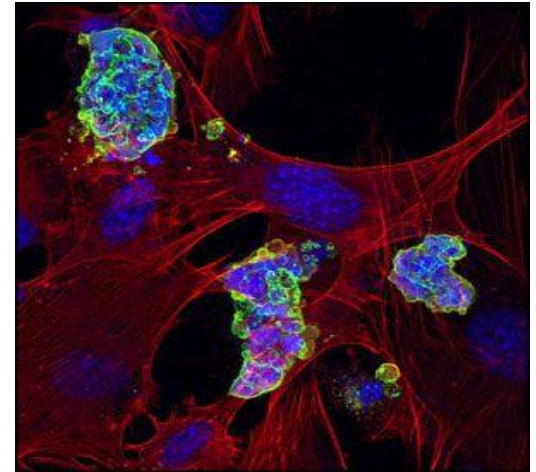
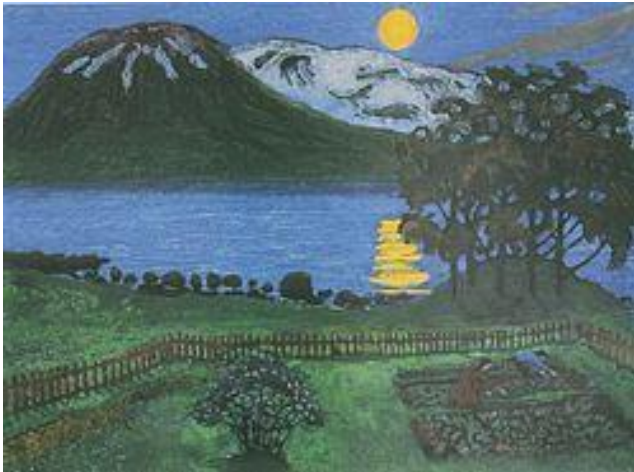


Hjerneforskning - den lange veien fra månesykdommer til cellebiologi



Erik Taubøll
Nevrologisk avdeling
Oslo universitetssykehus – Rikshospitalet

Selene – Den greske måne-gudinnen



De gamle grekere tenkte at en helt rekke hjernesykdommer ble forverret etter å ha fornærmet måne-gudinnen Selene

Dette gjaldt spesielt epilepsi, “månesykdommen”

Denne kunne behandles ved å spise misteltein plukket direkte fra busken under nymåne

Luna – den romerske måne-gudinnen



Luna ga navn til «lunatic» - galskap

Helt opp til i dag antatt kobling mellom psykiatriske lidelser og månefaser

Epilepsi kalt «lunatic disease»

Viser den tette kobling man i sin tid hadde mellom hjernesykdommer, psykiatri, religion og overtro

Grekere kartlegger hjernen, 550 f.Kr.

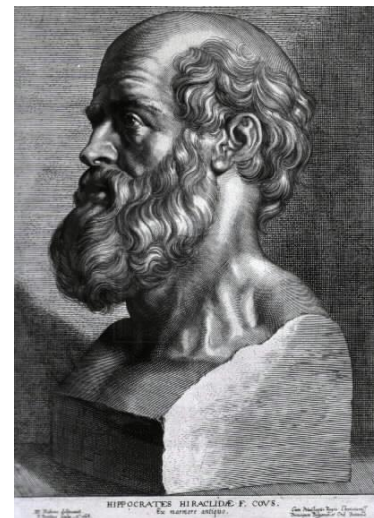
Alkmaion, gresk filosof og lege, konkluderer etter undersøkelser av sanseapparater at mennesker – i motsetning til dyr – kan tenke logisk, og at hjernen og ikke hjertet er hjemsted for følelser og tanker.



Hippocrates, 400 f.Kr.

Hjernen er setet for vår bevissthet

”And men should know that from nothing else but **from the brain** came joy, delights, laughter and jests, and sorrows, griefs, despondency and lamentations. And by this, in an especial manner, we acquire wisdom and knowledge, and see and hear and know what are foul, and what are fair, what sweet and what unsavory...”



Ca år 200 f.Kr. Herofilos og Erasistratos



Erasistratos (t.v.) oppdager sammen med Herofilos nervesystemet. © Universitet Nijmegen

De to greske legene Herofilos og Erasistratos undersøker lik av mennesker. Sammen kartlegger de hjernen og hjertet og oppdager nervesystemet.

Galen (129 – ca. 200)

Aelius Galenus, kjent som Galen fra Pergamon



- Hjernen er det sentrale organet som styrer resten av kroppen
- Hjerneskader ga pareser og sensibilitetsforstyrrelser
- Epilepsianfall kunne komme fra hjerneskader I tillegg til ekstracerebrale årsaker



Hjernesykdommer i middelalderen – eksorsisme og djevelutdrivelse



Utdrivelse av onde ånder ved epilepsi

Kobling hjernesykdommer og galskap i middelalderen

Operasjon av «de gales sten», ca år 1400



Hjernesykdommer og religion

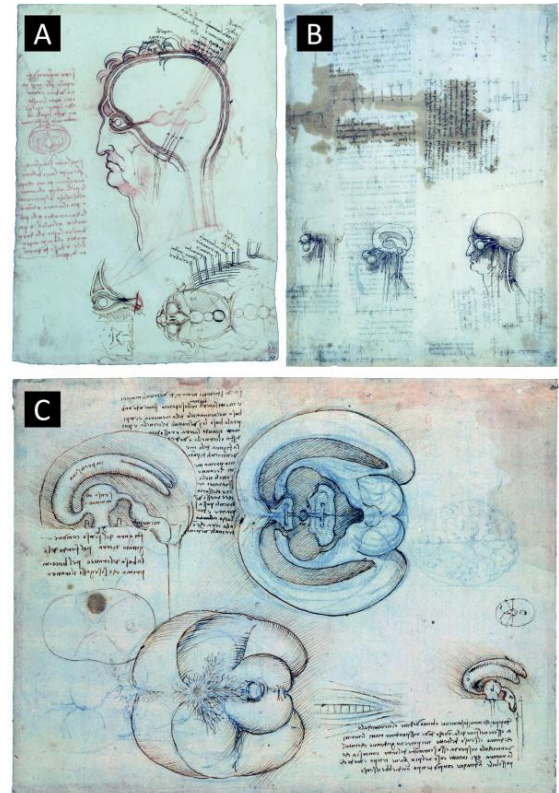


Epilepsi også fremstilt som den guddommelige sykdom – «the sacred disease»

*Transfigurasjonen (1500) av Rafael illustrerer to nytestamentlige scener: Jesus som viser sin guddommelighet på Tabor-berget og den «**månesyke**» gutten med epilepsianfall.*

Leonardo da Vinci (1452-1519)

- Studerte hjernens anatomi
- Detaljerte nevroanatomiske tegninger
- Opptatt av hjernens sirkulasjon og sirkulasjon i ventriklene
- Laget avstøpninger av ventrikkelsystemet med varm voks (okse)



1600-tallet. Det skjer ting!

I 1664 kan den engelske legen Thomas Willis ved hjelp av en skalpell, stjalne lik og den nye oppfinnelsen mikroskopet beskrive hjernens indre i detalj.

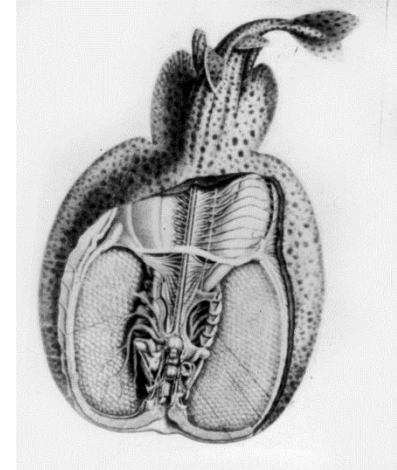
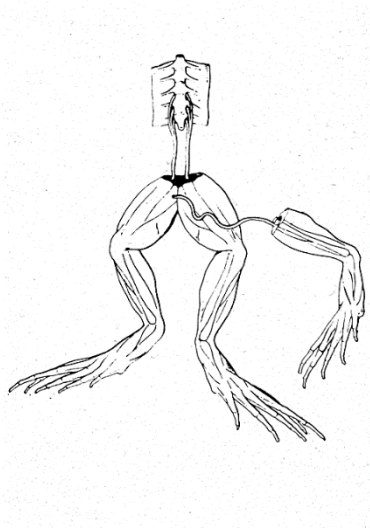
Han offentliggjør oppdagelsene i boken “Cerebri Anatome”, der han fremsetter teorien om at ulike områder av hjernen styrer ulike deler av intellektet.

Han oppdager også en stor ring av blodbaner på hjernens underside, senere kalt Willis' sirkel.



Mikroskopet ble oppfunnet i 1595 i Nederland. © Mary Evans

Luigi Galvani 1737-1798 (og andre) påviste elektrisitet som ansvarlig for bevegelser i dyr



Den italienske vitenskapsmannen Luigi Galvani dissekerer en frosk.

Under eksperimentet er skalpellen hans blitt elektrisk ladet, og da han vil skjære i froskens bein, spreller det.

Slik oppdager Galvani at hjernen styrer musklene ved å sende ut elektriske impulser.

Sammenheng mellom hjerneområde og funksjon

Phineas Gage 1848

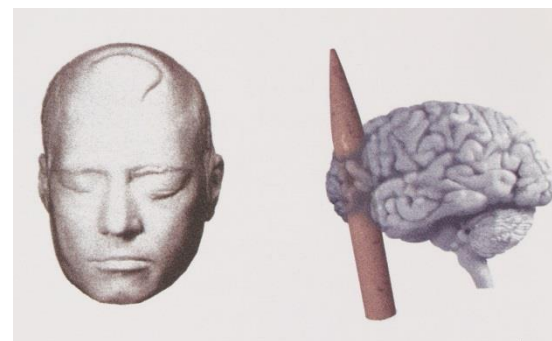
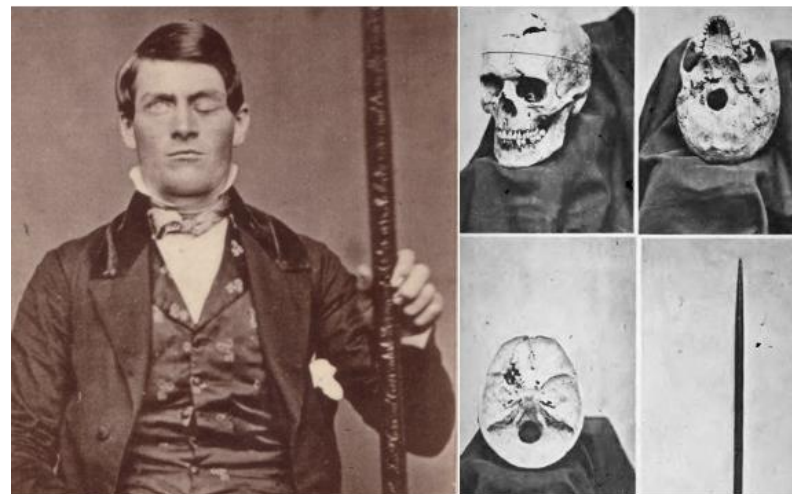
Skade i nedre del av pannelappen endret personligheten

Dette skjedde uavhengig av intelligens

Ingen pareser

Utviklet alvorlig epilepsi

Død i anfall 1860



Synet på nevrologisk sykdom i den 19. århundre

Charcot's «lørdags-forelesninger»



Smyging

”Moderne ”
epilepsibehandling brukt
opp til 1800-tallet i Norge

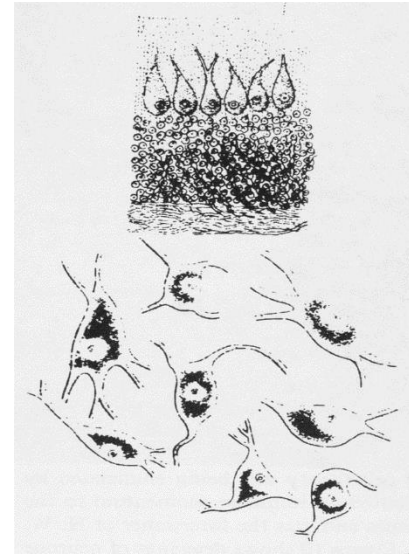
Best utført i kirke

Viser den fortsatte kobling
mellom epilepsi, religion og
overtro



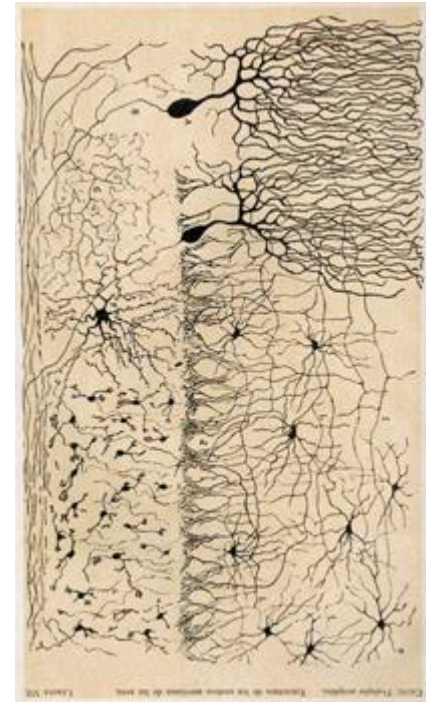
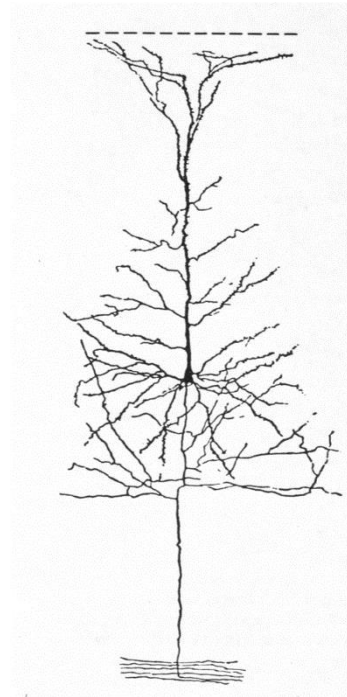
Jan Evangelista Purkyně 1787-1869

- oppdagelsen av nevroner



Purkinjeceller i cerebellum, Purkinje-fibre i hjertet. Protoplasma.
Første til å bruke mikrotom for kutting av anatomiske snitt og av de første til å bruke mikroskoper med dobbelt linse.

Ramon y Cajal 1852-1934



Pionerarbeid som førte til påvisning av nevronene som avgrensede strukturer. Kampen mot Golgi. Nobelprisen 1906 – sammen med Golgi!

Nansen (1861-1930) nevrandoktrinen versus retikular teorien

Bekreftet nevrandoktrinen. Viste at det var kontakt, ikke anastomoser, mellom cellene i hjernen.

De første nevrotransmittere ble påviste kort tid etter.



EAN kongressen i Oslo 2019

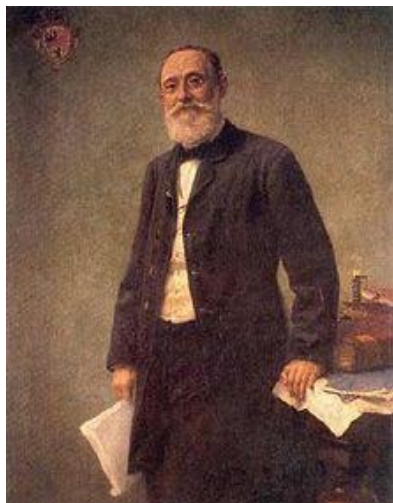
History of Neuroscience Session og besøk på Polhøgda

Three men behind the neuron theory

1. Introduction, Espen Dietrichs, Oslo , Norway
2. Fridtjof Nansen, Ragnar Stien, Oslo, Norway
3. Camillo Golgi, Giorgio Zanchin, Padova, Italy
4. Santiago Ramon y Cajal, Eduardo Tolosa Sarro, Barcelona, Spain



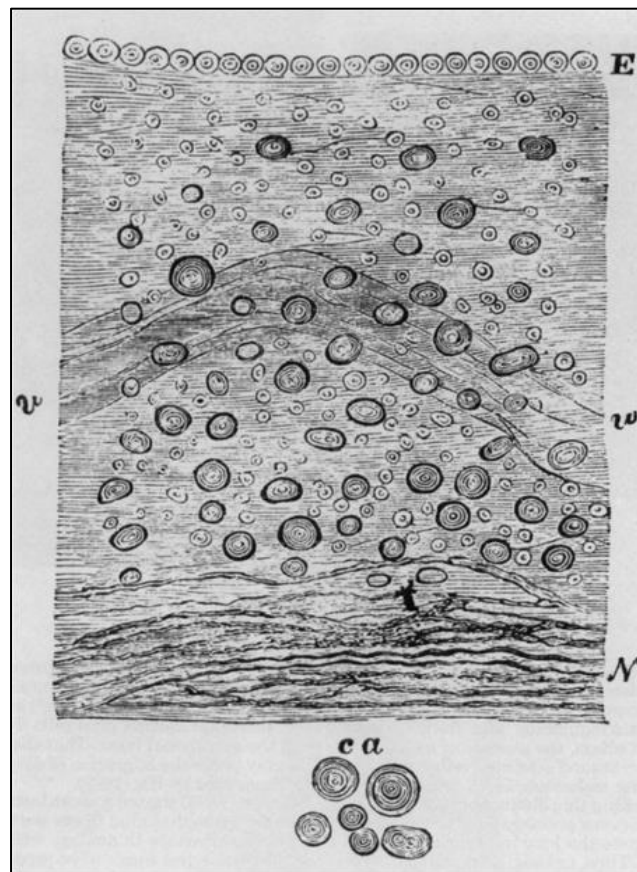
Gliacellene – hjernens «glemte» celler



Rudolf Virchow

**Første beskrivelse
av glia i hjernen**

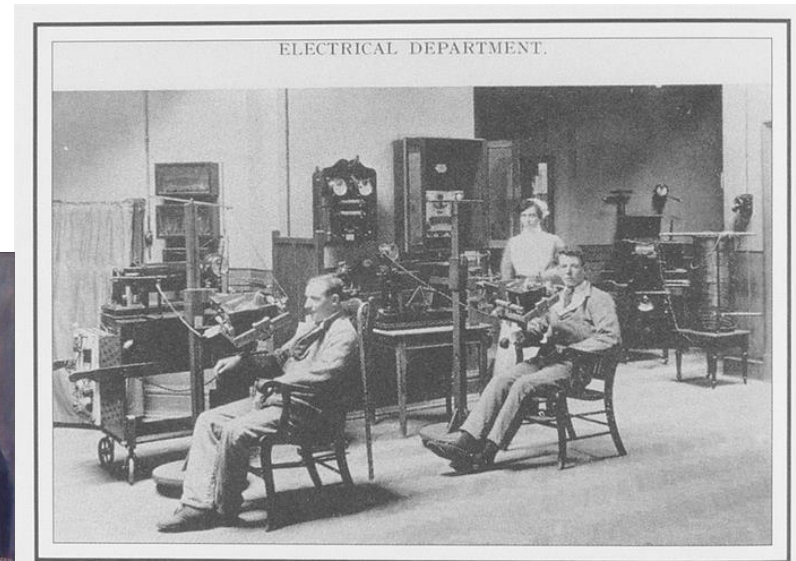
Hjernelim



Interessen for elektroterapien våkner

Rikshospitalet fikk sin første «electrotherapeut» i 1858

C. B. Leegaard ansatt som avdelingsoverlege og professor i nevrologi i 1895



Pasient 1, Jens Ö (28 år), «fik i slutten av februar efter et forsög på at løfte et tungt las op af en grøft smerte nederst i smalryggen. Næste dags morgen mærkede han, at underextremiteterne var dovne.» Status præsens: «ved plantsfleksion af fodleddet optræder rykninger (kloniske) i underextremiteten. ... Patellarreflexen forøget.» Diagnosen ble «myelitis chronica». **Behandlingen var «Galvanisation af underextremiteterne, Faradisation, Pil. nitr. argentici (lapispiller) og Varme bad.**

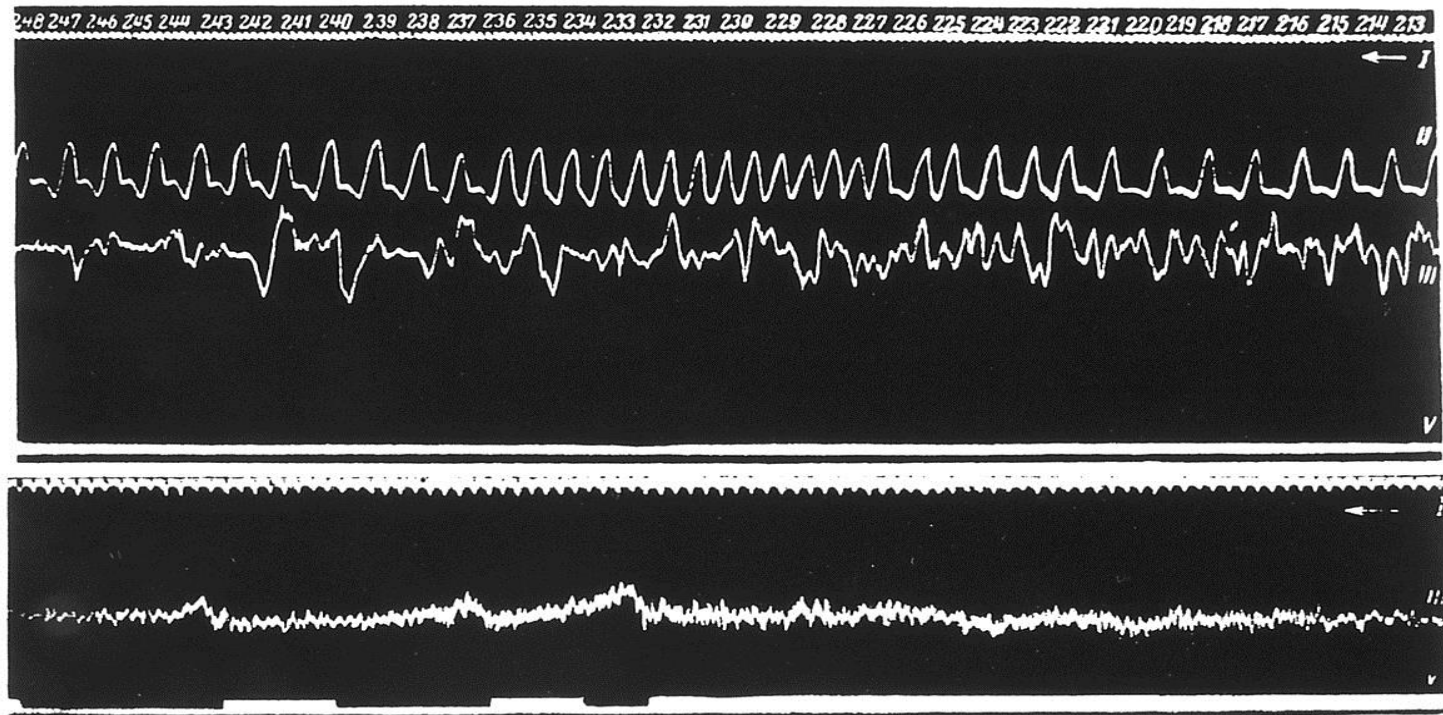
Richard Caton (1842 – 1926)

- 1875-1877: registrerte ved hjelp av galvanometer svake strømmer fra hjernebark til kaniner, aper og katter “feeble currents of the brain”
- Så forskjeller i elektrisk aktivitet mellom våkenhet og søvn
- Etter hvert interessert i arkeologi og tidlig egyptisk medisin



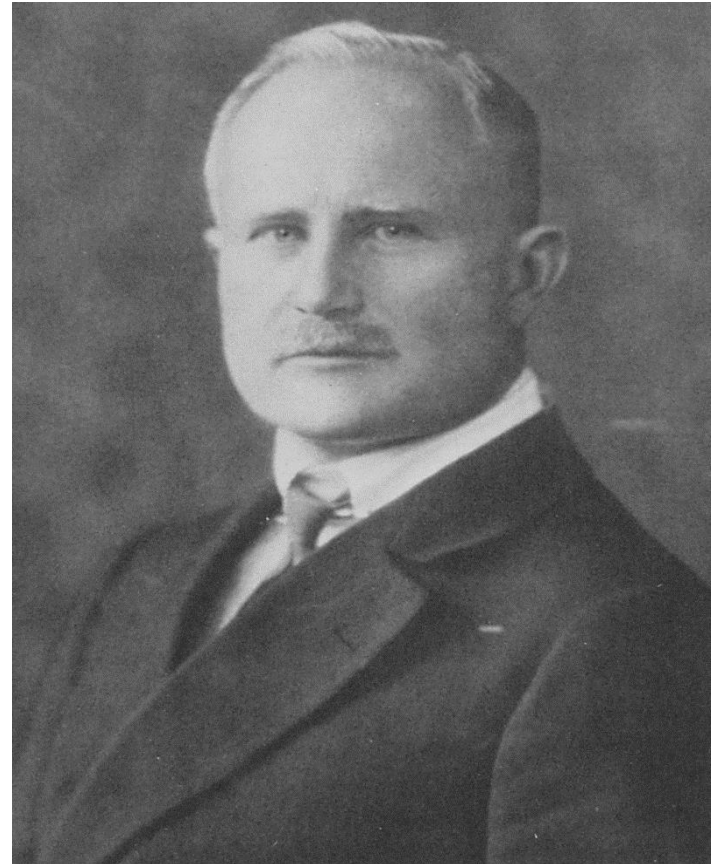
Hvordan måle hjerneaktiviteten?

Første publiserte EEG, fra hund
Vladimir Vladimirovich Pravdich-Neminsky, 1913



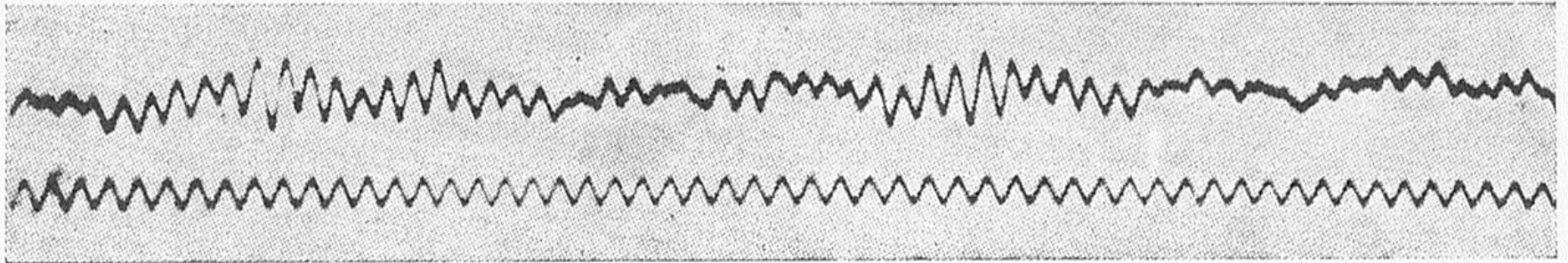
Hans Berger, 1873-1941

- Tysk nevropsykiater
- EEG studier startet ca. 1920
- Startet studier av human EEG 1924
- Første rapport om alfa rytme 1929

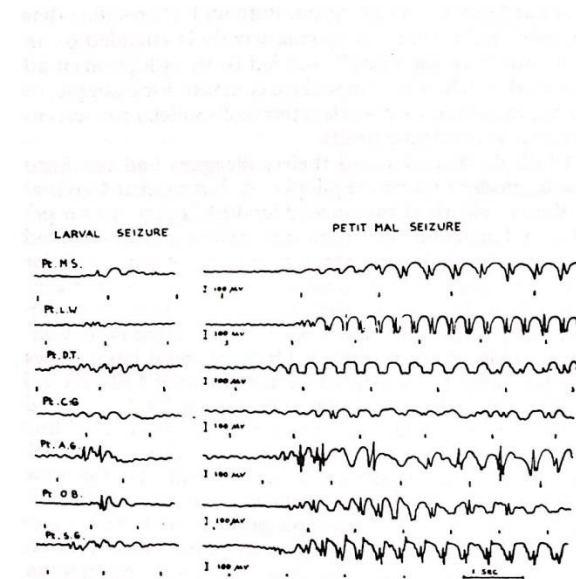
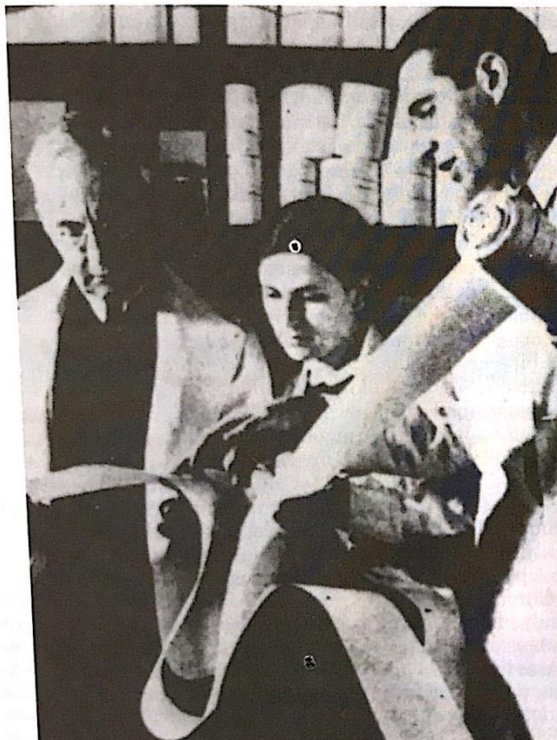


Første publiserte humane EEG

Registrering av Bergers sønn, utført 1925, publisert 1929



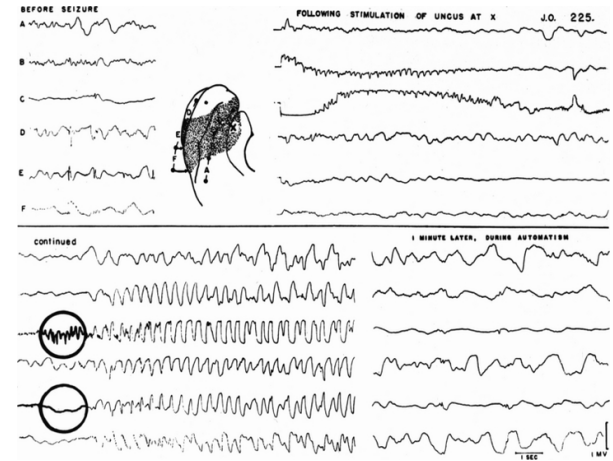
Lennox, Frederik og Erna Gibbs registrerte EEG under epilepsianfall som de første i 1935.



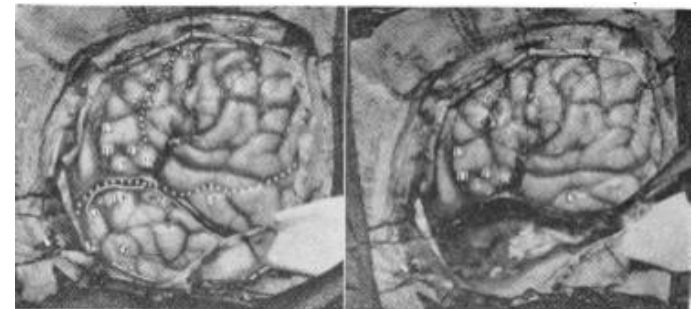
Petit mal

Penfield og Jasper - de første epilepsioperasjoner

- EEG åpnet mulighet til å kartlegge patologisk aktivitet i hjernen uten synlige skader
- Mulig å avgrense lesjoner
- De første funksjonelle hjerneoperasjoner startet
- Epilepsikirurgien starter



Første ECoG med registrering av anfall



Fra Penfields første epilepsioperasjoner

Epilepsikirurgien og mannen uten minner

Henry Molaison – HM

En av nevrologiens mest kjente pasienter

Operert med bilateral hippocampectomi i 1953

Senere ingen anterograd hukommelse

55 år uten minner!

**Ga avgjørende kunnskap om
hukommelsesfunksjonen i hjernen**



Sir John Eccles 1903-1997 og studier av enkelt-nevroners egenskaper

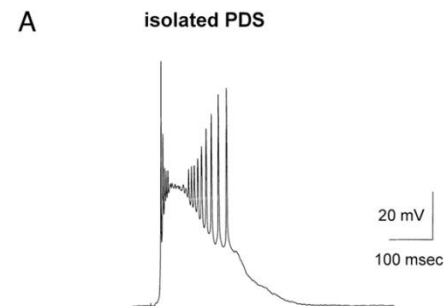
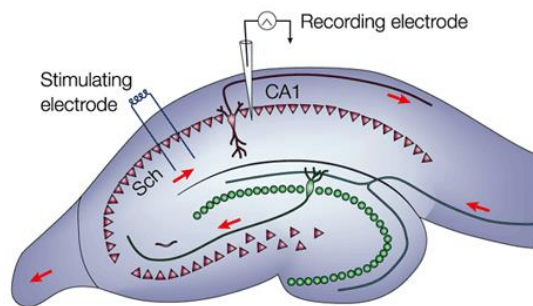
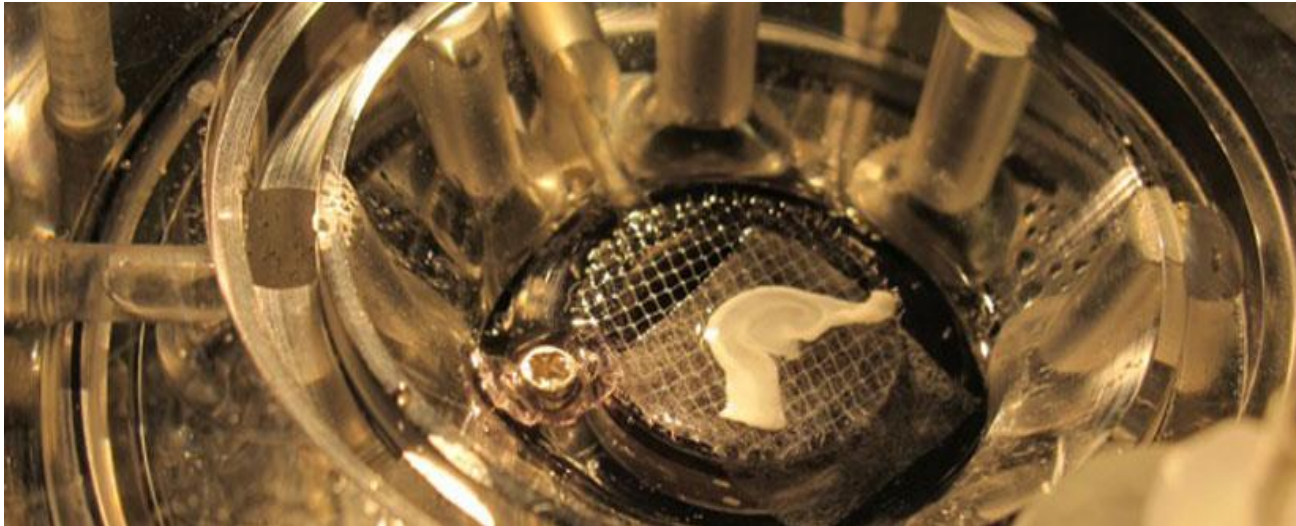


The Ionic Mechanism of Postsynaptic Inhibition

To sentrale norske nevro-forskere samarbeidet med og studerte hos Eccles



Oslo-skolen og hippocampuskive teknikken



Norsk nevro-forskning på verdenstoppen

Nobelprisen i fysiologi og medisin 2014 til May-Britt Moser and Edvard I. Moser

Påvisning av orienteringssansen,
hjernens eget «GPS»

“for their discoveries of cells that
constitute a positioning system
in the brain”



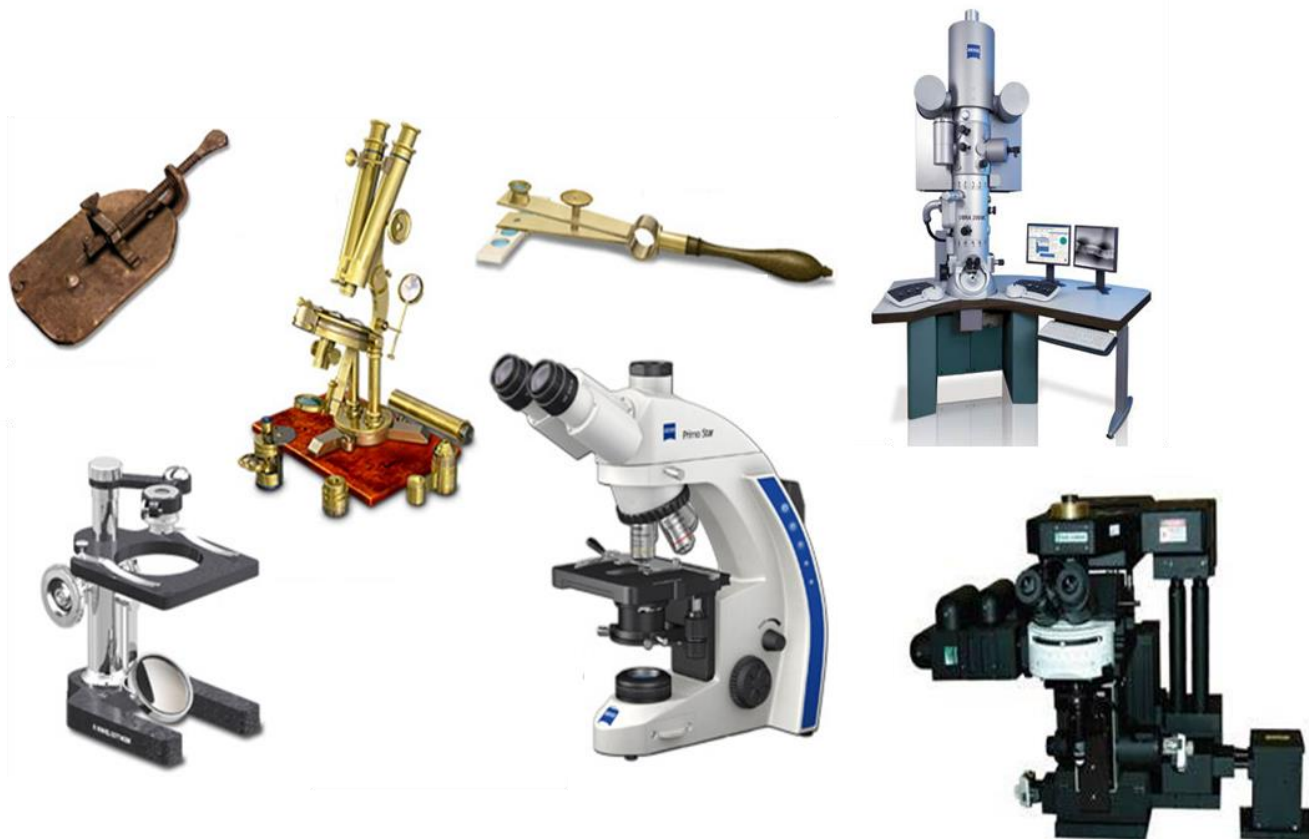
Hva så med den «nye tid»?

Eksplasjon i kunnskap

- Ny teknologi i basalforskningen, mikroskopi, genetikk, «CRISPR», epigenetikk
- Ny teknologi til klinisk forskning, MR, PET, MEG, EEG-utvikling etc, etc
- Utviklingen innen klinisk genetikk
- Nevroinflammasjon – en rolle i de fleste nevrologiske sykdommer?
- Stamceller, optogenetikk, etc, etc
- Konseptet «nettverkstenkning» i hjernen
- Fra nevrosentrisk til neuro-gliosentrisk perspektiv
- For epilepsien
 - Forståelse av epileptogenese
 - Nettverk
 - Glia, inflammasjon



Mikroskopets utvikling – fra forstørrelsesglass til to-foton mikroskopering



CRISPR teknologi

CRISPR/Cas9-gRNA ble kåret til årets gjennombrudd i 2015 av AAAS og magasinet Science

Ny form for meget presis «gen-editering»

Kan klippe DNA på ønskede steder og stanse sykdomsfremkallende gener

Kavli-prisen 2018



Emmanuelle Charpentier

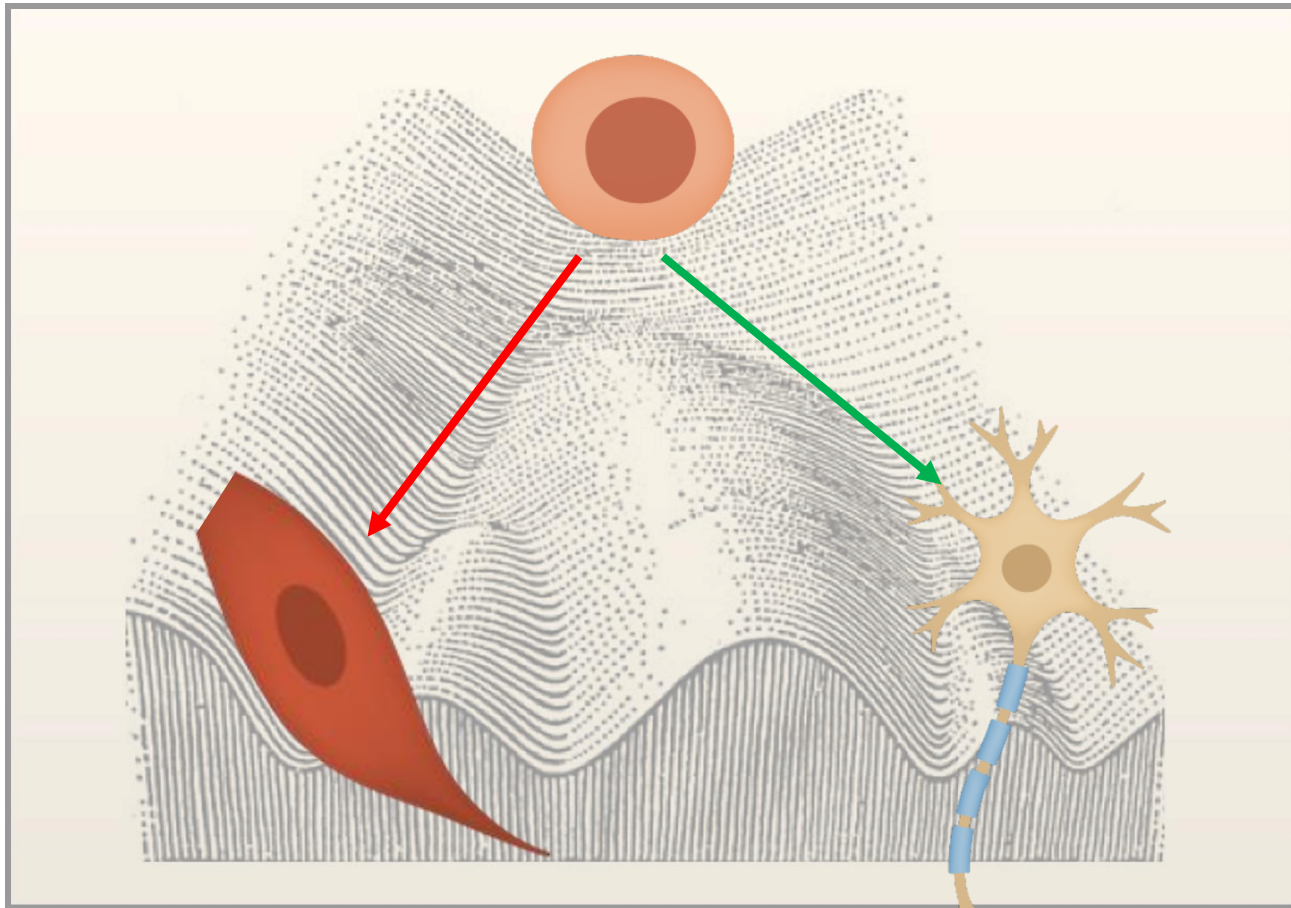


Jennifer Anne Doudna



Virginijus Šikšnys

Epigenetikk

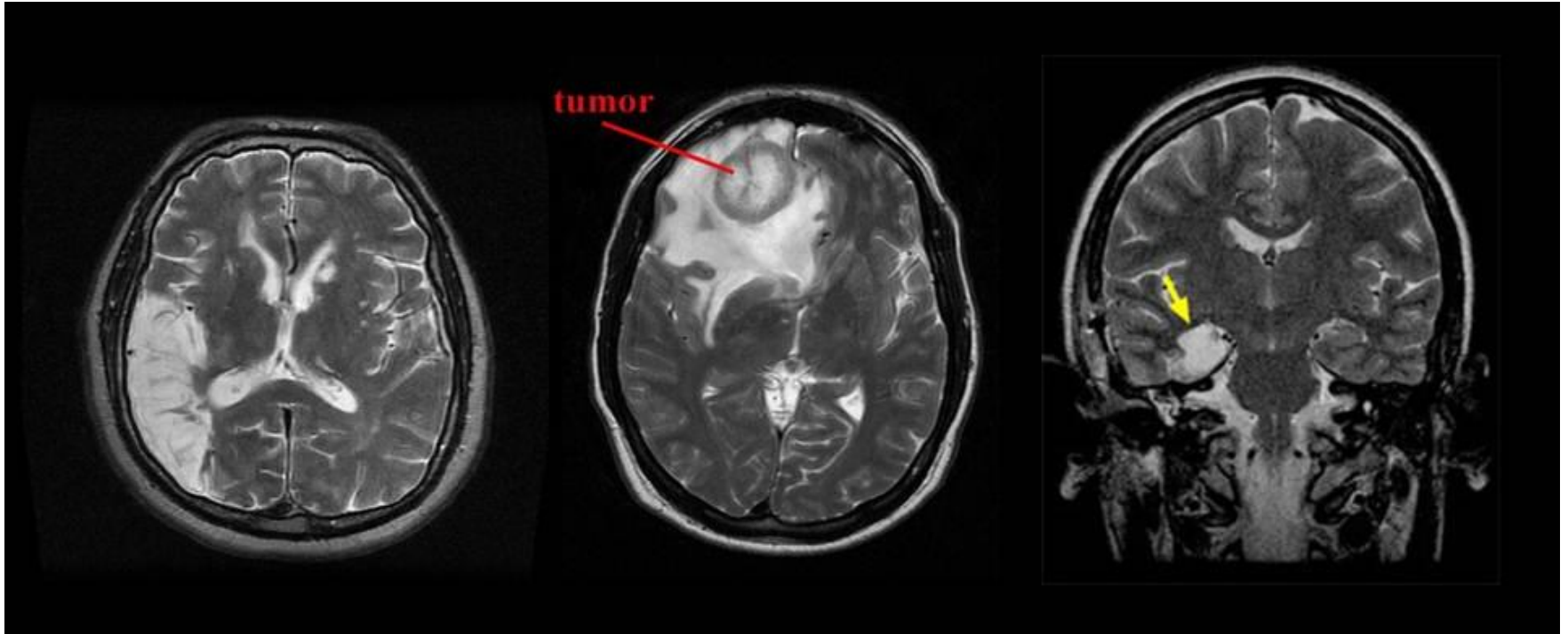


Waddington CH: The Strategy of the Genes. 1957

Klinisk forskning - MR en «revolusjon»



MR skiller mellom ulike tilstander stadig nye «modaliteter»

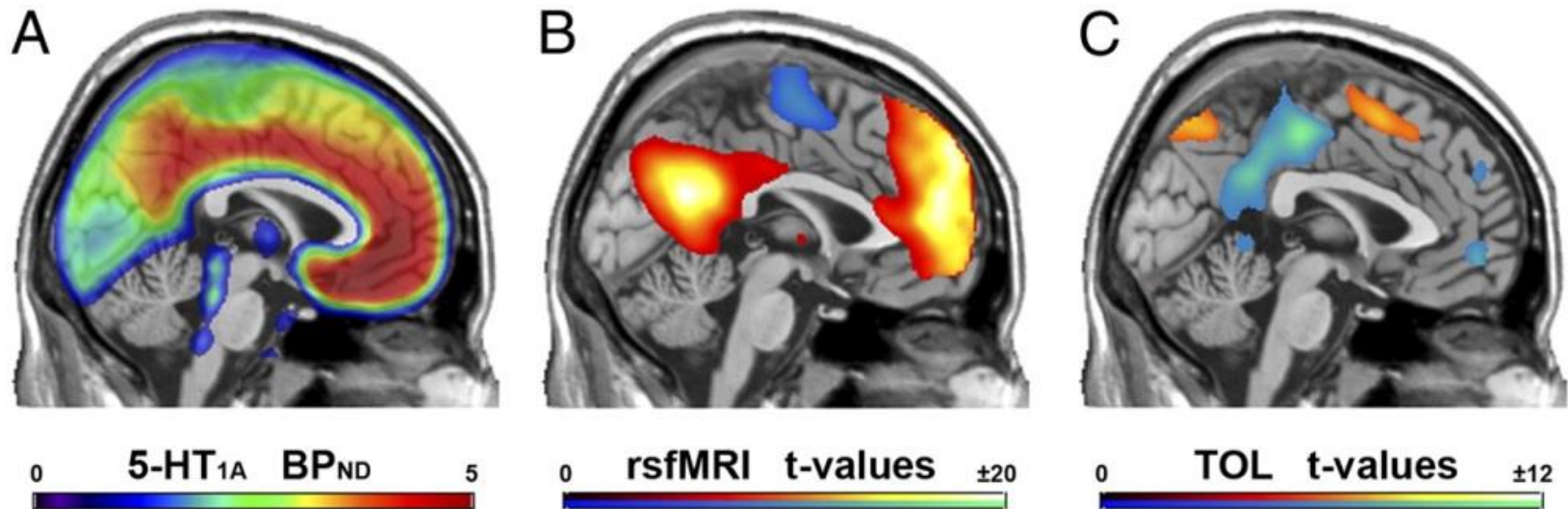


Hjerneslag

Svulst

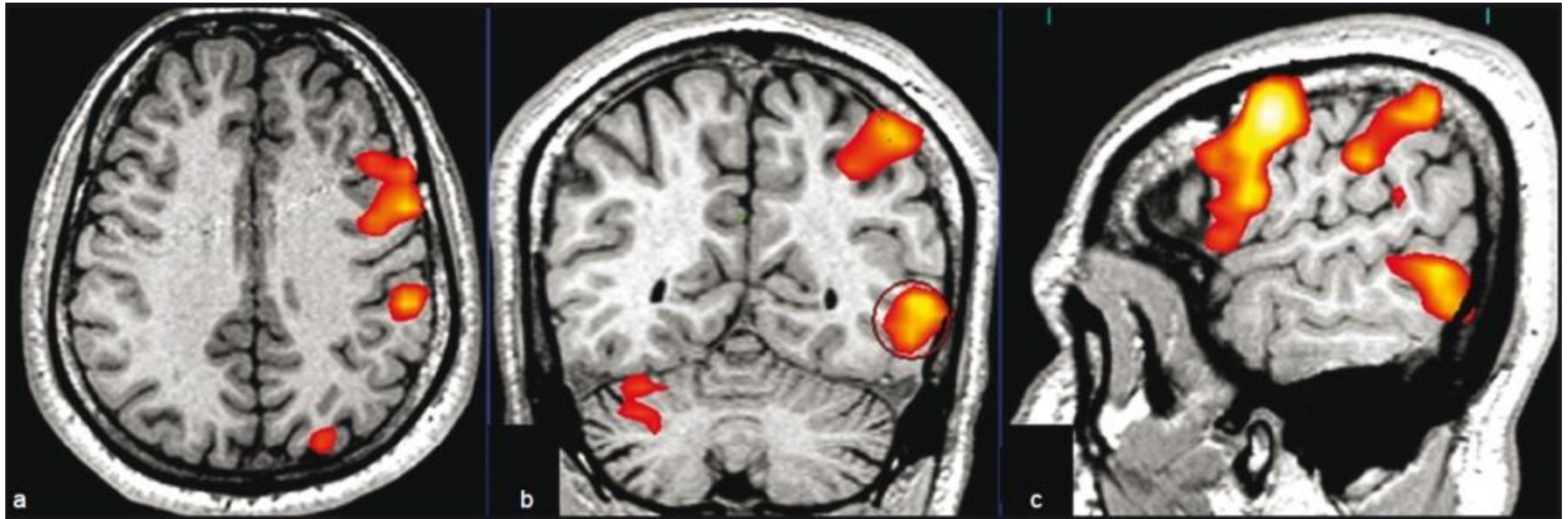
Epilepsi (TLE)

Funksjonell MR

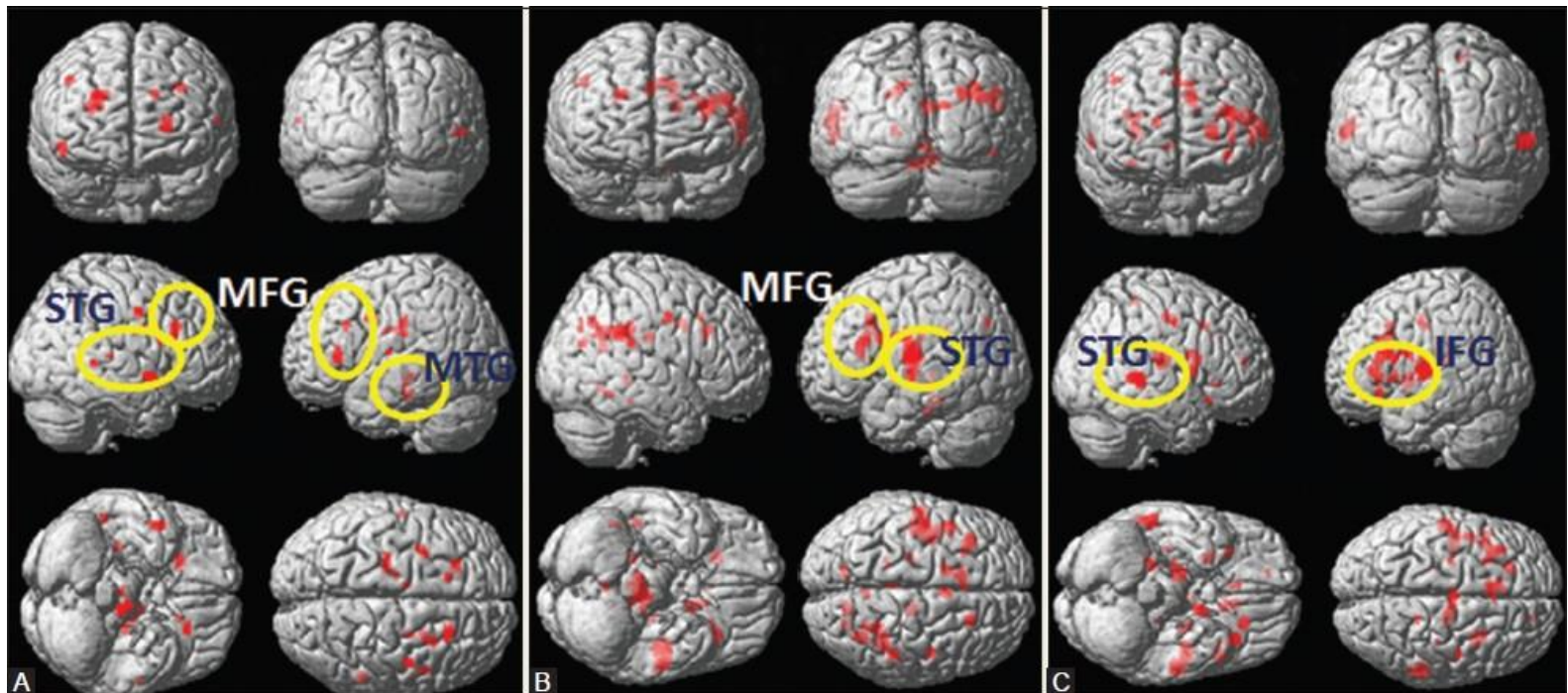


Kan kartlegge hjernens ulike funksjoner som språk, hukommelse, bevegelse, følelser, emosjoner etc.

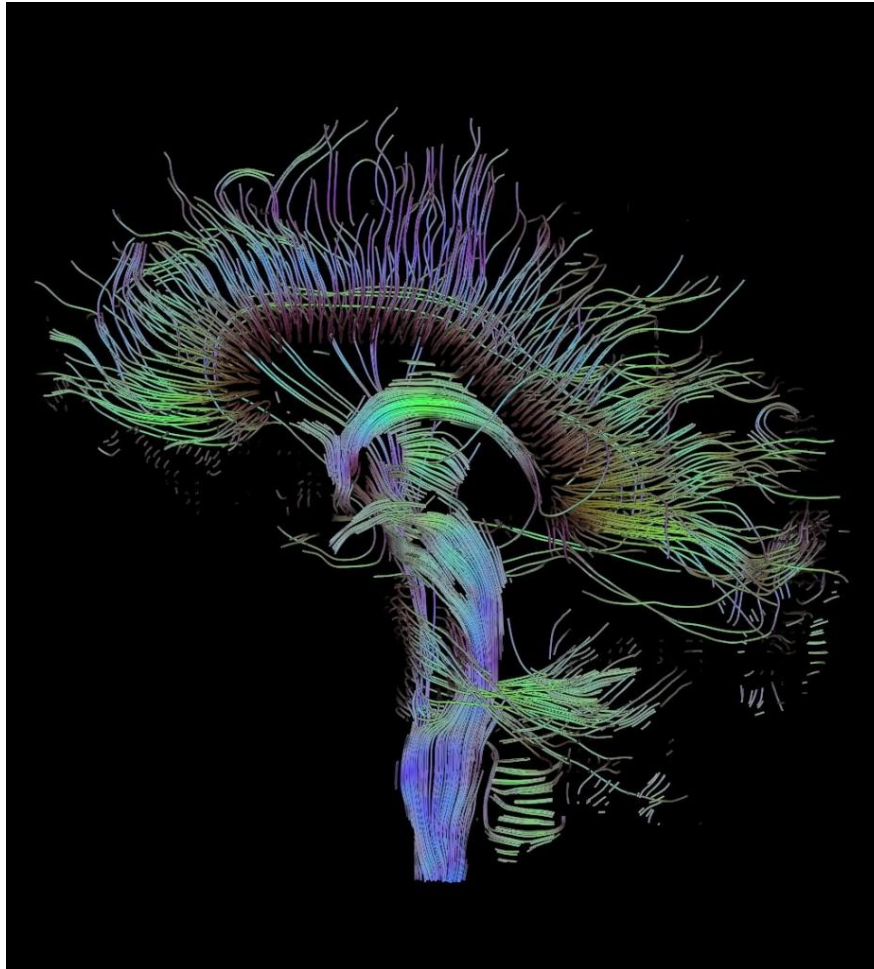
Funksjonell MR brukt i kartlegging av språk under epilepsikirurgi utredning



Funksjonell MR brukt for å studere start og spredning av aktivitet under prosedyre



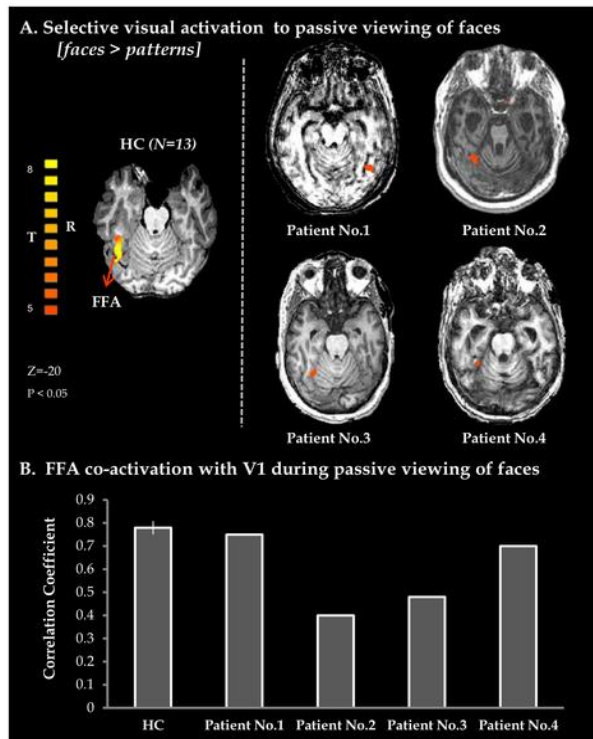
DTI MR (Diffusion tensor imaging)



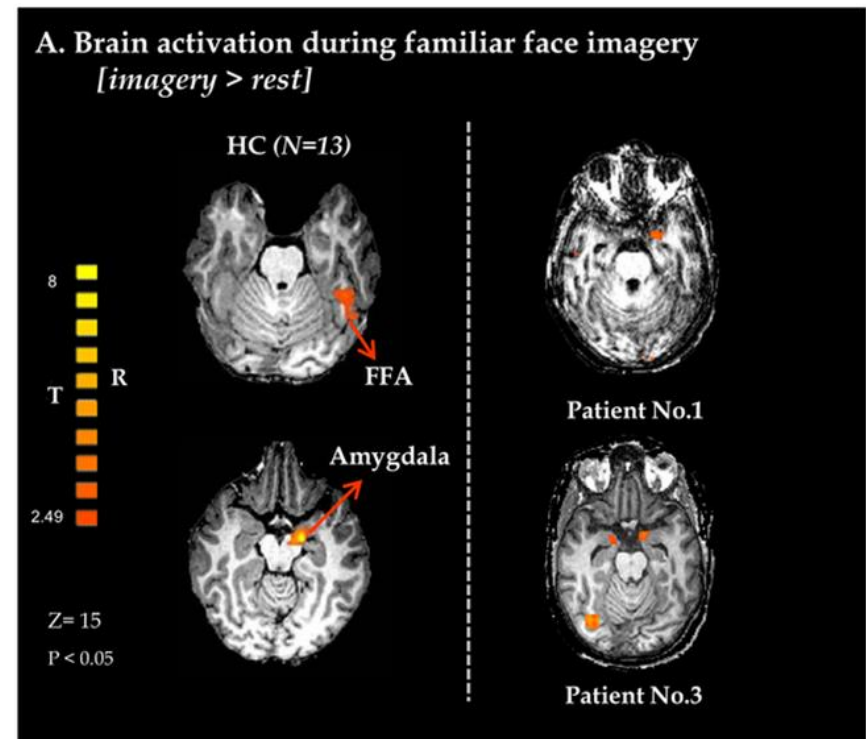
**Kartlegging av
hjernens
forbindelsesnett**

MR og bevissthet – Hva «tenker» en vegetativ pasient?

Tilfeldige ansikter



Emosjonelt ladete ansikter – familie



Sharon H et al. PLoS ONE, 2013

EEG ikke lenger «bare» EEG

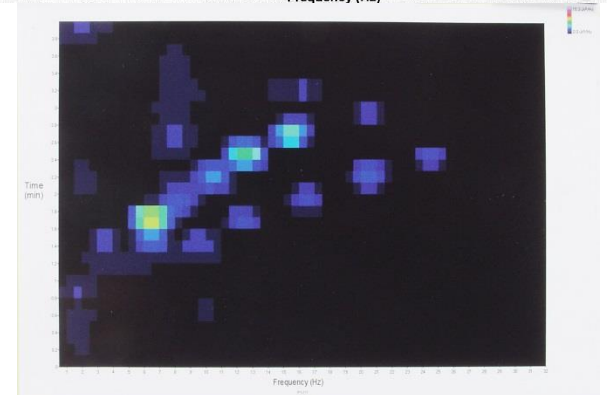
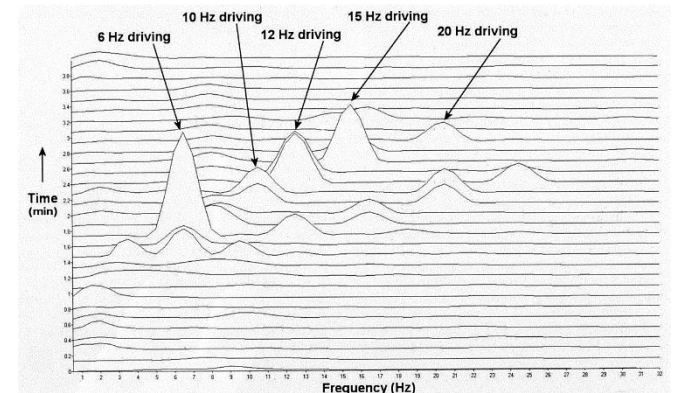
- «Standard» EEG
- Søvndeprivert EEG
- Langtidsregistreringer (LTM)
- Videotelemetriregistreringer

Analyser:

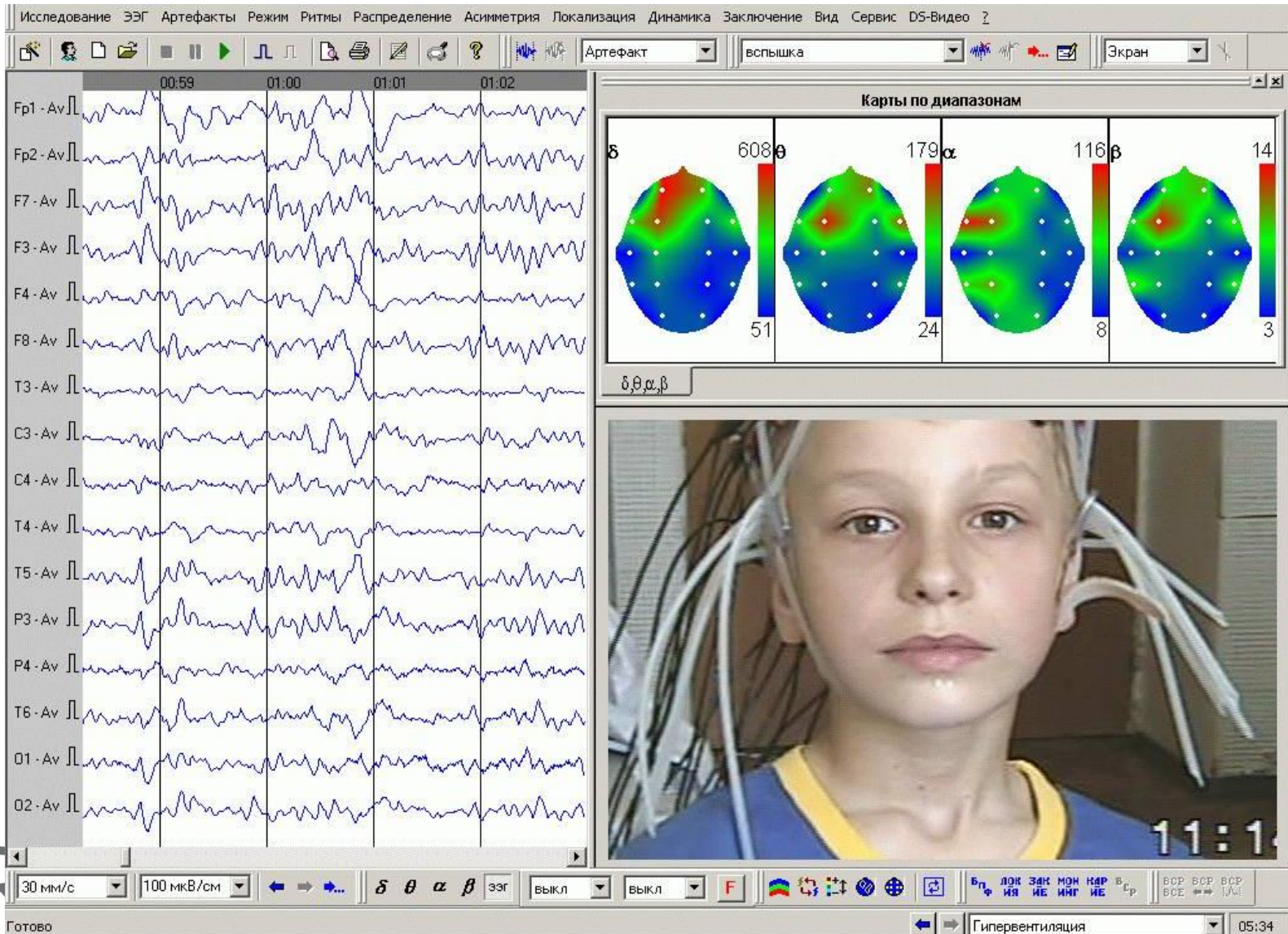
Online/Off-line (eksempler)

- Ulike montasjer (eks Laplace)
- Frekvens/amplitude
- Spektralanalyser/FFT
- qEEG
- Kildelokaliseringsteknikker
- Dipolanalyser

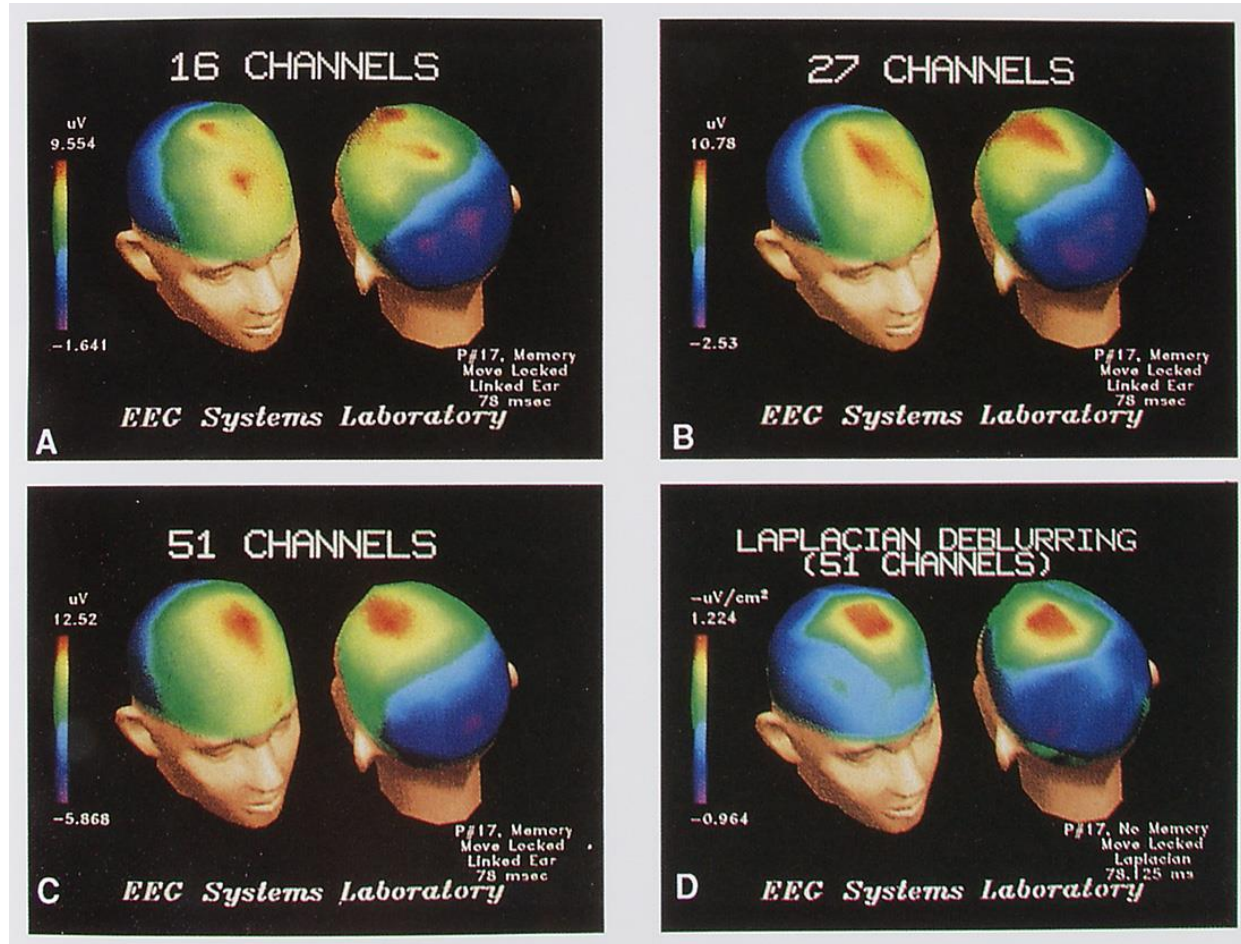
Fotisk drive-respons
Spektralanalyse



Video EEG



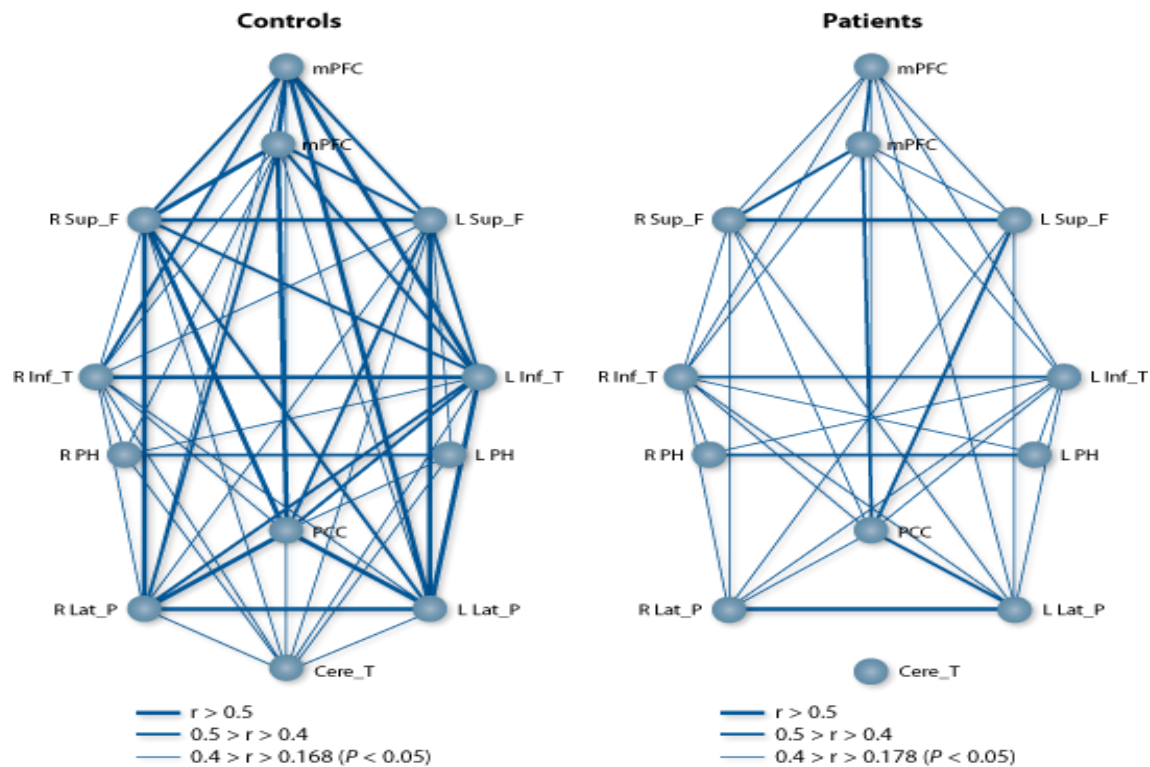
Dette er også et EEG!



Hjernen er bygget opp av funksjonelle nettverk

Epilepsi er en nettverkssykdom

nettverksstudier – «konnektivitet» ved epilepsi

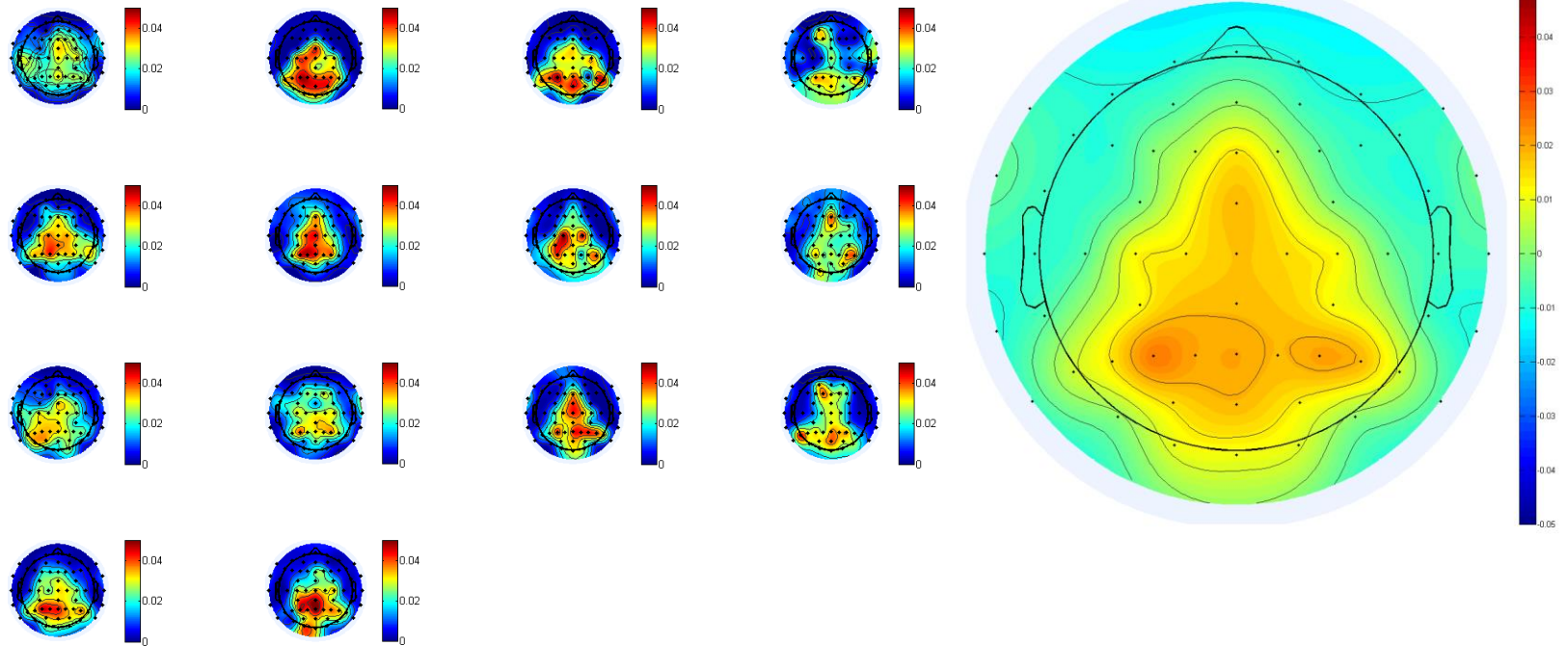


Friske kontrollere

Generalisert epilepsi

Nettverk – eller konnektivitet

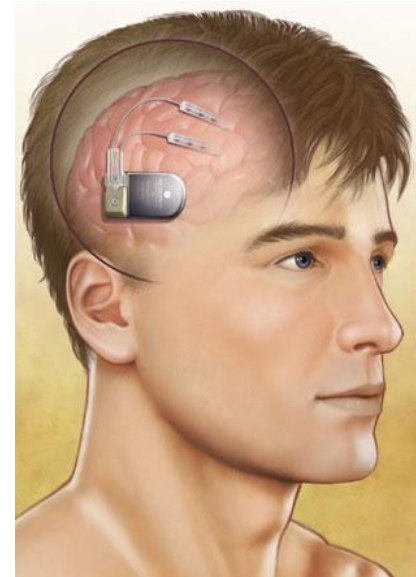
14 pasienter fra Rikshospitalet (LQTS2)



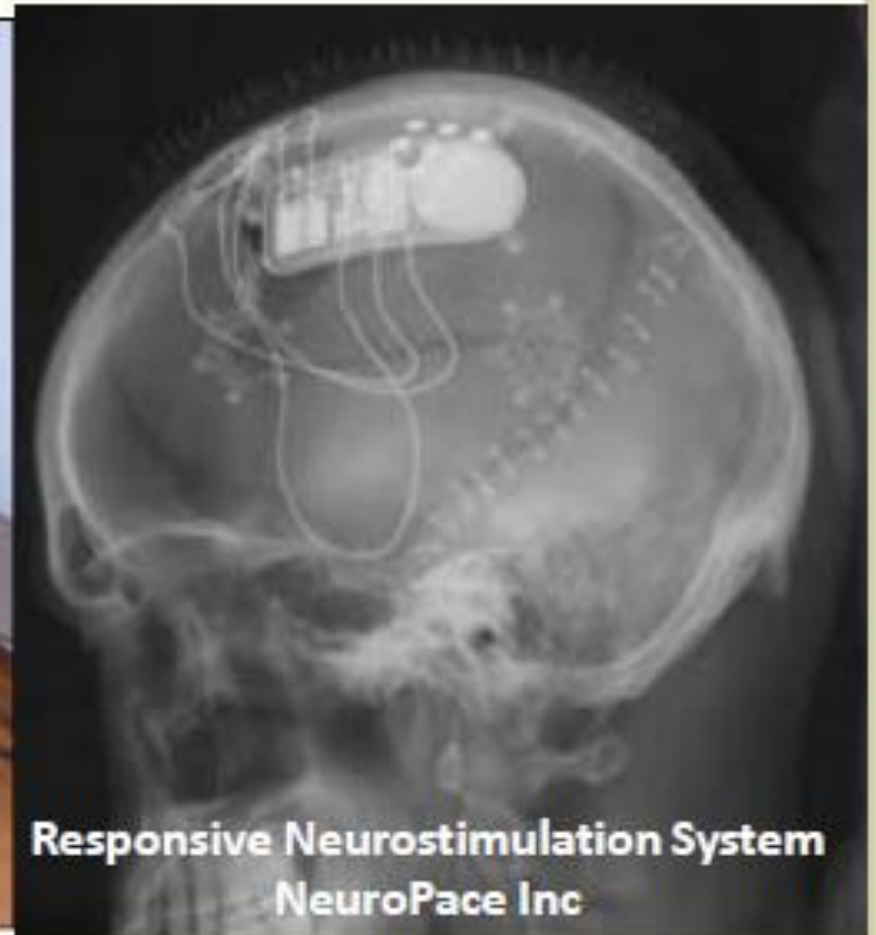
BCI – Brain-computer interface

Eks: Responsive NeuroStimulation - NeuroPace

- Stimulator lagt direkte på hjernen i det epileptogene området
- Aktiveres ved epileptisk aktivitet
- 191 voksne pasienter u.s.
- Klar effekt, anfallsreduksjon hos 38% i gruppen som fikk stimulering mot 17% hos de som ikke fikk effektiv stimulering
- Dessuten: flere rapporterte bedret livskvalitet, mer våkne
- Men: Teknisk vanskelig, spesielt å lokalisere fokus og plassere stimulator



Responsiv stimulering - Neuropace



Responsive Neurostimulation System
NeuroPace Inc

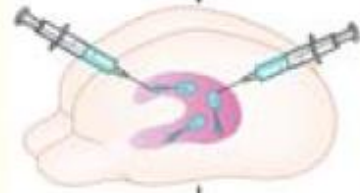
Stamceller ved epilepsi

A strategy for cell therapy

1. Identify epileptic zone



2. Cell transplantation



3. Cell integration and seizure control



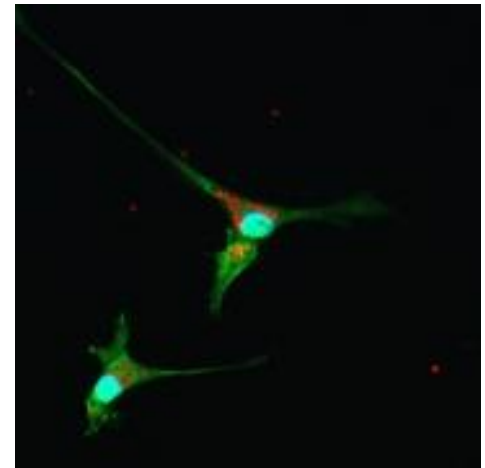
Adapted from Parent & Murphy
News & Views; Nature Neuroscience 2013

Stamceller og epilepsi

- Flere dyreforsøk viser lovende resultater
- Eksempel:
 - Implantasjon av embryonale stamceller direkte i hippocampus i mus med temporallappsepilepsi
 - Cellene differensierte til GABAerge internevroner og ble integrert i det nevronale nettverk i regionen

Maisano X et al. J Neurosci 2012

Backofen-Wehrhahn B. Exp Neurol. 2018 Dec;310:70-83



Stamceller merket med magnetiske kuler, injisert i hjernen på dyr og målt med MR.
Joel Glover, UiO

Kan vi påvirke faktorer inne i cellene?

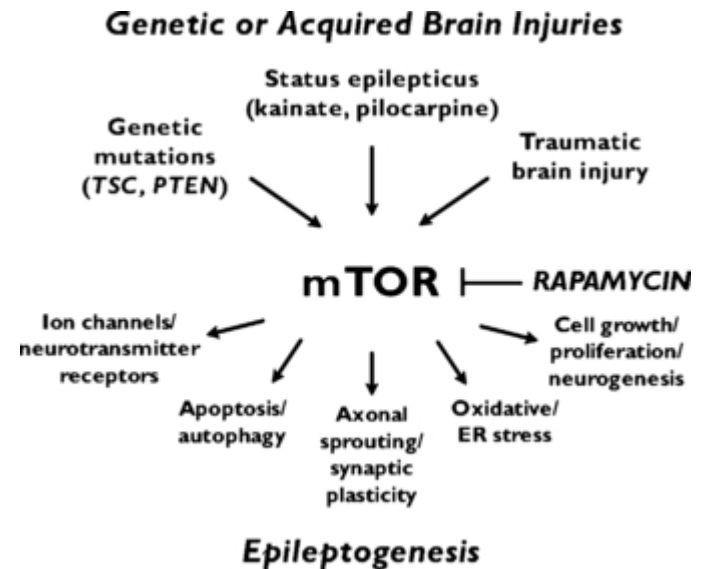
mTOR historien

En rekke ytre skader og påvirkninger som genetiske faktorer, status epilepticus, hjerneskader, traumer etc påvirker faktorer oppstrøms for mTOR.

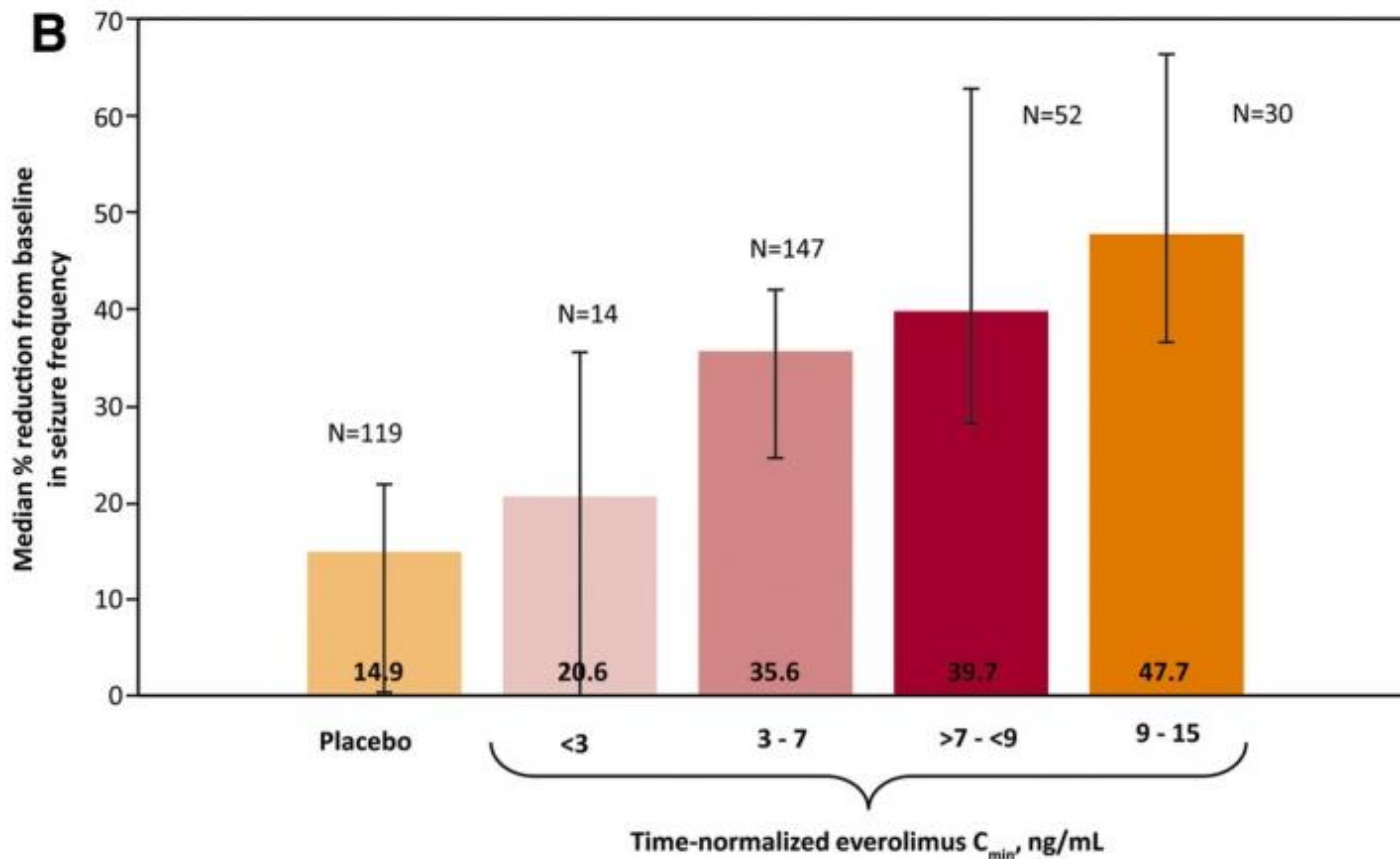
Kan som konsekvens føre til en rekke endringer som igjen kan modulere hjernens eksitabilitet og derved utvikling av epilepsi.

Rapamycin påvirker mTOR

Er rapamycin også et antiepileptogent medikament?



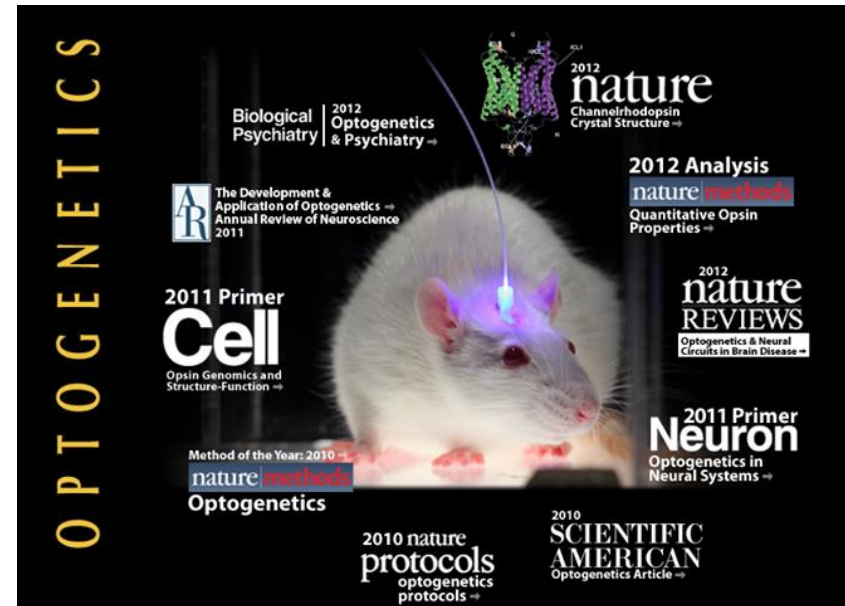
Everolimus for epilepsy ved TS – Exist-3 studien 2018



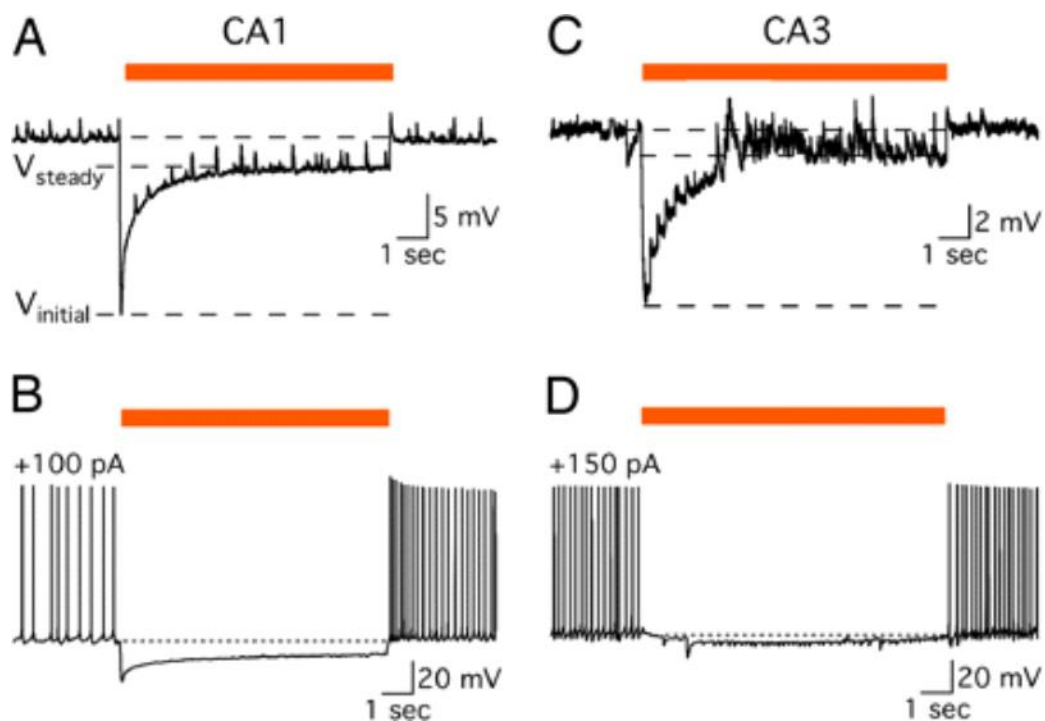
Franz DL et al. Epilepsia 2018

Optogenetisk behandling

- Lys brukes til å kontrollere ulike celletyper
- Dyret «infiseres» via virus med spesielle, lysfølsomme stoffer, opsiner
- Opsiner bindes i celleveggene til ulike celletyper.
- Opsiner er følsomme for ulike typer lys
- Ved å belyse med ulike farger kan man endre cellenes funksjon.



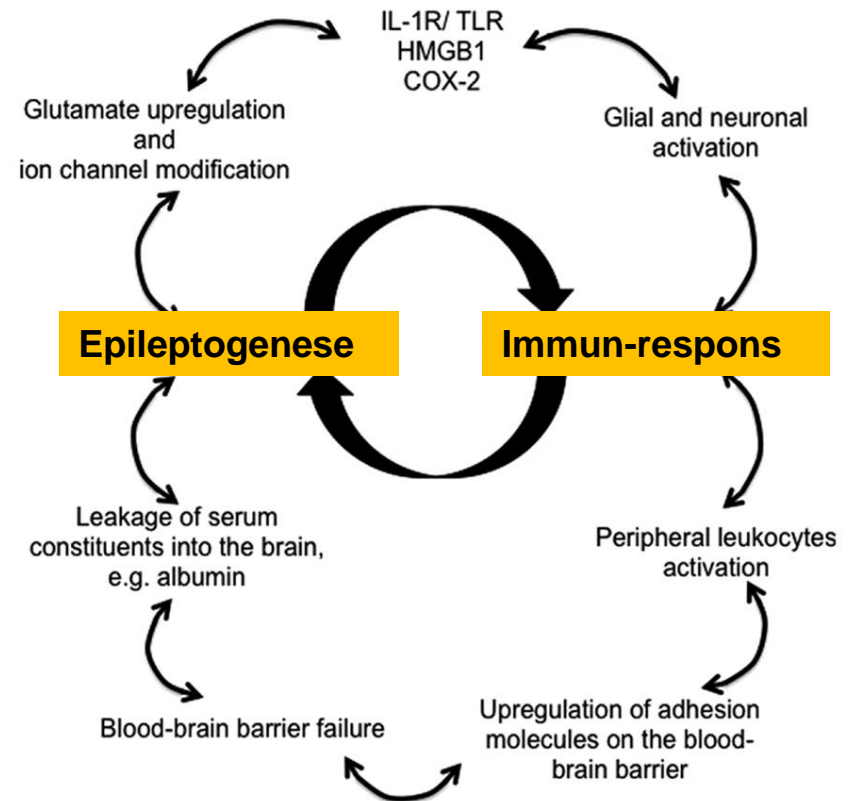
Oransje lys hemmer epileptisk aktivitet



Tønnesen, PNAS 2009

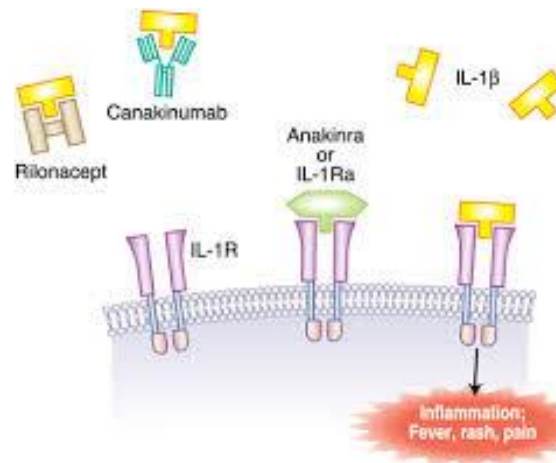
Immunsystemet og hjernesykdommer

- Stadig flere epilepsiformer kan nå knyttes til immunologiske mekanismer
- Kraftig immunrespons er involvert i anfall og kan bidra til utvikling av epilepsi
- Stadig flere autoantistoffer kan knyttes til vanskelige epilepsier
- Vanskelige epilepsier behandles alt i dag med medisiner som påvirker immunsystemet (steroider, immunglobuliner, rituximab etc)



Immunterapi og hjernesykdommer

- Aktuelt ved stadig flere hjernesykdommer
- Kan være aktuelt for å hindre epilepsiutvikling
- Brukes noe ved inflammasjons-relatert epilepsi
- Spesielt aktuelt ved vanskelig status epilepticus med mulig autoimmun årsak
- Enkelte av de aktuelle stoffene som Anakinra vurderes nå med tanke på bruk over tid



Nevroinflammasjon er overordnet tema på EAN2019

Hovedsesjonen under EAN:

The role of inflammation in “non-inflammatory” neurological diseases

Chairpersons: Nils Erik Gilhus, Bergen, Norway and Annamaria Vezzani, Milan, Italy

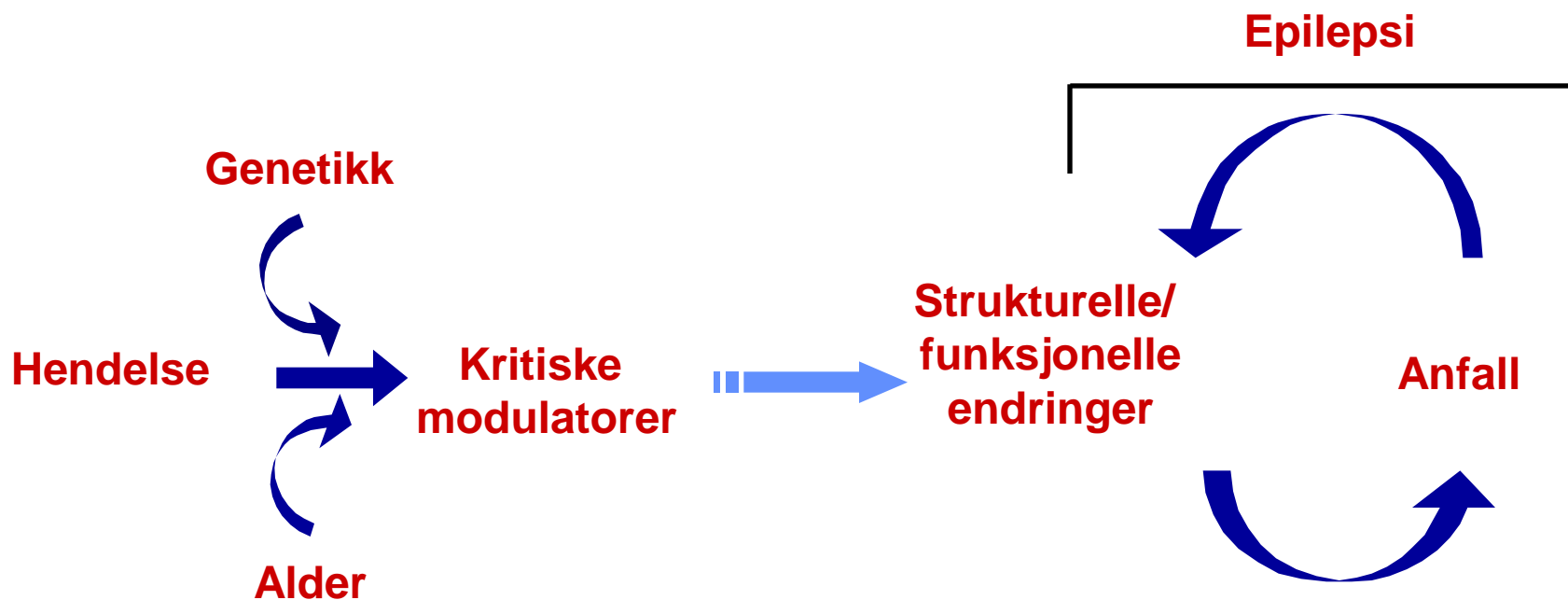
[Epilepsy:](#) Neuroinflammatory pathways as treatment targets and biomarker candidates in epilepsy, Annamaria Vezzani, Milan, Italy

[Parkinson’s disease:](#) Is there a role for neuroinflammation in the pathogenesis of Parkinson’s disease? Vidar Gundersen, Oslo, Norway

[Cerebrovascular disease:](#) Neuroinflammatory responses to stroke – implications for treatment? Guido Stoll, Würzburg, Germany

[Migraine:](#) Understanding migraine: Potential role of neurogenic inflammation, Lars Edvinsson, Lund, Sweden

Epileptogenese - Kan utvikling av epilepsi stoppes?



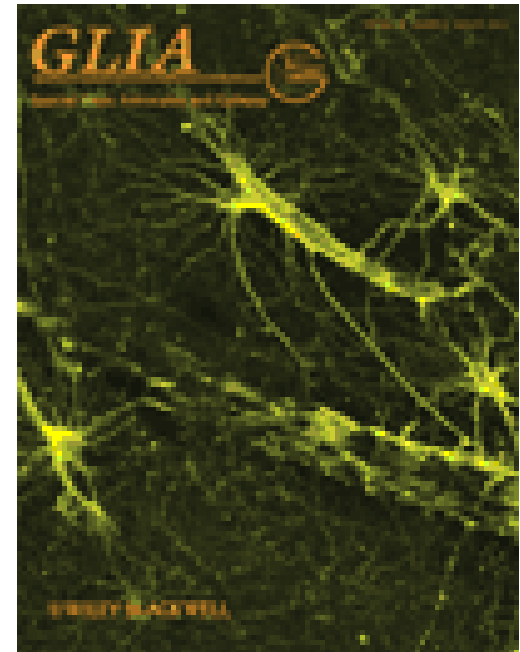
Måneder til år



Epilepsi: ikke bare en nevron-sykdom

Gliacellene har kommet i fokus

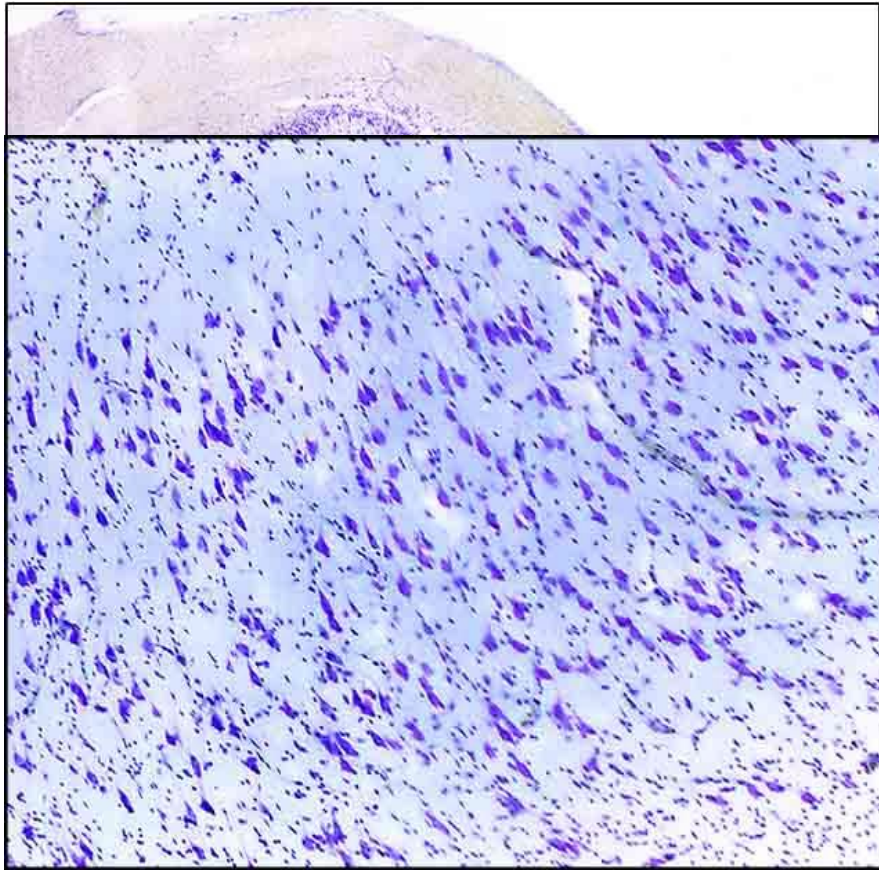
- Innse at epilepsi er mangfoldig
- Nevroner og gliaceller i samspill
- Flere gliaceller enn nevroner i hjernen
- Halvparten av hjernens volum er gliaceller
- Vi må være mindre «nevron-fiksert»
- Må tenke nytt!



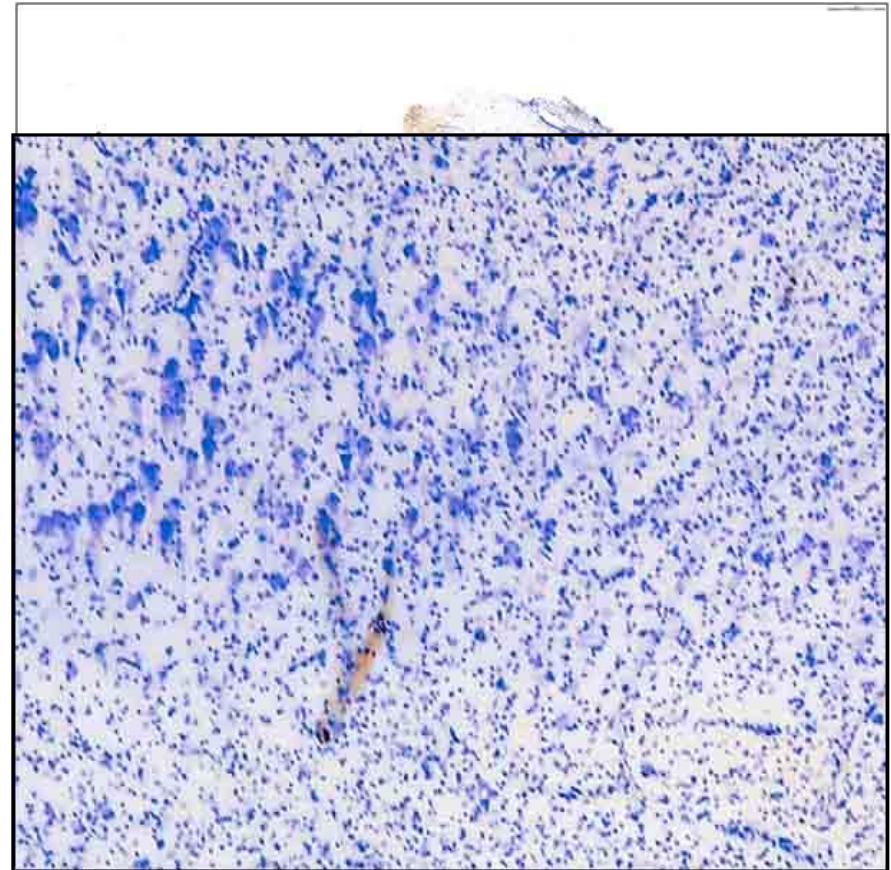
Glia, vol 60, issue 8, 2013

Glia forandringer ved hippokampal sklerose

NORMAL

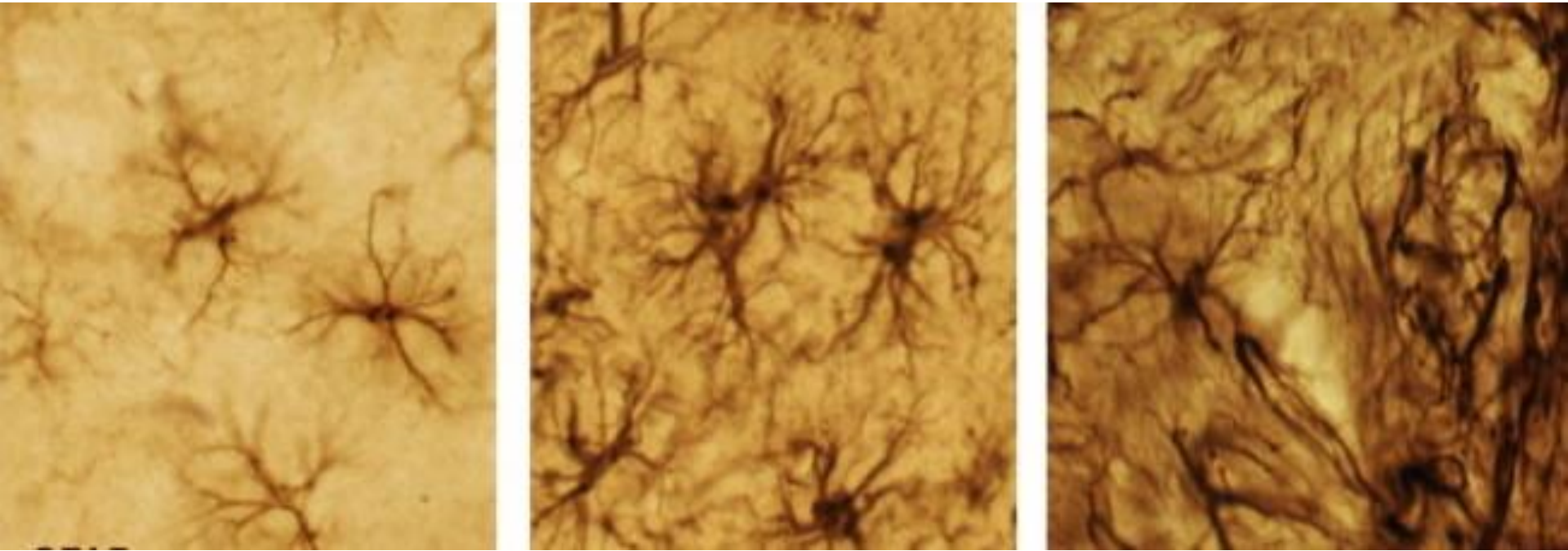


MTS



Bilde fra Kjell Heuser

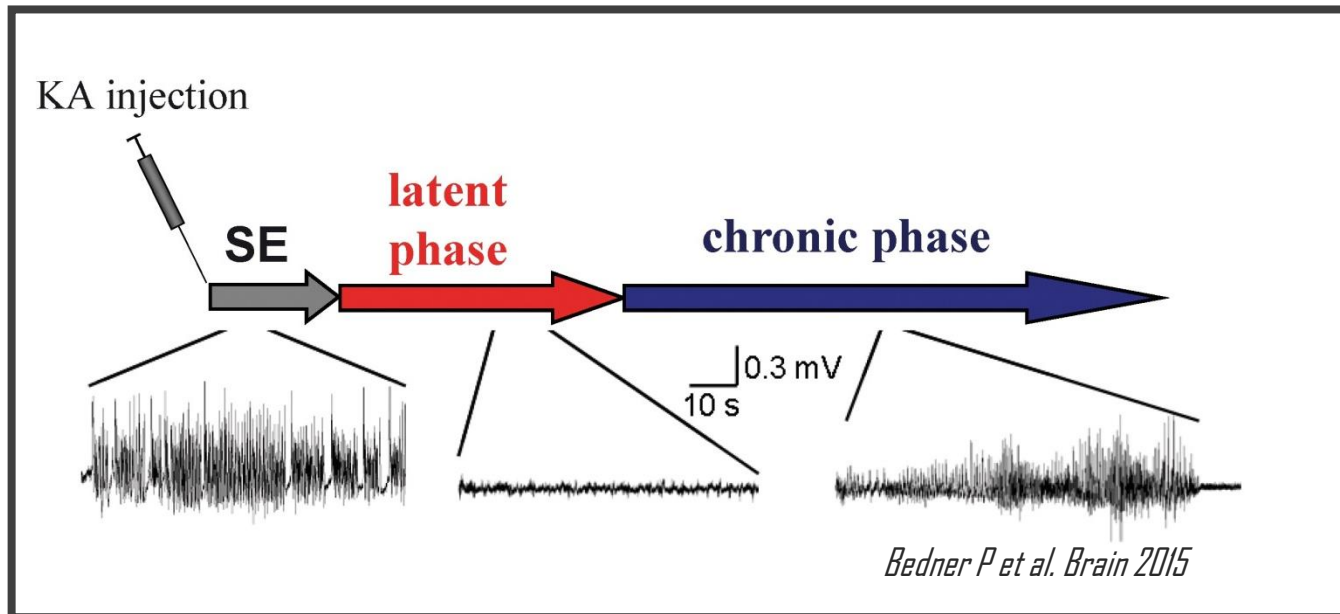
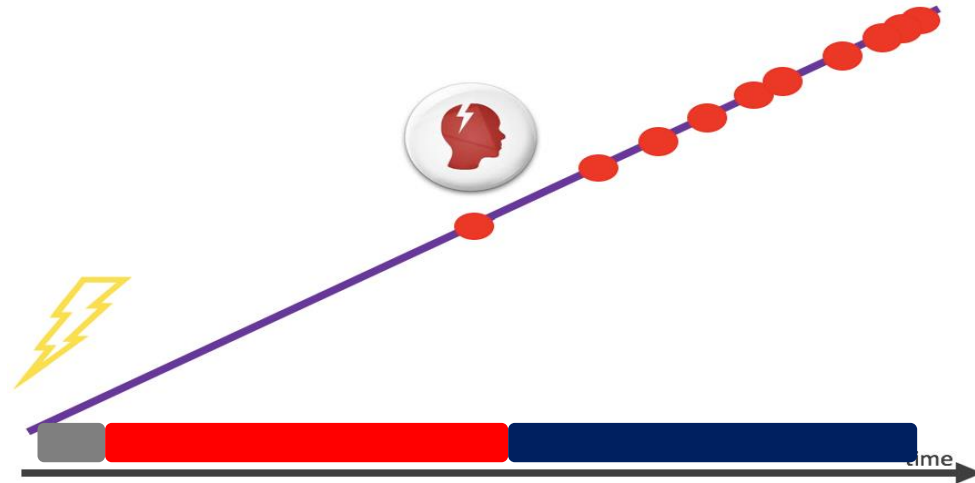
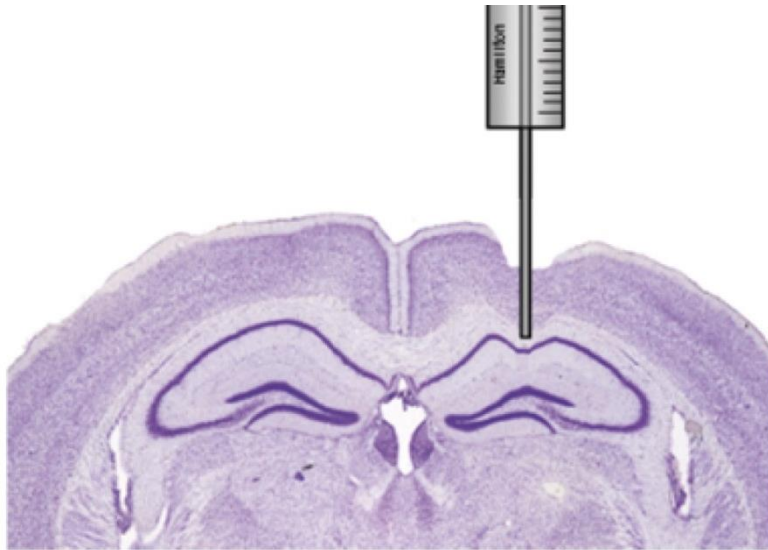
Utvikling av epilepsi Glia-arr

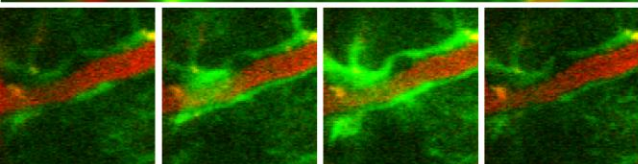
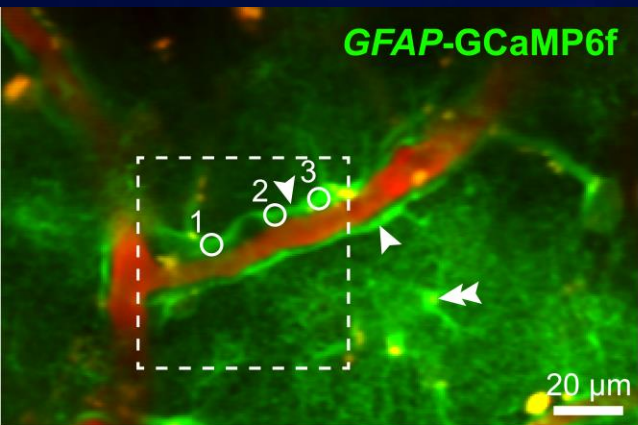


tid

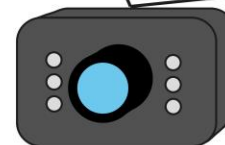
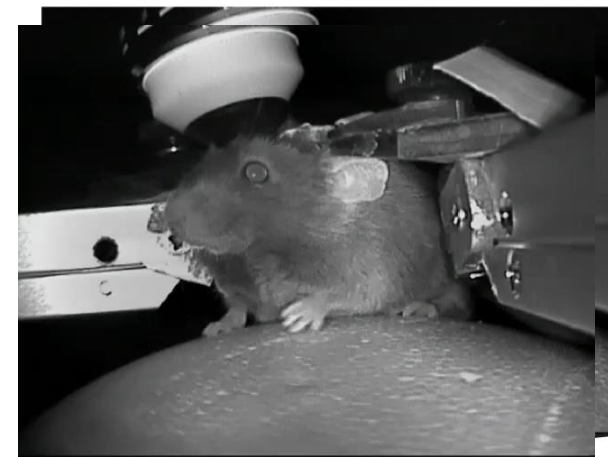
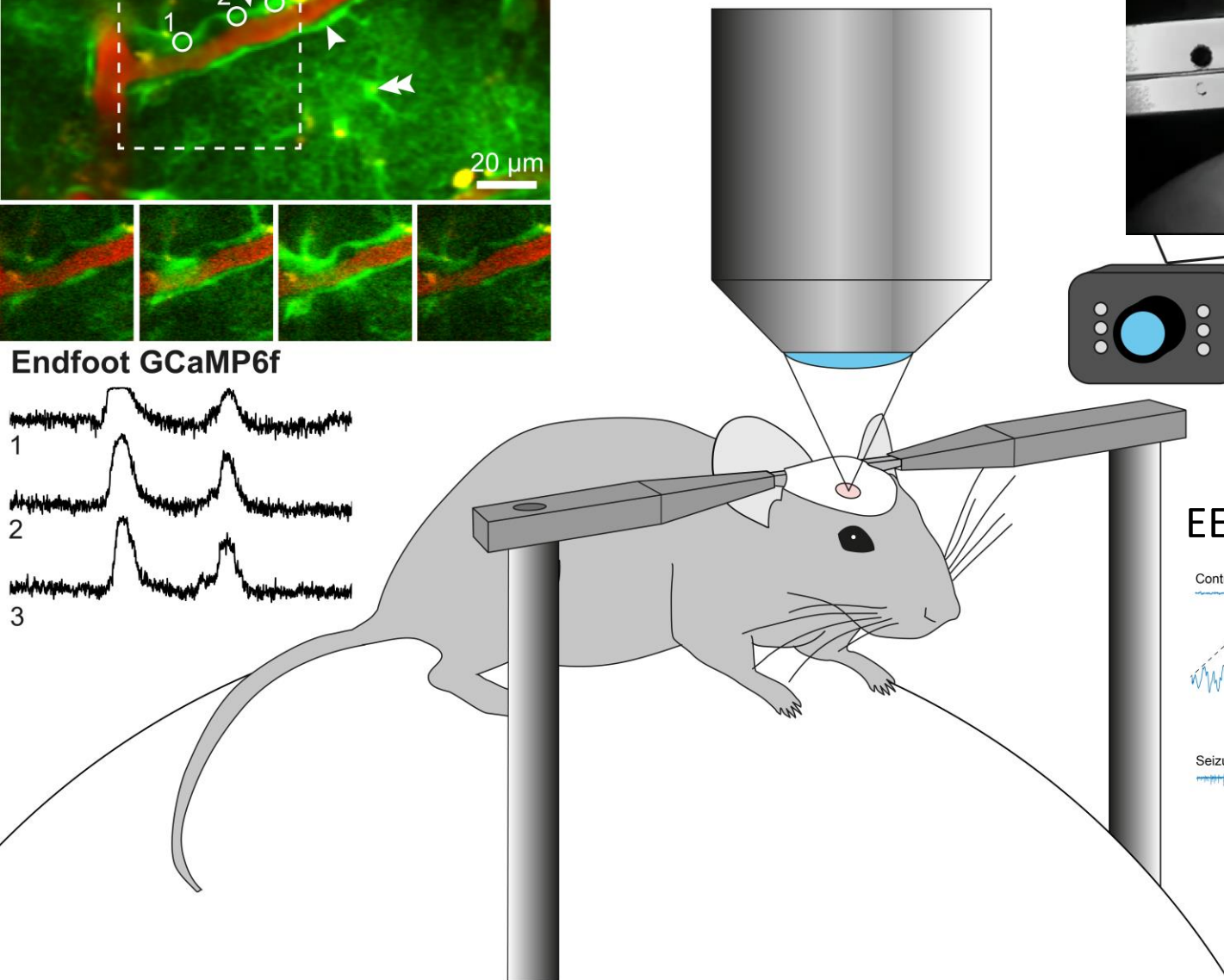
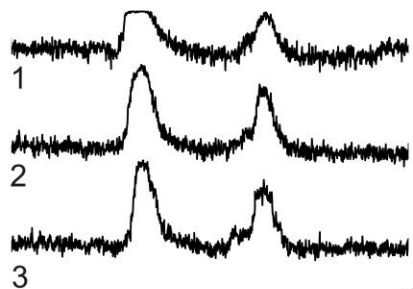


Musemodell for temporallappsepilepsi

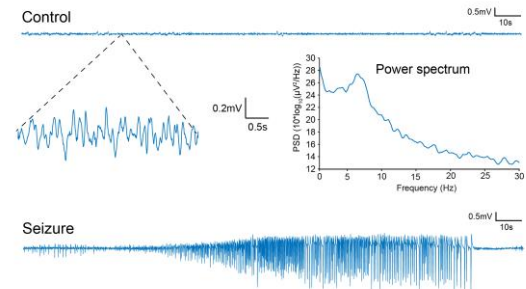




Endfoot GCaMP6f

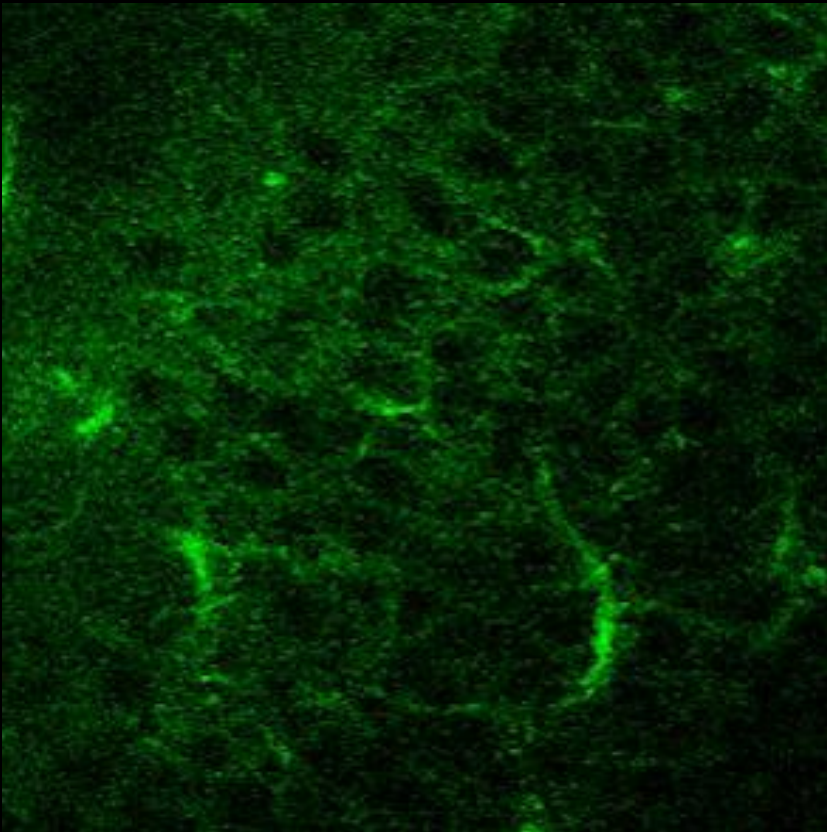


EEG

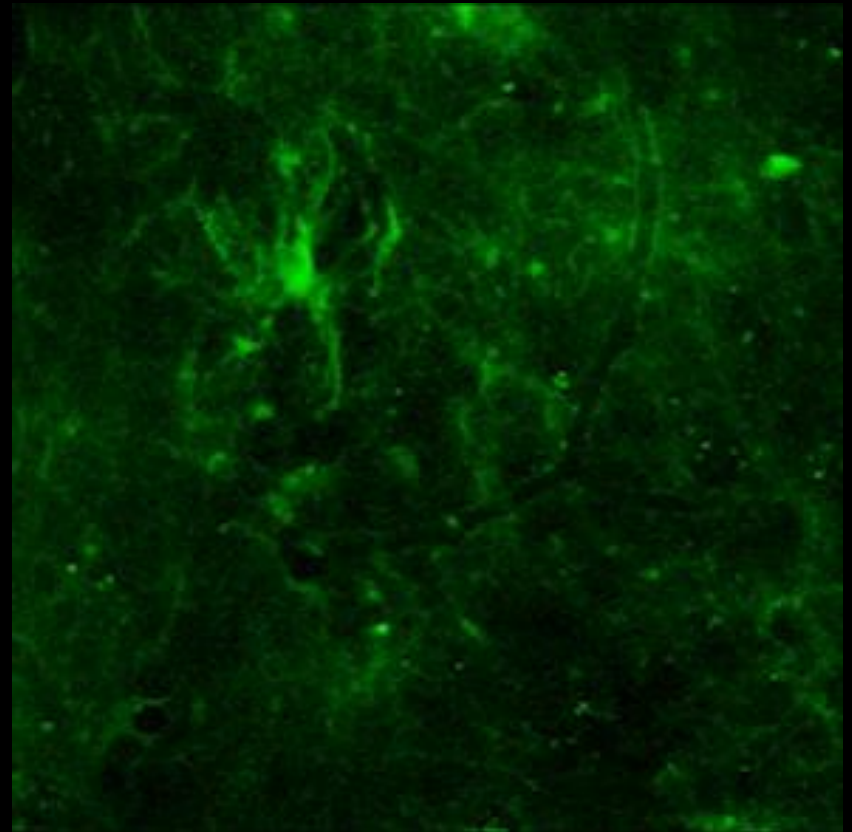


Bilde fra Kjell Heuser

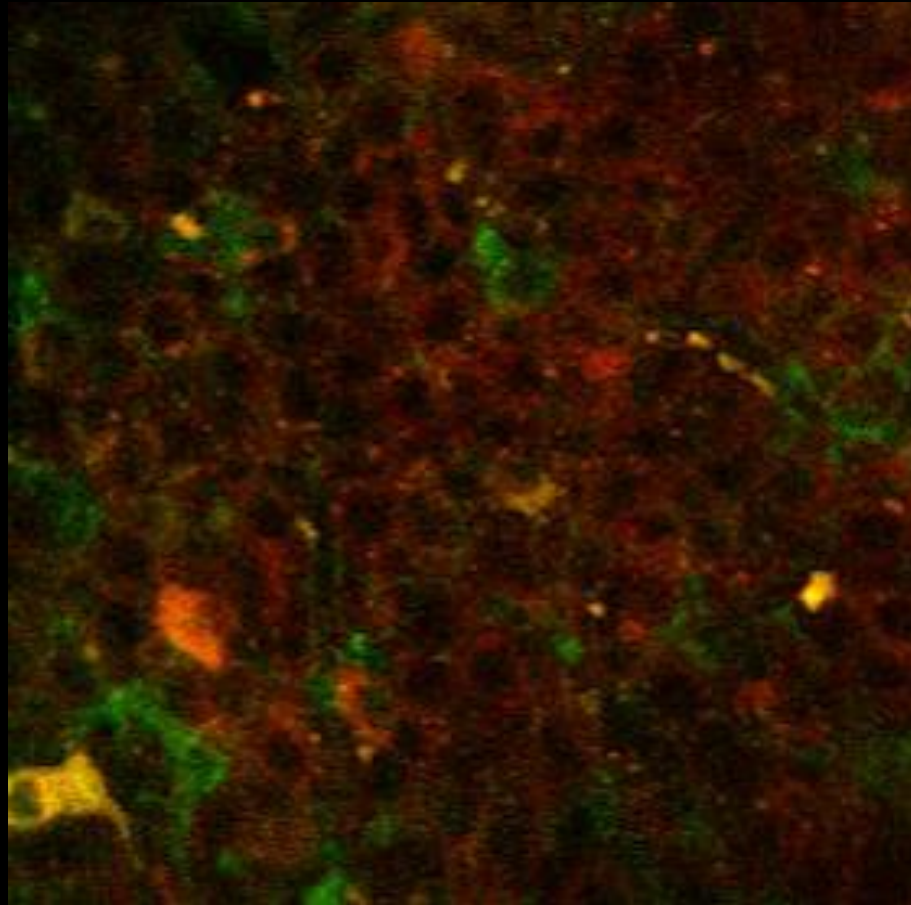
Normal mus



Epilepsi mus



Nevroner og gliaceller under status epilepticus



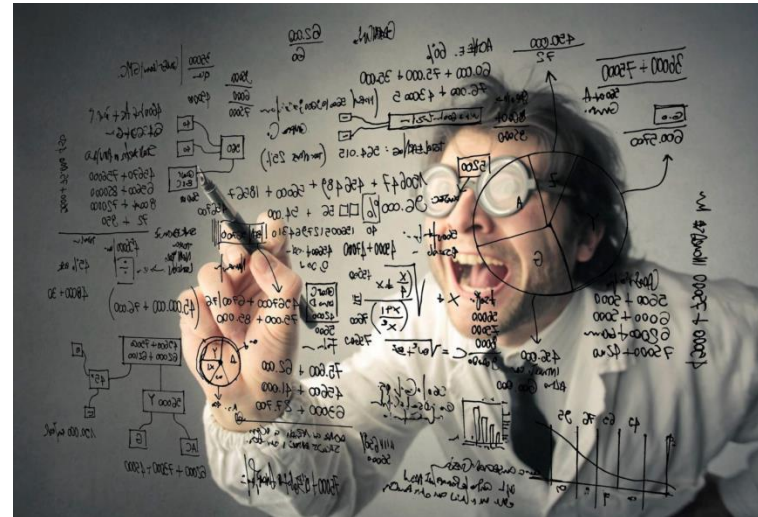
Bilde fra Kjell Heuser

Litt «kaldt vann i blodet»

Myter om forskning

1. Forskning = sannhet
Feil
2. «Forskning viser at....»
Delvis feil – tolkning
3. Tallene lyver ikke
Tja – tolkningsspørsmål
4. Forskingen er objektiv
Feil

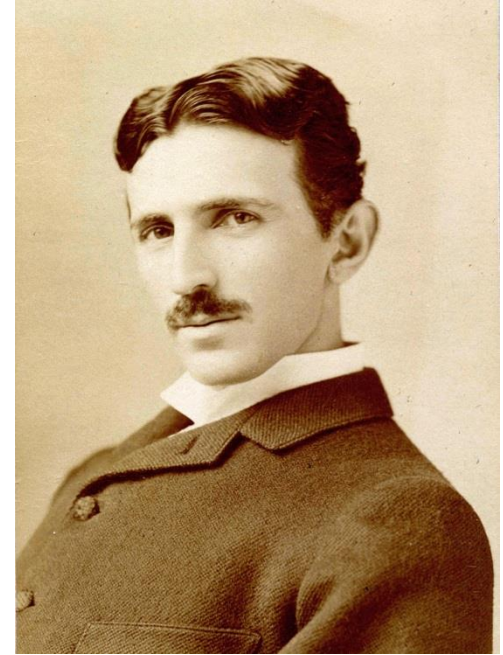
Fra serie i Aftenposten 2015



En «ekte» forsker – er det plass i dag?

Er dette gårsdagens, dagens eller morgendagens forskersjel?

- “The scientific man does not aim at an immediate result. He does not expect that his advanced ideas will be readily taken up. His work is like that of the planter—for the future. His duty is to lay the foundation for those who are to come, and point the way.”



Nikola Tesla, 1856-1943

Skjuler hjernen fortsatt noen hemmeligheter?



Welcome to Oslo – 2019



5th EAN Congress 29 June – 2 July 2019
Main theme: Neuroinflammation