

Artikel des Monats Juli 06 Teil II

http://www.cfs-aktuell.de/juli06_2.htm

Ist CFS eine Erkrankung des Gehirns?

Die von CFS-Patienten berichteten kognitiven Probleme haben zu zahlreichen Forschungsstudien geführt, um die neurokognitiven Beeinträchtigungen zu bewerten. Auch wenn die erhobenen Daten nicht einheitlich sind, bestätigt die Forschung sowohl strukturelle wie auch funktionelle Anomalien des Gehirns bei CFS.

Von Gudrun Lange, PhD, UMDNJ-New Jersey Medical School *

Übersetzung aus dem Englischen von Regina Clos

[hier als pdf-Datei](#)

Konzentrationsprobleme, ein schlechtes Gedächtnis und Schwierigkeiten mit der Informationsverarbeitung – kognitive Beeinträchtigungen gehören zu den Symptomen, die CFS am stärksten behindern. Diese Probleme, die die Patienten häufig als „Brain Fog“ – als „Benebeltsein“ – beschreiben, sind mehr als einfach nur lästig oder frustrierend. Sie können zu funktioneller Behinderung führen und beschränken die Leistungsfähigkeit in Schule oder Beruf so schwerwiegend, dass dies bei manchen Patienten zu Schulversagen oder dem Verlust des Arbeitsplatzes und der beruflichen Zukunft führt.

Kognitive Probleme werden von 85-95% aller Patienten berichtet, und Studien im neurokognitiven Bereich machen einen beträchtlichen Teil der bisherigen CFS-Forschung aus. Dabei haben sich die Forscher sowohl auf die Anatomie, also die Struktur, als auch auf die Funktion des Gehirns bei CFS-Patienten konzentriert, um herauszufinden, ob es dort Anomalien gibt, die für die Beeinträchtigung der kognitiven Funktionen verantwortlich sind.

Obwohl CFS-Patienten ihre kognitiven Probleme als sehr hervorstechend und behindernd beschreiben, werden die Defizite, die man mit Hilfe objektiver neuropsychologischer Bewertungsinstrumentarien misst, häufig als „subtil“ oder „statistisch nicht signifikant“ beschrieben.¹Man kann jedoch die statistische Signifikanz nicht mit der klinischen Signifikanz, also ihrer Bedeutsamkeit für die Patienten, gleichsetzen. Die Mehrzahl der Forscher erkennt heute an, dass das zentrale Nervensystem – das Gehirn und das Rückenmark – bei CFS auf irgendeine Art eine Rolle spielt. Die wissenschaftliche Literatur ist jedoch voller einander widersprechender Studien, und die genaue Beschaffenheit der neurokognitiven Beeinträchtigungen ist noch immer unklar.

Über die Autorin:



Gudrun Lange, PhD,

ist Professorin für Radiologie und Psychiatrie an der New Jersey Medical School und klinische Neuropsychologin. Ihre Forschungsarbeiten konzentrieren sich auf die psychologischen, neuropsychologischen und neuronalen Korrelate medizinisch ungeklärter Erkrankungen wie der Fibromyalgie, dem Chronic Fatigue Syndrom und dem Golfkriegssyndrom.

Ihre Arbeit wird derzeit von den National Institutes of Health (NIH) der USA finanziert, um mit Hilfe von funktioneller Magnetresonanztomographie die Korrelate der funktionellen Störungen des Gehirns im Bereich des auditiven Arbeitsgedächtnisses zu untersuchen.

Eine weitere, im Herbst 2006 beginnende Studie über die Schmerzbehandlung durch [Vagusnervstimulation](#) bei Fibromyalgie wird ebenfalls von den NIH finanziert.

Was ist für die widersprüchlichen Forschungsergebnisse verantwortlich?

Der Artikel von Nancy Klimas in diesem Heft [„The State of CFS Research“] behandelt die methodologischen Faktoren in Forschungsstudien - also die Größe der Studienpopulation, die Zusammensetzung von Kontrollgruppen und die Notwendigkeit, Untergruppen zu bilden -, die in der CFS-Forschung immer ein großes Problem darstellten. Es kommen jedoch auch noch andere Faktoren hinzu, die zu den uneinheitlichen Ergebnissen in der neurokognitiven Forschung geführt haben.

- In den verschiedenen Studien wurde keine Standard-Testbatterie zur Untersuchung der kognitiven Funktionen eingesetzt, so dass es zu einer unterschiedlichen Interpretation der neuropsychologischen Testergebnisse kam. Einige Studien stützen sich auf Techniken zur Datenanalyse, die abhängig von der Interpretation des jeweiligen Auswerters sind. Das könnte zu einer Verzerrung der Ergebnisse geführt haben.
- Oft unterscheiden sich die technologischen Charakteristika der Studien, was die Ergebnisse beeinflusst. Die Auflösung der Kameras, die bei SPECT-Untersuchungen eingesetzt werden, ist unterschiedlich (Single-Head bis Triple-Head), und die magnetische Flussdichte der MRT-Scanner kann 1.5 oder 3.0 Tesla betragen. Die Forscher, die die SPECT-Technologie einsetzen, verwenden häufig das Kleinhirn, um ihre Daten zu normieren. Sie gehen davon aus, dass der Blutdurchfluss in dieser Gehirnregion in den unterschiedlichen Gruppen der Studienkohorte ähnlich ist. Einige Berichte lassen jedoch darauf schließen, dass dies möglicherweise nicht der Fall ist.
- Aufgrund technischer Beschränkungen lagen bei manchen Studien nur zwei Schichtbilder für die Analyse vor, deren Dicke nicht immer vermerkt wurde, während bei anderen Studien nahe beieinanderliegende Schichtbilder des gesamten Gehirns analysiert werden konnten.
- Wenn Tomographiestudien aufgabenabhängig sind, dann sind die behavioralen Paradigmen, die für die Auswertung der Gehirnfunktion benutzt werden, bei den verschiedenen Studien nur selten identisch

oder auch nur ähnlich, so dass diese genau beschrieben werden müssen.

Es ist auch möglich, dass wir noch gar nicht entdeckt haben, welche Gehirnregion wir bei CFS untersuchen sollten oder ob die Technologien, die wir heute zur Verfügung haben, uns die Antworten liefern können, die wir suchen.

Kognitive Ausfälle

Trotz der methodologischen Beschränkungen und der einander widersprechenden Studien liefern uns neuropsychologische Untersuchungen einige durchgängig auftretende Befunde im Bereich der Gehirnfunktionen. In der wissenschaftlichen Literatur zum CFS finden sich Berichte über Beeinträchtigungen in zahlreichen kognitiven Bereichen – der Erfassung neuer Informationen, der Aufmerksamkeit, der Konzentration, dem Wortgedächtnis, dem visuellen Gedächtnis, der Reaktionszeit und der psychomotorischen Funktionen. Die am stärksten übereinstimmenden Ergebnisse sind jedoch eine verlangsamte Reaktionszeit, eine herabgesetzte Leistung bei komplexen Aufmerksamkeits- und Gedächtnisaufgaben und eine Verlangsamung der Aufnahme neuer Informationen. Das lässt darauf schließen, dass eine herabgesetzte Geschwindigkeit bei kognitiven und motorischen Aufgaben die grundlegende Untermauerung der kognitiven Schwierigkeiten bei CFS darstellt.^{2,3}

Zwei Studien finden eine Abnahme der grauen Gehirnschubstanz bei CFS-Patienten

85-95% aller CFS-Patienten leiden unter kognitiven Problemen. Nun lassen die innovativen Forschungsarbeiten zweier unabhängiger internationaler Gruppen darauf schließen, dass bei CFS-Patienten das Volumen der grauen Hirnschubstanz deutlich herabgesetzt ist. Dieser Abbau von Gewebe im Gehirn, eine zerebrale Atrophie, ist möglicherweise für die kognitiven Beeinträchtigungen mancher CFS-Patienten verantwortlich.

In der neueren dieser beiden Studien, die 2005 in den Niederlanden durchgeführt wurde, maß man mit Hilfe von Magnet-Resonanz-Tomographie das Hirnvolumen und die Dichte des Gewebes. Man fand

heraus, dass das Volumen der grauen Hirnsubstanz bei CFS-Patienten signifikant erniedrigt war. Was an dieser Studie besonders bemerkenswert ist: nachdem die Forscher in einer ersten Studienkohorte von CFS-Patienten diese strukturellen Anomalien gefunden hatten, wiederholten sie ihr Experiment mit einer zweiten, gleichgroßen Gruppe und kamen zu den gleichen Ergebnissen. Insgesamt wurden 28 Patienten und 28 gesunde Kontrollpersonen untersucht. Die Forscher, mit Floris de Lange an der Spitze², berichten, dass die Verminderung der grauen Hirnsubstanz bei CFS-Patienten 8% betrug, wenn man die beiden Gruppen von untersuchten CFS-Patienten zusammenfasst.

Das spiegelt die Ergebnisse einer japanischen Forschergruppe um Tomohisa Okada, MD, PhD, aus dem Jahr 2004 wider, die „eine signifikante Verminderung des Volumens der grauen Hirnsubstanz in den bilateralen präfrontalen Bereichen des Gehirns von CFS-Patienten“ beobachtet hatten. Diese Forscher fanden bei den CFS-Patienten eine Verminderung des Volumens um 11,8% verglichen mit den 49 gesunden Kontrollpersonen.⁶

In beiden Studien wurde die sogenannte Voxel-basierte Morphometrie (VBM) eingesetzt, um die Ergebnisse der Tomographien des Gehirns auszuwerten. Im Unterschied zu den Bewertungsverfahren, die auf der Beobachtung durch Menschen und auf deren Einordnung der Ergebnisse in Bewertungsskalen beruhen, handelt es sich bei der VBM um ein automatisiertes Verfahren, das unverzerrte, objektive Ergebnisse liefert. Während man bei beiden Studien, die die VBM verwendet hatten, eine Verminderung der grauen Hirnsubstanz gefunden hat, konnte keine der Studien eine Anomalie bei der weißen Hirnsubstanz feststellen.

Auch wenn wir nicht wissen, ob die beobachtete zerebrale Atrophie eine Ursache oder die Folge des CFS ist, alarmieren diese Ergebnisse so manchen in Gemeinde der CFS-Patienten, der besorgt ist hinsichtlich möglicher Gehirnschäden. Es ist wichtig, festzuhalten, dass diese Studien klein sind und von anderen Forschern repliziert werden müssen, bevor endgültige Schlüsse daraus gezogen werden können. Und selbst wenn die Ergebnisse von anderen Forschern in der Zukunft bestätigt werden, hat das Gehirn eine bemerkenswerte Fähigkeit, sich anzupassen und neue Verknüpfungen zu bilden, um mögliche Schäden auszugleichen. Die Forschung hat gezeigt, dass Menschen, die an CFS leiden, ausgedehntere Gehirnregionen einsetzen, um Aufgaben zu bewältigen und Informationen

zu verarbeiten – vielleicht, um die Defizite in bestimmten Bereichen des Gehirns auszugleichen. Es gibt durchaus rehabilitative Techniken, die die Patienten einsetzen können, um ihre kognitiven Probleme anzugehen. (Siehe den Bericht „Clinical Care for CFS“ von Marcia Harmon in diesem Heft, dem Research Issue 2006 des CFIDS Chronicle.)

Forschungsergebnisse von Studien mit bildgebenden Verfahren

In der Forschung hat man bildgebende Verfahren eingesetzt, um herauszufinden, ob das Gehirn von Menschen, die an CFS leiden, strukturelle und/oder funktionelle Anomalien aufweist. Es wurden sowohl strukturelle wie auch funktionelle Störungen nachgewiesen. Hier einige der zentralen Befunde:

- Etliche in den 1990er Jahren mit struktureller Magnetresonanztomographie durchgeführte Studien ergaben Anomalien in der weißen Hirnsubstanz, üblicherweise kleine signalintensive Areale (helle weiße Flecken oder Läsionen).⁴ Es scheint, dass CFS-Patienten, die nicht gleichzeitig unter einer psychiatrischen Erkrankung wie einer Depression leiden, mit sehr viel höherer Wahrscheinlichkeit an Anomalien der weißen Hirnsubstanz leiden wie CFS-Patienten mit einer Depression.
- Drei kürzlich durchgeführte Studien ergaben Belege für eine zerebrale Atrophie [Gehirnschwund]. Das bedeutet, das Gehirn hat in seiner Größe abgenommen, möglicherweise infolge des Absterbens von Gehirngewebe. Unsere Forschergruppe an der University of Medicine and Dentistry of New Jersey, der UMDNJ, hat indirekte Belege für einen Schwund weißer Gehirnssubstanz gefunden, und zwei kürzlich durchgeführte Studien berichten über eine deutliche Abnahme der grauen Gehirnssubstanz (siehe Kasten).^{6,7}
- Zahlreiche Studien, in denen mit Hilfe dynamischer Tomographien multiple sequentielle Aufnahmen gewonnen wurden, belegen bei CFS-Patienten einen verminderten zerebralen Blutfluss, eine sogenannte Hypoperfusion.^{8,9,10,11} Generell wurde ein vermindertes zerebraler Blutfluss gefunden^{9,10,11}, sowohl in den lateralen Frontallappen, den lateralen Temporallappen und den medialen

Temporallappen.^{12,13} Die Forschung lässt darauf schließen, dass CFS-Patienten, insbesondere jene ohne gleichzeitig vorliegende psychiatrische Erkrankungen, an einer ausgedehnten zerebralen Minderdurchblutung leiden.

- Verschiedene Studien haben bei CFS-Patienten einen anormalen Gehirnstoffwechsel ermittelt. Zu den berichteten Befunden gehören ein anormaler zerebraler Glucosestoffwechsel^{14,15}, eine verminderte Aufnahme von Acetylcarnitin¹⁰ und Anomalien im serotonergen Neurotransmittersystem.^{16,17}
- Unser Forscherteam an der UMDNJ setzte in einer Studie vom Jahr 2005 die BOLD fMRT ein, mit der festgestellt werden konnte, dass CFS-Patienten in der Lage sind, komplexe Informationen zu verarbeiten, aber sie setzen dazu ausgedehntere zerebrale Netzwerke ein und müssen größere Anstrengungen aufbringen, um auditive [über das Gehör vermittelte] Informationen zu verarbeiten. Die Aktivierung des Gehirns bei CFS, insbesondere bei den Patienten ohne gleichzeitig auftretende psychiatrische Erkrankung, ist deutlich unschärfer und weitschweifiger als normal.
- Eine Studie aus dem Jahr 2005 ergab, dass 30% der CFS-Patienten höhere Proteinwerte und/oder eine erhöhte Anzahl weißer Blutzellen in der Rückenmarksflüssigkeit hatten, als dies normalerweise der Fall ist.¹⁸ CFS-Patienten ohne Depression oder psychiatrische Komorbidität hatten mit höherer Wahrscheinlichkeit Anomalien in der Rückenmarksflüssigkeit, was darauf schließen lässt, dass diese Untergruppe von Patienten möglicherweise an einer Immundefizienz des zentralen Nervensystems leidet.
- Sowohl in unseren als auch in den Forschungsarbeiten anderer scheint es so zu sein, dass Patienten ohne gleichzeitig auftretende psychiatrische Erkrankungen diejenigen mit den stärksten kognitiven Beeinträchtigungen und den deutlichsten Anomalien bei der Untersuchung mittels Gehirntomographien sind. Das legt den Schluss nahe, es könnte in zukünftigen Studien sehr nützlich sein, eine Bildung von Untergruppen bei CFS-Patienten, je nach Vorliegen oder Nicht-Vorliegen einer Depression oder einer anderen psychiatrischen Erkrankung, vorzunehmen.

Wird uns die Technik eine Antwort liefern?

Mit Hilfe neuer Technologien wird immer mehr über die Krankheitsmechanismen des CFS aufgedeckt. Der Zustand des Gehirns bei CFS-Patienten kann jetzt sowohl mit statischen als auch dynamischen bildgebenden Verfahren untersucht werden. Man hofft, dass der Einsatz einer Kombination dieser Verfahren unter strengen Forschungsprotokollen uns eines Tages eine schlüssige Antwort über die Rolle des Gehirns bei CFS liefern kann.

MRT, Magnet-Resonanz-Tomographie, auch als Kernspintomographie bezeichnet, eine statische Technologie, die bei CFS am häufigsten eingesetzt wird. Sie wird verwendet, um Läsionen im Gehirn, Anomalien der weißen und grauen Gehirnsubstanz und eine Abnahme des Gehirnvolumens aufzuspüren.

fMRT, funktionelle Magnet-Resonanz-Tomographie, eine neuere, dynamische Technologie, die eingesetzt wird, um die funktionelle Integrität des Gehirns bei CFS-Patienten zu untersuchen.

BOLD fMRI, die sogenannte Blood Oxygen Level Dependency (BOLD) ist ein bildgebendes Verfahren der funktionellen Magnet-Resonanz-Tomographie (fMRT). Sie ist nicht invasiv, da keine radioaktiv markierten und an einen Rezeptor bindungsfähige Substanzen, sogenannte Radioligande, eingesetzt werden. So kann die Aktivität des Gehirns bei der Verarbeitung sensorischer Information oder mentaler Aktivität vielfach abgebildet werden.

SPECT, die Single Photon Emission Computed Tomography, ist eine dynamische Technologie, die angewandt wird, um den allgemeinen und regionalen zerebralen Blutfluss entweder im Ruhezustand oder bei der Bewältigung einer Aufgabe zu messen.

PET, die Positronen-Emissions-Tomographie, wurde eingesetzt, um Daten über den zerebralen Blutfluss und den Stoffwechsel im Gehirn bei CFS zu erhalten.

H-MRS, die Protonen-Magnet-Resonanz-Spektroskopie wird angewandt, um die Konzentration von Stoffwechselprodukten im Gehirn von CFS-

Patienten zu messen.

VBM, die Voxel-basierte Morphometrie, ist eine Untersuchungstechnik, bei der MRT-Bilder des Gehirns mit einer speziellen Software analysiert und Gehirnstrukturen dreidimensional dargestellt werden. Es ist damit möglich, Unterschiede im generellen Volumen und in lokalen Volumina der grauen und weißen Gehirnsubstanz auf der Basis von MRT-Bildern sichtbar zu machen. Im Unterschied zu vielen anderen morphologischen Untersuchungsverfahren, bei denen eine subjektive Bewertung durch den Menschen notwendig ist, sind die Ergebnisse bei der VBM objektiver, da sie vollkommen automatisiert erstellt werden.

[Die Links zu deutschsprachigen Seiten wurden von der Übersetzerin eingefügt, R.C.]

Welche Aussagen können wir mit Sicherheit treffen?

Wir wissen, dass CFS-Patienten, insbesondere diejenigen ohne parallel auftretende psychiatrische Erkrankung, sowohl geistig als auch motorisch verlangsamt sind, aber oft nicht in einem Ausmaß, das „statistisch signifikant“ wäre. Diese Verlangsamung kann die höheren kognitiven Funktionen wie das Gedächtnis und die Exekutivfunktionen beeinträchtigen. [Anm.d.Ü: Unter Exekutivfunktionen versteht man die Gesamtheit der Fähigkeiten, Handlungen zu planen, in Teilschritte aufzuteilen, sie auszuführen, ergebnisorientiert zu kontrollieren und gegebenenfalls zu korrigieren, damit diese der Zielsetzung entsprechen.]

Was wir nicht wissen ist, was diese bei CFS-Patienten beobachtete verzögerte Latenz verursacht. Hypothesen hierzu gibt es reichlich. Einige Forscher behaupten, dass ein entzündlicher Prozess verantwortlich sein könnte, während andere sagen, Herz-Kreislauf-Probleme könnten ursprünglich die Ursache der kognitiven Probleme sein. Könnte die zerebrale Minderdurchblutung, die man bei CFS-Patienten findet, mit der zerebralen Atrophie [dem Gehirnschwund] und den kognitiven Problemen zusammenhängen, die man bei manchen CFS-Patienten findet? Zum jetzigen Zeitpunkt wissen wir nicht, ob die beobachteten Anomalien des Gehirns von zugrunde liegenden immunologischen oder physiologischen Prozessen verursacht werden oder ob diese neurologischen Störungen die Ursache anderer, bei CFS beobachteten Anomalien sind.

Meiner Meinung nach wäre es voreilig, auf spezifische Anomalien des Gehirns hinzuweisen, seien sie nun struktureller oder funktioneller Natur. Eine bessere Charakterisierung der Studienkohorten und der Versuchsprotokolle der bildgebenden Untersuchungsverfahren sowie eine Wiederholung und Kombination verschiedener Techniken ist notwendig, bevor wir über die Anomalien des Gehirns bei CFS und der Rolle des zentralen Nervensystems in dieser Erkrankung Schlüsse ziehen können.

* Wir danken der Autorin Gudrun Lange und der CFIDS Association für die freundliche Genehmigung zur Übersetzung und Veröffentlichung auf dieser Website.

Das englischsprachige Original ist zu finden unter:

<http://www.cfids.org/special/brain.pdf>

Dieser Artikel erschien ursprünglich in einem Sonderheft zu Wissenschaft und Forschung der Zeitschrift der größten Patientenorganisation der USA, der [CFIDS Association of America](#). Der Originalartikel kann [hier](#) heruntergeladen werden.

The Science & Research of CFS

THE CFIDS CHRONICLE

Special Issue 2005-2006

© Copyright 2006 by the CFIDS Association of America Inc.

Das Heft kann [hier](#) bestellt werden.

[zurück zum Textanfang](#)

Literatur

1. Altay HT, Toner BB, Brooker H, Abbey SE, Salit IE, Garfinkel PE. The neuropsychological dimensions of postinfectious neuromyasthenia (chronic fatigue syndrome): a preliminary report. *Int J Psychiatry Med* 1990;20:141-149.
2. Lange G, Steffener J, Cook DB, Bly BM, Christodoulou C, Liu WC et al. Objective evidence of cognitive complaints in Chronic Fatigue Syndrome: a BOLD fMRI study of verbal working memory. *Neuroimage* 2005;26:5 13-5 24.
3. de Lange FP, Kalkman JS, Bleijenberg G, Hagoort P, van der Werf SP, van der Meer JW et al. Neural correlates of the chronic fatigue syndrome--an fMRI study. *Brain* 2004b;127:1948-1957.
4. Lange G, DeLuca J, Maldjian JA, Lee H, Tiersky LA, Natelson BH. Brain MRI abnormalities exist in a subset of patients with chronic fatigue syndrome. *J Neurol Sci* 1999;171:3-7.
5. Lange G, Holodny AI, DeLuca J, Lee HJ, Yan XH, Steffener J et al. Quantitative assessment of cerebral ventricular volumes in chronic fatigue syndrome. *Appl Neuropsychol* 2001;8:23-30.

6. Okada T, Tanaka M, Kuratsune H, Watanabe Y and Sadato N. Mechanisms underlying fatigue: a voxelbased morphometric study of chronic fatigue syndrome. *BMC Neurol* 2004;4:14.
7. de Lange FP, Kalkman JS, Bleijenberg G, Hagoort P, van der Meer JW, Toni I. Gray matter volume reduction in the chronic fatigue syndrome. *Neuroimage* 2005;26:777-781.
8. Yoshiuchi K, Farkas J and Natelson BH. Patients with Chronic Fatigue Syndrome Have Reduced Absolute Cortical Blood Flow. *Clinical Physiology and Functional Imaging* In Press.
9. Abu-Judeh HH, Levine S, Kumar M, el Zeftawy H, Naddaf S, Lou JQ et al. Comparison of SPET brain perfusion and 18F-FDG brain metabolism in patients with chronic fatigue syndrome. *Nucl Med Commun* 1998;19:1065-1071.
10. Schmalzing KB, Lewis DH, Fiedelak JI, Mahurin R, Buchwald DS. Single-photon emission computerized tomography and neurocognitive function in patients with chronic fatigue syndrome. *Psychosom Med* 1990;65:129- 136.
11. Kuratsune H, Yamaguti K, Lindh G, Evengard B, Hagberg G, Matsumura K et al. Brain regions involved in fatigue sensation: reduced acetylcarnitine uptake into the brain. *Neuroimage* 2002;17:1256-1265.
12. Schwartz RB, Garada BM, Komaroff AL, Tice HM, Gleit M, Jolesz FA et al. Detection of intracranial abnormalities in patients with chronic fatigue syndrome: comparison of MR imaging and SPECT. *AJR Am J Roentgenol* 1994a;162:935-941.
13. Costa DC, Tannock C and Brostoff J. Brainstem perfusion is impaired in chronic fatigue syndrome. *QJM* 1995;88:767-773.
14. Siessmeier T, Nix WA, Hardt J, Schreckenberger M, Egle UT and Bartenstein P. Observer independent analysis of cerebral glucose metabolism in patients with chronic fatigue syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74:922-928.
15. Tirelli U, Chierichetti F, Tavio M, Simonelli C, Bianchin G, Zanco P et al. Brain positron emission tomography (PET) in chronic fatigue syndrome: preliminary data. *Am J Med* 1998;105:54S-58S.
16. Cleare AJ, Messa C, Rabiner EA and Grasby PM. Brain 5-HT1A receptor binding in chronic fatigue syndrome measured using positron emission tomography and [1 1C]WAY-100635. *Biol Psychiatry* 2005; 57:239-246.
17. Yamamoto S, Ouchi Y, Onoe H, Yoshikawa E, Tsukada H, Takahashi H et al. Reduction of serotonin transporters of patients with chronic fatigue syndrome. *Neuroreport* 2004;15:2571-2574.
18. Natelson BH, Weaver SA, Tseng CL and Ottenweller JE. Spinal fluid abnormalities in patients with chronic fatigue syndrome. *Clin Diagn Lab Immunol* 2005; 12(1):52-55.