

Jarred Younger, PhD | Hoe hersenontsteking ME/MS veroorzaakt.

<https://www.youtube.com/watch?v=8XrdSlpUQTE>

Onze volgende spreker is Jarred Younger, hier bij ons van de Universiteit van Alabama, Birmingham. Hij zal een presentatie geven van zijn heel interessante werk betreffende langlopende studies van MS-patiënten, en de neurologie van wat dichterbij bekijken. Ik nodigde Jarred uit omdat hij de hersenen bestudeert en de hersenen zijn hier duidelijk bij betrokken. De dingen die hij doet zijn veel te ingewikkeld voor mij (gelach) dus ben ik heel blij dat hij hier is om zijn werk uit te leggen. Heel erg bedankt, Jarred. Dank je, Ron. Hoewel mijn eerste plaatje een groot, gloeiend brein bevat, zal ik eerst, heel kort, praten over een vinger. Wat is de functie van een vinger? Een vinger buigt, juist? En hij geeft ons informatie over de omgeving. Hij kan ons vertellen of iets heet of koud dan wel scherp of stomp is. Wat gebeurt er met de vinger als hij ontstoken is? Als je artritis of tendinitis hebt, of je krijgt er een erge splinter in of je krijgt een slangenbeet en hij zwelt helemaal op, wat gebeurt er dan met de vinger? Je kan de vinger moeilijk buigen, juist? En hij geeft geen goede informatie meer over wat er rondom jou is want de pijn begint de bovenhand te halen op alle andere boodschappen. Dus een ontsteking in de vinger verstoort de functie van de vinger en dat is ook zo, bijna overal waar we kijken in het lichaam. Als je naar je knie kijkt: een ontsteking maakt het moeilijk die te buigen. Bij een ontsteking van het tandvlees, houdt het tandvlees niet langer bacteriën weg uit je bloedstroom. En bij een hartontsteking kan je hart het bloed niet meer efficiënt rondpompen. Ontsteking in het lichaam, verstoort dat deel van het lichaam, vooral als het chronisch is. Wat is de functie van het brein? Het brein is onze stemming. Het is onze persoonlijkheid. Het is onze cognitie. Het is onze energie, onze motivatie. Het is onze gevoelens. Het is onze gewaarwordingen. Het is alles. Als er inflammatie optreedt in het brein, die zijn functie verstoort, kan dat een invloed hebben op van alles en nog wat. Ik ga iets doen waarvan ik tegen mezelf gezegd had het niet te doen tijdens mijn wetenschappelijke carrière. Ik heb het aan niemand anders beloofd, alleen aan mezelf. Ik ga vragen om handen op te steken voor enkele dingen in de lezing, want ik heb

twee vragen, die ik nog nooit gesteld heb. De eerste is: hoevelen van jullie zijn ooit naar een dokter geweest en hebben een diagnose gekregen van een ontsteking in je lichaam. Tendinitis, artritis, tandvleesontsteking, bindvliesontsteking, bronchitis, eender welke -itis of soort ontsteking op een bepaald moment in je leven. Bijna iedereen, juist? Ik zie haast iedere hand. Hoevelen van jullie hebben ooit van een arts een diagnose van herseninflammatie gekregen misschien hersenvliesontsteking of encephalitis? Telt (onhoorbaar) ook? Een goeie vraag. Ik zag er vijf of zes. We hebben al die ontstekingen in het lichaam, maar zo weinig diagnoses van herseninflammatie, hetzij gewoon of chronisch. Hoe komt dat? Hoe kan het dat we zo veel ontstekingen hebben in het lichaam maar dat ons brein er op een of andere manier van gevrijwaard is? Het is ervoor behoed. Het antwoord is: het is het niet. We hebben wel ontstekingen in de hersenen. Veel mensen hebben herseninflammatie. Het punt is dat je arts er geen diagnose van kan stellen. Hij kan er geen diagnose van stellen omdat ze niet de middelen hebben om breininflammatie vast te stellen. En ze hebben de middelen niet omdat de wetenschappers en de ingenieurs de middelen niet hebben ter beschikking gesteld. Dus blijven mensen met breininflammatie zonder diagnose en krijgen ze een verkeerde diagnose en lijden ze verder. Dat probleem zal ik proberen op te lossen. Hoe kunnen we breininflammatie meten op een routinematige wijze zodat we kunnen zeggen, ja, je hebt dit of ja, je hebt dit niet, en een bepaalde behandeling voorstellen. Dat was een lange inleiding. Ik ga voorlopige data presenteren die nog niet voordien zijn besproken. Dit is nog in beoordeling voor publicatie. Ik hoop dat het later dit jaar uitkomt. Ik zal niet tot in het uiterste detail treden omdat het nog steeds in beoordeling is, maar ik ga er een algemeen overzicht van geven. Dit was gefinancierd door Solve ME/CFS Initiative, een Ramsay Award. Het gaf me de mogelijkheid om 15 vrouwen met ME/CVS te testen en 15 gezonde controles. Daar toon ik je wat informatie over. Ik probeer te komen tot een manier om ontsteking te meten in het brein van een levende mens. Dat is echt moeilijk om te doen. Technisch gezien zou je een naald kunnen nemen, door de schedel boren en enkele cellen overhevelen en wat vocht en zou je kunnen weten of iemand een proces van hersenontsteking heeft. Het probleem is duidelijk dat het niet ethisch is, het is niet veilig, het is niet iets dat we met routinetesten kunnen doen. De inflammatie kan daar worden gemeten, maar het is te gevaarlijk om uit te voeren. Ik moet een manier vinden om dit niet-invasief uit te voeren. Zelfs als we bij het brein geraken, hoe geraken we bij de diepere delen ervan? Zelfs als we door die schedel geraken, zal veel van de inflammatie gebeuren in het centrum van het

brein, dit is dus een echt groot probleem. Je kan geen monster nemen zoals met bloed. We moeten met iets anders komen. Dat zal een neuro-beeldvormingstechniek zijn. Vooraleer ik je vertel over die neuro- beeldvormingstechniek, laat me je vertellen wat me moeten meten. Wat betekent het als we zeggen dat er neuro-inflammatie is? Dit zijn microgliacellen. Je bent vertrouwd met de ontstekings- reactie in je lichaam. In je hersenen is het gelijkaardig, maar er zijn andere cellen en andere signaalpaden bij betrokken. In de hersenen heb je die microglia, die cellen, links bovenaan, bevinden zich normaal in een patrouilletoestand. Ze kijken uit naar problemen, virussen of bacteriën. Als ze een probleem vinden, trekken ze die armen in, die processen, en ze nemen de vorm aan zoals rechts onderaan. Dat is een hyperactieve, hyperbeweeglijke, ontstekingsbevorderende toestand. In die toestand scheiden ze een boel pro-inflammatoire chemicaliën uit: IL-6, TNF alpha, IL-1 beta, je hebt dit al elders gehoord. Deze chemische stoffen laten het centraal zenuwstelsel een aanvalspositie innemen, zodat het afrekent met het probleem, maar die vrijgekomen cytokines doen iets anders. Ze veranderen ook de manier waarop je brein functioneert: het veroorzaakt iets dat ziekterespons wordt genoemd. Misschien herken je dit, van veel chronische ziekten en als je geen chronische ziekte hebt, als je ooit een zware griep had, dan zal je deze symptomen herkennen. Dit is een herhaling van wat je al vroeger hebt gehoord. Deze cytokines wijzigen de manier waarop neuronen functioneren zodat je je verschrikkelijk voelt. Zo is het ontworpen, zoals je net gehoord hebt. Het zal pijntjes en kwaaltjes in het lichaam veroorzaken, ernstige vermoeidheid. Het maakt het moeilijk na te denken, je te concentreren, dingen te onthouden. Het kan een beetje angst teweegbrengen. Het zal je vertragen, een psychomotorische vertraging. Het zal maken dat je niet onder de mensen wil zijn. Het zal je motivatie verlagen en dingen niet zo aangenaam maken. Het zal kortom je je slecht doen voelen. Malaise. Dat is de functie van cytokines die vrijkomen in de hersenen en de bestaansreden, zoals je gehoord hebt, om je in bed te krijgen zodat je lichaam die infectie kan bestrijden en zodat je niemand besmet. Er zijn veel verschillende domeinen waarop deze cytokines werkzaam zijn. Ik zal hier niet doorheen de neuroanatomie lopen. De cortex cingularis anterior subgenualis controleert veel stemmingszaken. De amygdala, insula, zijn gebieden waar je waarschijnlijk al van gehoord hebt, maar daar gaan we niet in detail op in. Straks zal ik je er een paar tonen, maar er zijn meerdere gebieden gekend, die tussen beide komen bij deze ziekte-respons als ze ontstoken zijn. Dat is de manier waarop deze cellen behoren te werken. Ze worden verondersteld een probleem te detecteren, een hyperactieve

stand in te nemen, het probleem aan te pakken en terug normaal te worden. Zoals we nu weten, is het probleem dat deze microglia een alerte stand, een hypergevoelige stand aannemen en er dan zoals rechtsboven uitzien. Het zijn als boze microglia-cellen, ze zijn hypergevoelig en er is niet veel voor nodig om ze in gang te zetten. Er zijn nogal wat dingen die ze in die toestand kunnen duwen. Eens ze hypergevoelig zijn, kan je een wandelingetje maken van 2 minuten en de cortisol en de beta-endorfinen die je produceert, kan genoeg zijn om die alerte microglia volledig te activeren, die pro-inflammatoire cytokines af te scheiden en je je slecht te doen voelen. Iemand kan meerdere keren per dag ziek worden, want ze kunnen in en uit die stand komen binnen enkele seconden. Je hebt van die triggers die je normaalgesproken niet ziek moeten maken, maar omdat het centrale immuunsysteem op scherp staat, reageert het alsof je een zware infectie hebt, maar je maakte enkel een wandeling. Dat is wat er volgens ons gebeurt. Hoe vinden we dat terug? Ik zou graag de cytokines direct kunnen meten, de interleukine-6, de TNF-alfa. Als we dat op een niet-invasieve manier in de hersenen konden meten, zou dat ongelooflijk zijn. Het probleem is dat we geen idee hebben hoe dat moet. Ze zijn te klein en niet onderscheidend genoeg om terug te vinden met de nu gekende scantechnieken. Als iemand een idee heeft hoe dat moet, kan je het me altijd zeggen. Ik zou het graag horen. In plaats daarvan zijn er in de tussentijd dingen die we kunnen vinden op MRI-scans. Dat is een techniek die magnetische resonantiespectroscopie wordt genoemd. Hiermee kunnen we dingen krijgen zoals lactaat. Dit zijn dingen die met neuro-inflammatie worden geassocieerd. Lactaat is iets dat je in een gezond brein niet zou moeten zien en je ziet alleen een lactaatopbouw als een hersengebied niet genoeg zuurstof krijgt en niet voldoende glucose om aan de metabole vereisten te voldoen. Dat betekent dat er iets zo belangrijks gebeurt dat de normale bloedtoevoer die vraag niet kan beantwoorden en dus schakelt het over naar een alternatieve energiebron en krijg je aanmaak van lactaat. Als we lactaat vinden in de hersenen, beschouwen we dat als teken van neuro inflammatie. Er zijn ook andere. Ik neem er een andere, myo-inositol, dat is iets wat je ziet in microglia, maar niet in neuronen. Als je veel myo-inositol ziet ergens in de hersenen waar neuronen horen te zijn, suggereert dat dat de microglia de neuronen verdrongen hebben en dat ze daar opeenhopen. We kunnen deze scan gebruiken om veel indicaties van neuro-inflammatie te kwantificeren. En om kaarten als de volgende te krijgen. Ik ga naar de andere kant zodat ik deze kant van de zaal niet negeer. We kunnen 3D-kaarten van het hele brein krijgen, dit is echt cool. Dit geeft ons eventueel de mogelijkheid om een

patiënt in een scanner te plaatsen, hem gedurende 20 minuten te scannen en data te lezen wanneer het eruit komt en te zeggen, hé, hier is iets fouts. Er is een plek in je hersenen met verhoogd lactaat. Daar kan iets aan de hand zijn. Veel mogelijkheden hiermee. Het laat toe patiënten met controles te vergelijken. Rechts zie je een gezonde persoon, links iemand met ME/CVS. Er is een verhoging van de neuro-inflammatiemarkers. Dit is choline. We kunnen de hersenen afzoeken en zeggen, je hebt wijdverspreide neuro-inflammatiemarkers. Laat me je over enkele resultaten vertellen. Ze zien er best goed uit. Voor deze lezing zal ik hoofdzakelijk focussen op lactaat. Je zag dat er andere zaken waren, maar we hebben niet de tijd ze alle te overlopen. Alleen wat lactaat betreft, we vonden dat lactaat verhoogd was overal in het brein in onze 15 vs 15. In heel veel gebieden van het ME/CVS-brein, dat is wat onze hypothese was en het was in de richting dat we dachten. Links zie je een gemiddeld ME/CVS-brein. Ik weet niet of je de oriëntatie opmerkt. We kijken neerwaarts van opzij, en de bovenste helft is eraf gesneden. Daar kijken we naar. Je ziet die rode gebieden. Dit zijn de gebieden waar lactaat ongeveer 4-maal hoger is dan normaal, dan wat we zien in het gezonde brein. Links [correctie Rechts] zie je een gezond brein, zonder dat verhoogd lactaat in het midden. Op de buitenste rand zie je die kleine rode strook, dat is een bijverschijnsel van de schedel. Dat is niet echt lactaat. Dat is iets technisch, dat we moeten wegwerken als we de scan verbeteren, maar je ziet het verhoogd lactaat. Een ander beeld, waarop je kan zien dat overal in het ME/CVS-brein, er gemiddeld verhoogd lactaat is. Het interessante is dat we weten dat die gebieden te maken hebben met ziekterespons. Het zijn geen willekeurige gebieden. Het zijn niet de visuele gebieden. Het is niet hoe je ruikt. Het zijn de gebieden die te maken hebben met de ziekterespons. We zien een verhoogd lactaat in de cortex cingularis. Daar komt de malaise vandaan, de pijncomponent en de vermoeidheid. De hippocampus heeft een verhoogd lactaat bij ME/CVS, wat aangeeft dat er problemen kunnen zijn met geheugenvorming. De thalamus is het schakelpaneel voor het gehele brein, alle zintuiglijke informatie komt daar doorheen. We zien verhogingen in het cerebellum, wat kan wijzen op een psychomotorische vertraging en een algemene motorische aantasting. Daarna zien we lactaatverhogingen in de insula, wat controleert wat je voelt in je lichaam, en ook angst. Deze sleutelgebieden van ziekterespons, daar zien we verhoogd lactaat, wat precies zou gebeuren als ME/CVS een neuro-inflammatoire aandoening is. We kunnen nog iets cool doen met deze MRI-scan, we kunnen ook de temperatuur van het brein bepalen. Gedurende dezelfde reeks van 20 minuten Ik zal je niet vertellen hoe. Het is een heel coole

techniek. Het is een kleine truc: je meet de afstand tussen een paar punten, het houdt verband met de verschuiving van water met de temperatuur, maar we kunnen betrouwbare, absolute hersentemperatuur bepalen met die reeks. Je kijkt achter iemands hoofd, de hersenen zijn eruit gesneden, en we krijgen 3D-temperatuur, je koude en je warme plekken. We kunnen zien of je hele brein warm is, dan wel bepaalde plekken. Waarom zouden we kijken naar de temperatuur? Net zoals met lactaat, als je een temperatuursverhoging hebt, geeft dat aan dat je metabole activiteit zo groot is dat het circulerende bloed het niet kan afkoelen. Dat kan alleen gebeuren als je een neuro-inflammatoire reactie hebt, want je kan niet zo hard nadenken dat je brein zo warm wordt. Wat we zien, is dat het ME/CVS-brein warm wordt. Het is warmer dan dat van een gezonde controlepersoon. Deze rode stippen links, die zijn ca 1 graad Fahrenheit warmer gemiddeld dan de controle. Bij sommige patiënten is het veel hoger dan dat. Gemiddeld is er ca 1 graad Fahrenheit verschil. Misschien klinkt dat niet veel. In de hersenen is dat veel. Dat is genoeg om je een gevoel van ziekte te geven. Als je gaat van een normale 99 Fahrenheit naar 100, dan begin je symptomen te voelen. Het brein zou heel, heel scherp onder controle moeten zijn qua temperatuur, dit is dus genoeg om symptomen te creëren. Het is interessant dat dezelfde gebieden, waar we verhoogd lactaat zien, een verhoogde temperatuur hebben. De insula, de thalamus en het cerebellum. Nu kijken we van onderaf. Ik wisselde het. De patiënten staan rechts. Je ziet de verhoogde temperatuur in het cerebellum. We zien een overeenkomst van die types neuro-inflammatie, rond dezelfde gebieden en dat geeft me veel vertrouwen dat we werkelijk neuro-inflammatie meten. Oké. Waar staan we nu? Wat gaan we hiermee doen? Ik hoop dat dit een bruikbare, klinische scan wordt, niet enkel een researchmiddel. We moeten verifiëren dat het neuro-inflammatie is. Ik praat wel verder. Hoe we dat doen: er is een PET-scan, die TSPO [translocator protein] gebruikt. Zijn we weer bij dezelfde dia? Dat is cool. Je kan dit TSPO inspuiten en het gaat naar de microglia-cellen. Het heeft vooral affiniteit voor de cellen als ze in hun geactiveerde, inflammatoire toestand zijn. Er is dus een PET-scan die een marker is voor microglia-activatie, wat een goede indicatie is voor neuro-inflammatie. Dit is nog maar een keer gebeurd bij ME/CVS en gepubliceerd, in 2014. Dit zijn de resultaten van hun studies. De gebieden die zij vonden, zijn de thalamus, de cingularis en de hippocampus. Dit zijn de gebieden waar er abnormale microglia-activiteit bleek te zijn. Wel, klinken die gebieden vertrouwd? Dat zou moeten, want het zijn dezelfde gebieden die wij via SPECT-scan vonden met verhoogd lactaat, en dat is veelbelovend. Ze vonden er ook in

het middenhersenen en de pons [deel hersenstam], die lager liggen en waar we nog niet naar gekeken hebben. We hebben er de middelen voor, maar hebben het nog niet geanalyseerd. Daar kunnen overeenkomsten zijn. Dit zijn de hersengebieden. Deze scan, deze studie moet gerepliceerd worden. De ligand [molecule] die ze gebruikten, is echt oud en nu hebben we veel betere radio-liganden om beter de geactiveerde microglia te markeren. Dit moet worden overgedaan. We hebben geen financiering om dit voor ME/CVS te doen, hoewel we net een toelage kregen van de Amerikaanse Liga voor Fibro- myalgie om dit voor fibromyalgie te doen, wat een verwante aandoening is, dus dat zou informatief moeten zijn. Nu kunnen we gebruik maken van fluorine-18, DPA-714, een veel betere marker. Het zal een vreselijk belangrijke studie zijn om te zeggen of ME/CVS al dan niet een neuro-inflammatoire aandoening is. Er is ook een groep aan Stanford, Dr Michelle James en Dr Jose Montoya, die een gelijkaardige stof gaan gebruiken om ernstig zieke ME/CVS-patiënten te onderzoeken. Gelijkaardige studies op verschillende locaties met verschillende ziektegraad van ME/CVS: heel belangrijk. Binnen een jaar ongeveer zal je daar heel interessante zaken zien. Tenslotte een onderzoeksdia en dan zal ik afsluiten. We hebben net een toelage gekregen van ME Research UK, de UK groep dus, om onderzoek te doen naar de infiltratie van leukocyten in de hersenen bij ME/CVS. Wat volgens ons gebeurt is dat T- en B-cellen door de bloedhersenbarrière dringen, in de hersenen geraken waar ze niet horen te zijn, en bijdragen tot deze inflammatoire reactie. Hopelijk hebben we binnen een jaar de resultaten hiervan en kan ik je vertellen of dat het geval is. Als we die cellen kunnen aantreffen in de hersenen, zal dat heel belangrijk zijn om de pathologie van ME/CVS te begrijpen. Ik wou een verhaal vertellen over hoe die boom in dat gebouw terecht kwam. Ik heb geen tijd meer [gelach], dus sla ik dat over. Ik heb nog iets anders te zeggen. Ik heb nog één minuut. Ik ga afsluiten met iets anders. We kunnen het vertellen bij de drankjes om 5 uur. Uit het publiek: Je hebt nog 2 minuten. Jarred: Het is een lang verhaal. Het punt dat ik wou maken omdat je al deze lezingen hoort over verschillende dingen. Je hoorde over genetisch dingen en metabolische dingen en T-cel dingen, over neuro-inflammatoire dingen en je zal nog meer horen. Ik hoop dat niemand bezorgd is en probeert te bedenken wat correct is. Wat voor iets het antwoord is voor ME/CVS, want ik denk dat het heel duidelijk wordt naar gelang we meer leren over het lichaam en over ME/CVS, dat al die dingen met elkaar praten en samenwerken. Het probleem met ME/CVS is dat deze systemen elkaar op hun plaats houden in deze pathologische toestand en daarom is het zo moeilijk te

behandelen. Ik geloof dat we dit gaan moeten raken vanuit verschillende hoeken tegelijk. Het spijt me dat het zo lang duurt, maar de laatste dagen, de wetenschappers zien samenwerken en de eureka-momenten zien en zaken van dit onderzoeksgebied die iemand in een ander onderzoeksgebied doet zeggen: ah zo, nu wordt het duidelijk, en een nieuwe samenwerking. Ik weet dat het traag ging, maar ik zie dat het sneller gaat, je zal dat waarschijnlijk nog horen. Ik vind dat echt bemoedigend. Het is een goed moment om research te doen binnen dit vakgebied. Dat was het.