

Espen Dietrichs

Dyp hjernestimulering

Deep brain stimulation

Intervjuet 1. desember 2010, Oslo



Espen Dietrichs er lege og spesialist i nevrologi. I 1982, 25 år gammel, disputerte han, som den til da yngste i Norge, for den medisinske doktorgraden på en avhandling om lillehjernen. Han arbeidet først som forsker ved Anatomisk institutt, Universitetet i Oslo, med nervebaner i hjernen som spesialitet. Deretter gikk han over til å arbeide som lege og forsker. I 1997 ble han professor i nevrologi ved Universitetet i Oslo, og i 2001 leder for nevrologisk avdeling ved Rikshospitalet. Han arbeider med alle typer nevrologiske sykdommer, men med et spesielt fokus på Parkinsons sykdom og andre hjernesykdommer som gir bevegelsesforstyrrelser. Dietrichs er siden 2010 leder for den nevrologiske behandlingen og forskningen ved Norges største sykehuskonsern, Oslo Universitetssykehus, som omfatter de tidligere Rikshospitalet, Radiumhospitalet og Ullevål, Aker og Gaustad sykehus.

Vår fantastiske hjerne

Dietrichs er også en aktiv fagformidler og popularisator, med en rekke bokutgivelser bak seg. Blant annet av *Vår fantastiske hjerne* (sammen med Leif Gjerstad), som fikk Brageprisen da den kom ut i 1995, og som siden, i 2007, ble utgitt på nytt i en utvidet og oppdatert utgave.

Utgivelsen av *Vår fantastiske hjerne* var knyttet til Norsk nevrologisk forenings markering av "Hjernens år" i 1995 da foreningen feiret 75-årsjubileum og det var 100 år siden Nevrologisk avdeling var opprettet på Rikshospitalet, som den første nevrologiske avdelingen i Norge. Et sentralt mål med boka var å øke folks kunnskaper om hvor fantastisk og kompleks den menneskelige hjernen er. Det ble pekt på at hjernen er "utgangspunkt for alle våre tanker, følelser og handlinger," og at "alt vi tenker, tror og gjør, styres fra hjernen. Hjernens er hele personligheten, ja, selve "mennesket".

Boka gjennomgår hjernens oppbygning og virkemåte og behandler også sentrale sykdommer og lidelser knyttet til hjernen: Epilepsi, hjerneblødning og -infarkt, multippel sklerose, Parkinsons sykdom, demens, Alzheimers sykdom, søvnforstyrrelser, hjernehinnebetennelse, hodepine og sinnssykdom.

Forfatterne understreket viktigheten av å ta vare på hjernen, bla gjennom mosjon og sunt kosthold og også

Espen Dietrichs is a specialist on neurology. In 1982, he did his dissertation on the cerebellum. Being only 25 at the time, he was the youngest in Norway to ever have received a doctorate in medicine. He began his career working as a researcher at the Anatomical Institute at the University of Oslo, where he specialized on the neural pathways in the brain. After a while he began working as a physician in addition to attending to his research. In 1997 he became Professor in neurology at the University of Oslo. He was later appointed as the Head of Department of Neurology, first at the National Hospital (Rikshospitalet), then from 2010 at the merged Oslo University Hospital, which is the largest hospital corporation in Norway. The Oslo University Hospital includes the former National Hospital (Rikshospitalet), the Norwegian Radium Hospital (Radiumhospitalet), as well as Ullevål-, Aker - and Gaustad Hospital. Although Dietrichs' work entails being involved with research-projects concerning all types of neurological diseases, his main focus at the moment is on Parkinson's disease and other brain diseases that cause movement disorders.

Our Amazing Brain

Dietrichs has written several books, most of which have received great recognition. *Our Amazing Brain* (co-authored with Leif Gjerstad), received the Brage Award the year it was published (1995). In 2007 it was reissued in an expanded and updated edition. The book was written with the intention of increasing people's general knowledge about the brain, and came out in connection with the Norwegian Neurological Association's celebration of its 75th anniversary. The anniversary coincided with the fact that it was a 100 years since Norway received its first neurological department, established at the National Hospital. The Association wished to honor these occasions and the commemoration was called the "Year of the Brain" (1995).

Our Amazing Brain describes all parts of the brain, its structure and function, as well as diseases and disorders related to it such as epilepsy, cerebral hemorrhage and infarction, multiple sclerosis, Parkinson's disease, dementia, Alzheimer's disease, sleep disorders, meningitis, headaches and insanity.

gjennom bruk av sikkerhetsutstyr som bilbelter og sykkelhjelmer. De understreket også mulighetene til å utvikle hjernen ved å være intellektuelt aktiv og ved å forsøke seg på nye og utfordrende oppgaver. Læring innebærer både at synapsene blir mer effektive til å sende signaler, og at det kan dannes nye synapser. Aktivitet leder til vekst og nye forgreninger av nerveutløperne, noe som igjen kan bidra til økt hjerneaktivitet og antagelig også bedre beskyttelse mot sykdommer og skader.

På denne måten gir boken et bilde av at hjernen, på den ene siden, er utgangspunktet og opphavet til tanker og handlinger, til bevissthet og personlighet. (Alt dette produseres gjennom kjemiske prosesser i og omkring synapsene.) På den andre siden kan tankene og bevisstheten "virke tilbake" og forårsake ikke bare nye tanker, men også dannelse av nye nerveutløpere og økt synapseaktivitet og dermed endringer i selve tanke- og bevissthetsproduksjonsmulighetene.

Dyp hjernestimulering

Ved Oslo universitetssykehus drives det i dag klinisk forskning på bruk av behandlingsmetoden dyp hjernestimulering ved blant annet Parkinsons sykdom, dystoni (som er en tilstand der ukontrollerte muskelsammentrekninger skaper forvridde kroppstillinger eller ufrivillige bevegelser), invalidiserende skjelving og epilepsi. Metoden går ut på at det føres inn ørtynne elektroder i pasientens hjerne. Det heter *dyp* hjernestimulering fordi elektrodene går gjennom hjernebarken og dypt ned i hjernen. Stimuleringen skjer ved at en pacemaker sender stadige, svake strømstøt fra et batteri gjennom elektrodene og ned i hjernen.

Alle detaljer om virkningene av dette er ikke kjent. Det man først og fremst vet, er at det i noen tilfeller gir en god klinisk effekt. I hjernen er det et samspill mellom stimulerende og hemmende hjerneceller. Når sykdommer påvirker aktiviteten i noen hjerneceller, kan det føre til at noen områder i hjernen blir overaktive, mens andre viser for lite aktivitet. Dietrichs peker på at dyp hjernestimulering påvirker overaktive hjerneområder. Strømsignalene fra elektrodene virker ved å motvirke, slå ut eller bremse denne økte aktiviteten i en bestemt del av hjernen. Det

The authors underline that by stimulating the brain intellectually and/or physically, by pushing ourselves into learning something new, we have the possibility to improve our brain-capacity. What happens when we learn some thing is that neurons in our brain increase their ability to send signals to other neurons. Two important mechanisms are likely to contribute to this: Existing synapses become better at sending signals, and the brain is triggered to form new synapses. Not only is this process likely to increase our brain-capacity but it probably improves the brain's stamina against diseases and injuries as well.

The authors wish to convey just how extraordinary and complex the human brain is when they say that it is the "basis for all our thoughts, feelings and actions" and that "everything we think, believe and do is decided in the brain. Thus, it could be argued that the brain is our entire personality. In fact, the brain is man itself."

For this reason, the authors stressed the importance of taking care of the mind through mental and physical exercise, a healthy diet, as well as through the use of safety equipment such as seat belts and bicycle helmets.

On the one hand the book gives us an understanding of the chemical reactions in the brain as the origin of our thoughts and actions, our consciousness and personality. On the other hand, it also suggests that new brain-activity improves existing and forms new synapses. This indicates the complexity of our brain-structure and the possibilities that lie in the production of our thoughts and awareness.

Deep brain stimulation

At the present, the Oslo University Hospital is doing clinical research on the use of the treatment called *deep brain stimulation*, which is a method that is used in some diseases when severe symptoms can not be controlled with medication. Deep brain stimulation is considered an established procedure. It has been estimated that about 75 000 patients worldwide have been treated with this method. In Norway, around 40 persons go through deep brain stimulation surgery at the National hospital each year. This number includes not only patients with Parkinson's disease, although the method originated as a means to treat this

skapes på denne måten en funksjonell skade i hjernen, som varer så lenge strømmen står på.

I første halvdel av 1900-tallet ble det innsamlet kunnskaper om pasienter med Parkinsons sykdom som hadde hatt skjelvinger, men som på et gitt tidspunkt hadde sluttet å skjelve. Ved obduksjon framkom det at de hadde hatt en liten hjerneblødning / et lite infarkt i en spesiell del av hjernen som kalles thalamus. Skjelvingen hadde opphørt eller blitt redusert etter at denne delen av hjernen hadde blitt skadet. Fra 1950-årene og framover ble pasienter behandlet for skjelving ved at man laget en varig skade i thalamus. Dette var på en måte samme type inngrep som lobotomi, men laget en mye mer spesifikk og begrenset skade, og lokalisert i en helt annen del av hjernen. Slike inngrep ble utført i Norge fram til midten av 1990-årene. Da stakk man en tynn "strikkepinne" ned i hjernen. Pinnen var isolert, bortsett fra tuppen som var naken og som ble varmet man opp til 70-80 grader og som "kokte" et lite hull i hjernen, der man ønsket å legge skaden.

Den prinsipielle forskjellen mellom et slikt inngrep og dyp hjernestimulering slik det gjøres i dag, er at det i dag ikke lages noen varig skade. Behandlingen kan avbrytes når som helst. En annen viktig forskjell er at det med dagens metode er mulig å foreta en rekke tilpasninger og finjusteringer for å sikre så god effekt som mulig. Den nye metoden har dessuten gjort det mulig å teste ut behandling andre steder i hjernen. Slik har man funnet ut at det ved Parkinsons sykdom er enda mer effektivt å plassere stimuleringselektroden i en liten samling hjerneceller dypt inne i hjernen som heter Nucleus subthalamicus (også kalt STN etter det engelske navnet subthalamic nucleus).

Celler med ulike frekvenser

Det er essensielt at elektrodene treffer STN helt nøyaktig. Plasseringen bestemmes både gjennom MR- og CT-bilder, som smeltes sammen, og gjennom en referanseramme som skrues fast utenpå pasientens hode for å kunne gi presis navigering. Under selve operasjonen bores det først hull i hjerne-skallen. Deretter settes det ned en prøveelektrode som registrerer nervesignaler i de områdene i hjernen den føres ned gjennom. Hjernecellene i de ulike delene fyrer med forskjellige frekvenser og

disease specifically, but also patients who suffer from tremors, dystonia and epilepsy.

Between 7 and 8 000 people in Norway have Parkinson's disease. Deep brain stimulation in connection with Parkinson's disease is usually offered to patients who cannot be treated successfully by medication alone. Positive results after surgery are well documented in these patients. However, full details on the advantages and disadvantages of this method are not yet established.

The method is called deep brain stimulation because electrodes are inserted through the cortex and deep into the brain. The thin electrodes are connected to a pacemaker that sends out a subtle electrical signal which stimulates the desired parts of the brain.

In the brain there is constant ongoing interaction between stimulated and inhibited brain cells. When a disease such as for example Parkinson's disease affects the activity of certain brain cells, it causes over-activity in some areas of the brain, while other areas remain less active than optimal. Deep brain stimulation has an effect on the areas of the brain which are overactive. The electrical signals from the electrodes counteracts, slow down or stop the over-activity in a particular part of the brain. The electrical signals from the electrodes create a functional damage in the brain, which lasts as long as the power on the pacemaker is turned on.

In the first half of the 20th century a research on Parkinson's disease was performed. This research was based on a collection of information on patients who had been suffering from tremor, but the tremor had stopped at a given time. Autopsies revealed that what these patients had suffered a small brain infarction or hemorrhage in a particular part of the brain called the thalamus.

From the 1950's onward this discovery resulted in a new form of treatment where patients underwent a particular surgery to create lasting damage to the thalamus in order to stop tremor or other involuntary movements. The neurosurgeon would insert a thin "needle" into the brain of the patient. The needle was isolated, except for the tip which was heated up to about 70-80 degrees Celsius. The tip "burned" a small hole in the particular part of the brain where one wished to add the damage. This method had a lot in common with lobotomy, although its procedure was much more specific, and was located in a completely different

mønstre. Cellene i STN avgir helt karakteristiske signaler. Operasjonsteamet kan derfor se og lytte seg fram til når prøveelektroden er på riktig plass og den permanente elektroden kan settes inn. Mennesker føler ikke smerte inne i hjernen. Innsettingen av elektrodene kan derfor skje i lokalbedøvelse (i hodet). Operasjonsteamet kan videre sjekke plasseringen av elektrodene direkte gjennom å snakke med pasienten og kjenne og se om det er virkning når det blir satt på strøm (ved at skjelvingen faktisk stopper eller at pasienten er mindre stiv i musklene).

Elektroden(e) festes deretter til en kopp i hardplast som skrues fast i skallen. Derfra legges ledninger under huden og ned til en pacemaker med batteri som opereres inn på pasientens bryst. I dagene etter operasjonen kan strøm og stimuleringspunkter finjusteres. Elektrodetuppen har fire alternative stimuleringspunkter som ligger med halvannen millimeters mellomrom. Videre kan både strømstyrke og frekvens fininnstilles for å oppnå best effekt og minst bivirkninger. STN ligger nær inntil områder i hjernen som er med på å styre intellektuelle funksjoner og som også har betydning for den psykiske tilstanden. For sterk strømstyrke vil for eksempel kunne gi uønskede virkninger i disse områdene. I noen tilfeller vil den enkelte pasient kunne regulere strømstyrken selv. Det gjøres også tilpasninger i forhold til bruk av medikamenter. Dyp hjernestimulering ved Parkinsons sykdom brukes vanligvis som et supplement til medikamentell behandling, til pasienter med komplisert sykdom som ikke lar seg kontrollere ved medikamenter alene.

Mellom 7 og 8 000 mennesker i Norge har Parkinsons sykdom. Visse hjerneceller dør slik at nervefibrene som inneholder dopamin forsvinner. Dopamin er nødvendig for å overføre nerveimpulser i hjernen, blant annet slik at viljestyrte bevegelser kan settes i gang. Ved siden av problemer med bevegelighet kan sykdommen hos en del pasienter også gi plager som depresjon, utmattethet, blodtrykksendringer, treg mage, søvnforstyrrelser og demens. Dyp hjernestimulering gir ikke effekt i forhold til disse symptomene. Behandlingen gis som et tilbud til en utvalgt, liten gruppe Parkinson-pasienter – ved Rikshospitalet til ca 30 i året – der ukontrollert skjelving og svingende, utilstrekkelig medikamenteffekt framstår som sentrale sykdomstrekk.

part of the brain therefore causing less damage to the brain. Regardless, it did cause a permanent and irreversible brain-damage. These procedures were performed in Norway until the mid-1990s.

The main difference between this treatment and the deep brain stimulation which is being used as treatment today is that the latter doesn't make lasting damages to the brain, which means that the treatment can be stopped at any time. Another important difference is that the current method it permits a number of adjustments and refinements to ensure the most effective treatment possible. Researchers have tested and discovered that in cases of Parkinson's disease the most effective way to secure efficient treatment is to place stimulation electrodes in a small collection of brain cells deep inside the brain called subthalamic nucleus (STN).

Cells with different frequencies

It is crucial that the electrodes are placed so that they hit the STN accurately. The doctors locate the area both through MRI and CT images which are merged together. Also, a frame of reference is screwed onto the outside of the patient's head in order to ensure precise navigation for the doctors.

During surgery the doctors drill a hole in the skull, before they insert a test electrode that detects nerve signals in the areas of the brain where the permanent electrode(s) will be inserted. Different brain cells produce different signals. The STN have a very distinct sound. The surgical team can therefore watch as well as listen to the signals which the test electrode is picking up.

Since humans do not feel pain in the brain the surgery may be performed with a local anesthesia injected into the patient's head. The patient is awake and lucid throughout the operation, which allows the surgical team to check the patient's response of the stimulation from the electrodes during surgery. When the test electrodes have reached the STN, a test stimulation is performed and a neurologist examines the patient. If trembling and the other symptoms improve, the neurologist can confirm that the electrode has reached a perfect position.

When the permanent electrodes have been inserted successfully into the brain, they are attached to a hard plastic cup which is screwed onto the skull. From here, wires are

Klinisk forskning

Dyp hjernestimulering er en etablert behandlingsmåte. Man regner med at om lag 75 000 pasienter i verden har blitt behandlet på denne måten. Ved Rikshospitalet utføres det klinisk forskning på bruk av metoden ved Parkinsons sykdom. Det forskes på utvalget av pasienter og på effektene og komplikasjonene ved behandlingen. Det er et mål å bli bedre til å velge ut hvilke pasienter som skal behandles på denne måten, og til å lete fram de beste innstillingene av strømstyrke og frekvens. Det foregår også forskning på selve operasjonsteknikken og på navigasjonen ned i hjernen (for å treffe og for å unngå skader). Det er ulike risiki knyttet til behandlingen, selv om alvorlige komplikasjoner er sjeldne. Det er fare for infeksjon og for blødninger når elektrodene føres ned i hjernen. Og det kan være bivirkninger og sideeffekter knyttet til strømmen, som kan slå inn og påvirke andre områder og andre funksjoner enn det som går på stivhet / bevegelse. Det finnes også studier som peker mot en forhøyet selvmordsfrekvens hos personer med dyp hjernestimulering. Det er uklart om det er selve den dype hjernestimuleringen som disponerer for selvmord, eller om den bidrar til å gjøre pasientene mer initiativrike og bevegelige, og dermed mer handlekraftige, men fortsatt med en alvorlig kronisk sykdom. Eller om behandlingen påvirker mentale funksjoner på en annen måte.

I alt opereres det ved Rikshospitalet elektroder inn i hjernen på til sammen 40 personer i året. Ved siden av Parkinsonpasienter gjøres inngrepet på pasienter med skjelving, dystoni og epilepsi. Ved noen av disse sykdommene drives det også klinisk forskning der pasienter gjennomgår operasjon og får satt inn elektroder og pacemaker, men der pasientene deles i to grupper ved loddrekning og bare den ene gruppen får satt på strømmen med en gang, mens den andre først etter et halvt år. Verken pasientene eller legene som følger pasientene, vet hvem som går med strømmen på og hvem som ikke gjør det. Forsøkene med epilepsipasienter har som mål å se om dyp hjernestimulering kan være med på å redusere epileptiske anfall.

I Nord-Amerika blir metoden også utprøvd mot psykiske lidelser. Også ved Rikshospitalet vurderes det å star-

inserted under the skin all the way down to a battery-driven pacemaker which is operated into the patient's chest.

During the first couple of days after the procedure the neurologists adjust the power and stimulation points if necessary. The electrode tip has four alternative stimulation points located within half-millimeter intervals, while the electrical signal can be tuned to perfection by varying its current and frequency. In some cases, patients may be equipped with an apparatus that allows them to regulate the signal on their own without the supervision from doctors.

Although the method does provide positive results, it has been known to cause occasional side-effects in some patients. Studies show that there is a higher suicide rate among people that are being treated with deep brain stimulation. The reason for this is unclear. One explanation could be that the treatment makes the patients more capable of doing such actions. Another could be that the signal from the electrode(s), if too strong, possibly could cause undesirable side-effects by affecting the surrounding areas of the STN.

There is always a risk of infection and internal bleeding when the electrodes are inserted into the brain, although serious complications are rare.

Clinical research

Parkinson's disease causes the death of certain brain cells which is the reason why certain nerve fibers containing dopamine disappears. Dopamine is necessary for transmitting nerve impulses in the brain, which among other things is the way the brain initiates and controls our voluntary movements.

Besides the involuntary movement disorder, the disease may also cause symptoms such as depression, fatigue, blood pressure changes, constipation, sleep disorders and dementia. Deep brain stimulation does not have an effect on these symptoms.

At the Oslo University Hospital they conduct clinical research not only on the use of deep brain stimulation in the treatment of Parkinson's disease, but also on the method used as treatment of tremors, dystonia and epilepsy. The goal with the research is to improve the method on a whole, by learning how to become better at selecting which patients should be offered this treatment, perfecting the adjustments of electrodes as well as improving the surgery-techniques.

te forsøk med denne typen behandling mot depresjon. Enkelte typer pasienter med meget alvorlig depresjon har visse områder i fremre del av hjernen og i dypet av hjernen hvor det er overaktivitet. Man tror da at man kan dempe denne aktiviteten ved dyp hjernestimulering og da kanskje bedre depresjonen.

In some cases the hospital initiates clinical research in which patients undergo surgery and have the electrodes and a pacemaker operated in, and where the patients are then divided into two groups by blind draw. One group will have their equipment turned on immediately, while the other group will have to wait for six months for the pacemaker to be turned on. Neither the patients nor the doctors know which one of the patients have their electrodes switched on and which does not. This way the researchers are observing the effect the method has on for example patients with epilepsy.

In North America deep brain stimulation is being tested as a possible method of treating mental illness. The Oslo University Hospital is considering conducting experiments with this type of treatment in order to treat depression. Certain patients with severe depressions show an over-activity in certain areas of their brain, and it is believed that deep brain stimulation might stop this over-activity and thus reduce depression.

