

Patogeneza zespołu przewlekłego zmęczenia w pierwotnej marskości żółciowej wątroby

The pathogenesis of chronic fatigue in primary biliary cirrhosis

Joanna Raszeja-Wyszomirska¹, Ewa Wunsch¹, Dorota Koziarska², Piotr Milkiewicz¹

¹Samodzielna Pracownia Hepatologii Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie

²Klinika Neurologii Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie

Prz Gastroenterol 2012; 7 (4): 192–196

DOI: 10.5114/pg.2012.30501

Słowa kluczowe: pierwotna marskość żółciowa wątroby, zespół przewlekłego zmęczenia, zaburzenia autonomicznego układu nerwowego.

Key words: primary biliary cirrhosis, fatigue, autonomic dysfunction.

Adres do korespondencji: dr n. med. Joanna Raszeja-Wyszomirska, Samodzielna Pracownia Hepatologii, Pomorski Uniwersytet Medyczny, ul. Powstańców Wielkopolskich 72, 70-111 Szczecin, tel.: +48 91 813 94 35, e-mail: jorasz@sci.pam.szczecin.pl

Streszczenie

Pierwotna marskość żółciowa wątroby (*primary biliary cirrhosis* – PBC) jest przewlekłą chorobą cholestatyczną, na którą zapadają głównie kobiety w średnim wieku. Poza chorobowością i śmiertelnością związaną z PBC pacjentki doświadczają istotnego upośledzenia jakości życia. Zespół przewlekłego zmęczenia jest uznanym czynnikiem pogarszającym jakość funkcjonowania chorych na PBC oraz negatywnym czynnikiem prognostycznym w tym schorzeniu. W artykule opisano hipotezy patogenetyczne zespołu przewlekłego zmęczenia w tej jednostce chorobowej.

Abstract

Primary biliary cirrhosis (PBC) is a chronic cholestatic disease affecting middle-aged women. In addition to the potential for liver-related morbidity and mortality, it is recognized that patients with PBC frequently suffer from a marked impairment in their quality of life. In various studies fatigue has been identified as one of the principal factors contributing to this functional impairment in patients with PBC. It is also considered as a negative prognostic factor. In this article we discuss the pathogenesis and clinical issues related to chronic fatigue in PBC.

Wstęp

Pierwotna marskość żółciowa wątroby (*primary biliary cirrhosis* – PBC) jest przewlekłym, autoimmunologicznym schorzeniem wątroby, w którym proces zapalny obejmuje wewnątrzwątrobowe drogi żółciowe [1]. Przewlekłe zmęczenie (*chronic fatigue*) komplikuje przebieg przewlekłych chorób wątroby [2], w szczególności PBC [3], w związku z czym zajmuje uwagę badaczy od prawie trzech dekad. Objaw ten może dotyczyć 30–80% chorych na PBC i przyczynia się do istotnego upośledzenia jakości ich życia. Patogeneza tego objawu jest tylko częściowo poznana, nie stwierdzono jego związku ze stopniem zaawansowania histologicznego choroby, nasileniem niewydolności wątroby czy obecnością markerów procesu autoimmunologicznego. Prawdopodobnie przewlekłe zmęczenie może być związane z chole-

stazą, a także obniżonym klirensiem słabo zdefiniowanych czynników humoralnych oraz zwiększonym gromadzeniem cytokin prozapalnych, takich jak interleukina 6 (IL-6). Pacjenci mogą mieć objawy ośrodkowej dysfunkcji autonomicznego układu nerwowego, powodujące zaburzenia regulacji ciśnienia tętniczego, zaburzenia pamięci czy przewlekłe zaburzenia snu [3]. Opublikowane niedawno wyniki badań potwierdzają, że wysoki poziom przewlekłego zmęczenia wiąże się ze skróceniem przeżycia chorych na PBC. Ponadto leczenie kwasem ursodeoksycholowym (UDCA) wpływające pozytywnie na przeżycie chorych, którzy odpowiedzieli na leczenie nim, nie zmniejsza nasilenia przewlekłego zmęczenia u tych osób [4]. Dodatkowo przewlekłe zmęczenie może być uznane za negatywny czynnik prognostyczny w PBC – nasilenie tego objawu wiązało się

ze zwiększonym ryzykiem zgonu lub konieczności przeprowadzenia zabiegu przeszczepienia wątroby [3].

Pierwotna marskość żółciowa wątroby

Pierwotna marskość żółciowa wątroby jest przewlekłą, zwykle powoli postępującą cholestatyczną chorobą wątroby, w której dochodzi do uszkodzenia epitelium wewnątrzwątrobowych przewodów żółciowych przez przewlekły, nieropny proces zapalny. Czynniki etiologiczne i patogenetyczne uczestniczące w rozwoju i progresji schorzenia, a także w odpowiedzi na leczenie nie są do końca poznane, ale niepodważalny jest udział procesu autoimmunologicznego, którego markerem jest obecność w surowicy autoprzeciwciał przeciwmitochondrialnych AMA M2, stwierdzana u 95% chorych [1]. Schorzenie dotyka przede wszystkim kobiet w średnim wieku, a w przebiegu klinicznym można wyróżnić fazy: przedkliniczną, bezobjawową, objawową i wreszcie niewydolności wątroby. Prowadzone od lat 70. ubiegłego wieku badania epidemiologiczne wskazują na różnice w geograficznym występowaniu schorzenia, ale podkreślają także rosnącą zachorowalność na PBC, zwłaszcza w krajach rozwiniętych. Pierwotna marskość żółciowa wątroby została opisana po raz pierwszy w 1851 roku u chorych w stadium marskości wątroby. Obecnie u ponad 60% chorych nie występują objawy w momencie rozpoznania, a większość nie ma rozwiniętej marskości wątroby. Wynika to z szerokiego stosowania testów wątrobowych w rutynowych badaniach lekarskich, ale też zwracania bacniejszej uwagi na wczesne objawy choroby, takie jak przewlekłe zmęczenie i świąd skóry. Chorzy bez objawów mają podwyższoną aktywność w surowicy fosfatazy alkalicznej (ALP), γ -glutamylotranspeptydazy (GGTP, γ -GT) lub cholesterolu całkowitego [5]. Pacjenci niemający objawów są wykrywani podczas badań serologicznych w związku z innymi chorobami, nie mają także zwykle odchyłań w badaniu fizykalnym. Chorzy mogą pozostać bez objawów przez całe lata, ale brak symptomów nie jest jednoznaczny z wczesnym stadium choroby. Dodatkowo wciąż mało wiadomo, dlaczego u części osób właśnie taki jest przebieg schorzenia, a u części szybko rozwija się marskość wątroby z objawami jej niewydolności [5].

Zespół przewlekłego zmęczenia

Przewlekłe zmęczenie jest symptomem wspólnym dla przewlekłych schorzeń wątroby, jednak jedynie przewlekłemu zmęczeniu w PBC poświęcono należyłą uwagę, w pozostałych chorobach traktuje się je jako objaw mniej istotny od objawów organicznych. Przewlekłe zmęczenie u chorych na PBC istotnie wpływa na pogorszenie jakości życia oraz normalną aktywność życiową, jak praca zawodowa, sport czy hobby. Przebieg kliniczny

zespołu nie jest poznany – w jednym badaniu nasilenie przewlekłego zmęczenia pozostawało stabilne przez 4 lata, natomiast badacze ze Szwecji wykazali, że chociaż nasilenie przewlekłego zmęczenia nie zmieniało się w czasie trwania PBC, to najbardziej odczuwały je osoby, które zmarły z powodu PBC lub poddane były zabiegowi przeszczepienia wątroby [3].

Badania kanadyjskie oraz z północnej Wielkiej Brytanii wskazują na występowanie przewlekłego zmęczenia u 40–80% chorych na PBC, a ponad połowa z nich uznała ten objaw choroby za najbardziej uciążliwy [3]. Pomimo często skąpoobjawowego lub bezobjawowego przebiegu, PBC jest ważną przyczyną rosnących kosztów leczenia oraz zabiegu przeszczepienia wątroby. W Projekcie Kosztów i Wydatków na Opiekę Zdrowotną w Stanach Zjednoczonych oszacowano koszty hospitalizacji w związku z PBC na 69–115 mln dolarów rocznie [6], a wpływ na to ma także istotnie obniżona jakość życia u części chorych na PBC. Polskich danych ekonomicznych dla PBC dotąd nie opracowano. Badania z ostatnich lat wskazują na istotnie zwiększoną śmiertelność u chorych na PBC w porównaniu z populacją ogólną i jest to śmiertelność niezwiązana z rozwojem schyłkowej choroby wątroby [7]. Potwierdzają to Jones i wsp. w swojej publikacji z 2010 roku, którzy po 9-letniej obserwacji chorych na PBC jednoznacznie uznali przewlekłe zmęczenie za czynnik ryzyka zgonu w tym schorzeniu [4]. Dodatkowo przewlekłe zmęczenie może się pogłębiać w trakcie choroby oraz zwiększa ryzyko zgonu nawet u chorych dobrze odpowiadających na leczenie UDCA, która to terapia bardzo efektywnie zmniejsza ryzyko zgonu z przyczyn zależnych od choroby wątroby w PBC. Możliwości leczenia przewlekłego zmęczenia są bardzo ograniczone. Również zabieg przeszczepienia wątroby może nie spowodować istotnego zmniejszenia się tego objawu [8].

Częstość występowania zespołu przewlekłego zmęczenia w pierwotnej marskości żółciowej wątroby

Częstość występowania przewlekłego zmęczenia w PBC wynosi w badaniach od 11% aż do 81% w momencie rozpoznania choroby, co wynika z różnych narzędzi używanych do jego oceny. Specyficznym dla tej jednostki chorobowej kwestionariuszem jakości życia zależnym od poczucia zdrowia (*health-related quality of life* – HRQOL) jest PBC-40, w którym 40 pytań dotyczy przewlekłego zmęczenia, świądu skóry, sfery poznawczej, socjalnej i emocjonalnej życia chorych na PBC. Jest to kwestionariusz powszechnie używany w badaniach naukowych, do którego odnosi się większość publikacji. Inną używaną skalą diagnostyczną jest *Short Form-37 Health Survey* oraz *Fatigue Impact Score* (FIS), chociaż ma mniejszą czułość i swoistość [3]. W 2010 roku opublikowano wyni-

ki największego dotąd badania klinicznego, w którym oceniano związek zespołu przewlekłego zmęczenia (za pomocą kwestionariusza PBC-40) z klinicznymi aspektami PBC. Stwierdzono w nim, że spośród 48% osób skarżących się na zespół przewlekłego zmęczenia aż 44% uznało je w badaniu kwestionariuszowym za objaw o natężeniu co najmniej średnim, ale co istotne – takie nasilenie zespołu przewlekłego zmęczenia podało także 25% badanych, którzy wcześniej nie zgłaszali tej dolegliwości. Pozytywnie z przewlekłym zmęczeniem korelowały wskaźnik masy ciała, świadomość skóry, suchość błon śluzowych, fibromialgia i sklerodermia [9].

Zespół przewlekłego zmęczenia a depresja

Zespół przewlekłego zmęczenia nie koreluje z wiekiem, czasem trwania choroby, jej zaawansowaniem (ocenianym na podstawie stężenia bilirubiny w surowicy czy skali Mayo), a także stosowaniem UDCA. Wobec tego przedmiotem badań jest także związek zespołu przewlekłego zmęczenia z obniżeniem nastroju czy objawami depresji. We wcześniejszych badaniach obserwowano korelację zespołu przewlekłego zmęczenia z jakością snu oraz depresją [8, 10] i odczuwanie objawów przewlekłego zmęczenia tłumaczono depresją. Tezę tę wspierały także wyniki badań, które sugerowały większą częstość występowania depresji u pacjentów ze schorzeniami przewlekłymi [11]. Badanie holenderskie, opierające się nie tylko na ocenie nasilenia objawów depresyjnych przy użyciu popularnej skali Becka (*Beck Depression Inventory* – BDI), lecz także psychiatrycznego narzędzia diagnostycznego, jakim jest kwestionariusz SADS-IV (*Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia*), nie potwierdziło częstszego występowania depresji wśród osób z przewlekłymi cholestatycznymi chorobami wątroby, a w związku z tym zakwestionowało możliwość tłumaczenia objawów zespołu przewlekłego zmęczenia depresją [12].

Zespół przewlekłego zmęczenia a zaburzenia autonomicznego układu nerwowego

Przewlekłe zmęczenie koreluje z jakością snu, nasiloną sennością dzienną oraz zaburzeniami autonomicznego układu nerwowego [13, 14]. Przy użyciu kwestionariuszy, takich jak *Pittsburgh Sleep Quality Index* oraz *Epworth Sleepiness Scale*, potwierdzono silny związek między odczuwaniem przewlekłego zmęczenia a sennością w ciągu dnia. Newton i wsp. w badaniach nad patogenезą przewlekłego zmęczenia w PBC wykazali związek pomiędzy stopniem nasilenia przewlekłego zmęczenia a ośrodkową dysfunkcją autonomicznego układu nerwowego, w szczególności regulacją ciśnienia

tętniczego [3]. Do objawów zaburzeń autonomicznego układu nerwowego należą nudności, hipotonia ortostaticzna oraz zaburzenia snu (nie tylko bezsenność). Występują one z podobną częstością u chorych zarówno bez marskości wątroby, jak i z marskością tego narządu w przebiegu PBC. Zaburzenia autonomicznego układu nerwowego zwiększają ryzyko zgonu z przyczyn sercowych u chorych z objawami ponadprzeciętnego zmęczenia, którzy nie cierpieli wcześniej na schorzenia sercowo-naczyniowe. Zwiększone ryzyko zgonów sercowych z powodu dysfunkcji autonomicznej może wynikać u tych osób z zaburzonej zmienności rytmu serca, tendencji do spadków ciśnienia tętniczego oraz skłonności do wydłużenia się odcinków QT, co w konsekwencji prowadzi do napadów arytmii serca [15].

Odkrycie związku między odczuwaniem przewlekłego zmęczenia a sennością w ciągu dnia pozwoliło na stworzenie celowanej farmakoterapii. W 2005 roku Kaplan i Bonis zastosowali lek o nazwie modafinil [16], który jest inhibitorem zwrotnego wychwytu noradrenaliny, zwiększającym stężenie tego neuroprzekaźnika w przestrzeni synaptycznej, a przez to działającym stymulująco i zmniejszającym senność. Próby leczenia modafinilem przyniosły zmniejszenie się senności w ciągu dnia, zmniejszenie odczuwania przewlekłego zmęczenia oraz poprawę funkcji poznawczych u chorych na PBC [17].

Zespół przewlekłego zmęczenia a układ nerwowy w pierwotnej marskości żółciowej wątroby

Hipoteza na temat patogenезy zespołu przewlekłego zmęczenia została zaproponowana przez Newton i wsp. w 2000 roku. Zmęczenie w PBC jest konsekwencją cholestazy oraz zaburzenia funkcji osi podwzgórzowo-przysadkowej, co prowadzi do utrudnienia w generowaniu prawidłowych sygnałów autonomicznych. Ma to wpływ na kontrolę ciśnienia tętniczego, dostarczanie tlenu do tkanek i wtórną dysfunkcję mięśni obwodowych, w tym mięśnia sercowego. Wyjaśnienia tego zjawiska upatruje się we wzmożonej wrażliwości ośrodkowego układu nerwowego (OUN) na interleukinę 1 β (IL-1 β) oraz cytokiny prozapalne w cholestazie, co wykazano na modelu zwierzęcym [18]. Udowodniono także, że zespół przewlekłego zmęczenia i nadmierna senność mogą mieć związek z wysokim poziomem IL-6, czynnika martwicy nowotworów α (*tumor necrosis factor α* – TNF- α) czy IL-1, wobec czego przeprowadzono badania oceniające stężenie tych cytokin prozapalnych u pacjentów z PBC. Wykazano podwyższony poziom mRNA kodującego IL-6 w miększu wątroby i mięśniach, a także zwiększone uwalnianie IL-6 z komórek jednojądrowych krwi obwodowej u pacjentów z PBC [19–21].

Na podstawie ostatnich doniesień wysunięto ponadto hipotezę, że rolę w patogenezie przewlekłego zmęczenia w PBC może odgrywać nie tyle bezpośrednio zaburzenie funkcji wątroby, ile wtórne nieprawidłowości OUN. Forton i wsp. z zastosowaniem obrazowania metodą rezonansu magnetycznego wykazali istotne statystycznie obniżenie współczynnika MTR (*magnetisation transfer ratio*) w obrębie gałki bladej w I i II stopniu PBC w porównaniu z grupą kontrolną, co wiązano głównie ze zwiększonym stężeniem manganu we krwi, korelującym z kolei z nasileniem zmęczenia w tej grupie chorych [22]. Oprócz tych obserwowanych zmian strukturalnych OUN, hipotezę o centralnym patomechanizmie przewlekłego zmęczenia w PBC uzupełniają doniesienia sugerujące globalne zaburzenia funkcjonalne w OUN, stwierdzone za pomocą przeczaskowej stymulacji magnetycznej. Uogólnione zaburzenia dotyczące dysfunkcji istoty białej mózgu, wykrywane tą techniką nawet we wczesnych stadiach PBC, utrzymują się po zabiegu przeszczepienia wątroby. Wyniki tych badań sugerują, że chorzy na PBC są w grupie ryzyka rozwoju nieodwracalnych, potencjalnie postępujących zaburzeń mózgowych, które nie są powiązane z encefalopatią wątrobową [23].

Przewlekłe zmęczenie może mieć związek z nieprawidłową funkcją OUN lub obwodowego układu nerwowego. Zmęczenie pojawiające się podczas ćwiczeń fizycznych wynika z wyczerpania mięśni (zmęczenie obwodowe), a także z obniżającej się aktywacji neurologicznej mięśni (zmęczenie centralne). W celu identyfikacji mechanizmów przewlekłego zmęczenia związanych z PBC oceniano korowe sprzężenia pobudzające i hamujące, używając techniki stymulacji magnetycznej sparowanych pulsów przeczaskowych (*paired-pulse trans-cranial magnetic stimulation*) w grupie chorych na PBC, także po zabiegu przeszczepienia wątroby. Stwierdzono znacząco obniżoną aktywację centralną, zmniejszone hamowanie wewnątrzkorowe, a także nasiloną senność w ciągu dnia u tych osób, u których hamowanie przeważało nad aktywacją. Zarówno chorzy przed przeszczepieniem wątroby, jak i po nim mieli podobne zaburzenia [24]. Wskazuje to na pochodzenie centralne, a nie obwodowe tego objawu.

Przewlekłe zmęczenie a funkcje poznawcze i zaburzenia motoryczne u chorych na pierwotną marskość żółciową wątroby

Chorzy na PBC często skarżą się na zaburzenia pamięci oraz zaburzenia poznawcze. W schorzeniach przewlekłych nie dotyczących wątroby opisano związek hipotonii z zaburzeniami poznawczymi oraz strukturalnymi uszkodzeniami mózgu. W badaniach Newton i wsp.

wykazano, że nawet u 53% chorych na PBC występują średniego stopnia lub nawet nasilone zaburzenia poznawcze, które nie są zależne od biochemicznego czy histologicznego stopnia uszkodzenia wątroby i dodatkowo nie ustępują po zabiegu przeszczepienia wątroby. Zaburzenia poznawcze wiążą się z dysfunkcją autonomicznego układu nerwowego i wynikają z uszkodzenia głębokiej istoty białej mózgu, które jest podobne jak w otępieniu [25]. Przedstawione dane wskazują jednak także na konieczność powiązania nie tylko zaburzeń ośrodkowych, lecz także obwodowych z percepcją zmęczenia oraz relacją pomiędzy nimi. Wykazano już, że u chorych na PBC występują różnego stopnia zaburzenia mitochondriów w mięśniach, która przejawia się przedłużoną kwasicą po wysiłku oraz wydłużonym czasem normalizacji pH, czyli dłuższym okresem powracania wydolności mięśni [26, 27].

Współcześnie rozpoznanie PBC ustala się znacznie wcześniej, zanim dojdzie do rozwoju marskości i niewydolności narządu, a leczenie UDCA istotnie hamuje progresję choroby. Przewlekłe zmęczenie, znacznie upośledzające jakość życia u większości pacjentów oraz wpływające w istotnym stopniu na chorobowość, absencję w pracy, redukującą aktywność życiową (hobby, życie towarzyskie, zaangażowanie w życie religijne), powinno być także jednym z pierwszych celów terapii, tym bardziej że w sposób obiektywny wpływa na zwiększoną śmiertelność chorych na PBC. Niezbędne są dalsze badania nad przyczynami i mechanizmami zespołu przewlekłego zmęczenia, aby stworzyć jak najwięcej opcji terapeutycznych dla doświadczających go chorych.

Piśmiennictwo

1. Lindor KD, Gershwin ME, Pompon R, et al. Primary biliary cirrhosis. AASLD Practice Guidelines. *Hepatology* 2009; 50: 291-308.
2. Jones EA. Fatigue complicating chronic liver disease. *Metab Brain Dis* 2004; 19: 421-9.
3. Newton JL. Fatigue in primary biliary cirrhosis. *Clin Liver Dis* 2008; 12: 367-83.
4. Jones DE, Al-Rifai A, Firth J, et al. The independent effects of fatigue and UDCA therapy on mortality in primary biliary cirrhosis: results of a 9 year follow-up. *J Hepatol* 2010; 53: 911-7.
5. Kumagi T, Onji M. Presentation and diagnosis of primary biliary cirrhosis in the 21st century. *Clin Liver Dis* 2008; 12: 243-59.
6. Gross RG, Odin JA. Recent advances in the epidemiology of primary biliary cirrhosis. *Clin Liver Dis* 2008; 12: 289-303.
7. Prince M, Chetwynd A, Newman WL, et al. Survival and symptom progression in a geographically based cohort of patients with primary biliary cirrhosis: follow-up for up to 28 years. *Gastroenterology* 2002; 123: 1044-51.
8. Goldblatt J, Taylor PJ, Lipman T, et al. The true impact of fatigue in primary biliary cirrhosis: a population study. *Gastroenterology* 2002; 122: 1235-41.

9. Al-Harthy N, Kumagi T, Coltescu C, Hirschfield GM. The specificity of fatigue in primary biliary cirrhosis: evaluation of a large clinic practice. *Hepatology* 2010; 52: 562-70.
10. Cauch-Dudek K, Abbey S, Stewart DE, Heathcote EJ. Fatigue in primary biliary cirrhosis. *Gut* 1998; 43: 705-10.
11. Evans DL, Charney DS, Lewis L, et al. Mood disorders in the medically ill: scientific review and recommendations. *Bio Psychiatry* 2005; 58: 175-89.
12. van Os E, van den Broek WW, Mulder PG, et al. Depression in patients with primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 2007; 46: 1099-103.
13. Newton JL, Davidson A, Kerr S, et al. Autonomic dysfunction in primary biliary cirrhosis correlates with fatigue severity. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007; 19: 125-32.
14. Newton JL, Gibson GJ, Tomlison M, et al. Fatigue in primary biliary cirrhosis is associated with excessive daytime somnolence. *Hepatology* 2006; 44: 91-8.
15. Bjornsson E, Kalaitzakis E, Neuhauser M, et al. Fatigue measurements in patients with primary biliary cirrhosis and the risk of mortality during follow-up. *Liver Int* 2010; 30: 251-8.
16. Kaplan MM, Bonis PA. Modafinil for the treatment of fatigue in primary biliary cirrhosis. *Ann Intern Med* 2005; 143: 546-7.
17. Jones MM, Newton JL. An open study of modafinil for the treatment of daytime somnolence and fatigue in primary biliary cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25: 471-6.
18. Kerfoot SM, D'Mello C, Nguyen H, et al. TNF-alpha-secreting monocytes are recruited into the brain of cholestatic mice. *Hepatology* 2006; 43: 154-62.
19. Kakumu S, Shinagawa T, Ishikawa T, et al. Interleukin 6 production by peripheral blood mononuclear cells in patients with chronic hepatitis B virus infection and primary biliary cirrhosis. *Gastroenterol Jpn* 1993; 28: 18-24.
20. Nagano T, Yamamoto K, Matsumoto S, et al. Cytokine profile in the liver of primary biliary cirrhosis. *J Clin Immunol* 1999; 19: 422-7.
21. Martinez OM, Villanueva JC, Gershwin ME, Krams SM. Cytokine patterns and cytotoxic mediators in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 1995; 21: 113-9.
22. Forton DM, Patel N, Prince M, et al. Fatigue and primary biliary cirrhosis: association of globus pallidus magnetisation transfer ratio measurements with fatigue severity and blood manganese levels. *Gut* 2004; 53: 587-92.
23. Hollingsworth KG, Blamire AM, El-Sharkawy A, et al. Autonomic dysfunction in primary biliary cirrhosis is associated with structural brain abnormalities, particularly in the globus pallidus. *Hepatology* 2007; 46: S1 A696.
24. McDonald CM, Newton JL, Ming Lai H, et al. Central nervous system dysfunction in primary biliary cirrhosis and its relationship to symptoms. *J Hepatol* 2010; 53: 1095-100.
25. Newton JL, Hollingsworth KG, Blamire AM, et al. Autonomic dysfunction: a potential modifiable risk factor for cognitive decline in primary biliary cirrhosis. *J Hepatol* 2008; 48S2: S325.
26. Newton JL, Hollingsworth KG, Palmer JM, et al. Mitochondrial dysfunction and muscle pH abnormalities post-exercise: a two hit mechanism for fatigue pathogenesis in primary biliary cirrhosis. *J Hepatol* 2008; 48S2: S325.
27. Hollingsworth KG, Newton JL, Robinson L, et al. Loss of capacity to recover from acidosis in repeat exercise is strongly associated with fatigue in primary biliary cirrhosis. *J Hepatol* 2010; 53: 155-61.