UNIWERSYTET
MIKOŁAJA KOPERNIKA
W TORUNIU
Wydział Nauk o Zdrowiu
Collegium Medicum w Bydgoszczy

Aleksandra Modlińska

Wpływ krioterapii ogólnoustrojowej na zmiany nasilenia objawów zmęczenia i bólu oraz funkcjonowania autonomicznego układu nerwowego u pacjentów z zespołem przewlekłego zmęczenia

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu
w dyscyplinie nauki o zdrowiu

Promotor rozprawy doktorskiej:
dr hab. Joanna Słomko, prof. UMK

Bydgoszcz 2026 rok

Promotorowi

dr hab. n. med. i n. o zdr. Joannie Słomko, prof. UMK

za wszechstronną pomoc, wyrozumiałość oraz nieustanną motywację składam wyrazy głębokiej wdzięczności

Panu Profesorowi

prof. dr hab. n. med. i n. o zdr. Pawłowi Zalewskiemu

za cenne wskazówki i okazaną serdeczność składam moje najszczersze podziękowania

SPIS TREŚCI

ROZDZIAŁ I. WSTĘP 5
1.1. Terminologia i historia ME/CFS 5
1.2. Etiologia, epidemiologia i przebieg ME/CFS 8
1.2.1. Postacie ME/CFS 12
1.2.2. Prognoza i jakość życia w ME/CFS 13
1.3. Kryteria diagnostyczne ME/CFS 14
1.4. Symptomatologia ME/CFS 25
1.5. Farmakologiczne metody leczenia zespołu przewlekłego zmęczenia – aktualny stan wiedzy 37
1.6. Niefarmakologiczne metody leczenia zespołu przewlekłego zmęczenia – aktualny stan wiedzy 41
1.6.1. Terapia stopniowanego wysiłku (GET) 41
1.6.2. Terapia poznawczo-behawioralna (CBT) 42
1.6.3. Metody terapeutyczne wywodzące się z medycyny chińskiej 42
1.6.4. Krioterapia ogólnoustrojowa 45
ROZDZIAŁ II. CELE I HIPOTEZY 48
2.1. Cele i hipotezy badawcze pracy 48
ROZDZIAŁ III. MATERIAŁ I METODY BADAWCZE 49
3.1.1. Materiał badawczy 49
3.1.2. Schemat badania 50
3.1.3. Klasyfikacja do grupy badanej i grupy kontrolnej 51
3.1.4. Opis procedury WBC i SS 52
3.2. Metody 53
3.2.1. Subiektywne metody oceny nasilenia zmęczenia 53
3.2.2. Obiektywne metody oceny funkcji poznawczych 55
3.2.3. Subiektywne metody oceny autonomicznego układu nerwowego 55
3.2.4. Obiektywne metody oceny autonomicznego układu nerwowego 57
3.2.5. Pomiar sztywności tętnic 62
3.3. Analiza statystyczna 62
ROZDZIAŁ IV. WYNIKI 64
4.1. Charakterystyka grupy badanej 64

4.2. Analiza międzygrupowa 94
4.3. Zależności grupy badanej 99
ROZDZIAŁ V. DYSKUSJA 116
5.1. Epidemiologia ME/CFS 116
5.2. Wpływ krioterapii ogólnoustrojowej na poziom zmęczenia 120
5.3. Wpływ krioterapii ogólnoustrojowej na funkcje poznawcze 122
5.4. Wpływ krioterapii ogólnoustrojowej na autonomiczny układ nerwowy 123
5.5. Krioterapia ogólnoustrojowa a ilość aktywnych punktów spustowych 127
5.6. Rozciąganie statyczne a zakres ruchomości 128
5.7. Zależność między stopniem PEM a wynikami w skalach zmęczenia 129
ROZDZIAŁ VI. WNIOSKI 132
ROZDZIAŁ VII. PODSUMOWANIE I OGRANICZENIA PRACY 133
STRESZCZENIE W JĘZYKU POLSKIM 135
STRESZCZENIE W JĘZYKU ANGIELSKIM 137
SPIS RYCIN 139
SPIS TABEL 141
WYKAZ SKRÓTÓW 143
ZAŁĄCZNIKI 147
BIBLIOGRAFIA 151

ROZDZIAŁ I. WSTĘP

1.1. Terminologia i historia ME/CFS

Zespół przewlekłego zmęczenia (ang. *myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome*, ME/CFS) to przewlekłe, wielonarządowe schorzenie o ogólnoustrojowym charakterze, istotnie obniżające jakość życia pacjentów [1]. Stosowany współcześnie skrót ME/CFS łączy dwa historycznie odrębne terminy: encefalopatię mialgiczną (ang. *myalgic encephalomyelitis*, ME), której nazwa po raz pierwszy pojawiła się w piśmiennictwie medycznym w 1956 roku, oraz zespół przewlekłego zmęczenia (ang. *chronic fatigue syndrome*, CFS), którego pierwsza definicja została opublikowana w 1988 roku [2]. Przez dekady dla obu jednostek rozwijano odrębne kryteria diagnostyczne, mimo że opisywały stany o zbliżonym obrazie klinicznym – ewolucja tej nomenklatury została szczegółowo omówiona w kolejnych częściach rozdziału.

Wyniki badań wskazują, że ME/CFS może wywierać silniejszy wpływ na codzienne funkcjonowanie niż inne choroby przewlekłe, takie jak choroba niedokrwienna serca, choroba zwyrodnieniowa stawów, reumatoidalne zapalenie stawów, cukrzyca czy nowotwory złośliwe [3]. ME/CFS może uniemożliwiać wykonywanie pracy zawodowej lub kontynuowanie nauki, a w wielu przypadkach znacząco utrudnia funkcjonowanie, w tym wykonywanie czynności dnia codziennego. W ciężkich postaciach choroby pacjenci bywają całkowicie unieruchomieni, pozostając przez dłuższy czas w łóżku i niezdolni do opuszczania domu. Obecnie skuteczna terapia przyczynowa pozostaje nadal przedmiotem intensywnych badań ze względu na złożoną i wciąż nie w pełni poznaną etiologię choroby. Trwają również liczne badania naukowe mające na celu identyfikację swoistych markerów diagnostycznych, które umożliwiłyby wcześniejsze i bardziej precyzyjne rozpoznanie [4]. Niniejszy rozdział stanowi podsumowanie aktualnego stanu wiedzy dotyczącego ME/CFS, obejmując przegląd potencjalnych mechanizmów patofizjologicznych, charakterystykę kluczowych objawów klinicznych, trudności diagnostycznych oraz aktualnych możliwości postępowania fizjoterapeutycznego.

Obecnie termin ME/CFS (*myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome*) jest powszechnie stosowany w międzynarodowym piśmiennictwie naukowym oraz przez wiodące instytucje zajmujące się badaniami nad tym schorzeniem. Jego szersze rozpowszechnienie nastąpiło po 2010 r., kiedy Komitet Doradczy ds. Zespołu Przewlekłego Zmęczenia w Stanach Zjednoczonych zarekomendował stosowanie określenia ME/CFS jako wspólnej nazwy dla tej

jednostki chorobowej [1]. Historycznie natomiast, skrót „ME" pochodzi od angielskiego terminu *„myalgic encephalomyelitis"* i oznacza encefalopatię mialgiczną, a został po raz pierwszy użyty w 1956 roku do określenia nowo opisanego zespołu objawów, obejmującego przewlekłe zmęczenie oraz bóle mięśni, utrzymujące się przez długi czas, często z okresami nawrotów [5]. Człon *„myalgic"* odnosi się do charakterystycznych dolegliwości mięśniowych, natomiast *„encephalomyelitis"* sugeruje obecność zapalenia mózgu i rdzenia kręgowego. Jednakże, ponieważ stan zapalny ośrodkowego układu nerwowego nie został jednoznacznie potwierdzony u wszystkich pacjentów z ME/CFS, zaproponowano również alternatywne określenie „encefalopatia" – odnoszące się do istotnych zaburzeń funkcji mózgu, bez konieczności wskazywania na proces zapalny jako przyczynę [6].

Alternatywna nazwa CFS (ang. *chronic fatigue syndrome*, pol. *zespół przewlekłego zmęczenia*) została wprowadzona w 1988 roku w celu opisania przypadków przewlekłego zmęczenia występujących po zakażeniu wirusem Epsteina-Barr. W kolejnych latach termin ten rozszerzono, aby objąć także przewlekłe zmęczenie pojawiające się w przebiegu innych infekcji, wykazujące podobieństwo do symptomów charakterystycznych dla ME [2]. Światowa Organizacja Zdrowia (ang. *World Health Organisation*) zakwalifikowała ME/CFS do chorób neurologicznych w 1969 roku, używając obu nazw jako synonimy [7].

Z kolei termin „zespół zmęczenia powirusowego" (ang. *post-viral fatigue syndrome*, PVFS) był stosowany do lat 80. XX wieku w celu opisu objawów pojawiających się bezpośrednio po infekcji wirusowej. Obecnie określenie to bywa nadal używane w kontekście problemów zdrowotnych utrzymujących się po przebyciu ostrej infekcji [8]. Warto jednak zaznaczyć, że objawy charakterystyczne dla ME/CFS mogą wynikać nie tylko z zakażeń wirusowych, lecz również z innych czynników. W związku z tym termin „zespół zmęczenia powirusowego" nie odnosi się do wszystkich przypadków ME/CFS i nie jest obecnie stosowany zamiennie.

W 2015 roku zaproponowano kolejne określenie – „choroba nietolerancji wysiłku systemowego" (ang. *systemic exertion intolerance disease*, SEID), mające na celu podkreślenie nietolerancji wysiłku fizycznego i umysłowego jako kluczowego objawu zespołu przewlekłego zmęczenia. Termin ten spotkał się jednak z niewielkim uznaniem, ze względu na pominięcie znaczącej roli dysfunkcji układu immunologicznego i ośrodkowego układu nerwowego. Ponadto, zaproponowane kryteria diagnostyczne SEID były zbyt ogólne i niewystarczająco selektywne, co utrudniało odróżnienie ME/CFS od innych jednostek chorobowych, takich jak ciężkie zaburzenia depresyjne czy choroby psychiczne o podobnym obrazie klinicznym.

Dodatkową trudność stanowił nieprecyzyjny opis zjawiska złego samopoczucia powysiłkowego (ang. *post-exertional malaise*, PEM) oraz całkowity brak odniesienia do obecności bólu jako jednego z istotnych objawów ME/CFS [9].

Debata dotycząca właściwej nomenklatury tego schorzenia nadal trwa, co wynika z narastającej liczby dowodów wskazujących na złożone mechanizmy patofizjologiczne. Część badaczy sugeruje, że *myalgic encephalomyelitis* (ME) oraz *chronic fatigue syndrome* (CFS) stanowią dwie odrębne jednostki kliniczne, które częściowo się pokrywają [10]. Jednak dla potrzeb niniejszej pracy przyjęto skrót ME/CFS, odpowiadający terminologii rekomendowanej i szeroko wykorzystywanej przez wiodące instytucje naukowe oraz ośrodki badawcze zajmujące się tym schorzeniem, w tym Narodowy Instytut Doskonałości Zdrowia i Opieki (*National Institute for Health and Care Excellence*, NICE) w Wielkiej Brytanii [11] oraz Centra Kontroli i Zapobiegania Chorobom (*Centers for Disease Control and Prevention*, CDC) w Stanach Zjednoczonych [12]. Termin ten jest również najczęściej stosowany w aktualnym piśmiennictwie naukowym i publikacjach opartych na zasadach medycyny opartej na faktach (*evidence-based medicine*, EBM) [13]. W 2010 r. Komitet Doradczy ds. Zespołu Przewlekłego Zmęczenia zalecił stosowanie określenia ME/CFS we wszystkich jednostkach organizacyjnych należących do Departamentu Zdrowia i Opieki Społecznej Stanów Zjednoczonych, co przyczyniło się do jego dalszego upowszechnienia w międzynarodowym środowisku naukowym [14].

W ostatnich latach obserwuje się dynamiczny wzrost liczby badań analizujących zależności pomiędzy ME/CFS a Long COVID, szczególnie w kontekście wspólnych mechanizmów patofizjologicznych oraz podobieństw klinicznych [15]. Według przeglądu opublikowanego w 2023 roku, obie jednostki chorobowe charakteryzują się podobnym profilem objawów oraz zaburzeniami obejmującymi układ immunologiczny, autonomiczny układ nerwowy oraz metabolizm energetyczny [16]. SARS-CoV-2 został uznany także za istotny czynnik wyzwalający rozwój ME/CFS. Badanie RECOVER-Adult prowadzone przez NIH na grupie 11 785 dorosłych po zakażeniu SARS-CoV-2 wykazało, że 4,5% badanych spełniało kryteria diagnostyczne ME/CFS, w porównaniu do 0,6% w grupie kontrolnej bez przebytej infekcji, a ryzyko rozwoju choroby było niemal pięciokrotnie wyższe [17].

Dodatkowo meta-analiza opublikowana w 2024 roku obejmująca 13 badań i 1973 pacjentów z Long COVID, wykazała, że około 51% chorych spełniało kryteria diagnostyczne ME/CFS. Wyniki te sugerują, że Long COVID może stanowić jeden

z najważniejszych współczesnych modeli rozwoju zespołów poinfekcyjnych o charakterze ME/CFS [18]. ME/CFS i Long COVID charakteryzują się podobnym profilem objawów klinicznych, obejmującym przede wszystkim przewlekłe zmęczenie, złe samopoczucie powysiłkowe, zaburzenia poznawcze, nieodświeżający sen oraz nietolerancję ortostatyczną [19]. Aktualne dane wskazują, że Long COVID stanowi nie tylko następstwo zakażenia SARS-CoV-2, ale również potencjalny model kliniczny umożliwiający lepsze zrozumienie mechanizmów prowadzących do rozwoju ME/CFS oraz przewlekłych zespołów poinfekcyjnych.

1.2. Etiologia, epidemiologia i przebieg ME/CFS

W celu lepszego zrozumienia patomechanizmu oraz charakteru objawów ME/CFS, pomocne może być odniesienie się do modelu zmęczenia obserwowanego w chorobach ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Przewlekłe zmęczenie stanowi istotny i często dominujący objaw wielu schorzeń neurologicznych, takich jak stwardnienie rozsiane (SM), choroba Parkinsona, choroba Alzheimera czy demencja. Należy podkreślić, że pojęcie „zmęczenie" jest dość szerokie, gdyż obejmuje ono różne domeny, między innymi fizyczną i psychiczną, a także różne źródła pochodzenia, takie jak mechanizmy ośrodkowe i obwodowe, które mogą być ze sobą bezpośrednio powiązane. Zmęczenie stanowi objaw w ME/CFS i przyjmuje formę długotrwałą, a badania nad jego przyczyną obejmują m.in. drogi nerwowe, receptory oraz neurotransmitery OUN [20].

Na podstawie aktualnych doniesień naukowych zakłada się, że rozwój ME/CFS może być wynikiem istnienia indywidualnej predyspozycji, która ujawnia się pod wpływem tzw. czynnika wyzwalającego. Schorzenie to traktowane jest jako efekt utrwalających się procesów patofizjologicznych, które zostają zapoczątkowane przez takie zdarzenie. Z tego względu, że większość potencjalnych czynników wyzwalających, jak np. infekcje, dotyczy znacznej części populacji i nie prowadzi do rozwoju ME/CFS, przypuszcza się, że niezbędna jest obecność specyficznej skłonności, która czyni daną osobę podatną na zachorowanie. Trwają obecnie intensywne badania mające na celu ich identyfikację, co może przyczynić się do lepszego zrozumienia mechanizmów tej choroby oraz opracowania precyzyjnych narzędzi diagnostycznych i terapeutycznych [5].

Przykładowo, badania genetyczne przeprowadzone w 2011 roku dostarczyły dowodów wskazujących na dziedziczny komponent w predyspozycji do ME/CFS. Wykazano, że ryzyko

zachorowania wzrasta u krewnych pierwszego, drugiego i trzeciego stopnia [21]. W toku badań zidentyfikowano rodowody charakteryzujące się wyraźnym nadmiarem przypadków ME/CFS, co skłoniło autorów do postulowania dalszych analiz genetycznych w tych populacjach. Podwyższoną częstość występowania określonych wariantów genetycznych zaobserwowano również w obrębie układów odpornościowego, hormonalnego i metabolicznego [22].

Potencjalne czynniki predysponujące do rozwoju ME/CFS zidentyfikowano również w prospektywnym badaniu epidemiologicznym obejmującym ponad 4 tysiące studentów amerykańskich uczelni. Stwierdzono, że osoby, u których przed zachorowaniem występowały dolegliwości żołądkowo-jelitowe, takie jak ból żołądka, wzdęcia czy objawy zespołu jelita drażliwego, a także obniżone stężenia wybranych markerów immunologicznych, w tym interleukiny 13 (IL-13) i/lub interleukiny 5 (IL-5), były o 80% bardziej narażone na rozwój ciężkiej postaci ME/CFS utrzymującej się przez co najmniej sześć miesięcy po przebyciu mononukleozy zakaźnej [23].

Badania genetyczne związane z ME/CFS nadal są intensywnie prowadzone. Przykładem jest największe na świecie badanie genetyczne dotyczące ME/CFS – projekt *Decode ME*, rozpoczęty w Wielkiej Brytanii w 2021 roku. Jego celem jest zebranie materiału genetycznego od 20 000 osób z rozpoznaniem ME/CFS w celu pogłębienia wiedzy na temat potencjalnych uwarunkowań genetycznych tej choroby. Zgodnie z najnowszymi informacjami przekazanymi przez zespół badawczy, rekrutacja uczestników zakończyła się w lutym 2024 roku. Obecnie trwa proces izolacji DNA z dostarczonych próbek oraz analiza materiału genetycznego, co umożliwi porównanie danych uzyskanych od osób z ME/CFS z wynikami populacji ogólnej. Autorzy badania podkreślają, że publikacja wyników nastąpi dopiero wtedy, gdy wnioski będą miały maksymalny możliwy poziom pewności [24]. Wstępne wyniki zaś sugerują, że zarówno procesy immunologiczne, jak i neurologiczne są zaangażowane w genetyczne ryzyko ME/CFS [25].

Jednym z najczęściej opisywanych czynników wyzwalających rozwój ME/CFS jest przebyta infekcja. COVID-19 jest jednym z ostrych zakażeń, które mogą prowadzić do rozwoju ME/CFS u części pacjentów oraz już znacząco zwiększają liczbę chorych na ME/CFS na świecie, co zostało omówione w poprzednim podrozdziale [26].

Innym przykładem opisującym czynniki wyzwalające jest badanie przeprowadzone w Norwegii w 2010 roku, gdzie wśród 873 osób z ME/CFS, aż 77% uczestników wskazało wirusa Epsteina-Barr lub enterowirusa jako potencjalny czynnik inicjujący rozwój choroby [27].

Chociaż infekcja jest najczęściej zgłaszaną przyczyną ME/CFS, opisano również inne możliwe zdarzenia wyzwalające, wśród których wymienia się:

- narażenie na toksyny, substancje chemiczne lub pestycydy;
- wczesne zagrożenia immunologiczne, takie jak immunotoksyczność rozwojowa;
- szczepienia [28],
- narażenie na inne znaczące czynniki stresogenne układu nerwowego [29].

Sformułowanie jednoznacznych wniosków dotyczących czynników wyzwalających rozwój ME/CFS jest trudne, aczkolwiek formułowanych jest wiele hipotez próbujących wyjaśnić utrzymujące się zaburzenia obserwowane u pacjentów z ME/CFS. Teorie te opierają się na stwierdzanych nieprawidłowościach w funkcjonowaniu ośrodkowego i autonomicznego układu nerwowego, a także układów metabolicznego i immunologicznego [30]. Każda z tych koncepcji stara się wytłumaczyć wybrane aspekty patofizjologii ME/CFS, a ich współwystępowanie sugeruje możliwość nakładania się różnych procesów fizjologicznych. Do najczęściej przywoływanych teorii dotyczących ME/CFS zalicza się:

- powtarzające się narażenie na stresor, taki jak infekcja lub substancje chemiczne, prowadzące do przedłużonej stymulacji i późniejszej nadwrażliwości układu nerwowego [31],
- model neuroimmunologiczny, w którym przewlekła aktywacja immunologiczna prowadzi do przewlekłej aktywacji szlaków immunologiczno-zapalnych, powodując uszkodzenie mitochondriów i stres oksydacyjny [32],
- dysfunkcję osi podwzgórze-przysadka-nadnercza, układu zaprojektowanego w celu utrzymania homeostazy w odpowiedzi na bodźce stresowe [33],
- stałą obecność patogenów zakłócających metabolizm, ekspresję genów i zaburzenia odporności [34].

Coraz więcej danych wskazuje, że mechanizmy autoimmunologiczne mogą odgrywać istotną rolę w patofizjologii ME/CFS [35]. U pacjentów obserwowano zwiększoną częstość występowania autoprzeciwciał skierowanych przeciwko receptorom β-adrenergicznym oraz muskarynowym receptorom cholinergicznym, co może przyczyniać się do zaburzeń autonomicznych, przewlekłego zmęczenia oraz dysfunkcji poznawczych [36]. Badania

wykazały również współwystępowanie ME/CFS z innymi chorobami autoimmunologicznymi, takimi jak zespół Sjögrena, toczeń rumieniowaty układowy czy autoimmunologiczne choroby tarczycy, co dodatkowo wspiera hipotezę zaburzonej tolerancji immunologicznej [37]. Istotnym argumentem przemawiającym za udziałem limfocytów B i autoimmunizacji były obserwacje poprawy klinicznej po zastosowaniu terapii immunomodulujących, w tym rytuksymabu oraz cyklofosfamidu, choć wyniki badań pozostają niejednoznaczne [38]. Obecne dane sugerują, że ME/CFS może stanowić heterogenną chorobę neuroimmunologiczną, w której przewlekła aktywacja układu odpornościowego, obecność autoprzeciwciał oraz dysregulacja odpowiedzi cytokinowej odgrywają istotną rolę w rozwoju i podtrzymywaniu objawów choroby [39].

Oszacowanie rzeczywistej częstości występowania ME/CFS jest przedmiotem wielu badań w różnych krajach. W międzynarodowym przeglądzie systematycznym z 2020 roku wykazano, że rozpowszechnienie ME/CFS w populacji ogólnej wahało się od 0,42% w 1999 roku do 0,89% w 2018 roku, co odpowiada około 8 przypadkom na 1000 osób [40]. Choroba ta znacznie częściej występuje u kobiet – szacuje się, że stosunek zachorowalności kobiet do mężczyzn wynosi około 3:1 [1]. Zgodnie z najnowszymi danymi, dwa główne okresy zwiększonego ryzyka zachorowania na ME/CFS przypadają na wiek od 11 do 19 lat oraz od 33 do 39 lat [1, 41].

Szacunkowa częstość występowania ME/CFS w populacjach różnych krajów waha się od 0,2% do 2,2%. W przypadku Islandii, według dostępnych badań, odsetek ten mieści się w przedziale od 0% do 4,9%, przy czym najbardziej rygorystyczne kryteria diagnostyczne wskazują na częstość występowania na poziomie 1,4% [42]. W Stanach Zjednoczonych szacuje się, że liczba osób chorujących na ME/CFS wynosi od 836 tysięcy do nawet 2,5 miliona [43].

Brytyjskie dane epidemiologiczne dotyczące ME/CFS pochodzą z badania przeprowadzonego w 2011 roku, obejmującego populację ok. 150 tysięcy osób w wieku od 18 do 64 lat. Na podstawie zastosowania kryteriów diagnostycznych Fukudy oraz kanadyjskich kryteriów konsensusu (CCC) oszacowano, że minimalna częstość występowania ME/CFS wynosi 0,2%. Roczna zapadalność została określona na poziomie 0,015%. W przeliczeniu na populację kraju szacuje się, że liczba pacjentów z ME/CFS w Wielkiej Brytanii wynosi od 150 do 200 tysięcy osób [44].

ME/CFS występuje u kobiet około dwukrotnie częściej niż u mężczyzn. U dorosłych szczyt zachorowań przypada na przedział wiekowy 25–40 lat, natomiast w populacji dzieci

najczęściej obserwuje się początek choroby między 13. a 15. rokiem życia [45]. Należy podkreślić, że przebieg ME/CFS u osób starszych może znacząco różnić się od obrazu klinicznego u młodszych pacjentów. Zmienność ta wynika zarówno z odmiennych mechanizmów patogenetycznych, jak i z fizjologicznych procesów starzenia. W podeszłym wieku choroba zazwyczaj ma cięższy przebieg kliniczny. ME/CFS jest schorzeniem o globalnym zasięgu, występującym we wszystkich rejonach świata, niezależnie od przynależności etnicznej czy statusu społeczno-ekonomicznego [46].

W Polsce także podjęto badania epidemiologiczne dotyczące ME/CFS. Zgodnie z wynikami badania przeprowadzonego przez Słomko i współpracowników w 2019 roku, częstość występowania ME/CFS w Polsce może być porównywalna z danymi raportowanymi w innych krajach, co wskazuje na potencjalnie istotny problem kliniczny. Warto jednak zaznaczyć, że wśród licznych pacjentów zgłaszających przewlekłe zmęczenie jako dominujący objaw, jedynie około 5% spełnia kryteria rozpoznania ME/CFS. Zmęczenie jest bowiem objawem nieswoistym, często występującym w przebiegu wielu schorzeń przewlekłych, takich jak niewydolność serca, choroby nowotworowe, stwardnienie rozsiane, miastenia czy niedoczynność tarczycy. U części pacjentów subiektywne postrzeganie objawów może prowadzić do postawienia błędnej diagnozy ME/CFS, mimo że zmęczenie ma charakter wtórny i jest związane z innym procesem chorobowym. Ostatecznie tylko niewielki odsetek osób z przewlekłym zmęczeniem rzeczywiście spełnia kryteria diagnostyczne ME/CFS, co podkreśla konieczność dokładnej diagnostyki różnicowej i świadomości istnienia wielu jednostek chorobowych, dla których zmęczenie jest objawem dominującym, lecz niespecyficznym [47].

Osoby starsze z ME/CFS stanowią grupę również reprezentowaną w badaniach naukowych. W jednym z dostępnych badań porównano pacjentów z ME/CFS powyżej 50. roku życia z grupą osób w wieku 16–29 lat i wykazano, że osoby starsze doświadczały nasilonego zmęczenia oraz bardziej wyraźnych objawów dysfunkcji autonomicznej, co może być związane z fizjologicznymi skutkami procesu starzenia [48].

1.2.1. Postacie ME/CFS

Podczas opracowywania Międzynarodowych Kryteriów Konsensusu (ang. *International Consensus Criteria*, ICC) dla ME/CFS zwrócono uwagę na istotność klasyfikowania różnych poziomów ciężkości choroby. Taka kategoryzacja przyczynia się do zwiększenia jednolitości w badaniach naukowych, skuteczniejszego planowania leczenia oraz lepszego oszacowania

obciążenia chorobą [49]. W aktualnym piśmiennictwie naukowym najczęściej proponuje się podział na cztery postacie ciężkości choroby [1, 49]:

- postać łagodna: kryteria ME/CFS są spełnione, występuje obniżony poziom aktywności. Osoba chora może pracować i wykonywać czynności dnia codziennego bez pomocy osób trzecich.
- postać umiarkowana: występuje obniżony poziom aktywności do około 50%. Pacjent ma znaczne ograniczenia mobilności, jeśli jest poza domem. Może wymagać pomocy w czynnościach dnia codziennego.
- postać ciężka: chory przeważnie ograniczony do funkcjonowania wyłącznie w domu, może wymagać wózka inwalidzkiego lub spędzać większość dnia w łóżku. Wymaga pomocy w opiece osobistej i codziennych czynnościach.
- postać bardzo ciężka: chory przeważnie przykuty jest do łóżka, wymagający pomocy w podstawowych czynnościach 24 godziny na dobę.

Warto zaznaczyć, że określenie „postać łagodna" może być mylące i nie oddaje w pełni wpływu ME/CFS na jakość życia pacjentów. Nawet przy tak zwanym „obniżonym poziomie aktywności" osoby z ME/CFS mogą być niezdolne do sprawowania opieki nad dziećmi, podejmowania aktywności rekreacyjnych czy jakiejkolwiek regularnej aktywności fizycznej. Termin ten niekiedy bagatelizuje rzeczywistą skalę ograniczeń funkcjonalnych, jakie towarzyszą tej formie choroby [50].

1.2.2. Prognoza i jakość życia w ME/CFS

Aktualnie trwają badania naukowe, które pozwoliłyby jednoznacznie określić rokowanie u osób z ME/CFS. Wyniki jednego z najnowszych badań przeprowadzonych we Francji w 2022 roku, obejmującego 168 pacjentów, wskazują na relatywnie niskie wskaźniki pełnego wyzdrowienia (8,3%) i poprawy stanu zdrowia (4,8%). Podkreśla to konieczność prowadzenia dalszych badań prognostycznych, które pozwolą lepiej zrozumieć możliwe trajektorie przebiegu choroby i czynniki wpływające na poprawę funkcjonowania pacjentów. Jednocześnie w tym badaniu bycie starszym w momencie zachorowania wiązało się z lepszymi wynikami w skalach zmęczenia, co daje pacjentom nadzieję na wyzdrowienie/poprawę nawet w bardziej zaawansowanym wieku [51].

Ocena wyzdrowienia w ME/CFS stanowi istotne wyzwanie ze względu na zmienny charakter objawów oraz ich zróżnicowany wpływ na jakość życia i codzienne funkcjonowanie

pacjentów. Zdarza się, że osoby z ME/CFS określają swój stan jako „wyzdrowienie", mimo że objawy uległy jedynie stabilizacji, a nie pełnemu ustąpieniu. W takich przypadkach poziom funkcjonowania pozostaje istotnie obniżony w porównaniu do okresu sprzed zachorowania, co podkreśla konieczność ostrożnego interpretowania pojęcia „wyzdrowienia" w kontekście tej choroby [1].

W kontekście niepełnosprawności dane szacunkowe wskazują, że około 50% osób z ME/CFS pozostaje bez zatrudnienia, 75% funkcjonuje głównie w warunkach domowych, a 25% spędza większość czasu w łóżku [52, 53]. ME/CFS uznawane jest za schorzenie wywierające silniejszy wpływ na codzienne funkcjonowanie i jakość życia niż wiele innych chorób przewlekłych, w tym nowotwory złośliwe, depresja czy reumatoidalne zapalenie stawów [2]. Ponadto wykazano istotną korelację pomiędzy stopniem obniżenia jakości życia osób z ME/CFS a dobrostanem ich najbliższych członków rodziny, co podkreśla szeroki społeczny wymiar choroby [54].

W przypadku braku leczenia osoby z ME/CFS mogą doświadczać objawów przez wiele lat, a niekiedy przez całe życie. Na zwiększone ryzyko samobójstwa w tej grupie wpływa szereg czynników, w tym: znaczny stopień niepełnosprawności i przewlekłej choroby, brak dostępnych metod skutecznej terapii, izolacja społeczna i fizyczna, utrata ścieżki zawodowej, ograniczenie niezależności oraz możliwe zakłócenie planów związanych z rodzicielstwem [55, 56]. Dodatkowo wykazano, że osoby z ME/CFS często okazują niechęć do korzystania z opieki zdrowotnej, co wynika z wcześniejszych doświadczeń związanych z długotrwałym błędnym przypisywaniem ich objawów zaburzeniom psychicznym lub problemom z kondycją fizyczną [55].

Podsumowując, trwają intensywne prace nad opracowaniem celowanych strategii terapeutycznych dedykowanych tej jednostce chorobowej. W codziennej praktyce klinicznej stosuje się obecnie podejście objawowe, obejmujące zarówno interwencje farmakologiczne, jak i niefarmakologiczne, których celem jest łagodzenie kluczowych dolegliwości oraz poprawa jakości życia pacjentów. Możliwości niefarmakologicznego leczenia objawowego, w świetle aktualnych badań naukowych, zostały szczegółowo omówione w podrozdziale 1.5.

1.3. Kryteria diagnostyczne ME/CFS

Obecnie istnieje wiele kryteriów diagnostycznych umożliwiających jednoznaczne rozpoznanie ME/CFS. W badaniach naukowych i praktyce klinicznej stosowanych jest ponad

dwadzieścia różnych zestawów kryteriów diagnostycznych [57, 58]. Wywiad medyczny pozwalający na ocenę spełniania kryteriów na podstawie objawów charakterystycznych dla ME/CFS jest przeprowadzany przez lekarzy, którzy dokonują wykluczenia innych możliwych przyczyn objawów [57]. Jest to istotne, ponieważ zmęczenie jako objaw występuje w szerokim zakresie chorób – m.in. psychiatrycznych, onkologicznych, infekcyjnych czy neurologicznych. Aby dokonać więc zróżnicowania pacjentów z ME/CFS od osób z objawem zmęczenia w przebiegu innej choroby, jednym z objawów uznawanych obecnie za kluczowy i najbardziej charakterystyczny dla ME/CFS jest złe samopoczucie po wysiłku (ang. *post-exertional malaise*, PEM) [49]. W badaniu z 2022 roku analizowano objętość hipokampa u osób z ME/CFS w zależności od zastosowanych kryteriów diagnostycznych – Fukudy (bez obecności PEM) i ICC (z obecnością PEM). Wykazano, że pacjenci z ME/CFS mieli większą objętość pól hipokampa niż osoby zdrowe, a silniejsze korelacje pomiędzy objętością podpól hipokampa a objawami klinicznymi zaobserwowano w grupie diagnozowanej zgodnie z kryteriami ICC. Potwierdza to zastosowanie obecności PEM jako bardziej restrykcyjnego kryterium diagnostycznego. Jednocześnie objętość podpól hipokampa może w przyszłości pełnić rolę obrazowego biomarkera diagnostycznego tej choroby [59].

ME/CFS został po raz pierwszy sklasyfikowany w 1994 roku na podstawie kryteriów opracowanych przez Fukudę [60]. W kolejnych latach powstały bardziej szczegółowe i rygorystyczne systemy klasyfikacyjne, w tym Kanadyjskie Kryteria Konsensusu (ang. *Canadian Clinical Criteria*, CCC) w 2003 roku [61], Międzynarodowe Kryteria Konsensusu (ang. *International Consensus Criteria*, ICC) w 2011 roku [49], a także definicja zaproponowana przez amerykański Instytut Medycyny (ang. *Institute of Medicine*, IOM) w 2015 roku [62]. Pierwotna definicja ME/CFS według Fukudy była wykorzystywana zarówno w badaniach naukowych, jak i w diagnostyce klinicznej. Wraz z rozwojem wiedzy w tej dziedzinie – szczególnie w ostatnich trzech dekadach – nowe dane naukowe zostały włączone do bardziej aktualnych i restrykcyjnych definicji, takich jak CCC i ICC. Kryteria Fukudy wymagają obecności nasilonego zmęczenia oraz przynajmniej czterech z ośmiu dodatkowych objawów. Nie uwzględniają jednak istotnych zaburzeń neurokognitywnych, kardiologicznych, oddechowych czy termoregulacyjnych, które są wymagane w kryteriach ICC. W związku z tym ICC wykazuje większą selektywność w identyfikacji pacjentów z ME/CFS, a także większą zgodność z aktualną wiedzą na temat patofizjologii choroby [63]. Pomimo postępu w opracowywaniu kryteriów diagnostycznych, w wielu badaniach nadal wykorzystuje się więcej niż jedną

definicję, aby umożliwić porównania z wcześniejszymi analizami i zapewnić ciągłość metodologiczną [64]. Z tego względu w niniejszej rozprawie doktorskiej przyjęto kryteria Fukudy jako podstawę wstępnej klasyfikacji pacjentów, jednak zastosowano dodatkowe kryterium włączenia – obecność objawu złego samopoczucia powysiłkowego (PEM), co pozwala jednocześnie spełnić warunki diagnostyczne według kryteriów ICC.

Kryteria Fukudy

Kryteria Fukudy są jednymi z najczęściej stosowanych narzędzi służących do identyfikacji przypadków zespołu przewlekłego zmęczenia (ME/CFS) w badaniach naukowych. Znane są również jako kryteria CDC z 1994 roku, ponieważ zostały opracowane we współpracy z amerykańskimi *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC). Pomimo wprowadzenia nowszych i bardziej szczegółowych systemów diagnostycznych, kryteria Fukudy pozostają szeroko stosowane w środowisku badawczym. Ich powszechne wykorzystanie sprawia, że są one często punktem odniesienia w analizach porównawczych pomiędzy różnymi zestawami kryteriów [63].

W kryteriach Fukudy pacjent musi cierpieć od przynajmniej 6 miesięcy lub dłużej na uporczywe lub nawracające zmęczenia, które jest:

- niewyjaśnione po ocenie klinicznej (obejmującej dokładny wywiad, badanie fizykalne i testy w celu wykluczenia innych przyczyn przewlekłego zmęczenia),
- nowe lub możliwe do określenia czasowego,
- nie będące wynikiem trwającego wysiłku,
- nie ulegające znacznemu złagodzeniu przez odpoczynek,
- związane ze znacznym ograniczeniem aktywności zawodowej, edukacyjnej, społecznej lub osobistej.

Dodatkowo w kryteriach Fukudy pacjent musi mieć 4 lub więcej z następujących objawów, występujących jednocześnie przez 6 miesięcy lub dłużej: osłabienie po wysiłku, sen niedający odpoczynku, zaburzenia pamięci lub koncentracji, bóle mięśni, bóle stawów, bóle głowy, tkliwe węzły chłonne szyjne lub pachowe, bóle gardła.

Podsumowując, należy podkreślić, że kryteria Fukudy odnoszą się wyłącznie do zespołu przewlekłego zmęczenia (CFS), a nie do zintegrowanej jednostki chorobowej, jaką jest encefalopatia mialgiczna/zespół przewlekłego zmęczenia (ME/CFS). W momencie publikacji tych kryteriów termin ME/CFS nie był jeszcze powszechnie stosowany. Istotnym

ograniczeniem kryteriów Fukudy jest brak wymogu obecności złego samopoczucia powysiłkowego (PEM) – objawu uznawanego obecnie za kardynalny w rozpoznaniu ME/CFS. Dodatkowo, ponieważ kryteria Fukudy wymagają jedynie obecności czterech z ośmiu objawów dodatkowych, możliwe jest postawienie rozpoznania CFS nawet w przypadku skąpego lub niespecyficznego obrazu klinicznego [65]. Pomimo tych ograniczeń, definicja Fukudy pozostaje najczęściej stosowanym narzędziem diagnostycznym w badaniach naukowych nad ME/CFS i bywa nadal wykorzystywana w ocenie klinicznej pacjentów [66].

Kanadyjskie Kryteria Konsensusu (CCC)

Opublikowane w 2003 roku Kanadyjskie Kryteria Konsensusu (ang. *Canadian Clinical Criteria*, CCC) stanowią zestaw kryteriów diagnostycznych opracowanych w celu identyfikacji przypadków ME/CFS zarówno w badaniach naukowych, jak i w praktyce klinicznej. W 2010 roku kryteria te zostały zmodyfikowane, aby ułatwić ich stosowanie przez klinicystów i badaczy oraz zwiększyć trafność diagnostyczną. Modyfikacje te miały na celu poprawę interpretacji i zastosowania kryteriów, choć ich podstawowa struktura i główne kategorie pozostały bez zmian [67].

Aby postawić rozpoznanie ME/CFS zgodnie z Kanadyjskimi Kryteriami Konsensusu (CCC), pacjent musi spełniać następujące warunki: obecność przewlekłego zmęczenia, złego samopoczucia po wysiłku (PEM), zaburzeń snu oraz dolegliwości bólowych. Dodatkowo wymagane jest stwierdzenie co najmniej dwóch objawów neurologicznych lub poznawczych oraz przynajmniej jednego objawu z dwóch spośród trzech kategorii: objawów autonomicznych, neuroendokrynnych lub immunologicznych. Objawy muszą utrzymywać się przez co najmniej 6 miesięcy u dorosłych lub 3 miesiące w przypadku dzieci. W celu wykluczenia innych możliwych przyczyn objawów konieczne jest przeprowadzenie szczegółowego wywiadu, badania przedmiotowego oraz odpowiednich badań laboratoryjnych [61].

Kryteria, które muszą być obecne:

1. Zmęczenie – znaczne zmęczenie fizyczne i psychiczne, które jest nowe, niewyjaśnione, uporczywe lub nawracające i znacznie obniża poziom aktywności;
2. Złe samopoczucie po wysiłku i/lub zmęczenie po wysiłku (PEM) – ogólne uczucie dyskomfortu, osłabienia i/lub zmęczenia oraz potencjalnie pogarszające się

towarzyszące objawy, po wysiłku fizycznym lub psychicznym; powolny powrót do zdrowia, który zwykle trwa dłużej niż 24 godziny;

3. Dysfunkcja snu – nieodświeżający sen lub zaburzenia ilości lub rytmu snu;
4. Ból – znaczny stopień bólu mięśni i/lub stawów i/lub znaczne bóle głowy nowego typu, wzorca lub nasilenia.

Prócz tego muszą być obecne 2 lub więcej z następujących objawów neurologicznych/poznawczych:

1. Upośledzenie koncentracji i konsolidacji pamięci krótkotrwałej;
2. Zaburzenia percepcyjne i sensoryczne, np. niestabilność przestrzenna i dezorientacja oraz niezdolność do skupienia wzroku;
3. Trudności z przetwarzaniem informacji, kategoryzowaniem i wyszukiwaniem słów;
4. Splątanie;
5. Dezorientacja;
6. Zaburzenia motoryczne: często występująca ataksja, osłabienie mięśni i drgania pęczkowe, utrata równowagi i niezdarność;
7. Zjawisko przeciążenia organizmu: objawy poznawcze, sensoryczne (np. nadwrażliwość na hałas i światło), przeciążenie emocjonalne, które może prowadzić do załamania (przejściowe unieruchomienie fizyczne i/lub psychiczne zmęczenie) i/lub lęk.

Dodatkowo musi być obecny co najmniej 1 objaw z 2 z następujących kategorii:

1. Objawy autonomiczne
    a. Nietolerancja ortostatyczna;
    b. Kołatanie serca (z arytmią serca lub bez);
    c. Zawroty głowy;
    d. Bladość;
    e. Duszność podczas ćwiczeń;
    f. Nudności i zespół jelita drażliwego;
    g. Częstomocz i dysfunkcja pęcherza moczowego.
2. Objawy neuroendokrynne
    a. Utrata stabilności termostatycznej;
    b. Nietolerancja ekstremalnych temperatur ciepła i zimna;
    c. Nawracające uczucie gorączki i zimnych kończyn;
    d. Wyraźna zmiana masy ciała (anoreksja lub nieprawidłowy apetyt);

e. Utrata zdolności adaptacyjnych i pogorszenie objawów w przypadku stresu.

3. Objawy immunologiczne
    a. Wrażliwość węzłów chłonnych;
    b. Nawracający ból gardła;
    c. Nawracające objawy grypopodobne;
    d. Ogólne złe samopoczucie (grypopodobne uczucie bycia chorym i gorączki);
    e. Nowe nadwrażliwości na żywność, leki i/lub substancje chemiczne.

W przeciwieństwie do wcześniej opublikowanych kryteriów diagnostycznych, Kanadyjskie Kryteria Konsensusu (CCC) oraz ich zrewidowana wersja wymagają obecności złego samopoczucia powysiłkowego (PEM), które obecnie uznawane jest za kluczową i nierozłączną cechę ME/CFS. Ze względu na bardziej szczegółowe wymagania dotyczące objawów, CCC i ich modyfikacja wykluczają z diagnozy większą liczbę osób w porównaniu do kryteriów Fukudy. Z jednej strony zwiększona swoistość pozwala na uzyskanie bardziej jednorodnej populacji badanej, co może podnosić trafność i wiarygodność wyników badań. Z drugiej strony, szersza inkluzywność kryteriów Fukudy obejmuje szersze spektrum objawów, co pozwala na identyfikację również tych pacjentów, u których obraz kliniczny jest mniej typowy [44].

Międzynarodowe Kryteria Konsensusu (ICC)

Międzynarodowe Kryteria Konsensusu (ang. *International Consensus Criteria*, ICC) zostały opublikowane w 2011 roku jako kolejny zestaw kryteriów diagnostycznych służących do rozpoznawania ME/CFS, obok wcześniej opracowanych kryteriów Fukudy i CCC. ICC bazują na Kanadyjskich Kryteriach Konsensusu, jednak wprowadzają istotne modyfikacje mające na celu zwiększenie selektywności i trafności diagnostycznej. Jedną z kluczowych różnic w porównaniu do wcześniejszych kryteriów jest rezygnacja z obowiązkowego, 6-miesięcznego okresu utrzymywania się objawów przed postawieniem diagnozy. Rozpoznanie ME/CFS według ICC może zostać postawione, jeśli pacjent spełnia wymagane kryteria objawowe oraz został poddany dokładnemu badaniu klinicznemu w celu wykluczenia innych potencjalnych przyczyn dolegliwości [49].

Aby postawić diagnozę ME/CFS według Międzynarodowych Kryteriów Konsensusu (ICC), objawy muszą powodować istotne obniżenie poziomu codziennej aktywności

w porównaniu do okresu sprzed zachorowania. Interesującym aspektem ICC jest to, że termin „zmęczenie" nie został uwzględniony jako odrębna kategoria diagnostyczna. Stanowi to istotne odejście od wcześniejszych klasyfikacji, takich jak kryteria Fukudy czy CCC, które traktowały zmęczenie jako objaw centralny. Celem tej zmiany było zdystansowanie się od szerokiego i niespecyficznego użycia pojęcia „zmęczenia", które mogło przyczyniać się do kwestionowania trafności rozpoznania ME/CFS. Należy jednak zauważyć, że dolegliwości związane ze zmęczeniem fizycznym i psychicznym zostały włączone do szerszej kategorii określanej jako wyczerpanie neuroimmunologiczne po wysiłku (ang. *post-exertional neuroimmune exhaustion,* PENE), będącej kluczowym komponentem ICC [68].

Kryteria Amerykańskiego Instytutu Medycyny (IOM)

W 2015 r. Instytut Medycyny opublikował kryteria diagnostyczne ME/CFS u dorosłych i dzieci. Kryteria stanowią, że do postawienia diagnozy wymagane są trzy obowiązkowe objawy i co najmniej jeden z dwóch dodatkowych objawów [69].

Wymagane objawy:

1. Znaczne zmniejszenie lub upośledzenie zdolności do podejmowania aktywności na poziomie sprzed choroby (zawodowej, edukacyjnej, społecznej lub osobistej), które:
    a. trwa dłużej niż 6 miesięcy;
    b. towarzyszy zmęczeniu, które jest głębokie, nowo występujące, nie jest wynikiem trwającego lub nietypowego nadmiernego wysiłku, a także nie jest w znacznym stopniu łagodzone przez odpoczynek.
2. Złe samopoczucie po wysiłku (PEM) – pogorszenie objawów po wysiłku fizycznym, psychicznym lub emocjonalnym, który nie powodowałby problemu przed chorobą.
3. Sen niedający odpoczynku – pacjenci z ME/CFS mogą nie czuć się lepiej ani mniej zmęczeni po przespanej nocy. Może się tak zdarzyć pomimo braku konkretnych obiektywnych zmian snu.

Aby zdiagnozować ME/CFS, pacjenci muszą mieć co najmniej jeden z poniższych objawów. Są one dodatkiem do trzech wymaganych objawów wymienionych powyżej.

1. Upośledzenie funkcji poznawczych – problemy z myśleniem, pamięcią, funkcjami wykonawczymi i przetwarzaniem informacji, deficyt uwagi i upośledzone funkcje psychomotoryczne.

2. Nietolerancja ortostatyczna – pogorszenie objawów po przyjęciu i utrzymaniu postawy wyprostowanej. Mierzy się ją na podstawie nieprawidłowości tętna i ciśnienia krwi podczas stania lub testu pochylenia głowy [62].

Podsumowując, charakter choroby oraz znaczna zmienność fenotypowa pacjentów utrudniają opracowanie jednolitej, uniwersalnych kryteriów możliwych do stosowania na całym świecie. Przykładowo, według danych z badania przeprowadzonego w 2015 roku, 88% pacjentów z ME/CFS spełniało kryteria IOM, natomiast 76% kwalifikowało się do rozpoznania zgodnie z kryteriami CCC [70]. Choć istnieje szereg badań porównujących skuteczność i użyteczność poszczególnych zestawów kryteriów, żaden z zespołów badawczych nie zaleca rezygnacji z któregokolwiek z omówionych podejść diagnostycznych. Badanie z 2022 roku wykazało, że każde z nich może znaleźć zastosowanie w zależności od celu badania, kontekstu klinicznego oraz specyfiki populacji pacjentów [71]. Podobne wnioski przedstawiono w badaniach z 2014 roku, które wykazały, że każda z istniejących metod diagnostycznych jest ceniona klinicznie oraz dobrze udokumentowana jako skuteczna w identyfikowaniu pacjentów z ME/CFS [72].

Ze względu różnorodność w diagnozowaniu ME/CFS przedstawiona została Tabela 1, która pokazuje, jak każdy zestaw kryteriów diagnostycznych różni się pod względem tego, które objawy są niezbędne do diagnozy.

Tabela 1. Porównanie kryteriów diagnostycznych stosowanych w rozpoznaniu ME/CFS.

(Na podstawie Leslie K., Bull M., Clague-Baker N., Hilliard N., A Physiotherapist's Guide to Understanding and Managing ME/CFS; 2013. Jessica Kingsley Publishers [73]).

objaw	Kryteria Instytutu Medycyny (IOM)	Międzynarodowe Kryteria Konsensusu (ICC)	Kanadyjskie Kryteria Konsensusu (CCC)	Kryteria Fukudy
okres występowania objawów	co najmniej 6 miesięcy	faza ostra: krócej niż 6 miesięcy; faza przewlekła: dłużej niż 6 miesięcy	co najmniej 6 miesięcy u dorosłych; co najmniej 3 miesiące u dzieci	co najmniej 6 miesięcy
złe samopoczucie po wysiłku (PEM)	wymagane	wymagane	wymagane	niewymagane; zawarte wśród grupy wymaganych co najmniej 4 objawów
zmęczenie	wymagane; przenikliwe zmęczenie, o nowym przebiegu, niebędące wynikiem trwającego wysiłku i nieustępujące po odpoczynku	wymagane	wymagane; o nowym przebiegu, uporczywe, niewyjaśnionej przyczyny, nawracające, o charakterze fizycznym i psychicznym, które zmniejsza poziom aktywności	wymagane; niespowodowane wysiłkiem lub innymi schorzeniami i znacznie zakłócające pracę oraz czynności dnia codziennego
zaburzenia snu	wymagane	niewymagane; zawarte wśród grupy wymaganych 3-4 objawów	wymagane	niewymagane; zawarte wśród grupy wymaganych co najmniej 4 objawów
ból	niewymagane; zawiera bóle mięśni, bóle stawów, bóle głowy	niewymagane; zawarte wśród grupy wymaganych 3-4 objawów	wymagane; jako bóle mięśni i/lub stawów	niewymagane; zawarte wśród grupy wymaganych co najmniej 4 objawów i opisane jako bóle stawów i bóle głowy

zaburzenia funkcji poznawczych	niewymagane; ale muszą być obecne, jeśli nie ma nietolerancji ortostatycznej; obejmują zaburzenia procesów myślowych, zaburzenia funkcji wykonawczych i przetwarzania informacji, zaburzenia pamięci, deficyty uwagi oraz upośledzenie funkcji psychomotorycznych	niewymagane; zawarte wśród grupy wymaganych 3-4 objawów, opisane jako zaburzenia przetwarzania informacji i zaburzenia pamięci krótkotrwałej	niewymagane; muszą występować dwa lub więcej wraz z zaburzeniami neurologicznymi, w tym splątaniem, zaburzeniami koncentracji, upośledzoną pamięcią krótkotrwałą, dezorientacją, zaburzeniami przetwarzania informacji czy wyszukiwaniem słów	niewymagane; zawarte wśród grupy wymaganych co najmniej 4 objawów i opisane jako zaburzenia pamięci krótkotrwałej i zaburzenia koncentracji
zaburzenia neurologiczne	niewymagane; opisane jako zaburzenia widzenia, nadwrażliwość na światło i dźwięk	niewymagane; zawarte wśród grupy wymaganych 3-4 objawów, opisane jako zaburzenia neurosensoryczne i percepcyjno-motoryczne	muszą być dwa lub więcej, zgrupowane wraz z zaburzeniami poznawczymi, w tym zaburzeniami percepcji, sensorycznymi, ataksją, osłabieniem mięśni, fascykulacjami, światłowstrętem, nadwrażliwością na hałas	niezawarte
zaburzenia autonomicznego układu nerwowego (AUN)	niewymagane; muszą być obecne, jeśli nie ma zaburzeń poznawczych; opisane jako nietolerancja ortostatyczna, zawroty głowy, omdlenia,	niewymagane; zawarte wśród grupy wymaganego 1 objawu z poniższych: nietolerancja ortostatyczna, kołatanie serca \ z zaburzeniami	niewymagane; zawarte wśród symptomów kategorii a, b, c, gdzie wymagany jest tylko 1 objaw z nich: nietolerancja ortostatyczna, zawroty głowy, bladość, mdłości,	niezawarte

	pogorszenie funkcji poznawczych, bóle głowy lub nudności	rytmu serca, zawroty głowy, utrudnione oddychanie	zespół jelita drażliwego, dysfunkcje pęcherza moczowego, kołatanie serca bez/z zaburzeniami rytmu serca, duszność wysiłkowa	
objawy neuroendokrynne	niewymagane; opisane jako dreszcze i nocne poty	niewymagane; zawarte wśród grupy wymaganego 1 objawu z poniższych: nietolerancja ortostatyczna, zawroty głowy, kołatanie serca bez/z zaburzeniami rytmu serca, duszność wysiłkowa, nietolerancja niskich lub wysokich temperatur oraz upośledzenie termoregulacji	niewymagane; zawarte wśród symptomów kategorii a, b, c, gdzie wymagany jest przynajmniej 1 objaw z nich: upośledzenie termoregulacji, nietolerancja niskich lub wysokich temperatur, zmiana masy ciała	niezawarte
objawy układu immunologicznego	niewymagane; obrzęk lub tkliwość węzłów chłonnych na szyi lub pod pachami, częste lub nawracające bóle gardła, alergie lub nadwrażliwości na żywność, zapachy, chemikalia, leki	niewymagane; zawarte wśród grupy wymaganego 1 objawu z poniższych kategorii: objawy grypopodobne, podatność na infekcje wirusowe, wrażliwość na żywność	niewymagane; zawarte wśród symptomów kategorii a, b, c, gdzie wymagany jest przynajmniej 1 objaw z nich: tkliwość węzłów chłonnych, nawracające bóle gardła, nawracające infekcje, ogólne złe samopoczucie, nadwrażliwość na żywność, leki i/lub chemikalia	niewymagane; zawarte wśród grupy wymaganych co najmniej 4 objawów i opisane jako tkliwość węzłów chłonnych i częste lub nawracające bóle gardła

1.4. Symptomatologia ME/CFS

ME/CFS to poważne schorzenie o przewlekłym przebiegu, które często wymusza całkowitą reorganizację dotychczasowego stylu życia. Charakteryzuje się wieloobjawowym obrazem klinicznym, obejmującym różnorodne układy organizmu. Wśród najczęściej występujących objawów u pacjentów z ME/CFS wyróżnia się:

- złe samopoczucie po wysiłku (PEM);
- skrajne zmęczenie;
- upośledzenie funkcji poznawczych, często opisywane jako mgła mózgowa;
- sen nie dający odpoczynku;
- dysfunkcja autonomiczna, w tym nietolerancja ortostatyczna;
- bóle mięśni i/lub stawów;
- bóle głowy;
- bóle gardła;
- nadwrażliwość sensoryczna bądź chemiczna;
- problemy żołądkowo-jelitowe;
- objawy grypopodobne [74].

Jak wspomniano wcześniej, charakterystycznym i kluczowym objawem ME/CFS jest złe samopoczucie po wysiłku (PEM), definiowane jako przedłużone pogorszenie objawów oraz dalsze ograniczenie funkcji poznawczych i/lub fizycznych po wykonaniu wcześniej tolerowanych aktywności [75]. Zgodnie z kryteriami diagnostycznymi opracowanymi przez Narodową Akademię Medycyny w Stanach Zjednoczonych (ang. *The National Academy of Medicine*, NAM), do rozpoznania ME/CFS wymagane jest występowanie trzech podstawowych objawów:

1) znacznego zmniejszenia aktywności utrzymującego się przez ponad 6 miesięcy i któremu towarzyszy głębokie zmęczenie;
2) PEM;
3) snu, który nie daje odpoczynku.

Musi być również obecny co najmniej jeden z następujących objawów: upośledzenie funkcji poznawczych lub nietolerancja ortostatyczna. Objawy muszą występować przez co najmniej połowę czasu, z umiarkowanym, znacznym lub ciężkim nasileniem, przez okres dłuższy niż sześć miesięcy [74].

Ze względu na złożony i wieloukładowy charakter objawów, przesiewowe rozpoznawanie ME/CFS u pacjentów stanowi istotne wyzwanie kliniczne. Biorąc pod uwagę poważny wpływ choroby na funkcjonowanie oraz częste trudności diagnostyczne, istnieje pilna potrzeba opracowania skuteczniejszych narzędzi wspomagających identyfikację i zarządzanie opieką nad osobami z ME/CFS. W odpowiedzi na te potrzeby, w 2023 roku opracowano tzw. Common Data Elements (CDE), czyli zestandaryzowane zestawy danych mające na celu ułatwienie prowadzenia badań naukowych oraz poprawę jakości opieki nad pacjentami [76]. CDE dla ME/CFS obejmują łącznie zbiór 38 skal i miar oraz wskaźników służących do oceny szerokiego spektrum objawów choroby, stanowiąc tym samym najbardziej kompleksowy zestaw narzędzi pomiarowych dostępnych obecnie w literaturze. CDE zostało podzielone na: narzędzia obowiązkowe oceniające PEM (ang. *core*), narzędzia wysoce rekomendowane (ang. *highly recommended*) oceniające ból i zmęczenie (w tym np. skala FSS, COMPASS), narzędzia dodatkowe (ang. *supplemential*) oceniające jakość życia i snu, a także narzędzia dobrowolne (ang *exploratory*) oceniające niepełnosprawność i funkcjonowanie w życiu codziennym. Opracowane narzędzia mają wspomagać m.in. lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej w procesie diagnozowania i prowadzenia pacjentów z ME/CFS, poprzez umożliwienie powiązania konkretnych objawów z poziomem funkcjonowania, aktywnością codzienną oraz uczestnictwem społecznym.

ME/CFS może rozpoczynać się gwałtownie lub rozwijać stopniowo. W wielu przypadkach początkowi choroby towarzyszy zakażenie, najczęściej o etiologii wirusowej, stresujące wydarzenie życiowe lub interwencja chirurgiczna. Jako że ME/CFS jest schorzeniem o charakterze ogólnoustrojowym, dominująca manifestacja kliniczna oraz nasilenie objawów mogą znacząco różnić się pomiędzy pacjentami. W związku z tą heterogennością w ostatnich latach pojawiły się liczne badania sugerujące klasyfikację ME/CFS według fenotypów objawowych. Collin i in. w swojej publikacji zaproponowali rozróżnienie u pacjentów z ME/CFS trzech fenotypów: wielosymptomowego, skąposymptomowego oraz ograniczonego jedynie do bólu [77]. Z kolei Wilson i in. zaproponowali podział ME/CFS na dwa główne typy. Pierwszy z nich obejmuje młodszych pacjentów, z krótszym czasem trwania choroby, mniejszą liczbą schorzeń współistniejących oraz niższym stopniem niepełnosprawności. Drugi typ dotyczy osób z bardziej rozbudowanym profilem objawowym, dłuższym

wywiadem chorobowym, przewagą kobiet w grupie oraz częstszym współwystępowaniem innych schorzeń [78].

Interesującą klasyfikację fenotypową ME/CFS zaproponował zespół badawczy Słomko i in. w publikacji z 2020 roku. W badaniu wzięło udział 131 osób spełniających kryteria diagnostyczne Fukudy, które podzielono na cztery grupy na podstawie obiektywnych i subiektywnych wskaźników funkcjonowania autonomicznego układu nerwowego (AUN). Pierwszą grupę stanowili pacjenci z przewagą aktywności układu współczulnego oraz nasilonymi objawami dysautonomii, w tym wyraźną nietolerancją ortostatyczną, znacznym poziomem zmęczenia i niską jakością życia. Druga grupa obejmowała osoby również z przewagą układu współczulnego, ale z łagodniejszym nasileniem objawów autonomicznych. Byli to zazwyczaj starsi pacjenci, charakteryzujący się niższym poziomem zmęczenia. W trzeciej grupie znaleźli się pacjenci z przewagą aktywności przywspółczulnej, którzy zgłaszali najwyższy poziom zmęczenia w porównaniu do pozostałych grup. Czwarta grupa obejmowała osoby z równowagą pomiędzy układem współczulnym a przywspółczulnym. Byli to najmłodsi uczestnicy badania, prezentujący najniższy poziom zmęczenia i najwyższą jakość życia [79]. Takie podejście fenotypowe może w przyszłości okazać się istotne dla indywidualizacji terapii, oceny skuteczności interwencji oraz poszukiwań biomarkerów ME/CFS. Możliwe, że biomarkery tej choroby nie są jednorodne, lecz różnicują się w zależności od dominującego fenotypu klinicznego.

Warto podkreślić, że objawy ME/CFS charakteryzują się dużą zmiennością – mogą nasilać się i ustępować w ciągu jednego dnia, różnić się istotnie z dnia na dzień, a także przyjmować burzliwy przebieg w dłuższej perspektywie czasowej. W przypadkach ciężkich lub w okresach zaostrzeń stan pacjentów może być na tyle poważny, że uniemożliwia im wizytę w placówce medycznej. Zdarza się, że lekarz nie ma możliwości oceny chorego w najtrudniejszych momentach przebiegu choroby, ponieważ pacjent nie jest w stanie opuścić łóżka ani samodzielnie dotrzeć na konsultację [80]. Poniżej w pracy zostaną omówione te objawy, które występują najczęściej oraz są najbardziej charakterystyczne dla ME/CFS, a są to: złe samopoczucie po wysiłku (PEM); skrajne zmęczenie; upośledzenie funkcji poznawczych; sen nie dający odpoczynku; dysfunkcja autonomiczna.

Złe samopoczucie po wysiłku

Złe samopoczucie po wysiłku (PEM) stanowi charakterystyczny i kluczowy objaw ME/CFS. Termin ten odnosi się do nasilenia istniejących objawów i/lub pojawienia się nowych dolegliwości w odpowiedzi na wysiłek fizyczny, poznawczy, sensoryczny lub emocjonalny [1]. W literaturze stosowane są również pokrewne określenia, takie jak „wyczerpanie neuroimmunologiczne po wysiłku" (ang. *post-exertional neuroimmune exhaustion*, PENE) oraz „zaostrzenie objawów po wysiłku" (ang. *post-exertional symptom exacerbation*, PESE) [81]. Badania nad próbą precyzyjnego zdefiniowania PEM wykazały, że terminy PENE i PESE mogą być stosowane zamiennie, jednak najczęściej używanym i rozpoznawalnym określeniem pozostaje skrót PEM [82]. Ze względu na ryzyko wystąpienia PEM, interwencje fizjoterapeutyczne muszą być prowadzone z dużą ostrożnością. Niewłaściwie dobrane obciążenia terapeutyczne mogą wywołać zaostrzenie objawów, dlatego niezwykle istotne jest, aby fizjoterapeuci byli świadomi potencjalnych czynników wyzwalających PEM oraz potrafili odpowiednio modyfikować swoje podejście terapeutyczne w celu minimalizacji tego ryzyka.

Termin „złe samopoczucie po wysiłku" (PEM) został po raz pierwszy wprowadzony w 1994 roku w kontekście opracowania przez Centers for Disease Control and Prevention (CDC) kryteriów diagnostycznych dla ME/CFS [60]. W Międzynarodowych Kryteriach Konsensusu (ICC) z 2011 roku obowiązkowym elementem rozpoznania ME/CFS stało się wyczerpanie neuroimmunologiczne po wysiłku (PENE). Zostało ono zdefiniowane jako „patologiczna niezdolność do wytwarzania energii na żądanie, z wyraźnymi objawami dominującymi w układach neuroimmunologicznym" [49]. Charakterystyka PENE została opisana jako:

- wyraźna szybka męczliwość fizyczna i/lub poznawcza w odpowiedzi na wysiłek,
- zaostrzenie objawów po wysiłku,
- wyczerpanie po wysiłku, które może wystąpić natychmiast lub opóźnić się o kilka godzin lub dni,
- przedłużona rekonwalescencja, trwająca dłużej niż 24 godziny, ale może trwać dni, tygodnie lub dłużej.

Cechą charakterystyczną PEM jest jego zależność od wcześniejszego wysiłku. Kluczowe znaczenie ma jednak właściwe zrozumienie pojęcia „wysiłku", które w kontekście ME/CFS obejmuje szeroki zakres doświadczeń – od aktywności fizycznej,

przez obciążenie poznawcze i emocjonalne, aż po bodźce sensoryczne. Warto zaznaczyć, że wyzwalacz PEM nie zawsze jest jednoznacznie identyfikowalny. W międzynarodowym badaniu aż 84,9% pacjentów zgłosiło, że w niektórych przypadkach nie byli w stanie wskazać konkretnego czynnika, który poprzedzał zaostrzenie objawów [83].

Warto podkreślić, że wysiłek fizyczny wywołujący PEM u osób z ME/CFS nie musi mieć charakteru intensywnego ani nietypowego – może obejmować codzienne, rutynowe czynności, takie jak chodzenie, wchodzenie po schodach, branie prysznica, a nawet siedzenie w łóżku. W przywoływanym wcześniej badaniu obejmującym ponad 1500 pacjentów z ME/CFS aż 78,2% respondentów wskazało podstawowe czynności życia codziennego jako czynnik wyzwalający PEM, natomiast 64,5% uznało za wystarczający bodziec samą zmianę pozycji ciała [83].

Badania wykazały, że wysiłek poznawczy może wywoływać objawy PEM w podobnym stopniu jak wysiłek fizyczny. Działania o pozornie niewielkim obciążeniu poznawczym – takie jak czytanie dla przyjemności czy prowadzenie rozmowy – mogą stanowić wystarczający bodziec do wyzwolenia objawów [84]. Dodatkowo, osoby z ME/CFS często wykazują nadwrażliwość na bodźce sensoryczne, w tym światło, hałas oraz zapachy. W jednym z badań ponad 80% respondentów wskazało przeciążenie sensoryczne jako czynnik wyzwalający PEM [83].

Silne emocje również mogą stanowić czynnik wyzwalający PEM. W badaniach przeprowadzonych w 2019 roku aż 93,2% respondentów zadeklarowało wystąpienie PEM po doświadczeniu stresu emocjonalnego, a 88,3% wskazało konkretne zdarzenia emocjonalne jako jego bezpośrednią przyczynę [83]. Warto zaznaczyć, że wyzwalacze emocjonalne mogą mieć zarówno charakter negatywny, jak i pozytywny, a ich działanie często wiąże się z jednoczesnym przeciążeniem poznawczym oraz sensorycznym.

Przyczyny występowania PEM u osób z ME/CFS pozostają nieznane. Jedna z hipotez zakłada, że u podstaw choroby leży niezdolność do pokrycia zapotrzebowania energetycznego organizmu, wynikająca z dysfunkcji mitochondriów. Mitochondria, będące kluczowymi organellami odpowiedzialnymi za produkcję energii, odgrywają zasadniczą rolę w utrzymaniu prawidłowego funkcjonowania komórek. Zaburzenia ich działania, zwłaszcza w zakresie oddychania komórkowego, mogą prowadzić do obniżonej wydolności u pacjentów z ME/CFS [85]. W badaniach wykorzystujących

pojedynczą próbę ergospirometryczną (CPET) wykazano, że osoby z ME/CFS charakteryzowały się spłyconą odpowiedzią rytmu serca, obniżonym progiem beztlenowym oraz wyższym poziomem produkcji kwasu mlekowego w porównaniu do grupy kontrolnej dobranej pod względem wieku i płci [86]. Dysfunkcję mitochondrialną potwierdzono również w innym badaniu obejmującym osoby z umiarkowaną i ciężką postacią ME/CFS. U wszystkich uczestników stwierdzono obniżoną funkcję mitochondriów względem osób zdrowych, natomiast u pacjentów z ciężkim przebiegiem choroby odnotowano także wyższe wskaźniki zakwaszenia oddechowego [87]. Warto jednak zaznaczyć, że przegląd systematyczny badań porównujących funkcjonowanie mitochondriów u osób z ME/CFS i zdrowych wykazał znaczne rozbieżności w stosowanych protokołach badawczych oraz metodach pomiarowych. Z tego względu aktualnie poszukiwana jest większa spójność danych, aby jednoznacznie określić rolę mitochondriów w patofizjologii ME/CFS [88]. Co więcej, badania genetyczne nie wykazały obecności pierwotnych zaburzeń mitochondrialnych u osób z ME/CFS, co sugeruje, że zaobserwowana dysfunkcja mitochondriów może być raczej wtórnym skutkiem choroby niż jej pierwotną przyczyną [88]. Jedna z hipotez zakłada, że procesy autoimmunologiczne mogą wpływać hamująco na oddychanie mitochondrialne, prowadząc do uszkodzenia mitochondriów, obniżonej produkcji energii i w konsekwencji – do rozwoju objawów PEM [89].

Inna z alternatywnych hipotez dotyczących przyczyn PEM odnosi się do zaburzeń w zakresie nerwowej regulacji pracy serca. U osób z ME/CFS mogą występować nieprawidłowości w funkcjonowaniu mechanizmów kontrolujących układ sercowo-naczyniowy, co może skutkować brakiem zdolności do odpowiedniego dostosowania krążenia do zwiększonego zapotrzebowania energetycznego podczas wysiłku fizycznego. Mechanizm ten może być odzwierciedleniem dysfunkcji autonomicznego układu nerwowego [90].

Podsumowując, czas pojawienia się oraz długość trwania PEM u osób z ME/CFS potrafi być różny, a reakcje organizmu na dany bodziec mogą być trudne do przewidzenia. Co istotne, obecność PEM jest wymagana w wielu kryteriach diagnostycznych w celu potwierdzenia rozpoznania choroby. Wyniki badań opublikowanych w 2023 roku wykazały, że PEM, zaburzenia snu oraz deficyty poznawcze

należą do najczęstszych objawów ME/CFS – powyższe symptomy zgłosiło ponad 90% spośród 2308 pacjentów uwzględnionych w metaanalizie [91].

Zmęczenie

Zmęczenie opisuje spadek sprawności umysłowej i fizycznej oraz stanowi termin, który można stosować w połączeniu z szeroką gamą stanów chorobowych, a także czymś regularnie doświadczanym przez ogół populacji. Wszyscy ludzie cierpią na zmęczenie w codziennym życiu w odpowiedzi na zwiększone wydatki energetyczne, a to zmęczenie powinno ustąpić wraz z odpoczynkiem i nie mieć wpływu na ogólną jakość życia lub codzienne czynności. Jednocześnie zmęczenie jest szerokim pojęciem, subiektywnym doświadczeniem, a to powoduje, że pomiar tego objawu jest bardzo trudny [92].

Zmęczenie jest jednym z głównych objawów ME/CFS we wszystkich kryteriach diagnostycznych. W żadnym z kryteriów nie podano konkretnej definicji „zmęczenia", ale jego cechy muszą być trwałe lub nawracające, niewyjaśnione żadnym innym stanem lub wysiłkiem, mogą być fizyczne i psychiczne oraz zakłócać codzienne czynności [49]. W jednych badaniach jakościowych zebrano opisy specyficznych objawów zmęczenia doświadczanych przez osoby z ME/CFS w odpowiedzi na wysiłek, przy czym najczęstszymi opisami były:

- wyczerpanie,
- zmęczenie,
- brak energii,
- ciężkość kończyn,
- mgła mózgowa [84].

W przebiegu ME/CFS zauważalne są różne rodzaje zmęczenia. Jednym z nich jest zmęczenie obwodowe, które opisuje niezdolność włókien mięśniowych do kurczenia się. Zmęczenie obwodowe występuje w populacji ogólnej po wysiłku fizycznym, natomiast w ME/CFS owo zmęczenie potrafi trwać dłużej i przechodzić w stan przewlekły. Badania wykazały, iż jest to szczególnie widoczne w teście uścisku dłoni (ang. *hand-grip test,* HGT). W badaniu Meeus i in. wykonano HGT, następnie powtórzono go po 45 minutach i stwierdzono zmniejszenie siły uścisku, podczas gdy w grupie kontrolnej powtórzony test miał zbliżone wyniki [93]. W innych badaniach wśród 105 osób

z ME/CFS podczas testu uścisku dłoni oddzielonego godziną odpoczynku zdrowe osoby w grupie kontrolnej były w stanie osiągnąć swoje poprzednie wyniki, podczas gdy osoby z ME/CFS wykazały zmniejszenie siły podczas drugiej próby [94]. Potencjalne nieprawidłowości zostały także zauważone w funkcjonowaniu mitochondriów u osób z ME/CFS [95], co prowadzi do upośledzenia produkcji ATP i narastania kwasicy, co może także wyjaśniać zmęczenie obwodowe. Potrzebne są dalsze badania mitochondrialne, aby wyciągnąć pełne wnioski co do ich roli w objawach ME/CFS [88].

Drugim rodzajem zmęczenia występującym u pacjentów z ME/CFS jest zmęczenie ośrodkowe, zwane również centralnym. Zmęczenie centralne opisuje zmniejszoną zdolność ośrodkowego układu nerwowego do aktywowania tkanki mięśniowej [96]. Różne ustalenia sugerują obecność tzw. zmęczenia centralnego u pacjentów z ME/CFS po aktywności fizycznej. Doniesienia naukowe wskazują na zaburzenia w dowolnej kontroli mięśni [97], ograniczoną aktywację ośrodkowych dróg motorycznych w trakcie maksymalnego napięcia mięśniowego [98], a także na zmienione stężenia neuroprzekaźników związanych z uczuciem zmęczenia [99]. Dodatkowo osoby z ME/CFS prezentowały wydłużony czas reakcji oraz wolniejsze wykonanie ruchu, co może wskazywać na upośledzenie funkcji obszarów mózgu odpowiedzialnych za przygotowanie do działania [100].

Wyniki te sugerują udział ośrodkowego układu nerwowego w powstawaniu odczuwanego przez chorych z ME/CFS zmęczenia. Niemniej jednak większość dostępnych badań obejmuje ograniczoną liczbę uczestników, niespójne stosowanie kryteriów rozpoznania, jak również rozbieżne wyniki, co sprawia, że ich interpretacja wymaga ostrożności i często opiera się na przypuszczeniach. Co więcej, ponieważ zaburzenia funkcji ośrodkowego układu nerwowego obserwuje się także w innych chorobach i u ludzi zdrowych, nie można traktować tego mechanizmu jako jednoznacznie wyjaśniającego specyficzne objawy ME/CFS [99].

Upośledzenie funkcji poznawczych

Funkcje poznawcze to zbiór umiejętności intelektualnych, które pozwalają nam przetwarzać, interpretować i analizować informacje pochodzące z otaczającego nas świata. Obejmują one takie zdolności jak zapamiętywanie, myślenie, koncentracja uwagi, rozwiązywanie problemów czy podejmowanie decyzji [101]. Zaburzenia funkcji

kognitywnych, określane także jako dysfunkcja poznawcza, są uwzględniane w przeważającej liczbie kryteriów diagnostycznych dla ME/CFS, jak omówiono w poprzednim fragmencie pracy. Opisywane deficyty poznawcze mają istotne znaczenie dla codziennego funkcjonowania pacjentów i wpływają na ich ogólną jakość życia [102]. Subiektywnie trudności te manifestują się jako spowolnienie myślenia, problemy z utrzymaniem uwagi, dezorientacja, ubytki pamięci krótkotrwałej oraz uczucie „zamglenia umysłu", często nazywane „mgłą mózgową" [103]. Dane empiryczne wskazują, że osoby chorujące na ME/CFS doświadczają zaburzeń dotyczących skupienia uwagi, osłabionej pamięci oraz wydłużonego czasu reakcji [102], a także zmniejszonej efektywności w przetwarzaniu bodźców poznawczych oraz obniżonej sprawności przy zadaniach wymagających planowania i wzmożonego wysiłku intelektualnego [104]. Warto jednak zaznaczyć, że badania nie potwierdziły u pacjentów ubytków w zakresie sprawności manualnej, zasobu słownictwa, umiejętności logicznego myślenia ani globalnego poziomu funkcji poznawczych [105].

W warunkach eksperymentalnych zidentyfikowano liczne procesy biologiczne, które mogą tłumaczyć zaburzenia funkcji kognitywnych obecne u pacjentów z ME/CFS. Te deficyty zostały powiązane z postacią nietolerancji ortostatycznej – zespołem posturalnej tachykardii ortostatycznej (POTS), który często współistnieje z ME/CFS. W sytuacji, gdy osoby z rozpoznaniem ME/CFS i POTS zostały poddane testowi pochyleniowemu oraz równocześnie oceniono ich funkcje poznawcze, odnotowano istotne pogorszenie w zakresie pamięci roboczej, precyzji odpowiedzi, szybkości reakcji oraz procesów przetwarzania informacji [96]. Niemniej jednak, zaburzenia poznawcze obserwuje się również u pacjentów z ME/CFS bez współistniejącego rozpoznania POTS [106]. Najbardziej uznawanym mechanizmem patofizjologicznym odpowiedzialnym za te deficyty podczas testu pochyleniowego jest zmniejszony przepływ krwi mózgowej, czyli spadek perfuzji mózgu. Pomiar perfuzji możliwy jest przy użyciu techniki Dopplera, a w badaniach wykazano, że u 90% osób z ME/CFS występował nienaturalny spadek przepływu krwi w mózgu przy pochyleniu, niezależnie od obecności POTS lub zmienności parametrów hemodynamicznych, takich jak tętno i ciśnienie tętnicze [106]. Całkowity spadek perfuzji mózgowej wynosił 28-29% u chorych z ME/CFS, w porównaniu do 7% w populacji kontrolnej. Chociaż test pochyleniowy mógłby być zbyt obciążający dla

pacjentów z ciężką postacią ME/CFS, inne badanie wykazało podobny spadek przepływu krwi mózgowej u tej grupy pacjentów już w pozycji siedzącej [107].

Badania wykazały, że aktywność fizyczna może pogarszać funkcje poznawcze u pacjentów z ME/CFS, zarówno tuż po zakończeniu wysiłku, jak również po upływie doby od testu [108]. Jednym z potencjalnych mechanizmów tych zaburzeń może być obniżone natlenienie kory przedczołowej, zaobserwowane podczas narastającej intensywności wysiłku fizycznego u osób z ME/CFS [109].

W badaniach neuroobrazowych odnotowano różnorodne nieprawidłowości w strukturach tkanki mózgowej pacjentów z ME/CFS [110]. Zastosowanie technik rezonansu magnetycznego (MRI) wskazuje na możliwe zaburzenia w transmisji impulsów nerwowych przez pień mózgu, co może przyczyniać się nie tylko do pogorszenia funkcji poznawczych, ale także do problemów ze snem oraz regulacją napięcia mięśniowego [111]. Dodatkowo, sugerowane są procesy neurozapalne na podstawie obserwowanych odchyleń w zakresie temperatury oraz metabolizmu w analizach obejmujących całe struktury mózgowe [112].

Mimo faktu, że mitochondria zazwyczaj kojarzone są z produkcją energii w komórkach, pełnią one również kluczową funkcję w prawidłowym działaniu mózgu. Zaburzenia mitochondrialne występują w różnych jednostkach chorobowych, którym towarzyszą deficyty poznawcze – przykładem są choroba Alzheimera czy choroba Parkinsona [113]. Podobnego rodzaju nieprawidłowości mitochondrialne odnotowano także w populacji osób z ME/CFS, co może stanowić jedno z możliwych wytłumaczeń obserwowanej dysfunkcji poznawczej, choć precyzyjny patomechanizm jest nadal poszukiwany [87, 88].

Sen niedający odpoczynku

Zaburzenia związane ze snem należą do grupy objawów uwzględnianych w większości kryteriów diagnostycznych ME/CFS i stanowią obligatoryjny element rozpoznania według Kanadyjskich Kryteriów Konsensusu (CCC) oraz Kryteriów Instytutu Medycyny (IOM). Ogólnie przyjęta terminologia odnosząca się do problemów snu u pacjentów z ME/CFS obejmuje określenia takie jak „sen niedający odpoczynku” lub „nieodświeżający sen”, choć zgłaszane są także inne zaburzenia snu, w tym: trudności z zasypianiem; częste wybudzanie w nocy; zespół niespokojnych nóg, objawiający się

przymusem poruszania kończynami dolnymi lub subiektywnie nieprzyjemnymi wrażeniami czuciowymi; odwrócenie rytmu snu i czuwania, czyli senność w dzień i aktywność w nocy; oraz nadmierna senność w ciągu dnia [41]. Dodatkowo udokumentowano istotny związek pomiędzy pogorszeniem jakości snu a nasileniem objawów ME/CFS [114]. W badaniach korelacyjnych wykazano ponadto, że zmiany w strukturze mózgu są powiązane z doświadczeniem nieodświeżającego snu u pacjentów, co podważa hipotezę o błędnym subiektywnym postrzeganiu tego objawu i uzasadnia kontynuację badań w tym obszarze [115].

Dysfunkcja autonomiczna

Zaburzenia funkcjonowania autonomicznego układu nerwowego są uwzględniane w trzech różnych zestawach kryteriów diagnostycznych ME/CFS – Międzynarodowych Kryteriach Konsensusu, Kanadyjskich Kryteriach Konsensusu oraz w Kryteriach Instytutu Medycyny – choć w żadnym z tych zestawów nie są uznawane za wymóg konieczny do postawienia diagnozy. Symptomy dysfunkcji autonomicznej obejmują między innymi: nietolerancję ortostatyczną, uczucie zawrotów głowy, znaczną bladość skóry, nudności, zaburzenia termoregulacyjne, zespół jelita drażliwego, problemy z opróżnianiem pęcherza, kołatanie serca (z towarzyszącymi zaburzeniami rytmu lub bez nich) oraz duszność przy wysiłku [79]. Pojęcie „nietolerancja ortostatyczna" odnosi się do grupy schorzeń, takich jak hipotonia ortostatyczna (ang. *orthostatic hypotension*, OH), zespół posturalnej tachykardii ortostatycznej (ang. *postural orthostatic tachykardia syndrome*, POTS) i hipotonia neurokardiogenna/omdlenia wazowagalne (ang. *neurally mediated hypotension*, NMH). Dysproporcję pomiędzy aktywnością układu współczulnego a przywspółczulnego można identyfikować między innymi przez podwyższone tętno w spoczynku [116]. Ocenę tej równowagi umożliwia również analiza zmienności rytmu serca (ang. *heart rate variability*, HRV), bazująca na zmienności odstępów pomiędzy kolejnymi skurczami serca [117]. Zgodnie z literaturą HRV uznaje się za wiarygodny wskaźnik oceny aktywności autonomicznej, przy czym niska wartość HRV może świadczyć o zachwianiu równowagi w obrębie autonomicznego układu nerwowego [118].

Symptomy związane z dysfunkcją autonomicznego układu nerwowego są uwzględniane w kryteriach diagnostycznych ME/CFS jako następujące objawy: nietolerancja ortostatyczna, kołatanie serca: z arytmią lub bez, zawroty głowy, utrudnione oddychanie, duszność wysiłkowa, nudności, zaburzenia czynności pęcherza moczowego lub jelit [49]. W pewnych przypadkach u pacjentów z ME/CFS zidentyfikowano także zakłócenia regulacji sercowej przez autonomiczny układ nerwowy (AUN), w porównaniu z osobami zdrowymi z grupy kontrolnej. U osób tych obserwowano podwyższone tętno w spoczynku, obniżoną wartość szczytowego tętna maksymalnego oraz wyraźnie zwiększoną aktywność sympatykomimetyczną w teście pochylniowym [116].

Zmienność rytmu serca (HRV) stanowi narzędzie stosowane do oceny funkcji autonomicznej u pacjentów z ME/CFS, gdzie obniżony poziom HRV wskazuje na potencjalną dysfunkcję autonomicznego układu nerwowego [118]. Wartości HRV są wyraźnie niższe u chorych z ME/CFS w porównaniu do zdrowych osób należących do grupy kontrolnej, a różnice te utrzymują się również podczas snu [119]. Wyniki te sugerują obecność braku równowagi pomiędzy aktywnością układu współczulnego i przywspółczulnego, co może stanowić jedno z możliwych wyjaśnień części objawów fizycznych i poznawczych występujących u tej populacji [120]. Niemniej jednak, obniżona zmienność HRV może być także powiązana z zespołem POTS [121]. Dodatkowo, badania z zastosowaniem technik neuroobrazowania wykazały u osób z ME/CFS możliwe deficyty w zakresie przewodnictwa nerwowego w obrębie pnia mózgu oraz śródmózgowia – struktur zaangażowanych w regulację pracy autonomicznego układu nerwowego [122].

Precyzyjne oszacowanie częstości występowania nietolerancji ortostatycznej u pacjentów z ME/CFS pozostaje wyzwaniem, ponieważ rozpowszechnienie zespołu POTS wśród chorych z ME/CFS mieści się w przedziale od 19% do nawet 70% [123]. Jedna z analiz sugeruje, że częstość występowania POTS może być dwukrotnie wyższa u osób cierpiących na ME/CFS niż w populacji osób zdrowych [124], natomiast inne badanie wykazało, że spośród 179 uczestników spełniających kryteria ME/CFS, zaledwie 13% wykazało objawy charakterystyczne dla zespołu POTS [125]. Rozbieżności te mogą być częściowo spowodowane faktem, że do kwalifikacji pacjentów wykorzystuje się

różnorodne kryteria diagnostyczne ME/CFS, co utrudnia bezpośrednie porównania między badaniami.

1.5. Farmakologiczne metody leczenia zespołu przewlekłego zmęczenia – aktualny stan wiedzy

Pomimo wieloletnich badań, do chwili obecnej nie opracowano żadnego zarejestrowanego leku ani oficjalnych wytycznych farmakologicznych dedykowanych tej chorobie. Postępowanie kliniczne ogranicza się do leczenia objawowego. Obraz ten zmienia się jednak dynamicznie, gdyż w ostatnich latach nastąpił znaczący przełom w rozumieniu patofizjologii ME/CFS, a wraz z nim pierwsze obiecujące próby kliniczne leków celowanych.

Obowiązujące wytyczne koncentrują się wyłącznie na łagodzeniu objawów: w przypadku zaburzeń ortostatycznych stosuje się beta-blokery, midodrynę, fludrokortyzon i pirydostygminę, a przy podejrzeniu zespołu aktywacji mastocytów (MCAS) – leki przeciwhistaminowe H1/H2, ze szczególną rolą famotydyny. Jak podkreśla przegląd opublikowany w 2024 roku, aktualne wytyczne skupiają się na zarządzaniu objawami, lecz bez wyraźnego mechanizmu celowania w przyczyny choroby wskaźniki remisji są niskie, a mniej niż 5% pacjentów powraca do poziomu aktywności sprzed zachorowania [126].

ME/CFS w badaniach klinicznych

Spośród badanych leków naltrekson w niskiej dawce cieszy się prawdopodobnie największym zainteresowaniem klinicznym. Mechanizm działania obejmuje modulację mikrogleju i hamowanie neuroinflammacji. W 2025 roku ruszył randomizowany, kontrolowany placebo trial fazy II prowadzony w Kanadzie – do września 2025 roku zrekrutowano łącznie 208 uczestników, z czego 123 otrzymało już badany lek [127].

Kolejnym lekiem w trakcie badań jest rapamycyna (syrolimus). Jest to inhibitor szlaku mTOR, pierwotnie stosowany jako immunosupresant. Badanie pilotażowe opublikowane w październiku 2025 roku wykazało poprawę markerów autofagii i zmniejszenie zmęczenia [128]. Wyniki fazy I z Mayo Clinic zaprezentowane w kwietniu 2025 roku na konferencji American College of Physicians wskazują na subiektywną

poprawę funkcjonowania po 3 miesiącach terapii dawką do 6 mg/tydzień u ok. 50% uczestników [129].

W badaniach klinicznych jest także BC007 (rovunaptabin), czyli aptamer DNA wiążący i neutralizujący autoprzeciwciała przeciwko receptorom sprzężonym z białkami G (GPCR-AAb). Wyniki badania klinicznego fazy IIa reCOVer przeprowadzonego w Niemczech w 2024 roku dostarczyły bardzo obiecujących danych dla środowisk związanych z ME/CFS oraz long-COVID. W badaniu oceniano pacjentów, którzy otrzymali pojedynczy wlew BC007, i wykazano statystycznie istotny efekt terapeutyczny w zakresie ocenianego zmęczenia oraz nasilenia zmęczenia. Wielu pacjentów spełniających Kryteria Konsensusu Kanadyjskiego dla ME/CFS zaobserwowało wyraźną poprawę objawów utrzymującą się do 28. dnia po podaniu infuzji. Analizy in vitro potwierdziły, że lek skutecznie neutralizował docelowe autoprzeciwciała, nie powodując ciężkich działań niepożądanych. Na podstawie tych obiecujących wyników prowadzone są obecnie większe randomizowane badania kontrolowane dotyczące BC007 [130].

Retrospektywna analiza przeprowadzona na Stanford University objęła 101 pacjentów z ME/CFS leczonych z kolei niskimi dawkami arypiprazolu. Badanie oparto na hipotezie, że modulacja receptorów dopaminowych D2 może ograniczać neuroinflamację oraz aktywację mikrogleju, uznawane za istotne mechanizmy patofizjologiczne ME/CFS. Zastosowanie niskodawkowego arypiprazolu wiązało się z poprawą takich objawów jak zmęczenie, mgła mózgowa, nieodświeżający sen oraz złe samopoczucie po wysiłku u znacznej części pacjentów. Terapia była na ogół dobrze tolerowana, jednak retrospektywny i nierandomizowany charakter badania ogranicza możliwość wyciągania jednoznacznych wniosków dotyczących skuteczności leczenia. Uzyskane wyniki sugerują jednak, że modulacja szlaków dopaminergicznych i neuroimmunologicznych może stanowić obiecujący kierunek dla przyszłych badań terapeutycznych w ME/CFS [131].

Randomizowane, podwójnie zaślepione, kontrolowane badanie kliniczne RESTORE ME oceniało natomiast skuteczność i bezpieczeństwo doustnej suplementacji oksalooctanem u 82 pacjentów z łagodnym i umiarkowanym ME/CFS w trakcie 90-dniowej interwencji. Uczestnicy otrzymujący 2000 mg/dobę oksalooctanu wykazali statystycznie istotne zmniejszenie nasilenia zmęczenia w porównaniu z grupą placebo, obejmujące zarówno komponentę fizyczną, jak i psychiczną zmęczenia. Około 40%

leczonych pacjentów zakwalifikowano jako pacjentów z wyraźną odpowiedzią na leczenie, osiągających średnio 63% redukcję zmęczenia, a terapia była dobrze tolerowana i nie wiązała się z istotnymi działaniami niepożądanymi. Proponowane mechanizmy działania obejmowały modulację dysfunkcji mitochondrialnej, redukcję stresu oksydacyjnego i zapalenia zależnego od NF-κB oraz poprawę metabolizmu energetycznego komórek i aktywacji AMPK. Wyniki te wspierają hipotezę, że zaburzenia metaboliczne odgrywają istotną rolę w patofizjologii ME/CFS i sugerują, że oksalooctan może stanowić obiecującą strategię terapeutyczną wymagającą dalszej weryfikacji w większych, wieloośrodkowych badaniach klinicznych [132].

ME/CFS pozostaje chorobą bez zatwierdzonego leczenia przyczynowego. Niemniej jednak, po dekadach stagnacji, obserwujemy dynamiczny wzrost liczby badań klinicznych opartych na coraz lepiej poznanej patofizjologii oraz kontrole, które nie zatwierdziły w przeszłości leków nieprzynoszących poprawy zdrowia lub posiadających niewystarczających dowodów naukowych [133, 134, 135, 136]. Najbardziej zaawansowane i udokumentowane kierunki to: naltrekson w niskiej dawce, rapamycyna, BC007 oraz arypiprazol. Wyniki kolejnych faz badań, spodziewane w nadchodzących latach, mogą otworzyć drogę do pierwszych oficjalnych wytycznych farmakologicznych.

Poniżej została przedstawiona podsumowująca powyższy podrozdział dotyczący farmakologicznych metod leczenia ME/CFS.

Tabela 2. ME/CFS w badaniach klinicznych.

Autor	Lek / substancja	Mechanizm działania	Status badań	Kluczowe wyniki
Naik i in. [127]	Naltrekson w niskiej dawce (LDN)	Modulacja mikrogleju, hamowanie neuroinflammacji	w trakcie	Rekrutacja 208 uczestników (stan na IX 2025); 123 osób otrzymało lek
Ruan i in. [128], Grach i in. [129]	Rapamycyna (syrolimus)	Inhibitor szlaku mTOR, immunosupresja, poprawa autofagii	w trakcie	Poprawa funkcjonowania u ~50% uczestników po 3 mies. (6 mg/tydz.); poprawa markerów autofagii

Wohlrab i in. [130]	BC007 (rovunaptabin)	Aptamer DNA neutralizujący autoprzeciwciała GPCR-AAb	w trakcie	Istotna statystycznie redukcja zmęczenia po jednorazowej infuzji; brak ciężkich działań niepożądanych
Crosby i in. [131]	Aripiprazol (niska dawka)	Modulacja receptorów dopaminowych D2, hamowanie aktywacji mikrogleju	w trakcie	Poprawa zmęczenia, mgły mózgowej i PEM u znacznej części pacjentów; dobra tolerancja; wymaga potwierdzenia w RCT
Cash i in. [132]	Oksalooctan	Modulacja dysfunkcji mitochondrialnej, redukcja stresu oksydacyjnego	w trakcie	Istotna statystycznie redukcja zmęczenia vs placebo
Strayer i in. [133]	Rintatolimod (Ampligen)	Agonista białka TLR-3, immunomodulacja	niepowodzenie	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA) powołała się na niewystarczające dowody skuteczności i brak danych odnośnie bezpieczeństwa
Stein in. [134]	Immunoadsorpcja	Usuwanie autoprzeciwciał GPCR-AAb z krwioobiegu	niepowodzenie	Brak poprawy wyników objawowych; autoprzeciwciała powracały w ciągu miesiąca
Fluge i in. [135]	Rytuksymab	Deplecja limfocytów B (anty-CD20)	niepowodzenie	Brak istotnej różnicy vs placebo w I-rzędowym punkcie końcowym (poprawa zmęczenia); wyniki niespójne w podgrupach
Fluge i in. [136]	Daratumumab	Deplecja komórek plazmatycznych (anty-CD38)	niepowodzenie	Niejednoznaczna skuteczność w ME/CFS i Long COVID; brak danych z RCT

Legenda: GPCR-AAb – autoprzeciwciała przeciwko receptorom sprzężonym z białkami G; mTOR – kinaza białkowa, tzw. ssaczy cel rapamycyny; AMPK – kinaza białkowa aktywowana AMP.

1.6. Niefarmakologiczne metody leczenia zespołu przewlekłego zmęczenia – aktualny stan wiedzy

Wśród niefarmakologicznych metod leczenia ME/CFS wyróżnia się terapię stopniowanego wysiłku (ang. Graded Exercise Therapy, GET), terapię poznawczo-behawioralną (ang. Cognitive Behavioural Therapy, CBT) oraz metody wywodzące się z medycyny chińskiej, w tym masaż leczniczy i akupunkturę.

1.6.1. Terapia stopniowanego wysiłku (GET)

Terapia stopniowanego wysiłku obejmuje stopniowe zwiększanie częstotliwości, czasu trwania i intensywności ćwiczeń aerobowych i była historycznie rekomendowana jako metoda poprawy subiektywnego zmęczenia i sprawności fizycznej osób z ME/CFS. Koncepcja GET opiera się na hipotezie, że objawy ME/CFS są podtrzymywane przez odwracalne zmiany fizjologiczne wynikające z unikania aktywności [137]. Kluczowym elementem terapii jest stabilizacja poziomu aktywności, a następnie jej stopniowe zwiększanie – zarówno w zakresie aktywności fizycznej, jak i psychicznej – z uwzględnieniem przerw na odpoczynek [138]. Najszerzej cytowanym dowodem na skuteczność GET jest wieloośrodkowe badanie PACE (n=641), w którym GET i CBT okazały się skuteczniejsze niż adaptacyjna stymulacja ćwiczeniami (APT) i standardowa opieka medyczna (SMC) w redukcji zmęczenia i poprawie aktywności fizycznej [137]. Metaanaliza Laruna i in. (2017) obejmująca 8 RCT z udziałem 1518 pacjentów potwierdziła korzyści GET w zakresie zmęczenia i jakości snu, nie wykazując jednak istotnego wpływu na ból ani jakość życia. GET okazał się skuteczniejszy niż APT, a zbliżony do CBT [138]. Jednakże, ponieważ utrata kondycji fizycznej jest wtórnym skutkiem ME/CFS, a wysiłek fizyczny wywołuje nasilenie objawów przez mechanizm PEM, zasadność GET jest coraz szerzej kwestionowana [139, 140]. W 2021 roku Narodowy Instytut Doskonałości Zdrowia i Opieki (NICE) odradził stosowanie GET u pacjentów z ME/CFS ze względu na ryzyko nasilenia objawów [142]. Badanie ankietowe ME Association z 2012 roku wykazało, że 74% pacjentów zgłaszało

pogorszenie po tej terapii [143], a przegląd z 2022 roku wykazał wzrost odsetka chorych niezdolnych do pracy zawodowej po zakończeniu leczenia GET [144]. Ograniczenia tej metody stanowią jedno z kluczowych uzasadnień poszukiwania alternatywnych, bezpiecznych interwencji – w tym krioterapii ogólnoustrojowej, będącej przedmiotem niniejszej pracy.

1.6.2. Terapia poznawczo-behawioralna (CBT)

CBT jest rodzajem psychoterapii ukierunkowanej na identyfikację i modyfikację destrukcyjnych wzorców myślowych, wpływających negatywnie na zachowanie i emocje pacjenta [145, 146, 147, 148]. W kontekście ME/CFS jej głównym celem jest poprawa jakości życia poprzez zmianę zachowań i przekonań dotyczących choroby, redukcję lęku przed aktywnością oraz ograniczenie nadmiernej koncentracji na objawach fizycznych [149, 150, 151, 152]. Dowody na skuteczność CBT w ME/CFS są stosunkowo dobrze udokumentowane [153, 154]. Przegląd systematyczny z 2022 roku wykazał, że zmęczenie poprawiło się u 43% pacjentów z ME/CFS poddanych CBT, wobec 20% w grupach kontrolnych. Poprawa funkcjonowania fizycznego wystąpiła u 59% uczestników – o 14% więcej niż w grupach kontrolnych [155]. CBT może być stosowana zarówno w formie indywidualnej, jak i grupowej [156, 157], choć ciężkość ME/CFS nierzadko uniemożliwia pacjentom ukończenie ustrukturyzowanych programów terapeutycznych [158]. Metaanaliza danych indywidualnych pacjentów (IPD) przeprowadzona w 2023 roku na podstawie 8 RCT potwierdziła, że CBT prowadzi do istotnej redukcji zmęczenia i upośledzenia funkcjonalnego, przy czym wiek, wzorzec aktywności i stopień nasilenia choroby moderowały wielkość efektu terapeutycznego [159, 160].

1.6.3. Metody terapeutyczne wywodzące się z medycyny chińskiej

W ostatnich latach rośnie zainteresowanie terapiami wywodzącymi się z medycyny chińskiej, których skuteczność w redukcji objawów ME/CFS potwierdzono w badaniach RCT [161]. Masaż leczniczy stanowi integralną część tradycyjnej medycyny chińskiej i jest dobierany indywidualnie na podstawie obrazu klinicznego pacjenta [162, 163]. Jego mechanizmy działania obejmują redukcję napięcia mięśniowego, poprawę perfuzji tkanek i stymulację układu przywspółczulnego (obniżenie kortyzolu i cytokin

prozapalnych, poprawa HRV) [164, 165]. Metaanaliza z 2024 roku obejmująca 32 RCT z udziałem 2594 pacjentów wykazała istotną statystycznie redukcję zmęczenia mierzoną skalą Chaldera oraz około 23% wyższe prawdopodobieństwo klinicznie istotnej poprawy vs grupa kontrolna (RR=1,23) [162]. Akupunktura i moksoterapia działają odmiennym mechanizmem, poprzez hamowanie aktywacji mikrogleju i redukcję neuroinflammacji [166] oraz modulację ekspresji progranuliny (PGRN) w hipokampie, co sprzyja neuroprotekcji, regulacji osi HPA i modulacji mikrobioty jelitowej [167, 168, 169, 170]. Wyniki dostępnych RCT potwierdzają skuteczność akupunktury w ME/CFS, a jej obiecującą rolę obserwuje się również u pacjentów z powikłaniami po zakażeniu SARS-CoV-2 [171, 172, 173, 174, 175]. Ograniczeniem tej grupy badań pozostaje jednak niejednolita jakość metodologiczna.

Masaż leczniczy zasługuje na rozważenie jako bezpieczny element zintegrowanej opieki nad pacjentem z ME/CFS, szczególnie u osób z dolegliwościami bólowymi. Wpływ masażu także na układ odpornościowy może obejmować wzrost liczby limfocytów oraz spadek cytokin prozapalnych, prawdopodobnie na drodze redukcji stresu oksydacyjnego [176]. Dodatkowo masaż oddziałuje korzystnie na sferę psychologiczną – poprawia jakość snu i nastrój, redukuje lęk i wpływa na ogólne samopoczucie [177]. Kluczowe jest odpowiednie dobranie intensywności technik, aby uniknąć ryzyka wywołania PEM.

Tabela 3. Podsumowanie niefarmakologicznych metod leczenia ME/CFS.

Źródło naukowe	Metoda	Mechanizm działania	Kluczowe wyniki
Terapia stopniowanego wysiłku (GET)			
Larun i in. (2017) – metaanaliza 8 RCT, n=1518 [138]	GET	Stopniowe zwiększanie aktywności aerobowej;	GET skuteczniejszy niż APT; skuteczność zbliżona do CBT; poprawa zmęczenia i snu; brak wpływu na ból i jakość życia
White i in. (PACE, 2011) – RCT, n=641 [134]	GET vs CBT vs APT	Systematyczne zwiększanie aktywności fizycznej	GET i CBT skuteczniejsze niż APT w redukcji zmęczenia; GET lepszy wynik w teście 6-minutowego chodu

Clarke i in. (2017) – GES, n=97 [135]	GET (samodzielny program)	Program ćwiczeń samodzielnie realizowany przez pacjenta wg zaleceń fizjoterapeuty	Po 12 tygodniach redukcja zmęczenia (CFQ) i poprawa kondycji (SF-36 PF)
NICE (2021) – wytyczne [142]; ME Association (2012) – ankieta [143]	GET – ocena bezpieczeństwa	Mechanizm PEM: wysiłek nasila objawy u chorych z ME/CFS poprzez przeciążenie organizmu	NICE 2021 odradzają GET; 74% pacjentów zgłaszało nasilenie objawów; więcej chorych nie mogło pracować po GET niż przed [144]
Terapia poznawczo-behawioralna (CBT)			
Marsman i in. (2022) – przegląd systematyczny [155]	CBT (indywidualna/ grupowa)	Modyfikacja dysfunkcjonalnych przekonań o aktywności; redukcja lęku	Zmęczenie poprawiło się u 43% vs 20% w grupie kontrolnej; poprawa funkcjonowania fizycznego u 59% uczestników
Janse i in. (2023) – metaanaliza 8 RCT [159]	CBT (indywidualna)	Zmiana wzorców myślenia i zachowań; poprawa regulacji aktywności	Istotna redukcja zmęczenia, upośledzenia funkcjonalnego i ograniczeń fizycznych
White i in. (PACE, 2011) – RCT, n=641 [134]	CBT	Psychoedukacja + modyfikacja przekonań o chorobie; stopniowe zwiększanie aktywności	CBT skuteczniejsza niż APT; poprawa zmęczenia i aktywności fizycznej; efekt utrzymywał się w obserwacji 2,5-letniej [140]
Medycyna chińska (masaż, akupunktura, moksoterapia)			
Metaanaliza (2024) – 32 RCT, n=2594 [162]	Masaż leczniczy	Redukcja napięcia mięśniowego, poprawa perfuzji tkanek, stymulacja układu przywspółczulnego, obniżenie kortyzolu i	Istotna redukcja zmęczenia (skala Chaldera: $p<0,00001$)

		cytokin prozapalnych, poprawa HRV	
Przegląd RCT (akupunktura) [175]; badania moksoterapii [165-170]	Akupunktura / moksoterapia	Hamowanie aktywacji mikrogleju → redukcja neuroinflammacji; modulacja ekspresji PGRN w hipokampie → neuroprotekcja; regulacja osi HPA; wpływ na mikrobiotę jelitową	Niektóre RCT potwierdzają skuteczność w ME/CFS; obiecująca w Long COVID; jakość metodologiczna badań bywa wciąż ograniczona

Legenda: APT – adaptacyjna stymulacja ćwiczeniami; CFQ – Kwestionariusz Zmęczenia Chaldera; SF-36 PF – skala funkcjonowania fizycznego SF-36; HRV – zmienność rytmu serca; PGRN – progranulina; HPA – oś podwzgórze-przysadka-nadnercza; NICE – National Institute for Health and Care Excellence – Narodowy Instytut Doskonałości Zdrowia i Opieki.

1.6.4. Krioterapia ogólnoustrojowa

Tematem niniejszej rozprawy doktorskiej jest krioterapia ogólnoustrojowa (ang. *whole-body cryotherapy*, WBC), będąca niefarmakologiczną metodą terapeutyczną polegającą na krótkotrwałej (2–3 minuty) ekspozycji całego ciała na ekstremalnie niską temperaturę (od –110°C do –160°C) w specjalnie zaprojektowanej komorze kriogenicznej. Procedura inicjuje szereg odpowiedzi biologicznych, obejmujących aktywację mechanizmów termoregulacyjnych, modulację układu nerwowego oraz reakcje immunologiczne. Do udokumentowanych mechanizmów działania WBC należą: działanie przeciwzapalne (redukcja stężenia IL-6, TNF-α oraz innych cytokin prozapalnych) [178], działanie antyoksydacyjne, modulacja autonomicznego układu nerwowego (zwiększenie aktywności przywspółczulnej, normalizacja wskaźnika LF/HF) [179] oraz wpływ na oś podwzgórze–przysadka–nadnercza (HPA) i gospodarkę neuroprzekaźnikową.

Dotychczas przeprowadzone badania kliniczne potwierdziły skuteczność WBC w schorzeniach charakteryzujących się profilem patofizjologicznym zbliżonym do ME/CFS. W odniesieniu do fibromialgii (FM) Bettoni i in. w 2013 roku wykazali, że 15 kolejnych sesji WBC istotnie redukowało ból, zmęczenie i liczbę tkliwych punktów u pacjentów z FM [180]. Badanie z zastosowaniem 6 sesji WBC w temperaturze –130°C wykazało, że WBC przynosi klinicznie istotną redukcję bólu już po 3 sesjach, istotnie obniża aktywność choroby mierzoną kwestionariuszem FIQ, a efekty utrzymują się 3 miesiące po zakończeniu terapii; jednocześnie zaobserwowano zmiany w profilu cytokin (IL-1, IL-6, TNF-α, IL-10), potwierdzające molekularny mechanizm działania WBC. W randomizowanym badaniu klinicznym (n=28) 10 sesji WBC (3 minuty, –110°C) przyniosło istotną statystycznie redukcję bólu ocenianego w skali VAS ($p<0,001$) oraz poprawę we wszystkich drugorzędowych miarach wynikowych, w tym funkcjonowania fizycznego i niepełnosprawności, podczas gdy w grupie kontrolnej nie zaobserwowano żadnych zmian [181]. W zakresie stwardnienia rozsianego (SM) Miller i in. w 2016 roku wykazali w badaniu klinicznym z grupą kontrolną (n=48), że 10 sesji WBC (2–3 minuty, –110° do –160°C) przyniosło istotną statystycznie poprawę stanu funkcjonalnego i redukcję zmęczenia w obu badanych grupach (o niskim i wysokim nasileniu zmęczenia), przy czym największe korzyści odnotowano u pacjentów z wyjściowo wyższym poziomem zmęczenia. Badanie Radeckiej i in. w 2021 roku wykazało z kolei adaptacyjne zmiany aktywności mięśniowej po seriach WBC, sugerując potencjalny mechanizm poprawy stanu funkcjonalnego pacjentów z SM [182].

Analizując mechanizmy leżące u podstaw tych efektów, wskazuje się na immunostymulację wynikającą z odpowiedzi noradrenaliny na zimno, redukcję przewodnictwa nerwowego i bólu, wzrost całkowitego statusu antyoksydacyjnego osocza oraz poprawę funkcji immunologicznych. We wszystkich wymienionych schorzeniach WBC wykazuje korzystny wpływ na zmęczenie, ból i funkcjonowanie autonomiczne – mechanizmy, które są jednocześnie kluczowymi obszarami dysfunkcji w ME/CFS.

Pomimo obiecujących wyników WBC w schorzeniach o zbliżonym profilu patofizjologicznym, dotychczas nie przeprowadzono badań klinicznych oceniających skuteczność tej metody u pacjentów z rozpoznanym ME/CFS. Biorąc pod uwagę udokumentowane mechanizmy działania WBC – obejmujące modulację aktywności

autonomicznego układu nerwowego, redukcję cytokin prozapalnych i wpływ na gospodarkę energetyczną komórek – istnieje uzasadniona podstawa biologiczna do oczekiwania korzystnego efektu tej interwencji w tej populacji. Niniejsza praca stanowi pierwszą próbę wypełnienia tej luki badawczej.

ROZDZIAŁ II. CELE I HIPOTEZY

2.1. Cele i hipotezy badawcze pracy

Cele pracy:

1. Analiza parametrów subiektywnego odczuwania zmęczenia, funkcjonowania autonomicznego układu nerwowego oraz funkcji poznawczych u pacjentów z ME/CFS po serii zabiegów krioterapii ogólnoustrojowej.
2. Porównanie aktywności powięziowych punktów spustowych u pacjentów z ME/CFS po serii zabiegów krioterapii ogólnoustrojowej.
3. Ocena wpływu serii zabiegów krioterapii ogólnoustrojowej w połączeniu z rozciąganiem statycznym na zakres ruchomości kręgosłupa u pacjentów z ME/CFS.
4. Ocena zależności pomiędzy obrazem klinicznym ME/CFS a zmianą parametrów subiektywnego odczuwania zmęczenia, funkcjonowania autonomicznego układu nerwowego oraz funkcji poznawczych.

Hipotezy badawcze:

H1: Seria zabiegów krioterapii ogólnoustrojowej istotnie wpływa na poziom poczucia zmęczenia u pacjentów z ME/CFS.

H2: Krioterapia ogólnoustrojowa istotnie wpływa na funkcje poznawcze u pacjentów z ME/CFS.

H3: Seria zabiegów krioterapii ogólnoustrojowej istotnie wpływa na wskaźniki równowagi autonomicznej u pacjentów z ME/CFS.

H4: Zmiany parametrów funkcjonowania autonomicznego układu nerwowego oraz funkcji poznawczych obserwowane po serii zabiegów krioterapii ogólnoustrojowej zależą od obrazu klinicznego ME/CFS.

H5: Ilość aktywnych powięziowych punktów spustowych obserwowanych u pacjentów z ME/CFS istotnie zmienia się po serii zabiegów krioterapii ogólnoustrojowej.

H6: Seria zabiegów krioterapii ogólnoustrojowej w połączeniu z rozciąganiem statycznym istotnie wpływa na zakres ruchomości kręgosłupa u pacjentów z ME/CFS.

H7: Zmiany parametrów subiektywnego odczuwania zmęczenia obserwowane po serii zabiegów krioterapii ogólnoustrojowej zależą od obrazu klinicznego ME/CFS.

ROZDZIAŁ III. MATERIAŁ I METODY BADAWCZE

3.1.1. Materiał badawczy

Materiał badawczy wykorzystany w niniejszej rozprawie stanowiły dane kliniczne zgromadzone przez zespół badawczy w ramach projektu zatwierdzonego przez Komisję Bioetyczną Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu (KB 660/2017). Wtórne wykorzystanie tych danych do celów niniejszej rozprawy doktorskiej odbyło się za zgodą zarządcy danych – prof. dr. hab. Pawła Zalewskiego, kierownika Katedry Fizjologii Wysiłku Fizycznego i Anatomii Funkcjonalnej CM UMK.

Przedmiotem niniejszej rozprawy jest analiza zgromadzonych danych pod kątem odrębnego pytania badawczego, dotyczącego wpływu serii zabiegów krioterapii ogólnoustrojowej na subiektywne odczuwanie zmęczenia, funkcjonowanie autonomicznego układu nerwowego i funkcje poznawcze, a także na aktywność powięziowych punktów spustowych oraz zakres ruchomości kręgosłupa u pacjentów z ME/CFS. Na tej podstawie określono cztery cele rozprawy.

Szczególnym przedmiotem zainteresowania analitycznego i interpretacyjnego autorki była ocena aktywnych powięziowych punktów spustowych (ang. *myofascial trigger points*, MTrP) oraz zakresu ruchomości kręgosłupa po zastosowaniu krioterapii w połączeniu z rozciąganiem statycznym. Ujęcie tych parametrów obok klasycznych wskaźników zmęczenia, funkcji poznawczych i równowagi autonomicznej poszerza obraz oddziaływania krioterapii o wymiar mięśniowo-powięziowy i biomechaniczny.

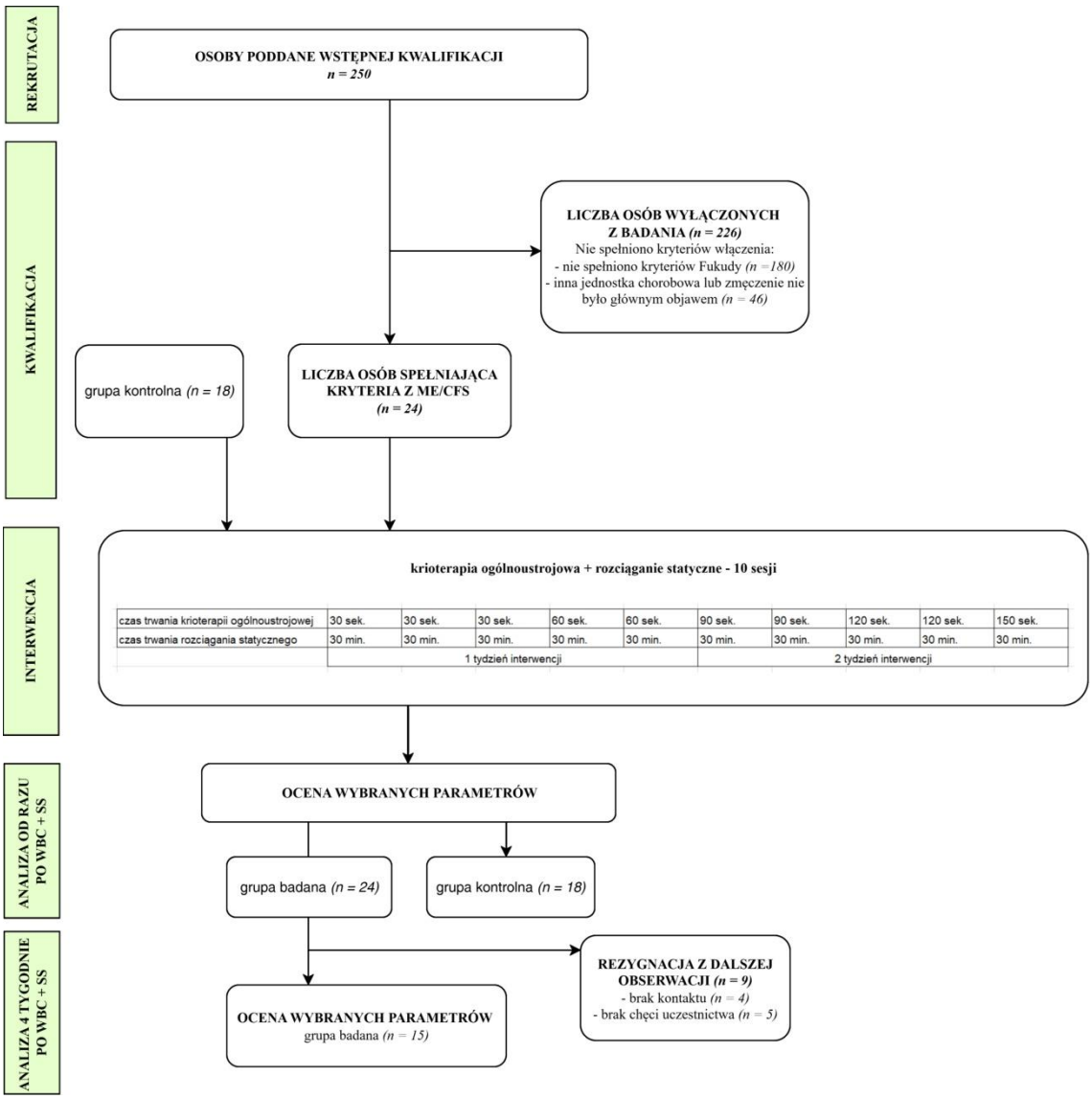
W odniesieniu do tak zakreślonego pytania badawczego sformułowano hipotezy rozprawy. Zakładają one istotny wpływ serii zabiegów krioterapii ogólnoustrojowej na poziom zmęczenia (H1), funkcje poznawcze (H2) oraz wskaźniki równowagi autonomicznej (H3) u pacjentów z ME/CFS, a także na liczbę aktywnych powięziowych punktów spustowych (H5) i w połączeniu z rozciąganiem statycznym na zakres ruchomości kręgosłupa (H6). Odrębne hipotezy odnosiły się do zależności obserwowanych zmian od obrazu klinicznego ME/CFS (H4, H7). Tak sformułowane hipotezy wyznaczyły kierunek analizy zgromadzonych danych oraz dobór metod statystycznych.

Wkład własny autorki obejmował: sformułowanie pytania badawczego i hipotez stanowiących podstawę analizy zgromadzonych danych; przeprowadzenie krytycznego przeglądu aktualnego piśmiennictwa naukowego i osadzenie problematyki w obecnym stanie wiedzy; opracowanie planu analizy danych oraz współudział w realizacji analizy statystycznej, prowadzonej we współpracy ze statystykiem; przygotowanie wszystkich rycin i tabel prezentujących wyniki rozprawy; interpretację uzyskanych wyników w kontekście klinicznym wraz z krytyczną dyskusją i sformułowaniem wniosków; a także opracowanie redakcyjne całości rozprawy.

3.1.2. Schemat badania

W badaniu wzięli udział pełnoletni ochotnicy w wieku między 22 a 54 rokiem życia, którzy wyrazili zgodę na badanie w formie pisemnej. Nabór do badania odbywał się od stycznia do lipca 2018 roku poprzez środki masowego przekazu, tj. audycje radiowe, telewizję, gazety i media społecznościowe. Przesyłane do odbiorców treści dotyczyły podstawowych informacji na temat zespołu przewlekłego zmęczenia. W kolejnym etapie, komunikacja z uczestnikami odbywała się za pośrednictwem poczty elektronicznej. Celem tego kontaktu było przeprowadzenie krótkiego wywiadu przesiewowego, który miał na celu identyfikację osób wstępnie spełniających kryteria kwalifikacyjne do udziału w projekcie badawczym. 250 osób zgłaszających zmęczenie, poddano szczegółowej ocenie za pomocą ankiet, które miały na celu zweryfikowanie zgłaszanych objawów zgodnie z kryteriami ME/CFS wg Fukudy. Przeprowadzono także dokładny wywiad kliniczny w celu oceny ogólnego stanu zdrowia pacjentów. Na tym etapie wykorzystano różnorodne narzędzia badawcze, takie jak skale mierzące nasilenie objawów zmęczenia. Po przeprowadzeniu tych testów, zespół badawczy wykluczył 226 osób, które nie spełniały kryteriów włączenia, w tym 180 osób z powodu niespełnienia kryteriów Fukudy, 30 osób ze względu na współistniejące zaburzenia psychiatryczne oraz 16 osób w wyniku braku zmęczenia jako kluczowego objawu choroby. Dodatkowo, zrekrutowano osiemnaście zdrowych osób jako grupę kontrolną (ang. healthy controls – HC). Badanie zostało przeprowadzone zgodnie z wytycznymi Deklaracji Helsińskiej i zatwierdzone przez Komisję Etyczną Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu (KB 660/2017). Uzyskano świadomą, pisemną zgodę od wszystkich osób biorących udział w badaniu.

Podsumowując, badanie zostało zrealizowane na grupie *N* = 42 osób, z czego 24 pacjentów stanowiło grupę badaną, a 18 osób – grupę kontrolną.



Rycina 1. Flowchart badania (opracowanie własne).

3.1.3. Klasyfikacja do grupy badanej i grupy kontrolnej

Do badania zakwalifikowano dorosłych pacjentów, którzy dobrowolnie wyrazili zgodę na udział w badaniu. Kryterium włączenia stanowiło spełnienie wymogów diagnostycznych według kryteriów Fukudy, a także wykluczenie wszelkich stanów chorobowych, które mogłyby wyjaśniać zgłaszane objawy lub wpływać na wyniki badania. Kryteria włączenia do grupy badanej stanowiły ponadto:

- wiek między 20 a 65 rokiem życia,

- zmęczenie z nieznanej przyczyny występujące dłużej niż 6 miesięcy,
- złe samopoczucie po wysiłku (PEM),
- co najmniej cztery z następujących objawów: zaburzenia pamięci lub koncentracji, ból głowy, sen niedający odpoczynku, tkliwość węzłów chłonnych (szyjnych lub pachowych), ból gardła, ból mięśni lub ból stawów.

Kryteria wyłączenia do grupy badanej obejmowały: obecność choroby przyczyniającej się do zmęczenia, np. choroby układu sercowo-naczyniowego, autoimmunologiczne, przyczyny psychospołeczne. Uczestnicy byli skierowani do badania przez lekarzy pierwszego kontaktu, neurologów lub psychiatrów. Przed badaniem lekarz przeprowadzał ocenę zdrowia, obejmującą podstawowe badania psychiatryczne i neurologiczne. Potwierdzano także zgodność z kryteriami włączenia i wyłączenia. Lekarz dokonywał weryfikacji, czy wykonano kompleksowe badania fizykalne lub laboratoryjne w celu wykluczenia innych chorób przewlekłych, które mogłyby wyjaśniać pierwotne objawy.

3.1.4. Opis procedury WBC i SS

Badanie kliniczne przeprowadzono w Pracowni Chronomedycyny i Badań Czynnościowych Autonomicznego Układu Nerwowego, w którym panowały warunki chronobiologiczne (temperatura: 22 stopnie Celsjusza, wilgotność: 60%, pomieszczenie bez okien i dźwiękoszczelne) mniej więcej o tej samej porze dnia. Grupa badana została poddana krioterapii całego ciała (ang. whole-body cryotherapy, WBC) oraz rozciąganiu statycznemu (ang. static stretching, SS). Zabiegi WBC wykonywano w kriokomorze z ciekłym azotem, składającej się z dwóch komór: przedsionka i komory właściwej, połączonych drzwiami. Stosowano temperaturę w przedsionku na poziomie: -60°C, natomiast w komorze właściwej: -120°C. Pacjenci odbywali zabiegi WBC w okresie 12 dni, w czasie których było 10 wizyt (od poniedziałku do piątku, jedna sesja dziennie). Pacjenci zostali poddani ekspozycji na zimno przez czas do 0,5 do 2,5 min, w zależności od dnia terapii. Czas ekspozycji wzrastał stopniowo:

- przez pierwsze trzy dni: czas ekspozycji to 0,5 minuty,
- 4 i 5 dzień: czas ekspozycji to 1 minuta,
- 6 i 7 dzień: czas ekspozycji to 1,5 minuty,

- 8 i 9 dzień: czas ekspozycji to 2 minuty,
- 10 dzień przez 2,5 minuty.

Aby zabezpieczyć najbardziej wrażliwe obszary ciała, wszyscy pacjenci, którzy wchodzili do komory, byli ubrani w stroje kąpielowe, maseczki, bawełniane skarpetki, kapcie, rękawiczki, nauszniki i drewniane buty. Przed wejściem do komory pacjenci byli poproszeni, aby zdjąć biżuterię, okulary i soczewki kontaktowe. Podczas sesji WBC uczestnicy przemieszczali się po pomieszczeniu, unikając kontaktu ze sobą.

Bezpośrednio po opuszczeniu kriokomory osoby biorące udział w badaniu brały udział w 45-minutowej sesji rozciągania statycznego (ang. *static stretching*, SS). Program SS został przeprowadzony zgodnie z zaleceniami ACSM dotyczącymi elastyczności mięśni. Jedna sesja ćwiczeń obejmowała statyczne rozciąganie głównych grup mięśniowych obejmujących ścięgna mięśni obręczy barkowej, klatki piersiowej, szyi, tułowia, dolnej części pleców, bioder oraz tylnej i przedniej części nóg, a także kostek, obejmując zarówno mniejsze, jak i większe grupy mięśniowe. Ćwiczenia wykonywano początkowo w pozycji leżącej, stopniowo przechodząc do pozycji siedzącej i stojącej. Każde ćwiczenie rozciągające utrzymywano przez 20 sekund, aby uczestnicy odczuwali lekki dyskomfort (jednakże bez bólu), po czym następował 10-sekundowy okres biernego odpoczynku w pozycji neutralnej. Wszystkie sesje WBC oraz ćwiczenia fizyczne były nadzorowane przez lekarzy i doświadczonych fizjoterapeutów.

3.2. Metody

3.2.1. Subiektywne metody oceny nasilenia zmęczenia

Nasilenie zmęczenia oceniano przy użyciu trzech sprawdzonych narzędzi powszechnie stosowanych do oceny zmęczenia fizycznego i psychicznego u pacjentów z zespołem przewlekłego zmęczenia ME/CFS. Zastosowano: Kwestionariusz zmęczenia Chaldera (ang. Chalder Fatigue Scale/Questionnaire, CFS lub CFQ), Skalę nasilenia zmęczenia (ang. Fatigue Severity Scale, FSS) i Skalę wpływu zmęczenia (ang. Fatigue Impact Scale, FIS).

Kwestionariusz zmęczenia Chaldera (CFS/CFQ) stanowi dokument, który stworzono przez brytyjski zespół badawczy w 1993 roku [183]. Składa się z 11 pytań podzielonych na dwa wymiary zmęczenia – fizyczne (pytania 1-7) i psychiczne (pytania 8-11). Kwestionariusz punktowany jest w stylu „Likerta”, co oznacza, że osoby badane

oceniają nasilenie zmęczenia. Osoby badane wybierają między czterema wariantami odpowiedzi, gdzie 0 oznacza „mniej niż zwykle", 1 – „tak jak zwykle", 2 – „bardziej niż zwykle" i 3 – „zdecydowanie bardziej niż zwykle". Łączny wynik może wynosić od 0 do 33 punktów [184]. Do niniejszej pracy użyto wersji skali CFS/CFQ z 2010 roku [185].

Skala CFS/CFQ jest powszechnie stosowana w wielu randomizowanych badaniach klinicznych u osób z występującym zmęczeniem, w tym u chorych hemodializowanych i tych z ME/CFS [186, 187]. Prócz tego skala CFQ wykazuje wysoką spójność wewnętrzną i rzetelność zgodnie ze współczynnikiem alfa Cronbacha wynoszącym 0,89 [184]. Średni wynik „Likerta" w grupie badanej wynosił 24,4 (SD 5,8) i 14,2 (SD 4,6) odpowiednio dla zmęczenia fizycznego i psychicznego.

Zastosowana skala nasilenia zmęczenia (ang. Fatigue Severity Scale, FSS) obejmuje dziewięć stwierdzeń, które oceniają nasilenie objawów zmęczenia w skali od 1 do 7, w zależności od tego, jak dokładnie odzwierciedlały one stan osoby badanej w poprzednim tygodniu. Niska wartość (np. 1) oznacza silną niezgodę ze stwierdzeniem, podczas gdy wysoka wartość (np. 7) oznacza silną zgodę. Całkowity wynik mniejszy niż 36 sugeruje brak zmęczenia, zaś wynik 36 lub więcej sugeruje zmęczenie [188, 189]. Według Impellizzeri i in. skala FSS ma szerokie zastosowanie w medycynie, a jej współczynnik alfa Cronbacha, który świadczy o wysokiej spójności i rzetelności, wynosi 0,93-0,94 [190]. Prócz tego narzędzie to jest wykorzystywane przy ocenie zmęczenia zarówno u osób zdrowych, jak i cierpiących np. na chorobę Parkinsona, stwardnienie rozsiane, choroby nowotworowe, syndrom long-COVID bądź ME/CFS [191, 192, 193, 194]. W niniejszej pracy wykorzystano skalę FSS w wersji z 2014 roku [195].

Ostatnią, lecz niemniej istotną subiektywną metodą oceny nasilenia zmęczenia jest skala wpływu zmęczenia (ang. Fatigue Impact Scale, FIS), która ocenia wpływ odczucia zmęczenia na jakość życia i identyfikację konsekwencji zmęczenia w czasie ostatniego miesiąca [196]. Ta subiektywna metoda oceny składa się z 40 elementów, gdzie funkcjonowanie fizyczne ocenia 10 elementów, funkcjonowanie poznawcze 10 elementów, a funkcjonowanie psychospołeczne 20 elementów. Każde stwierdzenie znajdujące się w skali oceniane jest w 5-stopniowej skali Likerta, gdzie 0 oznacza brak problemu, 1 – mały problem, 2 – umiarkowany problem, 3 – duży problem, natomiast 4 – ogromny problem. Dzięki takiej ocenie zmęczenia punktacja skali FIS mieści się w przedziale od 0 do 160, przy czym wyższy wynik wskazuje na większe zmęczenie.

Warto tutaj wspomnieć, iż obecnie skala FIS posiada również zmodyfikowaną wersję – modyfikowaną skalę wpływu zmęczenia (ang. Modified Fatigue Impact Scale, MFIS), która jest skróconą wersją oryginału i zawiera 21 pytań ocenianych w takiej samej skali Likerta [197]. Zarówno pierwotna skala FIS, jak i jej zmieniona wersja stanowią wiarygodne źródło oceny zmęczenia, o wysokiej rzetelności i wiarygodności, gdyż świadczy o tym współczynnik alfa Cronbacha równy 0,94 dla FIS [198] i 0,81 dla MFIS [199]. Obie te skale są szeroko wykorzystywane u osób zdrowych, jak i chorych np. po udarze [198] czy cierpiących na stwardnienie rozsiane [200] albo ME/CFS [201, 202]. Badania podkreślają, że precyzyjność tych skal pozwala na skuteczniejsze leczenie zmęczenia poprzez trafniejszą rehabilitację [203]. W niniejszej pracy doktorskiej wykorzystano pełną wersję składającą się z 40 punktów [199].

3.2.2. Obiektywne metody oceny funkcji poznawczych

Wśród obiektywnych metod oceny funkcji poznawczych wykorzystano Test Łączenia Punktów (ang. Trail Making Test, TMT). Test ten był krótkim narzędziem neuropsychologicznym, które pozwalało na diagnozę sprawności wzrokowo-przestrzennej oraz weryfikację funkcji wykonawczych: pamięci operacyjnej, roboczej i procesów uwagi [204]. Część A Testu Łączenia Punktów (TMT A) wymagała łączenia kropek za pomocą cyfr od 1 do 25 w kolejności sekwencyjnej. Zadanie w części B (TMT B) polegało na naprzemiennym łączeniu punktów, łącząc liczbę z literą, a następnie ponownie z liczbą w kolejności rosnącej (1-A-2-B itd.). TMT B obejmuje cyfry od 1 do 13 i litery od A do L. Wyniki TMT A i B to czas wykonania zadania mierzony w sekundach. Wynik TMT A jest wskaźnikiem umiejętności wyszukiwania wzrokowego i szybkości motorycznej, podczas gdy część B jest również uważana za test elastyczności poznawczej i kontroli wykonawczej [205, 206]. Ostatnim parametrem w badaniach jest TMT B-A, co oznacza różnicę czasu między wykonaniem części B a części A w TMT.

3.2.3. Subiektywne metody oceny autonomicznego układu nerwowego

Do subiektywnych metod oceny autonomicznego układu nerwowego zaliczamy m. in. kwestionariusz COMPASS 31 oraz obecność punktów spustowych (ang. Trigger points). Composite Autonomic Symptom Score (ang. COMPASS 31) to formularz pozwalający na ocenę autonomicznego układu nerwowego. Jest to udoskonalona

metoda stanowiąca poprawioną wersję dawnego 169-elementowego Autonomic Symptom Profile (ang. ASP), który oceniał 11 domen w 72 pytaniach [207]. Obecnie COMPASS zawiera 31 pytań i ocenia sześć domen: hipotonia ortostatyczna, zaburzenia naczynioruchowe, zaburzenia potliwości, zaburzenia trawienia/żołądkowo-jelitowe, zaburzenia oddawania moczu i nadwrażliwość na światło. Jest to sprawdzone, łatwe w użyciu narzędzie do samooceny, zaprojektowane do badań i praktyki klinicznej, które przewiduje np. neuropatię autonomiczną układu sercowo-naczyniowego i polineuropatię cukrzycową z dokładnością diagnostyczną [208]. Jest również ważne w ocenie wyników leczenia przy innych schorzeniach, takich jak np. otyłość [209] czy ME/CFS [210].

Do oceny komponentu bólowego zastosowano badanie palpacyjne aktywnych powięziowych punktów spustowych (ang. myofascial trigger points, MTrP). Mimo tego, że powięziowe punkty spustowe nie stanowią bezpośredniej metody oceny AUN, istnieją dane sugerujące, że ich aktywność może być modulowana przez układ autonomiczny – w szczególności przez zwiększoną aktywność współczulną obserwowaną w ME/CFS [211]. Stąd ich pomiar stanowi uzupełniające narzędzie oceny w kontekście niniejszego badania. Punkty spustowe są jednymi z istotnych elementów wykorzystywanych w ocenie AUN, szczególnie w kontekście zaburzeń związanych z przewlekłym bólem mięśniowo-szkieletowym. Aktywne punkty spustowe, będące zlokalizowanymi obszarami nadwrażliwości w tkance mięśniowej, mogą wywoływać reakcje autonomiczne, takie jak zmiany w lokalnym przepływie krwi, pocenie się czy napięcie mięśniowe, co sugeruje zaangażowanie autonomicznego układu nerwowego w patomechanizm tych zmian [212]. Ich badanie, przez palpacyjne rozpoznanie lub techniki obrazowe, może dostarczyć informacji o współczulnej aktywności układu nerwowego oraz jego wpływie na percepcję bólu i homeostazę tkanek. Punkt spustowy definiowany jest nie tylko jako pojedynczy „punkt", lecz jako okolica, która jest nadwrażliwa czuciowo. W punkcie spustowym widoczna jest także dysfunkcja płytki motorycznej, co często objawia się sztywnością mięśniową. W wyniku interakcji pomiędzy komponentą czuciową, jak i ruchową, dochodzi do formowania się napięcia mięśniowego [213]. Aby realnie zmierzyć nieprawidłowość czuciową i ruchową występującą przy punktach spustowych, w ostatnich latach odnotowano znaczący postęp w badaniach podstawowych, które doprowadziły do potwierdzenia obecności

punktów spustowych przy użyciu ultrasonografii (USG). Zidentyfikowano je jako lokalne obszary hypoechogeniczności o epileptycznym kształcie, o średniej wielkości 0,16 ± 0,11 cm^2. Badania w trójwymiarowym obrazie USG (3D) wykazały odmienną strukturę punktu spustowego w porównaniu z sąsiednimi tkankami. W punktach spustowych patologiczne zmiany obserwuje się też na poziomie komórkowym, w tym zmniejszone dostarczanie tlenu, mimowolne skrócenie włókien mięśniowych, nieprawidłowy skład biochemiczny z podwyższonymi stężeniami acetylocholiny, noradrenaliny i serotoniny oraz niższe pH [214]. Hypoechogeniczne regiony związane z obecnością punktów spustowych oceniano także za pomocą elastografii ultrasonograficznej, gdzie wykazano korelację między sztywnością włókien mięśniowych, a zmniejszoną amplitudą wibracji przy badaniu. Wyniki te potwierdzono również za pomocą elastografii rezonansu magnetycznego, określając, że sztywność włókien mięśniowych w obszarze punktu spustowego była o 50% wyższa w stosunku do najbliższego otoczenia [215, 216].

3.2.4. Obiektywne metody oceny autonomicznego układu nerwowego

Wśród zakwalifikowanych osób do badania wykonano ocenę autonomicznego układu nerwowego przy użyciu systemu Task Force Monitor (w skrócie TFM). Jest to obiektywna metoda oceny, która była wykorzystywana w tzw. pokoju chronobiologicznym. Oznacza to, że w pomieszczeniu utrzymywano stałe warunki temperatury i wilgotności powietrza, gdzie temperatura wynosiła 22 stopnie Celsjusza, a wilgotność 60%. Prócz tego pokój nie posiadał okien i był dźwiękoszczelny, a same badania przeprowadzano mniej więcej o tej samej porze dnia. Task Force Monitor to system (CNSystems Medi-zintechnik AG, Graz, Austria), który łączy technologię ciągłego nieinwazyjnego pomiaru ciśnienia tętniczego (CNAP) z kardiografią impedancyjną. Badania dowodzą, że ta metoda jest dobrze tolerowana przez pacjentów, a do tego wykazuje wysoką jakość działania [217]. Prócz tego w badaniach z 2018 roku wykazano, że zespół przewlekłego zmęczenia (ME/CFS) w wielu przypadkach charakteryzuje się nieprawidłową funkcją autonomicznego układu nerwowego i niższym ciśnieniem krwi, a ciągłe kontrolowanie zmienności ciśnienia krwi i zauważenie nieprawidłowości jest właśnie możliwe przy użyciu TFM [218].

Task Force Monitor powstał ze względu na rosnące znaczenie analizy widmowej mocy sygnałów sercowo-naczyniowych w ciągu ostatnich kilku lat. Zmienność tętna

i ciśnienia krwi stały się istotnymi narzędziami diagnostycznymi do wykrywania chorób autonomicznych. TSM składa się z urządzenia do ciągłego pomiaru ciśnienia krwi, urządzenia do oscylometrycznego pomiaru ciśnienia, pulsoksymetru, elektrokardiografu (EKG) i kardiografu impedancyjnego (IKG). Taka budowa systemu pozwala na monitorowanie parametrów hemodynamicznych serca, m.in. objętości wyrzutowej serca, ciśnienia krwi i całkowitego oporu obwodowego. TFM został zaprojektowany i skompilowany w 32-bitowym systemie operacyjnym [219].

Urządzenie TFM generuje szeroką gamę parametrów hemodynamicznych i autonomicznych. Do analizy statystycznej w niniejszej pracy wybrano parametry przedstawione w Tabeli 3, stanowiące miarodajne wskaźniki funkcji autonomicznego układu nerwowego w kontekście patofizjologii ME/CFS. Szczegółowe uzasadnienie wyboru poszczególnych parametrów przedstawiono w podrozdziale 5.4.

Tabela 4. Wybrane parametry autonomicznego układu nerwowego oceniane przy pomocy TFM.

skrót i nazwa w języku angielskim	pełna nazwa w języku polskim	definicja
LFnu-RRI (ang. normalized low-frequency component of RRI)	znormalizowana składowa niskiej częstotliwości HRV	napięcie układu współczulnego jest reprezentowane przez pasmo niskich częstotliwości (pasmo LF 0,04-0,15 Hz) zmienności częstości pracy serca HRV
HFnu-RRI (ang. normalized high-frequency component of RRI)	znormalizowana składowa wysokiej częstotliwości HRV	aktywność nerwu błędnego i układu przywspółczulnego jest reprezentowana przez pasmo wysokich częstotliwości (pasmo HF 0,15-04 Hz) zmienności częstości pracy serca HRV

Event Count	liczba „sekwencji baroreceptora” (równoczesne zmiany w sBP i RRI)	Oddzielnie analizowane są sekwencje narastające (wzrastające ciśnienie skurczowe krwi, przedłużony interwał RR) i opadające sekwencje (malejące ciśnienie skurczowe i skracany interwał RR). Progi zdefiniowane są z dokładnością 6 ms (interwał RR) i 1 mm/Hg (ciśnienie krwi)
Slope Mean	średnie nachylenie BRS (czułości odruchu z baroreceptorów) wszystkich wykrytych „sekwencji baroreceptora” [ms/mmHg]	Oddzielnie analizowane są sekwencje narastające (wzrastające ciśnienie skurczowe krwi, przedłużony interwał RR) i opadające sekwencje (malejące ciśnienie skurczowe i skracany interwał RR). Progi zdefiniowane są z dokładnością 6 ms (interwał RR) i 1 mm/Hg (ciśnienie krwi)

Pomiar częstości rytmu serca (HR) realizowano z wykorzystaniem elektrokardiografii. Kardiograf impedancyjny opiera swoje działanie na rejestracji zmian impedancji elektrycznej, które odzwierciedlają wahania objętości krwi w obrębie naczyń krwionośnych. Zmiany te są odbierane za pomocą trzech elektrod paskowych, co umożliwia wyznaczanie szeregu parametrów hemodynamicznych, w tym objętości wyrzutowej serca (ang. *stroke volume*, SV) oraz czasu wyrzutu lewej komory (ang. *left*

ventricular ejection time, LVET). Urządzenie przeznaczone do ciągłego monitorowania ciśnienia tętniczego krwi działa na zasadzie pomiaru ciśnienia środowiska okołonaczyniowego w obrębie kończyny, które odpowiada ciśnieniu krwi przenoszonemu przez ścianę naczynia do otaczających tkanek. Rejestracja odbywa się przy użyciu mankietu zakładanego na środkowy paliczek palca wskazującego lub środkowego. Pomiar prowadzony jest w sposób ciągły, z uderzenia na uderzenie („beat-to-beat"), z automatyczną kalibracją względem wartości ciśnienia uzyskiwanych metodą Korotkowa [220].

System Task Force Monitor (TFM) wyposażony jest w zaawansowane algorytmy, które na podstawie rejestrowanych sygnałów umożliwiają wyznaczanie w czasie rzeczywistym parametrów analizy widmowej zmienności rytmu serca (HRV) oraz zmienności ciśnienia krwi (BPV). W literaturze opisano kilka metod transformacji sygnałów z domeny czasu do domeny częstotliwości, natomiast w systemie TFM zastosowano adaptacyjny algorytm autoregresyjny (AAR). Oprócz całkowitej mocy widma (TP, ang. *total power*), obliczane są również składowe widma mocy obejmujące bardzo niskie częstotliwości (VLF, ang. *very low frequency*), niskie częstotliwości (LF, ang. *low frequency*) oraz wysokie częstotliwości (HF, ang. *high frequency*). Ze względu na to, że stosunek LF/HF uznaje się za wskaźnik równowagi współczulno-przywspółczulnej, oceniano także proporcję zmian składowych HRV i BPV [221]. Program systemu Task Force Monitor® używa algorytmu adaptacyjnego autoregresyjnego parametru (AAR).

Tabela 5. Wybrane parametry analizy widmowej HRV i BPV oceniane przy użyciu TFM [221].

Parametr	Nazewnictwo	Jednostka miary
Układ współczulny		
LF-RRI	składowa widmowa niskiej częstotliwości widma HRV	[ms^2]
LF-dBP	składowa widmowa niskiej częstotliwości widma dBPV	[$mmHg^2$]
LF-sBP	składowa widmowa niskiej częstotliwości widma sBPV	[$mmHg^2$]
Układ przywspółczulny		

HF-RRI	składowa widmowa wysokiej częstotliwości widma HRV	[ms^2]
HF-dBP	składowa widmowa wysokiej częstotliwości dBPV	[$mmHg^2$]
HF-sBP	składowa widmowa wysokiej częstotliwości sBPV	[$mmHg^2$]
Balans współczulno-przywspółczulny		
LF/HF-RRI	stosunek składowych niskiej do wysokiej częstotliwości widma HRV	[1]
LF/HF	współczynnik balansu współczulno-przywspółczulnego LF-dBP/HF-RRI	[1]
LF/HF-dBP	stosunek składowych niskiej do wysokiej częstotliwości widma dBP	[1]
LF/HF-sBP	stosunek składowych niskiej do wysokiej częstotliwości widma sBP	[1]

Podsumowując, TFM to urządzenie, które dokonuje pomiarów parametrów dotyczących układu sercowo-naczyniowego dokładnie i precyzyjnie. Badania przeprowadzone na pacjentach z marskością wątroby przy użyciu Task Force Monitor wykazały, że system ten jest dokładny i precyzyjny przy pomiarze tętna, lecz wyłącznie dokładny przy pomiarze dBP. Autorzy podkreślają jednak, że dokonywali pewnych korekt przy pomiarach ciśnienia, co mogło zniekształcić wyniki [217]. Studium przypadku z 2018 wykazało zaś, że Task Force Monitor można stosować przy występującym stwardnieniu rozsianym, aby zbadać zaburzenia układu autonomicznego, objawiające się nieprawidłową regulacją ciśnienia tętniczego w pozycji pionowej [222]. TFM jest także skutecznym i wiarygodnym narzędziem do oceny zmienności rytmu serca i ciśnienia tętniczego u chorych z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym [221]. Wyniki badania z 2014 roku potwierdzają, że TFM posłużył do potwierdzenia hipotezy, że

dezaktywacja chemoreceptorów kłębków szyjnych poprzez hiperoksję może gwałtownie obniżyć ciśnienie krwi u zdrowych ludzi [223]. Task Force Monitor jest także bezpieczny dla kobiet w ciąży, gdyż Moertl i inni wykazali, że u ciężarnych zauważalny jest wzrost tętna i poziomu stosunku LF/HF, co wiązało się z narastającym spadkiem zdolności do elastycznego reagowania na dodatkowe obciążenia [224].

3.2.5. Pomiar sztywności tętnic

Pomiaru sztywności naczyń wykonano przy użyciu arteriografu (TensioMed Software v.1.9.9.2; TensioMed, Budapeszt, Węgry), który określał prędkość fali tętna (ang. *pulse wave velocity*, PWV) i wskaźnik augmentacji (ang. augmentation index, Aix aortic), a także skurczowe ciśnienie krwi w aorcie (ang. aortic systolic blood pressure, sBP aortic) poprzez analizę krzywych ciśnienia oscylometrycznego zarejestrowanych na ramieniu [225]. Metoda ta jest nieinwazyjna i skutecznie stosowana do oceny PWV, Aix aortic oraz sBP aortic, gdyż wykazano związek między sztywnością tętnic a przewlekłym stanem zapalnym w innych jednostkach chorobowych, w tym u osób chorych na cukrzycę typu II [226], osób powyżej 55. roku życia [227], a nawet u osób zdrowych [228]. Wyniki badań sugerują, że osoby z ME/CFS mogą nie doświadczać rozszerzenia naczyń krwionośnych wywołanego wysiłkiem fizycznym z powodu przewlekłego uszkodzenia naczyń, które może przyczyniać się do wystąpienia złego samopoczucia powysiłkowego (PEM) [229].

3.3. Analiza statystyczna

W analizie statystycznej zawarto opis porównań wartości badań pacjentów z zespołem przewlekłego zmęczenia przed i po zastosowaniu krioterapii. W tym celu wykorzystano testy rangowe Wilcoxona dla par obserwacji w celu poszukiwania zależności pomiędzy pomiarami w grupie chorych przed i po interwencji. Ze względu na występujące braki danych, dla trzykrotnych pomiarów wykorzystano ANOVĘ Skillingsa-Macka, będącą zmodyfikowaną wersją testu Friedmana uodpornioną na występowanie losowych braków danych.

W analizie międzygrupowej, ze względu na ograniczoną w poszczególnych podgrupach, wykonano modele mieszane dla powtarzanych pomiarów (MMRM). Są one często wykorzystywane w analizie danych z badań klinicznych.

W szczególności, są one odpowiednie do modelowania zmiennych ciągłych, które były wielokrotnie mierzone w dyskretnych punktach czasowych (lub w określonych oknach czasowych. Cechą wyróżniającą MMRM, w porównaniu z innymi implementacjami liniowych modeli mieszanych, jest to, że efekty losowe specyficzne dla podmiotu (które nie są bezpośrednio interesujące dla estymacji i wnioskowania) są traktowane jako efekty resztowe, tj. są częścią macierzy korelacji błędów [230]. Oznacza to, że model uwzględnia wpływ jednostkowy osoby uczestniczącej w badaniu, nie traktuje jej jednak jako zmienną, jak ma to miejsce w klasycznych modelach mieszanych. Standardowo w celu weryfikacji założeń dokonuje się diagnostyki reszt modelu (różnic między wartościami rzeczywistymi a prognozowanymi). Optymalnie, powinny mieć one rozkład normalny o średniej zero. W tym celu wygenerowano wykresy kwantyl-kwantyl z przedziałem ufności, a także wykonano testy Shapiro-Wilka.

Do wykonania analiz wykorzystano język programowania Python [231] (v 3.11.6) z bibliotekami:

- pandas (v. 2.2.2) [232],
- numpy (v. 1.23.5) [233],
- tableone (v 0.9.1) [234],
- matplotlib (v. 3.9.0) [235],
- seaborn (v. 0.13.2) [236],
- pingouin (v. 0.5.5) [237],

oraz język programowania R (v. 4.2.1) [238] z pakietami: PMCMRplus (v. 1.9.12) [239], a także mmrm (v. 0.3.14) [240]. Wszystkie analizy zostały wykonane przyjmując z góry poziom istotności 0,05.

ROZDZIAŁ IV. WYNIKI

4.1. Charakterystyka grupy badanej

Dane uzyskano łącznie od 42 osób, z czego grupę badaną stanowiło 24 pacjentów z ME/CFS (gdzie N = 19 stanowiły kobiety, zaś N = 5 mężczyźni), a grupę kontrolną stanowiło 18 osób (gdzie N = 10 stanowiły kobiety, a N = 8 mężczyźni). Średni wiek grupy badanej wynosił 37 lat, a grupy kontrolnej – 38 lat. Charakterystyka wyjściowa była podobna w obu grupach. Dane podstawowe, tj. wiek oraz płeć uczestników ukazuje Tabela 6. Dobór do grupy badanej i grupy kontrolnej miał charakter celowy – do grupy ME/CFS kwalifikowano pacjentów spełniających kryteria włączenia, natomiast grupę kontrolną stanowili zdrowi ochotnicy dobrani pod względem wieku i płci. Obie grupy poddano identycznej procedurze interwencyjnej (WBC+SS). Ze względu na charakter projektu badania oraz brak możliwości przeprowadzenia pełnej analizy porównawczej parametrów klinicznych grupy kontrolnej, interpretacja wyników analizy międzygrupowej ogranicza się do porównania efektów interwencji między grupą ME/CFS a grupą zdrowych uczestników, bez możliwości kontrolowania wpływu potencjalnych zmiennych zakłócających innych niż wiek i płeć. Stanowi to ograniczenie badania omówione w rozdziale VII.

Tabela 6. Charakterystyka danych podstawowych obu grup w badaniu.

Cecha (jednostka)	pacjenci z ME/CFS	grupa kontrolna	wartość p
Liczba (n)	24	18	
Wiek (lata, ±SD)	37,0±8,82	38,47±7,47	0.495
Płeć (n, K/M)	19/5	10/8	0.094

W grupie badanej pacjenci z ME/CFS charakteryzowali się różną długością chorowania. Średni czas trwania choroby wynosił 3,45 lat, z czego prawie połowa pacjentów (45,9%) chorowała na ME/CFS od 6 miesięcy do 2 lat, 37,5% pacjentów od 3 do 5 lat, zaś tylko 1 pacjent podał długość trwania choroby dłuższą niż 10 lat. Szczegółową charakterystykę długości chorowania na ME/CFS przedstawia Tabela 7.

Tabela 7. Charakterystyka kliniczna grupy pacjentów z ME/CFS.

Cecha	pacjenci z ME/CFS
Liczba (n)	24
Długość choroby (lata)	3,45±2,68
6 miesięcy - 2 lata, n (%)	11 (45,9%)
3 lata - 5 lat, n (%)	9 (37,5%)
6 lat - 10 lat, n (%)	3 (12,5%)
>10 lat, n (%)	1 (4,2%)

W grupie badanej najczęściej zgłaszanym objawem było złe samopoczucie po wysiłku (PEM, 100%). Niemal wszyscy odczuwali także przewlekłe zmęczenie (96%), często połączone z dusznością wysiłkową (71%). Do najczęstszych dolegliwości należały ponadto: uporczywe bóle mięśniowe (88% chorych), zaburzenia snu (83%), problemy z pamięcią (79%) oraz trudności z koncentracją uwagi (88%). U wielu chorych występowały objawy dysfunkcji autonomicznej: u ok. 67% pojawiały się zawroty głowy lub osłabienie przy wstawaniu (nietolerancja ortostatyczna), 75% odczuwało zaburzenia regulacji temperatury ciała, a 58% nietolerancję wysokich lub niskich temperatur otoczenia. Ponad połowa pacjentów skarżyła się na suchość błon śluzowych (oczu, jamy ustnej, nosa – 66,7%). Wiele osób zgłaszało też zwiększoną drażliwość (71%). Często obecne były nawracające objawy infekcyjne: 71% pacjentów doświadczało nawracających epizodów grypopodobnych, a u 54% stwierdzano nawracające bóle gardła. Zaburzenia żołądkowo-jelitowe zgłosiło 58,3% osób. Rzadsze w badanej grupie okazały się takie objawy, jak wyraźne wahania masy ciała (46% chorych), tkliwość węzłów chłonnych (29%) oraz nowo powstałe nadwrażliwości na pokarmy, leki lub chemikalia (29%). Zmiany skórne (np. wysypki) odnotowano u 37,5% pacjentów. Objawy kliniczne zgłaszane przez grupę pacjentów z ME/CFS zostały przedstawione w Tabeli 8.

Tabela 8. Objawy kliniczne zgłaszane przez grupę pacjentów z ME/CFS.

Objaw kliniczny	pacjenci z ME/CFS
Liczba, n	24
Złe samopoczucie po wysiłku (PEM, post-exertional malaise)	24 (100%)
Długi okres rekonwalescencji po wysiłku	12 (50%)
Zmęczenie	23 (95,83%)
Zaburzenia snu	20 (83,33%)
Ból mięśni	21 (87,5%)
Problemy z pamięcią	19 (79,17%)
Dezorientacja i problemy z koncentracją	21 (87,5%)
Trudności z przypomnieniem sobie słów lub wypowiedzenie niewłaściwego słowa	20 (83,33%)
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe (biegunka, IBS)	14 (58,33%)
Nawracający ból gardła	13 (54,17%)
Nawracające objawy grypopodobne	17 (70,83%)
Zawroty głowy lub osłabienie po wstaniu	16 (66,67%)
Niestabilność temperatury ciała, w tym zimne dłonie lub stopy	18 (75%)
Nietolerancja ciepła/zimna	14 (58,33%)
Uderzenia gorąca, epizody pocenia się	14 (58,33%)
Wyraźna zmiana wagi	11 (45,83%)
Duszności podczas wysiłku	17 (70,83%)
Tkliwość węzłów chłonnych	7 (29,17%)
Osłabienie siły mięśniowej	14 (58,33%)
Nieznane wcześniej nadwrażliwości na żywność/leki/substancje chemiczne	7 (29,17%)
Drażliwość	17 (70,83%)
Zmiany skórne	9 (37,5%)
Suchość oczu, ust, nosa	16 (66,67%)

Wywiad lekarski obejmował także skale zmęczenia: CFS/CFQ, FIS oraz FSS. W grupie badanej, obejmującej pacjentów z rozpoznanym zespołem przewlekłego zmęczenia (ME/CFS), obserwowano wysokie wartości we wszystkich zastosowanych skalach zmęczenia. Średni wynik w kwestionariuszu Chaldera (CFS) wyniósł 22,9 ± 4,6

punktu, przy medianie równej 22. Składowa fizyczna zmęczenia (CFS_PHYSICAL) osiągała średnio 15,0 ± 3,2 punktu, natomiast komponent poznawczo-psychiczny (CFS_MENTAL) 8,0 ± 2,1 punktu. Wysokie wartości odnotowano również w skali binarnej Chaldera (CFS_BINARY), gdzie średnia wyniosła 9,3 ± 1,9 punktu, a maksymalne wartości sięgały 11 punktów. Skala FIS charakteryzowała się bardzo wysoką średnią (61,9 ± 21,8 punktu). Podobnie skala FSS wykazała wysokie wartości średnie (47,3 ± 6,8 punktu). Szczegółowe statystyki opisowe skal zmęczenia zostały przedstawione w Tabeli 9.

Tabela 9. Statystyki opisowe skal zmęczenia w grupie badanej.

Zmienna [jednostka]	min	Q1	median	mean	SD	Q3	IQR	max
CFS [punkty]	14,0	20,5	22,0	22,92	4,58	26,0	5,5	33,0
CFS_BINARY [punkty]	4,0	8,0	10,0	9,25	1,89	11,0	3,0	11,0
CFS_PHYSICAL [punkty]	8,0	13,0	14,0	14,96	3,22	17,3	4,3	21,0
CFS_MENTAL [punkty]	4,0	7,0	8,0	7,96	2,05	9,0	2,0	12,0
FIS [punkty]	16,0	45,5	67,0	61,92	21,76	75,5	30,0	96,0
FSS [punkty]	29,0	45,8	48,5	47,33	6,77	53,3	7,5	56,0

Legenda: min – minimum, Q1 – pierwszy kwartyl, median – mediana, mean – średnia, Q3 – trzeci kwartyl, IQR – rozstęp ćwiartkowy, SD – odchylenie standardowe, max – maksimum.

Podczas wywiadu lekarskiego zebrano także informacje dotyczące nasilenia objawów ze strony autonomicznego układu nerwowego przy pomocy kwestionariusza COMPASS 31. Na podstawie przedstawionych danych można zauważyć, że w badanej grupie najczęściej występowały zaburzenia związane z przewodem pokarmowym (83,33%) oraz zaburzenia potliwości (75%) i nadwrażliwość na światło (75%). Stosunkowo częste były również przypadki hipotonii ortostatycznej (66,66%). Rzadziej odnotowano zaburzenia oddawania moczu (33,33%) i zaburzenia naczynioruchowe (16,66%). Rozkład częstości wskazuje, że u większości uczestników obecne były wieloukładowe symptomy dysautonomii, z przewagą objawów ze strony przewodu

pokarmowego i układu termoregulacyjnego, a szczegółowe wyniki przedstawia Tabela 10.

Tabela 10. Objawy kliniczne według kwestionariusza COMPASS 31 zgłaszane przez grupę pacjentów z ME/CFS.

Objaw kliniczny	pacjenci z ME/CFS
Liczba, n	24
Hipotonia ortostatyczna (ang. orthostatic intolerance)	16 (66,66%)
Zaburzenia naczynioruchowe (ang. vasomotor)	4 (16,66%)
Zaburzenia potliwości (ang. secretomotor)	18 (75%)
Zaburzenia trawienia (ang. gastrointestinal)	20 (83,33%)
Zaburzenia oddawania moczu (ang. bladder)	8 (33,33%)
Nadwrażliwość na światło (ang. pupillomotor)	18 (75%)

W celu wykonania porównania wyników: 1) subiektywnych metod oceny zmęczenia, czyli skal zmęczenia, 2) obiektywnych metod oceny funkcji poznawczych, czyli testów kognitywnych, 3) subiektywnych metod oceny AUN i 4) obiektywnych metod oceny AUN, czyli wybranych parametrów z Task Force Monitor w trzech punktach czasowych, ze względu na niedużą próbkę i występujące braki danych, wykorzystano Anovę Skillingsa-Macka. Jest to metoda nieparametryczna (modyfikacja testu Friedmana) dodatkowo wzmocniona i pozwalająca na występowanie losowych braków danych, co pozwala na uwzględnienie mniejszej frekwencji podczas trzeciej serii pomiarów. Dzięki zastosowaniu tej metody można wskazać więcej pomiarów różniących się w sposób istotny niż w przypadku zastosowania klasycznego podejścia, wykorzystującego metodę Friedmana, która zakłada jednak kompletność danych. Pełne wyniki uzyskane dla pomiarów zbieranych w trzech punktach czasowych przedstawia Tabela 11.

Tabela 11. Wyniki testów ANOVA Skillingsa-Macka wraz z p-wartościami.

Zmienna [jednostka]	Statystyka SM	p-value
CFS/CFQ [pkt]	31,38	<0,0001
CFS_BINARY [pkt]	29,86	<0,0001
CFS_PHYSICAL [pkt]	31,45	<0,0001
CFS_MENTAL [pkt]	29,95	<0,0001
FIS [pkt]	23,71	<0,0001
FSS [pkt]	16,51	0,0003
TMT A [s]	21,87	<0,0001
TMT B [s]	12,30	0,0021
TMT B-A [s]	3,76	0,1527
Compass 31 [pkt]	5,12	0,0772
Orthostatic intolerance [pkt]	4,69	0,0958
Vasomotor [pkt]	5,32	0,0701
Secretomotor [pkt]	1,80	0,4062
Gastrointestinal [pkt]	3,33	0,1888
Bladder [pkt]	3,08	0,2139
Pupillomotor [pkt]	6,70	0,0351
Compass Total [pkt]	13,08	0,0014
PWV aortic [m/s]	1,79	0,4084
Aix aortic [%]	6,88	0,0321
SBP aortic [mmHg]	5,43	0,0663
LFnu-RRI [%]	9,87	0,0072
HFnu-RRI [%]	9,87	0,0072
LF/HF-RRI [n/1]	9,87	0,0072
LF/HF [n/1]	12,24	0,0022
LFnu-dBP [%]	6,97	0,0306
HFnu-dBP [%]	6,78	0,0337
LFnu-sBP [%]	9,87	0,0072
HFnu-sBP [%]	0,50	0,7801
Total Event Count [n/1]	4,66	0,0975
Total Slope Mean [ms/mmHg]	6,90	0,0317
Total BEI [%]	4,61	0,0999
Valsalva Ratio	3,70	0,1572

Legenda: CFS/CFQ – kwestionariusz zmęczenia Chaldera, CFS_BINARY – ilość występujących „2” w kwestionariuszu zmęczenia Chaldera, CFS_PHYSICAL – część dotycząca sfery fizycznej w kwestionariuszu zmęczenia Chaldera, CFS_MENTAL – część dotycząca sfery psychicznej w kwestionariuszu zmęczenia Chaldera, FIS – skala wpływu zmęczenia, FSS – skala nasilenia zmęczenia, TMT A – część A Testu Łączenia Punktów, TMT B – część B Testu Łączenia Punktów, TMT B-A – różnica czasowa między wykonaniem części A i B Testu Łączenia Punktów, Compass 31 – suma punktów w kwestionariuszu, Orthostatic intolerance – wskaźnik domeny Compass 31: hipotonia ortostatyczna, Vasomotor – wskaźnik domeny Compass 31: zaburzenia naczynioruchowe, Secretomotor – wskaźnik domeny Compass 31: zaburzenia potliwości, Gastrointestinal – wskaźnik domeny Compass 31: zaburzenia trawienia, Bladder – wskaźnik domeny

Compass 31: zaburzenia oddawania moczu, Pupillomotor – wskaźnik domeny Compass 31: nadwrażliwość na światło, Compass Total – liczba punktów wskaźników domen Compass 31, PWV aortic – prędkość fali tętna, Aix aortic – wskaźnik augmentacji, SBP aortic – ciśnienie skurczowe w aorcie, LFnu-RRI – znormalizowana składowa niskiej częstotliwości HRV, HFnu-RRI – znormalizowana składowa wysokiej częstotliwości HRV, LF/HF-RRI – wskaźnik równowagi współczulno-przywspółczulnej w stosunku do RRI, LF/HF – wskaźnik równowagi współczulno-przywspółczulnej, LFnu-dBP – składowa niskiej częstotliwości HRV w stosunku do ciśnienia rozkurczowego, HFnu-dBP – składowa wysokiej częstotliwości HRV w stosunku do ciśnienia rozkurczowego, LFnu-sBP – składowa niskiej częstotliwości HRV w stosunku do ciśnienia skurczowego, HFnu-sBP – składowa wysokiej częstotliwości HRV w stosunku do ciśnienia skurczowego, Total Event Count – liczba „sekwencji baroreceptora", Total Slope Mean – średnie nachylenie czułości odruchu z baroreceptorów, Total BEI – wskaźnik efektywności odruchu z baroreceptorów, Valsalva ratio – wskaźnik Valsalvy.

W celu sprawdzenia, pomiędzy którymi pomiarami zaobserwowano różnice, konieczne jest wykonanie testów post-hoc. Ze względu na małą liczbę porównań, zastosowano poprawkę Bonferroniego na p-wartości. Literatura sugeruje wykorzystanie rangowych testów Dunna jako testu post hoc dla tego rodzaju ANOVY. Jest to również test rangowy, sprawdzający zachowanie obserwacji w podgrupach. Testy te wykonano dla wszystkich zmiennych, dla których wskazano istotne różnice w teście Skillingsa-Macka, a szczegółowe wyniki przedstawia Tabela 12.

Tabela 12. Tabela testów post-hoc Dunna.

Zmienna [jednostka]	pomiar A	pomiar B	różnica między pomiarem A i B	p-value
CFS/CFQ [pkt]	1	2	17,92	<0,0001
	1	3	16,78	<0,0001
	2	3	-1,13	0,7081
CFS_BINARY [pkt]	1	2	8,75	<0,0001
	1	3	8,25	<0,0001
	2	3	-0,5	0,7583
CFS_PHYSICAL [pkt]	1	2	12,46	<0,0001

	1	3	11,43	<0,0001
	2	3	-1,03	0,6479
CFS_MENTAL [pkt]	1	2	5,42	<0,0001
	1	3	5,36	<0,0001
	2	3	-0,06	1,0000
FIS [pkt]	1	2	22,29	0,0161
	1	3	36,98	0,0003
	2	3	14,69	0,1277
FSS [pkt]	1	2	8,21	0,0095
	1	3	11,8	0,0011
	2	3	3,59	0,3247
TMT A [s]	1	2	4,8	0,0247
	1	3	6,62	0,0076
	2	3	1,82	0,4839
TMT B [s]	1	2	7,55	0,1434
	1	3	11,62	0,0397
	2	3	4,07	0,4376
Pupillomotor [pkt]	1	2	0,86	0,0438
	1	3	0,77	0,2465
	2	3	-0,09	0,5423
Compass Total [pkt]	1	2	12,14	0,0309
	1	3	15,82	0,0097
	2	3	3,68	0,4889
Aix aortic [%]	1	2	2,62	0,4977
	1	3	7,4	0,1129
	2	3	4,78	0,3163
LFnu-RRI [%]	1	2	-3,57	0,4369
	1	3	-15,94	0,0210
	2	3	-12,37	0,1013
HFnu-RRI [%]	1	2	3,57	0,4369
	1	3	15,94	0,0210
	2	3	12,37	0,1013
LF/HF-RRI [n/1]	1	2	-0,34	0,4652

	1	3	-2,08	0,0204
	2	3	-1,73	0,0913
LF/HF [n/1]	1	2	-0,44	0,4895
	1	3	-1,85	0,0098
	2	3	-1,41	0,0469
LFnu-dBP [%]	1	2	-6,67	0,1575
	1	3	-13,15	0,0451
	2	3	-6,48	0,4320
HFnu-dBP [%]	1	2	3,89	0,0883
	1	3	6,31	0,0320
	2	3	2,41	0,4995
LFnu-sBP [%]	1	2	-5,65	0,3380
	1	3	-13,86	0,0283
	2	3	-8,21	0,1714
Total Slope Mean [ms/mmHg]	1	2	1,02	0,7261
	1	3	2,99	0,3687
	2	3	1,97	0,5596

Legenda: wyjaśnienie skrótów zmiennych zawarte zostało w Tabeli 11.

Z wartości różnicy między średnimi rangami (nie średnimi wartościami) sugerują, w której z podgrup obserwowane są wyższe wartości. Test ten, ze względu na swoją konserwatywność, w połączeniu z dość ogólnym testem SM może nie zwracać istotnych różnic w podgrupach dla niektórych zmiennych, w których wcześniej została ona wskazana.

Dla skal zmęczenia wykazano następujące istotne statystycznie różnice:

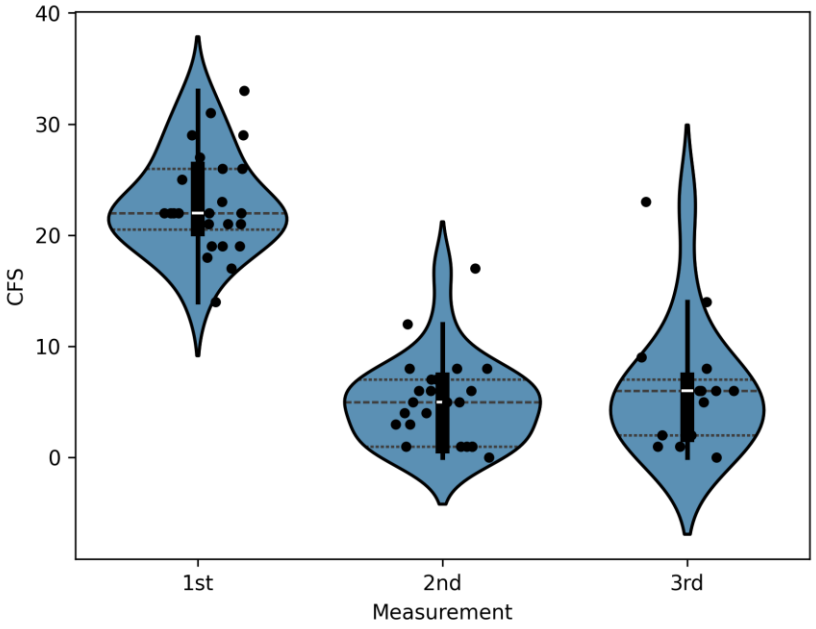
- CFS (pomiar 1 vs pomiar 2, pomiar 1 vs pomiar 3, dla obu testów $p < 0,0001$),
- CFS_BINARY (pomiar 1 vs pomiar 2, pomiar 1 vs pomiar 3, dla obu testów $p < 0,0001$),
- CFS_PHYSICAL (pomiar 1 vs pomiar 2, pomiar 1 vs pomiar 3, dla obu testów $p < 0,0001$),
- CFS_MENTAL (pomiar 1 vs pomiar 2, pomiar 1 vs pomiar 3, dla obu testów $p < 0,0001$),
- FIS (pomiar 1 vs pomiar 2, $p = 0,0161$, pomiar 1 vs pomiar 3, $p = 0,0003$),
- FSS (pomiar 1 vs pomiar 2, $p = 0,0095$, pomiar 1 vs pomiar 3, $p = 0,0011$).

Wykazano istotne statystycznie różnice pomiędzy pomiarami skal kognitywnych TMT A (między pierwszym a drugim pomiarem – p = 0,0247 oraz między pierwszym a trzecim pomiarem – p = 0,0076) oraz TMT B (między pierwszym a trzecim pomiarem – p = 0,0397). Dla subiektywnej metody oceny autonomicznego układu nerwowego uzyskano istotne statystycznie różnice w: Pupillomotor – domenie nadwrażliwości na światło (pomiar 1 vs pomiar 2, p = 0,0438), Compass Total – między pierwszym a drugim pomiarem – p = 0,0309 oraz między pierwszym a trzecim pomiarem – p = 0,0097.

Dla obiektywnej metody oceny autonomicznego układu nerwowego także uzyskano istotne statystycznie różnice:

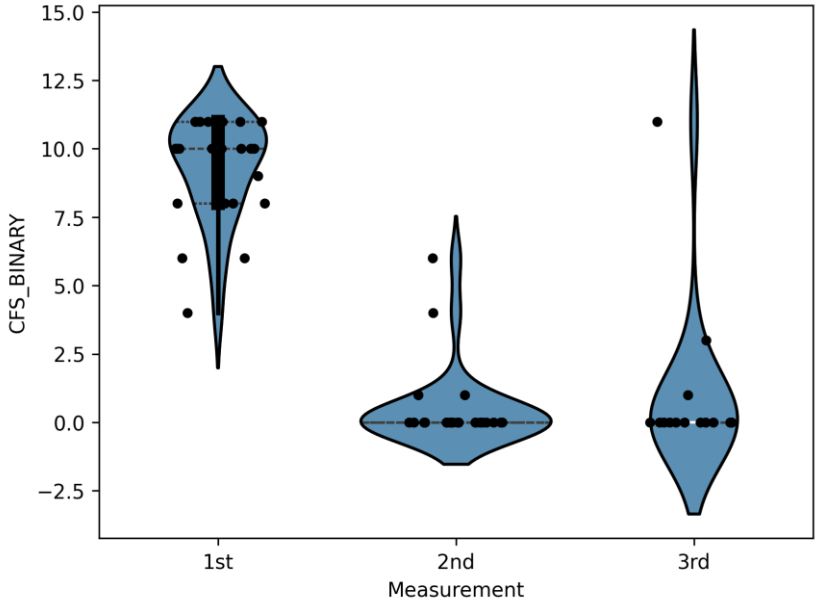
- LFnu-RRI: między pierwszym a trzecim pomiarem (p = 0,0210),
- HFnu-RRI: między pierwszym a trzecim pomiarem (p = 0,0210),
- LF/HF-RRI między pierwszym a trzecim pomiarem (p = 0,0204),
- LF/HF między pierwszym a trzecim pomiarem (p = 0,0098), jak i między drugim a trzecim pomiarem (p = 0,0469),
- LFnu-dBP: między pierwszym a trzecim pomiarem (p = 0,0451),
- HFnu-dBP: między pierwszym a trzecim pomiarem (p = 0,0320),
- LFnu-sBP: między pierwszym a trzecim pomiarem (p = 0,0283).

Wykresy skrzypcowe zmiennych istotnych statystycznie w testach post-hoc przedstawiają Ryciny 2-18.

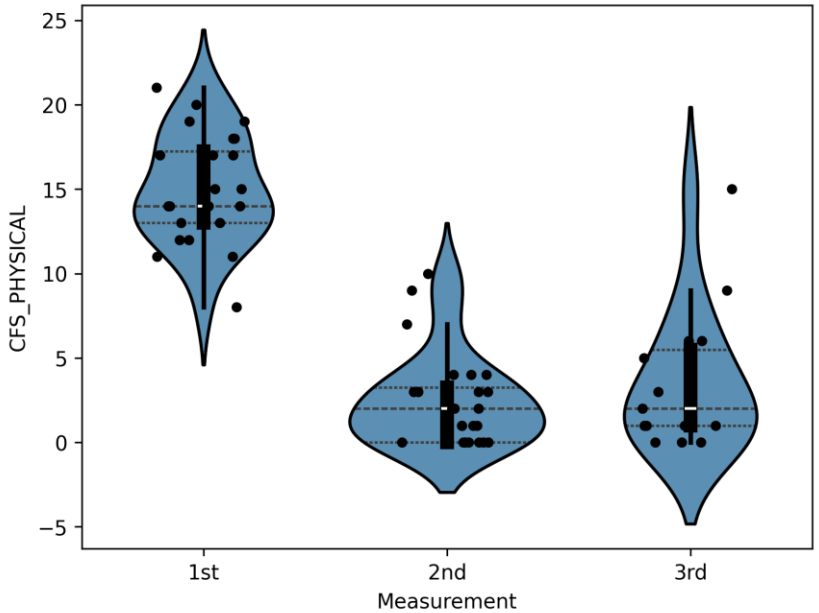


Rycina 2. Wykres skrzypcowy CFS – kwestionariusza zmęczenia Chaldera w trzech punktach czasowych.

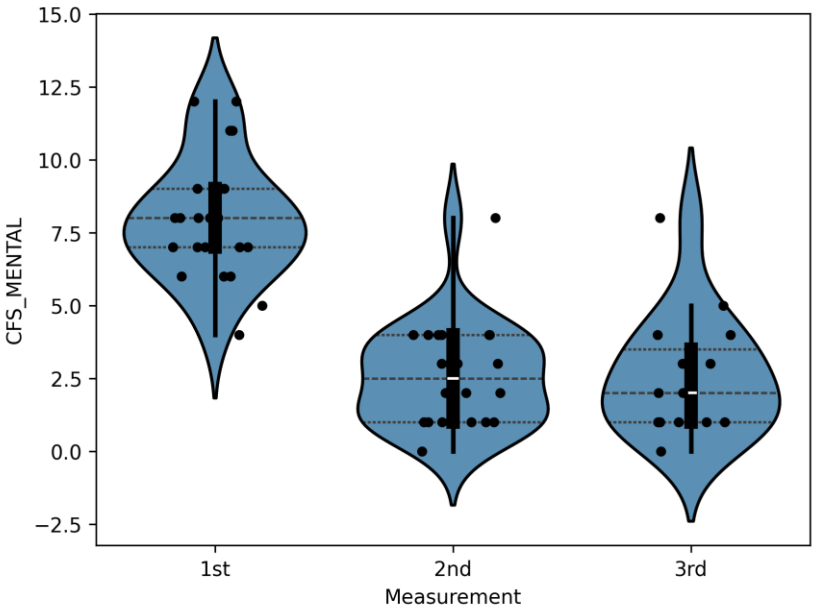
Legenda: Linie kropkowane oznaczają pierwszy i trzeci kwantyl rozkładu empirycznego, linia przerywana – medianę. Punkty oznaczają poszczególne obserwacje. 1st measurement – I pomiar (przed interwencją), 2nd measurement – II pomiar (po interwencji), 3rd measurement – III pomiar (4 tygodnie po interwencji).



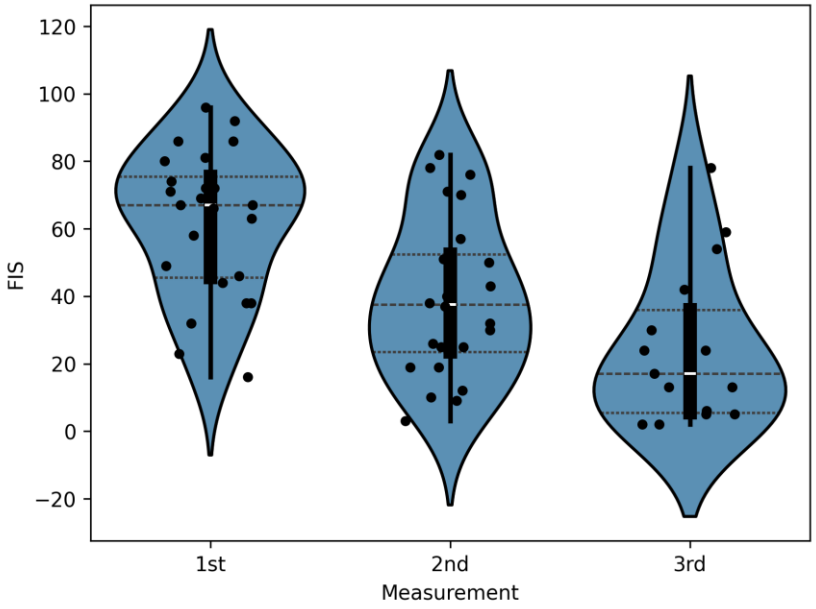
Rycina 3. Wykres skrzypcowy CFS_BINARY – ilości występujących „2” w kwestionariuszu zmęczenia Chaldera, w trzech punktach czasowych.



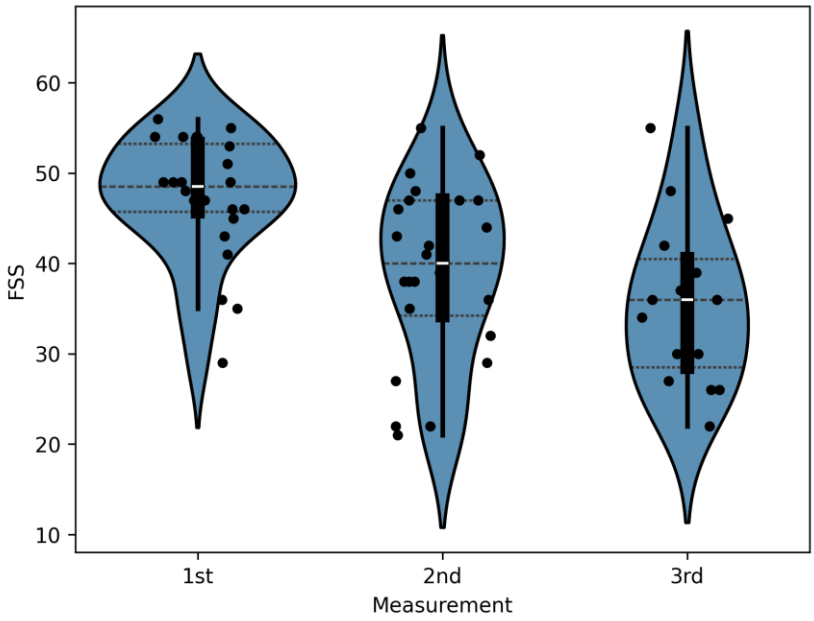
Rycina 4. Wykres skrzypcowy CFS_PHYSICAL – części dotyczącej sfery fizycznej w kwestionariuszu zmęczenia Chaldera, w trzech punktach czasowych.



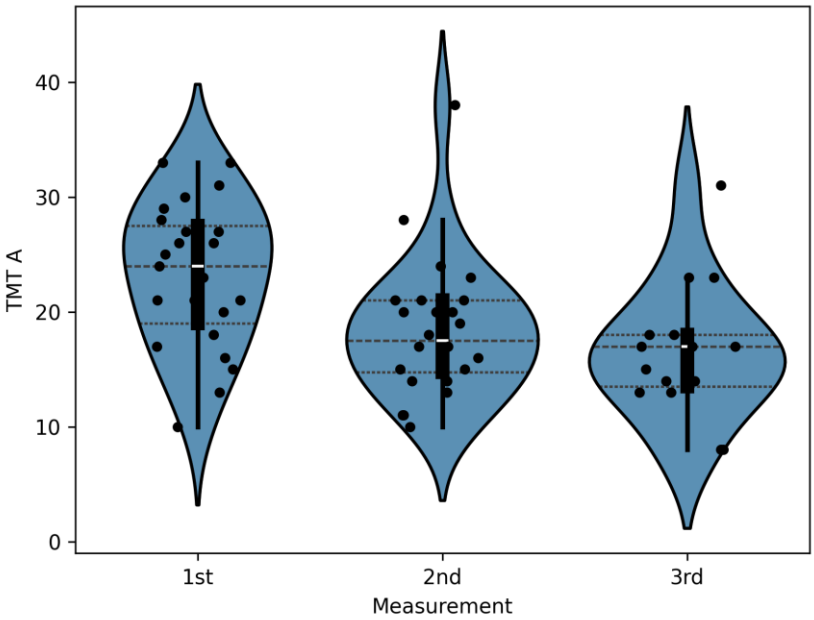
Rycina 5. Wykres skrzypcowy CFS_MENTAL – części dotyczącej sfery psychicznej w kwestionariuszu zmęczenia Chaldera, w trzech punktach czasowych.



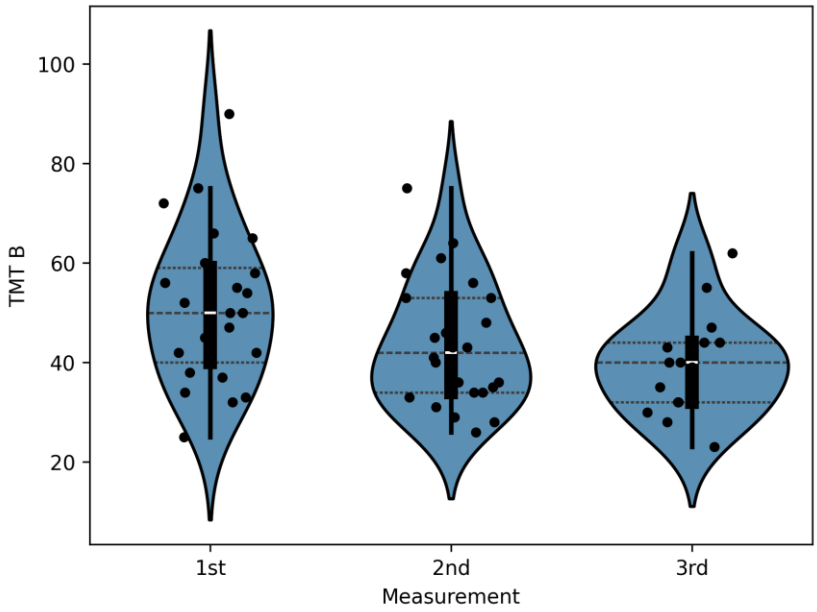
Rycina 6. Wykres skrzypcowy FIS – skali wpływu zmęczenia w trzech punktach czasowych.



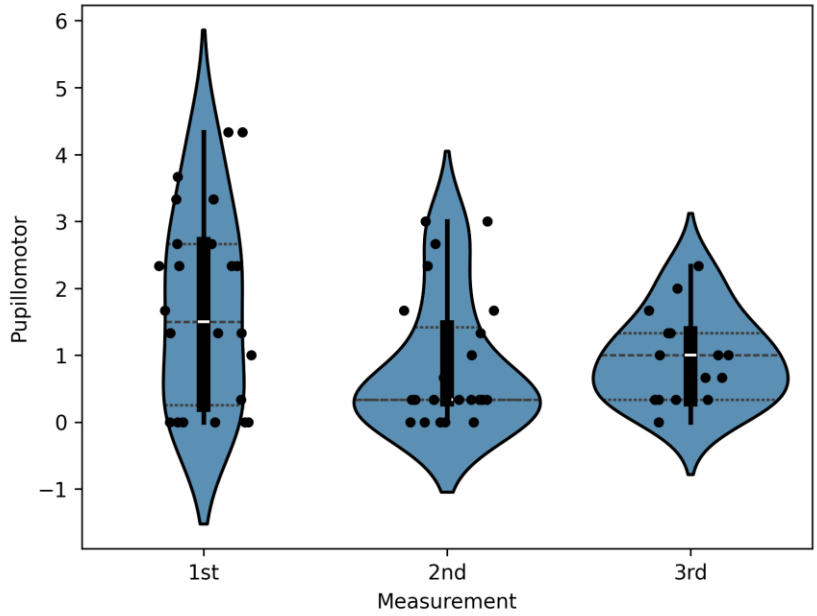
Rycina 7. Wykres skrzypcowy FSS – skali nasilenia zmęczenia w trzech punktach czasowych.



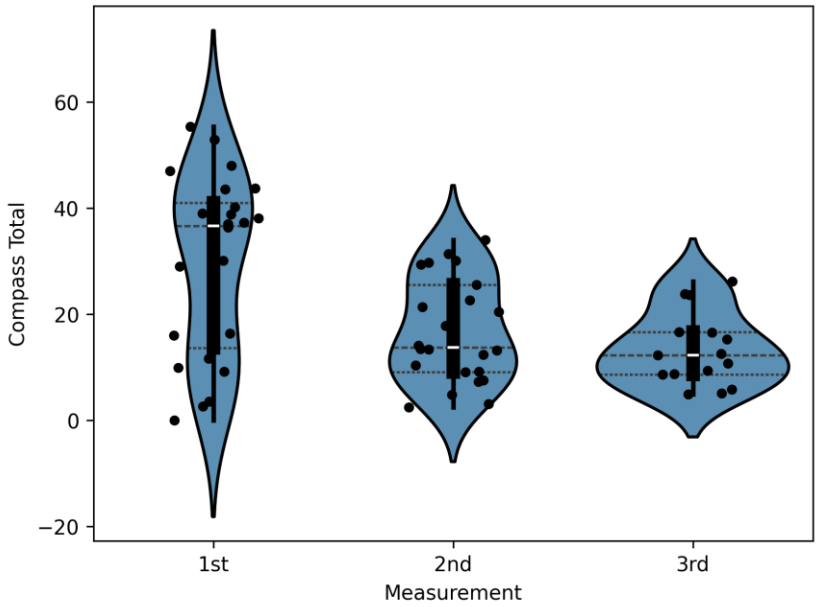
Rycina 8. Wykres skrzypcowy TMT A – części A Testu Łączenia Punktów w trzech punktach czasowych.



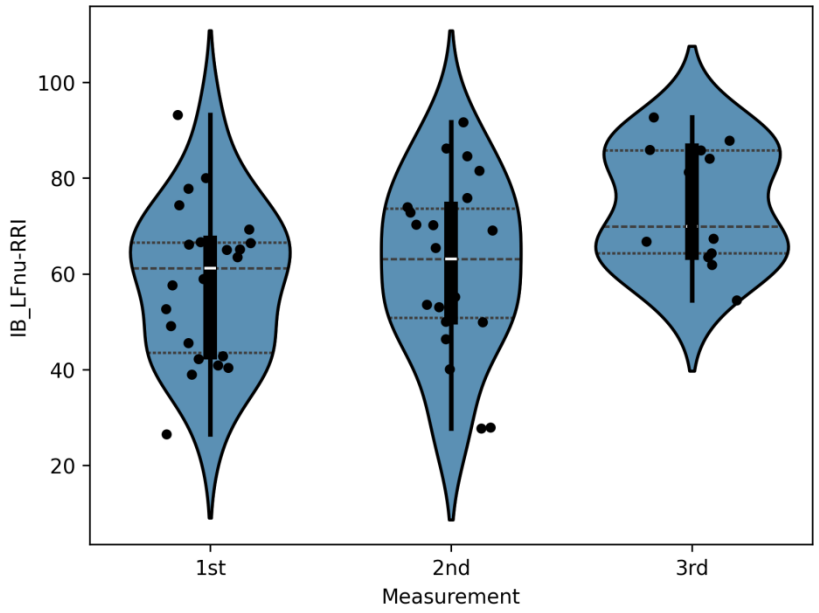
Rycina 9. Wykres skrzypcowy TMT B – części B Testu Łączenia Punktów w trzech punktach czasowych.



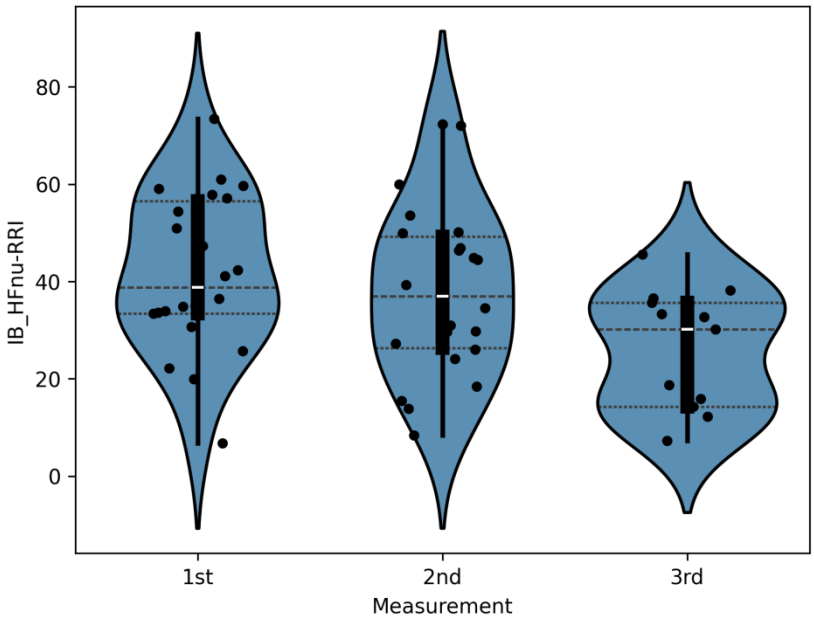
Rycina 10. Wykres skrzypcowy Pupillomotor – domeny Compass 31: nadwrażliwości na światło, w trzech punktach czasowych.



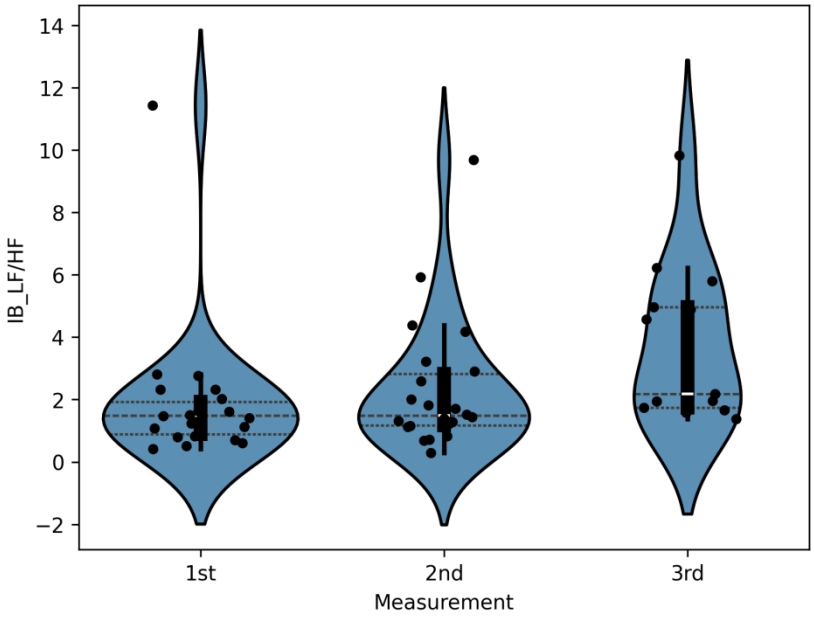
Rycina 11. Wykres skrzypcowy Compass Total – sumy punktów wskaźników domen Compass 31, w trzech punktach czasowych.



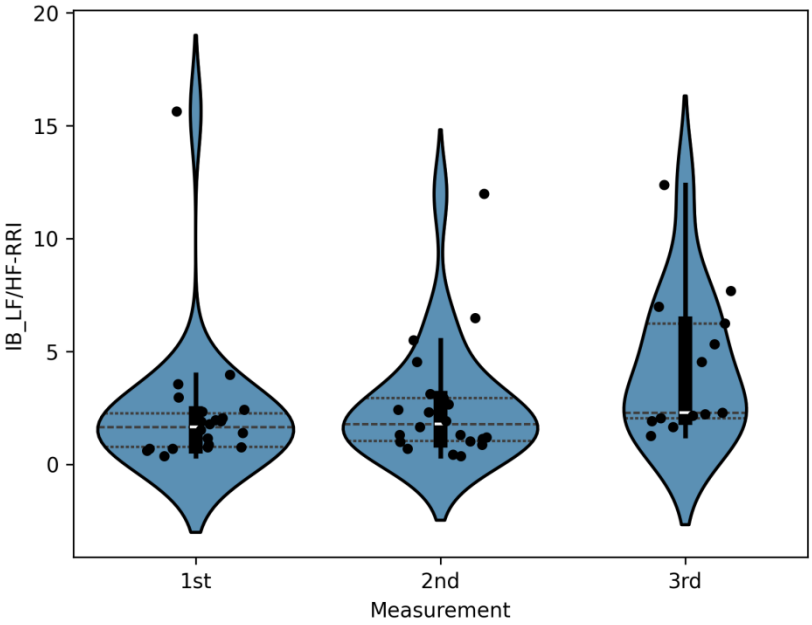
Rycina 12. Wykres skrzypcowy LFnu-RRI – znormalizowanej składowej niskiej częstotliwości HRV, w trzech punktach czasowych.



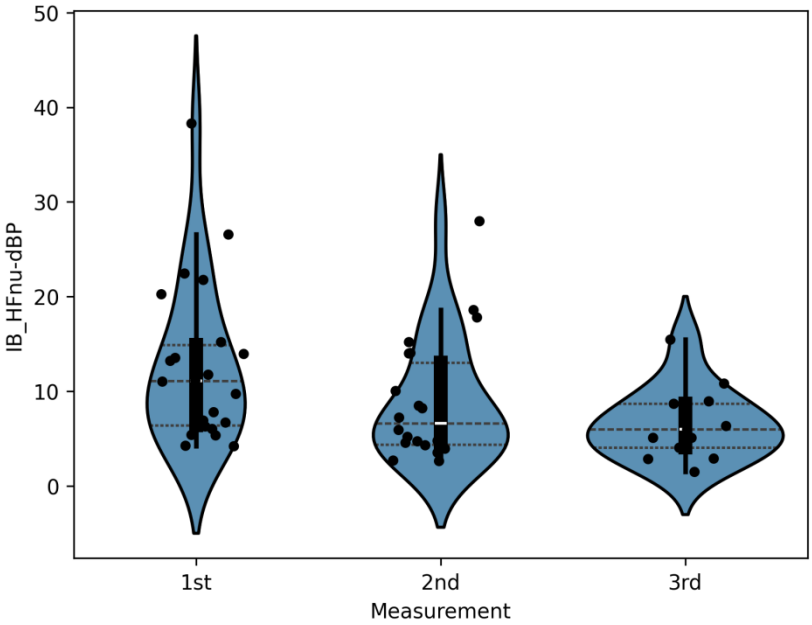
Rycina 13. Wykres skrzypcowy HFnu-RRI – znormalizowanej składowej wysokiej częstotliwości HRV, w trzech punktach czasowych.



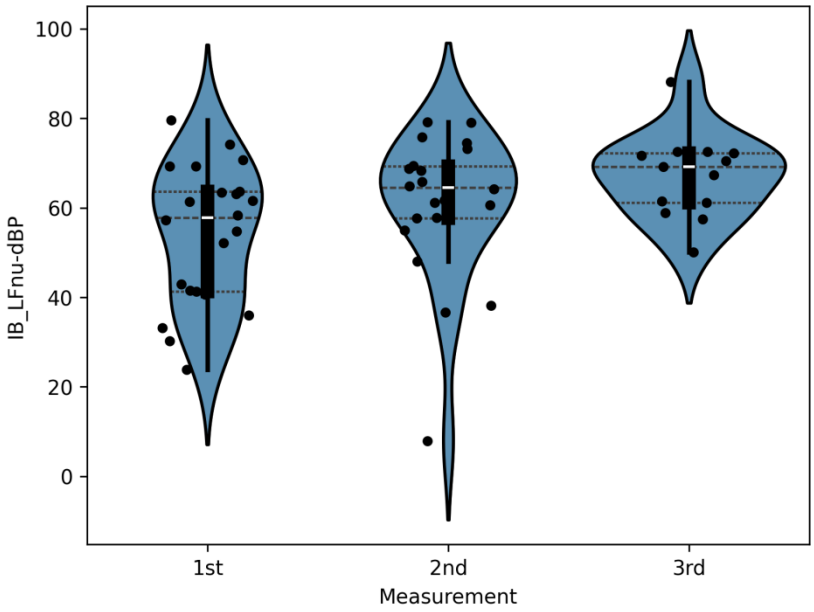
Rycina 14. Wykres skrzypcowy LF/HF – wskaźnika równowagi współczulno-przywspółczulnej, w trzech punktach czasowych.



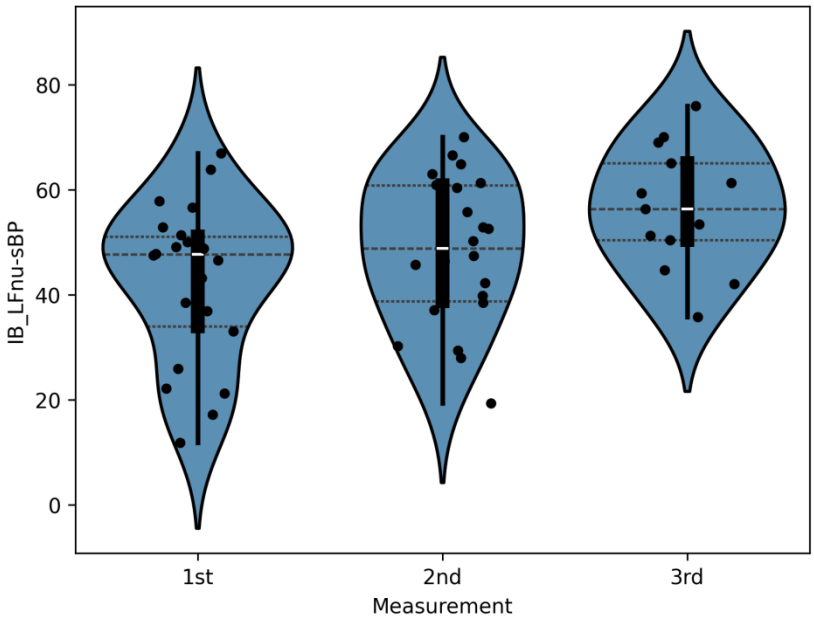
Rycina 15. Wykres skrzypcowy LF/HF-RRI – znormalizowany wskaźnik równowagi współczulno-przywspółczulnej w stosunku do RRI, w trzech punktach czasowych.



Rycina 16. Wykres skrzypcowy HFnu-dBP – składowej wysokiej częstotliwości HRV w stosunku do ciśnienia rozkurczowego, w trzech punktach czasowych.



Rycina 17. Wykres skrzypcowy LFnu-dBP – składowej niskiej częstotliwości HRV w stosunku do ciśnienia rozkurczowego, w trzech punktach czasowych.



Rycina 18. Wykres skrzypcowy LFnu-sBP – składowej niskiej częstotliwości HRV w stosunku do ciśnienia skurczowego, w trzech punktach czasowych.

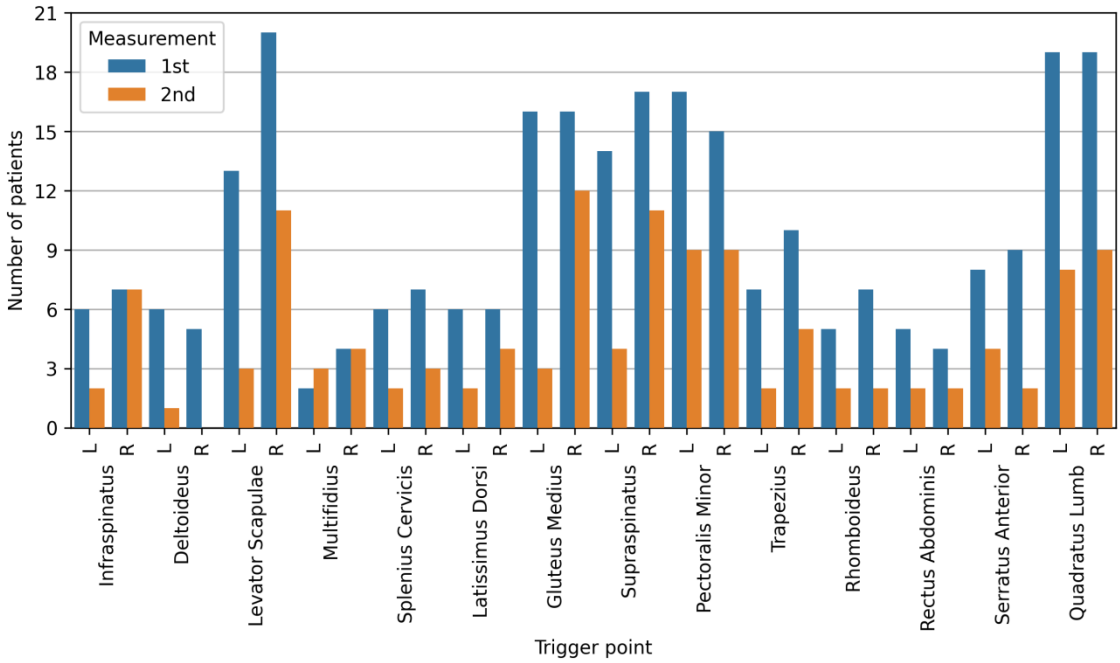
Na podstawie przeprowadzonych analiz, zaobserwowano znaczącą poprawę w wynikach testów funkcji poznawczych TMT A i TMT B. Ponadto odnotowano istotne zmiany w wartościach uzyskiwanych w skalach oceniających poziom zmęczenia. W zakresie parametrów AUN również wykazano statystycznie istotne różnice dla wybranych zmiennych. Nie stwierdzono natomiast istotnych statystycznie różnic

w zakresie zmiennych odzwierciedlających wrażliwość odruchu z baroreceptorów ani w wartości wskaźnika Valsalva.

Ze względu na ograniczoną liczbę pacjentów, pełne przeprowadzenie wnioskowania statystycznego dotyczące zmian w poszczególnych punktach spustowych było utrudnione. W celu sprawdzenia wpływu zabiegu na zgłaszane przez pacjentów dolegliwości dokonano grupowania względem poszczególnych punktów spustowych. Liczby pacjentów zgłaszających dolegliwości, w podziale na czas dokonania pomiaru, przedstawia Wykres 18. Mięśnie wykorzystywane przy pomiarach punktów spustowych prezentowały się następująco:

- infraspinatus – m. podgrzebieniowy,
- deltoideus – m. naramienny,
- levator scapulae – m. dźwigacz łopatki,
- multifidius – m. wielodzielny,
- splenius cervicis – m. płatowaty szyi,
- latissimus dorsi – m. najszerszy grzbietu,
- gluteus medius – m. pośladkowy średni,
- supraspinatus – m. nadgrzebieniowy,
- pectoralis minor – m. piersiowy mniejszy,
- trapezius – m. czworoboczny,
- rhomboideus – m. równoległoboczny,
- rectus abdominis – m. prosty brzucha,
- serratus anterior – m. zębaty przedni,
- quadratus lumborum – m. czworoboczny lędźwi.

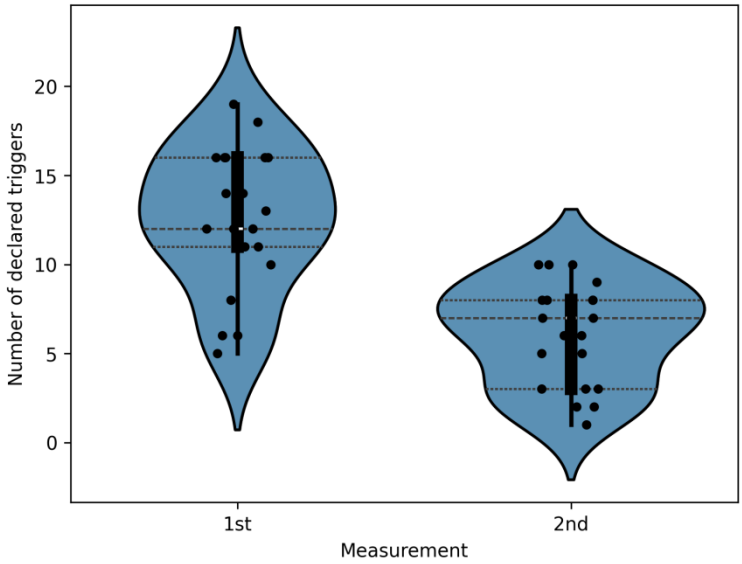
Dla wszystkich punktów spustowych (z wyjątkiem Multifidius L, gdzie dolegliwości po interwencji zgłosiła 1 osoba więcej) liczba zgłoszeń pozostała na tym samym poziomie (w przypadku Infraspinatus R i Multifidius R), w pozostałych przypadkach zaś zmniejszyła, co przedstawia Rycina 19. Łącznie, dla 89,2% punktów spustowych nastąpiło zmniejszenie liczby zgłoszeń, dla 7,2% utrzymał się ten sam poziom, zaś dla 3,6% punktów spustowych nastąpił wzrost liczby zgłoszeń.



Rycina 19. Liczba pacjentów zgłaszających dolegliwości związane z danym punktem spustowym w podziale na czas pomiaru.

Legenda: number of patients – liczba pacjentów; 1st measurement – I pomiar (przed interwencją), 2nd measurement – II pomiar (po interwencji); trigger point – punkt spustowy. Nazwy mięśni zostały przetłumaczone powyżej w opisie.

W celu weryfikacji wpływu interwencji na ogólną liczbę punktów spustowych, rozpatrzono także liczbę punktów spustowych, dla których poszczególni pacjenci zgłaszali dolegliwości przed i po zabiegu. Rozrzut zmiennych, a także ich rozkład przedstawia Rycina 20. Obserwowane są znaczne spadki w liczbie punktów spustowych, dla których zgłaszano dolegliwości. Co istotne, po zabiegu wszyscy pacjenci zgłosili dolegliwości w mniejszej liczbie miejsc niż przed nim. Istotność różnic pomiędzy próbkami została potwierdzona rangowym testem Wilcoxona (statystyka $W = 0.0$, $p < 0{,}001$).



Rycina 20. Wykres skrzypcowy rozkładu sum liczby punktów spustowych przed i po interwencji.

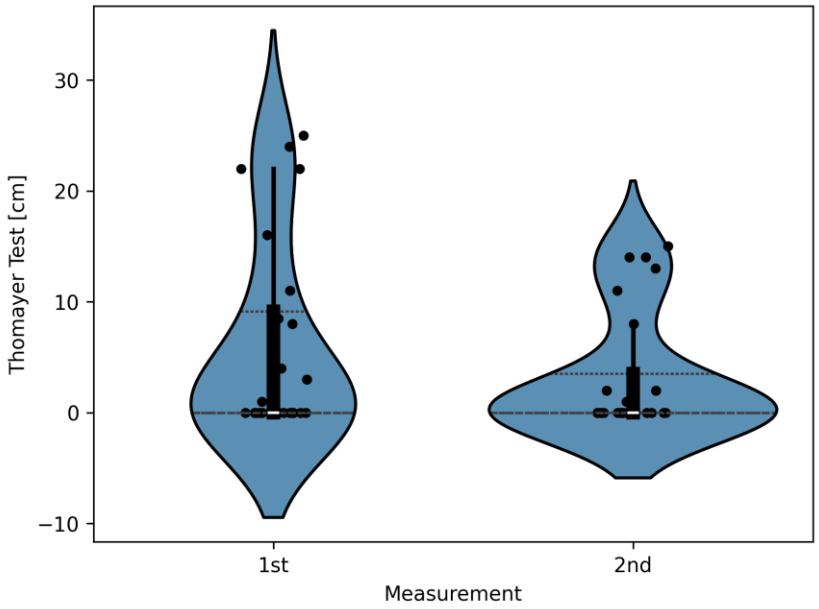
Legenda: Linie kropkowane oznaczają pierwszy i trzeci kwantyl rozkładu empirycznego, linia przerywana – medianę. Punkty oznaczają poszczególne obserwacje. Number of declared triggers – liczba zaobserwowanych punktów spustowych; 1st measurement – I pomiar (przed interwencją), 2nd measurement – II pomiar (po interwencji).

W celu sprawdzenia wpływu interwencji na rezultaty uzyskiwane w testach zgięć i rotacji, wykonano rangowe testy Wilcoxona dla par obserwacji zależnych. Tabela 13 zawiera dokładne podsumowanie testów dla każdego z analizowanych parametrów. Dla wszystkich analizowanych testów zgięcia i rotacji wykazano istotne statystycznie różnice między jego pierwszym a drugim przeprowadzeniem. Współczynnik RBC pozwala na ocenę efektu zmian – wartości dodatnie wskazują, że obserwacje w pierwszym pomiarze są większe, zaś ujemne sugerują wyższe wartości podczas drugiego pomiaru. Zmienna CLES opisuje z kolei jakie jest prawdopodobieństwo, że losowa wartość z pierwszej próbki będzie większa niż jej odpowiednik z drugiej próbki. P-wartości zaznaczone na czerwono oznaczają, że dla wskazanej zmiennej zaobserwowano istotne statystycznie różnice w wartościach pomiędzy poszczególnymi pomiarami. Kolor czerwony analogicznie został wykorzystany do pozostałych testów i zmiennych, które okazały się istotne statystycznie.

Tabela 13. Wyniki rangowych testów Wilcoxona dla par dla testów zgięcia i rotacji.

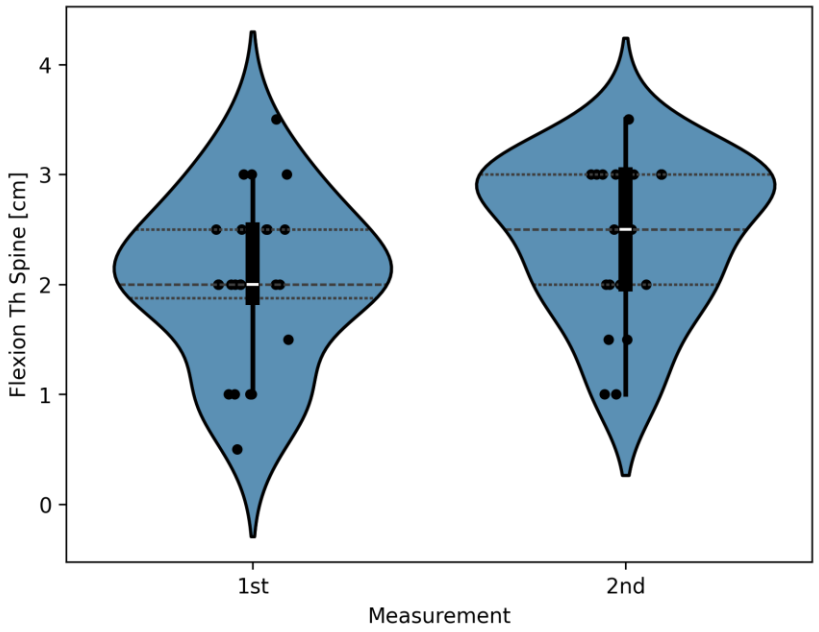
	W-val	p-val	RBC	CLES
Test Thomayera [cm]	0,00	0,0038	1,0000	0,5660
Zgięcie odcinka piersiowego kręgosłupa [cm]	14,00	0,0012	-0,8363	0,3438
Zgięcie odcinka lędźwiowego kręgosłupa [cm]	3,00	0,0002	-0,9649	0,3490
Zgięcie boczne kręgosłupa Th-L, lewa strona [cm]	0,00	0,0001	-1,0000	0,3333
Zgięcie boczne kręgosłupa Th-L, prawa strona [cm]	0,00	0,0006	-1,0000	0,3247
Rotacja kręgosłupa Th-L, lewa strona [cm]	11,50	0,0027	-0,8309	0,3767
Rotacja kręgosłupa Th-L, prawa strona [cm]	10,00	0,0024	-0,8529	0,3880
Rotacja kręgosłupa L, lewa strona [cm]	4,50	0,0014	-0,9250	0,4071
Rotacja kręgosłupa L, prawa strona [cm]	0,00	0,0009	-1,0000	0,3819

Dla wszystkich pomiarów poza testem Thomayera obserwuje się wyższe wartości podczas drugiego pomiaru. W przypadku tego pierwszego, obserwuje się zmniejszenie wartości i ich spłaszczenie przy wartości 0. Wykresy skrzypcowe prezentujące rozkład rezultatów przed i po interwencji dla każdego z testów przedstawiają Ryciny 21-29 oraz Tabela 14 i 15.

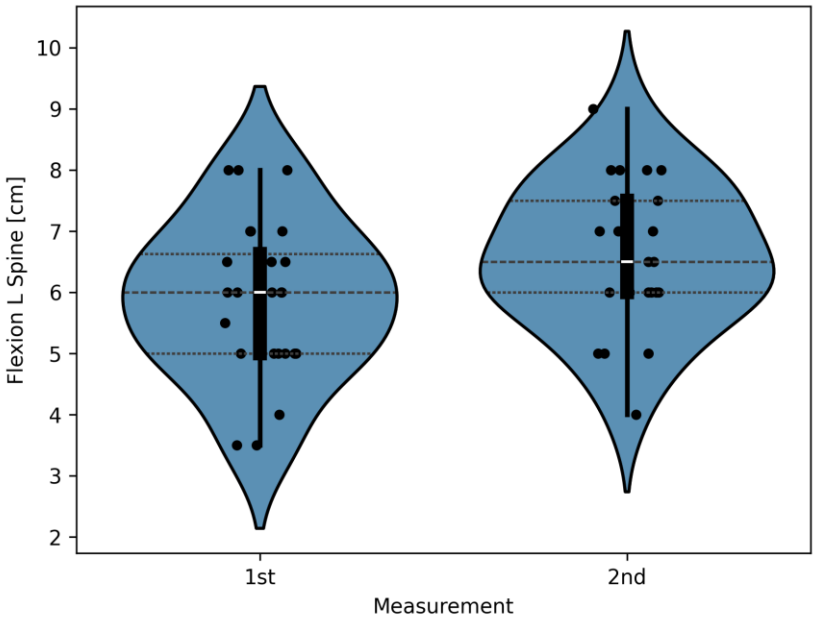


Rycina 21. Wykres skrzypcowy dla testu Thomayera przed i po interwencji.

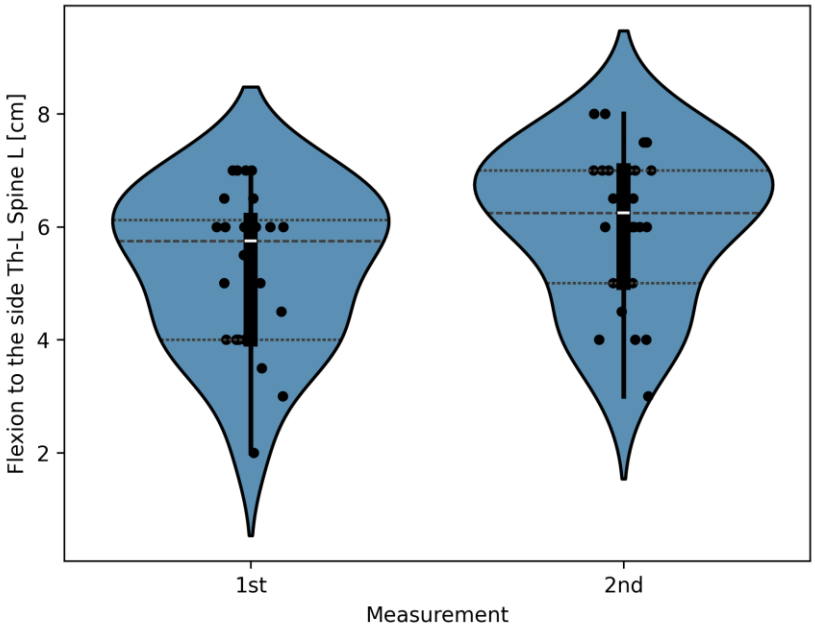
Legenda: Linie kropkowane oznaczają pierwszy i trzeci kwantyl rozkładu empirycznego, linia przerywana – medianę. Punkty oznaczają poszczególne obserwacje. Thomayer test – test Thomayera; 1st measurement – I pomiar (przed interwencją), 2nd measurement – II pomiar (po interwencji).



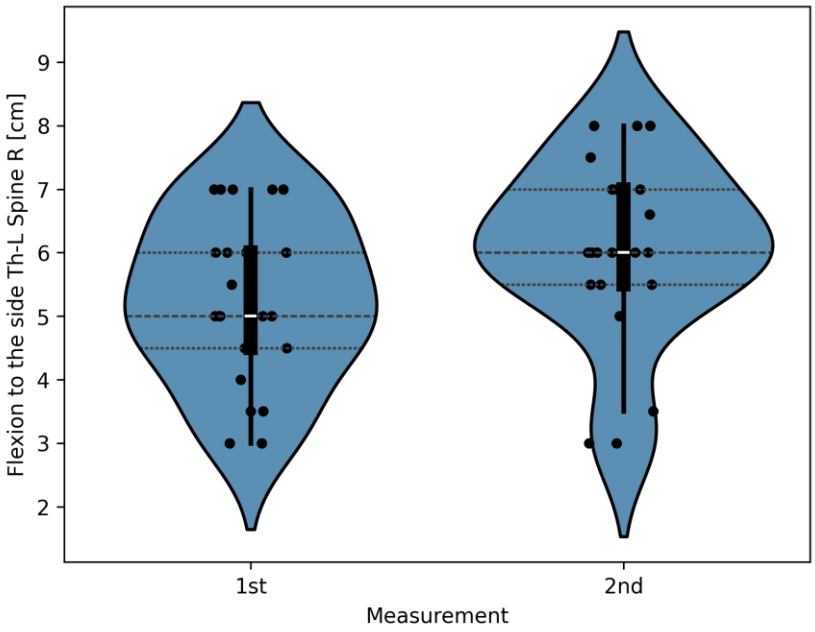
Rycina 22. Wykres skrzypcowy dla zgięcia odcinka piersiowego kręgosłupa przed i po interwencji.



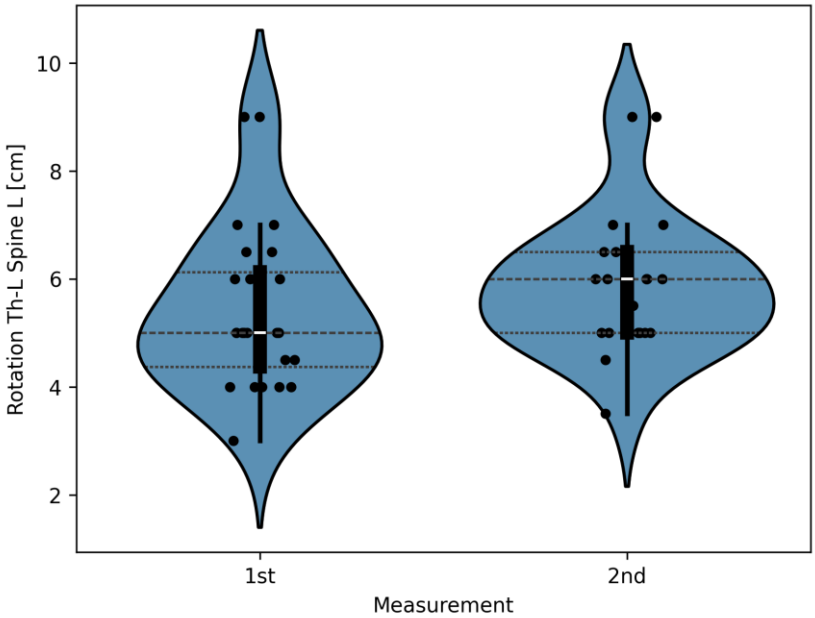
Rycina 23. Wykres skrzypcowy dla zgięcia odcinka lędźwiowego kręgosłupa przed i po interwencji.



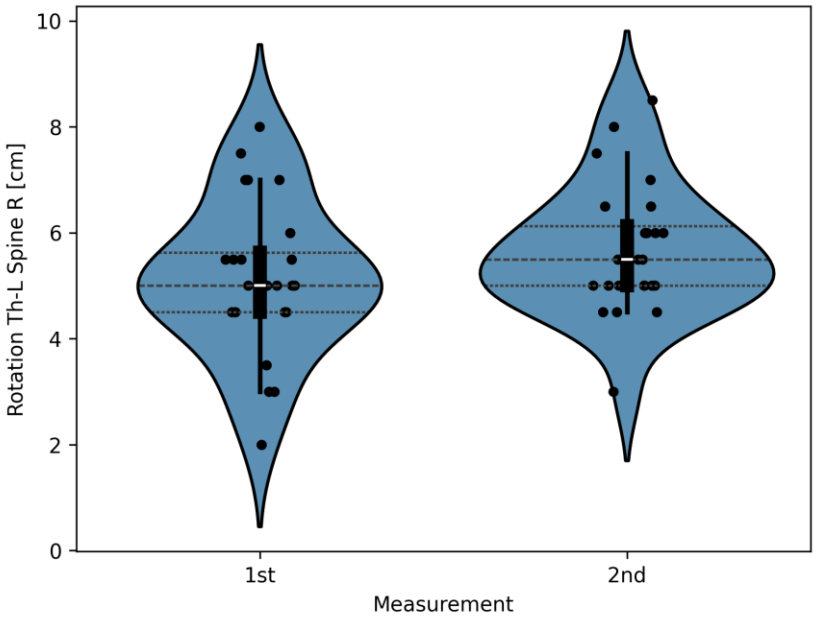
Rycina 24. Wykres skrzypcowy dla zgięcia bocznego odcinka Th-L kręgosłupa (lewa strona) przed i po interwencji.



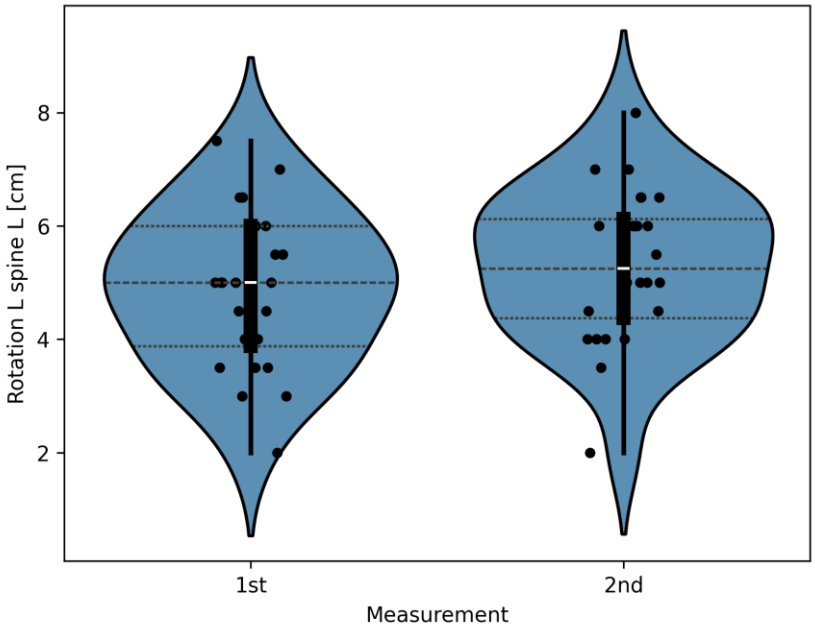
Rycina 25. Wykres skrzypcowy dla zgięcia bocznego odcinka Th-L kręgosłupa (prawa strona) przed i po interwencji.



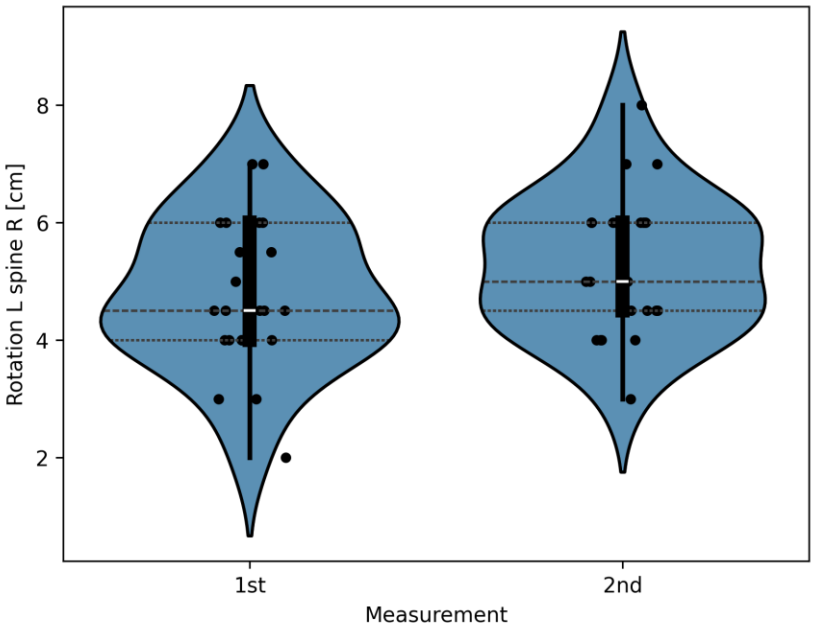
Rycina 26. Wykres skrzypcowy dla rotacji odcinka Th-L kręgosłupa (lewa strona) przed i po interwencji.



Rycina 27. Wykres skrzypcowy dla rotacji odcinka Th-L kręgosłupa (prawa strona) przed i po interwencji.



Rycina 28. Wykres skrzypcowy dla rotacji odcinka L kręgosłupa (lewa strona) przed i po interwencji.



Rycina 29. Wykres skrzypcowy dla rotacji odcinka L kręgosłupa (prawa strona) przed i po interwencji.

Tabela 14. Wartości testów zgięcia i rotacji przed interwencją (N=24).

Zmienna [jednostka]	Pomiar 1 – przed interwencją							
	średnia	SD	min	25%	mediana	75%	rozstęp ćwiartkowy	max
Test Thomayera [cm]	6,02	8,94	0,00	0,00	0,00	9,13	9,13	25,00
Zgięcie odcinka piersiowego kręgosłupa [cm]	2,04	0,75	0,50	1,88	2,00	2,50	0,63	3,50
Zgięcie odcinka lędźwiowego kręgosłupa [cm]	5,88	1,29	3,50	5,00	6,00	6,63	1,63	8,00
Zgięcie boczne kręgosłupa Th-L, lewa strona [cm]	5,27	1,39	2,00	4,00	5,75	6,13	2,13	7,00
Zgięcie boczne kręgosłupa Th-L, prawa strona [cm]	5,25	1,29	3,00	4,50	5,00	6,00	1,50	7,00
Rotacja kręgosłupa Th-L, lewa strona [cm]	5,42	1,52	3,00	4,38	5,00	6,13	1,75	9,00
Rotacja kręgosłupa Th-L, prawa strona [cm]	5,15	1,46	2,00	4,50	5,00	5,63	1,13	8,00

Rotacja kręgosłupa L, lewa strona [cm]	4,88	1,39	2,00	3,88	5,00	6,00	2,13	7,50
Rotacja kręgosłupa L, prawa strona [cm]	4,77	1,26	2,00	4,00	4,50	6,00	2,00	7,00

Tabela 15. Wartości testów zgięcia i rotacji po interwencji (N=24).

Zmienna [jednostka]	Pomiar 2 – po interwencji							
	średnia	SD	min	25%	mediana	75%	rozstęp ćwiartkowy	max
Test Thomayera [cm]	3,33	5,57	0,00	0,00	0,00	3,50	3,50	15,00
Zgięcie odcinka piersiowego kręgosłupa [cm]	2,44	0,70	1,00	2,00	2,50	3,00	1,00	3,50
Zgięcie odcinka lędźwiowego kręgosłupa [cm]	6,58	1,19	4,00	6,00	6,50	7,50	1,50	9,00
Zgięcie boczne kręgosłupa Th-L, lewa strona [cm]	6,06	1,39	3,00	5,00	6,25	7,00	2,00	8,00
Zgięcie boczne kręgosłupa Th-L, prawa strona [cm]	6,05	1,39	3,00	5,50	6,00	7,00	1,50	8,00
Rotacja kręgosłupa Th-L, lewa strona [cm]	5,88	1,27	3,50	5,00	6,00	6,50	1,50	9,00
Rotacja kręgosłupa Th-L, prawa strona [cm]	5,67	1,23	3,00	5,00	5,50	6,13	1,13	8,50

Rotacja kręgosłupa L, lewa strona [cm]	5,31	1,36	2,00	4,38	5,25	6,13	1,75	8,00
Rotacja kręgosłupa L, prawa strona [cm]	5,29	1,18	3,00	4,50	5,00	6,00	1,50	8,00

Podsumowując, na podstawie przeprowadzonej analizy danych przed i po zastosowanej interwencji odnotowano statystycznie istotne zmniejszenie liczby punktów spustowych oraz istotną poprawę zakresu ruchomości w testach rotacyjnych.

4.2. Analiza międzygrupowa

W następnym etapie przeprowadzanych statystyk dokonano analiz międzygrupowych. Ze względu na dużą liczbę zmiennych branych pod uwagę w trakcie badania, w raporcie wzięto pod uwagę wyłącznie zmienne, dla których wykazano istotne statystycznie zależności od przynależności do grupy, numeru pomiaru oraz wspólnej interakcji obu czynników. Dodatkowo, Tabela 16 zawiera wyłącznie zmienne, dla których utworzony model spełnia założenia. Wartości współczynników modeli informują o kierunku zmian wraz ze zmianą wartości poszczególnych zmiennych:

- dla zmiennej *Chory*, wartości dodatnie współczynnika (kolumna Estimate) sugerują, że pomiary danej zmiennej były wyższe u osób chorych. Wartości ujemne sugerują zaś, że pomiary wśród osób chorych były mniejsze;
- dla zmiennej *Pomiar*, wartości dodatnie współczynnika sugerują, że pomiary danej zmiennej zwiększyły się pomiędzy pomiarami. Wartości ujemne sugerują zaś, że wartości zmiennej zmniejszyły się.

Analogicznie interpretować można zmienną *Chory:Pomiar*, jako jednoczesny wpływ przynależności do grupy i pomiaru.

Tabela 16. Podsumowanie modeli mieszanych z powtarzanymi pomiarami dla zmiennych spełniających założenia oraz posiadających istotne statystycznie parametry niebędące stałą.

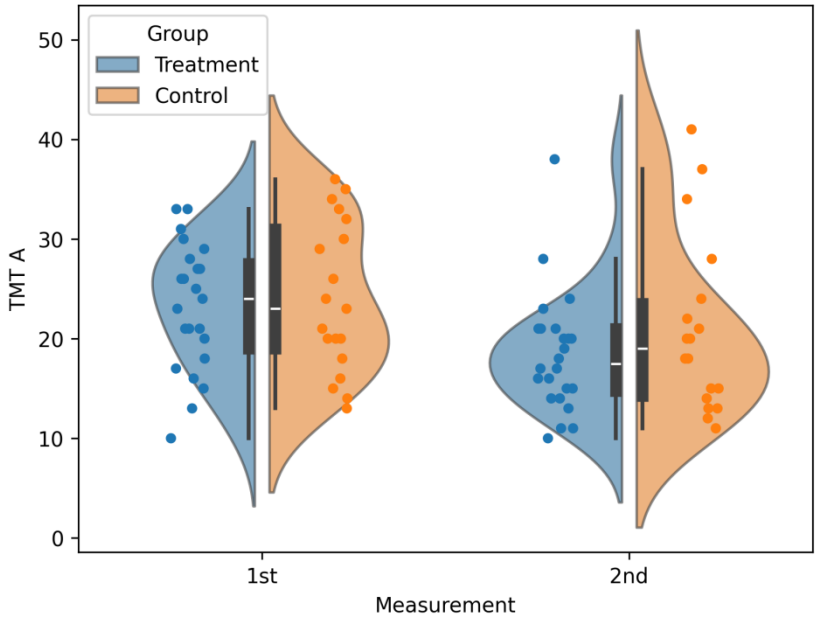
Zmienna		Estimate	Błąd standardowy	df	t value	p-value
TMT A	Wartość bazowa	24,5000	1,64	39,0	14,95	<0,0001
	Chory	-1,2826	2,19	39,0	-0,59	0,5612
	Pomiar	-3,6111	1,28	39,0	-2,82	0,0074
	Chory:Pomiar	-2,0411	1,71	39,0	-1,20	0,2390
LFnu-RRI	Wartość bazowa	71,4793	3,34	36,0	21,43	<0,0001
	Chory	-13,1429	4,38	36,0	-3,00	0,0049
	Pomiar	-8,7666	3,10	36,0	-2,83	0,0076
	Chory:Pomiar	12,3340	4,08	36,0	3,03	0,0046
HFnu-RRI	Wartość bazowa	28,5207	3,34	36,0	8,55	<0,0001
	Chory	13,1429	4,38	36,0	3,00	0,0049
	Pomiar	8,7666	3,10	36,0	2,83	0,0076
	Chory:Pomiar	-12,3340	4,08	36,0	-3,03	0,0046
Valsalva Ratio	Wartość bazowa	1,4565	0,07	40,0	21,29	<0,0001
	Chory	0,0460	0,09	40,0	0,51	0,6140
	Pomiar	0,0241	0,07	40,0	0,34	0,7341
	Chory:Pomiar	-0,2081	0,09	40,0	-2,23	0,0312

Legenda: Estimate – Oszacowanie, df – stopnie swobody, TMT A – część A Testu Łączenia Punktów, LFnu-RRI – znormalizowana składowa niskiej częstotliwości HRV, HFnu-RRI – znormalizowana składowa wysokiej częstotliwości HRV, Valsalva ratio – wskaźnik Valsalvy.

Na podstawie Tabeli 16 można zauważyć, że dla TMT A nie wykazano istotnego statystycznie wpływu przynależności do grupy (p = 0,5612) ani interakcji grupy z pomiarem (p = 0,2390). Wykazano natomiast istotny statystycznie efekt pomiaru (p = 0,0074), co oznacza, że czas wykonania TMT A istotnie zmniejszył się między pierwszym a drugim pomiarem, niezależnie od przynależności do grupy. Dla zmiennej LFnu-RRI wykazano istotny statystycznie wpływ przynależności do grupy (p = 0,0049) – znormalizowana składowa niskiej częstotliwości HRV była istotnie niższa u osób chorych. Istotny był również efekt pomiaru (p = 0,0076) – wartości LFnu-RRI obniżyły się między

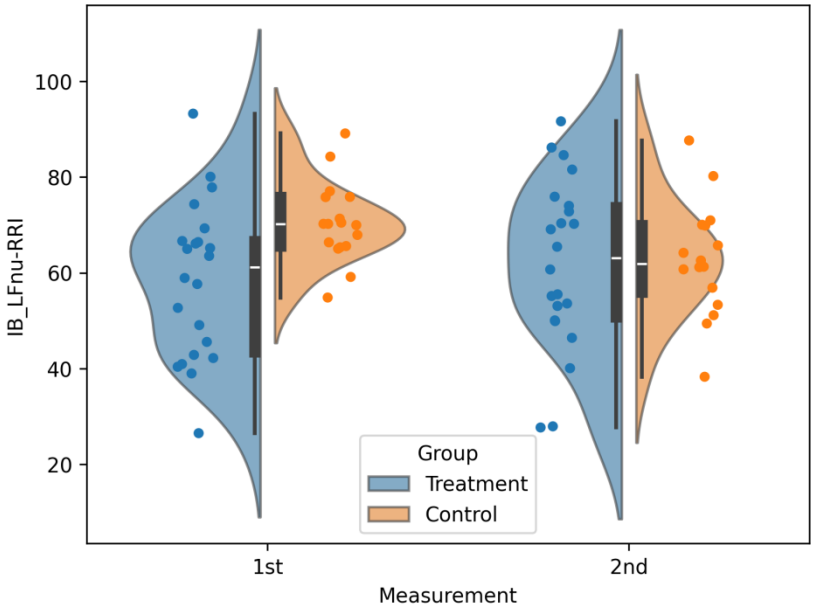
pomiarami niezależnie od grupy. Wykazano ponadto istotną statystycznie interakcję grupy z pomiarem (p = 0,0046), wskazującą, że zmiana LFnu-RRI między pomiarami różniła się w zależności od przynależności do grupy – u osób chorych wartości wzrosły względem grupy kontrolnej. Dla zmiennej HFnu-RRI wykazano istotny statystycznie wpływ przynależności do grupy (p = 0,0049) – znormalizowana składowa wysokiej częstotliwości HRV była istotnie wyższa u osób chorych. Efekt pomiaru był również istotny (p = 0,0076) – wartości HFnu-RRI wzrosły między pomiarami. Interakcja grupy z pomiarem była istotna statystycznie (p = 0,0046), przy czym kierunek zmiany był odwrotny niż dla LFnu-RRI, co wynika z matematycznej zależności między tymi zmiennymi. Dla zmiennej Valsalva Ratio nie wykazano istotnego statystycznie wpływu przynależności do grupy (p = 0,6140) ani efektu pomiaru (p = 0,7341). Istotna statystycznie okazała się natomiast interakcja grupy z pomiarem (p = 0,0312), co oznacza, że zmiana wskaźnika Valsalvy między pomiarami różniła się w zależności od grupy – u osób chorych wartość tego wskaźnika obniżyła się w drugim pomiarze względem grupy kontrolnej.

Dokładne zależności mogą być zaobserwowane na wykresie przedstawiającym rozrzut poszczególnych pomiarów w czasie oraz w podziale na grupę. Ryciny 30-33 zawierają takie wizualizacje dla zmiennych przedstawionych w tabeli, dla których wykazano istotne statystycznie różnice między pomiarami, grupami pacjentów lub interakcji obu zmiennych.

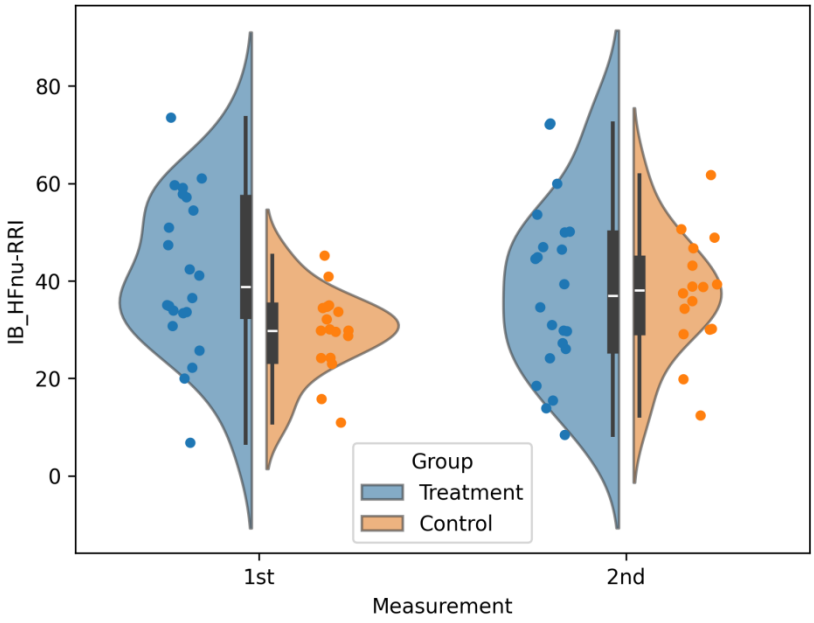


Rycina 30. Wykres skrzypcowy TMT A – części A Testu Łączenia Punktów.

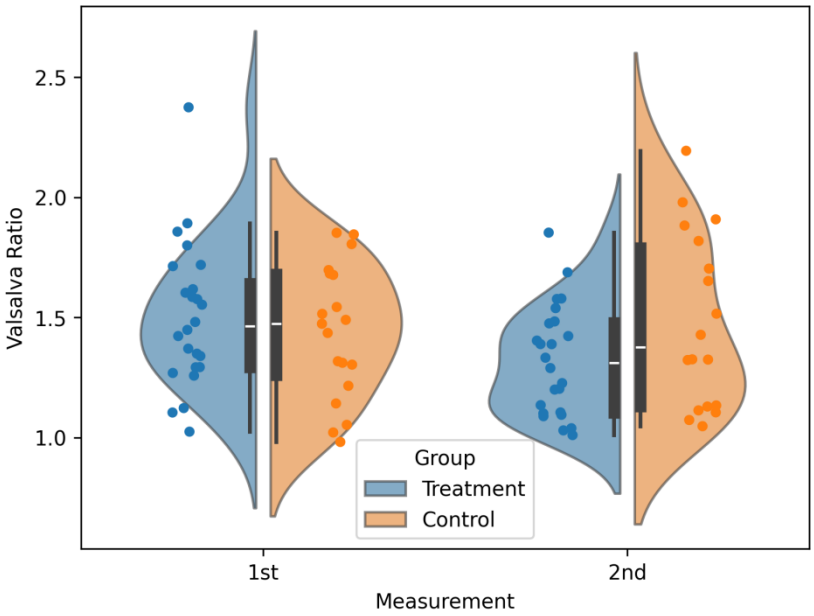
Legenda: Linie pogrubione oznaczają pierwszy i trzeci kwantyl rozkładu empirycznego, a biała przerwa – medianę. Punkty oznaczają poszczególne obserwacje. 1st measurement – I pomiar (przed interwencją), 2nd measurement – II pomiar (po interwencji).



Rycina 31. Wykres skrzypcowy LFnu-RRI – znormalizowanej składowej niskiej częstotliwości HRV.



Rycina 32. Wykres skrzypcowy HFnu-RRI – znormalizowanej składowej wysokiej częstotliwości HRV.



Rycina 33. Wykres skrzypcowy Valsalva Ratio – wskaźnika Valsalvy.

W wykonanych modelach mieszanych dla powtarzanych pomiarów (MMRM) należało również ocenić, czy reszty modelu (różnice między wartościami rzeczywistymi a prognozowanymi) mają rozkład normalny. Założenia normalności reszt modeli mieszanych zostały zweryfikowane testami Shapiro-Wilka oraz wykresami kwantyl-kwantyl; wszystkie zmienne uwzględnione w analizach spełniały założenia normalności ($p > 0,05$).

Podsumowując, w przeprowadzonych modelach statystycznych wykazano, że wartość zmiennej TMT A ulega istotnemu statystycznie obniżeniu podczas drugiego pomiaru, niezależnie od przynależności uczestnika do badanej grupy, co sugeruje, że poprawa ta może być wypadkową efektu uczenia się testu, a nie specyficznym działaniem zastosowanej interwencji. Odmienną interpretację należy przyjąć w przypadku zmiennej LFnu_RRI – choć jej wartości również uległy istotnemu statystycznie obniżeniu w drugim pomiarze niezależnie od grupy, to istotna interakcja między przynależnością do grupy pacjentów a momentem pomiaru wskazuje, że efekt ten był znacząco silniejszy w grupie poddanej krioterapii ogólnoustrojowej. Przemawia to za specyficznym wpływem WBC na modulację autonomicznego układu nerwowego w kierunku poprawy równowagi współczulno-przywspółczulnej. Wartość zmiennej HFnu_RRI była istotnie wyższa w grupie osób z rozpoznaną jednostką chorobową, niezależnie od momentu przeprowadzenia pomiaru, zaś dla zmiennej LFnu_RRI – niższa, co odzwierciedla wyjściową przewagę aktywności współczulnej w tej grupie. Odwrotna

zależność została natomiast zaobserwowana dla zmiennej Valsalva ratio, której wartość była niższa przy jednoczesnym uwzględnieniu obu czynników.

4.3. Zależności grupy badanej

W kolejnej części analiz statystycznych zawarto opis porównań wartości badań pacjentów z zespołem przewlekłego zmęczenia przed i po zastosowaniu krioterapii, uwzględniając dodatkowe kryteria, takie jak skala PEM czy płeć pacjentów. W celu sprawdzenia wpływu wyniku w skali PEM uzyskanego przez pacjentów, wykonano modele mieszane z powtarzanymi pomiarami. Wyniki dla wszystkich uwzględnianych zmiennych dotyczących subiektywnych metod oceny zmęczenia (skale CFS, FIS i FSS) przedstawia Tabela 17. Ze względu na brak spełnienia założenia o normalności reszt przez zmienną CFS_Binary wyniki dla tej zmiennej nie są uwzględniane w analizie, a jedynie przedstawione niebieskim oznaczeniem czcionki. W przypadku zmiennych CFS, CFS_Physical, CFS_Mental oraz FIS odnotowano istotne znaczenie efektu:

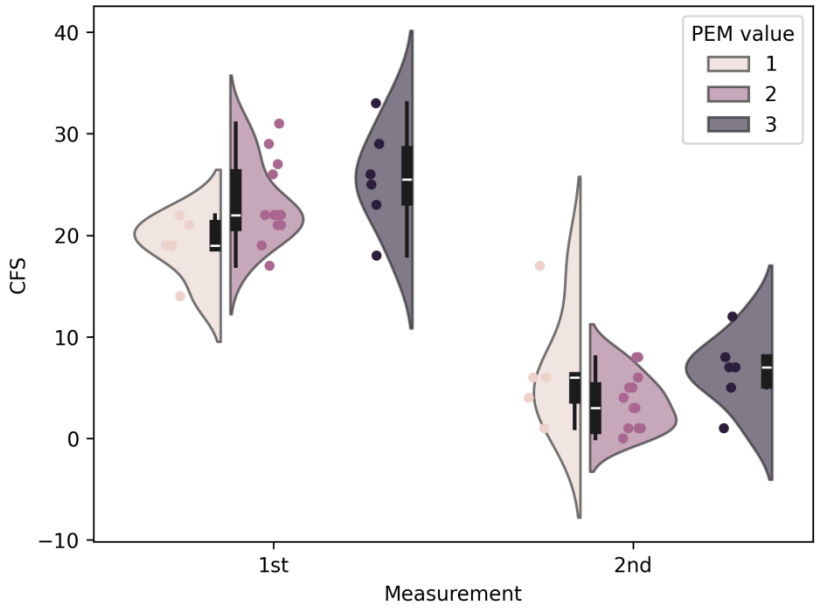
- pomiaru w przypadku zmiennych CFS, CFS_Physical oraz CFS_Mental. Oznacza to, że numer pomiaru wpływał na uzyskiwane w tych skalach wyniki. Ujemna wartość współczynnika (odpowiednio -11,3802, -7,6996 i -3,6312) sugeruje, że wartości skal maleją wraz z kolejnymi pomiarami.
- skali PEM w przypadku zmiennych CFS, CFS_Physical oraz FIS. Oznacza to, że numer pomiaru wpływał na uzyskiwane w tych skalach wyniki. Dodatnia wartość współczynnika (odpowiednio 3,2928, 2,6502 i 19,7186) sugeruje, że wyniki uzyskiwane w tych skalach zmęczenia rosną wraz ze wzrostem oceny w skali PEM.
- efektu łącznego w skali PEM i pomiaru dla zmiennej FIS. Ujemna wartość świadczy o tym, że spadek pomiędzy pomiarami był tym silniejszy, im wyższa skala PEM.

Dokładne zależności przedstawiają Ryciny 34-37. Szczególnie dobrze widać tutaj obecność efektu łącznego – obserwowany jest spadek wartości w skali FIS pomiędzy pomiarami, ale różny dla różnych kategorii skali PEM.

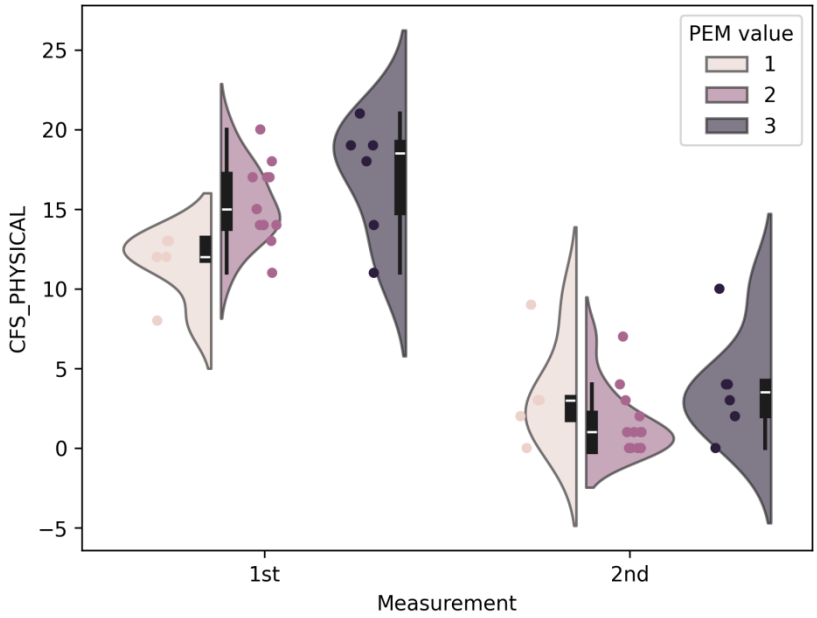
Tabela 17. Parametry modeli mieszanych z powtarzanymi pomiarami dla skal zmęczenia a PEM.

		Estimate	Std. Error	df	t value	Pr(>|t|)
CFS	Wartość bazowa	16,1939	2,6390	22	6,1364	<0,0001
	PEM	3,2928	1,2271	22	2,6834	0,0136
	Pomiar	-11,3802	3,9213	22	-2,9022	0,0083
	PEM:Pomiar	-3,2015	1,8234	22	-1,7558	0,0930
CFS_BINARY	Wartość bazowa	7,8061	1,2155	22	6,4219	<0,0001
	PEM	0,7072	0,5652	22	1,2512	0,2240
	Pomiar	-7,0266	1,6194	22	-4,3391	0,0003
	PEM:Pomiar	-0,8441	0,7530	22	-1,1210	0,2744
CFS_PHYSICAL	Wartość bazowa	9,5475	1,7629	22	5,4159	<0,0001
	PEM	2,6502	0,8197	22	3,2330	0,0038
	Pomiar	-7,6996	2,8602	22	-2,6920	0,0133
	PEM:Pomiar	-2,3308	1,3300	22	-1,7525	0,0936
CFS_MENTAL	Wartość bazowa	6,6464	1,3316	22	4,9911	0,0001
	PEM	0,6426	0,6192	22	1,0378	0,3106
	Pomiar	-3,6312	1,6704	22	-2,1738	0,0408
	PEM:Pomiar	-0,8745	0,7767	22	-1,1259	0,2723
FIS	Wartość bazowa	21,6578	11,2753	22	1,9208	0,0678
	PEM	19,7186	5,2429	22	3,7610	0,0011
	Pomiar	8,0228	12,8484	22	0,6244	0,5388
	PEM:Pomiar	-14,8479	5,9744	22	-2,4853	0,0210
FSS	Wartość bazowa	39,7567	4,1653	22	9,5447	<0,0001
	PEM	3,7110	1,9368	22	1,9160	0,0684
	Pomiar	0,8821	6,4651	22	0,1364	0,8927
	PEM:Pomiar	-4,4525	3,0062	22	-1,4811	0,1528

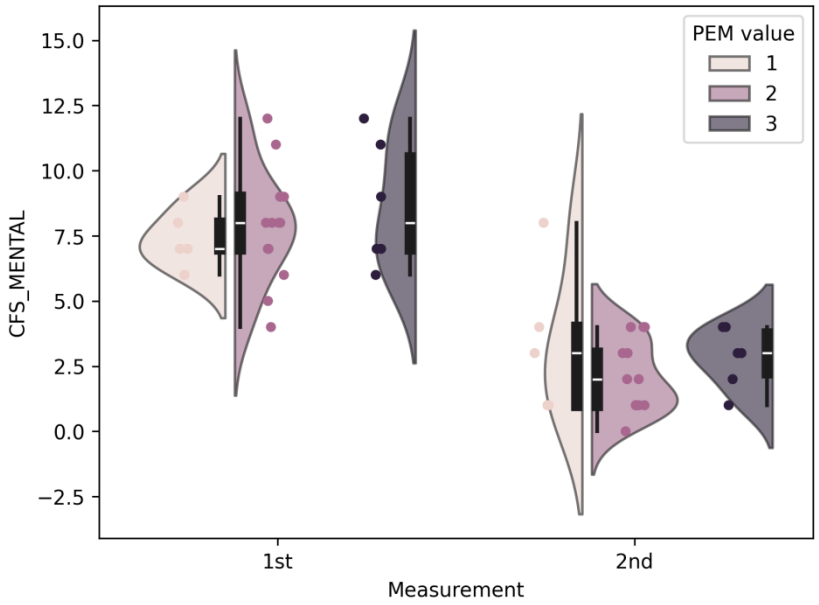
Legenda: Estimate – Oszacowanie, Std. Error – błąd standardowy, df – stopnie swobody.



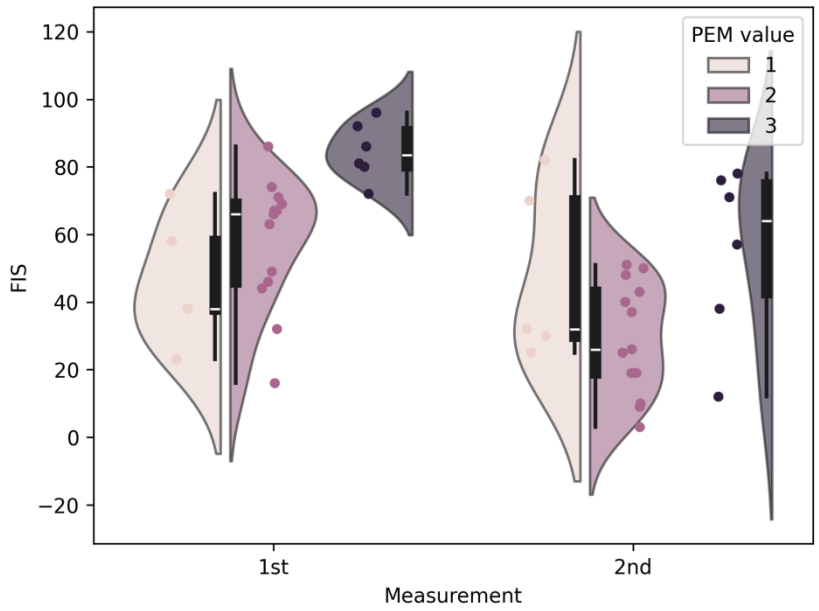
Rycina 34. Wykres skrzypcowy pomiarów skali zmęczenia CFS w podziale na numer pomiaru oraz skalę PEM pacjenta.



Rycina 35. Wykres skrzypcowy pomiarów skali zmęczenia CFS_Physical w podziale na numer pomiaru oraz skalę PEM pacjenta.



Rycina 36. Wykres skrzypcowy pomiarów skali zmęczenia CFS_Mental w podziale na numer pomiaru oraz skalę PEM pacjenta.



Rycina 37. Wykres skrzypcowy pomiarów skali zmęczenia FIS w podziale na numer pomiaru oraz skalę PEM pacjenta.

Sprawdzenie założeń modeli mieszanych polega na obserwacji reszt uzyskanych w wyniku działania modelu. Model można wykorzystać, jeśli spełnione jest założenie o ich normalności. Założenia normalności reszt modeli mieszanych zostały zweryfikowane testami Shapiro-Wilka oraz wykresami kwantyl-kwantyl; wszystkie zmienne uwzględnione w analizach spełniały założenia normalności ($p > 0,05$). Zmienna CFS_BINARY nie spełniała tego kryterium i została wyłączona z modelowania. Statystyki

opisowe analizowanych zmiennych w podziale na wynik w skali PEM podczas pierwszego i drugiego pomiaru przedstawia Tabela 18 i 19.

Tabela 18. Statystyki opisowe analizowanych zmiennych w podziale na wynik w skali PEM podczas pierwszego pomiaru.

	PEM = 1 (N = 5)							
	min	Q1	median	mean	SD	Q3	IQR	max
CFS	14	19	19	19	3,08	21	2	22
CFS_BINARY	4	8	8	8	2,45	10	2	10
CFS_PHYSICAL	8	12	12	11,6	2,07	13	1	13
CFS_MENTAL	6	7	7	7,4	1,14	8	1	9
FIS	23	38	38	45,8	19,21	58	20	72
FSS	29	41	46	43,2	9,20	46	5	54
	PEM = 2 (N = 13)							
	min	Q1	median	mean	SD	Q3	IQR	max
CFS	17	21	22	23,15	3,98	26	5	31
CFS_BINARY	6	9	10	9,62	1,50	11	2	11
CFS_PHYSICAL	11	14	15	15,31	2,39	17	3	20
CFS_MENTAL	4	7	8	7,85	2,19	9	2	12
FIS	16	46	66	57,69	19,24	69	23	86
FSS	35	46	49	47,38	6,29	51	5	56
	PEM = 3 (N = 6)							
	min	Q1	median	mean	SD	Q3	IQR	max
CFS	18	23,5	25,5	25,67	5,13	28,25	4,75	33
CFS_BINARY	6	8,5	10,5	9,50	2,07	11	2,5	11
CFS_PHYSICAL	11	15	18,5	17	3,74	19	4	21
CFS_MENTAL	6	7	8	8,67	2,42	10,5	3,5	12
FIS	72	80,25	83,5	84,50	8,71	90,5	10,25	96
FSS	45	47,5	51,5	50,67	4,23	54	6,5	55

Legenda: min – minimum, Q1 – pierwszy kwartyl, median – mediana, mean – średnia, Q3 – trzeci kwartyl, IQR – rozstęp ćwiartkowy, SD – odchylenie standardowe, max - maksimum.

Tabela 19. Statystyki opisowe analizowanych zmiennych w podziale na wynik w skali PEM podczas drugiego pomiaru.

	PEM = 1 (N = 5)							
	min	Q1	median	mean	SD	Q3	IQR	max
CFS	1	4	6	6,8	6,06	6	2	17
CFS_BINARY	0	0	0	1,2	2,68	0	0	6
CFS_PHYSICAL	0	2	3	3,4	3,36	3	1	9
CFS_MENTAL	1	1	3	3,4	2,88	4	3	8
FIS	25	30	32	47,8	26,21	70	40	82
FSS	38	38	43	43,4	5,90	46	8	52
	PEM = 2 (N = 13)							
	min	Q1	median	mean	SD	Q3	IQR	max
CFS	0	1	3	3,54	2,73	5	4	8
CFS_BINARY	0	0	0	0,08	0,28	0	0	1
CFS_PHYSICAL	0	0	1	1,54	2,07	2	2	7
CFS_MENTAL	0	1	2	2,08	1,38	3	2	4
FIS	3	19	26	29,23	16,65	43	24	51
FSS	22	29	38	36,46	9,06	44	15	47
	PEM = 3 (N = 6)							
	min	Q1	median	mean	SD	Q3	IQR	max
CFS	1	5,5	7	6,67	3,61	7,75	2,25	12
CFS_BINARY	0	0	0	0,83	1,60	0,75	0,75	4
CFS_PHYSICAL	0	2,25	3,5	3,83	3,37	4	1,75	10
CFS_MENTAL	1	2,25	3	2,83	1,17	3,75	1,5	4
FIS	12	42,75	64	55,33	25,95	74,75	32	78
FSS	21	34,5	45	41,33	12,71	49,5	15	55

Legenda: min – minimum, Q1 – pierwszy kwartyl, median – mediana, mean – średnia, Q3 – trzeci kwartyl, IQR – rozstęp ćwiartkowy, SD – odchylenie standardowe, max - maksimum.

Wyniki następnych zmiennych, dotyczących testu TMT oraz oceny AUN, które spełniały założenia modeli oraz uzyskały istotne zależności, przedstawia Tabela 20. W przypadku wszystkich zmiennych odnotowano istotne znaczenie efektu łącznego wyniku w skali PEM i pomiaru. Oznacza to, że dla analizowanych zmiennej wpływ

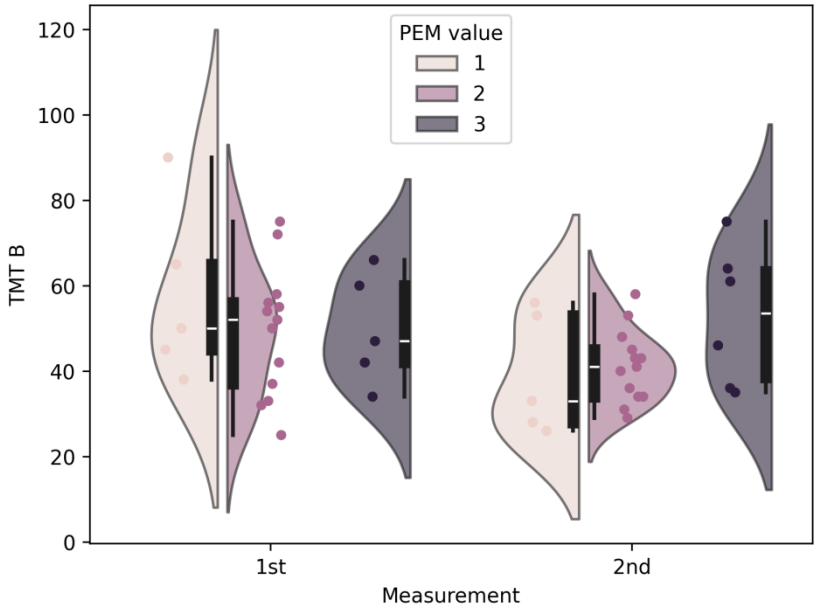
interwencji różnił się w zależności od skali PEM, jaką zanotowano u pacjenta. Dla zmiennej TMT_B wykazano istotny wpływ czasu pomiaru (p = 0,0017), wskazujący na poprawę wyników testu z kolejnym pomiarem. Efekt interakcji PEM x pomiar był również istotny (p = 0,0227), co sugeruje, że zmiana w czasie była różna w zależności od nasilenia objawów PEM. Sama zmienna PEM nie wpływała istotnie na wynik (p = 0,8069). Podobne zależności zaobserwowano dla zmiennej TMT_B-A, gdzie istotny był wpływ pomiaru (p = 0,0040) oraz interakcji PEM x pomiar (p = 0,0077), natomiast bezpośredni efekt PEM nie osiągnął istotności statystycznej (p = 0,1159). W przypadku parametru LFnu_RRI istotny był wpływ PEM (p = 0,0205) oraz interakcji PEM x pomiar (p = 0,0163), natomiast wpływ samego pomiaru mieścił się na granicy istotności (p = 0,0518). Analogiczne zależności odnotowano dla HFnu_RRI, gdzie zarówno wpływ PEM (p = 0,0205), jak i interakcja PEM x pomiar (p = 0,0163) były istotne. W tym przypadku wpływ pomiaru również mieścił się na granicy istotności (p = 0,0518), jednak z przeciwnym kierunkiem efektu (dodatnim). Dokładne zależności przedstawiają Ryciny 38-41. Dla każdego z pomiarów wykonano także statystyki opisowe w podziale na pomiar i skalę PEM uzyskaną przez pacjentów. Dla zmiennych opisywanych w tym podrozdziale statystyki opisowe względem pomiaru przedstawia Tabela 21-22.

Tabela 20. Parametry modeli mieszanych z powtarzanymi pomiarami dla zmiennych TMT oraz reprezentujących funkcjonowanie AUN a PEM.

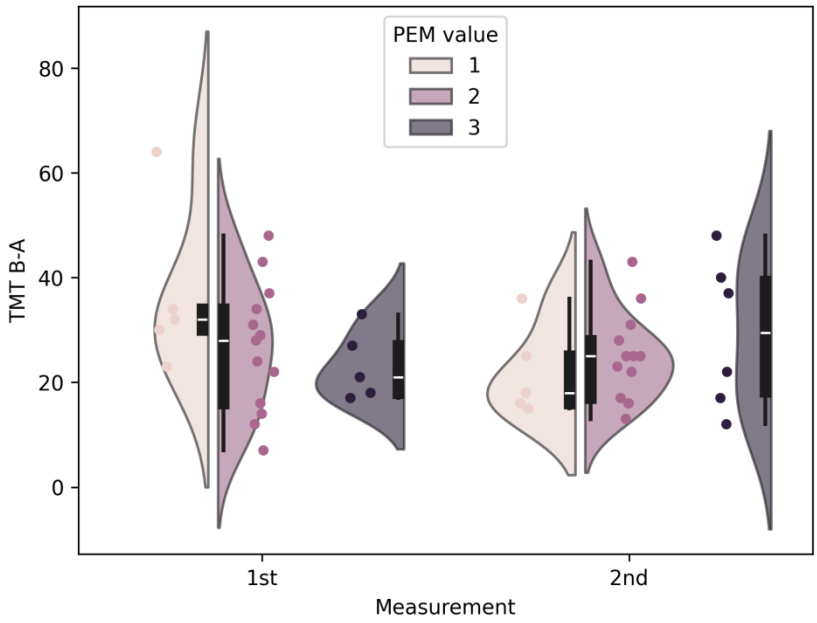
		Estimate	Błąd standardowy	t value	Pr(>|t|)
TMT_B	Wartość bazowa	54,904	10,949	5,015	0,0001
	PEM	-1,272	5,137	-0,248	0,8069
	Pomiar	-25,645	7,136	-3,594	0,0017
	PEM:Pomiar	8,329	3,388	2,458	0,0227
TMT_B-A	Wartość bazowa	40,558	7,974	5,086	0,0000
	PEM	-6,162	3,764	-1,637	0,1159
	Pomiar	-22,900	7,090	-3,230	0,0040
	PEM:Pomiar	9,881	3,360	2,941	0,0077

LFnu_RRI	Wartość bazowa	82,722	10,173	8,132	0,0000
	PEM	-11,663	4,635	-2,516	0,0205
	Pomiar	-17,141	8,287	-2,068	0,0518
	PEM:Pomiar	9,904	3,775	2,623	0,0163
HFnu_RRI	Wartość bazowa	17,278	10,173	1,698	0,1049
	PEM	11,663	4,635	2,516	0,0205
	Pomiar	17,141	8,287	2,068	0,0518
	PEM:Pomiar	-9,904	3,775	-2,623	0,0163

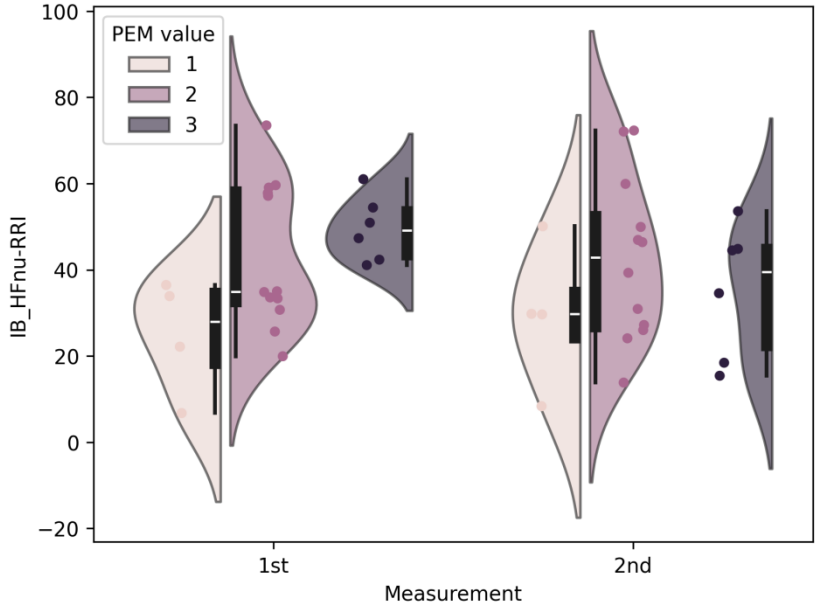
Legenda: Estimate – Oszacowanie.



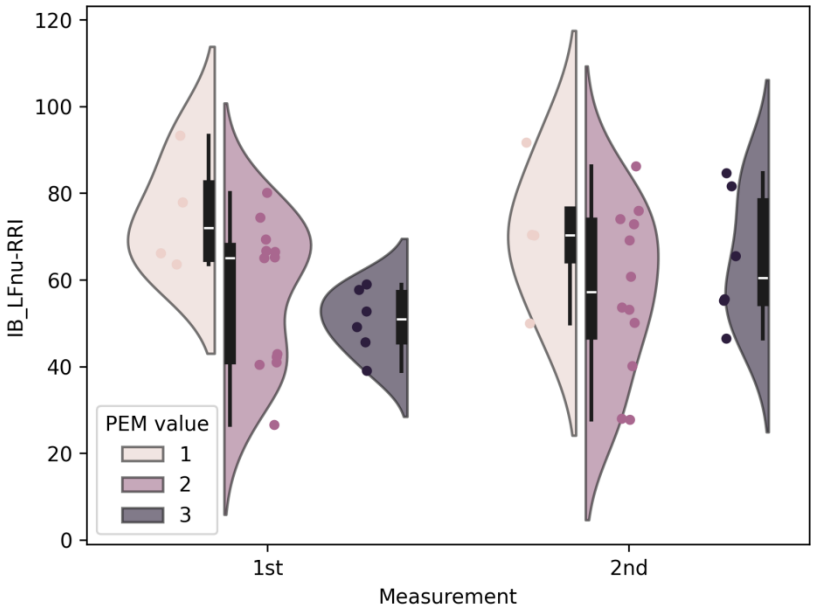
Rycina 38. Wykres skrzypcowy pomiarów w podziale na numer pomiaru oraz skalę PEM pacjenta względem zmiennej TMT B.



Rycina 39. Wykres skrzypcowy pomiarów w podziale na numer pomiaru oraz skalę PEM pacjenta względem zmiennej TMT B-A.



Rycina 40. Wykres skrzypcowy pomiarów w podziale na numer pomiaru oraz skalę PEM pacjenta względem zmiennej HFnu-RRI.



Rycina 41. Wykres skrzypcowy pomiarów w podziale na numer pomiaru oraz skalę PEM pacjenta względem zmiennej LFnu-RRI.

Sprawdzenie założeń modeli mieszanych polega na obserwacji reszt uzyskanych w wyniku działania modelu. Model można wykorzystać, jeśli spełnione jest założenie o ich normalności. Założenia normalności reszt modeli mieszanych zostały zweryfikowane testami Shapiro-Wilka oraz wykresami kwantyl-kwantyl; wszystkie zmienne uwzględnione w analizach spełniały założenia normalności ($p > 0,05$).

Tabela 21. Statystyki opisowe analizowanych zmiennych w podziale na wynik w skali PEM podczas pierwszego pomiaru.

	PEM = 1 (N = 5)							
	min	Q1	median	mean	SD	Q3	IQR	max
TMT B	38	45	50	57,6	20,65	65	20	90
TMT B-A	23	30	32	36,6	15,87	34	4	64
LFnu-RRI	43,67	63,53	66,11	68,88	18,34	77,84	14,31	93,24
HFnu-RRI	6,76	22,16	33,89	31,12	18,34	36,47	14,31	56,33
	PEM = 2 (N = 13)							
	min	Q1	median	mean	SD	Q3	IQR	max
TMT B	25	37	52	49,31	15,05	56	19	75
TMT B-A	7	16	28	26,54	12,29	34	18	48
LFnu-RRI	26,51	42,2	65,17	58,47	17,55	69,29	27,08	80,36

HFnu-RRI	19,64	30,71	34,83	41,53	17,55	57,8	27,08	73,49
	PEM = 3 (N = 6)							
	min	Q1	median	mean	SD	Q3	IQR	max
TMT B	34	42	47	49,8	13,08	60	18	66
TMT B-A	17	18	21	23,2	6,72	27	9	33
LFnu-RRI	38,99	46,45	50,88	50,48	7,56	56,41	9,97	58,92
HFnu-RRI	41,08	43,59	49,12	49,52	7,56	53,55	9,97	61,01

Legenda: min – minimum, Q1 – pierwszy kwartyl, median – mediana, mean – średnia, Q3 – trzeci kwartyl, IQR – rozstęp ćwiartkowy, SD – odchylenie standardowe, max - maksimum.

Tabela 22. Statystyki opisowe analizowanych zmiennych w podziale na wynik w skali PEM podczas drugiego pomiaru.

	PEM = 1 (N = 5)							
	min	Q1	median	mean	SD	Q3	IQR	max
TMT B	26	28	33	39,2	14,24	53	25	56
TMT B-A	15	16	18	22	8,75	25	9	36
LFnu-RRI	46,8	49,91	70,23	65,79	18,18	70,35	20,44	91,64
HFnu-RRI	8,36	29,65	29,77	34,21	18,18	50,09	20,44	53,2
	PEM = 2 (N = 13)							
	min	Q1	median	mean	SD	Q3	IQR	max
TMT B	29	34	41	41,15	8,53	45	11	58
TMT B-A	13	17	25	24,62	8,52	28	11	43
LFnu-RRI	27,7	44,44	53,59	56,58	18,54	72,81	28,36	86,17
HFnu-RRI	13,83	27,19	46,41	43,42	18,54	55,56	28,36	72,3
	PEM = 3 (N = 6)							
	min	Q1	median	mean	SD	Q3	IQR	max
TMT B	35	38,5	53,5	52,83	16,31	63,25	24,75	75
TMT B-A	12	18,25	29,5	29,33	14,33	39,25	21	48
LFnu-RRI	46,42	55,24	60,48	64,78	15,43	77,53	22,29	84,58
HFnu-RRI	15,42	22,47	39,52	35,22	15,43	44,76	22,29	53,58

Legenda: min – minimum, Q1 – pierwszy kwartyl, median – mediana, mean – średnia, Q3 – trzeci kwartyl, IQR – rozstęp ćwiartkowy, SD – odchylenie standardowe, max - maksimum.

Modele mieszane z powtarzanymi pomiarami zostały także przeprowadzone dla sumy punktów spustowych u pacjentów z ME/CFS. Statystyki opisowe zostały przedstawione w Tabeli 23. Tabela 24 natomiast pokazuje, że w analizowanej grupie, skala PEM pacjenta nie miała wpływu na tempo spadku liczby punktów spustowych w wyniku przeprowadzonej interwencji, gdyż dla PEM:Pomiar: p = 0,9846.

Tabela 23. Statystyki opisowe sumy punktów spustowych w podziale na numer pomiaru oraz skalę PEM.

	I pomiar			II pomiar		
	PEM = 1 (N=5)	PEM = 2 (N=13)	PEM = 3 (N=6)	PEM = 1 (N=5)	PEM = 2 (N=13)	PEM = 3 (N=6)
min	8	5	2	2	1	3
Q1	10	6	12,5	3	4	7
median	11	12	14	5	7	7
mean	11,40	11,15	12,33	5,20	6,09	7,00
SD	2,97	5,13	5,28	3,11	2,98	2,55
Q3	12	16	15,5	6	8	8
IQR	2	10	3	3	4	1
max	16	19	16	10	10	10

Legenda: min – minimum, Q1 – pierwszy kwartyl, median – mediana, mean – średnia, Q3 – trzeci kwartyl, IQR – rozstęp ćwiartkowy, SD – odchylenie standardowe, max - maksimum.

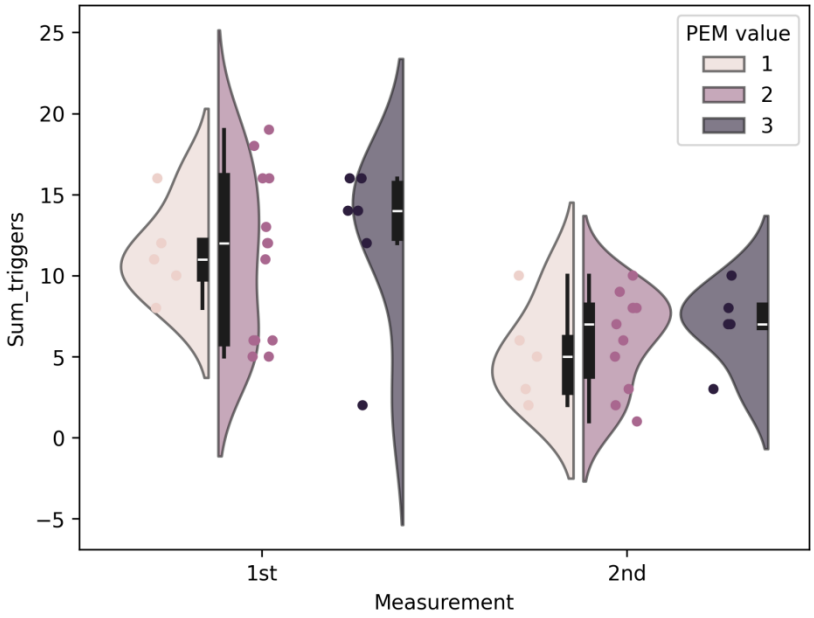
Tabela 24. Parametry modelu mieszanego z powtarzanymi pomiarami dla sumy punktów spustowych a PEM.

	Estimate	Błąd standardowy	df	t value	Pr(>|t|)
Wartość bazowa	10,48	3,08	22	3,41	0,0025

PEM	0,5	1,43	22	0,35	0,729
Pomiar	-5,78	2,37	16,55	-2,44	0,0261
PEM:Pomiar	-0,02	1,11	16,84	-0,02	0,9846

Legenda: Estimate – Oszacowanie, df – stopnie swobody.

Podobnie jak przy parametrach metod oceny obiektywnej funkcji poznawczych, jak i metod oceny obiektywnej AUN, sprawdzenie założeń modeli mieszanych przy punktach spustowych było potrzebne, aby dokonać obserwacji reszt uzyskanych w wyniku działania modelu. Model można wykorzystać, jeśli spełnione jest założenie o ich normalności. Wykorzystano do tego modele kwantyl-kwantyl oraz testy Shapiro-Wilka. Rezultat dla zmiennej spełniającej wymaganie przedstawia Rycina 42.



Rycina 42. Wykres skrzypcowy liczby punktów spustowych przed i po interwencji w podziale na skalę PEM.

W celu wskazania zależności między płcią pacjenta a rezultatami uzyskanymi w ramach interwencji, wykonano modele mieszane z powtarzanymi pomiarami dla chorych pacjentów z uwzględnieniem zmiennej opisującej płeć, co przedstawia Tabela 25.

Tabela 25. Parametry modeli mieszanych z powtarzanymi pomiarami uwzględniających płeć jako zmienną niezależną.

		Estimate	Błąd standardowy	df	t value	Pr(>|t|)
TMT_A	Wartość bazowa	24,06	1,49	21,00	16,20	<0,0001
	Płeć	-3,86	3,19	21,00	-1,21	0,2396
	Pomiar	-5,89	1,20	21,00	-4,91	0,0001
	Płeć:pomiar	1,09	2,57	21,00	0,42	0,6766
TMT_B	Wartość bazowa	53,50	3,94	18,94	13,59	<0,0001
	Płeć	-4,90	8,53	18,50	-0,57	0,5726
	Pomiar	-8,13	2,86	20,97	-2,84	0,0098
	Płeć:pomiar	-3,27	6,14	20,96	-0,53	0,5999
LFnu_RRI	Wartość bazowa	54,45	3,61	20,00	15,10	<0,0001
	Płeć	17,10	7,57	20,00	2,26	0,0351
	Pomiar	6,50	3,03	20,00	2,15	0,0442
	Płeć:pomiar	-12,92	6,35	20,00	-2,03	0,0555
HFnu_RRI	Wartość bazowa	45,55	3,61	20,00	12,63	<0,0001
	Płeć	-17,10	7,57	20,00	-2,26	0,0351
	Pomiar	-6,50	3,03	20,00	-2,15	0,0442
	Płeć:pomiar	12,92	6,35	20,00	2,03	0,0555
LFnu_dBP	Wartość bazowa	50,22	3,43	20,00	14,65	<0,0001
	Płeć	16,69	7,19	20,00	2,32	0,0310
	Pomiar	8,47	4,61	20,00	1,84	0,0812
	Płeć:pomiar	-7,93	9,68	20,00	-0,82	0,4223
LFnu_sBP	Wartość bazowa	39,13	3,37	20,00	11,60	<0,0001
	Płeć	15,48	7,08	20,00	2,19	0,0408
	Pomiar	5,99	3,62	20,00	1,66	0,1133
	Płeć:pomiar	-1,50	7,59	20,00	-0,20	0,8456
Total_BEI	Wartość bazowa	64,14	2,33	20,00	27,53	0,0000
	Płeć	16,07	4,89	20,00	3,29	0,0037
	Pomiar	-0,33	3,50	20,00	-0,09	0,9262
	Płeć:pomiar	-12,93	7,35	20,00	-1,76	0,0938
Valsalva_Ratio	Wartość bazowa	1,50	0,07	22,00	21,28	0,0000
	Płeć	0,04	0,15	22,00	0,23	0,8220
	Pomiar	-0,19	0,07	22,00	-2,57	0,0173
	Płeć:pomiar	0,03	0,16	22,00	0,19	0,8547

Legenda: Estimate – Oszacowanie, df – stopnie swobody.

Tabela 25 przedstawia parametry modeli mieszanych z powtarzanymi pomiarami, w których płeć stanowiła zmienną niezależną. Analizy wykazały, że płeć jako główny efekt osiągnęła istotność statystyczną dla zmiennych LFnu_RRI (t = 2,26; p = 0,0351), HFnu_RRI (t = −2,26; p = 0,0351), LFnu_dBP (t = 2,32; p = 0,0310), LFnu_sBP (t = 2,19; p = 0,0408) oraz Total_BEI (t = 3,29; p = 0,0037), co wskazuje na istotne różnice między kobietami a mężczyznami w zakresie tych parametrów autonomicznych, niezależnie od momentu pomiaru. Efekt czasu (Pomiar) okazał się istotny statystycznie dla TMT_A (t = −4,91; p = 0,0001), TMT_B (t = −2,84; p = 0,0098), LFnu_RRI (t = 2,15; p = 0,0442), HFnu_RRI (t = −2,15; p = 0,0442) oraz Valsalva_Ratio (t = −2,57; p = 0,0173), wskazując na zmianę wartości tych zmiennych między pierwszym a drugim pomiarem, niezależnie od płci. Interakcja płci z momentem pomiaru (Płeć:pomiar) nie osiągnęła konwencjonalnego poziomu istotności dla żadnej ze zmiennych, choć dla LFnu_RRI odnotowano tendencję statystyczną (t = −2,03; p = 0,0555), sugerującą możliwe zróżnicowanie odpowiedzi na interwencję w zależności od płci w zakresie modulacji autonomicznej. Nie zaobserwowano istotnej statystycznie interakcji płci i interwencji w analizowanych zmiennych.

Podsumowując, wykazano istotne statystycznie zależności interakcji skali PEM i interwencji dla skal TMT B, TMT B-A oraz zmiennych odpowiedzialnych za autonomiczny układ nerwowy: LFnu-RRI i HFnu-RRI. W analizowanej grupie, skala PEM pacjenta nie miała wpływu na wielkość spadku liczby punktów spustowych w wyniku przeprowadzonej interwencji. Tabela 26 i 27 przedstawia statystyki opisowe zmiennych w podziale na płeć podczas pierwszego i drugiego pomiaru.

Tabela 26. Statystyki opisowe zmiennych w podziale na płeć podczas pierwszego pomiaru.

	Kobiety								Mężczyźni							
	min	Q1	median	mean	SD	Q3	IQR	max	min	Q1	median	mean	SD	Q3	IQR	max
TMT A	10	15,50	19	19,21	6,10	21	5,50	38	11	11	14	15,40	5,41	17	6	24
TMT B	28	34,50	43	45,37	13,24	54,50	20	75	26	33	36	37,20	8,41	45	12	46
LFnu-RRI	27,70	46,61	60,70	59,34	17,73	71,58	24,97	86,17	49,91	53,08	55,16	65,14	17,99	75,90	22,82	91,64
HFnu-RRI	13,83	28,42	39,30	40,66	17,73	53,39	24,97	72,30	8,36	24,10	44,84	34,86	17,99	46,92	22,82	50,09
LFnu-dBP	1,48	43,08	61,72	53,71	22,63	68,52	25,44	79,12	57,81	61,13	64,82	67,45	8,99	74,48	13,35	79,02
LFnu-sBP	1,61	33,68	42,56	42,70	16,42	52,71	19,03	66,60	45,68	55,80	60,96	59,11	9,09	63,04	7,24	70,07
Total BEI	38,64	55,94	64,71	64,03	13,48	72,86	16,92	87,50	53,13	58,33	65,22	66,96	11,87	78,13	19,79	80
Valsalva Ratio	1,01	1,10	1,33	1,30	0,21	1,45	0,35	1,69	1,03	1,20	1,23	1,37	0,33	1,54	0,34	1,85

Legenda: min – minimum, Q1 – pierwszy kwartyl, median – mediana, mean – średnia, Q3 – trzeci kwartyl, IQR – rozstęp ćwiartkowy, SD – odchylenie standardowe, max - maksimum.

Tabela 27. Statystyki opisowe zmiennych w podziale na płeć podczas drugiego pomiaru.

	Kobiety								Mężczyźni							
	min	Q1	median	mean	SD	Q3	IQR	max	min	Q1	median	mean	SD	Q3	IQR	max
TMT A	10	15,50	19	19,21	6,10	21	5,50	38	11	11	14	15,40	5,41	17	6	24
TMT B	28	34,50	43	45,37	13,24	54,50	20	75	26	33	36	37,20	8,41	45	12	46
LFnu-RRI	27,70	46,61	60,70	59,34	17,73	71,58	24,97	86,17	49,91	53,08	55,16	65,14	17,99	75,90	22,82	91,64
HFnu-RRI	13,83	28,42	39,30	40,66	17,73	53,39	24,97	72,30	8,36	24,10	44,84	34,86	17,99	46,92	22,82	50,09
LFnu-dBP	1,48	43,08	61,72	53,71	22,63	68,52	25,44	79,12	57,81	61,13	64,82	67,45	8,99	74,48	13,35	79,02
LFnu-sBP	1,61	33,68	42,56	42,70	16,42	52,71	19,03	66,60	45,68	55,80	60,96	59,11	9,09	63,04	7,24	70,07
Total BEI	38,64	55,94	64,71	64,03	13,48	72,86	16,92	87,50	53,13	58,33	65,22	66,96	11,87	78,13	19,79	80
Valsalva Ratio	1,01	1,10	1,33	1,30	0,21	1,45	0,35	1,69	1,03	1,20	1,23	1,37	0,33	1,54	0,34	1,85

Legenda: min – minimum, Q1 – pierwszy kwartyl, median – mediana, mean – średnia, Q3 – trzeci kwartyl, IQR – rozstęp ćwiartkowy, SD – odchylenie standardowe, max - maksimum.

ROZDZIAŁ V. DYSKUSJA

Krioterapia ogólnoustrojowa (WBC) jest metodą niefarmakologiczną o udokumentowanym działaniu przeciwbólowym, przeciwzapalnym, antyoksydacyjnym oraz modulującym funkcje autonomicznego układu nerwowego (AUN) [241, 242], której potencjał terapeutyczny w ME/CFS nie był dotychczas przedmiotem badań klinicznych. Niniejsza praca stanowi pierwsze doniesienie oceniające wpływ serii zabiegów WBC na objawy kliniczne tej jednostki chorobowej. Wybór tej interwencji jest uzasadniony profilem patofizjologicznym ME/CFS – u pacjentów z tym rozpoznaniem obserwuje się m.in. zaburzenia mitochondrialne, neurozapalne, autoimmunologiczne oraz dysfunkcje AUN, a u wielu chorych stwierdza się także nieprawidłowości w przepływie krwi mózgowej i zaburzenia osi HPA [243, 181] – czyli mechanizmy, na które WBC wywiera udokumentowane działanie modulujące. Rosnące zainteresowanie niefarmakologicznymi strategiami terapeutycznymi w ME/CFS wynika z potrzeby ograniczenia ryzyka działań niepożądanych typowych dla farmakoterapii, przy jednoczesnym skutecznym łagodzeniu objawów. Badania przeprowadzone w populacjach o zbliżonym profilu patofizjologicznym sugerują, że WBC może korzystnie wpływać na funkcje poznawcze i redukcję zmęczenia [244, 245, 246]. Wyniki niniejszego badania dostarczają pierwszych dowodów klinicznych na skuteczność tej interwencji w poprawie funkcjonowania fizjologicznego pacjentów z ME/CFS, co może otworzyć nowe kierunki postępowania terapeutycznego w tej jednostce chorobowej.

5.1. Epidemiologia ME/CFS

W przeprowadzonej pracy doktorskiej udział wzięło 24 pacjentów z rozpoznanym zespołem przewlekłego zmęczenia (ME/CFS) zgodnie z kryteriami Fukudy w połączeniu z wymaganym występowaniem objawu PEM. Średni wiek wynosił 37,0 ± 8,82 lat, a większość uczestników stanowiły kobiety (79,2%). Średni czas trwania choroby wynosił 3,45 ± 2,68 lat – prawie połowa pacjentów (45,9%) chorowała od 6 miesięcy do 2 lat, następnie 37,5% podało czas trwania choroby w przedziale 3-5 lat. Spośród grupy badanej 12,5% cierpiało na ME/CFS w przedziale od 6 do 10 lat, zaś 4,2% powyżej 10 lat. Najczęściej zgłaszanym objawem było złe samopoczucie po wysiłku (PEM, 100%). Niemal wszyscy odczuwali także przewlekłe zmęczenie (96%), często

połączone z dusznością wysiłkową (71%). Do najczęstszych dolegliwości należały ponadto: uporczywe bóle mięśniowe (88% chorych), zaburzenia snu (83%), problemy z pamięcią (79%) oraz trudności z koncentracją uwagi (88%). U wielu chorych występowały objawy dysfunkcji autonomicznej: u ok. 67% pojawiały się zawroty głowy lub osłabienie przy wstawaniu (nietolerancja ortostatyczna), 75% odczuwało zaburzenia regulacji temperatury ciała, a 58% nietolerancję wysokich lub niskich temperatur otoczenia. Ponad połowa pacjentów skarżyła się na suchość błon śluzowych (oczu, jamy ustnej, nosa – 66,7%). Wiele osób zgłaszało też zwiększoną drażliwość (71%). Często obecne były nawracające objawy infekcyjne: 71% pacjentów doświadczało nawracających epizodów grypopodobnych, a u 54% stwierdzano nawracające bóle gardła. Zaburzenia żołądkowo-jelitowe zgłosiło 58,3% osób. Rzadsze w badanej grupie okazały się takie objawy, jak wyraźne wahania masy ciała (46% chorych), tkliwość węzłów chłonnych (29%) oraz nowo powstałe nadwrażliwości na pokarmy, leki lub chemikalia (29%). Zmiany skórne (np. wysypki) odnotowano u 37,5% pacjentów. Obraz kliniczny pacjentów jest więc spójny z innymi badaniami przeprowadzonymi w Polsce, gdzie u ponad połowy pacjentów stwierdzono nietolerancje pokarmowe (58%), zawroty głowy (59,4%), suchość oczy lub ust (65,2%) czy zaburzenia żołądkowo-jelitowe (55,1%) [47]. Badania przeprowadzone w USA również dowodzą częstości wymienionych objawów u osób z ME/CFS, gdyż u przebadanych 301 osób zawroty głowy zgłaszało 66,8% pacjentów, a zaburzenia żołądkowo-jelitowe 66,2% [247].

W analizie statystyk opisowych wyraźnie zaznacza się odmienny profil zmęczenia pomiędzy pacjentami z zespołem przewlekłego zmęczenia (ME/CFS) a osobami zdrowymi z grupy kontrolnej. W grupie badanej obserwowano wysokie wartości we wszystkich zastosowanych skalach zmęczenia, co potwierdza zarówno nasilony, jak i wielowymiarowy charakter tego objawu w ME/CFS. Średni wynik w kwestionariuszu Chaldera (CFS) w grupie ME/CFS wyniósł 22,9 ± 4,6 punktu (mediana: 22), podczas gdy w grupie kontrolnej osiągał jedynie 12,4 ± 3,3 punktu (mediana: 12), co odpowiada zakresowi typowemu dla populacji ogólnej. Oznacza to, że pacjenci z ME/CFS uzyskiwali niemal dwukrotnie wyższe wyniki w tej skali, wskazując na uogólnione i klinicznie istotne nasilenie objawów zmęczenia. Podobny wzorzec różnic widoczny był w analizie komponentów zmęczenia. Składowa fizyczna (CFS_PHYSICAL) w grupie ME/CFS osiągała średnio 15,0 ± 3,2 punktu, podczas gdy w grupie kontrolnej wynosiła 8,3 ± 2,6 punktu.

Również komponent poznawczo-psychiczny (CFS_MENTAL) był wyraźnie wyższy u pacjentów z ME/CFS (8,0 ± 2,1) w porównaniu z osobami zdrowymi (4,2 ± 1,5). Wyniki te wskazują, że choć zmęczenie fizyczne dominuje w obrazie klinicznym ME/CFS, to jednocześnie istotnemu nasileniu ulega również sfera poznawcza i mentalna, określana w badaniach jako „brain fog" [248], co odróżnia grupę badaną od grupy kontrolnej. Szczególnie wyraźne różnice między grupami uwidoczniły się w skali binarnej Chaldera (CFS_BINARY). W grupie ME/CFS średnia wynosiła 9,3 ± 1,9 punktu, a wartości maksymalne sięgały 11 punktów, co oznacza, że zdecydowana większość pacjentów spełniała kryteria klinicznie istotnego zmęczenia. Dla porównania, w grupie kontrolnej średnia CFS_BINARY była niska (2,2 ± 2,4), a dolny kwartyl równy 0 punktów wskazywał, że znaczna część osób zdrowych nie zgłaszała istotnych objawów związanych ze zmęczeniem. Różnica ta podkreśla odmienną naturę zmęczenia w obu grupach – przewlekłą i o charakterze patofizjologicznym w ME/CFS oraz przejściową, fizjologiczną w populacji zdrowej. Największe rozbieżności pomiędzy grupami zaobserwowano w skali FIS. Pacjenci z ME/CFS osiągali bardzo wysokie wartości średnie (61,9 ± 21,8 punktu), niemal trzykrotnie przewyższające wyniki grupy kontrolnej (21,8 ± 19,4 punktu). Wysoka zmienność wewnątrzgrupowa wśród pacjentów z ME/CFS odzwierciedlała znaczne różnice indywidualne w zakresie ograniczeń funkcjonalnych, jednak nawet najniższe wartości w tej grupie były zbliżone do mediany uzyskiwanej przez osoby zdrowe. Wyniki te wskazują, że zmęczenie w ME/CFS nie tylko występuje z większym nasileniem, ale przede wszystkim w sposób istotny ogranicza codzienne funkcjonowanie [249].

Zbieżne wnioski płyną z analizy skali ciężkości zmęczenia (FSS). W grupie ME/CFS średnia wynosiła 47,3 ± 6,8 punktu i wyraźnie przekraczała powszechnie przyjmowane progi kliniczne, podczas gdy w grupie kontrolnej pozostawała na poziomie 29,8 ± 11,1 punktu. Zasadność stosowania skali FSS w populacji ME/CFS potwierdzają również badania przeprowadzone na Łotwie wśród 103 pacjentów z tym rozpoznaniem, w których średnia wartość FSS wyniosła 59,94 ± 2,045 punktu – wynik zbliżony kierunkowo do uzyskanego w niniejszej pracy i wskazujący na wysokie nasilenie zmęczenia jako cechę charakterystyczną tej populacji niezależnie od kontekstu geograficznego [250]. Choć w populacji zdrowej obserwowano pewne zróżnicowanie wyników, wartości te mieściły się zasadniczo w granicach zmęczenia związanego

z codziennymi obciążeniami, a nie z przewlekłym procesem chorobowym. Łącznie uzyskane wyniki jednoznacznie wskazują, że zmęczenie u pacjentów z ME/CFS ma charakter bardziej nasilony, wielowymiarowy i funkcjonalnie ograniczający niż u osób zdrowych. Różnice pomiędzy grupami widoczne są nie tylko na poziomie subiektywnego nasilenia objawów, lecz także w zakresie ich wpływu na codzienne funkcjonowanie, co podkreśla kliniczne znaczenie zmęczenia jako jednego z kluczowych objawów ME/CFS i uzasadnia dalsze poszukiwanie skutecznych interwencji terapeutycznych ukierunkowanych na jego redukcję.

Na podstawie dostępnych danych można stwierdzić, że skale CFS, FIS oraz FSS wykazywały istotne zmiany po zastosowanych interwencjach, co potwierdza ich wrażliwość na modyfikacje stanu klinicznego pacjentów oraz przydatność w ocenie efektów terapeutycznych. Autorzy badań wykorzystują te narzędzia do oceny zarówno nasilenia zmęczenia, jak i jego wpływu na codzienne funkcjonowanie, wykazując, że są one zdolne do uchwycenia klinicznie istotnych różnic przed i po interwencji [245]. Tym samym zastosowanie skal CFS, FIS i FSS w badaniach interwencyjnych jest uzasadnione metodologicznie i spójne z aktualnym piśmiennictwem naukowym [246].

Ocena kliniczna pacjentów z ME/CFS uwzględniała także kwestionariusz COMPASS 31, który ocenia sześć domen. Najczęściej zgłaszanym objawem były zaburzenia trawienia – 83,3%, następnie nadwrażliwość na światło i zaburzenia potliwości zgłaszało 75%, a hipotonię ortostatyczną zgłaszało 66,7% pacjentów. Rzadsze w badanej grupie okazały się zaburzenia oddawania moczu (33,3%) i zaburzenia naczynioruchowe (16,7%). W przeprowadzonym badaniu w 2019 roku zaburzenia trawienia także zgłaszała ponad połowa badanych (55,1%), a równo połowa skarżyła się na nietolerancję ortostatyczną. Zaburzenia naczynioruchowe występowały częściej, bo aż u 34,8% badanych, zaburzenia potliwości były zaś rzadsze, bo u 43,5% osób z ME/CFS. Zaburzenia oddawania moczu wystąpiły nieco rzadziej (30,4%), a także nadwrażliwość na światło (40,6%) [47]. Co istotne, co najmniej jedno zaburzenie ze strony autonomicznego układu nerwowego występuje niemalże u każdej osoby z ME/CFS. W poniższej pracy doktorskiej przynajmniej jeden objaw ze strony AUN miało 95,8% osób, a w badaniu wieloośrodkowym przeprowadzony przez Issa i współpracowników z udziałem 301 pacjentów z ME/CFS wykazano, że aż 97% z nich doświadcza co najmniej jednego objawu dysfunkcji autonomicznej. Średni wynik u badaczy w skali COMPASS-31

wyniósł 34,1, podczas gdy u osób zdrowych był to jedynie 6,8. Podobny wynik uzyskano w pracy doktorskiej, gdzie średni wynik dla skali COMPASS-31 wyniósł 29,17 dla grupy badanej, a 18,08 dla grupy kontrolnej. Wynik ten sugeruje silny związek między postacią choroby, a objawami z zakresu nietolerancji ortostatycznej, układu pokarmowego oraz funkcji źrenicznej [246]. Autorzy badań sugerują, że ukierunkowane podejście terapeutyczne do zaburzeń autonomicznych może istotnie poprawić jakość życia chorych na ME/CFS [247].

5.2. Wpływ krioterapii ogólnoustrojowej na poziom zmęczenia

Zmęczenie w chorobach przewlekłych ma charakter wielowymiarowy: fizyczny, psychiczny, poznawczy i społeczny. Jest nie tylko objawem, ale często dominującym ograniczeniem funkcjonalnym. WBC wykazuje korzystny wpływ na zmęczenie poprzez mechanizmy takie jak: działanie przeciwzapalne (np. obniżenie poziomu cytokin prozapalnych IL-6, TNF-α [248]), poprawę jakości snu czy działanie przeciwdepresyjne [249]. Skale zmęczenia, takie jak CFQ, FIS oraz FSS ulegają istotnie statystycznie zmniejszeniu po zabiegach WBC u osób z różnymi chorobami przewlekłymi. W badaniu Bettoni i in. osoby z fibromialgią po 15 sesjach WBC wykazały istotne obniżenie zmęczenia mierzonego Fatigue Severity Scale (FSS) [180]. Z kolei w badaniu Millera i in. osoby ze stwardnieniem rozsianym także poddano 10 sesjom WBC. 72 osoby zostały podzielone na grupy z niskim i wysokim zmęczeniem na podstawie skali FSS. Grupa z niskim zmęczeniem uzyskała wynik od 38 do 42 punktów, a grupa z wysokim zmęczeniem – od 48 do 52 punktów. Badanie wykazało, że WBC miało większy wpływ w grupie wysokiego zmęczenia niż w grupie niskiego zmęczenia. Jednakże obie grupy były statystycznie istotne ($p<0,01$) w redukcji zmęczenia fizycznego i psychicznego w skali FSS [181].

W pracy doktorskiej wykazano prawdziwość hipotezy, że seria zabiegów krioterapii ogólnoustrojowej istotnie wpływa na poziom zmęczenia u pacjentów z ME/CFS. Średni łączny wynik w skali Chaldera (CFQ) zmniejszył się istotnie już po interwencji – średnio o około 18 punktów względem wartości wyjściowej ($p < 0,0001$) – i utrzymywał się na zbliżonym poziomie w follow-up (spadek łącznie o ~17 pkt od pomiaru 1, $p < 0,0001$). Oznacza to, że średnio wynik CFQ spadł z wartości wysokich przed terapią (bliskich górnej granicy skali) do niskich wartości pointerwencyjnych –

pacjenci po terapii deklarowali odczuwalnie mniejsze zmęczenie. Poprawa dotyczyła zarówno zmęczenia fizycznego, jak i poznawczego. W podskali zmęczenia fizycznego CFQ odnotowano spadek średniej o ok. 12,5 pkt ($p < 0,0001$), zaś w podskali zmęczenia poznawczego spadek o ~5,4 pkt ($p < 0,0001$). Również alternatywny sposób oceny kwestionariusza Chaldera (liczba odpowiedzi „tak" świadczących o obecności symptomu zmęczenia, tzw. scoring binarny) wykazał znamienną redukcję – średnio o 8–9 punktów (na 11 możliwych) między pomiarem 1 a 2, przy utrzymaniu tego efektu w follow-up. Innymi słowy, przed interwencją pacjenci przeciętnie potwierdzali niemal wszystkie objawy zmęczenia z kwestionariusza, podczas gdy po terapii liczba ta spadła do zaledwie kilku lub poniżej jednego (średnio), co odpowiada istotnej klinicznie poprawie funkcjonowania. Wyniki testów Anova Skillingsa-Macka, a następnie testy post-hoc Dunna wykazały następujące istotne statystycznie różnice dla skal: CFS (pomiar 1 vs pomiar 2, pomiar 1 vs pomiar 3, dla obu testów $p<0,0001$), CFS_BINARY (pomiar 1 vs pomiar 2, pomiar 1 vs pomiar 3, dla obu testów $p<0,0001$), CFS_PHYSICAL (pomiar 1 vs pomiar 2, pomiar 1 vs pomiar 3, dla obu testów $p<0,0001$), CFS_MENTAL (pomiar 1 vs pomiar 2, pomiar 1 vs pomiar 3, dla obu testów $p<0,0001$).

Wyniki skali FIS także potwierdza powyższe obserwacje. Łączny wynik FIS obniżył się z wartości wyjściowej średnio o 22,3 pkt po interwencji ($p = 0,016$), a w pomiarze follow-up spadek pogłębił się do ~37 pkt względem stanu wyjściowego ($p = 0,0003$ dla porównania pomiar 1–3). Oznacza to istotne zmniejszenie wpływu zmęczenia na codzienne funkcjonowanie chorych; co ważne, dodatkowa poprawa między pomiarem 2 a 3 (średnio o kolejne ~15 pkt) nie osiągnęła wprawdzie progu istotności statystycznej ($p > 0,1$), jednak wskazuje na utrwalenie lub dalszy nieznaczny progres efektu terapeutycznego w okresie obserwacji. Również ocena nasilenia zmęczenia w skali FSS uległa znaczącej poprawie. Średni wynik FSS zmniejszył się z poziomu bliskiego maksymalnemu (wysokie zmęczenie przed terapią) o około 8,2 pkt po interwencji ($p = 0,0095$), a do końca follow-up łączny spadek wyniósł ~11,8 pkt od wartości wyjściowej ($p = 0,0011$). Przeciętna wartość FSS obniżyła się zatem z ok. 5,5 pkt do ok. 4,2 pkt (w skali 1–7) w ciągu badania, co odpowiada odczuwalnej redukcji zmęczenia. Między pomiarem 2 a 3 nie stwierdzono istotnej zmiany FSS ($p > 0,3$), co sugeruje stabilizację uzyskanej poprawy. Wyniki testów Anova Skillingsa-Macka, a następnie testy post-hoc Dunna wykazały następujące istotne statystycznie różnice dla skal: FIS (pomiar

1 vs pomiar 2, p=0,0161, pomiar 1 vs pomiar 3, p=0,0003), FSS (pomiar 1 vs pomiar 2, p=0,0095, pomiar 1 vs pomiar 3, p=0,0011). Badania przeprowadzone przez Radecką i in. wykazały, że seria 20 sesji WBC doprowadziła do zmniejszenia zmęczenia, ale też do poprawy szybkości chodu i zwiększenia siły chwytu dłoni u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym [165]. W badaniu 60 pacjentów ze stwardnieniem rozsianym stwierdzono, że zmęczenie (FSS ≥ 6,5) występowało u 24 osób. Po zastosowaniu kriostymulacji w połączeniu z kinezyterapią zaobserwowano istotny spadek niepełnosprawności (p = 0,05) oraz poprawę siły mięśni kończyn dolnych u chorych z zespołem zmęczenia. Skala FSS okazała się skutecznym narzędziem w ocenie nasilenia zmęczenia i w monitorowaniu efektów leczenia krioterapią u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym [251].

5.3. Wpływ krioterapii ogólnoustrojowej na funkcje poznawcze

Intensywna ekspozycja powierzchni ciała na niską temperaturę w ramach krioterapii ogólnoustrojowej w temp. −120°C wywołuje szereg zmian fizjologicznych. Rymaszewska i in. wykazali, że WBC może poprawić funkcje poznawcze przy występujących łagodnych zaburzeniach poznawczych [252]. Wstępne badania sugerują, że WBC może być również skuteczną metodą poprawy funkcji poznawczych, zwłaszcza procesów pamięciowych, u osób z depresją [253]. Zgodnie z aktualną wiedzą, dysfunkcja naczyń krwionośnych, uszkodzenia mitochondriów, stres oksydacyjny i reakcja zapalna przyczyniają się do rozwoju pogorszenia funkcji poznawczych, a WBC może być odpowiedzią na te procesy [254]. Najnowsze badania sugerują działanie przeciwzapalne, przeciwbólowe, metaboliczne, hormonalne i antyoksydacyjne tej terapii, w oparciu o leżące u jej podstaw reakcje fizjologiczne [255]. WBC wpływa na niektóre z wyżej wymienionych procesów przyczyniających się do pogorszenia funkcji poznawczych, stąd można ją uznać za stosunkowo bezpieczną i niedrogą metodę zapobiegania temu pogorszeniu [256].

W niniejszej pracy uzyskano potwierdzenie, iż seria zabiegów WBC istotnie wpływa na funkcje poznawcze u pacjentów z ME/CFS. W ocenianych testach neuropsychologicznych stwierdzono wyraźną poprawę szybkości i wydajności poznawczej po interwencji. Czas wykonania testu TMT A skrócił się średnio o około 5 sekund między pomiarem 1 a 2, z dalszym skróceniem łącznie o ~6,6 s względem

wartości wyjściowej w pomiarze 3. Oznacza to spadek średniego czasu z poziomu ok. pół minuty przed terapią do ok. 20–25 sekund w follow-up, Analogicznie, w bardziej złożonym teście TMT B odnotowano, że czas skrócił się średnio o ok. 7,5 s po interwencji, a w pomiarze 3 całkowite skrócenie czasu wykonania wyniosło średnio ~11,6 s względem wartości wyjściowej. Innymi słowy, pacjenci wykonywali test B średnio o kilkanaście sekund szybciej w obserwacji odległej niż przed terapią. Testy post-hoc Dunna wykazały istotne statystycznie różnice pomiędzy pomiarami skal kognitywnych TMT A ($p = 0,0247$ między I a II pomiarem oraz $p = 0,0076$ między I a III pomiarem) i TMT B ($p = 0,0397$ między I a III pomiarem). Świadczy to o skróceniu czasu potrzebnego do wykonania testów TMT A i B u pacjentów z ME/CFS. Co więcej, w przeprowadzonych modelach statystycznych wykazano, że TMT A ulega istotnemu statystycznie obniżeniu podczas drugiego pomiaru, niezależnie od przynależności do grupy badanej czy kontrolnej ($p = 0,0074$). Senczyszyn i in. także wykazali, że WBC w połączeniu z komputerowym treningiem poznawczym (ang. Cognitive Computer Training, CCT), szczególnie w połączeniu z WBC, może być praktyczną i skuteczną metodą poprawy funkcji poznawczych mierzoną m.in. testami TMT. Co więcej, takie połączenie prowadziło do redukcji objawów depresji [255]. O skuteczności WBC przemawia też fakt, że w przeprowadzonych modelach statystycznych w niniejszej pracy zauważono, że czas wykonania TMT A ulega istotnemu obniżeniu podczas pomiaru po interwencji, niezależnie od przynależności do grupy badanej czy kontrolnej. Dowodzi to, że WBC poprawia funkcje poznawcze także u osób zdrowych, co potwierdzają badania [257]. W niniejszej pracy wyniki są zgodne z hipotezą, że zmiany parametrów funkcji poznawczych obserwowane po serii WBC zależą od klinicznego obrazu ME/CFS, gdyż wykazano zależność między poziomem PEM a testem TMT B ($p = 0,0227$) i różnicy w czasie wykonania TMT B-A ($p = 0,0077$).

5.4. Wpływ krioterapii ogólnoustrojowej na autonomiczny układ nerwowy

Krioterapia ogólnoustrojowa wykazuje korzystny wpływ na funkcjonowanie autonomicznego układu nerwowego. Wyniki analiz widmowych zmienności rytmu serca (HRV) i zmienności ciśnienia krwi (BPV) dostępnych badań potwierdzają, że kriostymulacja całego ciała jest silnym modulatorem aktywności autonomicznej [258]. Wykorzystanie analizy widmowej HRV i BPV do interpretacji zmian czynnościowych

w autonomicznym układzie nerwowym ma swoją kilkuletnią historię, a wielu autorów potwierdziło wysoką wiarygodność i czułość tej metody w określaniu równowagi współczulno-przywspółczulnej [259]. Badania przeprowadzone u zdrowych mężczyzn wykazały, że pojedyncza ekspozycja na krioterapię ogólnoustrojową w temperaturze −110°C prowadzi do istotnej aktywacji autonomicznego układu nerwowego, czego wyrazem był wzrost wskaźników przywspółczulnych zmienności rytmu serca (HF). Jednocześnie zaobserwowano przejściowy wzrost aktywności współczulnej, oceniany na podstawie stężenia noradrenaliny, szczególnie po pierwszej sesji WBC. Osłabienie reakcji autonomicznej po kolejnych ekspozycjach sugeruje rozwój fizjologicznej adaptacji organizmu do bodźca kriogenicznego, co potwierdza modulujący wpływ WBC na AUN [258]. Biorąc pod uwagę, że składowa HF-RRI widma HRV to miara aktywności układu przywspółczulnego, a składowa LF-dBP widma dBPV to marker aktywności układu współczulnego, badania potwierdzają, że są to najbardziej użyteczne wskaźniki zmian równowagi współczulno-przywspółczulnej, zarówno u osób zdrowych [260], jak i ze schorzeniami [261].

Ponadto, niska częstotliwość (LF) i wysoka częstotliwość (HF) zmienności rytmu serca (HRV) i zmienności ciśnienia krwi (BPV) oraz stosunek LF do HF (LF/HF) służą jako wskaźniki funkcji autonomicznego układu nerwowego. Stosunek LF-dBP/HF-RRI (LF/HF) oraz LF i HF obliczone na podstawie RRI (LF/HF-RRI) traktuje się jako wskaźniki równowagi sympatyczno-wagalnej [197]. Do zmiennych określających modulację części współczulnej AUN zalicza się: LF-RRI, LFnu-RRI, LF-sBP, LFnu-sBP, LF-dBP i LFnu-dBP, zaś do części przywspółczulnej HF-RRI, HFnu-RRI, HF-sBP, HFnu-sBP, HF-dBP i HFnu-dBP [79]. Na podstawie przeprowadzonej analizy danych w pracy doktorskiej, zauważono, że WBC + SS miało istotny efekt na równowagę współczulno-przywspółczulną. Odnotowano istotne statystycznie różnice wśród zmiennych: LFnu-RRI (pomiar 1 vs pomiar 3, p=0,0210), HFnu-RRI (pomiar 1 vs pomiar 3, p=0,0210), LF/HF-RRI (pomiar 1 vs pomiar 3, p=0,0204), LF/HF (pomiar 1 vs pomiar 3, p=0,0098 i pomiar 2 vs pomiar 3, p=0,0469), LFnu-dBP (pomiar 1 vs pomiar 3, p=0,0451), HFnu-dBP (pomiar 1 vs pomiar 3, p=0,0320), LFnu-sBP (pomiar 1 vs pomiar 3, p=0,0283), co świadczy o tym, że doszło do poprawy funkcjonowania AUN, a efekty utrzymywały się 4 tygodnie po interwencji. Wykazano również istotne statystycznie zależności interakcji skali PEM i interwencji dla zmiennych

odpowiedzialnych za autonomiczny układ nerwowy: LFnu-RRI (p=0,0163) i HFnu-RRI (p=0,0163).

Co więcej, w przeprowadzonych modelach statystycznych pracy doktorskiej wykazano, że wartość zmiennej LFnu-RRI (p=0,0076) ulega istotnemu statystycznie obniżeniu podczas drugiego pomiaru, niezależnie od przynależności uczestnika do badanej grupy. Wartość zmiennej LFnu-RRI (p=0,0049) jest też istotnie niższa w grupie osób z rozpoznaną jednostką chorobową, niezależnie od momentu przeprowadzenia pomiaru. Zmienna LFnu-RRI jako jedyna dotycząca funkcjonowania AUN uzyskała istotnie wyższe wartości w sytuacji współwystępowania przynależności do grupy pacjentów oraz drugiego pomiaru (p=0,0046). Wartość zmiennej HFnu-RRI i Valsalva ratio uzyskuje istotnie niższą wartość w sytuacji współwystępowania przynależności do grupy pacjentów oraz drugiego pomiaru (p=0,0046 oraz p=0,0312).

Niniejsza praca dowodzi, że seria zabiegów krioterapii ogólnoustrojowej istotnie wpływa na funkcjonowanie autonomicznego układu nerwowego u pacjentów z ME/CFS, co potwierdza prawdziwość kolejnej hipotezy. Wzrost aktywności układu przywspółczulnego po WBC odzwierciedlał się w dynamice wskaźnika układu współczulnego do przywspółczulnego (LF/HF), przy czym bezpośrednio po kriostymulacji zaobserwowano istotny spadek tego parametru. Do takiego samego wniosku prowadziły badania na 25 zdrowych mężczyznach, którzy po WBC również uzyskali istotny statystycznie spadek LF/HF [259]. W badaniu Maclachlana i in. również wykazano, że wyższy stosunek LF/HF-sBP u pacjentów z ME/CFS może wskazywać na zwiększoną aktywność układu współczulnego, stąd krioterapia może być skuteczną metodą w jego obniżaniu, a dążeniu do wzrostu aktywności układu przywspółczulnego [262]. Poprawa HRV i zmniejszenie LF/HF może wynikać z hamowania przez WBC przewlekłej aktywacji współczulnej, która u pacjentów z ME/CFS jest wtórna wobec neurogennego stanu zapalnego i dysfunkcji osi HPA.

Przeprowadzone badania dowodzą także prawdziwości hipotezy, że zmiany parametrów funkcjonowania autonomicznego układu nerwowego obserwowane po WBC zależą od obrazu klinicznego ME/CFS. Analiza modelu mieszanego z uwzględnieniem nasilenia złego samopoczucia powysiłkowego (PEM) jako zmiennej towarzyszącej wykazała istotny statystycznie efekt główny PEM dla LFnu-RRI (t=−2,516; p=0,0205), wskazując, że wyjściowy poziom aktywności współczulnej różnił się istotnie

w zależności od nasilenia PEM – pacjenci z wyższym nasileniem PEM charakteryzowali się niższymi wartościami LFnu-RRI (oszacowanie: −11,663). Efekt główny Pomiaru nie osiągnął progu istotności statystycznej (t=−2,068; p=0,0518), natomiast istotna statystycznie interakcja PEM×Pomiar (t=2,623; p=0,0163) świadczy o tym, że trajektoria zmian LFnu-RRI w czasie była istotnie zróżnicowana w zależności od nasilenia PEM – pacjenci z wyższym nasileniem złego samopoczucia powysiłkowego wykazywali odmienną odpowiedź na interwencję WBC w zakresie aktywności współczulnej niż pacjenci z niższym nasileniem PEM.

Wyniki dla HFnu-RRI były symetryczne względem LFnu-RRI, co pozostaje w zgodzie z fizjologiczną zasadą wzajemnej równoważności obu składowych spektralnych HRV. Wykazano istotny efekt główny PEM (t=2,516; p=0,0205) – pacjenci z wyższym nasileniem PEM charakteryzowali się wyjściowo wyższymi wartościami HFnu-RRI (oszacowanie: +11,663), wskazując na względną dominację aktywności przywspółczulnej w tej podgrupie. Podobnie jak dla LFnu-RRI, efekt główny Pomiaru nie osiągnął istotności statystycznej (t=2,068; p=0,0518), jednak interakcja PEM×Pomiar była istotna (t=−2,623; p=0,0163), potwierdzając, że zmiany aktywności przywspółczulnej w odpowiedzi na interwencję WBC przebiegały odmiennie w zależności od nasilenia PEM.

Łącznie wyniki dla LFnu-RRI i HFnu-RRI wskazują, że nasilenie złego samopoczucia powysiłkowego (PEM) jest istotnym moderatorem odpowiedzi autonomicznego układu nerwowego na serię zabiegów krioterapii ogólnoustrojowej. Pacjenci z wyższym nasileniem PEM wykazywali odmienną i potencjalnie korzystniejszą trajektorię zmian równowagi współczulno-przywspółczulnej w czasie, co sugeruje, że fenotyp kliniczny ME/CFS charakteryzujący się bardziej nasilonym PEM może wiązać się z większą wrażliwością układu autonomicznego na działanie WBC. Obserwacja ta wymaga potwierdzenia w badaniach o większej liczebności, z uwzględnieniem obiektywnych miar nasilenia PEM.

Podsumowując, połączenie krioterapii ogólnoustrojowej z rozciąganiem statycznym może prowadzić do redukcji zmęczenia oraz nasilenia objawów ze strony układu autonomicznego, a także do poprawy procesów poznawczych, takich jak szybkość przetwarzania bodźców wzrokowych. Według wiedzy autorki, niniejsze badanie stanowi pierwsze doniesienie naukowe oceniające wpływ serii zabiegów

krioterapii ogólnoustrojowej na funkcjonowanie autonomicznego układu nerwowego u pacjentów z rozpoznanym ME/CFS, co uniemożliwia bezpośrednie porównanie uzyskanych wyników z danymi z literatury dotyczącymi tej samej populacji.

5.5. Krioterapia ogólnoustrojowa a ilość aktywnych punktów spustowych

Krioterapia ogólnoustrojowa, stosowana w formie powtarzanych sesji WBC, jest najczęściej wykorzystywana jako metoda leczenia niefarmakologicznego o szerokim potencjale terapeutycznym – w celu zmniejszenia bólu i przewlekłego stanu zapalnego [262], jako terapia wspomagająca w ostrych urazach tkanek miękkich [263], chorobach reumatycznych [264] i schorzeniach neurologicznych [265] oraz w procesie rekonwalescencji sportowej [266]. Związek między aktywnymi powięziowymi punktami spustowymi a dysfunkcją autonomicznego układu nerwowego jest dobrze udokumentowany w literaturze. Ge i in. wykazali, że u pacjentek z fibromialgią – schorzeniem o zbliżonym do ME/CFS profilu patofizjologicznym – stwierdzano średnio 10 aktywnych MTrPs, podczas gdy u zdrowych kobiet obecne były wyłącznie latentne punkty spustowe, a kombinacja wzorców bólu rzutowanego z aktywnych MTrPs w pełni odtwarzała spontaniczny wzorzec bólu klinicznego [267]. Morikawa i in. wykazali z kolei, że kompresja punktów spustowych u pacjentów z przewlekłym bólem szyi prowadziła do istotnej redukcji bólu oraz normalizacji aktywności AUN mierzonej zmiennością rytmu serca, przy czym efekt ten był mediowany przez aktywność kory przedczołowej [268]. Calrvalho i in. potwierdzili natomiast, że interwencja ukierunkowana na MTrPs u pacjentek z nadmierną ruchomością stawów – schorzeniem charakteryzującym się dysautonomią o cechach zbliżonych do ME/CFS – prowadziła do istotnego wzrostu aktywności przywspółczulnej [269].

WBC w połączeniu z rozciąganiem statycznym wykazuje skuteczność w zmniejszaniu dolegliwości bólowych związanych z aktywnymi punktami spustowymi. Garcia-Espinoza i in. wykazali istotne zmniejszenie bólu bezpośrednio po WBC już po pierwszej sesji u pacjentów z zespołem bólu mięśniowo-powięziowego, przy czym istotne różnice w algometrii MTrPs stwierdzono podczas każdej sesji ($p<0,001$) oraz w porównaniu wartości wyjściowych z wynikami po 6 sesjach WBC [270]. Mechanizm tego efektu tłumaczy się tym, że stosowanie terapii zimnem wywołuje przejściowe rozszerzenie naczyń krwionośnych, prowadząc następnie do działania analgetycznego

poprzez redukcję przewodnictwa we włóknach bólowych i zmniejszenie lokalnego stanu zapalnego [271]. Przegląd systematyczny z 2020 roku obejmujący 25 badań z randomizacją potwierdził, że WBC redukuje ból w różnych chorobach przewlekłych, co wynika ze zmniejszenia stanu zapalnego i obrzęku, stresu oksydacyjnego oraz prędkości przewodzenia nerwowego we włóknach bólowych [272].

W niniejszym badaniu wykazano istotne zmniejszenie liczby aktywnych powięziowych punktów spustowych u pacjentów z ME/CFS po 10 sesjach WBC – redukcję odnotowano w przypadku 89,2% MTrPs, a 100% uczestników grupy badanej zgłosiło dolegliwości bólowe w mniejszej liczbie miejsc niż przed interwencją. Wyniki te są zgodne z hipotezą o korzystnym wpływie WBC na komponent bólowo-mięśniowy ME/CFS i pozostają spójne z danymi literaturowymi dotyczącymi efektów WBC w schorzeniach o zbliżonym profilu patofizjologicznym.

5.6. Rozciąganie statyczne a zakres ruchomości

Prócz krioterapii ogólnoustrojowej interwencja w niniejszej pracy zawierała także 45-minutowe sesje rozciągania statycznego (SS), stosowane bezpośrednio po WBC. Analiza wyników testów zakresu ruchu kręgosłupa wskazuje na istotną poprawę sprawności fizycznej pacjentów po zastosowanej interwencji łączonej. W teście Thomayera średnia odległość od podłoża przy skłonie zmniejszyła się z 6,02±8,94 cm przed interwencją do 3,33±5,57 cm po interwencji, co odzwierciedla poprawę gibkości tułowia. Zakres zgięcia kręgosłupa lędźwiowego zwiększył się z 5,88±1,29 cm do 6,58±1,19 cm, a zgięcie boczne tułowia po stronie lewej – z 5,27±1,39 cm do 6,06±1,39 cm. Podobne tendencje wzrostowe odnotowano dla wszystkich pozostałych mierzonych zakresów ruchu odcinka piersiowo-lędźwiowego. Przeprowadzone testy Wilcoxona dla par potwierdziły istotność statystyczną obserwowanych zmian we wszystkich dziewięciu analizowanych parametrach: teście Thomayera ($p=0,0038$), zgięciu odcinka piersiowego ($p=0,0012$), zgięciu odcinka lędźwiowego ($p=0,0002$), zgięciu bocznym po stronie lewej ($p=0,0001$) i prawej ($p=0,0006$), rotacji odcinka piersiowo-lędźwiowego po stronie lewej ($p=0,0027$) i prawej ($p=0,0024$) oraz rotacji odcinka lędźwiowego po stronie lewej ($p=0,0014$) i prawej ($p=0,0009$). W okresie obserwacji odległej (pomiar 3) uzyskane efekty zostały utrzymane, a w niektórych testach odnotowano dalszą niewielką poprawę — mediana wyniku testu Thomayera pozostała na poziomie 0 cm zarówno po

interwencji, jak i w follow-up, co świadczy o trwałym zmniejszeniu przykurczu zginaczy tułowia.

Uzyskane wyniki pozostają w zgodzie z danymi literaturowymi dotyczącymi efektów rozciągania statycznego. Bryant i in. wykazali w przeglądzie systematycznym z 2023 roku, że rozciąganie statyczne skutecznie zwiększa zakres ruchomości w stawach [273]. Metaanaliza z 2024 roku potwierdziła, że rozciąganie statyczne pozwala na utrzymanie większego zakresu ruchomości w perspektywie długoterminowej niż rozciąganie dynamiczne, przy czym autorzy wskazali, że ani objętość, ani intensywność, ani częstotliwość rozciągania nie odgrywają decydującej roli w uzyskiwanej poprawie ROM [274]. Warto zaznaczyć, że poprawa zakresu ruchomości kręgosłupa stanowi wartość dodaną interwencji łączonej WBC+SS – może ona korzystnie wpływać na codzienne funkcjonowanie i jakość życia pacjentów z ME/CFS, u których ograniczenia ruchomości wynikające z bólu mięśniowo-szkieletowego są częstą współistniejącą dolegliwością. Ze względu na brak grupy poddanej wyłącznie WBC bez SS nie jest możliwe rozdzielenie efektu obu komponentów interwencji na zakres ruchomości kręgosłupa.

5.7. Zależność między stopniem PEM a wynikami w skalach zmęczenia

W niniejszej pracy doktorskiej dokonano także analiz statystycznych w celu oceny czy stopień złego samopoczucia powysiłkowego (PEM) miał wpływ na wynik interwencji w zakresie subiektywnego odczuwania zmęczenia. Analiza wyników wyjściowych wykazała wyraźny gradient – im wyższe nasilenie PEM, tym wyższe wyjściowe wartości we wszystkich zastosowanych skalach zmęczenia: kwestionariuszu Chaldera (CFS) i jego komponentach fizycznym i poznawczym, skali FIS oraz FSS. Obserwacja ta pozostaje spójna z danymi literaturowymi wskazującymi, że PEM jest kluczowym wyznacznikiem ciężkości klinicznej ME/CFS i istotnie różnicuje podgrupy pacjentów pod względem nasilenia objawów. PEM jest uznawany za objaw kardynalny odróżniający ME/CFS od innych stanów przewlekłego zmęczenia, a jego ocena jest kluczowa dla precyzyjnej diagnostyki i monitorowania przebiegu choroby [275].

Po zakończeniu interwencji (pomiar 2) we wszystkich podgrupach PEM odnotowano wyraźną poprawę w zakresie kwestionariusza Chaldera i jego komponentów, przy czym największy względny efekt obserwowano w grupach

z umiarkowanym i wysokim nasileniem PEM. W podgrupie z najniższym nasileniem PEM komponenty skali Chaldera uległy istotnemu obniżeniu, natomiast skale FIS i FSS pozostały zasadniczo stabilne – co może wynikać zarówno z niższego punktu startowego, jak i z możliwych mechanizmów kompensacyjnych przy łagodniejszym fenotypie klinicznym. W podgrupach z wyższym nasileniem PEM poprawa była wielowymiarowa i obejmowała wszystkie zastosowane narzędzia pomiarowe, w tym istotne obniżenie FIS świadczące o realnym zmniejszeniu wpływu zmęczenia na codzienne funkcjonowanie. W podgrupie z najwyższym nasileniem PEM – mimo porównywalnych kierunkowo spadków – wartości bezwzględne FIS i FSS po interwencji pozostawały wyższe niż w pozostałych podgrupach, co odzwierciedla cięższy fenotyp wyjściowy, a rosnące zróżnicowanie wyników sugeruje heterogeniczność odpowiedzi na leczenie w tej najbardziej obciążonej klinicznie grupie.

Obserwacja, że nasilenie PEM moderuje odpowiedź terapeutyczną na interwencję niefarmakologiczną, znajduje częściowe potwierdzenie w literaturze. Badanie z randomizacją oceniające wirtualną terapię poznawczo-behawioralną zarządzania stresem (V-CBSM) u pacjentów z ME/CFS wykazało, że pacjenci z wysokim nasileniem PEM odnosili istotnie większe korzyści z interwencji w zakresie częstości i intensywności objawów oraz nasilenia zmęczenia w porównaniu z grupą kontrolną, podczas gdy u pacjentów z niskim nasileniem PEM różnice te nie były widoczne [276]. Obserwacja ta jest zbieżna z wynikami niniejszej pracy, w której największy względny efekt interwencji WBC+SS w skalach zmęczenia odnotowano właśnie w podgrupach z umiarkowanym i wysokim nasileniem PEM. Dane z dużego badania obserwacyjnego obejmującego ponad 3900 pacjentów z ME/CFS i long-COVID wskazują ponadto, że podgrupy pacjentów charakteryzujące się odmiennymi profilami objawowymi wykazują zróżnicowaną odpowiedź na poszczególne metody leczenia, co podkreśla znaczenie fenotypowania klinicznego przy planowaniu i interpretacji wyników badań interwencyjnych w tej populacji [277].

Według wiedzy autorki, niniejsze badanie stanowi pierwsze doniesienie naukowe oceniające zależność między nasileniem PEM a odpowiedzią na serię zabiegów krioterapii ogólnoustrojowej w zakresie subiektywnego odczuwania zmęczenia u pacjentów z ME/CFS. Brak bezpośrednio porównywalnych danych literaturowych uniemożliwia odniesienie uzyskanych wyników do wcześniejszych badań dotyczących tej

samej interwencji i populacji. Wyniki te należy traktować jako wstępne, wymagające potwierdzenia w badaniach o większej liczebności z uwzględnieniem zwalidowanych narzędzi pomiaru PEM.

Podsumowując, niniejsze badanie dostarcza pierwszych dowodów klinicznych wskazujących, że seria zabiegów krioterapii ogólnoustrojowej w połączeniu z rozciąganiem statycznym może stanowić bezpieczną i skuteczną metodę redukcji zmęczenia, poprawy funkcji poznawczych i normalizacji funkcji autonomicznego układu nerwowego u pacjentów z ME/CFS. Uzyskane wyniki sugerują, że interwencja WBC+SS może być rozważana jako element kompleksowego programu rehabilitacyjnego dla pacjentów z ME/CFS o nasileniu umiarkowanym, z zachowaniem ostrożności u pacjentów z nasilonym złym samopoczuciem powysiłkowym (PEM). Chociaż obecnie nie dysponujemy terapią przyczynową dla ME/CFS, prowadzone są intensywne prace badawcze nad opracowaniem skutecznych strategii leczenia, a stosowane metody terapeutyczne koncentrują się na łagodzeniu objawów i poprawie jakości życia pacjentów, przy czym ich skuteczność może być zróżnicowana w zależności od indywidualnego obrazu klinicznego. Stale rozwijające się badania nad patofizjologią choroby przybliżają nas do bardziej precyzyjnych narzędzi diagnostycznych [278], a rozpoznanie ME/CFS opiera się nadal na uznanych kryteriach klinicznych – takich jak kryteria Fukudy czy ICC – umożliwiających identyfikację pacjentów i wdrożenie odpowiedniego postępowania terapeutycznego [279]. Otwartymi pytaniami badawczymi pozostają: optymalna liczba i częstotliwość sesji WBC, efekty długoterminowe powyżej 4 tygodni od zakończenia serii, mechanizmy odpowiedzi w zależności od fenotypu klinicznego ME/CFS oraz wyniki w badaniach z prawdziwą grupą placebo. Przeprowadzenie randomizowanych badań kontrolowanych o większej liczebności grup i dłuższym okresie obserwacji jest konieczne, by potwierdzić i rozszerzyć obserwacje poczynione w niniejszej pracy.

ROZDZIAŁ VI. WNIOSKI

1. Seria zabiegów krioterapii ogólnoustrojowej istotnie redukuje nasilenie zmęczenia fizycznego i psychicznego u pacjentów z ME/CFS, co potwierdziły istotne zmiany we wszystkich zastosowanych skalach oceny zmęczenia (CFQ, FIS, FSS), przy czym uzyskana poprawa utrzymywała się w pomiarze odległym przeprowadzonym 4 tygodnie po zakończeniu interwencji.
2. Seria zabiegów krioterapii ogólnoustrojowej wpływa korzystnie na funkcje poznawcze pacjentów z ME/CFS, w szczególności poprzez skrócenie czasu wykonania testów TMT A i TMT B, co sugeruje poprawę szybkości przetwarzania informacji.
3. Zastosowanie krioterapii ogólnoustrojowej w połączeniu z rozciąganiem statycznym korzystnie wpływa na parametry autonomicznego układu nerwowego, prowadząc do wzrostu aktywności przywspółczulnej i poprawy równowagi współczulno-przywspółczulnej.
4. Zmiany parametrów funkcji poznawczych oraz funkcjonowania autonomicznego układu nerwowego obserwowane po serii zabiegów WBC zależą od nasilenia złego samopoczucia powysiłkowego (PEM). Pacjenci z umiarkowanym nasileniem PEM wykazali największą względną poprawę w skalach zmęczenia, co sugeruje, że nasilenie PEM może być przydatnym klinicznie predyktorem odpowiedzi na leczenie krioterapią.
5. Seria zabiegów krioterapii ogólnoustrojowej istotnie zmniejsza liczbę aktywnych powięziowych punktów spustowych u pacjentów z ME/CFS, co sugeruje korzystny wpływ tej interwencji na komponent bólowy mięśniowo-powięziowy.
6. Interwencja łączona – krioterapia ogólnoustrojowa w połączeniu z rozciąganiem statycznym – prowadzi do istotnej poprawy zakresu ruchomości kręgosłupa u pacjentów z ME/CFS.

ROZDZIAŁ VII. PODSUMOWANIE I OGRANICZENIA PRACY

Celem przeprowadzonego badania była ocena wpływu krioterapii ogólnoustrojowej (WBC) na wybrane parametry kliniczne u pacjentów z zespołem przewlekłego zmęczenia (ME/CFS), w tym subiektywne odczuwanie zmęczenia, funkcjonowanie autonomicznego układu nerwowego (AUN), funkcje poznawcze oraz aktywność powięziowych punktów spustowych. Dodatkowo badanie miało na celu analizę zależności pomiędzy zmianami tych parametrów a obrazem klinicznym choroby.

Wyniki potwierdziły wszystkie postawione hipotezy badawcze. Zaobserwowano istotne statystycznie zmniejszenie poziomu zmęczenia po zastosowaniu serii zabiegów WBC, co wskazuje na korzystny wpływ tej interwencji na subiektywne dolegliwości pacjentów z ME/CFS. Ponadto odnotowano poprawę wybranych wskaźników funkcjonowania AUN, w tym parametrów równowagi współczulno-przywspółczulnej. Zmniejszeniu uległa liczba aktywnych punktów spustowych, a także poprawiły się wyniki testów oceniających funkcje poznawcze. Co istotne, odnotowane zmiany były zależne od indywidualnego obrazu klinicznego ME/CFS.

Krioterapia ogólnoustrojowa okazała się dobrze tolerowana przez pacjentów z ME/CFS, a zastosowany protokół nie wywołał istotnych działań niepożądanych. Wyniki badania wspierają hipotezę, że krioterapia ogólnoustrojowa może stanowić bezpieczną i potencjalnie skuteczną metodę wspomagającą w terapii objawów ME/CFS, szczególnie w kontekście zaburzeń funkcjonowania AUN oraz objawów bólowych i zmęczeniowych.

Ograniczeniem pracy było to, że tę samą interwencję (WBC i SS) zastosowano zarówno do grupy z CFS, jak i zdrowej grupy kontrolnej. W dalszych badaniach efekty WBC powinny być porównywane z SS wyłącznie i w połączeniu. Dostępność danych charakteryzujących grupę kontrolną ograniczona była do zmiennych demograficznych (wiek i płeć). Brak pełnych danych klinicznych grupy kontrolnej (np. BMI, poziom aktywności fizycznej, przyjmowane leki) uniemożliwia wykluczenie wpływu potencjalnych czynników zakłócających na wyniki analizy międzygrupowej.

Dalsze badania powinny zbadać wpływ terapii skojarzonych w leczeniu objawów ME/CFS. Ponadto, przyszłe kierunki badań powinny rozważyć badania RCT z udziałem większej liczby uczestników, z kilkumiesięcznym okresem obserwacji w celu zbadania trwałości odpowiedzi. Ponadto brakuje jednorodnego protokołu

stosowania procedury WBC, co wpływa na to, że porównywane badania bywają niejednolite. Co więcej, potrzebne jest dalsze zbadanie mechanizmu fizjologicznego, dzięki któremu WBC zmniejsza zmęczenie.

Istotnym ograniczeniem niniejszego badania był też brak grupy nieaktywnej. Obie grupy uczestniczące w badaniu – zarówno pacjenci z ME/CFS, jak i zdrowi ochotnicy – poddane zostały identycznej procedurze interwencyjnej obejmującej serię sesji krioterapii ogólnoustrojowej (WBC) w połączeniu z rozciąganiem statycznym (SS). Wobec tego możliwe jest wyłącznie porównanie wewnątrzgrupowe (analiza zmian przed i po interwencji w obrębie każdej z grup) oraz porównanie międzygrupowe odpowiedzi na tę samą interwencję między populacją chorą a zdrową. Brak grupy niepoddanej żadnej interwencji uniemożliwia jednoznaczne stwierdzenie, w jakim stopniu obserwowane zmiany są swoistym efektem WBC, efektem rozciągania statycznego, a w jakim wynikają z niespecyficznych czynników towarzyszących uczestnictwu w badaniu.

STRESZCZENIE W JĘZYKU POLSKIM

Wstęp: Encefalopatia mialgiczna/zespół przewlekłego zmęczenia (ang. myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome, ME/CFS) to przewlekła, wieloukładowa choroba o nie do końca poznanej etiopatogenezie. Jej główne objawy to skrajne zmęczenie, złe samopoczucie powysiłkowe (PEM), zaburzenia poznawcze, bóle mięśniowo-stawowe oraz objawy ze strony autonomicznego układu nerwowego. Wobec braku skutecznych terapii farmakologicznych, rośnie zainteresowanie metodami wspomagającymi, takimi jak krioterapia ogólnoustrojowa (ang. whole-body cryotherapy, WBC).

Cel pracy: Celem badania była analiza wpływu serii zabiegów WBC, połączonych z rozciąganiem statycznym (SS), na poziom zmęczenia, funkcje poznawcze, funkcjonowanie autonomicznego układu nerwowego, parametry hemodynamiczne oraz liczbę aktywnych punktów spustowych u pacjentów z ME/CFS.

Materiał i metody: W badaniu wzięło udział 24 pacjentów z ME/CFS oraz 18 osób zdrowych. Interwencja obejmowała 10 sesji WBC (−120°C, czas ekspozycji: 0,5-2,5 minuty), po których następowały 45-minutowe sesje rozciągania statycznego zgodnie z zaleceniami ACSM. Pomiary obejmowały: liczbę aktywnych punktów spustowych, zakresy ruchomości kręgosłupa, testy poznawcze (TMT A i B), skale zmęczenia (CFS, FSS, FIS), a także analizę widmową zmienności rytmu serca (HRV) i ciśnienia krwi (BPV) w kontekście funkcjonowania autonomicznego układu nerwowego.

Wyniki: Po interwencji stwierdzono istotne statystycznie zmniejszenie liczby punktów spustowych ($W = 0,0$; $p<0,0001$) oraz poprawę zakresów ruchu we wszystkich testach (np. rotacja Th-L: $p = 0,0024$-$0,0027$; test Thomayera: $p=0,0038$). Zaobserwowano poprawę funkcji poznawczych (TMT A: $p=0,0247$; TMT B: $p=0,0397$) oraz zależność między wynikiem testu TMT B a poziomem PEM ($p=0,0227$). Skale zmęczenia uległy istotnej redukcji (CFS, FIS, FSS – dla wszystkich $p<0,0001$). Analiza HRV i BPV wykazała poprawę równowagi współczulno-przywspółczulnej (np. LF/HF-RRI: $p=0,0204$; HFnu-dBP: $p=0,0320$).

Wnioski: Połączenie krioterapii ogólnoustrojowej i rozciągania statycznego stanowi bezpieczną i potencjalnie skuteczną interwencję u pacjentów z ME/CFS. Interwencja wpłynęła korzystnie na zmęczenie, funkcje poznawcze, aktywność punktów spustowych

oraz równowagę AUN. Wyniki te wymagają jednak potwierdzenia w badaniach z większą próbą i dłuższym okresem obserwacji.

Słowa kluczowe: zespół przewlekłego zmęczenia, krioterapia ogólnoustrojowa, zmęczenie, funkcje poznawcze, punkty spustowe, autonomiczny układ nerwowy, HRV, ME/CFS

STRESZCZENIE W JĘZYKU ANGIELSKIM

Introduction: Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS) is a debilitating, multisystem disorder of unclear etiology. Core symptoms include profound fatigue, post-exertional malaise (PEM), cognitive dysfunction, widespread pain, and dysautonomia. Given the limited efficacy of pharmacological treatments, interest in non-pharmacological therapies such as whole-body cryotherapy (WBC) is growing.

The aim of the study: This study aimed to evaluate the effects of a 10-session WBC program, combined with static stretching (SS), on fatigue severity, cognitive function, autonomic nervous system activity, hemodynamic parameters, and the number of active myofascial trigger points in ME/CFS patients.

Materials and Methods: A total of 24 ME/CFS patients and 18 healthy controls participated in this clinical study. The intervention included 10 WBC sessions at −120°C (duration: 0.5-2.5 minutes), followed by 45-minute static stretching sessions based on ACSM guidelines. Assessments included: trigger point count, spinal range of motion, cognitive performance (TMT A and B), fatigue scales (CFS, FSS, FIS), and spectral analysis of heart rate variability (HRV) and blood pressure variability (BPV) in the context of the functioning of the autonomic nervous system.

Results: Post-intervention analysis revealed a significant reduction in trigger point number ($W = 0.0$; $p<0.0001$) and improvements in range of motion across all tests (e.g., thoracolumbar rotation: $p=0.0024–0.0027$; Thomayer test: $p=0.0038$). Cognitive test scores improved (TMT A: $p=0.0247$; TMT B: $p=0.0397$), with significant associations between TMT B performance and PEM severity ($p=0.0227$). Fatigue scores decreased significantly across all scales (CFS, FIS, FSS – all $p <0.0001$). Spectral analysis indicated improved sympathovagal balance (e.g., LF/HF-RRI: $p=0.0204$; HFnu-dBP: $p=0.0320$).

Conclusions: Whole-body cryotherapy combined with static stretching appears to be a safe and potentially effective intervention for patients with ME/CFS. The treatment resulted in improvements in fatigue, cognitive performance, autonomic function, and myofascial pain. These findings warrant further investigation in larger, randomized trials with extended follow-up periods.

Keywords: chronic fatigue syndrome, whole-body cryotherapy, fatigue, cognitive function, trigger points, autonomic nervous system, HRV, ME/CFS

SPIS RYCIN

Rycina 1. Flowchart badania (opracowanie własne). 51
Rycina 2. Wykres skrzypcowy CFS – kwestionariusza zmęczenia Chaldera w trzech punktach czasowych. 74
Rycina 3. Wykres skrzypcowy CFS_BINARY – ilości występujących „2" w kwestionariuszu zmęczenia Chaldera, w trzech punktach czasowych. 74
Rycina 4. Wykres skrzypcowy CFS_PHYSICAL – części dotyczącej sfery fizycznej w kwestionariuszu zmęczenia Chaldera, w trzech punktach czasowych. 74
Rycina 5. Wykres skrzypcowy CFS_MENTAL – części dotyczącej sfery psychicznej w kwestionariuszu zmęczenia Chaldera, w trzech punktach czasowych. 75
Rycina 6. Wykres skrzypcowy FIS – skali wpływu zmęczenia w trzech punktach czasowych. 75
Rycina 7. Wykres skrzypcowy FSS – skali nasilenia zmęczenia w trzech punktach czasowych. 76
Rycina 8. Wykres skrzypcowy TMT A – części A Testu Łączenia Punktów w trzech punktach czasowych. 76
Rycina 9. Wykres skrzypcowy TMT B – części B Testu Łączenia Punktów w trzech punktach czasowych. 77
Rycina 10. Wykres skrzypcowy Pupillomotor – domeny Compass 31: nadwrażliwości na światło, w trzech punktach czasowych. 77
Rycina 11. Wykres skrzypcowy Compass Total – sumy punktów wskaźników domen Compass 31, w trzech punktach czasowych. 78
Rycina 12. Wykres skrzypcowy LFnu-RRI – znormalizowanej składowej niskiej częstotliwości HRV, w trzech punktach czasowych. 78
Rycina 13. Wykres skrzypcowy HFnu-RRI – znormalizowanej składowej wysokiej częstotliwości HRV, w trzech punktach czasowych. 79
Rycina 14. Wykres skrzypcowy LF/HF – wskaźnika równowagi współczulno-przywspółczulnej, w trzech punktach czasowych. 79
Rycina 15. Wykres skrzypcowy LF/HF-RRI – znormalizowany wskaźnik równowagi współczulno-przywspółczulnej w stosunku do RRI, w trzech punktach czasowych. 80
Rycina 16. Wykres skrzypcowy HFnu-dBP – składowej wysokiej częstotliwości HRV w stosunku do ciśnienia rozkurczowego, w trzech punktach czasowych. 80
Rycina 17. Wykres skrzypcowy LFnu-dBP – składowej niskiej częstotliwości HRV w stosunku do ciśnienia rozkurczowego, w trzech punktach czasowych. 81
Rycina 18. Wykres skrzypcowy LFnu-sBP – składowej niskiej częstotliwości HRV w stosunku do ciśnienia skurczowego, w trzech punktach czasowych. 81
Rycina 19. Liczba pacjentów zgłaszających dolegliwości związane z danym punktem spustowym w podziale na czas pomiaru. 83
Rycina 20. Wykres skrzypcowy rozkładu sum liczby punktów spustowych przed i po interwencji. 84

Rycina 21. Wykres skrzypcowy dla testu Thomayera przed i po interwencji. 86
Rycina 22. Wykres skrzypcowy dla zgięcia odcinka piersiowego kręgosłupa przed i po interwencji. 86
Rycina 23. Wykres skrzypcowy dla zgięcia odcinka lędźwiowego kręgosłupa przed i po interwencji. 87
Rycina 24. Wykres skrzypcowy dla zgięcia bocznego odcinka Th-L kręgosłupa (lewa strona) przed i po interwencji. 87
Rycina 25. Wykres skrzypcowy dla zgięcia bocznego odcinka Th-L kręgosłupa (prawa strona) przed i po interwencji. 88
Rycina 26. Wykres skrzypcowy dla rotacji odcinka Th-L kręgosłupa (lewa strona) przed i po interwencji. 88
Rycina 27. Wykres skrzypcowy dla rotacji odcinka Th-L kręgosłupa (prawa strona) przed i po interwencji. 89
Rycina 28. Wykres skrzypcowy dla rotacji odcinka L kręgosłupa (lewa strona) przed i po interwencji. 89
Rycina 29. Wykres skrzypcowy dla rotacji odcinka L kręgosłupa (prawa strona) przed i po interwencji. 90
Rycina 30. Wykres skrzypcowy TMT A – części A Testu Łączenia Punktów. 97
Rycina 31. Wykres skrzypcowy LFnu-RRI – znormalizowanej składowej niskiej częstotliwości HRV. 97
Rycina 32. Wykres skrzypcowy HFnu-RRI – znormalizowanej składowej wysokiej częstotliwości HRV. 97
Rycina 33. Wykres skrzypcowy Valsalva Ratio – wskaźnika Valsalvy. 98
Rycina 34. Wykres skrzypcowy pomiarów skali zmęczenia CFS w podziale na numer pomiaru oraz skalę PEM pacjenta. 101
Rycina 35. Wykres skrzypcowy pomiarów skali zmęczenia CFS_Physical w podziale na numer pomiaru oraz skalę PEM pacjenta. 101
Rycina 36. Wykres skrzypcowy pomiarów skali zmęczenia CFS_Mental w podziale na numer pomiaru oraz skalę PEM pacjenta. 102
Rycina 37. Wykres skrzypcowy pomiarów skali zmęczenia FIS w podziale na numer pomiaru oraz skalę PEM pacjenta. 102
Rycina 38. Wykres skrzypcowy pomiarów w podziale na numer pomiaru oraz skalę PEM pacjenta względem zmiennej TMT B. 106
Rycina 39. Wykres skrzypcowy pomiarów w podziale na numer pomiaru oraz skalę PEM pacjenta względem zmiennej TMT B-A. 107
Rycina 40. Wykres skrzypcowy pomiarów w podziale na numer pomiaru oraz skalę PEM pacjenta względem zmiennej HFnu-RRI. 107
Rycina 41. Wykres skrzypcowy pomiarów w podziale na numer pomiaru oraz skalę PEM pacjenta względem zmiennej LFnu-RRI. 108
Rycina 42. Wykres skrzypcowy liczby punktów spustowych przed i po interwencji w podziale na skalę PEM. 111

SPIS TABEL

Tabela 1. Porównanie kryteriów diagnostycznych stosowanych w rozpoznaniu ME/CFS. 22
Tabela 2. ME/CFS w badaniach klinicznych. 39
Tabela 3. Podsumowanie niefarmakologicznych metod leczenia ME/CFS. 43
Tabela 4. Wybrane parametry autonomicznego układu nerwowego oceniane przy pomocy TFM. 58
Tabela 5. Wybrane parametry analizy widmowej HRV i BPV oceniane przy użyciu TFM [221]. 60
Tabela 6. Charakterystyka danych podstawowych obu grup w badaniu. 64
Tabela 7. Charakterystyka kliniczna grupy pacjentów z ME/CFS. 65
Tabela 8. Objawy kliniczne zgłaszane przez grupę pacjentów z ME/CFS. 66
Tabela 9. Statystyki opisowe skal zmęczenia w grupie badanej. 67
Tabela 10. Objawy kliniczne według kwestionariusza COMPASS 31 zgłaszane przez grupę pacjentów z ME/CFS. 68
Tabela 11. Wyniki testów ANOVA Skillingsa-Macka wraz z p-wartościami. 69
Tabela 12. Tabela testów post-hoc Dunna. 70
Tabela 13. Wyniki rangowych testów Wilcoxona dla par dla testów zgięcia i rotacji. 85
Tabela 14. Wartości testów zgięcia i rotacji przed interwencją (N=24). 91
Tabela 15. Wartości testów zgięcia i rotacji po interwencji (N=24). 93
Tabela 16. Podsumowanie modeli mieszanych z powtarzanymi pomiarami dla zmiennych spełniających założenia oraz posiadających istotne statystycznie parametry niebędące stałą. 95
Tabela 17. Parametry modeli mieszanych z powtarzanymi pomiarami dla skal zmęczenia a PEM. 100
Tabela 18. Statystyki opisowe analizowanych zmiennych w podziale na wynik w skali PEM podczas pierwszego pomiaru. 103
Tabela 19. Statystyki opisowe analizowanych zmiennych w podziale na wynik w skali PEM podczas drugiego pomiaru. 104
Tabela 20. Parametry modeli mieszanych z powtarzanymi pomiarami dla zmiennych TMT oraz reprezentujących funkcjonowanie AUN a PEM. 105
Tabela 21. Statystyki opisowe analizowanych zmiennych w podziale na wynik w skali PEM podczas pierwszego pomiaru. 108
Tabela 22. Statystyki opisowe analizowanych zmiennych w podziale na wynik w skali PEM podczas drugiego pomiaru. 109
Tabela 23. Statystyki opisowe sumy punktów spustowych w podziale na numer pomiaru oraz skalę PEM. 110
Tabela 24. Parametry modelu mieszanego z powtarzanymi pomiarami dla sumy punktów spustowych a PEM. 110

Tabela 25. Parametry modeli mieszanych z powtarzanymi pomiarami uwzględniających płeć jako zmienną niezależną. 111
Tabela 26. Statystyki opisowe zmiennych w podziale na płeć podczas pierwszego pomiaru. 114
Tabela 27. Statystyki opisowe zmiennych w podziale na płeć podczas drugiego pomiaru. 115

WYKAZ SKRÓTÓW

skrót	nazwa w języku angielskim	nazwa w języku polskim
ACSM	American College of Sports Medicine	Amerykańskie Kolegium Medycyny Sportowej
AUN	—	autonomiczny układ nerwowy
BPV	blood pressure variability	zmienność ciśnienia tętniczego
CBT	cognitive behavioural therapy	terapia poznawczo-behawioralna
CCC	Canadian Consensus Criteria	Kanadyjskie Kryteria Konsensusu
CDC	Centers for Disease Control and Prevention	Centra Kontroli i Zapobiegania Chorobom (USA)
CFQ / CFS	Chalder Fatigue Questionnaire / Scale	Kwestionariusz / Skala Zmęczenia Chaldera
CIS	Checklist Individual Strength	Skala zmęczenia CIS
COMPASS-31	Composite Autonomic Symptom Score 31	Skala Zaburzeń Autonomicznych
dBP	diastolic blood pressure	ciśnienie tętnicze rozkurczowe
EBM	evidence-based medicine	medycyna oparta na faktach
FIS	Fatigue Impact Scale	Skala Wpływu Zmęczenia
FSS	Fatigue Severity Scale	Skala Nasilenia Zmęczenia
GET	graded exercise therapy	terapia stopniowanego wysiłku
HF	high frequency	składowa wysokiej częstotliwości
HFnu-dBP	normalized high-frequency component of diastolic BPV	znormalizowana składowa wysokiej częstotliwości BPV ciśnienia rozkurczowego
HFnu-RRI	normalized high-frequency component of RRI	znormalizowana składowa wysokiej częstotliwości HRV

HFnu-sBP	normalized high-frequency component of systolic BPV	znormalizowana składowa wysokiej częstotliwości BPV ciśnienia skurczowego
HGS	handgrip strength	siła uścisku dłoni
HPA	hypothalamic-pituitary-adrenal axis	oś podwzgórze-przysadka-nadnercza
HRV	heart rate variability	zmienność rytmu serca
ICC	International Consensus Criteria	Międzynarodowe Kryteria Konsensusu
IL	interleukin	interleukina
IOM	Institute of Medicine	Instytut Medycyny
IQR	interquartile range	rozstęp międzykwartylowy
LF	low frequency	składowa niskiej częstotliwości
LF/HF	low frequency / high frequency ratio	wskaźnik równowagi współczulno-przywspółczulnej
LF/HF-RRI	low frequency / high frequency ratio of RRI	znormalizowany wskaźnik równowagi współczulno-przywspółczulnej w stosunku do RRI
LFnu-dBP	normalized low-frequency component of diastolic BPV	znormalizowana składowa niskiej częstotliwości BPV ciśnienia rozkurczowego
LFnu-RRI	normalized low-frequency component of RRI	znormalizowana składowa niskiej częstotliwości HRV
LFnu-sBP	normalized low-frequency component of systolic BPV	znormalizowana składowa niskiej częstotliwości BPV ciśnienia skurczowego
ME	myalgic encephalomyelitis	encefalopatia mialgiczna

ME/CFS	myalgic encephalomyelitis / chronic fatigue syndrome	encefalopatia mialgiczna / zespół przewlekłego zmęczenia
MFIS	Modified Fatigue Impact Scale	Zmodyfikowana Skala Wpływu Zmęczenia
MMRM	mixed model for repeated measures	model mieszany dla powtarzanych pomiarów
MTrP	myofascial trigger point	powięziowy punkt spustowy
NICE	National Institute for Health and Care Excellence	Narodowy Instytut Doskonałości Zdrowia i Opieki
PACE	Pacing, graded Activity and Cognitive behaviour therapy: a randomised Evaluation	nazwa przełomowego brytyjskiego badania klinicznego dotyczącego ME/CFS
PEM	post-exertional malaise	złe samopoczucie powysiłkowe
PENE	post-exertional neuroimmune exhaustion	powysiłkowe wyczerpanie neuroimmunologiczne
POTS	postural orthostatic tachycardia syndrome	zespół tachykardii ortostatycznej
PVFS	post-viral fatigue syndrome	zespół zmęczenia powirusowego
PWV	pulse wave velocity	prędkość fali tętna
RCT	randomized controlled trial	randomizowane badanie kontrolowane
ROM	range of motion	zakres ruchomości stawów / kręgosłupa
RRI	R-R interval	odstęp R-R w elektrokardiogramie
sBP	systolic blood pressure	ciśnienie tętnicze skurczowe
SD	standard deviation	odchylenie standardowe
SEID	systemic exertion intolerance disease	choroba nietolerancji wysiłku systemowego

SMC	specialist medical care	specjalistyczna opieka medyczna
SS	static stretching	rozciąganie statyczne
TFM	Task Force Monitor	urządzenie do nieinwazyjnego monitorowania hemodynamiki i HRV
TMT	Trail Making Test	Test Łączenia Punktów
TMT A	Trail Making Test – Part A	Test Łączenia Punktów – część A
TMT B	Trail Making Test – Part B	Test Łączenia Punktów – część B
TNF-α	tumor necrosis factor alpha	czynnik martwicy nowotworu alfa
WBC	whole-body cryotherapy	krioterapia ogólnoustrojowa

ZAŁĄCZNIKI

Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu
Collegium Medicum im L. Rydygiera w Bydgoszczy
KOMISJA BIOETYCZNA
Ul. M. Skłodowskiej-Curie 9, 85-094 Bydgoszcz, tel.(052) 585-35-63, fax.(052) 585-38-11

KB 660/2017 Bydgoszcz, 14.11.2017r.

Działając na podstawie art.29 Ustawy z dnia 5 grudnia 1996 roku o zawodzie lekarza (Dz.U. z 1997 r. Nr 28 poz. 152 (wraz z późniejszymi zmianami), zarządzenia Ministra Zdrowia i Opieki Społecznej z dnia 11 maja 1999 r. w sprawie szczegółowych zasad powoływania i finansowania oraz trybu działania komisji bioetycznych (Dz.U.Nr 47 poz.480) oraz Zarządzeniem Nr 21 Rektora UMK z dnia 4 marca 2009 r. z późn. zm. w sprawie powołania oraz zasad działania Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu przy Collegium Medicum im Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy oraz zgodnie z zasadami zawartymi w ICH – GCP

Komisja Bioetyczna przy UMK w Toruniu, Collegium Medicum w Bydgoszczy

(skład podano w załączeniu), na posiedzeniu w dniu **14.11.2017r.** przeanalizowała wniosek, który złożył kierownik badania:

prof. dr hab. Jacek J. Klawe
Katedra Higieny, Epidemiologii i Ergonomii
Collegium Medicum w Bydgoszczy

z zespołem w składzie:

- prof. dr hab. n. med. Małgorzata Tafil-Klawe, prof. dr hab. n. med. Jacek Klawe, dr hab. n. med. Paweł Zalewski, dr n. o zdr. Joanna Słomko, dr n. o zdr. Monika Zawadka-Kunikowska, dr n. med. Justyna Szrajda, dr n. med. Mariusz Kozakiewicz, mgr Sławomir Kujawski, mgr Adam Piesik, mgr Sebastian Szyper, lek. Łukasz Sokołowski, Anna Dobosiewicz,

w sprawie badania:

„Zastosowanie kriostymulacji ogólnoustrojowej u pacjentów z zespołem przewlekłego zmęczenia (CFS)."

Po zapoznaniu się ze złożonym wnioskiem i w wyniku przeprowadzonej dyskusji oraz głosowania Komisja podjęła

Uchwałę o pozytywnym zaopiniowaniu wniosku

w sprawie przeprowadzenia badań, w zakresie określonym we wniosku pod warunkiem:

- poinformowania uczestników badania w tym również uczestników stanowiących grupę kontrolną o celu oraz zakresie badań i uzyskania od każdego z nich osobnej, pisemnej, świadomej zgody na udział w badaniu, zgodnie z obowiązującymi przepisami, datowanej najpóźniej na moment rozpoczęcia badania, a nie wcześniej niż data uzyskania z Komisji Bioetycznej zgody na takie badanie;
- zapewnienia, że osoby uczestniczące w eksperymencie badawczym nie są ubezwłasnowolnione, nie są żołnierzami służby zasadniczej, nie są osobami pozbawionymi wolności, nie pozostają w zależności służbowej, dydaktycznej lub innej z prowadzącym badanie;
- UWAGA! Uczestnicy badania stanowiący grupę kontrolną nie mogą być rekrutowani spośród studentów lub pracowników podlegających zależności służbowej lub dydaktycznej z badaczami.

- zachowania tajemnicy wszystkich danych, w tym danych osobowych pacjentów, umożliwiających ich identyfikację w ewentualnych publikacjach;
- sugerujemy uzyskanie podpisu uczestnika badania pod informacją o badaniu, lub sporządzenie formularza informacji i świadomej zgody na udział w badaniu na jednej kartce.

Jednocześnie informujemy, iż „Zgoda na udział w badaniu" winna zawierać m.in.: imię i nazwisko badanej osoby; Nr historii choroby pacjenta (L.ks.gł. Oddziału/Poradni) oraz datę i podpis badanej osoby, a także klauzule, że uczestnik badania wyraża zgodę na przetwarzanie danych osobowych dotyczących realizacji tematu badawczego, z wyjątkiem publikacji danych osobowych.

Kierownik badania zobowiązany jest do przechowywania wszystkich dokumentów dotyczących badania przez okres dwudziestu lat.

Zgoda obowiązuje od daty posiedzenia (14.11.2017 r.) do końca 2021 r.

Wydana opinia dotyczy tylko rozpatrywanego wniosku z uwzględnieniem przedstawionego projektu; każda zmiana i modyfikacja wymaga uzyskania odrębnej opinii. Wnioskodawca zobowiązany jest do informowania o wszelkich poprawkach, które mogłyby mieć wpływ na opinię Komisji oraz poinformowania o zakończeniu badania.

Od niniejszej uchwały podmiot zamierzający przeprowadzić eksperyment medyczny, kierownik zakładu opieki zdrowotnej, w której eksperyment medyczny ma być przeprowadzony, mogą wnieść odwołanie do Odwoławczej Komisji Bioetycznej przy Ministrze Zdrowia, za pośrednictwem Komisji Bioetycznej przy Collegium Medicum im. L. Rydygiera w Bydgoszczy, w terminie 14 dni od daty otrzymania niniejszej Uchwały.

Prof. dr hab. med. Karol Śliwka

Przewodniczący Komisji Bioetycznej

Otrzymuje:
prof. dr hab. Jacek J. Klawe
Katedra Higieny, Epidemiologii i Ergonomii
Collegium Medicum w Bydgoszczy

Bydgoszcz, 12.01.2026 r.

mgr Aleksandra Modlińska
Katedra Fizjologii Wysiłku Fizycznego i Anatomii Funkcjonalnej
Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy
Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu
ul. Świętojańska 20, 85-077 Bydgoszcz
aleksandra.modlinska@cm.umk.pl

Szanowny Pan
prof. dr hab. Paweł Zalewski
Kierownik Katedry Fizjologii Wysiłku Fizycznego i Anatomii Funkcjonalnej
Zarządca danych dokumentacji badawczej projektu

WNIOSEK O UDOSTĘPNIENIE DOKUMENTACJI MEDYCZNEJ DO CELÓW NAUKOWYCH

Zwracam się z uprzejmą prośbą o udostępnienie dokumentacji medycznej pacjentów zgromadzonej w ramach projektu badawczego pt. „Zastosowanie kriostymulacji ogólnoustrojowej u pacjentów z zespołem przewlekłego zmęczenia (CFS)", realizowanego w Katedrze Higieny, Epidemiologii i Ergonomii Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu w okresie od 14 listopada 2017 roku do 31 grudnia 2021 roku, zatwierdzonego przez Komisję Bioetyczną (KB 660/2017).

Powyższe dane stanowią podstawę analizy prowadzonej w ramach mojej pracy doktorskiej pt. „Wpływ krioterapii ogólnoustrojowej na zmiany nasilenia objawów zmęczenia i bólu oraz funkcjonowania autonomicznego układu nerwowego u pacjentów z zespołem przewlekłego zmęczenia", realizowanej pod kierunkiem dr hab. Joanny Słomko, prof. UMK, w Katedrze Fizjologii Wysiłku Fizycznego i Anatomii Funkcjonalnej CM UMK w Bydgoszczy.

Wnioskowana analiza ma charakter wtórnego wykorzystania istniejącej dokumentacji medycznej pacjentów z rozpoznaniem zespołu przewlekłego zmęczenia (ME/CFS), którzy uczestniczyli w wyżej wymienionym projekcie. Analiza nie wiąże się z koniecznością nawiązywania kontaktu z uczestnikami badania ani wykonywania jakichkolwiek dodatkowych procedur diagnostycznych lub terapeutycznych.

Zakres wnioskowanego dostępu obejmuje dokumentację medyczną 24 pacjentów z grupy badanej oraz 18 pacjentów z grupy kontrolnej, zgodnie z danymi zgromadzonymi w trakcie realizacji pierwotnego projektu badawczego.

Zobowiązuję się do:

1) przetwarzania udostępnionych danych wyłącznie w celach naukowych, zgodnych z zakresem wyżej opisanej pracy doktorskiej;

2) otrzymania dokumentacji w postaci zakodowanej, pozbawionej danych umożliwiających bezpośrednią identyfikację uczestników, oraz niepodejmowania jakichkolwiek prób ich ponownej identyfikacji; klucz umożliwiający powiązanie kodów badawczych z danymi pacjentów pozostaje wyłącznie w dyspozycji zarządcy danych;

3) zachowania poufności wszelkich danych osobowych uzyskanych w związku z realizacją badania, zgodnie z przepisami Rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. (RODO) oraz ustawy z dnia 10 maja 2018 r. o ochronie danych osobowych;

4) niezwłocznego zwrotu lub trwałego usunięcia udostępnionych danych po zakończeniu analiz, na wezwanie zarządcy danych.

Przewidywany czas realizacji analizy obejmuje okres od lutego do czerwca 2026 roku.

Uprzejmie proszę o pozytywne rozpatrzenie niniejszego wniosku i wyrażenie zgody na udostępnienie przedmiotowej dokumentacji. Jestem do dyspozycji w razie potrzeby udzielenia dodatkowych informacji lub wyjaśnień.

Aleksandra Modlińska

Potwierdzam wyrażenie zgody na udostępnienie dokumentacji medycznej:

Kierownik
Katedry Fizjologii Wysiłku Fizycznego
i Anatomii Funkcjonalnej
prof. dr hab. Paweł Zalewski

prof. dr hab. Paweł Zalewski
Zarządca danych, Kierownik Katedry Fizjologii Wysiłku Fizycznego
i Anatomii Funkcjonalnej CM UMK

BIBLIOGRAFIA

[1] Bateman, L., Bested. A.C., Bonilla, H.F., Chheda, B.V., et al. (2021). Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: essentials of diagnosis and management. Mayo Clinic Proceedings 96 (11).

[2] Holmes, G.P., Kaplan, J.E., Gantz, N.M., Komaroff, A.L., et al. (1988) 'Chronic fatigue syndrome: a working case definition'. Annals of Internal Medicine 108 (3).

[3] Nacul, L. C., Lacerda, E. M., Campion, P., Pheby, D., et al. (2011). The functional status and well-being of people with myalgic encephalomyelitis/chronic syndrome and their careers: BMC Public Health 27 (11).

[4] Gravelsina, S., Vilmane, A., Svirskis, S., Rasa-Dzelzkaleja, S., Nora-Krukle, Z., Vecvagare, K., Krumina, A., Leineman, I., Shoenfeld, Y., & Murovska, M. (2022). Biomarkers in the diagnostic algorithm of myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *Frontiers in immunology*, *13*, 928945.

[5] Lindan, R. (1956) 'Benign myalgic encephalomyelitis'. Canadian Medical Association Journal 5 (7).

[6] Shepherd, C. & Chaudhuri, A. (2019). ME/CFS/PVFS: An Exploration of the Key Clinical Issues. Gawcott: The ME Association.

[7] Maes, M., Anderson, G., Morris, G., & Berk, M. (2013). Diagnosis of myalgic encephalomyelitis: where are we now?. *Expert opinion on medical diagnostics*, *7*(3), 221–225.

[8] Jenkins, R. (1991). Post-viral fatigue syndrome. Epidemiology: lessons from the past. British Medical Bulletin 47 (4).

[9] Jason, L.A., Sunnquist, M., Kot, B. & Brown, A. (2015). Unintended consequences of not specifying exclusionary illnesses for systemic exertion intolerance disease. Diagnostics 5, 272-286.

[10] Twisk, F.N. (2015). Accurate diagnosis of myalgic encephalomyelitis and chronic fatigue syndrome based upon objective test methods for characteristic symptoms. World Journal of Methodology 5 (2).

[11] National Institute for Health and Care Excellence (2021). Myalgic encephalomyelitis (or encephalopathy)/chronic fatigue syndrome: diagnosis and management. Dostęp do strony z dnia 29.10.2024: https://www.nice.org.uk/guidance/ng206.

[12] Centers for Disease Control and Prevention (2022). Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. Dostęp do strony z dnia 29.10.2024: https://www.cdc.gov/me-cfs/about/index.html.

[13] Kingdon, C., Lowe, A., Shepherd, C., & Nacul, L. (2022). What Primary Care Practitioners Need to Know about the New NICE Guideline for Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome in Adults. *Healthcare (Basel, Switzerland)*, *10*(12), 2438.

[14] Bae, J., & Lin, J. S. (2019). Healthcare Utilization in Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS): Analysis of US Ambulatory Healthcare Data, 2000-2009. *Frontiers in pediatrics*, *7*, 185.

[15] Kujawski S., Zalewski, P, Newton J. (2021). Do some long COVID patients suffer from ME/CFS?. Medical Research Journal. 279-280. 10.5603/MRJ.a2021.0049.

[16] Komaroff, A. L., & Lipkin, W. I. (2023). ME/CFS and Long COVID share similar symptoms and biological abnormalities: road map to the literature. Frontiers in medicine, 10, 1187163.

[17] Mirin A. A. (2025). Rate of 4.5% Post-COVID ME/CFS Onset Cited in Recent RECOVER Study is Based on Biased Cohort. Journal of general internal medicine, 40(13), 3258.

[18] Dehlia, A., & Guthridge, M. A. (2024). The persistence of myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS) after SARS-CoV-2 infection: A systematic review and meta-analysis. *The Journal of infection*, *89*(6), 106297.

[19] Ivanovska, M., Homadi, M. S., Angelova, G., Taskov, H., & Murdjeva, M. (2025). Differential Characteristics and Comparison Between Long-COVID Syndrome and Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS). Biomedicines, 13(11), 2797.

[20] Xia, L., Wang, L., Tian, W., Zhao, Q., Zhang, X., Kang, S., Wang, Y., Li, X., Guo, W., Zhao, J., Zhang, Y., Chen, Z., & Li, N. (2025). Research progress of chronic fatigue in neurodegenerative diseases. *Neurological sciences: official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*, *46*(10), 4791–4804.

[21] Albright, F., Light, K., Light, A., Bateman, L. & Cannon-Albright, L.A. (2011) Evidence for a heritable predisposition to chronic fatigue syndrome: BMC Neurology 11 (62).

[22] Perez, M., Jaundoo, R., Hilton, K., Del Alamo, A., et al. (2019). Genetic predisposition for immune system, hormone, and metabolic dysfunction in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: a pilot study: Frontiers in Pediatrics 7.

[23] Jason, L. A., Cotler, J., Islam, M. F., Furst, J., & Katz, B. Z. (2022). Predictors for Developing Severe Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome Following Infectious Mononucleosis. *Journal of rehabilitation therapy*, *4*(1), 1–5.

[24] Decode ME Study (2020). Data dostępu z dnia 29.11.2024: www.decodeme.org.uk.

[25] Preprint z badania Decode ME Study (2025). Data dostępu z dnia 12.10.2025: https://www.research.ed.ac.uk/en/publications/initial-findings-from-the-decodeme-genome-wide-association-study.

[26] Komaroff, A.L. & Bateman, L. (2021). Will COVID-19 lead to myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome?" Frontiers in Medicine (Lausanne) 18 (7).

[27] Naess, H., Sundal, E., Myhr. K.M. & Nyland, H.L. (2010). Postinfectious and chronic fatigue syndromes: clinical experience from a tertiary-referral centre in Norway. In Vivo 24 (2).

[28] Gherardi, R.K., Crépeaux, G. & Authier, F.J. (2019). Myalgia and chronic fatigue Syndrome following immunization: macrophagic myofascitis and animal studies support linkage to aluminum adjuvant persistency and diffusion in the immune system. Autoimmunity Reviews 18 (7).

[29] Capelli, E., Zola, R., Lorusso, L., Venturini, L., Sardi, F., & Ricevuti, G. (2010). Chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis: an update. *International journal of immunopathology and pharmacology*, *23*(4), 981–989.

[30] Komaroff, A. L. (2019). *Advances in Understanding the Pathophysiology of Chronic Fatigue Syndrome. JAMA.* doi:10.1001/jama.2019.8312.

[31] Jason, L.A., Porter, N., Herrington, J., Sorenson, M. & Kubow, S. (2009). Kindling and oxidative stress as contributors to myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: Journal of Behavioral Neuroscience 7 (2).

[32] Morris, G. & Maes, M. (2013). A neuro-immune model of myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: Metabolic Brain Disease 28 (4).

[33] Papadopoulos, A. & Cleare, A. (2012). Hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysfunction in chronic fatigue syndrome. Nature Reviews Endocrinology 8.

[34] Proal, A. & Marshall. T (2018). Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome in the era of the human microbiome: persistent pathogens drive chronic symptoms by interfering with host metabolism, gene expression, and immunity: Frontiers in Pediatrics 4 (6).

[35] Batham, J., Dwyer, J., Eaton-Fitch, N., & Marshall-Gradisnik, S. (2024). Autoimmunity's enigmatic role: exploring the connection with myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *BMC immunology*, *25*(1), 62.

[36] Bynke, A., Julin, P., Gottfries, C. G., Heidecke, H., Scheibenbogen, C., & Bergquist, J. (2020). Autoantibodies to beta-adrenergic and muscarinic cholinergic receptors in Myalgic Encephalomyelitis (ME) patients - A validation study in plasma and cerebrospinal fluid from two Swedish cohorts. *Brain, behavior, & immunity - health*, *7*, 100107.

[37] Steiner, S., Fehrer, A., Hoheisel, F., Schoening, S., Aschenbrenner, A., Babel, N., Bellmann-Strobl, J., Finke, C., Fluge, Ø., Froehlich, L., Goebel, A., Grande, B., Haas, J. P., Hohberger, B., Jason, L. A., Komaroff, A. L., Lacerda, E., Liebl, M., Maier, A., Mella, O., … Scheibenbogen, C. (2023). Understanding, diagnosing, and treating Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome - State of the art: Report of the 2nd international meeting at the Charité Fatigue Center. *Autoimmunity reviews*, *22*(11), 103452.

[38] Rekeland, I. G., Fosså, A., Lande, A., Ktoridou-Valen, I., Sørland, K., Holsen, M., Tronstad, K. J., Risa, K., Alme, K., Viken, M. K., Lie, B. A., Dahl, O., Mella, O., & Fluge, Ø. (2020). Intravenous Cyclophosphamide in Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. An Open-Label Phase II Study. *Frontiers in medicine*, *7*, 162.

[39] Arron, H. E., Marsh, B. D., Kell, D. B., Khan, M. A., Jaeger, B. R., & Pretorius, E. (2024). Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: the biology of a neglected disease. *Frontiers in immunology*, *15*, 1386607.

[40] Lim, E. J., Ahn, Y. C., Jang, E. S., Lee, S. W., Lee, S. H., & Son, C. G. (2020). Systematic review and meta-analysis of the prevalence of chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis (CFS/ME). *Journal of translational medicine*, *18*(1), 100.

[41] Rowe, P. C., Underhill, R. A., Friedman, K. J., Gurwitt, A., Medow, M. S., Schwartz, M. S., Speight, N., Stewart, J. M., Vallings, R., & Rowe, K. S. (2017). Myalgic

Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome Diagnosis and Management in Young People: A Primer. *Frontiers in pediatrics*, *5*, 121.

[42] Líndal, E., Stefánsson, J. G., & Bergmann, S. (2002). The prevalence of chronic fatigue syndrome in Iceland - a national comparison by gender drawing on four different criteria. *Nordic journal of psychiatry*, *56*(4), 273–277.

[43] Vahratian A, Lin JS, Bertolli J, Unger ER. Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome in adults: United States, 2021–2022. NCHS Data Brief, no 488. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics. 2023.

[44] Nacul, L. C., Lacerda, E. M., Pheby, D., Campion, P., Molokhia, M., Fayyaz, S., Leite, J. C., Poland, F., Howe, A., & Drachler, M. L. (2011). Prevalence of myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS) in three regions of England: a repeated cross-sectional study in primary care. *BMC medicine*, *9*, 91.

[45] Cortes Rivera, M., Mastronardi, C., Silva-Aldana, C. T., Arcos-Burgos, M., & Lidbury, B. A. (2019). Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: A Comprehensive Review. *Diagnostics (Basel, Switzerland)*, *9*(3), 91.

[46] Johnston, S., Brenu, E. W., Staines, D., & Marshall-Gradisnik, S. (2013). The prevalence of chronic fatigue syndrome/ myalgic encephalomyelitis: a meta-analysis. *Clinical epidemiology*, *5*, 105–110.

[47] Słomko, J., Newton, J. L., Kujawski, S., Tafil-Klawe, M., Klawe, J., Staines, D., Marshall-Gradisnik, S., & Zalewski, P. (2019). Prevalence and characteristics of chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis (CFS/ME) in Poland: a cross-sectional study. *BMJ open*, *9*(3), e023955.

[48] Lewis, I., Pairman, J., Spickett, G. & Newton, J.L. (2013). Is chronic fatigue syndrome in older patients a different disease? A clinical cohort study: European Journal of Clinical Investigation 43 (3).

[49] Carruthers, B. M., van de Sande, M. I., De Meirleir, K. L., Klimas, N. G., Broderick, G., Mitchell, T., Staines, D., Powles, A. C., Speight, N., Vallings, R., Bateman, L., Baumgarten-Austrheim, B., Bell, D. S., Carlo-Stella, N., Chia, J., Darragh, A., Jo, D., Lewis, D., Light, A. R., Marshall-Gradisnik, S., … Stevens, S. (2011). Myalgic encephalomyelitis: International Consensus Criteria. *Journal of internal medicine*, *270*(4), 327–338.

[50] Jason, L. A., Boulton, A., Porter, N. S., Jessen, T., Njoku, M. G., & Friedberg, F. (2010). Classification of myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome by types of fatigue. *Behavioral medicine (Washington, D.C.)*, *36*(1), 24–31.

[51] Ghali, A., Lacout, C., Fortrat, J. O., Depres, K., Ghali, M., & Lavigne, C. (2022). Factors Influencing the Prognosis of Patients with Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. *Diagnostics (Basel, Switzerland)*, *12*(10), 2540.

[52] Collin, S.M., Crawley, E., May, M.T., Sterne, J.A., Hollingworth, W. & Database UK CFS/ME National Outcomes (2011). The impact of CFS/ME on employment and productivity in the UK: a cross-sectional study based on the CFS/ME national outcomes database. BMC Health Services Research 11.

[53] Chu, L., Valencia, I..J., Garvert, D.W. & Montoya, J.G. (2019). Onset patterns and course of myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. Frontiers in Pediatrics 5.

[54] Vyas, J., Muirhead, N., Singh, R., Ephgrave, R. & Finlay, A.Y. (2022. Impact of myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS) on the quality of life of people with ME/CFS and their partners and family members: an online cross-sectional survey. BMJ Open 12 (5).

[55] Chu, L., Elliott, M., Stein, E. & Jason, L.A. (2021). Identifying and managing suicidality in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. Healthcare (Basel) 9 (6).

[56] Johnson, M.L., Cotler, J., Terman, J.M. & Jason, L.A. (2022). Risk factors for suicide in chronic fatigue syndrome: Death Studies 46 (3).

[57] Nacul, L., O'Boyle, S., Palla, L., Nacul, F. E., Mudie, K., Kingdon, C. C., Cliff, J. M., Clark, T. G., Dockrell, H. M., & Lacerda, E. M. (2020). How Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS) Progresses: The Natural History of ME/CFS. *Frontiers in neurology*, *11*, 826.

[58] Nacul, L., Lacerda, E. M., Kingdon, C. C., Curran, H., & Bowman, E. W. (2019). How have selection bias and disease misclassification undermined the validity of myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome studies?. *Journal of health psychology*, *24*(12), 1765–1769.

[59] Thapaliya, K., Staines, D., Marshall-Gradisnik, S., Su, J., &Barnden, L. (2022). Volumetric differences in hippocampal subfields and associations with clinical measures in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *Journal of neuroscience research*, *100*(7), 1476–1486.

[60] Fukuda, K., Straus, S. E., Hickie, I., Sharpe, M. C., Dobbins, J. G., &Komaroff, A. (1994). The chronic fatigue syndrome: a comprehensive approach to its definition and study. International Chronic Fatigue Syndrome Study Group. *Annals of internal medicine*, *121*(12), 953–959.

[61] Carruthers, B. M. , Jain, A. K. , De Meirleir, K. L. , Peterson, D. L. , Klimas, N. G. , Lerner, A. M. , Bested, A. C. , Flor-Henry, P. , Joshi, P. , & Powles, A. P. (2003). Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: Clinical working case definition, diagnostic and treatment protocols. Journal of Chronic Fatigue Syndrome, 11, 7–115. 10.1300/J092v11n01_02

[62] Jason, L. A., McManimen, S., Sunnquist, M., Brown, A., Newton, J. L., & Strand, E. B. (2015). Examining the Institute of Medicine's Recommendations Regarding Chronic Fatigue Syndrome: Clinical Versus Research Criteria. *Journal of neurology and psychology*, *2015*(Suppl 2).

[63] Thapaliya, K., Marshall-Gradisnik, S., Staines, D., &Barnden, L. (2021). Diffusion tensor imaging reveals neuronal microstructural changes in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *The Europeanjournal of neuroscience*, *54*(6), 6214–6228.

[64] Brown, A. A., Jason, L. A., Evans, M. A., & Flores, S. (2013). Contrasting Case Definitions: The ME International Consensus Criteria vs. the Fukuda et al. CFS Criteria. *North American journal of psychology*, *15*(1), 103–120.

[65] Baraniuk J. N. (2017). Chronic Fatigue Syndrome prevalence is grossly overestimated using Oxford criteria compared to Centers for Disease Control (Fukuda) criteria in a U.S. population study. *Fatigue: biomedicine, health & behavior*, *5*(4), 215–230.

[66] Brurberg, K. G., Fønhus, M. S., Larun, L., Flottorp, S., &Malterud, K. (2014). Case definitions for chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis (CFS/ME): a systematic review. *BMJ open*, *4*(2), e003973.

[67] Jason LA, Evans M, Porter N, Brown M, Brown A, Hunnell J, Anderson V, Lerch A, De Meirleir K, Friedberg F. The development of a revised Canadian myalgic encephalomyelitis chronic fatigue syndrome case definition. American Journal of Biochemistry and Biotechnology. 2010;6:120–135.

[68] Jason, L. A., Sunnquist, M., Brown, A., Evans, M., Vernon, S. D., Furst, J., & Simonis, V. (2014). Examining case definition criteria for chronic fatigue syndrome and myalgic encephalomyelitis. *Fatigue: biomedicine, health & behavior*, *2*(1), 40–56.

[69] https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK579530/ - Dostęp dnia 09.06.2025 roku – National Guideline Centre (UK). Identifying and diagnosing ME/CFS: Myalgic encephalomyelitis (or encephalopathy) / chronic fatigue syndrome: diagnosis and management: Evidence review D. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2021 Oct. (NICE Guideline, No. 206.)

[70] Jason, L. A., Sunnquist, M., Brown, A., Newton, J. L., Strand, E. B., & Vernon, S. D. (2015). Chronic Fatigue Syndrome versus Systemic Exertion Intolerance Disease. *Fatigue: biomedicine, health & behavior*, *3*(3), 127–141.

[71] Wormgoor, M. E. A., & Rodenburg, S. C. (2021). The evidence base for physiotherapy in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome when considering post-exertional malaise: a systematic review and narrative synthesis. *Journal of translational medicine*, *19*(1), 1.

[72] Smith, M. E. B., Nelson, H. D., Haney, E., Pappas, M., Daeges, M., Wasson, N., & McDonagh, M. (2014). Diagnosis and Treatment of Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. *Evidence report/technology assessment*, (219), 1–433.

[73] Leslie K., Bull M., Clague-Baker N., Hilliard N., A Physiotherapist's Guide to Understanding and Managing ME/CFS; 2013. Jessica Kingsley Publishers

[74] Committee on the Diagnostic Criteria for Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome, Board on the Health of Select Populations, & Institute of Medicine. (2015). *Beyond Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: Redefining an Illness*. National Academies Press (US).

[75] Lim, E. J., Kang, E. B., Jang, E. S., & Son, C. G. (2020). The Prospects of the Two-Day Cardiopulmonary Exercise Test (CPET) in ME/CFS Patients: A Meta-Analysis. *Journal of clinical medicine*, *9*(12), 4040.

[76] Slavin, M. D., Bailey, H. M., Hickey, E. J., Vasudevan, A., Ledingham, A., Tannenbaum, L., Bateman, L., Kaufman, D. L., Peterson, D. L., Ruhoy, I. S., Systrom, D. M., Felsenstein, D., & Kazis, L. E. (2023). Myalgic Encephalomyelitis-Chronic Fatigue Syndrome Common Data Element item content analysis. *PloS one*, *18*(9), e0291364.

[77] Collin, S. M., Heron, J., Nikolaus, S., Knoop, H., & Crawley, E. (2018). Chronic fatigue syndrome (CFS/ME) symptom-based phenotypes and 1-year treatment outcomes in two clinical cohorts of adult patients in the UK and The Netherlands. *Journal of psychosomatic research*, *104*, 29–34.

[78] Wilson, A., Hickie, I., Hadzi-Pavlovic, D., Wakefield, D., Parker, G., Straus, S.E., Dale, J., McCluskey, D., Hinds, G., Brickman, A., Goldenberg, D., Demitrack, M., Blakely, T., Wessely, S., Sharpe, M. and Lloyd, A. (2001), What is chronic fatigue syndrome? Heterogeneity within an international multicentre study. Australian and New Zealand Journal of Psychiatry, 35: 520-527.

[79] Słomko, J., Estévez-López, F., Kujawski, S., Zawadka-Kunikowska, M., Tafil-Klawe, M., Klawe, J. J., Morten, K. J., Szrajda, J., Murovska, M., Newton, J. L., & Zalewski, P. (2020). Autonomic Phenotypes in Chronic Fatigue Syndrome (CFS) Are Associated with Illness Severity: A Cluster Analysis. *Journal of clinical medicine*, *9*(8), 2531.

[80] Montoya, J. G., Dowell, T. G., Mooney, A. E., Dimmock, M. E., & Chu, L. (2021). Caring for the Patient with Severe or Very Severe Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. *Healthcare (Basel, Switzerland)*, *9*(10), 1331.

[81] Chu, L., Valencia, I. J., Garvert, D. W., & Montoya, J. G. (2018). Deconstructing post-exertional malaise in myalgic encephalomyelitis/ chronic fatigue syndrome: A patient-centered, cross-sectional survey. *PloS one*, *13*(6), e0197811.

[82] Twisk F. (2018). Myalgic Encephalomyelitis or What? The International Consensus Criteria. *Diagnostics (Basel, Switzerland)*, *9*(1), 1.

[83] Holtzman, C. S., Bhatia, S., Cotler, J., & Jason, L. A. (2019). Assessment of Post-Exertional Malaise (PEM) in Patients with Myalgic Encephalomyelitis (ME) and Chronic Fatigue Syndrome (CFS): A Patient-Driven Survey. *Diagnostics (Basel, Switzerland)*, *9*(1), 26.

[84] Keech, A., Sandler, C. X., Vollmer-Conna, U., Cvejic, E., Lloyd, A. R., & Barry, B. K. (2015). Capturing the post-exertional exacerbation of fatigue following physical and cognitive challenge in patients with chronic fatigue syndrome. *Journal of psychosomatic research*, *79*(6), 537–549.

[85] Osellame, L. D., Blacker, T. S., & Duchen, M. R. (2012). Cellular and molecular mechanisms of mitochondrial function. *Best practice & research. Clinical endocrinology & metabolism*, *26*(6), 711–723.

[86] Davenport, T. E., Stevens, S. R., Stevens, J., Snell, C. R., & Van Ness, J. M. (2020). Properties of measurements obtained during cardiopulmonary exercise testing in individuals with Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. *Work (Reading, Mass.)*, *66*(2), 247–256.

[87] Tomas, C., Elson, J. L., Strassheim, V., Newton, J. L., & Walker, M. (2020). The effect of myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS) severity on cellular bioenergetic function. *PloS one*, *15*(4), e0231136.

[88] Holden, S., Maksoud, R., Eaton-Fitch, N., Cabanas, H., Staines, D., & Marshall-Gradisnik, S. (2020). A systematic review of mitochondrial abnormalities in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome/systemic exertion intolerance disease. *Journal of translational medicine*, *18*(1), 290.

[89] Morris, G., & Maes, M. (2014). Mitochondrial dysfunctions in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome explained by activated immuno-inflammatory, oxidative and nitrosative stress pathways. *Metabolic brain disease*, *29*(1), 19–36.

[90] Davenport, T. E., Lehnen, M., Stevens, S. R., VanNess, J. M., Stevens, J., & Snell, C. R. (2019). Chronotropic Intolerance: An Overlooked Determinant of Symptoms and Activity Limitation in Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome?. *Frontiers in pediatrics*, *7*, 82.

[91] Conroy, K. E., Islam, M. F., & Jason, L. A. (2023). Evaluating case diagnostic criteria for myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS): toward an empirical case definition. *Disability and rehabilitation*, *45*(5), 840–847.

[92] Billones, R., Liwang, J. K., Butler, K., Graves, L., & Saligan, L. N. (2021). Dissecting the fatigue experience: A scoping review of fatigue definitions, dimensions, and measures in non-oncologic medical conditions. *Brain, behavior, & immunity - health*, *15*, 100266.

[93] Meeus, M., Ickmans, K., Struyf, F., Kos, D., Lambrecht, L., Willekens, B., Cras, P., & Nijs, J. (2016). What is in a name? Comparing diagnostic criteria for chronic fatigue syndrome with or without fibromyalgia. *Clinical rheumatology*, *35*(1), 191–203.

[94] Jäkel, B., Kedor, C., Grabowski, P., Wittke, K., Thiel, S., Scherbakov, N., Doehner, W., Scheibenbogen, C., & Freitag, H. (2021). Hand grip strength and fatigability: correlation with clinical parameters and diagnostic suitability in ME/CFS. *Journal of translational medicine*, *19*(1), 159.

[95] Tomas, C., Brown, A. E., Newton, J. L., & Elson, J. L. (2019). Mitochondrial complex activity in permeabilised cells of chronic fatigue syndrome patients using two cell types. *PeerJ*, *7*, e6500.

[96] Sharples, S. A., Gould, J. A., Vandenberk, M. S., & Kalmar, J. M. (2016). Cortical Mechanisms of Central Fatigue and Sense of Effort. *PloS one*, *11*(2), e0149026.

[97] Siemionow, V., Fang, Y., Calabrese, L., Sahgal, V., & Yue, G. H. (2004). Altered central nervous system signal during motor performance in chronic fatigue syndrome. *Clinical neurophysiology: official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, *115*(10), 2372–2381.

[98] Schillings, M. L., Kalkman, J. S., van der Werf, S. P., van Engelen, B. G., Bleijenberg, G., & Zwarts, M. J. (2004). Diminished central activation during maximal voluntary contraction in chronic fatigue syndrome. *Clinical neurophysiology: official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, *115*(11), 2518–2524.

[99] Georgiades, E., Behan, W. M., Kilduff, L. P., Hadjicharalambous, M., Mackie, E. E., Wilson, J., Ward, S. A., & Pitsiladis, Y. P. (2003). Chronic fatigue syndrome: new evidence for a central fatigue disorder. *Clinical science (London, England : 1979)*, *105*(2), 213–218.

[100] Davey, N. J., Puri, B. K., Catley, M., Main, J., Nowicky, A. V., & Zaman, R. (2003). Deficit in motor performance correlates with changed corticospinal excitability in patients with chronic fatigue syndrome. *International journal of clinical practice*, *57*(4), 262–264.

[101] Akıncı, B., Oğul, Ö. E., Hanoğlu, L., Kulaç, B., Ören, D., Ulu, O., & Basançelebi, B. (2023). Evaluation of cognitive functions in adult individuals with COVID-19. *Neurological sciences: official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*, *44*(3), 793–802.

[102] Aoun Sebaiti, M., Hainselin, M., Gounden, Y., Sirbu, C. A., Sekulic, S., Lorusso, L., Nacul, L., & Authier, F. J. (2022). Systematic review and meta-analysis of cognitive impairment in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS). *Scientific reports*, *12*(1), 2157. https://doi.org/10.1038/s41598-021-04764-w

[103] Ocon A. J. (2013). Caught in the thickness of brain fog: exploring the cognitive symptoms of Chronic Fatigue Syndrome. *Frontiers in physiology*, *4*, 63.

[104] Cockshell, S. J., & Mathias, J. L. (2013). Cognitive deficits in chronic fatigue syndrome and their relationship to psychological status, symptomatology, and everyday functioning. *Neuropsychology*, *27*(2), 230–242.

[105] Cockshell, S. J., & Mathias, J. L. (2010). Cognitive functioning in chronic fatigue syndrome: a meta-analysis. *Psychological medicine*, *40*(8), 1253–1267.

[106] van Campen, C. L. M. C., Rowe, P. C., Verheugt, F. W. A., & Visser, F. C. (2020). Cognitive Function Declines Following Orthostatic Stress in Adults With Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS). *Frontiers in neuroscience*, *14*, 688.

[107] Campen, C. L. M. V., Rowe, P. C., & Visser, F. C. (2020). Reductions in Cerebral Blood Flow Can Be Provoked by Sitting in Severe Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome Patients. *Healthcare (Basel, Switzerland)*, *8*(4), 394.

[108] Mateo, L. J., Chu, L., Stevens, S., Stevens, J., Snell, C. R., Davenport, T., & VanNess, J. M. (2020). Post-exertional symptoms distinguish Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome subjects from healthy controls. *Work (Reading, Mass.)*, *66*(2), 265–275.

[109] Patrick Neary, J., Roberts, A. D., Leavins, N., Harrison, M. F., Croll, J. C., & Sexsmith, J. R. (2008). Prefrontal cortex oxygenation during incremental exercise in chronic fatigue syndrome. *Clinical physiology and functional imaging*, *28*(6), 364–372.

[110] Shan, Z. Y., Barnden, L. R., Kwiatek, R. A., Bhuta, S., Hermens, D. F., & Lagopoulos, J. (2020). Neuroimaging characteristics of myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS): a systematic review. *Journal of translational medicine*, *18*(1), 335.

[111] Barnden, L. R., Shan, Z. Y., Staines, D. R., Marshall-Gradisnik, S., Finegan, K., Ireland, T., & Bhuta, S. (2019). Intra brainstem connectivity is impaired in chronic fatigue syndrome. *NeuroImage. Clinical*, *24*, 102045.

[112] Mueller, C., Lin, J. C., Sheriff, S., Maudsley, A. A., & Younger, J. W. (2020). Evidence of widespread metabolite abnormalities in Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: assessment with whole-brain magnetic resonance spectroscopy. *Brain imaging and behavior*, *14*(2), 562–572.

[113] Khacho, M., Clark, A., Svoboda, D. S., MacLaurin, J. G., Lagace, D. C., Park, D. S., & Slack, R. S. (2017). Mitochondrial dysfunction underlies cognitive defects as a result of

neural stem cell depletion and impaired neurogenesis. *Human molecular genetics*, *26*(17), 3327–3341.

[114] Jackson, M. L., & Bruck, D. (2012). Sleep abnormalities in chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis: a review. *Journal of clinical sleep medicine: JCSM : official publication of the American Academy of Sleep Medicine*, *8*(6), 719–728.

[115] Shan, Z. Y., Kwiatek, R., Burnet, R., Del Fante, P., Staines, D. R., Marshall-Gradisnik, S. M., & Barnden, L. R. (2017). Medial prefrontal cortex deficits correlate with unrefreshing sleep in patients with chronic fatigue syndrome. *NMR in biomedicine*, *30*(10), 10.1002/nbm.3757.

[116] Nelson, M. J., Bahl, J. S., Buckley, J. D., Thomson, R. L., & Davison, K. (2019). Evidence of altered cardiac autonomic regulation in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Medicine*, *98*(43), e17600.

[117] Tracy, L. M., Ioannou, L., Baker, K. S., Gibson, S. J., Georgiou-Karistianis, N., & Giummarra, M. J. (2016). Meta-analytic evidence for decreased heart rate variability in chronic pain implicating parasympathetic nervous system dysregulation. *Pain*, *157*(1), 7–29.

[118] Bertsch, K., Hagemann, D., Naumann, E., Schächinger, H., & Schulz, A. (2012). Stability of heart rate variability indices reflecting parasympathetic activity. *Psychophysiology*, *49*(5), 672–682.

[119] Boneva, R. S., Decker, M. J., Maloney, E. M., Lin, J. M., Jones, J. F., Helgason, H. G., Heim, C. M., Rye, D. B., & Reeves, W. C. (2007). Higher heart rate and reduced heart rate variability persist during sleep in chronic fatigue syndrome: a population-based study. *Autonomic neuroscience: basic & clinical*, *137*(1-2), 94–101.

[120] Swai, J., Hu, Z., Zhao, X., Rugambwa, T., & Ming, G. (2019). Heart rate and heart rate variability comparison between postural orthostatic tachycardia syndrome versus healthy participants; a systematic review and meta-analysis. *BMC cardiovascular disorders*, *19*(1), 320.

[121] Escorihuela, R. M., Capdevila, L., Castro, J. R., Zaragozà, M. C., Maurel, S., Alegre, J., & Castro-Marrero, J. (2020). Reduced heart rate variability predicts fatigue severity in individuals with chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis. *Journal of translational medicine*, *18*(1), 4.

[122] Barnden, L. R., Kwiatek, R., Crouch, B., Burnet, R., & Del Fante, P. (2016). Autonomic correlations with MRI are abnormal in the brainstem vasomotor centre in Chronic Fatigue Syndrome. *NeuroImage. Clinical*, *11*, 530–537.

[123] van Campen, C. L. M. C., Verheugt, F. W. A., Rowe, P. C., & Visser, F. C. (2023). Orthostatic chronotropic incompetence in patients with myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS). *IBRO neuroscience reports*, *15*, 1–10.

[124] Freeman R. (2002). The chronic fatigue syndrome is a disease of the autonomic nervous system. Sometimes. *Clinical autonomic research: official journal of the Clinical Autonomic Research Society*, *12*(4), 231–233.

[125] Lewis, I., Pairman, J., Spickett, G., & Newton, J. L. (2013). Clinical characteristics of a novel subgroup of chronic fatigue syndrome patients with postural orthostatic tachycardia syndrome. *Journal of internal medicine*, *273*(5), 501–510.

[126] Seton, K. A., Espejo-Oltra, J. A., Giménez-Orenga, K., Haagmans, R., Ramadan, D. J., Mehlsen, J., & European ME Research Group for Early Career Researchers (Young EMERG) (2024). Advancing Research and Treatment: An Overview of Clinical Trials in Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS) and Future Perspectives. *Journal of clinical medicine*, *13*(2), 325.

[127] Naik, H., Cooke, E., Boulter, T., Dyer, R., Bone, J. N., Tsai, M., Cristobal, J., McKay, R. J., Song, X., & Nacul, L. (2024). Low-dose naltrexone for post-COVID fatigue syndrome: a study protocol for a double-blind, randomised trial in British Columbia. *BMJ open*, *14*(5), e085272.

[128] Ruan, B. T., Bulbule, S., Gile, B., Reyes, A., Chheda, B., Bateman, L., Bell, J., Yellman, B., Grach, S. L., Berner, J., Peterson, D. L., Kaufman, D., Roy, A., & Gottschalk, C. G. (2025). Low-dose rapamycin alleviates clinical symptoms of fatigue and PEM in ME/CFS patients via improvement of autophagy: a pilot study. *Journal of translational medicine*, *23*(1), 1148.

[129] https://www.hcplive.com/view/rapamycin-improves-proms-me-cfs-early-trial. Dostęp dnia 09.12.2025 roku

[130] Wohlrab, F., Eltity, M., Ufer, F., Paul, F., Scheibenbogen, C., & Bellmann-Strobl, J. (2025). Autoantibody targeting therapies in post COVID syndrome and myalgic

encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *Expert opinion on biological therapy*, *25*(5), 1–5.

[131] Crosby, L. D., Kalanidhi, S., Bonilla, A., Subramanian, A., Ballon, J. S., & Bonilla, H. (2021). Off label use of Aripiprazole shows promise as a treatment for Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS): a retrospective study of 101 patients treated with a low dose of Aripiprazole. *Journal of translational medicine*, *19*(1), 50.

[132] Cash, A., Vernon, S. D., Rond, C., Bateman, L., Abbaszadeh, S., Bell, J., Yellman, B., & Kaufman, D. L. (2024). RESTORE ME: a RCT of oxaloacetate for improving fatigue in patients with myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *Frontiers in neurology*, 15, 1483876.

[133] Strayer DR i in. A double-blind, placebo-controlled, randomized trial of the TLR-3 agonist rintatolimod in severe CFS/ME. PLoS ONE. 2012;7(3):e31334. DOI: 10.1371/journal.pone.0031334

[134] Stein E i in. Efficacy of repeated immunoadsorption in patients with post-COVID myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome and elevated β2-adrenergic receptor autoantibodies: a prospective cohort study. Lancet Reg Health Eur. 2024 Dec 12;49:101161. DOI: 10.1016/j.lanepe.2024.101161

[135] Fluge Ø, Rekeland IG, Lien K i in. B-Lymphocyte Depletion in Patients With Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial (RituxME). Ann Intern Med. 2019;170(9):585–593. DOI: 10.7326/M18-1451

[136] Fluge Ø, Rekeland IG, Sørland K i in. Plasma cell targeting with the anti-CD38 antibody daratumumab in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome – a clinical pilot study. Front Med. 2025 Jul 9;12:1607353. DOI: 10.3389/fmed.2025.1607353

[137] White, P. D., Goldsmith, K., Johnson, A. L., Chalder, T., & Sharpe, M. (2013). Recovery from chronic fatigue syndrome after treatments given in the PACE trial. *Psychological medicine*, *43*(10), 2227–2235.

[138] Larun, L., Brurberg, K. G., Odgaard-Jensen, J., & Price, J. R. (2019). Exercise therapy for chronic fatigue syndrome. *The Cochrane database of systematic reviews*, *10*(10), CD003200.

[139] Chambers D, Bagnall AM, Hempel S, Forbes C. Interventions for the treatment, management and rehabilitation of patients with chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis: an updated systematic review. Journal of the Royal Society of Medicine. 2006 Oct;99(10):506-20.

[140] Sharpe, M., Goldsmith, K. A., Johnson, A. L., Chalder, T., Walker, J., & White, P. D. (2015). Rehabilitative treatments for chronic fatigue syndrome: long-term follow-up from the PACE trial. *The lancet. Psychiatry*, *2*(12), 1067–1074.

[141] Wilshire CE, Kindlon T, Courtney R, Matthees A, Tuller D, Geraghty K, Levin B. Rethinking the treatment of chronic fatigue syndrome—a reanalysis and evaluation of findings from a recent major trial of graded exercise and CBT. BMC psychology. 2018 Dec;6(1):1-2.

[142] Vink, M., & Vink-Niese, A. (2018). Graded exercise therapy for myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome is not effective and unsafe. Re-analysis of a Cochrane review. *Health psychology open*, *5*(2), 2055102918805187.

[143] Castro-Marrero, J., Sáez-Francàs, N., Santillo, D., & Alegre, J. (2017). Treatment and management of chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis: all roads lead to Rome. *British journal of pharmacology*, *174*(5), 345–369.

[144] Vink, M., & Vink-Niese, F. (2022). Is It Useful to Question the Recovery Behaviour of Patients with ME/CFS or Long COVID?. *Healthcare (Basel, Switzerland)*, *10*(2), 392.

[145] Twisk, F. N., & Maes, M. (2009). A review on cognitive behavorial therapy (CBT) and graded exercise therapy (GET) in myalgic encephalomyelitis (ME) / chronic fatigue syndrome (CFS): CBT/GET is not only ineffective and not evidence-based, but also potentially harmful for many patients with ME/CFS. *Neuro endocrinology letters*, *30*(3), 284–299.

[146] Kindlon, T. (2011). Reporting of Harms Associated with Graded Exercise Therapy and Cognitive Behavioural Therapy in Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. Bulletin of the IACFS/ME. 19. 59-111.

[147] Kindlon T. (2017). Do graded activity therapies cause harm in chronic fatigue syndrome?. *Journal of health psychology*, *22*(9), 1146–1154.

[148] Hofmann SG, Asnaani A, Vonk IJ, Sawyer AT, Fang A. The efficacy of cognitive behavioral therapy: a review of meta-analyses. Cognit Ther Res. 2012;36:427–440. doi: 10.1007/s10608-012-9476-1.

[149] Blackwell SE, Heidenreich T. Cognitive behavior therapy at the crossroads. Int J Cogn Ther. 2021;8:1–22. doi: 10.1007/s41811-021-00104-y.

[150] Beck AT. Cognitive therapy. A 30-year retrospective. Am Psychol. 1991;46:368–375. doi: 10.1037/0003-066X.46.4.368.

[151] Soler AF, Cebolla A, McCracken LM, D'Amico F, Knapp M, López-Montoyo A, et al. Economic impact of third-wave cognitive behavioral therapies: a systematic review and quality assessment of economic evaluations in randomized controlled trials. Behav Ther. 2018;49:124–147. doi: 10.1016/j.beth.2017.07.001.

[152] Nakao, M., Shirotsuki, K., & Sugaya, N. (2021). Cognitive-behavioral therapy for management of mental health and stress-related disorders: Recent advances in techniques and technologies. *BioPsychoSocial medicine*, *15*(1), 16.

[153] Price, J. R., Mitchell, E., Tidy, E., & Hunot, V. (2008). Cognitive behaviour therapy for chronic fatigue syndrome in adults. *The Cochrane database of systematic reviews*, *2008*(3), CD001027.

[154] Castell, D. B., Kazantzis, N., & Moss-Morris, R. E. (2011). Cognitive behavioral therapy and graded exercise for chronic fatigue syndrome: A meta-analysis. Clinical Psychology: Science and Practice, 18(4), 311–324. 10.1111/j.1468-2850.2011.01262.x

[155] Ingman, T., Smakowski, A., Goldsmith, K., & Chalder, T. (2022). A systematic literature review of randomized controlled trials evaluating prognosis following treatment for adults with chronic fatigue syndrome. *Psychological medicine*, *52*(14), 2917–2929.

[156] Moustgaard, H., Clayton, G. L., Jones, H. E., Boutron, I., Jørgensen, L., Laursen, D. L. T., … Hróbjartsson, A. (2020). Impact of blinding on estimated treatment effects in randomised clinical trials: Meta-epidemiological study. BMJ, 368, m358. 10.1136/bmj.l6802.

[157] Stubhaug B, Atle S, Ursn H, Eriksen H. Cognitive-behavioural therapy v. mirtazapine for chronic fatigue and neurasthenia: randomized placebo-controlled trial. Brit J. Psychiatry. 2008;192:217–223. doi: 10.1192/bjp.bp.106.031815. PMID: 18310583.

[158] Lopez, C., Antoni, M., Penedo, F., Weiss, D., Cruess, S., Segotas, M. C., Helder, L., Siegel, S., Klimas, N., & Fletcher, M. A. (2011). A pilot study of cognitive behavioral stress management effects on stress, quality of life, and symptoms in persons with chronic fatigue syndrome. *Journal of psychosomatic research*, *70*(4), 328–334.

[159] Kuut, T. A., Buffart, L. M., Braamse, A. M. J., Csorba, I., Bleijenberg, G., Nieuwkerk, P., Moss-Morris, R., Müller, F., & Knoop, H. (2024). Does the effect of cognitive behavior therapy for chronic fatigue syndrome (ME/CFS) vary by patient characteristics? A systematic review and individual patient data meta-analysis. *Psychological medicine*, *54*(3), 447–456.

[160] Worm-Smeitink, M., Gielissen, M., Bloot, L., van Laarhoven, H. W. M., van Engelen, B. G. M., van Riel, P., Bleijenberg, G., Nikolaus, S., & Knoop, H. (2017). The assessment of fatigue: Psychometric qualities and norms for the Checklist individual strength. *Journal of psychosomatic research*, *98*, 40–46.

[161] Kim, D. Y., Lee, J. S., Park, S. Y., Kim, S. J., & Son, C. G. (2020). Systematic review of randomized controlled trials for chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis (CFS/ME). *Journal of translational medicine*, *18*(1), 7.

[162] Li, J., Piao, F., Zeng, Q., Yan, H., Bi, Y., Zhang, S., & Song, B. (2024). The effect of massage on patients with chronic fatigue syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Medicine*, *103*(18), e37973.

[163] Liu Q, Tan J, Ling J, et al. Correlation study between TCM constitution and syndrome type in patients with chronic fatigue syndrome. Hubei J Tradit Chin Med. 2013;35:22–3.

[164] Zhang J. Behavioral intervention guidance and clinical research in chronic fatigue syndrome. Liaoning J Tradit Chin Med. 2009;36:1338–40

[165] Yi, T., Qi, L., Li, J., Le, J. J., Shao, L., Du, X., & Dong, J. C. (2016). Moxibustion upregulates hippocampal progranulin expression. *Neural regeneration research*, *11*(4), 610–616.

[166] Nedachi, T., Kawai, T., Matsuwaki, T., Yamanouchi, K., & Nishihara, M. (2011). Progranulin enhances neural progenitor cell proliferation through glycogen synthase kinase 3β phosphorylation. *Neuroscience*, *185*, 106–115.

[167] Fang, Y., Yue, B. W., Ma, H. B., & Yuan, Y. P. (2022). Acupuncture and moxibustion for chronic fatigue syndrome: A systematic review and network meta-analysis. *Medicine*, *101*(31), e29310.

[168] Snyder, J. S., Soumier, A., Brewer, M., Pickel, J., & Cameron, H. A. (2011). Adult hippocampal neurogenesis buffers stress responses and depressive behaviour. *Nature*, *476*(7361), 458–461.

[169] Tabisz H., Kujawski S., Prylińska-Jaśkowiak M., Zalewski P., Słomko J. (2025). A systematic review of gut microbiota differences in ME/CFS and Long COVID patients. Medical Research Journal. 10.5603/mrj.105352.

[170] Lin, Y. F., Jin, X. Q., Zhu, J. F., Chen, Y. D., Sheng, J. L., He, J. J., & Jin, Y. Y. (2021). *Zhongguo zhen jiu = Chinese acupuncture & moxibustion*, *41*(3), 269–274.

[171] Hatziagelaki, E., Adamaki, M., Tsilioni, I., Dimitriadis, G., & Theoharides, T. C. (2018). Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome-Metabolic Disease or Disturbed Homeostasis due to Focal Inflammation in the Hypothalamus?. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*, *367*(1), 155–167.

[172] Xie, L., Liu, Y., Zhang, N., Li, C., Sandhu, A. F., Williams, G., 3rd, Shen, Y., Li, H., Wu, Q., & Yu, S. (2021). Electroacupuncture Improves M2 Microglia Polarization and Glia Anti-inflammation of Hippocampus in Alzheimer's Disease. *Frontiers in neuroscience*, *15*, 689629.

[173] Lin, S., Zhu, M., Chen, W., Zhang, Y., Lin, J., Pu, L., Chen, S., Zhang, Y., & Liu, X. (2020). "Acupuncture stimulation of Yamen (GV 15), Fengfu (GV 16), Baihui (GV 20), Shuigou (GV 26) and Hegu (LI 4) reduces brain microglia activation in a traumatic brain injury rat model". *Journal of traditional Chinese medicine = Chung i tsa chih ying wen pan*, *40*(2), 267–274.

[174] Kempuraj, D., Selvakumar, G. P., Ahmed, M. E., Raikwar, S. P., Thangavel, R., Khan, A., Zaheer, S. A., Iyer, S. S., Burton, C., James, D., & Zaheer, A. (2020). COVID-19, Mast Cells, Cytokine Storm, Psychological Stress, and Neuroinflammation. *The Neuroscientist: a review journal bringing neurobiology, neurology and psychiatry*, *26*(5-6), 402–414.

[175] Alwan N. A. (2020). Track COVID-19 sickness, not just positive tests and deaths. *Nature*, *584*(7820), 170. https://doi.org/10.1038/d41586-020-02335-z

[176] Zhang, Y. D., & Wang, L. N. (2024). Research progress in the treatment of chronic fatigue syndrome through interventions targeting the hypothalamus-pituitary-adrenal axis. *Frontiers in endocrinology*, *15*, 1373748.

[177] Gaballah, S., El-Deen, D. S., & Hebeshy, M. I. (2023). Effect of effleurage massage therapy on sleep disturbance, fatigue, pain, and anxiety in patients with multiple sclerosis: A quasi-experimental study. *Applied nursing research: ANR*, *73*, 151719.

[178] Guillot, X., Martin, H., Seguin-Py, S., Maguin-Gaté, K., Moretto, J., Totoson, P., Wendling, D., Demougeot, C., & Tordi, N. (2017). Local cryotherapy improves adjuvant-

induced arthritis through down-regulation of IL-6 / IL-17 pathway but independently of TNFα. *PloS one*, *12*(7), e0178668.

[179] Jdidi, H., Dugué, B., de Bisschop, C., Dupuy, O., & Douzi, W. (2024). The effects of cold exposure (cold water immersion, whole- and partial- body cryostimulation) on cardiovascular and cardiac autonomic control responses in healthy individuals: A systematic review, meta-analysis and meta-regression. *Journal of thermal biology*, *121*, 103857. https://doi.org/10.1016/j.jtherbio.2024.103857

[180] Bettoni, L., Bonomi, F. G., Zani, V., Manisco, L., Indelicato, A., Lanteri, P., Banfi, G., & Lombardi, G. (2013). Effects of 15 consecutive cryotherapy sessions on the clinical output of fibromyalgic patients. *Clinical rheumatology*, *32*(9), 1337–1345.

[181] Miller, E., Kostka, J., Włodarczyk, T., & Dugué, B. (2016). Whole-body cryostimulation (cryotherapy) provides benefits for fatigue and functional status in multiple sclerosis patients. A case-control study. *Acta neurologica Scandinavica*, *134*(6), 420–426. https://doi.org/10.1111/ane.12557

[182] Radecka, A.; Knyszyńska, A.; Łuczak, J.; Lubkowska, A. Adaptive changes in muscle activity after cryotherapy treatment: Potential mechanism for improvement the functional state in patients with multiple sclerosis. *NeuroRehabilitation* 2021, *48*, 119–131.

[183] Chalder, T., Berelowitz, G., Pawlikowska, T., Watts, L., Wessely, S., Wright, D., & Wallace, E. P. (1993). Development of a fatigue scale. Journal of psychosomatic research, 37(2), 147–153. https://doi.org/10.1016/0022-3999(93)90081-p.

[184] Jason, L. A., Evans, M., Brown, M., Porter, N., Brown, A., Hunnell, J., Anderson, V., & Lerch, A. (2011). Fatigue Scales and Chronic Fatigue Syndrome: Issues of Sensitivity and Specificity. Disability studies quarterly, 31(1), 1375

[185] Cella, M., & Chalder, T. (2010). Measuring fatigue in clinical and community settings. Journal of psychosomatic research, 69(1), 17–22.

[186] Picariello, F., Moss-Morris, R., Macdougall, I. C., & Chilcot, J. (2016). Measuring fatigue in haemodialysis patients: The factor structure of the Chalder Fatigue Questionnaire (CFQ). Journal of psychosomatic research, 84, 81–83.

[187] Gaunt, D., Brigden, A., Metcalfe, C., Loades, M., & Crawley, E. (2023). Investigating the factors associated with meaningful improvement on the SF-36-PFS and exploring the

appropriateness of this measure for young people with ME/CFS accessing an NHS specialist service: a prospective cohort study. BMJ open, 13(8), e069110.

[188] Valko, P. O., Bassetti, C. L., Bloch, K. E., Held, U., & Baumann, C. R. (2008). Validation of the fatigue severity scale in a Swiss cohort. Sleep, 31(11), 1601–1607.

[189] Naik, H., Shao, S., Tran, K.C. et al. Evaluating fatigue in patients recovering from COVID-19: validation of the fatigue severity scale and single item screening questions. Health Qual Life Outcomes 20, 170 (2022).

[190] Impellizzeri, F. M., Agosti, F., De Col, A., & Sartorio, A. (2013). Psychometric properties of the Fatigue Severity Scale in obese patients. Health and quality of life outcomes, 11, 32. https://doi.org/10.1186/1477-7525-11-32

[191] Krupp LB, LaRocca NG, Muir-Nash J, Steinberg AD. The Fatigue Severity Scale: application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. Arch Neurol 1989;46:1121 – 3.

[192] Hann DM, Jacobsen RB, Azzarello LM, Martin SC, Curran SL, Fields KK, Greenberg H, Lyman G. Measurement of fatigue in cancer patients: development and validation of the fatigue symptom inventory. Qual Life Res 1998;7:301 – 10.

[193] Whitehead L. (2009). The measurement of fatigue in chronic illness: a systematic review of unidimensional and multidimensional fatigue measures. Journal of pain and symptom management, 37(1), 107–128.

[194] Skjevling, L., Goll, R., Hanssen, H. M., & Johnsen, P. H. (2024). Faecal microbiota transplantation (FMT) in Norwegian outpatients with mild to severe myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS): protocol for a 12-month randomised double-blind placebo-controlled trial. BMJ open, 14(6), e073275.

[195] Koopman, F. S., Brehm, M. A., Heerkens, Y. F., Nollet, F., & Beelen, A. (2014). Measuring fatigue in polio survivors: content comparison and reliability of the Fatigue Severity Scale and the Checklist Individual Strength. *Journal of rehabilitation medicine*, *46*(8), 761–767.

[196] Kulik, A. (2013). Pomiar zmęczenia - przegląd narzędzi. Polskie Forum Psychologiczne, 4, 419-440.

[197] Lundgren-Nilsson, Å., Tennant, A., Jakobsson, S., Simrén, M., Taft, C., & Dencker, A. (2019). Validation of Fatigue Impact Scale with various item sets - a Rasch analysis. Disability and rehabilitation, 41(7), 840–846.

[198] Batur, E. B., Ozyemisçi-Taskiran, O., Yuksel, S., Cengiz, M., & Karatas, G. K. (2022). Validity and reliability of the fatigue impact scale in stroke. Topics in stroke rehabilitation, 29(7), 526–537.

[199] Fisk, J. D., Ritvo, P. G., Ross, L., Haase, D. A., Marrie, T. J., & Schlech, W. F. (1994). Measuring the functional impact of fatigue: initial validation of the fatigue impact scale. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, *18 Suppl 1*, S79–S83.

[200] Flensner G, Ek AC, Soderhamn O. Reliability and validity of the Swedish version of the Fatigue Impact Scale (FIS). Scand J Occup Ther. 2005;12:170–180.

[201] Park, JW., Park, BJ., Lee, JS. et al. Systematic review of fatigue severity in ME/CFS patients: insights from randomized controlled trials. J Transl Med 22, 529 (2024).

[202] Kujawski, S., Zalewski, P., Godlewska, B. R., Cudnoch-Jędrzejewska, A., Murovska, M., Newton, J. L., Sokołowski, Ł., & Słomko, J. (2023). Effects of whole-body cryotherapy and static stretching are maintained 4 weeks after treatment in most patients with chronic fatigue syndrome. Cryobiology, 112, 104546.

[203] Learmonth, Y. C., Dlugonski, D., Pilutti, L. A., Sandroff, B. M., Klaren, R., & Motl, R. W. (2013). Psychometric properties of the Fatigue Severity Scale and the Modified Fatigue Impact Scale. Journal of the neurological sciences, 331(1-2), 102–107.

[204] Oka, T., Yamada, Y., Lkhagvasuren, B., Nakao, M., Nakajima, R., Kanou, M., Hiramatsu, R., & Nabeshima, Y. I. (2022). Clinical effects of wasabi extract containing 6-MSITC on myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: an open-label trial. BioPsychoSocial medicine, 16(1), 26.

[205] Orellana-Jaén, J., Mora-Fernández, M., & Carrasco-Páez, L. (2024). Effects of a motor and cognitive training program on executive function and different biomarkers related to muscle-brain crosstalk in breast cancer survivors: 3-arm randomised controlled BRAINonFIT study protocol. Contemporary clinical trials, 107672. Advance online publication.

[206] Rajtar-Zembaty, A., Starowicz-Filip, A., Bober-Płonka, B., Przewoźnik, D., & Nowak, R. (2015). Analiza wykonania “Testu łączenia punktów” przez osoby po udarze mózgu o różnej lokalizacji ogniska uszkodzenia. Neuropsychiatria i Neuropsychologia, 10(1), 5–10. http://ruj.uj.edu.pl/xmlui/handle/item/17153.

[207] Sletten, D. M., Suarez, G. A., Low, P. A., Mandrekar, J., & Singer, W. (2012). COMPASS 31: a refined and abbreviated Composite Autonomic Symptom Score. Mayo Clinic proceedings, 87(12), 1196–1201. https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2012.10.013.

[208] Meling, S., Tjora, E., Eichele, H., Ejskjaer, N., Carlsen, S., Njølstad, P. R., Brock, C., & Søfteland, E. (2023). The Composite Autonomic Symptom Score 31 Questionnaire: A Sensitive Test to Detect Risk for Autonomic Neuropathy. Journal of diabetes research, 2023, 4441115. https://doi.org/10.1155/2023/4441115.

[209] Greco, C., Di Gennaro, F., D'Amato, C., Morganti, R., Corradini, D., Sun, A., Longo, S., Lauro, D., Pierangeli, G., Cortelli, P., & Spallone, V. (2017). Validation of the Composite Autonomic Symptom Score 31 (COMPASS 31) for the assessment of symptoms of autonomic neuropathy in people with diabetes. Diabetic medicine: a journal of the British Diabetic Association, 34(6), 834–838.

[210] Castro-Marrero, J., Faro, M., Aliste, L., Sáez-Francàs, N., Calvo, N., Martínez-Martínez, A., de Sevilla, T. F., & Alegre, J. (2017). Comorbidity in Chronic Fatigue Syndrome/Myalgic Encephalomyelitis: A Nationwide Population-Based Cohort Study. Psychosomatics, 58(5), 533–543. https://doi.org/10.1016/j.psym.2017.04.010.

[211] Falaguera-Vera FJ, Garcia-Escudero M, Bonastre-Férez J, Zacarés M, Oltra E. Pressure Point Thresholds and ME/CFS Comorbidity as Indicators of Patient's Response to Manual Physiotherapy in Fibromyalgia. Int J Environ Res Public Health. 2020 Oct 31;17(21):8044. doi: 10.3390/ijerph17218044. PMID: 33142896; PMCID: PMC7662886.

[212] Brown, J., Kearns, G., Hedges, E., Samaniego, S., & Wang-Price, S. (2024). Blood Flow of the Infraspinatus Muscle in Individuals With and Without Shoulder Pain and Myofascial Trigger Points: A Color Doppler Ultrasound and Reliability Study. Journal of ultrasound in medicine: official journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine, 10.1002/jum.16590. Advance online publication.

[213] Skorupska E., Samborski W. (2019). Diagnostyka różnicowa fibromialgii i zespołu bólu mięśniowo-powięziowego – rola oceny punktów tkliwych i punktów spustowych..Forum Reumatologiczne. 5. 60-64. 10.5603/FR.2019.0008.

[214] Bron C., Dommerholt J.D. Etiology of Myofascial Trigger Points. Curr. Pain Headache Rep. 2012;16:439–444. doi: 10.1007/s11916-012-0289-4.

[215] Sikdar, S., Shah, J. P., Gebreab, T., Yen, R. H., Gilliams, E., Danoff, J., & Gerber, L. H. (2009). Novel applications of ultrasound technology to visualize and characterize

myofascial trigger points and surrounding soft tissue. Archives of physical medicine and rehabilitation, 90(11), 1829–1838. https://doi.org/10.1016/j.apmr.2009.04.015.

[216] Dolina, A., Baszczowski, M., Wilkowicz, W., Zieliński, G., Szkutnik, J., & Gawda, P. (2024). Trigger Point Therapy Techniques as an Effective Unconventional Method of Treating Tension Headaches: A Systematic Review. Healthcare (Basel, Switzerland), 12(18), 1868. https://doi.org/10.3390/healthcare12181868].

[217] Brittain, J. M., Busk, T. M., & Møller, S. (2018). Validation of non-invasive haemodynamic methods in patients with liver disease: the Finometer and the Task Force Monitor. *Clinical physiology and functional imaging*, *38*(3), 384–389.

[218] Zalewski, P., Finkelmeyer, A., Frith, J., Maclachlan, L., Blamire, A., Newton, J. (2018). Liver volume is lower and associates with resting and dynamic blood pressure variability in chronic fatigue syndrome. Fatigue: Biomedicine, Health & Behavior. 6. 1-12. 10.1080/21641846.2018.1488525.

[219] Ch, W., & Wagner, R.L. (2000). The Task Force Monitor – A Non-invasive Beat-to-beat Monitor for Hemodynamic and Autonomic Function of the Human Body.

[220] Zalewski P., Słomiński K., Klawe J., Tafil-Klawe M. (2008). Ocena czynnościowa autonomicznego układu nerwowego z użyciem systemu Task Force Monitor®. Acta Bio-Optica et Informatica Medica, Inżynieria Biomedyczna, 14(3), 228-234. https://europub.co.uk/articles/-A-71874

[221] Siński M., Zalewski P., Przybylski J., et al. The effect of short acting hyperoxia on heart rate and blood pressure variability in hypertensive and normotensive individuals. Arterial Hypertension 2014, vol. 18, no 3, pages: 127–133

[222] Lamtych M., Kubiak K., Kwiatkowska K., Badiuk N. Assessment of autonomic nervous system function in a patient suffering from multiple sclerosis - a case study. Journal of Education, Health and Sport. 2018;8(12):1039-1044. eISSN 2391-8306.

[223] Sinski, M., Lewandowski, J., Przybylski, J. *et al.* Deactivation of carotid body chemoreceptors by hyperoxia decreases blood pressure in hypertensive patients. *Hypertens Res* 37, 858–862 (2014). https://doi.org/10.1038/hr.2014.91

[224] Moertl, M. G., Lackner, H. K., Papousek, I., Roessler, A., Hinghofer-Szalkay, H., Lang, U., Kolovetsiou-Kreiner, V., & Schlembach, D. (2013). Phase synchronization of hemodynamic variables at rest and after deep breathing measured during the course of pregnancy. *PloS one*, *8*(4), e60675. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0060675

[225] Ring, M., Eriksson, M. J., Zierath, J. R., & Caidahl, K. (2014). Arterial stiffness estimation in healthy subjects: a validation of oscillometric (Arteriograph) and tonometric (SphygmoCor) techniques. *Hypertension research: official journal of the Japanese Society of Hypertension*, *37*(11), 999–1007.

[226] Wakabayashi, I., & Masuda, H. (2006). Association of acute-phase reactants with arterial stiffness in patients with type 2 diabetes mellitus. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*, *365*(1-2), 230–235.

[227] Mattace-Raso, F. U., van der Cammen, T. J., van der Meer, I. M., Schalekamp, M. A., Asmar, R., Hofman, A., & Witteman, J. C. (2004). C-reactive protein and arterial stiffness in older adults: the Rotterdam Study. *Atherosclerosis*, *176*(1), 111–116.

[228] Yasmin, McEniery, C. M., Wallace, S., Mackenzie, I. S., Cockcroft, J. R., & Wilkinson, I. B. (2004). C-reactive protein is associated with arterial stiffness in apparently healthy individuals. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, *24*(5), 969–974.

[229] Bond, J., Nielsen, T., & Hodges, L. (2021). Effects of Post-Exertional Malaise on Markers of Arterial Stiffness in Individuals with Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. *International journal of environmental research and public health*, *18*(5), 2366. https://doi.org/10.3390/ijerph18052366

[230] Mallinckrodt C, Lipkovich I (2017). *Analyzing Longitudinal Clinical Trial Data. A Practical Guide.* Chapman & Hall/ CRC Biostatistics Series.

[231] Van Rossum, G., & Drake, F. L. (2009). Python 3 Reference Manual. Scotts Valley, CA: CreateSpace.

[232] The pandas development team. (2024). pandas-dev/pandas: Pandas (v2.2.2). Zenodo. https://doi.org/10.5281/zenodo.10957263

[233] Harris, C.R., Millman, K.J., van der Walt, S.J. et al. Array programming with NumPy. Nature 585, 357–362 (2020). DOI: 10.1038/s41586-020-2649-2.

[234] Tom J Pollard, Alistair E W Johnson, Jesse D Raffa, Roger G Mark; table one: An open source Python package for producing summary statistics for research papers, JAMIA Open, https://doi.org/10.1093/jamiaopen/ooy012

[235] D. Hunter, "Matplotlib: A 2D Graphics Environment," in Computing in Science & Engineering, vol. 9, no. 3, pp. 90-95, May-June 2007, doi: 10.1109/MCSE.2007.55

[236] Waskom, M. L., (2021). seaborn: statistical data visualization. Journal of Open Source Software, 6(60), 3021, https://doi.org/10.21105/joss.03021.

[237] Vallat, R. (2018). Pingouin: statistics in Python. Journal of Open Source Software**,** 3(31), 1026, https://doi.org/10.21105/joss.01026

[238] R Core Team (2024). *R: A Language and Environment for Statistical Computing*. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. https://www.R-project.org/.

[239] Pohlert T (2024). *PMCMRplus: Calculate Pairwise Multiple Comparisons of Mean Rank Sums Extended*. R package version 1.9.12, https://CRAN.R-project.org/package=PMCMRplus.

[240] Sabanes Bove D, Li L, Dedic J, Kelkhoff D, Kunzmann K, Lang B, Stock C, Wang Y, James D, Sidi J, Leibovitz D, Sjoberg D (2024). *mmrm: Mixed Models for Repeated Measures.* R package version 0.3.14, https://CRAN.R-project.org/package=mmrm.

[241] Lombardi, G., Ziemann, E., & Banfi, G. (2017). Whole-Body Cryotherapy in Athletes: From Therapy to Stimulation. An Updated Review of the Literature. *Frontiers in physiology*, *8*, 258. https://doi.org/10.3389/fphys.2017.00258

[242] Kujawski, S., Słomko, J., Godlewska, B. R., Cudnoch-Jędrzejewska, A., Murovska, M., Newton, J. L., Sokołowski, Ł., & Zalewski, P. (2022). Combination of whole body cryotherapy with static stretching exercises reduces fatigue and improves functioning of the autonomic nervous system in Chronic Fatigue Syndrome. *Journal of translational medicine*, *20*(1), 273. https://doi.org/10.1186/s12967-022-03460-1

[243] Azcue, N., Del Pino, R., Tijero Merino, B., & Gómez Esteban, J. C. (2026). Fatigue in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS): Linking in brain fog. W C. R. Martin, V. R. Preedy, V. B. Patel & R. Rajendram (Red.), *The Scientific Basis of Fatigue* (ss. 75–90). Academic Press.

[244] Salonen, T., Jokinen, E., Satokari, R., & Lahtinen, P. (2023). Randomized, double-blinded, placebo-controlled pilot study: efficacy of faecal microbiota transplantation on chronic fatigue syndrome. *Journal of translational medicine*, *21*(1), 513.

[245] Jason, L., Evans, J., Brown, M., Porter, N., Brown, A., Hunnell, J., Anderson, V. & Lerch, A., (2011) “Fatigue Scales and Chronic Fatigue Syndrome: Issues of Sensitivity and Specificity”, *Disability Studies Quarterly* 31(1).

[246] Kujawski, S., Cossington, J., Słomko, J., Zawadka-Kunikowska, M., Tafil-Klawe, M., Klawe, J. J., Buszko, K., Jakovljevic, D. G., Kozakiewicz, M., Morten, K. J., Dawes, H., Strong, J. W. L., Murovska, M., Van Oosterwijck, J., Estevez-Lopez, F., Newton, J. L., Hodges, L., Zalewski, P., & On Behalf Of The European Network On ME/CFS Euromene

(2021). Relationship between Cardiopulmonary, Mitochondrial and Autonomic Nervous System Function Improvement after an Individualised Activity Programme upon Chronic Fatigue Syndrome Patients. *Journal of clinical medicine*, *10*(7), 1542.

[247] Issa, A., Lin, J. S., Chen, Y., Attell, J., Brimmer, D., Bertolli, J., Natelson, B. H., Lapp, C. W., Podell, R. N., Kogelnik, A. M., Klimas, N. G., Peterson, D. L., Bateman, L., Unger, E. R., & MCAM Study Group (2025). Autonomic Dysfunction in Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS): Findings from the Multi-Site Clinical Assessment of ME/CFS (MCAM) Study in the USA. *Journal of clinical medicine*, *14*(17), 6269. https://doi.org/10.3390/jcm14176269

[248] Chun E, Joseph R, Pojednic R. Whole-Body Cryotherapy Reduces Systemic Inflammation in Healthy Adults: Pilot Cohort Study. Interact J Med Res 2024;13:e60942. URL: https://www.i-jmr.org/2024/1/e60942. DOI: 10.2196/60942

[249] He, J., Zhang, X., Ge, Z. *et al.* Whole-body cryotherapy can reduce the inflammatory response in humans: a meta-analysis based on 11 randomized controlled trials. Sci Rep 15, 7759 (2025). https://doi.org/10.1038/s41598-025-90396-3

[250] Krumina, A., Vasiljeva, G., Ivanovs, A., Gintere, S., Kovalchuka, L., Rasa-Dzelzkalēja, S., Chapenko, S., Murovska, M., Viksna, L., & Logina, I. (2014). Assessment of value of fatigue severity and symptoms in patients with chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis and fibromyalgia. British Journal of Medicine and Medical Research, 4, 5866–5877. https://doi.org/10.9734/BJMMR/2014/12225].

[251] Miller E. (2010). Kriostymulacja czynnikiem wspomagajacym rehabilitacje chorych na stwardnienie rozsiane z zespołem zmeczenia [Cryostimulation factor supporting rehabilitation patients with multiple sclerosis and fatigue syndrome]. *Wiadomości lekarskie (Warsaw, Poland: 1960)*, *63*(2), 41–45.

[252] Rymaszewska, J., Lion, K. M., Stańczykiewicz, B., Rymaszewska, J. E., Trypka, E., Pawlik-Sobecka, L., Kokot, I., Płaczkowska, S., Zabłocka, A., & Szcześniak, D. (2021). The improvement of cognitive deficits after whole-body cryotherapy - A randomised controlled trial. *Experimental gerontology*, *146*, 111237.

[253] Rymaszewska, J., Lion, K. M., Pawlik-Sobecka, L., Pawłowski, T., Szcześniak, D., Trypka, E., Rymaszewska, J. E., Zabłocka, A., & Stanczykiewicz, B. (2020). Efficacy of the Whole-Body Cryotherapy as Add-on Therapy to Pharmacological Treatment of Depression-A Randomized Controlled Trial. *Frontiers in psychiatry*, *11*, 522.

[254] Stanek, A., Cholewka, A., Wielkoszyński, T., Romuk, E., & Sieroń, A. (2018). Whole-Body Cryotherapy Decreases the Levels of Inflammatory, Oxidative Stress, and Atherosclerosis Plaque Markers in Male Patients with Active-Phase Ankylosing Spondylitis in the Absence of Classical Cardiovascular Risk Factors. *Mediators of inflammation*, *2018*, 8592532. https://doi.org/10.1155/2018/8592532

[255] Stanek, A., Cholewka, A., Gadula, J., Drzazga, Z., Sieron, A., & Sieron-Stoltny, K. (2015). Can Whole-Body Cryotherapy with Subsequent Kinesiotherapy Procedures in Closed Type Cryogenic Chamber Improve BASDAI, BASFI, and Some Spine Mobility Parameters and Decrease Pain Intensity in Patients with Ankylosing Spondylitis?. *BioMed research international*, *2015*, 404259.

[256] Senczyszyn, A., Wallner, R., Szczesniak, D. M., Łuc, M., & Rymaszewska, J. (2021). The Effectiveness of Computerized Cognitive Training Combined With Whole Body Cryotherapy in Improving Cognitive Functions in Older Adults. A Case Control Study. *Frontiers in psychiatry*, *12*, 649066. https://doi.org/10.3389/fpsyt.2021.649066

[257] Augustyńska, B., Żyła, M., Rakowski, A., Szark-Eckardt, M., Mrozkowiak, M., & Łubkowska, W. (2016). Assessment of the cognitive functions in kayakers of the national team after a training cycle combined with whole body cryotherapy. *Medical and Biological Sciences*, *30*(4), 5–11. https://doi.org/10.12775/MBS.2016.028

[258] Louis, J., Theurot, D., Filliard, J. R., Volondat, M., Dugué, B., & Dupuy, O. (2020). The use of whole-body cryotherapy: time- and dose-response investigation on circulating blood catecholamines and heart rate variability. *European journal of applied physiology*, *120*(8), 1733–1743. https://doi.org/10.1007/s00421-020-04406-5

[259] Zalewski, P., Bitner, A., Słomko, J., Szrajda, J., Klawe, J. J., Tafil-Klawe, M., & Newton, J. L. (2014). Whole-body cryostimulation increases parasympathetic outflow and decreases core body temperature. *Journal of thermal biology*, *45*, 75–80.

[260] Arc-Chagnaud, C., Dupuy, O., Garcia, M., Bosquet, L., Bouzigon, R., Pla, R., D-Day Consortium, & Dugué, B. (2024). Effects of repeated cryostimulation exposures on sleep and wellness in healthy young adults. *Cryobiology*, *117*, 104948.

[261] Yugar, L. B. T., Yugar-Toledo, J. C., Dinamarco, N., Sedenho-Prado, L. G., Moreno, B. V. D., Rubio, T. A., Fattori, A., Rodrigues, B., Vilela-Martin, J. F., & Moreno, H. (2023). The Role of Heart Rate Variability (HRV) in Different Hypertensive Syndromes. *Diagnostics (Basel, Switzerland)*, *13*(4), 785.

[262] Maclachlan, L., Watson, S., Gallagher, P., Finkelmeyer, A., Jason, L. A., Sunnquist, M., & Newton, J. L. (2017). Are current chronic fatigue syndrome criteria diagnosing different disease phenotypes?. *PloS one*, *12*(10), e0186885.

[263] Kwiecien, S. Y., & McHugh, M. P. (2021). The cold truth: the role of cryotherapy in the treatment of injury and recovery from exercise. *European journal of applied physiology*, *121*(8), 2125–2142. https://doi.org/10.1007/s00421-021-04683-8

[264] Sadura-Sieklucka, T., Sołtysiuk, B., Karlicka, A., Sokołowska, B., Kontny, E., & Księżopolska-Orłowska, K. (2019). Effects of whole body cryotherapy in patients with rheumatoid arthritis considering immune parameters. *Reumatologia*, *57*(6), 320–325.

[265] Verme, F., Fontana, J. M., Piterà, P., Alito, A., Saffioti, S., Baccalaro, G., Zebellin, G., & Capodaglio, P. (2023). Whole-Body Cryostimulation in Functional Neurological Disorders: A Case Report. *Healthcare (Basel, Switzerland)*, *12*(1), 71.

[266] Banfi, G., Lombardi, G., Colombini, A., & Melegati, G. (2010). Whole-body cryotherapy in athletes. *Sports medicine (Auckland, N.Z.)*, *40*(6), 509–517.

[267] Ge, H. Y., Nie, H., Madeleine, P., Danneskiold-Samsøe, B., Graven-Nielsen, T., & Arendt-Nielsen, L. (2011). Contribution of the local and referred pain from active myofascial trigger points in fibromyalgia syndrome. Pain, 147(1–3), 233–240.

[268] Morikawa, Y., Takamoto, K., Nishimaru, H., Taguchi, T., Urakawa, S., Sakai, S., Ono, T., & Nishijo, H. (2017). Compression at myofascial trigger point on chronic neck pain provides pain relief through the prefrontal cortex and autonomic nervous system: A pilot study. Frontiers in Neuroscience, 11, 186.

[269] Carvalho, H. C., Machado, N. C. S. S., Yáñez-Silva, A., Rocabado, M., Júnior, A. R. P., Alves, L. P., Ribeiro, W., & Lazo-Osório, R. A. (2022). Autonomic nerve regulation in joint hypermobility patients with myofascial trigger points by Musculoskeletal Interfiber Counterirritant Stimulation (MICS). Medical engineering & physics, 109, 103903. https://doi.org/10.1016/j.medengphy.2022.103903.

[270] García-Espinoza, Ó. A., Salas-Fraire, Ó., Flores-Garza, P. P., Salas-Longoria, K., & Valadez-Lira, J. A. (2017). Analgesic effect of whole body cryotherapy in patients with trapezius myofascial pain syndrome: A longitudinal, non-blinded, experimental study. Medicina Universitaria, 19(76), 115–122.

[271] Onik, G., Kasprzyk, T., Knapik, K., Wieczorek, K., Sieroń, D., Sieroń, A., Cholewka, A., & Sieroń, K. (2020). Myofascial Trigger Points Therapy Modifies Thermal Map of Gluteal Region. *BioMed research international*, *2020*, 4328253.

[272] Garcia, C., Karri, J., Zacharias, N. A., & Abd-Elsayed, A. (2021). Use of Cryotherapy for Managing Chronic Pain: An Evidence-Based Narrative. *Pain and therapy*, *10*(1), 81–100. https://doi.org/10.1007/s40122-020-00225-w

[273] Bryant, J., Cooper, D. J., Peters, D. M., & Cook, M. D. (2023). The Effects of Static Stretching Intensity on Range of Motion and Strength: A Systematic Review. *Journal of functional morphology and kinesiology*, *8*(2), 37. https://doi.org/10.3390/jfmk8020037

[274] Konrad, A., Alizadeh, S., Daneshjoo, A., Anvar, S. H., Graham, A., Zahiri, A., Goudini, R., Edwards, C., Scharf, C., & Behm, D. G. (2024). Chronic effects of stretching on range of motion with consideration of potential moderating variables: A systematic review with meta-analysis. *Journal of sport and health science*, *13*(2), 186–194.

[275] Lu, J., Sun, W., Li, S., Qu, Y., Liu, T., Guo, S., Feng, C., & Yang, T. (2025). Assessment of symptoms in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: a comparative study of existing scales. Frontiers in neurology, 16, 1618272.

[276] May, M., Milrad, S. F., Perdomo, D. M., Czaja, S. J., Jutagir, D. R., Hall, D. L., Klimas, N., & Antoni, M. H. (2024). Videoconference-delivered group Cognitive Behavioral Stress Management for ME/CFS patients who present with severe PEM: A randomized controlled trial. Fatigue : biomedicine, health & behavior, 12(2), 101–122.

[277] Eckey, M., Li, P., Morrison, B., Bergquist, J., Davis, R. W., & Xiao, W. (2025). Patient-reported treatment outcomes in ME/CFS and long COVID. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 122(28), e2426874122.

[278] Maksoud, R., Magawa, C., Eaton-Fitch, N. et al. Biomarkers for myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS): a systematic review. BMC Med 21, 189 (2023). https://doi.org/10.1186/s12916-023-02893-9

[279] Brown, A. A., Jason, L. A., Evans, M. A., & Flores, S. (2013). Contrasting Case Definitions: The ME International Consensus Criteria vs. the Fukuda et al. CFS Criteria. North American journal of psychology, 15(1), 103–120.