

*”Sammanfattningsvis indikerar forskningsresultaten att cZi är ett säkert och effektivt DBS-mål vid tillstånd där tremor är dominerande.”*

# Nytt anatomiskt mål för



# deep brain stimulation

Deep brain stimulation (DBS) har funnits som ett behandlingsalternativ i mer än 25 år och har mestadels använts för rörelsestörningar som Parkinsons sjukdom, dystoni och essentiell tremor. DBS kan lindra medicinskt refraktära symtom eller vara ett alternativ när mediciner är förenade med alltför stora bieffekter. I den här artikeln presenterar medicine doktor **Anders Fytagoridis**, Institutionen för klinisk neurovetenskap, Umeå universitet, en översikt över DBS-metoden och beskriver det nya anatomiska målet för stimulering som de forskat på de senaste åren.

**Med "deep brain stimulation"** (DBS) avses normalt kronisk stimulering av subkortikala strukturer i terapeutiskt syfte. Stimuleringen ges vanligtvis via elektroder med fyra millimeterstora kontakter som permanentimplanteras med stereotaktisk metod (figur 1). En stereotaktisk ram förankras på patientens huvud och genom en MR eller CT av hjärnan erhåller man ett tredimensionellt koordinatsystem för målpunktsberäkning så att elektroderna kan implanteras med millimeterprecision.

Operationsmetoden sorterar under begreppet "stereotaktisk funktionell neurokirurgi". Med "funktionell" menas den neurokirurgi som syftar till att minska symtom och/eller återställa funktion genom att inverka på ett i något avseende dysfunktionellt nervsystem. Exempel på detta är kirurgisk be-

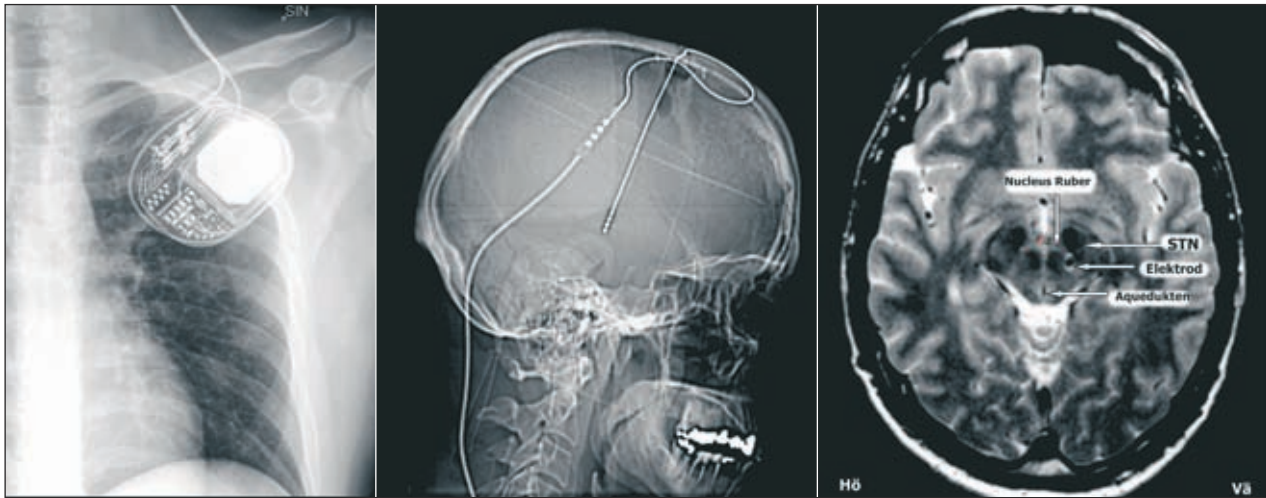
handling av trigeminusneuralgi, epilepsikirurgi och alltså även DBS.

Vad som brukar betecknas som den moderna eran av stereotaktisk funktionell neurokirurgi tog fart för mer än 25 år sedan när man introducerade DBS-elektroder anslutna till en implanterbar pulsgenerator/neuropacemaker för behandlingen av tremor<sup>1</sup>.

#### **METODEN FANNS ÄVEN TIDIGARE**

För att lättare förstå denna artikel kan det vara relevant att känna till att stereotaktisk funktionell neurokirurgi fanns och var en viktig del av behandlingen av neurologiska tillstånd långt innan dess. Den första stereotaktiska ramen för människa presenterades 1947 och hade egentligen utvecklats i huvudsakligt syfte att hitta ett bättre alternativ till den prefrontala lobotomin<sup>2</sup>. Metoden skulle

## DBS-SYSTEM I OLIKA PROJEKTIONER



Figur 1. Triptyk som illustrerar (a) en neuropacemaker i frontalprojektion, (b) en DBS-elektrod i sidoprojektion och (c) axial MR som visar elektroden i DBS-målet cZi.

*”De senaste åren har mycket av forskningen om DBS vid rörelsestörningar koncentrerats kring caudala zona incerta (cZi).*

dock framförallt revolutionera behandlingen av rörelsestörningar. För första gången i historien var det möjligt att påverka de extrapyramidala bansystemen utan att orsaka förlamning etc.

På 50- och 60-talen utfördes minst 25 000 stereotaktiska lesioner världen över, oftast med radiofrekvens- eller termokoagulation. Lesionselektroden fördes ner till målet med millimeterprecision på samma sätt som man i dag gör med en DBS-elektrod. De flesta lesionerna utfördes mot Parkinsons sjukdom och de vanligaste lesionerna var thalamotomi av nucleus intermedius thalami (Vim) och pallidotomi av globus pallidus internus (GPi). Före L-dopas introduktion i kliniskt bruk i slutet av 60-talet var detta mer eller mindre den enda säkra och effektiva behandlingen mot tremor, rigiditet och bradykinesi vid rörelsestörningar. Metoden blev därför mindre använd under 70- och 80-talen när det nu fanns ett effektivt medicinskt alternativ. När sedermera DBS gjorde sitt intåg i slutet av 80-talet sammanföll detta med den växande kunskapen att

det nu behövdes alternativ till den medicinska behandlingen av rörelsestörningar på grund av bristande eller avtagande effekt samt de med tiden utvecklade biverkningar och komplikationer mot medicineringen.

#### DBS HAR SAMMA ANATOMISKA MÅL

DBS med högfrekvent stimulering har generellt visat sig ha liknande terapeutisk effekt som lesioner och har i huvudsak applicerats på samma mikroanatomiska mål. Fördelarna med DBS har varit reversibilitet, biverkningsprofil och i viss utsträckning även bättre effekt. På minussidan finns bland annat implanterrelaterade komplikationer, framförallt infektioner, men även höga kostnader och ett långvarigt uppföljningsbehov för stimuleringsjusteringar, med mera<sup>3</sup>.

Tremor var det första tillstånd för vilken DBS spreds, framförallt vad gäller Parkinsons sjukdom och essentiell tremor (ET). Tremor är tacksamt att behandla på det sättet att man direkt kan utvärdera effekten. Ofta ses en

kraftig reduktion eller till och med att tremorn helt försvinner så fort elektroden når målet och alltså innan teststimuleringen påbörjats, något som kallas mikrotomieffekt.

DBS för tremor kan ofta ges ensidigt och ger då en kontralateral tremorreduktion. Indikationen är att höja livskvaliteten för patienten. Genom att ta bort eller lindra tremor vill man förbättra patientens autonomi och möjlighet att själv utföra viktiga uppgifter som att äta, dricka, skriva eller utföra ett hantverk.

Vim (thalamus)-DBS används i dagens läge framförallt som mål vid behandlingen av ET och liknande tillstånd som domineras av tremorproblematik<sup>4</sup>.

Vad gäller Parkinson har utvecklingen i mycket gått från användandet av Vim-DBS mot användandet av mål som inte bara ger effekt mot tremor utan även mot de andra huvudsakliga motorsymtomen: rigiditet och bradykinesi.

Nucleus subthalamicus (STN) DBS har för många blivit förstahandsmålet på grund av den belagda positiva effekten på motorsymtomen med en reduktion på mellan 40–60 procent, den relativa säkerheten även vid bilateral operation och möjligheten att reducera L-dopadoserna med i medeltal 30 procent. Behandlingens fördel har även påvisats i randomiserade prövningar jämfört med bästa medicinska behandling<sup>5</sup>.

STN är således det DBS-mål för vilket det i dagsläget finns bäst dokumentation.

Pallidal (Gpi) DBS används i viss utsträckning vid Parkinson eftersom det framförallt kan ha god effekt på rigiditet, bradykinesi och L-dopainducerade dyskinesier. Effekten på tremor är vanligen mer modest. Gpi-DBS är i stället oftast förstahandsvalet vid dystoni och har visat sig effektiv för såväl primär generaliserad, segmentell, fokal och på senare tid även vissa former av sekundär dystoni. För många patienter med svår dystoni har utvecklingen av Gpi-DBS gett dem möjlighet att inte bara leva ett mer självständigt liv utan även ett mindre stigmatiserat sådant. Effekten beskrivs i studier oftast som en cirka 60–65-procentig förbättring enligt de vedertagna utvärderingsskalorna för de olika formerna av dystoni. I den absoluta majoriteten av fallen krävs bilateral implantation och effekten ses nästan aldrig direkt, utan kommer vanligtvis först efter några veckor med stimulering.

Utvecklingen av DBS har gått från mer "klassiska" rörelsestörningar till att utvärderas och användas även inom behandlingen av Tourettes syndrom, tvångssyndrom (OCD), epilepsi, terapi-refraktär depression med mera. Resultaten är i många fall positiva, men ofta även varierande. Framtiden blir därför spännande, för även om DBS inte kommer att kunna användas vid alla neurologiska tillstånd så kommer säkerligen

nya intressanta indikationer att forskas fram.

#### CZI OCH PSA ALTERNATIVT MÅL

Vid institutionen för klinisk neurovetenskap vid Umeå universitet och universitetssjukhuset i Umeå har det sedan mer än 20 år bedrivits forskning och utveckling inom funktionell stereotaktisk neurokirurgi. De senaste åren har mycket av forskningen koncentrerats kring ett nytt och alternativt mål för DBS vid rörelsestörningar, caudala zona incerta (cZi), ibland även benämnt med den mer generella termen posterior subthalamic area (PSA).

Egentligen är detta inte ett nyupptäckt mål för stereotaxi, utan snarare ett återupptäckt mål för DBS. I en review som vår grupp publicerade 2009 fann man att åtskilliga center föredrog målet för lesioner under 60- och 70-talen vid tillstånd med svår tremor som vid Parkinson och essentiell tremor<sup>6</sup>.

I analogi med att stereotaktiska lesioner och DBS oftast har mycket likartade terapeutiska effekter är det något oklart varför målet inte spridit sig även för DBS. Men av flera olika anledningar har nog cZi/PSA fram tills nyligen förblivit ett "bortglömt" mål. Anledningen till att vår grupp började studera målet var framförallt att vi inte var tillfredställda med det vedertagna målet för tremordominerade tillstånd (Vim) på grund av toleransutveckling mot stimuleringen, vikande effekt med tiden och biverkningar.

När man analyserade läget av elektrodkontakterna hos våra patienter med Vim-DBS fann man därtill att många av de mest effektiva elektrodkontakterna i realiteten låg några få millimeter inferiort om thalamus/Vim, det vill säga i PSA<sup>7</sup> (figur 2). Detta faktum gjorde det också möjligt att analysera cZi/PSA-DBS på ett säkert sätt eftersom en patient kan opereras med två kontakter i PSA och två i Vim med samma elektrod.

#### SÅ VAD ÄR CZI OCH PSA?

Med PSA åsyftar vi det område på cirka 3–4 millimeter i diameter som ligger direkt inferiort om ventrolaterala thalamus. PSA innehåller cerebellothalamaxoner i prelemniscal radiations (Raprl) och den kaudala delen av den lilla kärnan zona incerta (cZi). Vissa grupper refererar till antingen den ena eller den andra av dessa strukturer som sitt mål.

Eftersom det inte är känt vilken struktur som ger upphov till behandlingseffekten använde vi initialt den mer generella termen PSA. På senare tid har vi valt att beteckna vårt mål som cZi eftersom det bättre definierar var vi ämnar placera vår elektrod, även med hänsyn till ovan nämnda.

De två huvudsakliga hypoteserna till PSA:s effektivitet är att patologiska tremoroscillationer från centrala cerebellära kärnor inhiberas och/eller alterneras genom stimulering av:

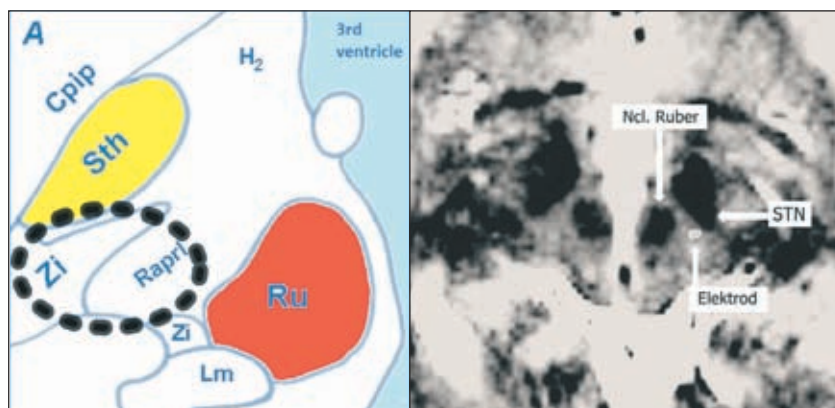
1. cZi och dess multipla projektioner till kärnor involverade i rörelseprogrameringen, eller

2. att PSA skall betecknas som en "flaskhals" av axoner som vidarebefordrar patologiska tremoroscillationer från cerebellum till thalamus och att det är mer effektivt att bryta dessa impulser på axon- i stället för på kärnnivå (det vill säga i thalamus)<sup>8</sup>.

#### KLINISKA STUDIER OCH RESULTAT

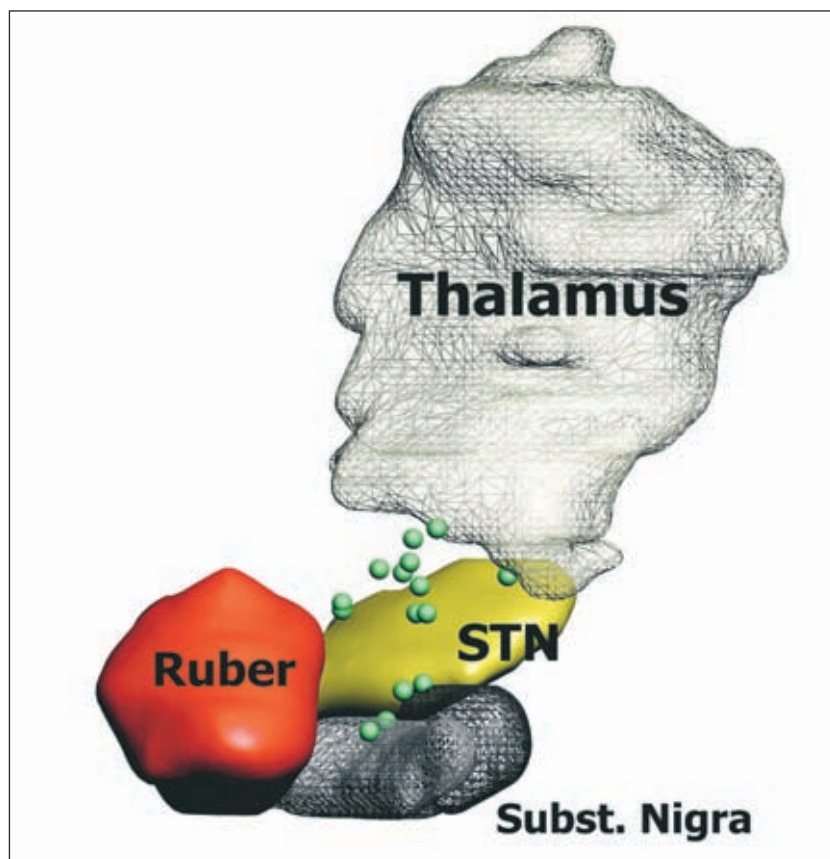
När undertecknads avhandlingsarbete påbörjades 2007 fanns totalt 75 patienter publicerade i 11 studier som rör PSA-DBS. Från vår grupp i Umeå har det sedan dess utkommit ett antal artiklar och två kliniska avhandlingar (från Ulrika Sandvik och undertecknad) som till stora delar behandlar området. I nu-

#### ANATOMI I POSTERIOR SUBTHALAMIC AREA



Figur 2. Posterior subthalamic area i axiellt snitt. a) visar en skisserad atlasbild medan b) visar en MRI T2-viktad sekvens med elektrod i målet

## TREDIMENSIONELL BILD AV VAR PATIENTERNA STIMULERAS



Figur 3. 3D-rekonstruktion som visar läget av de kontakter (gröna klot i bilden) som permanent används för stimulering vid cZi-DBS hos 14 patienter med tremordominant Parkinson. Posterior vy.

läget är vår grupp en av de som publicerat mest i ämnet och intresset har växt runtom i världen.

I min avhandling med namnet "Deep Brain Stimulation of The Posterior Subthalamic Area in the Treatment of Movement Disorders" ingick sex delarbeten där förenklat beskrivet tre berörde säkerhetsaspekter och tre kliniska effekter av cZi/PSA-DBS<sup>8</sup>.

Det första arbetet utvärderade biefekter eller komplikationer av våra första 40 patienter med cZi-DBS och man fann inga indikationer på att målet var förenat med mer eller allvarigare biverkningar än likartade DBS-mål. Däremot upptäcktes en lindrig och övergående dysfasi hos 22,5 procent av patienterna, något som inte rapporterats tidigare för cZi-DBS. Liknande fynd har dock rapporterats mer frekvent för de mycket närliggande målen Vim och Stn.

Vårt fynd utvärderades mer i delstudie 3 där man kunde uppmäta en övergående och diskret nedsättning i verbal fluency (ordgenerering) direkt efter operation, det vill säga innan stimulering startats. Med tanke på biefektens förekomst även för andra DBS-mål och att det inte var korrelerat till stimuleringen tros den bero på ett mikroödem i någon av de strukturer som passerats på vägen. Den hypotesen har även stärkts av senare studier från andra grupper<sup>9</sup>.

Delstudie 4 utvärderade effekten av cZi-DBS i en fallserie bestående av fem patienter med mindre vanliga former av tremor, ibland benämnda med paraplybegreppet "atypisk tremor" (två dyston tremor, en cerebellär tremor, en skrivtremor och en neuropatisk tremor). Dessa tillstånd kan vara mycket svåra att behandla med läkemedel och är dessutom inte sällan svårbehandlade även med DBS. Effekten var mycket

tillfredsställande för samtliga utom patienten med neuropatisk tremor där effekten var mer modest. Patienterna med dyston tremor blev även av med den armsmärta som i båda fallen var förenade med rörelsestörningen.

Delstudie 6 utvärderade effekten av cZi-DBS för 14 patienter med tremordominant Parkinson. Effekten var tillfredsställande avseende tremor, men mer modest gällande rigiditet och bradykinesi (figur 3).

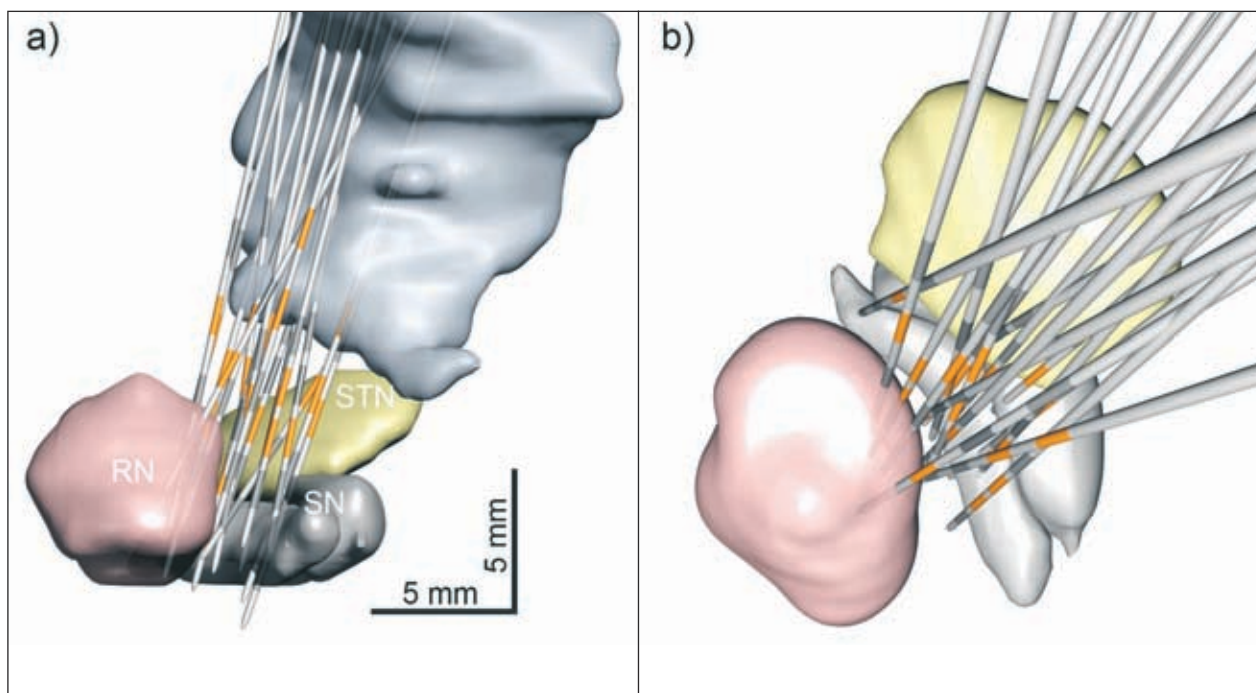
Studie 5 är det hitintills största materialet avseende långtidsuppföljning (3–5 år) med cZi-DBS vid essentiell tremor med 18 patienter (figur 4). Långtidsresultaten är extremt viktiga vid all DBS, särskilt för essentiell tremor eftersom detta är ett godartat tillstånd där patienten förväntas ha stimuleringen under mer eller mindre resten av sitt liv. Enligt de vedertagna skattningsskalorna för tremor förbättrades patienternas tremor i den behandlade armen med i genomsnitt 91,8 procent, handfunktion med 78 procent och ADL-funktion med 65,8 procent efter i genomsnitt fyra års uppföljning.

Det kan jämföras med motsvarande långtidsuppföljningar för Vim-DBS från de europeiska och amerikanska multicenterstudierna där tremorreduktionen var 50–75 procent. Motsvarande resultat från Umeå på de patienter som tidigare opererats med Vim-DBS var tremorreduktion på 60 procent och förbättrad handfunktion med 35 procent efter sju år. Därtill skall nämnas att stimuleringsinställningarna hos cZi-patienterna gav en lägre långsiktig strömförbrukning än vad som publicerats för Vim-DBS. Detta kan eventuellt ge färre DBS-batteribyten i längden och därmed innebära mindre kostnader och mindre risk för infektion<sup>9</sup>.

#### CZI/PSA-DBS I FRAMTIDEN

Sammanfattningsvis indikerar forskningsresultaten i min avhandling och från vår grupp i Umeå att cZi/PSA är ett säkert och effektivt DBS-mål vid tillstånd där tremor är ett dominerande symtom. Mycket återstår fortfarande att visa, men möjligtvis kan målet framtiden bli ett allt viktigare verktyg i vår behandlingsarsenal för rörelsestörningar. Ytterligare forskning om cZi/PSA är på gång, som till exempel utveckling av

## TREDIMENSIONELL BILD AV DBS-ELEKTRODER I PSA



Figur 4. 3D-rekonstruktion av området runt PSA som visar läget av elektroder hos 17 patienter med ET och som har implanterats med cZi-DBS. Förklaringar: RN = nucleus ruber; STN = nucleus subthalamicus, SN = substantia nigra. Den fjärde anatomiska strukturen är ventrolateral thalamus.

mer precisa metoder för att utvärdera det mest effektiva läget för stimulering inom området.

### REFERENSER:

1. Benabid AL, Pollak P, Louveau A, Henry S, de Rougemont J. Combined (thalamotomy and stimulation) stereotactic surgery of the VIM thalamic nucleus for bilateral Parkinson disease. *Appl Neurophysiol*1987;50(1-6):344-6.
2. Spiegel EA, Wycis HT, Marks M, Lee AS. Stereotaxic apparatus for operations on the human brain. *Science*1947;106:349-50.
3. Blomstedt P, Hariz MI. Are complications less common in deep brain stimulation than in ablative procedures for movement disorders? *Stereotact Funct Neurosurg*2006;84(2-3):72-81.
4. Flora ED, Perera CL, Cameron AL, Madern GJ. Deep brain stimulation for essential tremor: a systematic review. *Mov Disord*2010 Aug 15;25(11):1550-9.
5. Weaver FM, Follett K, Stern M, Hur K, Harris C, Marks WJ, Jr., et al. Bilateral deep brain stimulation vs best medical therapy for patients with advanced Parkinson disease: a randomized controlled trial. *Jama*2009 Jan 7;301(1):63-73.
6. Blomstedt P, Sandvik U, Fytagoridis A, Tisch S. The posterior subthalamic area in the treatment of movement disorders: past, present, and future. *Neurosurgery*2009 Jun;64(6):1029-38; discussion 38-42.
7. Sandvik U, Lars-Owe K, Anders L, Patric B. Thalamic and Subthalamic DBS for Essential Tremor: Where Is the Optimal Target? *Neurosurgery*2011 Sep 27.
8. Fytagoridis A. Deep Brain Stimulation of the Posterior Subthalamic Area in the Treatment of Movement Disorders. Umeå: Umeå University; 2012.
9. Fytagoridis A, Sandvik U, Astrom M, Bergenheim T, Blomstedt P. Long term follow-up of deep brain stimulation of the caudal zona incerta for essential tremor. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*2012 Mar;83(3):258-62.



**ANDERS FYTAGORIDIS**  
 medicine doktor, Neurokirurgiska kliniken,  
 Karolinska universitetssjukhuset, Stockholm  
 anders.fytagoridis@karolinska.se