

## Jarred Younger, PhD | How Brain Inflammation Causes ME/CFS

<https://www.youtube.com/watch?v=8XrdSlpUQTE&index=14&list=PLI4AfLZNZEQPXjgF40jAO3wdCFMeriNBK>

**Raeka Aiyar:** Our next speaker is going to be Jarred Younger, who's with us here from the University of Alabama, Birmingham. He's going to present some of the really interesting work he's been doing with longitudinal studies of CFS patients and looking at the neurology a little bit more closely.

**Ronald Davis:** I invited Jared here because he works on examining the brain and clearly the brain's involved in this. The stuff he does is way too complicated for me, (all laugh) so I'm really glad that he's come here and will explain this stuff. Thank you very much, Jarred

**Jarred Younger:** Thanks Ron. Despite the fact my first slide has a really big glowing brain on it, I am going to start by talking about a finger, just briefly. What is the function of a finger? A finger bends, right? And it gives us some information about the environment. It can tell us if something's hot or cold or if it's sharp or dull.

Now what happens to the finger if it gets inflamed? If you have arthritis or tendinitis or you get a bad splinter in it or you get a snake bite and it all swells up, what happens to the finger? The finger becomes hard to bend, right? And it really stops giving you good information about what's going on around you because the pain starts to overwhelm all the other messages. So inflammation in the finger disrupts the function of the finger and that's true pretty much anywhere in the body we look.

If you look at your knee, inflammation of your knee makes it hard to bend. If you have inflammation of the gums, then your gums stop keeping out bacteria from your bloodstream. And if you get inflammation in your heart your heart stops beating blood as effectively. Inflammation in the body disrupts that part of the body, especially if it's chronic.

What is the function of the brain? A brain is our

## Jarred Younger, PhD | Wie Gehirnentzündungen ME/CFS verursachen

<https://www.youtube.com/watch?v=8XrdSlpUQTE&index=14&list=PLI4AfLZNZEQPXjgF40jAO3wdCFMeriNBK>

**Raeka Aiyar:** Unser nächster Referent, der hier bei uns ist, wird Jarred Younger von der University of Alabama in Birmingham sein. Er wird einige der wirklich interessanten Arbeiten vorstellen, Längsschnittstudien die er von CFS-Patienten gemacht hat, und er wird die Neurologie etwas genauer betrachten.

**Ronald Davis:** Ich habe Jarred hierher eingeladen, weil er an der Erforschung des Gehirns arbeitet und das Gehirn eindeutig daran beteiligt ist. Das, was er macht, ist viel zu kompliziert für mich, (alle lachen), also bin ich wirklich froh, dass er hierhergekommen ist und diese Dinge erklären wird. Vielen Dank, Jarred.

**Jarred Younger:** Danke Ron. Trotz der Tatsache, dass mein erstes Dia ein wirklich großes, glühendes Gehirn zeigt, werde ich damit beginnen, nur kurz über einen Finger zu sprechen. Was ist die Funktion eines Fingers? Ein Finger biegt sich, richtig? Und er gibt uns einige Informationen über die Umwelt. Er kann uns sagen, ob etwas heiß oder kalt, scharf oder stumpf ist.

Was passiert nun mit dem Finger, wenn er sich entzündet? Wenn Sie Arthritis oder Tendinitis haben oder einen fiesen Splitter oder einen Schlangenbiss abbekommen und alles anschwillt, was passiert mit dem Finger? Es wird schwierig den Finger zu biegen, oder? Und es hört wirklich auf, dass dir gute Informationen darüber gegeben wird, was um dich herum vor sich geht, weil der Schmerz anfängt, all die anderen Nachrichten zu überlagern. So stört eine Entzündung im Finger die Funktion des Fingers und das ist so ziemlich überall im Körper, wo wir suchen.

Wenn Sie Ihr Knie betrachten, macht eine Entzündung des Knies schwer, selbiges zu beugen. Wenn Sie eine Entzündung des Zahnfleisches haben, dann hört Ihr Zahnfleisch auf, Bakterien aus Ihrem Blutkreislauf fernzuhalten. Und wenn Sie eine Entzündung in Ihrem Herzen bekommen, hört Ihr Herz auf, das Blut so effektiv wie möglich zu pumpen. Entzündungen im Körper stören diesen Teil des Körpers, besonders wenn diese chronisch ist.

Was ist die Funktion des Gehirns? Ein Gehirn prägt

mood. It's our personality. It's our cognition. It's our energy, our motivation. It's our sensations. It's our perceptions. It's everything. If inflammation occurs in the brain and it disrupts the function of the brain it can affect anything and everything about us.

I'm going to do something that I actually told myself I was not going to do for my scientific career. I didn't promise anyone else, just myself, but I'm going to ask for a show of hands for a couple of things (audience laughs) in the talk, because I have two questions and I've never asked these before.

The first one is how many of you have ever gone to a physician or a clinician and you got a diagnosis of inflammation in your body. Tendinitis, arthritis, gingivitis, conjunctivitis, bronchitis, any kind of it is or any kind of inflammation at some point in your life. It's almost everybody, right? I see virtually every hand.

Now how many of you have gone to a clinician at any point of your life and you've gotten a diagnosis of brain inflammation, maybe meningitis or encephalitis?

Audience member: Does (inaudible) count? (All laugh)

**Jarred:** That's a good question. I saw about five or six. We're having all this inflammation in the body, but so few diagnoses of inflammation, common or chronic, in the brain. How is that the case? How is it true that we can have so much inflammation in the body, but somehow our brain is safe from this? It's preserved from this. The answer is it's not. We do have brain inflammation. A lot of people do have brain inflammation. It's just that your clinician can't diagnose you with it and your clinician can't diagnose you with it because they don't have the tools to diagnose brain inflammation and they don't have the tools because the scientists and the engineers haven't provided those tools. So people with brain inflammation go undiagnosed and they go misdiagnosed and they continue to suffer.

That's the problem that I'm trying to solve. How can we measure brain inflammation in a way that it can be a routine screening so we can say yes, you have this, or yes, you don't, and indicate a specific treatment? That was a long introduction.

unsere Stimmung. Es ist unsere Persönlichkeit. Es ist unsere Rezeption. Es ist unsere Energie, unsere Motivation. Es sind unsere Empfindungen. Es sind unsere Wahrnehmungen. Es ist alles. Wenn eine Entzündung im Gehirn auftritt und die Funktion des Gehirns stört, kann sie alles an uns beeinflussen.

Ich werde etwas tun, von dem ich mir selbst gesagt habe, dass ich es für meine wissenschaftliche Karriere nicht tun werde. Ich habe dies niemandem sonst versprochen, nur mir selbst, aber ich werde für ein paar Dinge (das Publikum lacht) im Gespräch um ein Handzeichen bitten, weil ich zwei Fragen habe und ich diese noch nie zuvor gestellt habe.

Die erste ist, wie viele von Ihnen jemals zu einem Mediziner oder einem Arzt gegangen sind und die Diagnose einer Entzündung in Ihrem Körper erhalten haben. Tendinitis, Arthritis, Gingivitis, Konjunktivitis, Bronchitis, jede Art von Itis oder jede Art von Entzündung zu einem bestimmten Zeitpunkt in Ihrem Leben. Es sind fast alle, oder? Ich sehe praktisch jede Hand.

Nun, wie viele von Ihnen sind zu irgendeinem Zeitpunkt Ihres Lebens zu einem Arzt gegangen und Sie haben die Diagnose einer Hirnentzündung, vielleicht Meningitis oder Enzephalitis, erhalten?

Publikums-Mitglied: Zählt (unhörbar)? (Alle lachen)

**Jarred:** Das ist eine gute Frage. Ich sah etwa fünf oder sechs. Wir haben all diese Entzündungen im Körper, aber nur so wenige Entzündungsdiagnosen, ob häufig oder chronisch, im Gehirn. Wie kann das sein? Wie kann es sein, dass wir so viele Entzündungen im Körper haben können, aber irgendwie ist unser Gehirn davor sicher? Es bleibt davon bewahrt. Die Antwort ist, dass es das nicht wird. Wir haben Gehirnentzündungen. Viele Menschen haben eine Gehirnentzündung. Es ist nur so, dass Ihr Arzt Sie nicht damit diagnostizieren kann - und Ihr Arzt kann Sie nicht damit diagnostizieren, weil er nicht über die Werkzeuge zur Diagnose von Hirnentzündungen verfügt - und die Ärzte nicht über die Werkzeuge verfügen, weil die Wissenschaftler und Ingenieure diese Werkzeuge nicht zur Verfügung gestellt haben. So werden Menschen mit Hirnentzündungen nicht diagnostiziert und sie werden falsch diagnostiziert und leiden weiterhin.

Das ist das Problem, das ich zu lösen versuche. Wie können wir die Hirnentzündung so messen, dass es sich um ein Routine-Screening handeln kann, so dass wir sagen können, ja - Sie haben es, oder ja, Sie haben es nicht, und weisen auf eine bestimmte Behandlung hin? Das war eine lange Einführung.

I am going to present some preliminary data that has not been discussed before. This is still in review for publication. I hope it comes out later this year. I will not go into extreme detail on it, because it's still in that review process, but I'll give you some kind of general overview story of that. That was funded by Solve ME/CFS Initiative, one of the Ramsay Awards, and it allowed me to test 15 women with ME/CFS and 15 healthy controls. I'll show you some of that information.

I'm trying to come up with a way to measure inflammation in the living human brain. That is really hard to do. Now technically yes, you could take a needle, you could puncture the skull, you could siphon out some cells and siphon out some fluid and you could know if someone has a neuroinflammatory process. The problem, obviously, is that's not ethical, it's not safe, it's not something we could do with routine screening.

The inflammatory things are there to measure, it's just it's too dangerous to get to it. I have to find a way to do this non-invasively. Even if we could get to the brain how do you get to the deeper parts of the brain? Even if we get through that skull a lot of this inflammation will be occurring in the center of the brain, so this is a really big problem

You can't sample it like you sample blood. We have to come up with something different. That's gonna be a neuroimaging technique.

Before I can tell you about the neuroimaging technique, let me tell you what we need to measure. What does that mean when we say there's neuroinflammation?

These are microglia cells. You're familiar with the inflammatory response in your body. In your brain it's kind of similar, but it involves different cells and different pathways. In the brain you have these microglia and these cells are usually ... you can kind of see in the top-left, they're usually in this patrolling state. They're looking around for problems, viruses or bacteria. When they find a problem they pull in those arms, those processes, and they take that state you see on the bottom right. That's a hyperactive, hypermobile, pro-inflammatory state.

When they're in that state they pump out a bunch of

Ich werde einige vorläufige Daten vorstellen, die noch nicht diskutiert wurden. Diese befinden sich noch im Review zur Veröffentlichung. Ich hoffe, es kommt später noch in diesem Jahr heraus. Ich werde nicht ins Detail gehen, weil es sich noch in diesem Review-Prozess befindet, aber ich werde Ihnen eine Art allgemeine Übersicht darüber geben. Dies wurde von der Solve ME/CFS Initiative, einem der Ramsay Awards, finanziert und ermöglichte mir somit, 15 Frauen mit ME/CFS und 15 gesunden Kontrollprobanden zu testen. Ich zeige Ihnen einige dieser Informationen.

Ich versuche, einen Weg zu finden, um die Entzündung im lebenden menschlichen Gehirn zu messen. Das ist wirklich schwer zu realisieren. Rein technisch gesehen, könnten Sie eine Nadel nehmen, Sie könnten den Schädel durchbohren, Sie könnten einige Zellen und etwas Flüssigkeit herausziehen und Sie würden wissen, ob jemand einen neuroinflammatorischen Prozess hat. Das Problem ist natürlich, dass das nicht ethisch ist, es ist nicht sicher, es ist nicht etwas, was wir mit Routine-Screening machen könnten.

Die entzündlichen Stoffe sind zum Messen da, es ist nur so, dass es zu gefährlich ist, an sie heran zu kommen. Ich muss einen Weg finden, dies non-invasiv zu tun. Selbst wenn wir zum Gehirn gelangen könnten, wie kommt man in die tieferen Teile des Gehirns? Selbst wenn wir durch diesen Schädel kommen, wird eine Menge dieser Entzündungen in der Mitte des Gehirns auftreten, also ist dies ein wirklich großes Problem.

Man kann es nicht so entnehmen wie man Blut entnimmt. Wir müssen uns etwas anderes einfallen lassen. Das wird eine Neurobildtechnik sein.

Bevor ich Ihnen etwas über die Neuroimaging-Technik erzählen kann, möchte ich Ihnen erklären, was wir messen müssen. Was bedeutet das, wenn wir sagen, dass es eine Neuroinflammation gibt?

Das sind Mikrogliazellen. Man ist mit der Entzündungsreaktion in seinem Körper vertraut. In unserem Gehirn ist es irgendwie ähnlich, aber es betrifft verschiedene Zellen und verschiedene Wege. Im Gehirn hat man diese Mikroglia und diese Zellen sind normalerweise.... man kann sie oben links sehen, sie sind normalerweise in diesem patrouillierenden Zustand. Sie suchen nach Problemen, Viren oder Bakterien. Wenn sie ein Problem finden, ziehen sie diese Arme, diese Prozesse ein, und sie nehmen den Zustand an, den Sie unten rechts sehen. Das ist ein hyperaktiver, hypermobiler, entzündungsfördernder Zustand.

Wenn sie in diesem Zustand sind, stoßen sie eine Reihe

pro-inflammatory chemicals: interleukin-6, tumor necrosis factor alpha, interleukin-1 beta, you've heard these things elsewhere. These chemicals make the central nervous system adopt an attack state so it takes care of the problem, but those cytokines that are released do something else. They also change the way your brain functions and it causes something called a sickness response.

You might recognize these. You might recognize these with a lot of chronic illness and if you don't have a chronic illness, if you've ever had a severe flu, you will recognize these symptoms. This is kind of echoing some things you've heard before. These cytokines change the way the neurons function in a way to make you feel horrible. That's the design of it, as you heard just a little while ago.

It'll cause body aches and pains, severe fatigue. It'll make it hard to think, hard to concentrate, hard to memorize things. It may cause a little bit of anxiety. It'll slow you down, psychomotor slowing. It'll make you not want to be around people and it will lower your motivation and make things not as enjoyable. It'll just make you feel bad. Malaise. That's the function of cytokines released within the brain and the reason why that exists, as you heard, is to get you in bed so your body will fight off that infection and so you don't spread it.

There's a lot of different areas where these cytokines work. I'm not gonna go through the neuroanatomy.

The subgenual ACC controls a lot of the mood stuff. Amygdala, insula, these are regions you've probably heard of before, but we're not gonna go in those in-depth. I'll show you a few in a little bit, but there are several known regions that mediate these sickness responses when they're inflamed.

That's how these cells are supposed to work. They're supposed to detect a problem, they take that hyperactive state, they fight off the problem and they go back to normal.

The problem is, as we now know, that those microglia can adopt a primed state, a hypersensitive state, and

von entzündungsfördernden Stoffe aus: Interleukin-6, Tumornekrosefaktor Alpha, Interleukin-1 Beta, Sie haben diese Dinge anderswo schon gehört. Diese Stoffe lassen das zentrale Nervensystem einen Angriffszustand annehmen, so dass es sich um das Problem kümmert, aber die Zytokine, die freigesetzt werden, tun etwas anderes. Sie verändern auch die Art und Weise, wie unser Gehirn funktioniert, und es verursacht etwas, das als Krankheitsreaktion bezeichnet wird.

Sie könnten diese eventuell wiedererkennen. Sie könnten diese von einer Menge chronischer Krankheiten kennen und wenn Sie keine chronische Krankheit haben, wenn Sie jemals eine schwere Grippe hatten, werden Sie diese Symptome erkennen. Das ist eine Art Echo auf einige Dinge, die Sie schon einmal gehört haben. Diese Zytokine verändern die Funktionsweise der Neuronen so, dass Sie sich schrecklich fühlen. Das ist das Prinzip, welches Sie vor kurzem erfahren haben.

Es wird Gliederschmerzen und Beschwerden verursachen, schwere Erschöpfung. Es wird es erschweren, zu denken, sich zu konzentrieren, sich Dinge zu merken. Es kann ein wenig Angst verursachen. Es wird Sie verlangsamen, die Psychomotorik verlangsamt sich. Es wird Sie dazu bringen, nicht unter Menschen sein zu wollen, und es wird Ihre Motivation verringern und die Dinge um Sie herum nicht so angenehm machen. Dies wird dazu führen, dass Sie sich schlecht fühlen. Unwohlsein. Das ist die Funktion der Zytokine, die im Gehirn freigesetzt werden, und der Grund, warum das existiert, wie Sie gehört haben, ist, Sie ins Bett zu bringen, damit Ihr Körper diese Infektion abwehrt und Sie sie nicht verbreiten.

Es gibt viele verschiedene Bereiche, in denen diese Zytokine wirken. Ich werde nun nicht die Neuroanatomie abhandeln.

Der subgenuale ACC (anteriore cinguläre Cortex) steuert einen Großteil der Stimmungslage. Amygdala, Insula (Inselcortex, Inselrinde), das sind Regionen, von denen Sie wahrscheinlich schon einmal gehört haben, aber wir werden nicht in die Tiefe gehen. Ich zeige Ihnen gleich ein paar, aber es gibt einige bekannte Regionen, die diese Krankheitsreaktionen vermitteln, wenn sie entzündet sind.

So sollen diese Zellen funktionieren. Sie sollen ein Problem erkennen, sie nehmen diesen hyperaktiven Zustand ein, sie bekämpfen das Problem und gehen wieder zur Normalität über.

Das Problem ist, wie wir jetzt wissen, dass diese Mikroglia einen alarmierten, einen hypersensiblen

then they look more like the upper-right. They're like angry microglia cells and they're hypersensitive and it takes very little to set them off. There's quite a few things that can push them into that state.

Once they're hypersensitive you may take a walk for two minutes and the cortisol you produce or the beta endorphins you produce might be enough to cause those now primed microglia to go into they're fully activated state, pump out those pro-inflammatory cytokines and make you feel horrible. Someone may get sick multiple times a day, because they can move in and out of this state within a few seconds. You have these triggers that should not normally make you feel sick that, because the central immune system is primed, it's reacting as if you just had a severe infection and all you did was take a walk. That's what we think is happening.

How do we pick that up? What I would love to do would be able to measure the cytokines directly, the interleukin-6, the TNF alpha. If we could measure those in the brain non-invasively, that would be incredible. The problem is we have no idea how to do that. They're too small and they're not made up of different enough stuff for us to pick it up with any of the known scanning techniques we have. If anyone has any ideas how to do that you can talk to me at any time. I would love to hear that.

In lieu of doing that, in the meantime, there are some things we can pick up with MRI scanners. This is a technique called magnetic resonance spectroscopy. It allows us to get things, like lactate. These are things that are associated with neuroinflammation. Lactate is something that in a healthy brain you should not see any of it and it's because you really only see a build up of lactate when that area of the brain is not receiving enough oxygen and enough glucose to feed the metabolic requests. That means that something is going on that's so significant that the normal blood supply can't meet that demand and so it converts over to an alternative energy source and you get lactate production. We consider lactate, if we find it in the brain, to be indicative of neuroinflammation

Zustand annehmen können, und dann sehen sie eher wie die obere Rechte aus. Sie sind wie wütende Mikrogliazellen und sie sind überempfindlich und es braucht nur sehr wenig, um sie auszulösen. Es gibt eine ganze Reihe von Dingen, die sie in diesen Zustand bringen können.

Sobald diese überempfindlich sind, können Sie zwei Minuten lang spazieren gehen, und das Cortisol, das Sie produzieren, oder die Beta-Endorphine, die Sie produzieren, könnten nun ausreichen, um die jetzt alarmierte Mikroglia in ihren voll aktivierten Zustand zu versetzen, diese entzündungsfördernden Zytokine herauszupumpen und Sie sich schrecklich fühlen zu lassen. Jemand kann mehrmals am Tag krank werden, weil er sich innerhalb weniger Sekunden in diesen Zustand hinein und heraus bewegen kann. Sie haben diese Trigger, die Sie normalerweise nicht so krank fühlen lassen sollten, weil aber das zentrale Immunsystem alarmiert ist, reagiert es so, als ob Sie gerade eine schwere Infektion hätten und alles, was Sie getan haben, war ein Spaziergang. Das ist es, wovon wir ausgehen, was passiert.

Wie können wir das aufgreifen? Was ich gerne tun würde, wäre in der Lage zu sein, die Zytokine direkt zu messen, das Interleukin-6, das TNF alpha. Wenn wir diese im Gehirn non-invasiv messen könnten, wäre das unglaublich. Das Problem ist, dass wir keine Ahnung haben, wie wir das machen sollen. Sie sind zu klein und sie bestehen nicht aus genügend verschiedenen Stoffen, die wir mit einer der bekanntesten Scan-Techniken, die wir haben, aufnehmen können. Wenn jemand eine Idee hat, wie man das macht, können Sie jederzeit mit mir Kontakt aufnehmen. Ich würde mich freuen, etwas darüber zu hören.

Anstelle dessen gibt es in der Zwischenzeit einige Dinge, die wir mit MRT-Scannern aufnehmen können. Dies ist eine Technik namens Magnetresonanztomographie. Es erlaubt uns, Dinge zu messen, wie z.B. Laktat. Das sind Stoffe, die mit Neuroinflammation verbunden sind. Laktat ist etwas, das man in einem gesunden Gehirn nicht sehen sollte, und zwar deshalb, weil man wirklich nur dann einen Aufbau von Laktat sieht, wenn dieser Bereich des Gehirns nicht genügend Sauerstoff und Glukose erhält, um die Stoffwechsellanforderungen zu erfüllen. Das bedeutet, dass etwas passiert, das so signifikant ist, dass die normale Blutversorgung diese Nachfrage nicht decken kann, und so wandelt es sich in eine alternative Energiequelle um und Sie erhalten eine Laktatproduktion. Wir betrachten Laktat, wenn wir es im Gehirn finden, als Hinweis auf eine Neuroinflammation.

There's some other ones as well. I'm just gonna pick another one, myo-inositol, is something that you see in microglia, but not in neurons. If you see a lot of myo-inositol somewhere in the brain where there's supposed to be neurons, that suggests that the microglia have kind of crowded out the neurons and they're aggregating there.

We can use this scan to quantify a lot of things that indicate neuroinflammation and it allows us to get maps like this. I'm gonna switch over to the other side, so I don't ignore this side of the room. We can get 3D maps of the entire brain and this is really cool. This gives us the potential ability to take a patient, put them in the scanner, scan them for 20 minutes and be able to read that data as it comes out and say hey, there's something wrong here. There is a spot in your brain that has elevated lactate. There might be something going on here. A lot of potential with this.

It allows us to do patient versus control. This is on the right you see healthy a individual, on the left you see someone with ME/CFS. This is an increase of the neuroinflammatory markers. This is choline. We can look throughout the brain and say look, you have widespread neuroinflammatory markers.

Let me tell you some of the results. They look pretty good. For this talk I'm gonna focus mostly on lactate. You saw there were other things, but we don't have time to go through all of them. Just looking at lactate, lactate we found in our 15 versus 15 was elevated throughout the brain, in many, many regions of the ME/CFS brain, which is what we would have hypothesized, and it was in the direction that we thought it would be. You can see here on the left is an average of the ME/CFS brain. I don't know if you can kind of tell the orientation. We're looking down from the side and the brain's kind of top-half's cut off. That's what we're looking at.

You can see those red areas. Those are areas where the lactate is about four times higher than normal than what we see in the healthy brain. On the left side you see a normal brain where you do not see that elevated lactate in the middle. You do see on that outside edge, I have to mention that little red strip, that's an artifact of the skull. That's not real lactate. That's just some

Es gibt noch ein paar andere. Ich werde gerade ein anderes auswählen, Myo-Inositol, ist etwas, das Sie in Mikroglia sehen, aber nicht in den Neuronen. Wenn man viel Myo-Inositol irgendwo im Gehirn sieht, wo es Neuronen geben soll, deutet das darauf hin, dass die Mikroglia die Neuronen irgendwie verdrängt haben und sie sich dort ansammeln.

Wir können diesen Scan verwenden, um viele Stoffe zu messen, die auf eine Neuroinflammation hinweisen, und er erlaubt es uns, solche Karten zu erhalten. Ich werde auf die andere Seite wechseln, damit ich diese Seite des Raumes nicht vernachlässige. Wir können 3D-Karten des gesamten Gehirns bekommen und das ist wirklich cool. Dies gibt uns die Möglichkeit, einen Patienten zu nehmen, ihn in den Scanner zu legen, ihn 20 Minuten lang zu scannen und diese Daten währenddessen zu lesen und sagen zu können: „Hey, hier stimmt etwas nicht. Es gibt eine Stelle in Ihrem Gehirn, wo das Laktat erhöht ist. Vielleicht ist hier etwas im Gange“. Darin steckt viel Potenzial.

Es erlaubt uns, Patienten mit Kontrollen zu vergleichen. Auf der rechten Seite sehen Sie eine gesunde Person, auf der linken Seite sehen Sie jemanden mit ME/CFS. Dies ist eine Erhöhung der neuroinflammatorischen Marker. Das ist Cholin. Wir können im ganzen Gehirn schauen und sagen, „schau, du hast weit verbreitete neuroinflammatorische Marker“.

Lassen Sie mich Ihnen einige der Ergebnisse nennen. Sie sehen ziemlich vielversprechend aus. Für diesen Vortrag werde ich mich hauptsächlich auf Laktat konzentrieren. Sie haben gesehen, dass es auch andere Dinge gab, aber wir haben keine Zeit, sie alle durchzugehen. Allein das Betrachten von Laktat, Laktat, das wir in unseren 15 gegenüber 15 gefunden haben, war im ganzen Gehirn erhöht, in vielen, vielen Regionen der ME/CFS-Gehirnen, was genau das ist, was wir als Hypothese aufgestellt hatten und es war in eben die Richtung, in die wir gedacht hatten. Sie können hier links sehen, dass es sich um einen Querschnitt des ME/CFS-Gehirns handelt. Ich weiß nicht, ob man die Ausrichtung irgendwie erkennen kann. Wir schauen von der Seite nach unten und das Gehirn ist von der oberen Hälfte abgeschnitten. Das ist es, was wir vor uns haben.

Sie können diese roten Bereiche sehen. Das sind Bereiche, in denen das Laktat etwa viermal höher ist als normal, als das, was wir im gesunden Gehirn sehen. Auf der linken Seite sehen Sie ein normales Gehirn, in dem Sie das erhöhte Laktat in der Mitte nicht sehen. Sie sehen an diesem äußeren Rand, ich muss diesen kleinen roten Streifen erwähnen, das ist ein Artefakt des Schädels. Das ist kein echtes Laktat. Das sind nur einige

technical stuff we have to work out as we improve the scan, but you can see the elevated lactate.

Another shot where you can just see that throughout the ME/CFS brain, on average, there is elevated lactate.

What's interesting is these regions are regions that we know mediate the sickness response. These are not just random regions. It's not the visual stuff. It's not how you smell. These are regions that mediate sickness response. We see elevated lactate in the cingulate. This is where the malaise comes from, the suffering component and the fatigue. The hippocampus has elevated lactate in ME/CFS, which would suggest there may be problems with memory formation. The thalamus is the switchboard for the entire brain, all of the sensory information is coming through there. We see elevations in the cerebellum, which could suggest there's psychomotor slowing and general motor impairment. Then we see elevations of lactate in the insula and this controls a lot of how you feel in your body and also anxiety. These key sickness response regions, we're seeing elevated lactate in them, which is exactly what would happen if ME/CFS is a neuroinflammatory disorder.

There's something else cool we can do with this MRI scan and that is we can get brain temperature with it too. With the same sequence, 20 minutes. I'm not gonna tell you how. It's a pretty cool technique. It's a little trick that you measure distance between a couple of peaks and it has to do with the water shift with temperature, but we can reliably get absolute brain temperature from this sequence. What you're looking at is behind someone's head, their brain's kind of cut out, and we can get 3D temperature and we can see your cool spots and your warm spots. We can see if your whole brain is hot or if there's certain spots that are hot.

Now, why would we look at temperature? Just like the lactate, if you have a temperature buildup in your brain that suggests that the metabolic activity is so great that the circulating blood can't cool it off. That should only happen if you have a neuroinflammatory response, because you can't think hard enough to have your brain go that high.

(Audience laughs)

technische Dinge, die wir überarbeiten müssen, sofern wir den Scan verbessern, aber man kann das erhöhte Laktat sehen.

Eine weitere Aufnahme, bei der man sehen kann, dass im gesamten ME/CFS-Gehirn im Durchschnitt ein erhöhter Laktatspiegel vorliegt.

Interessant ist, dass diese Regionen, die Regionen sind, von denen wir wissen, dass sie die Krankheitsreaktion vermitteln. Das sind nicht nur zufällige Regionen. Es ist nicht das Visuelle. Es geht nicht darum, wie du riechst. Dies sind Regionen, die die Krankheitsreaktion vermitteln. Wir sehen erhöhtes Laktat im Cingulum. Hier kommt das Unwohlsein her, die leidende Komponente und die Erschöpfung. Der Hippocampus hat einen erhöhten Laktatspiegel in ME/CFS, was darauf hindeutet, dass es Probleme mit der Gedächtnisbildung geben könnte. Der Thalamus ist die Schalttafel für das gesamte Gehirn, dort kommen alle sensorischen Informationen durch. Wir sehen Erhebungen im Kleinhirn, die auf eine psychomotorische Verlangsamung und eine allgemeine motorische Beeinträchtigung hinweisen könnten. Dann sehen wir Erhöhungen des Laktats in der Insula und das kontrolliert viel davon, wie man sich in seinem Körper fühlt - und auch Angst. In diesen Schlüsselregionen der Krankheitsreaktion sehen wir erhöhtes Laktat, was genau das ist, was passieren würde, wenn ME/CFS eine neuroinflammatorische Störung ist.

Es gibt noch etwas anderes Cooles, das wir mit diesem MRT-Scan machen können, und das ist, -wir können damit auch die Gehirntemperatur messen. Mit der gleichen Sequenz, 20 Minuten. Ich werde Ihnen nicht sagen, wie. Es ist eine ziemlich coole Technik. Es ist ein kleiner Trick, wo man den Abstand zwischen ein paar Peaks misst und es hat mit der Wasserverschiebung mit der Temperatur zu tun, aber wir können aus dieser Sequenz zuverlässig die absolute Gehirntemperatur erhalten. Was Sie betrachten, ist hinter dem Kopf von jemandem, dessen Gehirn aufgeschnitten ist, und wir können die 3D-Temperatur erhalten und wir können Ihre kühlen und warmen Stellen sehen. Wir können sehen, ob Ihr ganzes Gehirn heiß ist oder ob es bestimmte Stellen gibt, die heiß sind.

Nun, warum sollten wir uns die Temperatur ansehen? Genau wie das Laktat, wenn Sie eine Temperaturerhöhung in Ihrem Gehirn haben, die darauf hindeutet, dass die metabolische Aktivität so groß ist, dass das zirkulierende Blut diese nicht abkühlen kann. Das sollte nur passieren, wenn Sie eine neuroinflammatorische Reaktion haben, denn Sie können nicht stark genug nachdenken, um Ihr Gehirn so aufheizen zu lassen.

What we're seeing is the ME/CFS brain is hot. It's hotter than a healthy control brain. These red spots you see on the left, these are about one degree Fahrenheit warmer on average than the control. Some of the patients have much warmer than that. On average it's about one degree Fahrenheit difference. That may not sound like a lot. In the brain that is a lot. That is enough to make you feel sick. If you go from a normal, like 99 Fahrenheit to 100, that's when you would start to feel symptoms. The brain is supposed to be very, very narrowly controlled with temperature, so this is enough to create the symptoms.

What's interesting is we're seeing the same regions where we see elevated lactate have elevated temperature. The insula and the thalamus and the cerebellum.

Now we're looking at from below. I switched it. The patients on the right. You can see the elevated temperature in the cerebellum. We get convergence of these different types of neuroinflammation centering on the same regions and that gives me a lot of confidence that we're actually measuring neuroinflammation.

Okay. Where are we at now? What are we gonna do with this? I do hope this will be a useful clinical scan, not just a research tool. We have to verify that it is neuroinflammation. I'll keep talking.

(Audience laughs)

The way we do that is there is a positron emission tomography, PET, scan that uses TSPO. We're back to the same slide? That's cool. You can inject it, this TSPO ligand, and it goes to the microglia cells and it specifically has affinity for the cells when they're in their activated inflammatory state.

There's a PET scan that's a marker for microglia activation, which we would say is a proxy for neuroinflammation. This has only been done one time in ME/CFS that's published and that was in 2014. This is the results of their studies.

Their main regions they found where the thalamus,

(Das Publikum lacht)

Was wir sehen, ist, dass das ME/CFS-Gehirn heiß ist. Es ist heißer als ein gesundes Kontroll-Gehirn. Die roten Punkte sehen Sie auf der linken Seite, diese sind im Durchschnitt etwa ein Grad Fahrenheit wärmer als die Kontrolle. Einige der Patienten haben viel höhere Wärmeentwicklung als diese. Im Durchschnitt ist es etwa ein Grad Fahrenheit Unterschied. Das klingt vielleicht nicht nach viel. Im Gehirn ist das eine Menge. Das ist genug, damit Sie sich krank fühlen. Wenn sich die normale Temperatur, wie 99 Fahrenheit zu 100 erhöht, dann würden Sie anfangen, Symptome zu spüren. Das Gehirn wird sehr, sehr stark durch die Temperatur gesteuert, so dass dies ausreicht, um die Symptome zu erzeugen.

Was interessant ist, ist, dass wir die gleichen Regionen sehen, in denen wir sehen, dass erhöhtes Laktat eine erhöhte Temperatur hat. Die Insula und der Thalamus und das Kleinhirn.

Jetzt sehen wir uns das Ganze von unten an. Ich habe es vertauscht. Die Patienten sind auf der rechten Seite. Man sieht die erhöhte Temperatur im Kleinhirn. Wir erhalten eine Konvergenz dieser verschiedenen Arten von Neuroinflammation, die sich auf die gleichen Regionen konzentrieren, und das bekräftigt meine Annahme, dass wir tatsächlich die Neuroinflammation messen.

Okay. Wie sieht es jetzt aus? Was machen wir damit? Ich hoffe, dass dies ein nützlicher klinischer Scan sein wird, nicht nur ein Forschungsinstrument. Wir müssen überprüfen, ob es sich um eine Neuroinflammation handelt. Ich werde einfach weiter reden.

(Das Publikum lacht)

Die Art und Weise, wie wir das tun, ist, dass es eine Positronen-Emissions-Tomographie, PET, Scan gibt, die TSPO (Tryptophan-rich sensory protein) verwendet. Wir sind wieder bei der gleichen Folie? Das ist cool. Sie können es injizieren, diesen TSPO-Liganden, und dieser geht zu den Mikrogliazellen und hat eine spezifische Affinität zu den Zellen, wenn sie sich in ihrem aktivierten entzündlichen Zustand befinden.

Es gibt einen PET-Scan, der ein Marker für die Aktivierung von Mikroglia ist, von dem wir sagen würden, dass es ein Proxy für Neuroinflammation ist. Dies wurde nur einmal in einer ME/CFS Studie gemacht, die veröffentlicht wurde und das war 2014. Das sind die Ergebnisse ihrer Studien.

Ihre Hauptbereiche waren der Thalamus, das Cingulum

the cingulate, and the hippocampus. Those are regions where there seemed to be abnormal microglia activation. Now, did those regions sound familiar? They should, 'cause that's the same regions we found with our spectroscopy scan with elevated lactate and that's very promising.

They also found the midbrain and pons, which are lower down and we haven't looked there yet. We have the ability to, but I just haven't analyzed it. We may have matches there.

Those are the brain regions. This scan, this study has to be replicated. The ligand they used was really old and now we have much, much better radioligands to better mark the activated microglia. This needs to be done again. We do not have funding to do this in ME/CFS, though we just received a grant from the American Fibromyalgia Syndrome Association to do this in fibromyalgia, which I think is a related disorder, so that should be informative. Now we have access to fluorine-18, DPA-714, that's a much better marker. I think it's gonna be a tremendously important study to do to say whether or not ME/CFS is a neuroinflammatory disorder.

There's also a group at Stanford, Dr. Michelle James and Dr. Jose Montoya, are gonna be using a very similar compound to look at severely ill ME/CFS patients and so doing very similar things at different locations on different severity levels of ME/CFS. Should be very, very important. Within about a year you'll see some interesting things there.

Last a research slide and then I'll conclude. We just received a grant from ME Research UK, so United Kingdom group, to look at leukocyte infiltration of the brain in ME/CFS. What we think might be happening is T cells and B cells might be penetrating the blood-brain barrier, getting into the brain when they're not supposed to and contributing to this inflammatory response. Hopefully in a year we'll have the results from this and I can tell you whether it's the case. If we are able to find these cells in the brain it's gonna be really, really important to understanding the pathology of ME/CFS.

I was gonna tell you a story about how this tree got into this building. I don't have time, (audience laughs) so I'm gonna skip that. I've got something else I have to

und der Hippocampus. Das sind Regionen, in denen es eine abnormale Aktivierung der Mikroglia zu geben schien. Nun, klangen diese Regionen vertraut? Das sollten sie auch, denn das sind die gleichen Regionen, die wir bei unserem Spektroskopiescan mit erhöhtem Laktat gefunden haben, und das ist sehr vielversprechend.

Sie fanden auch das Mittelhirn und die Pons, die tiefer liegen und wir haben dort noch nicht gesucht. Wir haben die Fähigkeit dazu, aber ich habe es noch nicht analysiert. Wir haben vielleicht auch dort Übereinstimmungen.

Das sind die Gehirnregionen. Dieser Scan, diese Studie muss repliziert werden. Der Ligand, den sie benutzten, war wirklich alt, und jetzt haben wir viel, viel bessere Radioliganden, um die aktivierten Mikroglia besser zu markieren. Das muss also noch einmal wiederholt werden. Wir haben keine Mittel, um dies im Feld ME/CFS zu tun, obwohl wir gerade einen Zuschuss von der American Fibromyalgia Syndrome Association erhalten haben, um dies bei Fibromyalgie zu tun, was meiner Meinung nach eine damit zusammenhängende Erkrankung ist, also sollte das informativ sein. Jetzt haben wir Zugang zu Fluor-18, DPA-714, das ist ein viel besserer Marker. Ich denke, es wird eine enorm wichtige Studie sein, um zu sagen, ob ME/CFS eine neuroinflammatorische Störung ist oder nicht.

Es gibt auch eine Gruppe in Stanford, Dr. Michelle James und Dr. Jose Montoya, die eine sehr ähnliche Verbindung verwenden werden, um schwer kranke ME/CFS-Patienten zu untersuchen und so sehr ähnliche Dinge in verschiedenen Bereichen bei verschiedenen Schweregraden von ME/CFS zu messen. Sollte sehr, sehr wichtig sein. Innerhalb von etwa einem Jahr werden Sie dort einige interessante Dinge sehen.

Letztendlich ein Forschungsdiagramm und dann komme ich zum Schluss. Wir haben gerade einen Zuschuss von ME Research UK, also einer britischen Gruppe, erhalten, um die Leukozyteninfiltration des Gehirns bei ME/CFS zu untersuchen. Wir denken, dass T-Zellen und B-Zellen die Blut-Hirn-Schranke durchdringen, in das Gehirn gelangen, wenn sie es nicht sollen, und zu dieser Entzündungsreaktion beitragen. Hoffentlich haben wir in einem Jahr die Ergebnisse und ich kann Ihnen sagen, ob dies der Fall ist. Wenn wir in der Lage sind, diese Zellen im Gehirn zu finden, wird es wirklich, wirklich wichtig sein, die Pathologie von ME/CFS zu verstehen.

Ich wollte Ihnen eine Geschichte erzählen, wie dieser Baum in dieses Gebäude gekommen ist. Ich habe keine Zeit, (das Publikum lacht), also werde ich das

say. I have one minute.

I'm gonna conclude with something else. We could talk it with the drinks at five o'clock.

**Audience member:** You have two minutes

**Jarred:** It's a long story. The point that I wanted to make is as you're hearing all these talks and we're all talking about different things. You've heard genetic stuff and metabolic stuff and T cell stuff and you've heard neuroinflammatory stuff and you'll hear more stuff. I hope no one's worried, trying to think which one of these things is right. Which one of these is the answer to ME/CFS, because I think it's becoming very clear, as we learn more about the body and more about ME/CFS, that all of these things are talking to each other and they're all working together. I think the problem with ME/CFS is this kind of... these systems are holding each other in place in this pathological state and I think that's what takes it so hard to treat. I believe we're gonna have to hit this from different angles at the same time.

I'm sorry it's taking so long, but over the last few days seeing the scientists work together and seeing the light bulb moments and the stuff from this field of science making someone in this field of science go oh yeah, now this makes sense, in the new collaborations. I know it's going slow, but I can see it going faster and you'll probably hear that again. I find that really encouraging. It's a good time to be doing research in the field.

That's it

(Audience applause)

*Thank you to our wonderful volunteer transcribers for transcribing the Symposium.*

überspringen. Ich habe noch etwas anderes zu sagen. Ich habe noch eine Minute Zeit.

Ich werde mit etwas anderem abschließen. Wir könnten um fünf Uhr mit den Drinks darüber reden.

Publikumsmitglied: Sie haben zwei Minuten.

**Jarred:** Es ist eine lange Geschichte. Der Punkt, den ich ansprechen wollte, ist, dass Sie all diese Gespräche hören und wir alle über verschiedene Dinge reden. Sie haben genetische und metabolische Themen und Dinge über T-Zellen gehört und Sie haben etwas über Neuroinflammation gehört und Sie werden weitere Dinge hören. Ich hoffe, niemand scheut sich davor, die Überlegung, welches dieser Dinge richtig ist. Welches davon ist die Antwort auf ME/CFS? Denn ich denke, es wird sehr deutlich, wenn wir mehr über den Körper und mehr über ME/CFS erfahren, dass all diese Dinge miteinander sprechen und sie alle zusammenarbeiten. Ich denke, das Problem mit ME/CFS ist diese Art von... diese Systeme halten sich gegenseitig in diesem pathologischen Zustand fest, und ich denke, das ist es, was die Behandlung so schwierig macht. Ich glaube, wir müssen das aus verschiedenen Blickwinkeln gleichzeitig angehen.

Es tut mir leid, dass es so lange dauert, aber in den letzten Tagen haben wir gesehen, wie die Wissenschaftler zusammen gearbeitet haben, wir haben A-Ha-Momente erlebt und die Ergebnisse aus dem einen Wissenschaftsbereich, haben jemanden in einem anderen Wissenschaftsbereich weiterbringen können, „Oh ja, jetzt macht das Sinn“ - durch die neuen Kooperationen. Ich weiß, dass es langsam vorangeht, aber ich sehe, dass es schneller vorangeht und Sie werden es wahrscheinlich wieder hören. Ich finde das wirklich ermutigend. Es ist ein guter Zeitpunkt, um auf diesem Gebiet zu forschen.

Das war's dann.

(Publikum applaudiert)