

**PART I : The Cardiovascular and Exercise Studies and Fatigue Overview**

"Una guida di non addetti ai lavori alla conferenza internazionale IACFS 2007 di Cort Johnson - Gli studi sul sistema cardiovascolare e sull'esercizio e visione d'insieme della fatica.

<http://www.phoenix-cfs.org/PR%20Sp%20Ed%20...%20Exercise.htm>

La conferenza è iniziata con una importante descrizione dello stato della ricerca sulla fatica in Giappone.

**Emerge in Giappone un modello di CFS**

**Descrizione introduttoria alla Sezione sull’Affaticamento-** Yasuyoshi Watanabe- dopo una breve introduzione di Nancy Klimas il Dr. Watanabe, un membro della delegazione giapponese ha dato il via alla conferenza. La dott.ssa Klimas ha detto che il governo giapponese proprio ora sta spendendo più degli Stati Uniti. Non solo i giapponesi stanno lavorando molto sulla CFS, lo stanno facendo anche in una maniera coesiva e integrata.

I giapponesi non stanno studiando la CFS per la gentilezza dei loro cuori. Il governo giapponese è arrivato a capire che la fatica cronica impone gravi costi economici ( più di 10 miliardi di dollari all’anno) e questa è la ragione del loro interesse nel risolverla. Questo ha portato diversi ministeri del governo a finanziare diversi progetti di ricerca su larga scala, compreso “Il meccanismo molecolare/neuronale dell’affaticamento e la sensazione della fatica e il modo di sconfiggere la fatica cronica” dal 1999 al 2005 e un altro progetto dal 2004 al 2009. Hanno tre centri di ricerca sulla CFS e sono supportati da laboratori in 26 università e istituzioni. Tra le altre cose stanno cercando di trovare e/o sviluppare cibi e farmaci anti-affaticamento.

I giapponesi si sono focalizzati principalmente sul sistema nervoso centrale. Il dr. Watanabe ha dichiarato che lesioni in diverse zone della corteccia frontale possono alterare l’attività dei nostri sistemi di sensori e produrre motivazioni nei pazienti con CFS.

La disfunzione neuroendoimmune nella CFS sembra interessare l’attività anormale di cinque sostanze, due neurotrasmettitori- glutammato e serotonina, acetilcarnitina, fattore B di trasformazione dello sviluppo e interferone. L’attivazione anormale del sistema serotonergico nella cingolata anteriore [cingolata=parte del cervello nella corteccia mediana], sembra essere particolarmente importante. Il dr. Watanabe crede che i problemi nella corteccia prefrontale e nella cingolata anteriore giochino un ruolo chiave nella CFS. *Vedremo la cingolata anteriore saltar fuori diverse volte durante la conferenza.*

Il tentativo giapponese di sviluppare modelli animali della CFS sottolinea quanto intensamente stiano studiando la fatica cronica. *Questi sono il tipo di studio di ricerca fondamentale che uno penserebbe che sia stato fatto molto tempo fa in una malattia caratterizzata dalla fatica post-esercizio!* Ne hanno parlato per anni negli Stati Uniti. Questi studi animali, che ponderano ciò che accade quando un organismo si affatica, sembrano essere una sorta di porta di servizio per arrivare alla CFS.

I giapponesi hanno scoperto che gli animali affaticati mostrano un ridotto assorbimento di glucosio nel forebrain [forebrain=è la parte più grande del cervello che comprende il cerebrum, così come il talamo, l’ipotalamo e il sistema limbico], disfunzione mitocondriale, upregulation delle citochine (IFN, TGF-B e ?), variazioni nella espressione genica e disfunzione serotonergica. Tutti questi sono stati trovati nella CFS.

Queste ricercatori hanno anche misurato più di cento fattori biochimici e sono stati in grado di sviluppare un "indice di stanchezza". Questo comprende ridotto assorbimento di glucosio nel cervello, riduzione delle fibre dopaminergiche nel cervello, degenerazione dei melanotropi pituitari e ? (il punto di domanda non è il mio; NDT). *La dopamina è un intermediario nel metabolismo della tirosina e un precursore della noraepinefrina e della epinefrina (noradrenalina/adrenalina). La dopamina gioca un ruolo molto speciale nel ganglia basale; una parte del cervello che è stata a lungo di interesse nella CFS. Noraepinefrina/epinefrina sono neurotrasmettitori centrali del sistema nervoso simpatico e giocano un ruolo centrale nella risposta allo stress- un'altra area di grande interesse. I melanotropi pituitari producono melantropina, un ormone.*

*La riduzione delle fibre nervose dopaminergiche negli animali affaticati suggerisce che la fatica sia associata ai problemi con il funzionamento del ganglia basale e del sistema nervoso simpatico. Ci sono evidenze di entrambi nella CFS. Ma che cosa può portare i cervelli dei pazienti con CFS a somigliare a quelli degli affaticati topi di laboratorio? Il dr. Watanabe cercherà di rispondere alla domanda nella sua relazione della sezione del cervello.*

I giapponesi hanno fatto sopportare a volontari sani quattro ore di sessioni di esercizi e hanno cercato biomarkers della fatica. Hanno notato che quando la fatica raggiunge un certo stato quella spinta cade. Sono stati in grado di collegare i diminuiti livelli dell'amino acido alanina alla fatica fisica e ridotti livelli delle catene complesse divise degli amino acidi e della tirosina alla fatica mentale. Le perdite di Triptofano erano correlate con un tipo di fatica complessa associata sia alla fatica fisica che a quella mentale. *Il triptofano è un precursore della serotonina, I ricercatori hanno sospettato per qualche tempo che fosse coinvolto nell'affaticamento e qualche evidenza suggerisce che i livelli di triptofano siano alterati nella CFS.*

Hanno scoperto, in modo interessante, che una sostanza dell'aroma terapia chiamata "odore verde" attivava il cingolato anteriore nel cervello e sembrava sollevare da alcuni sintomi della fatica. Questa è stata quasi una presentazione e un bel modo di iniziare la conferenza. Sentiremo altro dal dr. Kurastane e dagli altri ricercatori giapponesi più avanti.

### **Sistema vascolare e cardiovascolare**

*Molti altri studi suggeriscono che c'è qualcosa che ha a che fare con i sistemi circolatori dei pazienti con CFS. C'è la prova di bassi afflussi di sangue al cervello e nei muscoli, di afflussi di sangue anormali nella pelle, di basso volume di sangue e altri. Il dr. Hyde ha suggerito molti anni fa che la CFS sia un tipo di vasculite- una malattia che colpisce il sistema vascolare. Diversi studi in questa conferenza suggeriscono che poteva avere, in parte, ragione.*

*Il discorso del dr. Spence sull'irrigidimento e l'infiammazione arteriosa nella CFS è stato inserito a forza nella sezione del dolore. Più avanti il dr. Spence ha riso e ha detto che aveva un buon documento sul dolore che avrebbe potuto presentare qui. Sfortunatamente al dr. Spence è stato data soltanto metà del tempo concessogli- sette minuti e mezzo- per fare un discorso che secondo me era il momento saliente della conferenza.*

### **MOMENTO SALIENTE DELLA CONFERENZA**

#### **Collegare i punti- Una pubblicazione fondamentale nella CFS?**

Vance Spence, F.Khan, G. Kennedy, C. Underwood and J. Belch. **Infiammazione e irrigidimento arterioso nei pazienti con CFS.**

Questo discorso mi ha fatto rizzare i peli sul collo. L'interesse del dr. Spence nell'irrigidimento arterioso è stato ispirato da una sola scoperta in una pubblicazione altrimenti ampiamente inosservata che concluse che i problemi del tessuto connettivo non erano presenti negli adolescenti con la CFS. Questo team ha scoperto,

Documento redatto da [www.cfsitalia.it](http://www.cfsitalia.it)

invece, irrigidimento arterioso molto aumentato, una anomalia che non ha spiegazioni perciò il dr. Spence ha detto che questo catturò la sua attenzione- l'irrigidimento arterioso è raramente riscontrato negli adolescenti e certamente no a questo livello; questi giovani pazienti con CFS avevano livelli più alti di irrigidimento arterioso dei pazienti diabetici.

Lo studio del dr. Spence ha cercato fattori infiammatori (come colesterolo, sottoprodotti dei radicali liberi, proteina c-reattiva<sup>9</sup> che sono spesso associati con l'irrigidimento arterioso. Sono stati trovati alti livelli di sottoprodotti dei radicali liberi e di proteina c-reattiva nei pazienti con CFS ma non nei controlli, così come l'irrigidimento arterioso che era aumentato, se i miei appunti sono corretti, di almeno il 50%- un ammontare enorme. Un'analisi statistica ulteriore ha indicato che la proteina c-reattiva era significativamente correlata con l'accresciuto irrigidimento arterioso.

Ma come spiegare questa scoperta inusuale? Il dr. Spence ha notato che nessuno dei sospetti abituali coinvolti nell'irrigidimento arterioso (età avanzata, diabete, arterosclerosi, etc) potevano corrispondere in questi pazienti con CFS. Quindi che cosa potrebbe irrigidire le arterie nei pazienti con CFS? Quando lui ha suggerito il neutrofilo elastase son rimasto a bocca aperta. L'elastase è il fattore centrale nel paradigma dell'RNase L del dr. De Meirleir e ciò che egli ha spesso trovato elevato nei suoi pazienti. Lo studio del dr. Baraniuk sul proteome del fluido cerebrospinale suggerisce che l'elastase sia implicato nei problemi dei vasi sanguigni del cervello dei pazienti con CFS. Quando il dr. Spence ha indicato che le logiche conseguenze di un accresciuto irrigidimento arterioso sono l'intolleranza all'esercizio e la disfunzione diastolica, mi si sono rizzati i capelli.

*L'elastase dissolve l'elastina, una sostanza che dà a vasi sanguigni, tendini e muscoli, la loro elasticità. I monociti, per esempio, secernono elastase per poter attraversare i tessuti connettivi e contrastare le infezioni. Uno studio recente ha scoperto che livelli incrementati di elastase nel siero sono associati con accresciuto irrigidimento arterioso (vedere Fonti di intolleranza ortostatica per maggiori dettagli sull'elastase).*

**Una conversazione con il dr. Spence-** questo documento era il risultato di un avvertimento dei ricercatori cheestendeva oscure scoperte e poneva insieme i pezzi. Sono stato in grado di parlare con il dr. Spence più tardi. Il fondatore della Merge research/gruppo di sostegno, è un ricercatore entusiasta e enormemente coinvolto, con un grave caso di CFS. Se i miei appunti sono corretti, egli crede che i problemi circolatori visti nella CFS- che Merge sta studiando da qualche tempo ormai, possono aver origine in una disfunzione delle cellule endoteliali che foderano i vasi sanguigni. Queste cellule non sono coinvolte soltanto nell'apertura e chiusura dei vasi sanguigni ma anche nella risposta immunitaria, e sono spesso attaccate dai patogeni.

**Sovvenzioni, sovvenzioni, sovvenzioni-** MERGE è stato in grado di portare a termine diversi piccoli studi all'anno e gli ho chiesto come facesse per i finanziamenti. Ha risposto che ha potuto farlo tutto con le donazioni dei pazienti con CFS. Ha notato che MERGE sta cercando di finanziare studi piccoli come semi che investitori maggiori svilupperanno ed estenderanno.

La sovvenzione, naturalmente, è un grande problema per i ricercatori sulla CFS. La dr. Evengaard diverse volte durante la conferenza ha sottolineato le quasi inesistenti quantità di sovvenzioni governative per studi non orientati comportamentalmente nella ricerca sulla CFS in Europa. Lei ha detto che ( a parte il Giappone) gli stati uniti sono il solo paese disponibile a sovvenzionare studi di ricerca biologicamente orientati. Ho chiesto alla dr. Hanna della possibilità che il NIH sovvenzionasse studi fuori dagli stati uniti e lei ha detto che non ci sono problemi, che sta semplicemente cercando studi multidisciplinari che cerchino di spiegare, non semplicemente di tipizzare la CFS. Ho chiesto sia al dr. Spence che al dr. Kerr se stanno pensando di cercare di assicurarsi sovvenzioni attraverso l'NIH. Lo stanno facendo entrambi ma il processo è lungo e impegnativo e il dr. Spence, come detto prima, ha un grave caso di CFS. Questi ricercatori creativi hanno disperatamente bisogno di più danaro. (Potete contribuire per Vance Spence e MERGE cliccando qui).

## MOMENTO SALIENTE DELLA CONFERENZA

### Spiegare la CFS?

#### Tae Park. Funzione renale diminuita nei pazienti con CFS

Nella sua presentazione il dr. Park dichiara che crede che gli inspiegati punti luminosi, (“oggetti luminosi non identificati”) qualche volta riscontrati nel cervello dei pazienti con CFS del MRI, sono prove di una “vasculopatia delle arteriole” o di una malattia dei vasi sanguigni. Specificatamente il dr. Park crede che la CFS non sia che un “processo infiammatorio sistemico micro-vascolare”- un processo che colpisce non soltanto il cervello o il cuore o i muscoli, ma potenzialmente ogni sistema di organi nel corpo. Il dr. Park scommette su ciò che dice indagando sul flusso sanguigno in un organo diverso – i reni. Ha scoperto che tutti i pazienti con CFS in questo piccolo studio hanno mostrato flussi sanguigni renali marcatamente ridotti (40-60% della norma). Il dr. Park crede che i problemi con l’intolleranza ai farmaci/ tossicità nella CFS correlino alla poca depurazione dai farmaci da parte dei reni.

Non è solo nel suo interesse per la microcircolazione. Sia il team di ricerca del MERGE sia il dr. Stewart hanno trovato prova di problemi microvascolari nella CFS. Studi recenti hanno scoperto che le donne sono più soggette degli uomini a problemi microvascolari nel cuore e naturalmente molte più donne che uomini hanno la CFS. La CFS è un “processo infiammatorio sistemico micro-vascolare”?

**Una conversazione con il dr. Park.** Il dr. Park è stato così gentile da spiegare la sua teoria successivamente in una e-mail. Egli ha trovato prove di infiammazione capillare e qualcosa chiamata “risvolto perivascolare” nelle autopsie su pazienti di CFS. *Il risvolto perivascolare si collega alla accumulazione di cellule immunitarie che circondano i vasi sanguigni che sono presumibilmente stati colpiti.* Egli ha notato che i virus come l’HHV-6° (Virus herpes umano 6) e EBV (Virus Epstein-Barr) sono in grado di attaccare le cellule endoteliali che foderano i vasi sanguigni. Quindi ha dichiarato qualcosa di molto interessante: che nonostante i bassi flussi sanguigni renali il tipico paziente di CFS non è diabetico o iperteso e non mostra sintomi nessuna evidenza di malattie renali. *Può accadere ciò altrove? Sembra che noi abbiamo una disfunzione diastolica senza cedimenti del cuore o allargamenti del cuore e bassi flussi sanguigni muscolari senza disfunzioni metaboliche. La CFS è una malattia nella quale bassi flussi sanguigni microvascolari cronici danneggiano il funzionamento dell’organo ma causando raramente malattia conclamata dell’organo?*

Egli crede che i bassi flussi sanguigni renali che ha riscontrato riflettano anche diminuiti flussi capillari nel cuore e nel cervello. Ha osservato che il suo protocollo di trattamento incorpora la gamma globulina IV che ha effetto sia sui migliorati flussi sanguigni renali sia sul funzionamento cognitivo. Il trattamento del dr. Park è discusso nella descrizione degli Esperimenti Clinici.

Il dr. Park crede che l’aumento delle percentuali del patent foramen ovale ( il patent foramen ovale è un difetto del setto atriale [NDT] ) e disfunzione diastolica (vedere dr. Cheney sotto) nella CFs sono causati dai ridotti flussi sanguigni nei capillari e ostruzioni delle alte vie respiratorie che elevano la pressione nelle arterie polmonari durante il sonno. Una accresciuta pressione nelle arterie polmonari potrebbe elevare la pressione diastolica e aprire improvvisamente il foramen ovale. Nel suo riassunto sul sonno il dr. Lappe ha dichiarato che era intrigato dalle scoperte di una sindrome di resistenza nelle alte vie respiratorie in alcuni pazienti con CFS. Il dr. Cheney ascrive una differente causa alla elevata pressione delle arterie polmonari (vedi sotto). Il dr. Park ha dichiarato di aver trattato con successo problemi cardiaci nella CFS usando il suo protocollo.

#### Un’altra sindrome? Sindrome metabolica e CFS.

Elizabeth Maloney, DrPh, James Jones, Chrisine Heim, Roumiana Boneva, William Reeves. La CFS è associata con alta carica allostatica in Georgia.

Questo studio amplia il lavoro del CDC sullo stress allostatico nella CFS. La “carica allostatica ” è una misura del deterioramento nel corpo. Gli studi di Wichita hanno mostrato che particolarmente riguardo ai fattori

Documento redatto da [www.cfsitalia.it](http://www.cfsitalia.it)

cardiovascolari i pazienti con CFS hanno un alto carico allostatico. Nei loro studi a Wichita il CDC ha preso un approccio a maglie larghe nella ricerca sulla CFS cercando una grande varietà di differenti fattori. In maniera intrigante, date le scoperte di Vance Spence del MERGE e del dr. Cheney e altri, i fattori cardiovascolari sono saltati fuori.

Questo studio, che amplia lo sguardo del CDC a questi fattori, ha riscontrato che sia i pazienti con CFS sia i pazienti con patologie simili hanno quantità significativamente più alte di carico allostatico associati con il sistema cardiovascolare di quelli dei normali controlli. I miei appunti indicavano che la dr. Maloney aveva riscontrato valori cardiaci elevati, SDB/DBP (pressione diastolica e sistolica) e livelli di albumina e, più importante, di proteina c-reattiva nei pazienti con CFS comparati con età, sesso e BMI (indice di massa corporea) combinati nei controlli.

I pazienti con CFS negli studi di Wichita apparivano molto come pazienti con sindrome metabolica, un'idea esplorata in una precedente edizione del Phoenix Rising. La dr. Maloney ha spiegato che questa sindrome metabolica è caratterizzata da alte percentuali di obesità addominale (rapporto vita-fianchi), alti livelli di trigliceridi e di lipidi. Spence ha dimostrato che i pazienti con CFS hanno alti livelli della forma ossidata del colesterolo "cattivo" e bassi livelli di colesterolo "buono" così come alti livelli di stress ossidativo. La dr. Maloney ha scoperto che il 33% dei pazienti con CFS (contro il 14% dei controlli) soddisfano il criterio della sindrome metabolica e che le pazienti donne sono particolarmente tendenti a farlo.

*Bassi livelli di attività e aumento di peso possono contribuire alla sindrome metabolica. Ho chiesto alla dr. Maloney se pensasse che l'inattività e l'aumento del peso visti nella CFS siano la causa della sindrome metabolica riscontrata. Lei pensa che l'inattività potrebbe contribuire a questa ma che era più concentrata sugli alti livelli del marker infiammatorio della proteina c-reattiva (CRP). Il fatto che questa sostanza sia vista alta anche nello studio di Vance Spence la interessa enormemente.*

(Il CDC è attento a controllare l'indice di massa corporea nei pazienti con CFS e nei controlli nei suoi studi di ricerca. Dato che sia i CFS che i controlli sani erano egualmente sovrappeso sembra che qualcosa d'altro che non l'aumento di peso stia causando aumentate percentuali di sindrome metabolica in questi pazienti. Gli alti rapporti vita/fianchi nei pazienti con CFS confrontati ai controlli suggeriscono che essi abbiano un problema metabolico che causa grandi accumuli di grasso nell'area addominale. Il grasso in questa zona sembra essere inusualmente attivo, tirando fuori più citochine proinfiammatorie come IL-6-

Un fattore chiave nella sindrome metabolica potrebbe essere una citochina proinfiammatoria chiamata IL-6. Questo studio è stato messo in evidenza non soltanto per le sue scoperte ma anche per il suo innovativo approccio a questa questione.

### **Un nuovo metodo di ricerca sulla CFS?**

Brian Gurbaxani, Kristin Singletary-Meadows, Andrew Miller, Dimitris Papanicolaou, Suzanne Vernon e William Reeves. Elevata IL-6 proinfiammatoria nella Sindrome da fatica cronica.

Il dr. Gurbaxani ha fornito una impegnata e a volte spassosa presentazione. Lui rappresenta il tipo di ricercatore giovane e innovativo che è stato attirato nel programma di ricerca sulla CFS del CDC negli ultimi anni. Il suo curriculum è molto inusuale; ha un master in Ingegneria Fisica Applicata e un dottorato di ricerca in biologia molecolare e Bioinformatica. Il suo background include degli scritti su "controllo degli algoritmi nella missione satellitare e simulazioni su larga scala di stazioni spaziali" (!). Al momento è impegnato a scrivere sui data mining algorithms per ampi sistemi di dati approntati nella CFS e in altre malattie---non è il tipico ricercatore della CFS.

Il dr. Gurbaxani stava studiando un importante ma confuso aspetto della CFS - le citochine proinfiammatorie. Documento redatto da [www.cfsitalia.it](http://www.cfsitalia.it)

Se la CFS ha una componente infiammatoria allora i livelli di queste citochine dovrebbero essere aumentati ma i risultati degli studi- e ci sono stati molti studi delle citochine nella CFS- sono stati amalgamati. Se il dr- Gurbaxani ha ragione allora può aver trovato una spiegazione del perchè.

L'analisi iniziale del dr. Gurbaxani ha indicato che i livelli di IL-6 era aumentati nei pazienti con CFS ma non così significativamente. Normalmente questo sarebbe stata la fine dello studio, sarebbe stato dichiarato un fallimento, semplicemente un'altro studio che indica che la up regulation delle citochine non gioca un ruolo nella CFS. ma il dr. Gurbaxani conosce i numeri e ha pensato che qualcosa non andava; sentiva che i dati sulla CFS era diversi in un modo che eludeva i test statistici standard e così fece alcune analisi non comuni su questi. Queste hanno indicato che i livelli di IL-6 nei pazienti con CFS erano invece davvero differenti- significativamente differenti.

Allora ha controllato diverse misurazioni delle quali abbiamo parlato; i livelli di proteina c-reattiva e il rapporto vita-fianchi e la severità dei sintomi e ha scoperto che la IL-6 è correlata con gli altri tre. Nel corso del suo studio la IL-6 è divenuta da variabile insignificante un fattore potenzialmente centrale non solo nella infiammazione ma anche nelle aumentate percentuali di sindrome metabolica.

Potevano le tecniche del dr. Gurbaxani chiarire i risultati mischiati dei precedenti studi sulle citochine? L'ho chiesto al dr. Gurbaxani e lui ha dichiarato che ha visto set di dati nei quali ha pensato che potrebbe avvenire lo stesso processo.

*Perchè dagli studi sulle citochine o altri studi su altri soggetti per questa materia verrebbero fuori questi risultati insoliti? Perchè un ricercatore della CFS dovrebbe arrivare a tali percorsi (distanze)? Una ragione potrebbe essere il gruppo eterogeneo di pazienti con CFS che lui o lei stanno studiando. La maggior parte delle malattie sono ben definite; quando i ricercatori sul cancro al seno studia i pazienti con cancro al seno sanno che stanno studiando il cancro al seno e non quello alla prostata o al cervello. I ricercatori non sanno questo sulla CFS; sanno che stanno studiando una malattia caratterizzata da fatica estrema e alcuni altri sintomi ma non sanno se l'origine di questa fatica – il processo della malattia- differisce da paziente a paziente. Il dr. Gurbaxani ha dichiarato che dopo aver ascoltato le storie dei pazienti con CFS alla conferenza, crede che ci sono probabilmente diversi inneschi per la CFS.*

La relazione del dr. Gurbaxani è finita con una frase che terremo bene a mente non solo riguardo allo studio del dr. Levine, più avanti nella conferenza, ma anche con altri confusi risultati della ricerca sulla CFS.

“...l'analisi della teoria dell'informazione mostra che la distribuzione dell'IL-6 nella CFS è diversa da quella dei controlli in tutti i suoi aspetti (che non vuol dire valori) e ciò suggerisce che un diverso processo è in corso nella CFS.

Questa diversa distribuzione può semplicemente riflettere la presenza di sottoinsiemi nella CFS. se un insieme di pazienti ha alti livelli di IL-6 ma altri no allora un accertamento sembrerà interessante ma non passerà il criterio rigoroso richiesto perchè si possa chiamare significativo. Ho chiesto al dr. Gurbaxani se pensasse che tali sottoinsiemi potrebbero condurre a queste distribuzioni fatali? Pensa di sì. Il dr. Spence del MERGE pensa lo stesso. Il dr. Gurbaxani crede che indentificare i sottoinsiemi sia il problema più grosso che c'è di fronte alla ricerca sulla CFS.

### **Paul Cheney e N. Lucki. Prova della disfunzione diastolica nella Sindrome da fatica Cronica enfatizzata attraverso una ecocardiografia- tilt: uno studio di novanta casi consecutivi.**

Il dr. Spence ha indicato che una logica conseguenza dell'aumentato irrigidimento arterioso è la disfunzione diastolica, una materia sulla quale si è concentrato il dr. Cheney negli ultimi 3 anni.

Di nuovo, il dr. Cheney ha attirato la nostra attenzione sul fatto che “ il colpo apoplettico mantenuto nella frazione espulsiva del cuore nelle donne è epidemico, inspiegato e mortale”. *Il colpo apolettico nel mantenere la frazione espulsiva si riferisce ai casi di colpo apoplettico nel quale l'azione di pompaggio del cuore (sistole) è mantenuta ma la fase di riempimento (diastole) è danneggiata.* Lui crede che il suo scenario di

Documento redatto da [www.cfsitalia.it](http://www.cfsitalia.it)

danneggiamento della produzione di energia cellulare- che dovrebbe, come ha osservato nella conferenza dei pazienti, colpire il funzionamento diastolico molto prima di danneggiare il funzionamento sistolico- potrebbe spiegare il rapido recente aumento nell'infarto diastolico.

Ha descritto una gamma di anomalie osservate nel funzionamento diastolico riscontrate nei suoi pazienti con CFS durante il Test della Tavola Inclinata. In una piccola ricerca aveva trovato che l'ecocardiografia durante il Tilt differenziava meglio i pazienti dai controlli. *C'era qualche discordanza su quanto questi criteri riflettano il funzionamento cardiaco ma una di queste misurazioni che Cheney ha presentato chiamata rapporto E/e' è ben correlata con il funzionamento cardiaco.* Il dr. Cheney ha anche trovato un alto grado di cavitazione atriale (50% dei pazienti con CFS), inversione del flusso sanguigno nella vena polmonare e anormale rapporto E/A.

Lui crede che l'impressionante similitudine nella disfunzione diastolica nei pazienti con CFS e giovani uomini esposti ad ambienti con bassi tassi di ossigeno indicano che nei pazienti con CFS esista uno stato di "ipossia funzionale".

**Congettura di un profano (non prestategli molta attenzione)-** *Nella sua relazione base il dr. Cheney ha fatto notare che egli prima pensava che questa disfunzione diastolica (DD) fosse presente nella CFS quando vide che la più grande differenza nel flusso cardiaco tra pazienti con CFS e controlli sani nello studio di Peckerman avveniva quando erano distesi. E' di mia conoscenza che il difetto nel riempimento nella DD è più evidente a volte quando la maggior parte del sangue è presente nel cuore, per esempio quando uno è disteso. Cheney sta scoprendo, tuttavia, che la DD è maggiore nei pazienti con CFS quando essi sono inclinati, un momento quando paradossalmente i flussi sanguigni verso il cuore, specialmente nei pazienti con CFS con basso volume sanguigno, sono al loro minimo – e quando la pressione nel ventricolo sinistro per espandere e riempire con il sangue, è al suo minimo. Questo infine di primo acchito potrebbe sembrare uno strano momento per dimostrare l'aumentata disfunzione diastolica.*

*Come spiegare questo enigma? E' una materia molto complicata sulla quale io sono poco qualificato a parlare ma anche la peggiore scuola di pensiero crede che la DD sia più una funzione di fattori extracardiaci più che una malattia cardiaca, come a dire, queste ricerche credono che il problema con la DD non cominci con il cuore- inizia da qualche altra parte e che la DD sia più una funzione di aumentato deterioramento del corpo cioè una malattia del muscolo cardiaco in sé. Che la maggior parte dei problemi nella CFS sia al loro maggior apice quando uno sta in piedi potrebbe forse suggerire che la disfunzione diastolica nella CFS sia funzionale a questi, e non sintomo di un cuore danneggiato.*

### **Un'altra anomalia cardiaca nella CFS**

Paul Cheney and N. Lucki. Prova di aumentata frequenza del patent foramen ovale (PFO) nella Sindrome da fatica Cronica e arricchita modulazione dell'ossigeno del PFO.

Abbiamo osservato che il dr. Cheney ritiene che nei pazienti con CFS esista uno stato di "ipossia funzionale" o livelli bassi di ossigeno correlati alle loro necessità. Egli ritiene che una svolta a sinistra nella curva della dissociazione dell'ossi-emoglobina aumenterebbe la pressione dell'arteria polmonare e che questo, in combinazione con le basse pressioni sanguigne spesso riscontrate nella CFS, potrebbe avere come esito incrementate percentuali di PFO. Un insufficiente funzionamento diastolico aumenterebbe quindi la gravità del PFO.

Controllando 41 pazienti CFS consecutivi ha riscontrato che l'81% di loro aveva il PFO- la più alta percentuale mai riportata in una malattia. Due terzi richiedevano la manovra Valsalva per aprirli e un terzo lo mostrava senza fare la manovra. *La manovra Valsalva consiste nel soffiare forte con la bocca e il naso chiusi. Questo aumenta la pressione venosa ed è usata per indagare alcuni aspetti del funzionamento cardiaco compreso il diminuito riempimento, per esempio una disfunzione diastolica. Alcuni con PFO si aprono*

Documento redatto da [www.cfsitalia.it](http://www.cfsitalia.it)

soltanto durante sforzi come alzarsi, durante il sesso, etc. Che la maggior parte dei PFO aperti soltanto durante la manovra Valsalva potrebbe sembrare suggerire che sono abitualmente chiusi in due terzi dei pazienti (?). il dr. Cheney misura i PFO in gravità- la maggior parte di bassa o intermedia gravità. Questa scoperta appare essere molto simile a quella della disfunzione diastolica nella CFS- e molto comune in CFS ma è abitualmente di un lieve o medio livello di gravità. Somministrare ossigeno a questi pazienti chiudeva il PFO in circa un terzo di essi.

IL dr. Cheney ritiene che questi PFO siano l'origine degli "non identificati oggetti luminosi" visti con le risonanze magnetiche.

E' difficile dire quanto siano importanti questi PFO. Due recenti studi della Mayo Clinic hanno concluso che i PFO non sono un fattore di rischio per attacchi cardiaci o ischemici o per un "evento cerebrovascolare" (Petty et al. 2006, Meissner et al. 2006). Diversi studi moderatamente importanti suggeriscono, tuttavia, che i PFO sono un fattore di rischio per emicranie. Vedremo nella Sezione sulla genetica della Conferenza che uno studio ha indicato che l'emicrania è comunemente trovata tra i parenti dei pazienti con CFS molto più di quello che ci si aspetterebbe normalmente. Alcuni ricercatori ritengono che sia l'emicrania che la CFS siano disturbi della sensibilizzazione centrale; una che causa dolore e l'altra che causa fatica. Naturalmente l'emicrania è temporanea in natura mentre la fatica nella CFS è cronica. Sono in corso studi su larga scala che esaminano la connessione PFO/emicrania. A parte questa possibile connessione, i PFO non sono, almeno a questo punto, associati con nessun sintomo conosciuto nelle persone sane, compresa la fatica.

**Un riepilogo- Implicazioni cardiovascolari e vascolari nella CFS- Cosa significa tutto questo? Sono collegate alla CFS le percentuali aumentate di grasso addominale, l'elastase, l'irrigidimento arterioso, IL-6, proteina c-reattiva, sindrome metabolica e disfunzione diastolica? Queste ricerche stanno convergendo l'una con l'altra da differenti direzioni? Almeno a questo punto non sembra così. Alti livelli di IL-6, di proteina c-reattiva e irrigidimento arterioso sono riscontrati nella sindrome metabolica e tutte e tre possono essere fattori di rischio per la disfunzione diastolica. E' una materia complessa, che il Phoenix Rising abbraccerà non appena questi studi saranno pubblicati.**

## **Esercizio e CFS**

*Adoro l'understatement pronunciato dal gruppo Snell in uno dei loro estratti " Per molti pazienti questi problemi sono esacerbati facendo attività fisica e colpiscono in maniera avversa il loro lavoro, e le loro vite sociali e persino familiari. Per un così importante sintomo della CFS la ricerca in questa area è stata limitata...*

Si, è sorprendente quanta poca ricerca sia stata fatta su ciò che molti pazienti con la CFS considerano il loro quasi unico sintomo- la fatica devastante e/o dolore e disfunzione cognitiva, etc, che accadono dopo (troppo) esercizio. Se qualcuno mi avesse chiesto cosa ne avrei pensato dello studio sulla CFS venti anni fa avrei detto che qualsiasi cosa avessi fatto avrei trovato ciò che capita a me nelle ore e nei giorni dopo che faccio esercizio. Dammi un test d'esercizio e comincia a prendermi il sangue, scannerizzare il cervello, etc.

Ci sono delle cose che dobbiamo sapere. Uno studio ha suggerito che si presenta una attivazione immunologica ( il sistema del complemento) dopo l'esercizio e uno studio sulla espressione genica ha trovato prova di una alterata attività del trasporto del canale di trasporto degli ioni. Per favore notate che niente in questa sezione implica che i pazienti con CFS non farebbero esercizio sino al punto al quale possono arrivare senza collassare.

## **Il cervello della CFS nell'Esercizio- un posto non felice.**

*A. Garcia Quintana, A. Garcia-Burrillo, J. Alegre-Martin, I Mena, J. Garcia-Quintana.*

**La quantificazione nella Spect del cervello nella Sindrome della fatica cronica: confronto di studi basali e post-stress.**

Documento redatto da [www.cfsitalia.it](http://www.cfsitalia.it)

L'intraprendente gruppo spagnolo di Garcia Quintana, ha usato uno scan Spect per esaminare l'attività del cervello prima e una sessione di esercizi. E' la prima volta, a mi conoscenza, che questo è stato fatto. E' stato riscontrato che un'area in particolare, l'area Wernicke, mostrava prova di una attività ridotta dopo l'esercizio. Quest'area, che si trova nella corteccia cerebrale, si pensa che sia "essenziale per la comprensione e la formulazione coerente....del discorso". Altre aree nel lobo temporale erano colpite. Interessantemente era difficile discutere se la regione cingolata anteriore- una regione che vedremo menzionata più volte riguardo alla CFS- era colpita, perchè per cominciare l'attività in questa regione era troppo bassa.

### **Attivazione immunologica durante l'esercizio**

*J. Alegre-Martin, T. Soriano Sanchez, C. Javierre, J. Quintana, E. Ruiz, T. de Sevilla, K. De Meirleir, e A. Quintana.*

### **Studio di markers biologici, parametri egometrici e funzionalità cognitiva in un gruppo di pazienti con Sindrome da fatica cronica/ Associazioni tra markers biologici, parametri ergometrici e funzioni cognitive in un gruppo di pazienti.**

Questi studi hanno riscontrato che la maggior parte dei pazienti con CFS hanno aumentate quantità di attività dell'RNase L (83%), della frammentazione di RNase L (88%) e un enorme 95% ai livelli accresciuti di elastase. Essi hanno anche diminuita "riserva funzionale" e picco della capacità aerobica. Le alte letture di elastase erano, naturalmente, intriganti date dalla supposizione che l'elastase stava conducendo agli alti livelli di irrigidimento arterioso che egli trovò. Questi ricercatori suggerirono che le anomalie di RNase L potevano contribuire ai sintomi muscolari trovati.

*La ricerca del dr. Meirleir indica che l'elastase è un elemento chiave nell'addetto alla frammentazione del RNase L riscontrata nella CFS. I soli alti livelli di elastase non frammenteranno l'enzima RNase L, quel processo richiede anche che l'enzima RNase L sia lasciato in uno stato non protetto. Ho chiesto al Dr. De Meirleir se alti livelli di una protease come l'elastase fossero, comunque, un componente necessario della frammentazione dell'RNase e lui disse che lo era. La questione, allora, diventa cosa sta portando l'accresciuta produzione di elastase?*

Lo studio che ha usato un periodo di esercizio ha riscontrato che l'attività dell'RNase L nella CFs era correlato con concentrazioni di lattato, una scoperta interessante dato dai livelli aumentati di lattato nel cervello scoperti precedentemente. Ricerche di lattato nel sangue nella CFS hanno dato comunque una storia decisamente amalgamata con alcuni studi che mostravano elevati lattati e altri no. Questo poteva suggerire che un sottoinsieme di pazienti con CFS avevano elevati livelli di lattato.

*Come abbiamo visto e vedremo in questa conferenza alcuni ricercatori (Gurbaxani, Levine, Natelson, Lange, Klimas/Fletcher, De Meirleir) stanno cominciando a controllare queste sostanze nascoste tra i risultati dei loro studi. Uno può soltanto immaginare quanto sarebbero più significative le scoperte della ricerca se più ricercatori (tardatari???) cercassero e identificassero "anomalie" o sottoinsiemi nei loro dati- e così si concentrassero su quell'insieme di pazienti.*

*Klimas, N., Rosenthal, M e M. Fletcher.*

### **Effetti immunologici di una prova di esercizio acuto nella sindrome della guerra del Golfo (GWI)**

Questo è un rapporto preliminare di un largo studio concentrato sui markers immunologici e l'espressione genica e dopo l'esercizio nella GWI, i pazienti con CFS e i controlli sani. E' stato riscontrato che i conteggi delle cellule NK diventarono elevati dopo il periodo di esercizio ma i conteggi delle cellule a T, rimaneva lo stesso. Sfortunatamente non ci dicono se questo elemento era differente nei controlli contro i soggetti con CFS o GWI ma questo studio non dimostra che le cellule NK siano mandate nel pallone dopo l'esercizio e, date le

Documento redatto da [www.cfsitalia.it](http://www.cfsitalia.it)

anormalità delle cellule NK riscontrate nella CFS, questa è un'importante scoperta.

### **Non più confusione- Portare lo stress da esercizio al livello successivo.**

*Rudi Vermeulen, Ruud Kird, Hans Scholte.* Un test standardizzato per il malessere post-esercizio nella CFS?

Questo gruppo tedesco ha portato il regime dei test sull'esercizio un gradino o meglio un giorno più avanti mantenendo i pazienti con CFS e i controlli sani sotto esercizio tre volte ogni quattro giorni. E' stato scoperto che tutti i controlli sani e metà dei pazienti con CFS hanno migliorato il loro funzionamento aerobico nel secondo esperimento di esercizio. Questo sarebbe abbastanza per qualche CBT praticante per dire l'avevo detto io- quel gruppo non è malato!- e quindi istruirli per esercitare il loro cuore sino al KO (magari letteralmente). Quando questi ricercatori hanno esteso il test di esercizio di un giorno, i valori del test (VO2 massima) di una gran parte dei pazienti con CFS (più del 25%) sono diminuiti- ora il 75% dei pazienti con CFS erano compromessi. Se avessero ripetuto questo test giorno dopo giorno avrebbero sicuramente scoperto che tutti i pazienti con CFS avrebbero cominciato a crollare.

Questo suggerisce che sembra esserci un'idea abbastanza ovvia in retrospettiva, che un modo per differenziare le persone con CFS dalle persone con qualcos'altro è quello attraverso un test di esercizio di diversi giorni. Se la fatica post esercizio è un marcatore reale della CFS e se tale fatica è riflessa dalle misurazioni dell'emissione aerobica, allora questo test dovrebbe differenziare i "veri" pazienti con CFS dagli altri, o almeno da altri sottogruppi di pazienti CFS che non mostrano fatica post-esercizio. Naturalmente questo test sarebbe limitato a persone che con sono completamente disabilite dalla CFS.

**Gli studi SNELL sull'esercizio.** Il gruppo Snell, che è associato con il Pacific Fatigue Lab all'Università del Pacifico in California, si è focalizzato strettamente sul periodo post-esercizio. Sono sponsorizzati dalla CFIDS Association of America.

\* \* \* \*

### **Finalmente! Un test sullo stress che funziona- Una speranza per i malati disabili**

*Margaret Ciccolella, Christopher Snell, Staci Stevens, Travis Stile, Mark Van Ness. Pacific Fatigue Lab, Università Stockton, California.*

### **La sindrome da fatica Cronica e anormale test di stress**

Documentare la disabilità è stato un problema reale per i pazienti CFS. Il governo credeva che data la loro affaticata natura i pazienti CFS non sarebbero stati in grado di affrontare un test di stress. Sfortunatamente i pazienti CFS hanno mostrato una fastidiosa riluttanza a crollare. La Dr. Ciccolella ha raccontato di un paziente CFS che aveva l'attestazione della propria disabilità di 4 medici e la cui richiesta per la disabilità fu tuttavia sempre negata perché passava il test di stress. (Questa scoperta fu rovesciata al livello dell'appello).

La teoria della Dr. Ciccolella era che dato che un singolo test di stress sarebbe probabilmente insufficiente a documentare l'invalidità in un disordine caratterizzato da fatica post-esercizio, ne avrebbero dovuto fare due, uno 24 ore dopo l'altro. Scoprirono che mentre il gruppo di controllo riusciva ugualmente bene in entrambi i test, la misurazione dell'esercizio (il picco di VO2, VO2 massimo) diminuisce del 25% nei pazienti CFS, molto più che in altre significative malattie come COPD (malattia cronica polmonare ostruttiva) e scompenso cardiaco (8%). Questo test di stress di due giorni, quindi produce prove evidenti di invalidità nella CFS e potrebbe portare, se fosse accettato, una maggior assistenza ai pazienti nei tentativi dei pazienti CFS per ottenere l'invalidità. Questo potrebbe essere una vera svolta.

*Christopher Snell, Staci Stevens, Lucinda Bateman, Travis Stiles and J. Mark Van Ness.*

### **Usare un paradigma del tempo di reazione per valutare la funzione neurocognitiva nella CFS.**

Sinora abbiamo visto che se testi i pazienti CFS dopo una prova di esercizio, presentano diminuzioni della funzionalità aerobica e le loro cellule Natural Killer proliferano selvaggiamente. Ora il gruppo Snell guarda alla cognizione: i pazienti CFS spesso lamentano che hanno più problemi nell'elaborazione del pensiero dopo l'esercizio. Questo studio propone questa idea del test; hanno una semplice misura della cognizione – il tempo di reazione a stimoli sia semplici che composti – prima e dopo un test di esercizio. E' stato trovato che mentre i pazienti erano più lenti, i risultati non erano statisticamente significativi. Quando hanno guardato tutti i risultati del test insieme, comunque, c'era una differenza statisticamente significativa. Hanno anche notato che la variabilità all'interno del gruppo CFS era alta mentre non lo era nel gruppo di controllo. Questo suggerisce che alcuni pazienti CFS riuscivano abbastanza bene con questi test ed altri no,

*Forse lo studio tedesco di cui si è parlato sopra è delucidante a questo riguardo. Quello studio mostrava che un significativo numero di pazienti CFs che tolleravano il primo test di esercizio crollavano durante il successivo. Un test di esercizio supplementare potrebbe rendere più definitivi i loro risultati?*

*Staci Stevens, Christopher Snell, Lucinda Bateman, Travis Stiles and Mark Van Ness.*

### **Malessere post-esercizio a seguito di test di esercizio.**

Non è stato uno studio che ha scosso il mondo ma ha dimostrato crudemente quanto gravemente l'esercizio fisico colpisca i pazienti CFS. Dopo che controlli sedentari sani e pazienti CFS esercitarono la loro capacità, gli vennero dati SF-36 test che caratterizzano il funzionamento in otto differenti aree: funzionalità fisica, livelli di attività ridotta per problemi fisici, problemi emozionali, dolore del corpo, percezione di benessere generale, vitalità (energia), funzione sociale e salute mentale. Questo studio ha scoperto che i pazienti CFS riportano più problemi in tutte le otto aree, comparati ai flaccidi ma ancora sani controlli. Soltanto uno dei 21 soggetti CFS aveva ripreso i valori normali entro le 48 ore mentre ci erano riusciti tutti gli altri controlli sani. Questo, ovviamente, indica che i problemi di esercizio nella CFS non sono dovuti semplicemente all'inattività – i controlli sani erano tutti sedentari comunque- ma che c'è un problema integrale della malattia stessa.

### **Nessuna attivazione immunitaria durante l'esercizio?**

*J. Mark Van Ness, Christopher Snell, Staci Stevens, Lucinda Bateman and Travis Stiles.*

### **Risposte metaboliche e immunitarie al test di esercizio.**

Questo è stato un tentativo di esaminare la funzionalità immunitaria, metabolica (glucosio nel sangue, lattato) e del sistema nervoso simpatico (rinometria nasale) durante l'esercizio e, riguardo alle misurazioni immunitarie (frammenti RNase e elastasi) dopo il periodo di esercizio nei pazienti CFS e nei controlli. In confronto con altri studi questo ha fallito. Mentre i pazienti CFS hanno valori cardiopolmonari significativamente bassi (VO2 massima etc.) le percentuali di frammentazione dell'RNase L e dell'attività dell'elastase non erano incrementati dopo il test di esercizio. Così come non erano diversi i valori della funzionalità del sistema nervoso simpatico e del metabolismo.

Questo, sfortunatamente, è un territorio abbastanza familiare per la CFS. Qui abbiamo uno studio che mostra percentuali aumentate della frammentazione dell'RNase L e del lattato e uno che non mostra alcuna differenza. Qual è corretto? Può il grande numero di pazienti CFS nello studio Garcia- Quintana battere il gruppo di controllo dello studio Snell? O viceversa? Non ne ho idea.

**Riassunto-** Stiamo assistendo a qualche passo avanti nella capacità di rivelare l'invalidità presente nella CFS da parte di studi estesi sull'esercizio. Questi studi possono dare ai CFS maggior credibilità e può essere usata una nuova cartuccia nella richiesta per l'invalidità. I Ricercatori stanno trovando più difficoltà a capire cosa succede durante e dopo l'esercizio fisico nella CFS. Spiegare questo problema sembra essere una delle questioni più difficili nell'affrontare le ricerche sulla CFS.

Gli studi sulla scansione del cervello indicano una ridotta attività cerebrale dopo l'esercizio e i test aerobici indicano un crollo simile nella funzionalità aerobica. Il ruolo dell'RNase L nell'intolleranza all'esercizio, tuttavia, è incerto e i test sulla funzionalità del sistema nervoso simpatico e sul metabolismo sono negativi.