

14 november 2018

Hersenen in brand: wijdverspreide neuro-inflammatie gevonden in ME/cvs

Bezoek Aan Het Neuroinflammation, Fatigue And Pain Lab



Grote campus – veel kleine parkings!
© Jaymay via [Wikimedia](#)

We hadden een déjà-vu-gevoel terwijl we rondreden op de verrassend grote campus. De NIH binnenraken om Avindra Nath te zien, was een nachtmerrie geweest. Het bleek dat de NIH onze grote camper slechts via één toegangspunt zouden toelaten en we kwamen daardoor beschamend laat op onze afspraak. Nu waren we hier op een andere grote campus waarvan mijn partner vond dat er onvoldoende wegwijzers waren.

Ik dacht dat Jarred en ik het wel goed hadden gepland. Hij zei dat hij ons op de parking zou ontmoeten en ons door de poort zou laten, maar er waren veel parkeerplaatsen. Bovendien, omdat we niet konden stoppen, moesten we op de campus blijven rondrijden en hopen dat we hem op het juiste moment op de juiste parking zouden ontmoeten. Het leek een beetje riskant, maar ik had er vertrouwen in dat het zou lukken.

Mijn partner had het echter niet met de vage aanwijzingen of het vertrouwen op het aangeboren richtingsgevoel van mannen. Ze zag het al voor zich: we zouden weer te laat zijn. “Mannen,” zei ze, “hoe krijgen jullie ooit iets gedaan?”

Zoals later bleek, zaten Jarred en ik op dezelfde golflengte: we kwamen allebei rond dezelfde tijd aan de poort en hij leidde ons naar zijn verrassend grote gebouw. Nogmaals vergaten we foto’s te maken, maar onze timing kon niet beter zijn. Younger had zonet een van de meest opwindende studies afgerond die ik me kon herinneren.

Maar eerst een beetje geschiedenis...

Neuro-inflammatie – Op zijn Japans

Onderzoekers hebben decennialang gedacht dat neuro-inflammatie waarschijnlijk aanwezig is bij ME/cvs, maar het is pas sinds kort dat de technologie in staat is geweest om de lagere niveaus van neuro-inflammatie op te pikken waarvan men gelooft dat die aanwezig zijn in ziekten zoals ME/cvs en fibromyalgie. De Japanners waren de eersten die een poging deden.



Er werd lang gedacht dat neuro-inflammatie een rol speelt in ME/cvs, maar pas sinds kort zijn de tools om het te bestuderen, beschikbaar gekomen.

Ze hebben lang gedacht dat inflammatie (ontsteking) tot centrale vermoeidheid leidt (vermoeidheid die voortkomt uit de hersenen), die een grote rol speelt in ME/cvs. In 2013 stelde Watanabe voor dat inflammatie in de hersenen het “facilitatiesysteem” neerhaalde dat opduikt wanneer we moe zijn om signalen van de [motorische schors](#) te stimuleren om onze spieren in beweging te houden. Hij stelde ook de hypothese dat een remsysteem de vermoeidheid bij ME/cvs opvoerde.

Een studie uit 2016 maakte het plaatje af toen deze bewijs vond van verminderde dopaminerge activiteit van een deel van de hersenen (de [basale ganglia](#)) die die motorische schors activeert. Dat past precies bij de resultaten van Miller, die suggereerde dat problemen met de basale ganglia zowel de vermoeidheid als de problemen met motorische activiteit in ME/cvs zou veroorzaken.

De grote doorbraak kwam in 2014 toen de Japanners zowat iedereen verbijsterden met een studie met een PET-scan die [wijdverspreide neuro-inflammatie](#) vond in de hersenen van ME/cvs-patiënten. De studie was klein (n=19) maar de bevindingen leken sterk.

De neuro-inflammatie was wijdverspreid, maar was het sterkst aanwezig in de gebieden van de hersenen ([thalamus](#), [amygdala](#), [middenhersenen](#), [hippocampus](#)), die eerder waren opgedoken bij ME/cvs. Bovendien waren de Japanners in staat om specifieke inflammatiegebieden te linken aan specifieke symptomen. inflammatie in de thalamus stond in verband met cognitieve stoornis, vermoeidheid en pijn. inflammatie in de amygdala stond in verband met cognitieve problemen. inflammatie van de hippocampus stond in verband met depressie.

Anthony Komaroff noemde de bevindingen de meest opwindende in decennia. De Japanners begonnen een veel grotere [studie naar neuro-inflammatie \(n=120\)](#). Dit jaar publiceerden ze een groot aantal papers over ME/cvs in het Japanse vakblad “Shinkei Kenkyu No Shinpo” (Hersenen en Zenuwen). Een van de papers ging specifiek over neuro-inflammatie, maar de bevindingen zijn nog niet in Engelse tijdschriften gepubliceerd.

Neuro-Inflammatie – Op Zijn Youngers

Yarred Younger, die het [Labo voor Neuro-inflammatie, Pijn en Vermoeidheid](#) aan de University of Alabama aan Birmingham leidt, heeft lang geloofd dat neuro-inflammatie een grote rol speelt in ME/cvs en fibromyalgie (FM).

In 2015 merkte hij hoe populair het onderwerp neuro-inflammatie geworden was. Zeven jaar geleden, zei hij, werd er bijna niks over microglia gezegd op de pijnconferenties. Nu zitten ze vol met presentaties over microglia.

Deze immuuncellen zijn gevoelig voor zo veel factoren en kunnen uitgelokt worden op zo veel manieren dat bijna elke stressor, van een infectie tot toxinen en psychologische stress, mogelijk een staat van microgliale gevoeligheid kan uitlokken in de juiste persoon. Omdat ze in staat zijn om tientallen verschillende inflammatoire mediators te produceren, gelooft Younger dat het verschil

tussen ME/cvs en FM eenvoudigweg kan neerkomen op kleine verschillen in hoe de microglia worden bijgesteld.

Beide ziekten zouden in gang gezet kunnen worden door een hoge mate van immunosuppressie, die in de loop van de tijd de microglia in een zodanige mate gevoelig maakt dat ze ontstekingsfactoren beginnen produceren bij het minste teken van een stressor.

Nieuwe Niet-Invasieve Techniek

Younger was net klaar met zijn studie met hersenthermometrie bij ME/cvs. Hij gebruikte een nieuwe, minder invasieve manier om de hersenen te beoordelen, die magnetische resonantie spectroscopische thermometrie (MRSt) wordt genoemd. De techniek, die als doel heeft een thermometer voor de hersenen te creëren, gebruikt een MRI-scanner (beeldvorming door magnetische resonantie). Terwijl Younger de temperatuur van de hersenen beoordeelde, onderzocht hij ook de chemische samenstelling ervan.



Met behulp van de temperatuur als graadmeter van inflammatie, neemt Younger de temperatuur op van de hersenen.

Mijn partner vroeg hem hoe hij op het idee kwam van warmte in kaart brengen? Het bleek dat Younger al enige tijd probeerde om een niet-invasieve manier te vinden om neuro-inflammatie te beoordelen. Hij had een techniek nodig die hij veilig telkens opnieuw kon gebruiken in zijn longitudinale (goede-dag-/slechte-dag-) studies.

Geen enkele van de huidige technieken pasten echter; ze waren allemaal erg invasief. De benadering met de PET-scan gebruikt straling om de hersenen af te beelden. Een andere benadering die gebruik maakt van gemagnetiseerde nanopartikels, wordt verondersteld veilig te zijn maar het vereist nog steeds dat er kleine stukjes metaal in de mensen hun hersenen ingebracht worden...

Na verschillende doodlopende sporen, stelde hij de hypothese dat omdat inflammatie temperatuurverhogingen veroorzaakt, hij zou kunnen proberen om een warmtekaart van de hersenen te creëren. Bij het doornemen van de literatuur realiseerde hij zich dat thermometrie al gebruikt werd in de hersenen om beroerte- en kankerpatiënten te beoordelen. Het blijkt dat de pogingen van de hersenen om de schade door beroerte en kanker te herstellen, resulteren in enorme temperatuurstijgingen. De beroerte- en kankeronderzoekers richtten zich echter enkel op kleine gebieden van de hersenen.

Omdat Younger niet exact wist waar te gaan zoeken in de hersenen bij ME/cvs, zou deze techniek niet werken voor hem. Hij moest een methode ontwikkelen die een warmtekaart en een chemische handtekening van de volledige hersenen zou voortbrengen, en vond een onderzoeker uit Florida die een manier ontwikkelde om dat te doen.

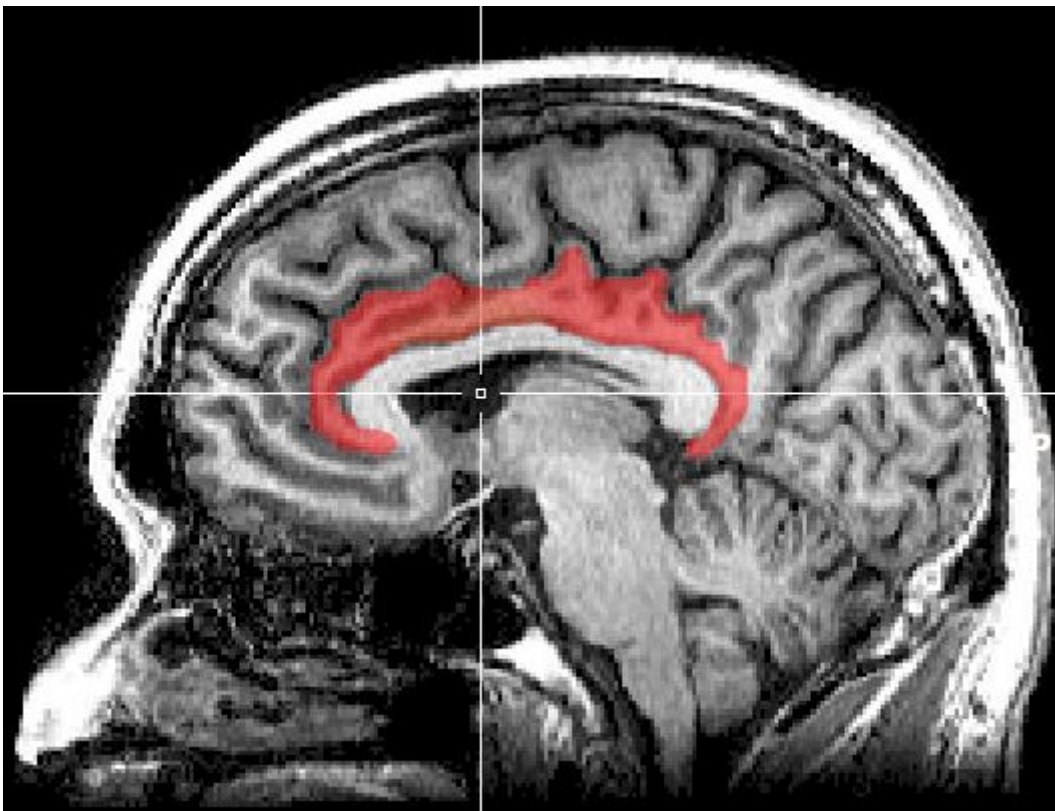
Met deze techniek duurt het slechts 20 minuten in de machine om een volledige 3D-warmte- en chemische kaart van de hersenen van een ME/cvs-patiënt te krijgen. Nadat het Solve ME/CFS Initiative (SMCI) financiering had verstrekt, ging hij aan de slag en scande uiteindelijk de hersenen van 15 vrouwen met ME/cvs en 15 gezonde controles gepaard volgens leeftijd en geslacht.

Wijdverspreide Neuro-Inflammatie Gevonden In De Hersenen Van ME/Cvs-Patiënten

“De markers waren echt verhoogd” Jarred Younger

Het bleek dat Youngers hersenbrede zoektechniek precies goed was. Het kijken naar afzonderlijke gebieden van de hersenen in ME/cvs-patiënten, zou misleidende data voortgebracht hebben. Het bleek dat er geen enkel gebied of zelfs geen groep van gebieden in de hersenen abnormaal was in ME/cvs: bijna de volledige hersenen waren dat.

Younger vond lactaat – een product van anaeroob metabolisme – wijdverspreid doorheen de hersenen van mensen met ME/cvs. Hij opende een kaart met verbazingwekkende reeks van hersengebieden vol lactaat. Hij pikte er een paar uit: de [insula](#), [hippocampus](#), [thalamus](#), en [putamen](#), die bijzonder hoge niveaus [van lactaat] hadden. Het waren vrijwel dezelfde regio's die de Japanners in hun studie uit 2015 hadden gevonden. Het feit dat de temperatuurstijgingen overlaptten met de lactaatverhogingen, gaf verder vertrouwen dat Younger enkele sleutelgebieden had geïdentificeerd.



De [cortex cingularis](#) – die Younger het “centrum van het lijden” noemde, was bijzonder ontstoken.

© Geoff B Hall via [Wikimedia](#)

De [cortex cingularis anterior](#) in het bijzonder, die Younger “het centrum van het lijden” in de hersenen noemde, verscheen volop. Het [gebied] wordt geassocieerd met veel vervelende symptomen (malaise, vermoeidheid en pijn) en het is in het verleden aangetoond in studies naar zowel ME/cvs als fibromyalgie. Het hoge cholinesignaal in dat gebied van de hersenen suggereerde dat inflammatie daar

een patroon van vernietiging en vervanging produceerde; d.w.z. dat er behoorlijk wat schade – mogelijk zelfs neuronale schade – werd aangericht.

Over het algemeen waren de lactaatgehalten niet zo hoog als in andere ziekten – ze waren gewoon consistent aanwezig. Younger verwachtte niet om echt hoge niveaus te zien; echt hoge lactaatgehalten zouden onherstelbaar beschadigde neuronen betekend hebben – het soort neuronale schade die gezien wordt bij MS, Parkinson en Alzheimer, nl. het soort neuronale schade die echt moeilijk om te keren is. Het feit dat Younger neuro-inflammatie zag bij ME/cvs maar geen neuron-vernietigende inflammatie is inderdaad goed nieuws voor mensen met ME/cvs.

Het is mogelijk dat bepaalde schade, zoals neuronale herprogrammering en [synaptische pruning](#) zou kunnen optreden, maar om dat vast te stellen zou een autopsie nodig zijn. (Sommige groepen verzamelen ME/cvs-hersenen van een aantal autopsies die uitgevoerd zijn.)

Opmerkelijk genoeg toonden de gezonde controles geen enkel bewijs van een [analyt](#) zoals lactaat dat verhoogd is en geen enkel gebied van de hersenen dat verhit is. Het is zeer ongebruikelijk om geen enkel bewijs van een afwijking te vinden bij de gezonde controles. Meestal zijn de resultaten van toepassing op groepen, geen personen; sommige gezonde controles vertonen doorgaans bevindingen die vergelijkbaar zijn ME/cvs-patiënten en vice versa, maar hier niet – de twee groepen waren absoluut verschillend. Hoewel dit een kleine studie was, suggereren zulke zwart/wit-resultaten sterk dat neuro-inflammatie van de hersenen een sleutelement van ME/cvs is.

Lactaat

Studies met behulp van magnetische spectroscopie hebben eerder verhoogd lactaat gevonden in de ventrikels van de hersenen bij ME/cvs maar niet in de hersenen zelf. Shungu's studies met behulp van spectroscopie hebben in feite enkele van de meest consistente resultaten opgeleverd in al het onderzoek naar ME/cvs. Drie keer heeft hij de ventrikels onderzocht en drie keer heeft hij verhoogd lactaat gevonden. Shungu onderzoekt echter een gebied juist buiten de hersenen. Zijn bevindingen kunnen erop wijzen dat inflammatie aanwezig is in de hersenen of dat deze beperkt kan zijn tot het cerebrosпинаal vocht.

Youngers nieuwe benadering keek naar de volledige hersenen en vond bijna overal tekenen van inflammatie. Toen gevraagd werd wat dit kon veroorzaken, zei Younger dat elke neurodegeneratieve/neuro-inflammatoire aandoening zoals ME of ernstig hersenletsel dat de microglia (immuuncellen in de hersenen) genoeg bijstelt om een aanhoudende periode van ontsteking te veroorzaken, de zuurstof in het systeem verbrandt. Eenmaal dat gebeurt, nemen de cellen hun toevlucht tot anaeroob metabolisme en lactaat bouwt zich op net zoals dat gebeurt in de spieren tijdens inspanning.

Mijn partner vroeg een andere intrigerende vraag. (Godzijdank functioneerden haar hersenen.) Hoe zit het met interventiestudies? Wat als je ME/cvs-patiënten onderwerpt aan flinke inspanning en kijkt naar wat er met hun hersenen gebeurt? Younger bleek al de basis voor deze studie gelegd te hebben.

Therapeutische Implicaties

Het documenteren dat neuro-inflammatie aanwezig is en het functioneren in ME/cvs aantast, zou drastische gevolgen kunnen hebben voor behandeling. Het zou ertoe kunnen leiden dat de wetenschappelijke en medische gemeenschappen zich minder op geneesmiddelen focussen die gericht zijn op het zenuwstelsel en meer op manieren om inflammatie te verminderen. Er zouden

bijvoorbeeld pogingen gedaan kunnen worden om de huidige ontstekingsremmers aan te passen zodat ze door de bloed-hersenbarrière passeren (de meeste doen dit niet). Health Rising zal zich in een toekomstige blog focussen op een manier waarop dit zou kunnen gebeuren.

Snel Vooruit

Gedurende dit hele proces is Younger extreem snel vooruit gegaan. Hij heeft de thermometriestudie zo snel mogelijk voltooid, en toen de dramatische resultaten begonnen binnen te komen, heeft hij snel een dikke, vette [RO1](#)-subsidie van de NIH aangevraagd. De resultaten waren zelfs zo overtuigend dat hij niet wachtte tot alle data binnen waren en hij vroeg de subsidie aan op basis van de helft van de data van de studie.

Het is moeilijk voor te stellen dat de subsidieaanvraag niet gefinancierd wordt. Als het lukt, zal Younger genoeg geld hebben om de neuro-inflammatie-invalshoek verder te volgen, inclusief het testen van ME/cvs-patiënten via inspanning – iets wat hij nooit eerder gedaan heeft – en zien wat dit doet met de inflammatie in hun hersenen. Het zal fascinerend zijn om te zien of ze stijgt, hoe lang de inflammatie duurt, hoe ze overeenkomt met postexertionele symptomen, en waar ze het meest duidelijk aanwezig is.

Oorzaak?

Younger speculeerde dat mensen met ME/cvs een immuungetriggerde metabolische aandoening hebben. Hij denkt dat de wijdverspreide neuro-inflammatie een aanwijzing geeft voor wat er aan de hand is. Dat patroon suggereert dat immuuncellen de bloed-hersenbarrière op meerdere plaatsen doorbreken; zoals een overstroming die een dijk doorbreekt, stromen ze in wezen door gaten naar de hersenen. Waarom dat gebeurt, weet hij niet zeker, maar zijn volgende stap bij ME/cvs is om aan te tonen dát het gebeurt. Hoe hij voorstelt om dat te doen, is het onderwerp van de volgende blog.

Hou ook Jarred Younger in de gaten aan het Stanford Symposium van de Open Medicine Foundation. Hij zal deelnemen aan de Werkgroep en een lezing houden op het Symposium.

Cort Johnson, Health Rising, 24 september 2018

Bron: <https://www.healthrising.org/blog/2018/09/24/brain-fire-neuroinflammation-found-chronic-fatigue-syndrome-me-cfs/>

© Health Rising.

Vertaling ME-gids.