

Avancerade behandlingar:

DBS

Håkan Widner
 Överläkare
 VE Neurologi
 Skånes Universitetssjukhus
 hakan.widner@skane.se



Hjärtligt
 Hjärnligen
 Neurologiska
 Kliniken-Lund

Skånes universitetssjukhus
 En del av Region Skåne



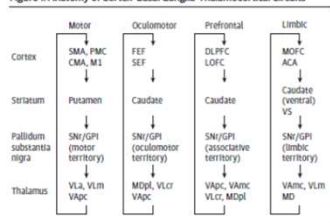
1

Review | CIRCUITS AND CIRCUIT DISORDERS

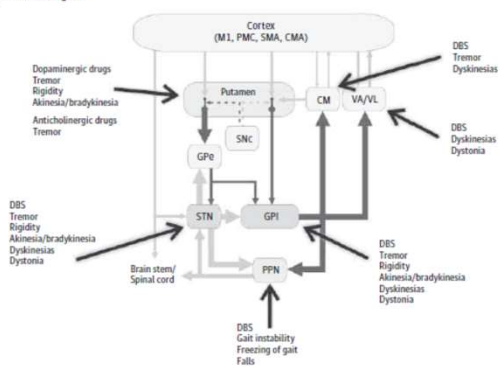
Basal Ganglia Circuits as Targets for Neuromodulation in Parkinson Disease

Mahlon R. DeLong, MD; Thomas Wichmann, MD. JAMA Neurol. 2015;72(11):1354-1360.

Figure 1. Anatomy of Cortex-Basal Ganglia-Thalamocortical Circuits



B Treatment targets



Hjärtligt
 Hjärnligen
 Neurologiska
 Kliniken-Lund

Skånes universitetssjukhus
 En del av Region Skåne



2

DBS – djup elektrod stimuleringsbehandling

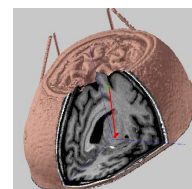
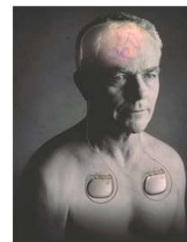
Etablerade behandlingar (> 200.000 behandlade patienter globalt)

- Parkinsons sjukdom** – tremor (VIM/zi)
- Parkinsons sjukdom** – fluktuationer (Gpi)
- Parkinsons sjukdom** – smärtsamma dystonier (Gpi)
- Parkinsons sjukdom** – fluktuationer, dystonier mm (STN)
- Parkinsons sjukdom** – dopamin dysreglerings tillstånd (STN)
- Parkinsons sjukdom** – ”early stim paradigm” (STN)

Essentiell tremor – (VIM/zi)

Dystoni – Primär eller sekundär
fokal om smärtsam; segmentell; generaliserad (Gpi)

Thalamisk smärta (VIM/thalamus)



Hjärtligt
Hjärnligen
Neurologiska
Kliniken-Lund



Skånes universitetssjukhus
En del av Region Skåne



LUNDS
UNIVERSITET

3

Nationella riktlinjer för vård vid Parkinsons sjukdom

Rekommendationer med tillhörande kunskapsunderlag

Rad: PD25

Tillstånd: Parkinsons sjukdom, oral, transdermal eller intermittent subkutan läkemedelsbehandling, otillfredsställande effekt

Åtgärd: Behandling med djupelektrostimulering (DBS)

Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU
1											

Hälsa- och sjukvården bör erbjuda behandling med djupelektrostimulering (DBS) till personer med Parkinsons sjukdom och otillfredsställande effekt av oral, transdermal eller intermittent subkutan läkemedelsbehandling.

Motivering till rekommendation

Tillståndet har mycket stor svårighetsgrad. Åtgärden har mycket stor effekt på viktiga effektmått såsom motorisk funktion och aktiviteter i dagliga livet. Åtgärden är kostnadsbesparande jämfört med fortsatt tablettbehandling.

Nationella riktlinjer för vård vid Parkinsons sjukdom

Hälsoekonomiskt underlag

Bilaga

Slutsatser

För DBS är underlaget från litteraturgenomgången och modellanalysen samstämmigt ur ett sjukvårdsperspektiv. Modellanalysens resultat ur ett hälso- och sjukvårdsperspektiv ger en måttligt hög kostnad per QALY jämfört med optimerad tablettbehandling. Modellanalysen visar att med ett samhällsperspektiv är kostnaderna totalt sett mindre vid behandling med DBS än vid behandling med optimerad tablettbehandling.



Hjärtligt
Hjärnligen
Neurologiska
Kliniken-Lund



Skånes universitetssjukhus
En del av Region Skåne



LUNDS
UNIVERSITET

4

DBS – djup elektrod stimuleringsbehandling

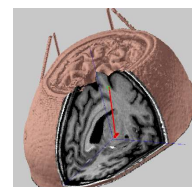
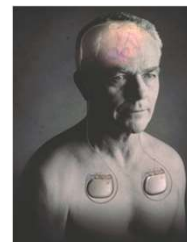
DBS är en "procedursbehandling"

1. Urval
2. Förbehandling – vanligen medicinjusteringar/reduktioner
3. Mätning före stimulering av effecter
4. Elektrod implantation
5. Programmering/Medicinering – mkt tidig fas
6. Programmering/Medicinering – första tiden
7. Programmering/Medicinering – sen fas
8. Batteribyten
9. Sena programmeringar

"Aktiv fas innan klar behandling – > 6 mån"

"Mer än en operation"

Vid kö; behandling på annan ort; "allt" – 1-7 (spec remiss 12 mån)



Hjärtligt
Hjärnligen
Neurologiska
Kliniken-Lund



Skånes universitetssjukhus
En del av Region Skåne

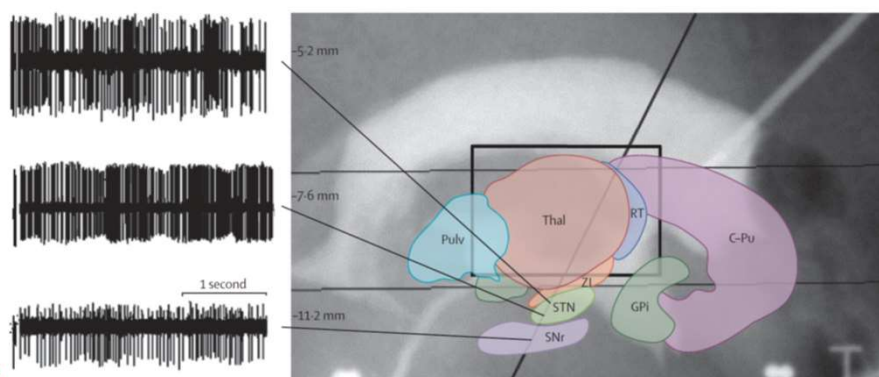


LUNDS
UNIVERSITET

5

Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus for the treatment of Parkinson's disease

Alim Louis Benabid, Stephan Chabardes, John Mitrofanis, Pierre Pollak *Lancet Neurol* 2009; 8: 67-81



Hjärtligt
Hjärnligen
Neurologiska
Kliniken-Lund



Skånes universitetssjukhus
En del av Region Skåne

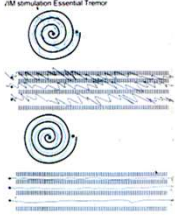



LUNDS
UNIVERSITET


6



iVM stimulation Essential Tremor







**Hjärtligt
Hjärnligen
Neurologiska
Kliniken-Lund**



Skånes universitetssjukhus
En del av Region Skåne



7



Flest nya patienter

Riktningselektroder








Medtronic DBS



Flest patienter

IPG byte – uppgradering till
"Percept" IPG





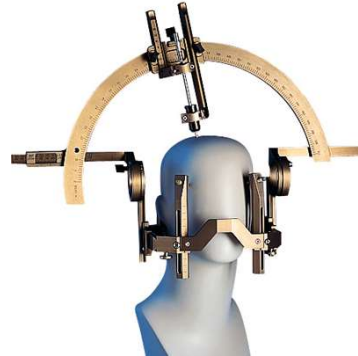
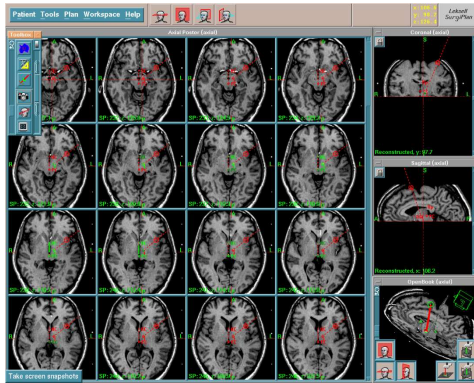
**Hjärtligt
Hjärnligen
Neurologiska
Kliniken-Lund**



Skånes universitetssjukhus
En del av Region Skåne



8



Komplikationer

Allvarliga infektioner 0,5-1%
 Allvarliga blödningar 0,5-1%

Alla komplikationer 0-28 dagar efter operation 2.5%



**Hjärtligt
 Hjärnligen
 Neurologiska
 Kliniken-Lund**

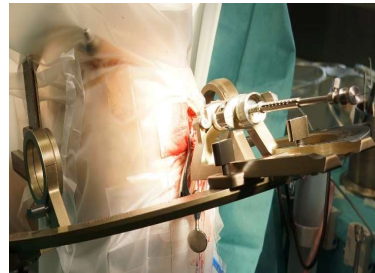
Skånes universitetssjukhus
 En del av Region Skåne



Hjalmar Bjartmarz

Mattis Jalakas
 Anna Gard
 Irena Grubor

Neurokirurgiska
 kliniken

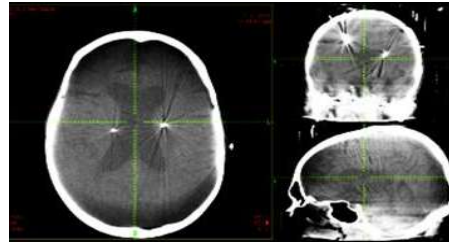


**Hjärtligt
 Hjärnligen
 Neurologiska
 Kliniken-Lund**

Skånes universitetssjukhus
 En del av Region Skåne



Målpunktsverifiering



Effekt mycket beroende på lokalisation i målpunkt
(viktigast för STN)



Hjärtligt
Hjärnligen
Neurologiska
Kliniken-Lund



Skånes universitetssjukhus
En del av Region Skåne



LUNDS
UNIVERSITET

11

Review

Mood and behavioural effects of subthalamic stimulation
in Parkinson's disease

Anna Castriotta, Eugénie Lhomme, Elena Moro, Paul Krack



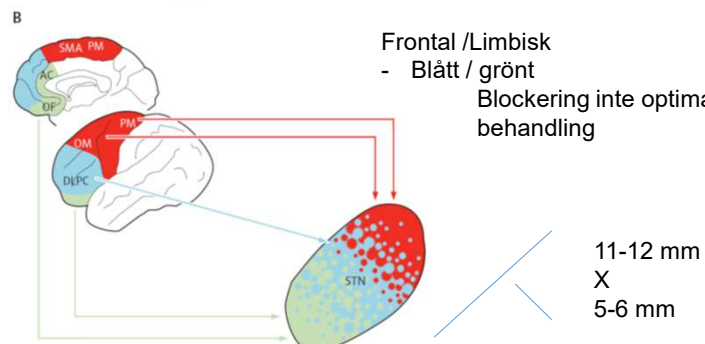
STN kärnan

Subsektioner

**Motorisk del – rött
behandlingseffekt**

Frontal /Limbisk

- Blått / grönt
Blockering inte optimal
behandling



Hjärtligt
Hjärnligen
Neurologiska
Kliniken-Lund



Skånes universitetssjukhus
En del av Region Skåne



LUNDS
UNIVERSITET

12

Stimuleringseffekter "negativa effekter"

Coronal* view

Tremor reduction, akinesia remains

Double vision, ocular deviation, fusion disturbances, mydriasis, postural disturbances

"Dystonia," tetanic muscle contractions, dysarthria

Dyskinesia, reduction of rigidity, tremor, akinesia

Inhibition of L-dopa effect, increased akinesia

*Frontal

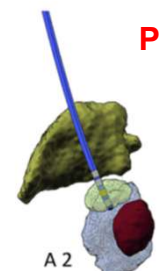
Courtesy of J Volkmann

13

STN
5 x 11 x 4 mm

14

Programmering av elektrodena




Styrka, V

Tid, ms

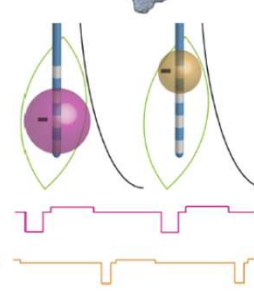
Hastighet, f, Hz


Polaritet

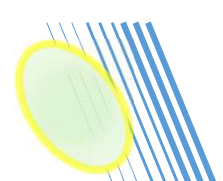
mA – summa mått



Interleaving










Energin avgör hur långt i vävnaden en blockering sker (manipuleras med f, ms, V, pol)

Olika för olika nervbanor

- Grad av myelinering
- Tjocklek
- Re-polariseringsförmåga

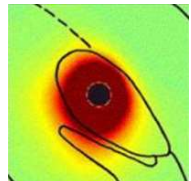


Hjärtligt Hjärnligen Neurologiska Kliniken-Lund

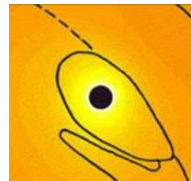



15

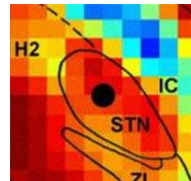
$\Delta^2V_e(-1V)$



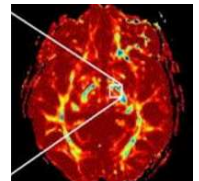
$V_e(-1V)$



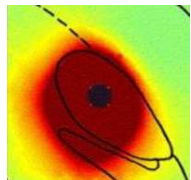
FEM VR Map



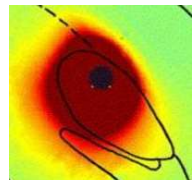
Human DTI



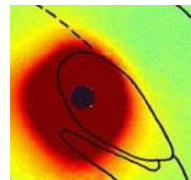
$\Delta^2V_e(-3V)$



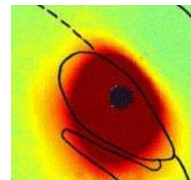
$\Delta^2V_e(-3V)$ ANT



$\Delta^2V_e(-3V)$ MED




$\Delta^2V_e(-3V)$ LAT





- Minor deviations in electrode position within the STN can substantially affect the response to stimulation

McIntyre CC, et al. Clin Neurophysiol 2004b



Hjärtligt Hjärnligen Neurologiska Kliniken-Lund

16

Riktbar programmering

alla system har nu riktningselektroder

Minst 48 600 olika sätt att programmera / elektrod
- men nu vanligen enklare att hitta rätt från början -

**Hjärtligt
Hjärnligen
Neurologiska
Kliniken-Lund**

Skånes universitetssjukhus
En del av Region Skåne

**LUNDS
UNIVERSITET**

17

Al-Jaberi et al. *EJNMMI Reports* (2024) 8:17

**Hjärtligt
Hjärnligen
Neurologiska
Kliniken-Lund**

Skånes universitetssjukhus
En del av Region Skåne

**LUNDS
UNIVERSITET**

18

3D-visualization of segmented contacts of directional deep brain stimulation electrodes via registration and fusion of CT and FDCT



Fadil Al-Jaberi^{1,2*}, Matthias Moeskes^{3†}, Martin Skalej⁴, Melanie Facht¹ and Christoph Hoeschen¹
EJNMMI Reports (2024) 8:17

Feasibility of local field potential-guided programming for deep brain stimulation in Parkinson's disease: A comparison with clinical and neuro-imaging guided approaches in a randomized, controlled pilot trial

Tobias Binder^{5,1}, Florian Lange^{6,*,1}, Nicolò Pozzi⁵, Thomas Musacchio⁵, Christine Daniels⁵, Thorsten Odorfer⁵, Patrick Fricke⁵, Cordula Matthies⁵, Jens Volkmann⁵, Philipp Capetian⁵

¹ Department of Neurology, University Hospital and Julius-Maximilians-University, Wuerzburg, Germany
² Department of Neurosurgery, University Hospital and Julius-Maximilians-University, Wuerzburg, Germany

Brain Stimulation 16 (2023) 1243–1251



Hjärtligt
Hjärnligen
Neurologiska
Kliniken-Lund

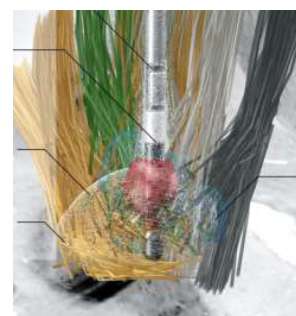
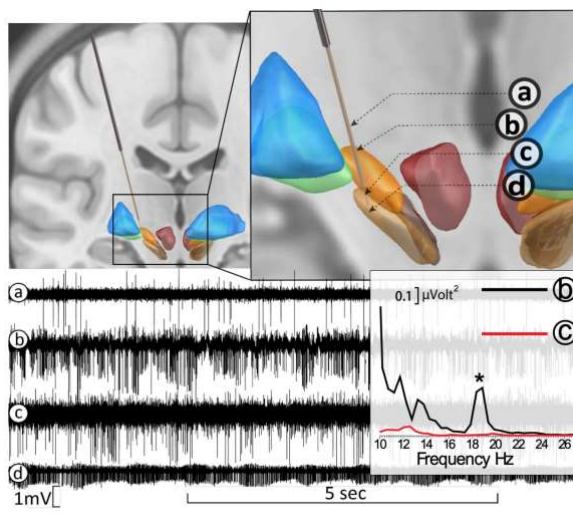


Skånes universitetssjukhus
En del av Region Skåne



LUNDS
UNIVERSITET

19



Hjärtligt
Hjärnligen
Neurologiska
Kliniken-Lund

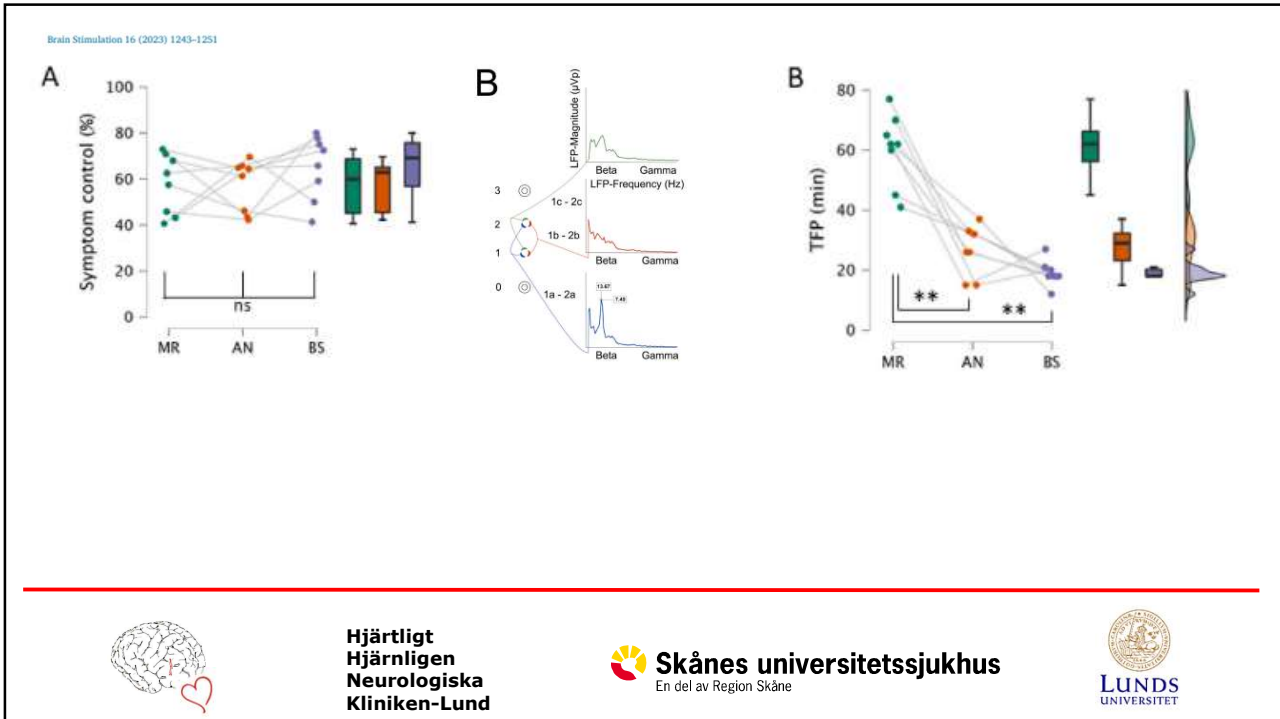


Skånes universitetssjukhus
En del av Region Skåne



LUNDS
UNIVERSITET

20



21

Högfrekvent magnetkamera guidat fokuserat ultraljud, hfMRgFUS

Figure 2. Technological Consideration for Stereotaxial Focused Ultrasound (FUS) Ablation Treatment

1. Ultrasound Frequency
2. Water Coupling
3. Skull Characteristics
4. Electronic Phase Correction
5. Efficiency of Ablation

Stereotaktisk ram fastsatt i MR apparat
Kylning av renrakad scalp
Vaken – för testing av effekter – 2 – 3 tim i MR
Slutbehandling ca 15 s upphettning av VIM kärnan

Hjärtligt Hjärnligen Neurologiska Kliniken-Lund

Skånes universitetssjukhus
En del av Region Skåne

LUNDS UNIVERSITET

22

Programming - medicinering vid DBS

Ström (DBS-STN) + medicinering **1+1 = 3**

Kräver erfarenhet och "gamla hjulspår" gäller inte



Medicinering Ström Medicinering Ström



Hjärtligt
Hjärnligen
Neurologiska
Kliniken-Lund



Skånes universitetssjukhus
En del av Region Skåne



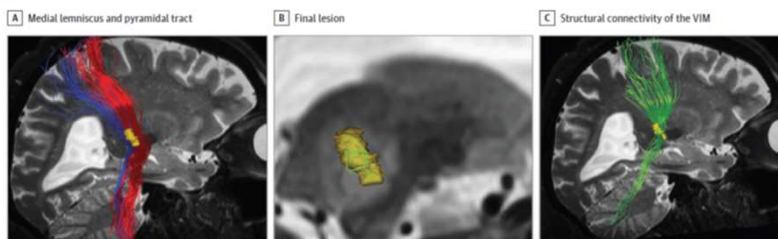
23

JAMA Neurology | Review

A Review of the Current Therapies, Challenges, and Future Directions of Transcranial Focused Ultrasound Technology Advances in Diagnosis and Treatment

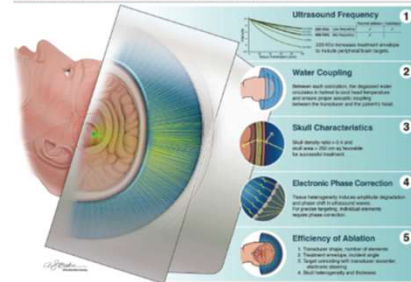
Vibhor Krishna, MD, SM, Francesco Sammartino, MD, Ali Rezaei, MD

Figure 1. Tractography-Based Ventral Intermediate Nucleus (VIM) Targeting With Relevant Tracts Overlaid on Sagittal Projection



A. The medial lemniscus (blue) is shown in posterior relation to the lesion, and the pyramidal tract (red) is shown in lateral relation to the lesion. B. The final lesion is shown in relation to the tractography-defined VIM. C. The structural connectivity of the VIM region of interest is shown in relation to the lesion.

Figure 2. Technological Consideration for Transcranial Focused Ultrasound (tFUS) Ablation Treatment



Hjärtligt
Hjärnligen
Neurologiska
Kliniken-Lund



Skånes universitetssjukhus
En del av Region Skåne



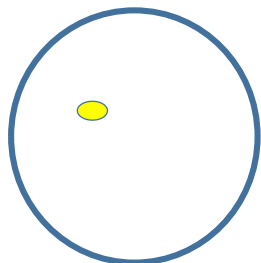
24

Princip för "strålskanon"

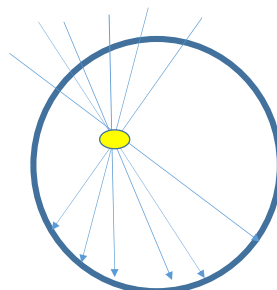
- **gamma/röntgen strålning**
- **ultraljud**



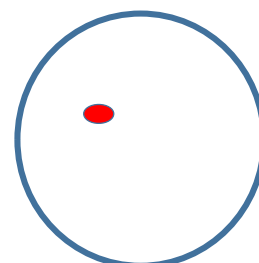
Första prototypen "strålskanon"



Målpunkt – exv tumör, kärna
Lite volym
Avgränsad



Många små strålningar
Koncentrerade i en punkt - lesion
Ofarlig dos i övriga delar



Behandlingsresultat
Utslagen "punkt/område"

Gamma knivs behandling vid funktionell Neurokirurgi – Parkinson / Essentiell tremor
Tillämpas inte i Sverige (där det uppfanns)
Strålnings effekten inte stabil – "radionekros"



Hjärtligt
Hjärnligen
Neurologiska
Kliniken-Lund



Skånes universitetssjukhus
En del av Region Skåne



LUNDS
UNIVERSITET

25

hfMRgFUS

Nu tillgängligt i Sverige (Umeå)

Oklart om Lund/SUS köper in utrustning

Mycket begränsad tillämpning vid
Parkinsons sjukdom fn- enbart studier

Ej CE markt på samma sätt som för ET

Långtidseffekter pga progressiv sjukdom oklara
- Tillämpas inte exv i Danmark alls för PD

Rad: PD26

Tillstånd: Parkinsons sjukdom, mycket svår tremor, resistent mot farmakologisk behandling

Åtgärd: Behandling med djupelektrostimulering (DBS)

Rekommendation

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-----------	-----

Hälsa- och sjukvården bör erbjuda behandling med djupelektrostimulering (DBS) till personer med Parkinsons sjukdom och mycket svår tremor, resistent mot farmakologisk behandling.

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en mycket stor svårighetsgrad. Effekten på tremor är stor och långvarig, men det vetenskapliga underlaget är begränsat.



Hjärtligt
Hjärnligen
Neurologiska
Kliniken-Lund



Skånes universitetssjukhus
En del av Region Skåne



LUNDS
UNIVERSITET

26

Fokuserat Ultraljud, FUS

1 system i Sverige och 3 total i Skandinavien (Danmark 2 st, Finland 1)

Ersätter inte DBS för dem som opereras nu
Essentiell tremor indikation unilateralt med min 9 mån intervall kontralateral sida

Nya grupper; skör patient / svår tremor
 Äldre – multisjuk Essentiell tremor
 exv DLB patient, > MCI
 unilateral lesion; "mål – kunna äta självständigt"
 kortare behandlingstid
 Ingen "re-behandling"

Andra tillämpningar av FUS intressanta – fokal öppning av BBB



Hjärtligt
 Hjärnligen
 Neurologiska
 Kliniken-Lund



Skånes universitetssjukhus
 En del av Region Skåne



LUNDS
 UNIVERSITET

27

DBS

Effektiv behandling

specialiserad
 urval av patienter av vikt

Viktigt att patienter bedöms för möjlig behandling – i tid

Symtomprofil avgör målpunkt

Sköts de första åren på regionnivå – satellit enheter

Vid stabil fas sällan nödvändigt med större justeringar DBS/mediciner

kan ofta remitteras till "vanlig mottagning"
 stöd från DBS enhet



Hjärtligt
 Hjärnligen
 Neurologiska
 Kliniken-Lund



Skånes universitetssjukhus
 En del av Region Skåne



LUNDS
 UNIVERSITET

28