázy, zvýšené hladiny bioaktivních 2–5A a přehnanou aktivitu RNázy L (29).

Z intenzivního výzkumu syndromu války v Perském zálivu, (který vykazuje řadu společných rysů s CFS) nyní přicházejí zajímavé názory. Totiž chemikálie typu pesticidů, bojových chemických látek a kouře z hořících ropných polí, jimž byli vojáci vystaveni, mohly podle těchto představ způsobit změnu genetického uspořádání s uvolněním atypické RNA

a tím aktivaci imunitního systému, vedoucí k manifestaci nemoci (7).

Z pohledu imunologa se tedy setkáváme s obrazem imunodeficitu, chronicky aktivovaného imunitního systému nebo rozvratu imunitního systému, přičemž se můžeme vždy setkat s klinickými projevy, které jsou vysvětlitelné různými superponovanými imunopatologickými mechanismy. Můžeme se tak setkat s důsledky deponování nefagocytovaných cirkulujících imunokomplexů do stěny cévní nebo do kloubní synovie, tedy s generalizovanou imunokomplexovou reakcí. Můžeme se eventuálně setkat i s autoagresivní reakce či metabolickými důsledky imunopatologických stavů. Nasedající infekční komplikace imunodeficitu pak jen prohlubují začarovaný kruh CFS.

Komplexní obraz onemocnění pak dle našeho názoru opravňuje k úvahám o chronické infekci,

**Tabulka 4. Některé teorie o vyvolání či spuštění CFS**

Infekční původce
Imunitní porucha
Stres
Porucha CNS
Porucha svalového metabolismu

**Tabulka 5. Terapeutický přístup k nemocným s CFS**

Imunomodulační léčba u nemocných, kteří mají v popředí známky imunodeficitu.
Antibiotická léčba u nemocných s přítomnou bakteriální infekcí nebo s podezřením na fokální infekci, většinou v kombinaci s bodem 1.
Vitaminy, minerály a přírodní látky při únavě, slabosti, energetickém deficitu.
Nootropní a vazomotorická léčba tam, kde dominuje mentální únava s poruchou kognitivních funkcí.
Psychofarmaka, sedativa a hypnotika při sekundárních úzkostných a depresivních stavech; zvláště při související poruše spánku.
Další symptomatická léčba dle klinického obrazu.
Komplexní, trpělivý, empatický přístup jako základ veškeré léčby.

**Tabulka 6. Nejčastější chyby v péči o nemocné s CFS**

Při malé víře v existenci CFS bagatelizace obtíží nemocného („unavení jsme všichni“...)
Při selhání snahy nalézt odpovídající příčinu stavu nemocného označení nemocného za neurotika, neurasienika...
Spokojení se se stanovenou diagnózou CFS a propadnutí nihilismu („s tím se stejně nedá nic dělat“) – obrátíme se na specialisty, konzultujeme klinického imunologa, psychiatra, infektologa apod.
Spokojení se se stanovenou diagnózou CFS a nemocný není dále sledován (autoimunitní nebo nádorové onemocnění se může projevit až po několika měsících či dokonce letech!)
Používání „diagnostické smršti“ – nemocného vyšetří deset odborníků, ale chybí syntéza
Nadužívání diagnózy CFS pro všechny nejasné stavy provázané únavou (mohou se skrývat závažné choroby!)

poruše imunitních mechanismů a potvrzuje významnou integrující roli cytokinů, realizujících provázání tří základních kamenů regulace vnitřního prostředí – **nervového systému, endokrinního systému a imunitního systému**. Proto ani nepřekvapuje pestrost klinického obrazu CFS, zahrnujícího příznaky postižení všech těchto tří systémů (2, 26). Jisté je, že v klinickém obraze nemocných s CFS lze prokázat imunodeficit s projevy recidivujících a protražovaných infekcí horních cest dýchacích, močových cest, u žen opakovaných gynekologických zánětů. Častá je chronická sinusitida, nezřídka se současným postižením průdušek. Je také známou klinickou zkušeností, že u nemocných s alergiemi je průběh CFS obvykle těžší.

Velmi často se setkáváme s názorem, že příčina CFS leží v poruše **psychické reaktivity** a že nemocní s CFS patří výlučně do psychiatrické péče. Jisté je, že CFS se některými svými projevy překrývá s úzkostnými, depresivními nebo organickými poruchami CNS (17, 33). Pokud tyto projevy předcházejí rozvoj celého onemocnění, neměli bychom nemocného pod diagnózu CFS zařadit. Pokud jsou však projevy psychické poruchy u nemocných součástí obrazu CFS, bývají hodnoceny jako druhotně vzniklé při bolesti, únavě, rozpadu životních jistot, problémech v rodině či zaměstnání nebo jako důsledek komplexních infekčně – imunopatologických změn. Navíc zde významnou roli při vzniku CFS hraje stres – oslabuje imunitní systém a tím působí na několika úrovních patogeneze CFS. Mimo infekční, imunitní a psychické vlivy byly uvažovány i některé další etiopatogenní mechanizmy (tabulka 4) (14, 16).

Na vzniku onemocnění se možná podílí řada různých faktorů současně. CFS vzniká obvykle u jedinců s vrozenou vnímavostí, někdy po proděláním infekce a za spolupůsobení akutního nebo delší dobu působícího stresu. Postupně se rozvíjí bludný kruh vzájemně se ovlivňujících patogenetických vlivů – nepříznivých faktorů zevního prostředí, opakovaných infekcí s nesprávnou a nedostatečnou imunitní odpovědí, aktivace chronických virových infekcí a velké či opakované psychické zátěže (9, 23, 28).

## Léčba

Doposud nebyla nalezena plně účinná léčba, která by přinesla efekt u každého nemocného: souvisí to pochopitelně se zatím neznámou příčinou onemocnění. V prvé řadě se snažíme zasáhnout a ovlivnit přítomnou infekci a imunitní poruchu. Dále se snažíme navrátit psychickou rovnováhu, odstranit únavu, léčit poruchy spánku, tlumit bolesti a zažívací obtíže. Doplňujeme chybějící vitaminy a minerály a využíváme i další užitečné přírodní látky. Pomocí psychoterapie i farmakoterapie aktivujeme nemocné. Jsme přesvědčeni, že naprosto

nezbytný je komplexní přístup k pacientovi v duchu nejlepších tradic české medicíny, což v praxi znamená, že každého nemocného s CFS se snažíme vidět jako celek a jako celkovou poruchu řešit i jeho onemocnění. Léčebný postup nemůže být tudíž pro všechny nemocné stejný, je nezbytné ke každému z nich přistupovat individuálně. Není proto jednoduché navrhnout obecné léčebné schéma; každý lékař navíc postupuje podle svých zkušeností.

Vzhledem k průkazu odchylek v imunitním stavu nemocných s CFS jsou často indikovány imunomodulační postupy, příznivě ovlivňující některé funkce imunitního systému. Hodně zkušeností bylo získáno s podáváním intravenózních nebo nitrosvalových imunoglobulinů. K účinným lékům patří i metisoprinol, který vedle imunomodulačního efektu má i nepřímé protivirové působení, dále bakteriální imunomodulátory, které je vhodné u chronických zánětů provázejících CFS alespoň zpočátku kombinovat s baktericidním antibiotikem. Účinný může být i některý z transfer faktorů nebo thymostimulin, který však není t. č. k dispozici. Léčba těmito preparáty bývá někdy provázena zvýrazněním zánětlivých projevů. Zvýšenou teplotu a další projevy nadměrné aktivace zánětu můžeme v případě potřeby tlumit preparáty s obsahem paracetamolu nebo ibuprofenu. Dobré zkušenosti jsme získali i s preparáty systémové enzymoterapie, spočívající v systémovém působení kombinací proteolytických enzymů (bromelainu, trypsinu, chymotrypsinu, papainu) a dalších látek (např. rutinu), schopných příznivým způsobem zasahovat do imunitních reakcí (12, 22). Velké naděje jsou vkládány do látky Ampligen, zasahující do řady biologických reakcí, včetně již zmíněného protivirového systému (2–5A) syntetáza/RNáza L. Zkoušeny jsou i malé dávky glukokortikoidů, ve snaze ovlivnit důsledky poruchy osy hypothalamus–hypofýza–nadledviny (19).

Klinická zkušenost i lékařský výzkum prokázaly u části nemocných s CFS příznivý efekt tricyklických antidepresiv, zkoušena byla i antidepresiva vyšších generací. Jejich efekt je podmíněn úzkou provázaností centrální nervové soustavy a imunitního systému; důležité přitom je, že efekt lze očekávat i u nemocných bez primární poruchy v oblasti psychiky. V této souvislosti se velmi dobře osvědčil selegilin, působící nejen antidepresivně (20). Antidepresiva působí nejen proti depresivitě, ale odstraňují i poruchy spánku. Velmi dobrý efekt byl pozorován i u nemocných s příznaky fibromyalgie, charakteristické bolestmi kloubů, svalů a kostěných výstupků. Těchto látek se netřeba obávat: jsou podávány v nižších dávkách, než je obvyklé v psychiatrii.

Užitečná je i podpůrná léčba zinkem, hořčíkem a selenem, vitaminy, zvláště skupiny B, a též vitaminy E a C. Rozhodující přínos při tvorbě ATP v mi-

tochondriích při chronických únavových stavech může přinést ubichinon čili koenzym Q10, karnitin, GLA, omega-3 a omega-6 mastné kyseliny obsažené v rybím, pupalkovém nebo brutnákovém oleji. Dobré zkušenosti byly získány i při použití přípravků obsahujících ženšen (*Panax ginseng*), třapatku nachovou (*Echinacea purpurea*) nebo australský čajovník tea-tree. Poruchy paměti mohou být vhodně upraveny pomocí lecitinu nebo výtažků z listů jinanu dvoulaločného (*Ginkgo biloba*). Mírně anti-depresivně působí hypericiny obsažené v extraktu z třezalky tečkové (*Hypericum perforatum*).

Únava a vyčerpání, hlavní příznaky CFS, mohou být odstraněny nebo alespoň zmírněny užíváním již zmíněného ženšenu ale i guarany, extraktu z plodů jihoamerické liány paulinie nápojné (*Paullinia cupana*) (21, 22, 23).

Mnoho léků vždy svědčí o nedostatku skutečně účinné léčby. Do chvíle, než bude objevena, musíme vystačit se symptomatickou a podpůrnou léčbou a terapeutickým působením lékařovy osobnosti. Při vědomí významného zjednodušení uvádíme v tabulce 5 možný přístup k nevhodnějšímu léčebnému postupu.

Nemocným velmi pomáhá vědomí, že nejsou se svými problémy osamoceni. Je pro ně důležité, že mají při sobě blízkého člověka, který jim rozumí, chápe jejich situaci a je připraven jim kdykoliv pomoci. Nejčastější chyby v péči o nemocné s CFS uvádí tabulka 6.

**MUDr. Martin Nouza, CSc.**

Centrum klinické imunologie  
Havelská 14, 110 00 Praha 1-Staré Město  
e-mail: nouza@imunologie.cz

## Literatura

- Bode L, Zimmermann W, Ferszt R et al. Borna disease virus genome transcribed and expressed in psychiatric patients. *Nat. Med.* 1995; 1 (3): 232–236.
- Bou-Halil I, Rowe PC, Kan J et al. The relationship between neurally mediated hypotension and the chronic fatigue syndrome. *JAMA*, 1995; 274 (12): 961–967.
- Dickinson CJ. Chronic fatigue syndrome – aetiological aspects. *Eur. J. Clin. Invest.* 1997; 27 (4): 257–267.
- Fučíková T, Kryštůfková O, Janatková I. Chronický únavový syndrom. *Fórum Imunologie* 1993; 1 (3): 93–97.
- Fučíková T. *Klinická imunologie v praxi*. Praha: Galén, 1997.
- Fukuda K, Straus SE, Hickie I et al. The chronic fatigue syndrome: a comprehensive approach to its definition and study. *Ann. Intern. Med.* 1994; 121 (12): 953–959.
- Fukuda K, Nisenbaum R, Stewart G et al. Chronic multisymptom illness affecting Air Force veterans of the Gulf War. *JAMA* 1998; 280 (11): 981–988.
- Holmes GP, Kaplan JE, Gantz NM et al. Chronic fatigue syndrome: a working case definition. *Ann. Intern. Med.* 1988; 108 (3): 387–389.
- Cho HJ et al. Chronic fatigue syndrome: an update focusing on phenomenology and pathophysiology. *Curr. Opin. Psych.* 2006; 1 (1): 67 – 73.
- Chronic fatigue syndrome. information for physicians. National institute of allergy and infectious diseases, National institutes of health, Bethesda, 1996.
- Chronic fatigue syndrome. Report of a joint working group of the Royal Colleges of Physicians, Psychiatrists and General Practitioners, London, 1997.
- Klímás NG, Konecny AO. Chronic fatigue syndrome: inflammation, immune function, and neuroendocrine interactions. *Curr. Rheumatol. Rep.* 2007; 1 (6): 482–487.
- Katon W, Russo J. Chronic fatigue syndrome criteria: a critique of the requirement for multiple physical complaints. *Arch. Intern. Med.* 1992; 152 (8): 1604–1609.
- Komaroff AL. A 56-year-old woman with chronic fatigue syndrome. *JAMA* 1997; 278 (14): 1179–1185.
- Komaroff AL, Fagioli LR, Geiger AM et al. An examination of the working case definition of chronic fatigue syndrome. *Am. J. Med.* 1996; 100 (1): 56–64.
- Litzman J, Lokaj J, Fučíková T. Chronický únavový syndrom. *Čas Lék čes* 1998 137 (10): 295–298.
- MacDonald K, Osterholm MT, LeDell KH et al. A case-control study to assess possible triggers and cofactors in chronic fatigue syndrome. *Am. J. Med.* 1996; 100 (5): 548–554.
- Mawle AC, Nisenbaum R, Dobbins JG et al. Immune responses associated with chronic fatigue syndrome: a case-control study. *J Infect Dis* 1997; 175 (1): 136–141.
- McKenzie R, O'Fallon A, Dale J et al. Low-dose hydrocortisone for treatment of chronic fatigue syndrome. *JAMA* 1998; 280 (12): 1061–1066.
- Natelson BH, Cheu J, Hill N et al. Single-blind, placebo phase-in trial of two escalating doses of selegiline in the chronic fatigue syndrome. *Neuropsychobiology*, 1998; 37 (3): 150 – 154.
- Nouza M. Co je a co není chronický únavový syndrom. In: Honzák R. (Ed.): *Kde se stala chyba? Kazuistiky I*. Praha: Galén 1997.
- Nouza M. Chronický únavový syndrom. In: Rovenský J. a kol. *Reumatologie v teorii a praxi VI*. Martin: Osveta 2004: 363–370.
- Nouza M, Svoboda J. Chronický únavový syndrom. Praha: Galén 1998.
- Peakman M, Deale A, Field R et al. Clinical improvement in chronic fatigue syndrome is not associated with lymphocyte subsets of function or activation. *Clin. Immunol. Immunopathol.* 1997; 82 (1): 83–91.
- Sharpe MC, Archard LC, Banatvala JE et al. A report – chronic fatigue syndrome: guidelines for research. *J. R. Soc. Med.* 1991; 84 (2): 118–121.
- Sheng WS, Hu S, Lamkin A et al. Susceptibility to immunologically mediated fatigue in C57-BL/6 versus Balb/c mice. *Clin Immunol Immunopath* 1996; 81 (2): 161–167.
- Steidl L, Kubičková J, Bystroň J. Chronický únavový syndrom. *Prakt. Lék.* 1993; 73 (4): 134–139.
- Straus SE. Defining the chronic fatigue syndrome. *Arch. Intern. Med.* 1992; 152 (8): 1569–1570.
- Suhadolnik RJ, Peterson DL, O'Brien K et al. Biochemical evidence for a novel low molecular weight 2–5A-dependent RNase L in chronic fatigue syndrome. *J. Interferon Cytokine Res.* 1997; 17 (7): 377–385.
- Swanink CM, Vercoulen JH, Galama JM et al. Lymphocyte subsets, apoptosis, and cytokines in patients with chronic fatigue syndrome. *J. Infect. Dis.* 1996; 173 (2): 460–463.
- Šterzl I, Zamrazil V. Endokrinopatie v diferenciální diagnostice chronického únavového syndromu. *Vnitř. Lék.* 1996; 42 (9): 624–626.
- Wallace DJ. The fibromyalgia syndrome. *Ann. Med.* 1997; 29 (1): 9–21.
- Wessely S, Nimman C, Sharpe M. Functional somatic syndromes: one or many? *Lancet* 1999; 354 (9182): 936–939.