



MEDICINSK TEKNIK INOM NEUROVETENSKAP

Onsdag 10 oktober 9.00 – 10.30

Abstract: 138

Changes in the neural and non-neural related properties of the spastic wrist flexors after treatment with botulinum toxin A in stroke patients

**R. Wang*^{1, 2, 3}, J. Gäverth⁴, P. Herman⁵; ¹Royal Institute of Technology, Dept. of Mechanics, Stockholm, ²Karolinska Institutet, Dept. of Women's and Children's Health, Stockholm, ³Royal Institute of Technology, KTH Biomex Center, Stockholm, ⁴Karolinska University Hospital, Functional Area Occupational Therapy & Physiotherapy, Stockholm, ⁵Royal Institute of Technology, Department of Computational Science and Technology,, Stockholm*

Introduction

Quantifying neural and non-neural contributions to the joint resistance in spasticity is essential for a better evaluation of intervention strategies such as botulinum toxin A (BoTN-A). The aim of this study was to use a musculoskeletal model and optimization scheme to evaluate the changes of neural and non-neural related properties of the spastic wrist flexors after BoTN-A injection.

Methods

Data of joint angle and resistant torque were collected from 21 chronic stroke patients (age: 50 ± 12 yrs, body weight: 76 ± 13 kg) before, 4 and 12 weeks post BoTN-A injection using NeuroFlexor. NeuroFlexor is a motorized force measurement device to passively stretch wrist flexors at a slow (5°s^{-1}) and a fast (236°s^{-1}) velocity [1]. Our neuromusculoskeletal model included models describing the dynamics of musculotendon, muscle spindle, motoneuron pool, and muscle activation of the wrist flexors [2]. The model was optimized by tuning the passive and stretch-related parameters to fit the measured torque. Four passive parameters (stiffness coefficient viscosity coefficient, non-linear stiffness coefficients) were estimated based on the measurements in the slow movement. Four reflex-related parameters (dynamic and static spindle gain, motoneuron pool parameters μ and σ) were identified in the fast movement.

Results

Compared to the baseline, there was a significant increase of non-linear coefficient at 12 weeks post BoNT-A. No significant changes in other passive parameters were found between test occasions. For two motoneuron pool parameters (μ and σ), a significant increase in μ between baseline and 4 weeks post BoTN-A was observed. No significant changes were found in σ between test occasions.

Discussion

By modeling musculotendon, muscle spindle and motoneuron pool parameter explicitly, the neural and non-neural related properties can be successfully estimated. During the slow movement, a higher non-linear coefficient results in an earlier exponential increase in the resistant torque. It might indicate a reduced joint range of motion (ROM) over the time, because larger resistance torque develops in the end of the ROM, close to the participant's maximal extension limits. The overall motoneuron pool behavior reflects qualitatively the suppress effect of the BoTN-A treatment at the neuromuscular junction. Monitoring neural and non-neural related parameters prior to and post treatment can provide insights into different intervention strategies. This approach can also be applied in other non-pharmacological interventions, e.g., physical interventions and orthotics.

Reference [1] Lindberg P., et al., Validation of a new biomechanical model to measure muscle tone in spastic muscles. *Neurorehabil Neural Repair*, 2011. [2] Wang R., et al., Neural and non-neural related properties in the spastic wrist flexors: An optimization study. *Med Eng Phys*, 2017



Abstract: 75

A more clinically-relevant functional neuroimaging system: high-Tc SQUID-based on-scalp MEG

**J. Schneiderman*¹, B. Riaz², C. Pfeiffer³, S. Ruffieux³, M. Johansson², L. Møller Andersen⁴, A. Kalaboukhov³, M. Elam², D. Lundqvist⁴, D. Winkler³; ¹University of Gothenburg, MedTech West and the Institute of Neuroscience and Physiology, Göteborg, ²University of Gothenburg, MedTech West and the University of Gothenburg, Göteborg, ³Chalmers University of Technology, Department of Microtechnology and Nanoscience - MC2, Göteborg, ⁴Karolinska Institutet, NatMEG, Stockholm*

Magnetoencephalography (MEG) is a functional neuroimaging system that is presently utilized in a few clinical application areas, e.g., epilepsy source localization and pre-surgical mapping. Despite MEG's unsurpassed temporal resolution, factors such as system cost, complexity, and limited signal-to-noise ratios are among the reasons modern MEG technology has yet to reach more widespread clinical utilization. High critical-temperature superconducting quantum interference devices (high-Tc SQUIDs) can potentially expand the clinical basis for MEG technology because they improve signal-to-noise while reducing system up-front and running costs. We have performed proof-of-principle high-Tc SQUID-based on-scalp MEG recordings of spontaneous brain activity [1] and benchmarking vs. a conventional MEG (Elekta TRIUX) system at NatMEG, Karolinska Institute [2]. We have also developed a theoretical framework for exploration and demonstration of the potential benefits of on-scalp MEG in general and high-Tc SQUIDs in particular [3]. This framework has led to an optimization approach for practical full-system designs. Recent work has furthermore exposed non-trivial differences between the way conventional and on-scalp MEG systems sample neural activity [4] that reinforce the theoretical predictions that on-scalp MEG can reveal unique information about brain activity. We are presently testing a seven-channel system for which many practical issues have been solved [5]. I will conclude by presenting several ongoing conventional MEG studies that, in the long run, may advance the shift of on-scalp MEG to more widespread clinical utilization.

References: 1. Öisjöen, F., et al., *Applied Physics Letters*, 2012. 100(13): p. 132601. 2. Xie, M., et al., *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 2016. 64(6): p. 1270-1276. 3. Schneiderman, J.F., *Journal of Neuroscience Methods*, 2014. 222(0): p. 42-46. 4. Andersen et al *PLOS ONE*, 2017. 12(7), e0178602 5. S Ruffieux, et al. *Superconductor Science and Technology*, 2017. 30 (5), 054006



Abstract: 92

Deep Brain Stimulation - Data Analysis for Clinical Support

*K. Wårdell*¹, S. Hemm^{1, 2}; ¹Department of Biomedical Engineering, Linköping University, Linköping, ²University of Applied Sciences and Art Northwestern Switzerland, Institute of Medical and Analytical Technologies, Muttenz

Deep brain stimulation (DBS) is an important therapy for movement disorders such as Parkinson's disease (PD) and essential tremor (ET). DBS is also expanding towards psychiatric illness. A multimodal approach is imperative in order to make surgery and follow up efficient, safe and with optimal patient outcome. We aim at bringing together DBS data for clinical support i.e. to go from "mental imagination" to "intuitive visualization". Patient data from magnetic resonance imaging (MRI), brain atlases, tractography and electric field (EF) simulations are combined with intraoperative physiological data and patient scoring in a comprehensive analysis for optimization of DBS therapy, and increased understanding of the brain function.

The work proceeds in parallel but interactive work packages with partners from an international multidisciplinary team with a broad expertise in both technical and clinical DBS-research. This project gives unique opportunities to investigate the anatomical spread of the EF for new DBS lead designs and stimulations modes and match it with the clinical and physiological assessments of movement, cerebral microcirculation and neuronal activity.

Examples of ongoing activities are: - Investigation of EF spread from different DBS lead designs, including steering leads [1]. - Comparison between EF for intraoperative stimulation and chronic DBS [2]. - Creation of "Improvement Maps": brain atlases and EF simulations connected to improvement through intraoperative neural stimulation and objective accelerometer measurement of movements [3]. - Introduction of tractography in combination with patient-specific EF-simulations. - Patient specific simulations of EF in the zona incerta and investigation of lead movement. - Intraoperative navigation and vessel tracing with optics during DBS implantation [4]. - Development of APPs for patient-specific EF simulations.

The results will be summed up in a demonstrator which should visualize the probabilistic DBS electric fields in relation to brain targets, clinical improvement and physiological measurements.

References 1. Alonso, F., M.A. Latorre, N. Göransson, P. Zsigmond and K. Wårdell, *Investigation into Deep Brain Stimulation Lead Designs: A Patient-Specific Simulation Study*. *Brain Sci*, 2016. 6(3). 2. Alonso, F., D. Vogel, J. Johansson, K. Wardell and S. Hemm, *Electric Field Comparison between Microelectrode Recording and Deep Brain Stimulation Systems-A Simulation Study*. *Brain Sci*, 2018. 8(2). 3. Hemm, S., D. Pison, F. Alonso, A. Shah, J. Coste, J.J. Lemaire and K. Wardell, *Patient-Specific Electric Field Simulations and Acceleration Measurements for Objective Analysis of Intraoperative Stimulation Tests in the Thalamus*. *Front Hum Neurosci*, 2016. 10: p. 577. 4. Zsigmond, P., S. Hemm-Ode and K. Wårdell, *Optical Measurements during Deep Brain Stimulation Lead Implantation: Safety Aspects*. *Stereotact Funct Neurosurg*, 2018. Jan 5;95(6):392-399. The project is supported by The Swedish Foundation for Strategic Research, The Swedish Research Council and ALF-Region Östergötland.



Abstract: 40

Blodflödeskvantifiering i cerebrala artärer med 4D PCMRI

**M. Holmgren*¹, T. Dunås¹, A. Wåhlin^{1, 2}, J. Malm³, A. Eklund¹; ¹Institutionen för strålningsvetenskaper, Umeå, ²Umeå centrum för funktionell hjärnbildning, Umeå, ³Institutionen för farmakologi och klinisk neurovetenskap, Umeå*

Bakgrund:

Korrekta och tidseffektiva blodflödesmätningar i cerebrala artärer är viktigt vid studier av vasculära sjukdomar. Med en ny sekvens, 4D PCMRI, får vi en tidsupplöst blodflödesmätning i hela hjärnan, på mindre än 10 minuter. Detta att jämföra med 2D PCMRI, där en MR-sekvens körs separat för varje kärl. För att dra fördel av detta kraftfulla data behöver vi däremot pålitliga och automatiska analysmetoder. Målet med denna 4D PCMRI studie var att utveckla och utvärdera en antal analysmetoder för flödeskvantifiering i de större cerebrala artärerna, med manuellt analyserat 2D PCMRI data som referens.

Material och metoder:

Blodflöde mättes med 4D- och 2D PCMRI i nio större artärer i hjärnan (höger och vänster ICA, MCA, ACA, PCA samt BA), i 35 personer (20 kvinnor, 70-91 år). Genom att matcha scannerkoordinaterna mellan de två sekvenserna kunde vi mäta flöden på samma positioner i kärlen. Vi utvecklade en metod för analys av 4D datat, som genererade ett vinkelrätt plan beräknat från kärlets riktning och som därefter segmenterade flöde med hjälp ett antal metoder. Dessa var klustring, med fyra olika kombinationer av indata, samt lokal- eller global tröskling. Tröskeln definierades som en procent av kärlets maximala intensitet i det vinkelräta planet (lokalt) alternativt i hela bilden (globalt). Tröskelvärden från 6% till 26% utvärderades. Resultat: Alla klustringsmetoder underskattade flödet jämfört med 2D PCMRI. Lägst systematisk skillnad med trösklingsmetoderna hittade vi för 20% lokal (-0.04 ± 15.1 ml/min, ICC = 0.97) och 10% global (-0.07 ± 17.3 ml/min, ICC = 0.97) tröskling. Vi kunde också visa att en medelvärdesbildning över flera tvärsnitt inte påverkade medelflöde, standardavvikelse av medelflöde eller ICC.

Slutsats:

En metod baserad på lokal tröskling var stabilast för blodflödesmätning med 4D PCMRI i de större cerebrala kärlen. Med en tröskel på 20% kunde vi eliminera den systematiska skillnaden mot 2D PCMRI, och få en kvarvarande variation som troligtvis domineras av fysiologiska skillnader. Vi har utvecklat en stabil metod och ett forskningsverktyg för cerebrala blodflödesmätningar med en framtida potentiell tillämpning inom klinik.



Abstract: 146

Hur regleras trycket i hjärnan när vi ställer oss upp? English title: How is ICP regulated in upright body positions?

*P. Holmlund*¹, A. Eklund¹, L.-O. Koskinen², E. Johansson², N. Sundström¹, J. Malm², S. Qvarlander¹; ¹Umeå University, Radiation Sciences, Umeå, ²Umeå University, Pharmacology and clinical neuroscience, Umeå

INTRODUKTION:

Regleringen av trycket i hjärnan (ICP) i mer upprätta kroppspositioner är inte helt känd, trots att denna fysiologiska funktion påverkar oss under större delen av vår vakna tid. Intrakraniella systemet är komplext. Hjärnvävnad, blod och cerebrospinalvätska måste vara i gemensam balans för att skapa en fungerande arbetsmiljö för hjärnan. Detta system påverkas av hydrostatiska effekter i en upprätt position, men de flesta kliniska undersökningarna av hjärnans tryck- och flödesdynamik utförs fortfarande i en liggande position. Genom lång erfarenhet av arbete med sjukdomsgrupper som hydrocefalus och intrakraniell hypertension har vi formulerat en beskrivningsmodell för denna reglering. Vår beskrivning kombinerar den klassiska modellen av hur hjärnans cerebrospinalvätska absorberas till de kranieella venerna med hydrostatiska effekter och kärlkollaps i vensystemet. Detta är en sammanfattning av de fynd vi gjort vid validering av modellen i friska frivilliga, utvärderat genom invasiva mätningar av de centrala komponenterna: venttryck och ICP, kombinerat med ultraljudsundersökningar av venkollaps.

METOD:

ICP mättes via lumbalpunktion, centralt venttryck via en PICC-line, och venkollaps m.h.a. ultraljud i 11 friska frivilliga. Utifrån modellen uppskattades ICP från venttrycket och uppmätta hydrostatiska avstånd, och venkollaps bekräftades med ultraljudet. Uppmätt ICP jämfördes med det uppskattade trycket i sju lutningsvinklar från liggande till sittande.

RESULTAT:

Modellen predicerade framgångsrikt de generella förändringarna i ICP, vilket gick från 10.4 ± 1.5 i liggande till -0.9 ± 3.5 mmHg i en upprätt position, med ett snabbare tryckfall vid små lutningsvinklar. Medeldifferensen mellan modell och uppmätt ICP för alla lutningsvinklar var -0.03 ± 2.7 mmHg, dock med enskilda avvikelser.

KONKLUSION:

Resultaten stödjer hypotesen att kollapsfunktionen hos vensystemet är en viktig mekanism i regleringen av trycket i hjärnan i mer upprätta kroppspositioner. Denna kunskap kan bidra till vår förståelse av grundläggande fysiologiska funktioner, och bjuder in till hypotesbyggande kring regleringssystemets roll och funktionalitet i olika patientgrupper. T.ex. så kan hjärntryckets reglering i upprätt spela en roll i utvecklingen av sjukdomar som hydrocefalus och intrakraniell hypertension, samt vara av betydelse för hur dessa sjukdomar bör behandlas.

References [1] Holmlund P, Johansson E, Qvarlander S, Wåhlin A, Ambarki K, Koskinen L-OD, Malm J, Eklund A. Human jugular vein collapse in the upright posture: implications for postural intracranial pressure regulation. *Fluids Barriers CNS*. 2017; 14:17. [2] Holmlund P, Eklund A, Koskinen L-OD, Johansson E, Sundstrom N, Malm J, Qvarlander S. Venous collapse regulates intracranial pressure in upright body positions. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2018; 314:R377–R385.



Abstract: 54

Ny metod för mätning av stegbredd under gång

**T. Bäcklund*¹, F. Öhberg¹, H. Grip¹, G. Johansson², N. Sundström¹; ¹CMTS, Medicinsk teknik - MT-FoU, Norrlands universitetssjukhus, Umeå, ²Norrlands Universitetssjukhus, Neuro-huvud-halscentrum Västerbotten, Umeå*

Bakgrund

Gångproblem är vanligt förekommande hos patienter med neurologiska eller muskelo-skelettala störningar. Parkinsons sjukdom, multipel skleros och hydrocefalus är exempel på neurologiska sjukdomar där försämrad gång är ett typiskt symptom. Gångmönstret kan ofta vara karakteristiskt för varje sjukdom och vägleda läkaren vid diagnos. Typiskt för patienter med normaltryckhydrocefalus (NPH) är exempelvis en bred eller hasande gång med korta steg. Kliniskt bedöms gångförmåga ofta visuellt med hjälp av olika skattningsskalor. Löpband, rörelseanalyssystem eller elektroniska gångmattor kan också användas, men då främst inom forskning. Bärbara tröghetssensorer (IMU) föreslås för att förbättra skattningen av gångförmåga i den kliniska vardagen. Temporala såväl som spatiella parametrar kan registreras, dvs stegtid, stegtidvariabilitet och steglängd. Stegbredden är däremot mycket svår att mäta med IMU:s eftersom det är svårt att relatera två IMU:s monterade på olika ben till varandra.

Syftet med denna studie var att validera mätning av stegbredd med ett nytt egentillverkat sensorsystem (Striton), bestående av två IMU:s och en optisk avståndssensor som monteras på underbenen med elastiska band. Ett annat syfte var att beskriva stegbreddsparametrar hos en äldre befolkning baserat på mätningar med Striton. Metod Simultana mätningar med Striton och ett optiskt rörelseanalyssystem (Qualisys AB, Sverige) genomfördes på två personer. För att analysera test-retest och dag till dag-variation mättes stegbredd på tio 70-åriga personer vid tre tillfällen; ett initialt tillfälle, två timmar senare och efter en vecka. Även ett referensmaterial samlades in baserat på mätningar på 87 stycken 70 åringar. Fyra pilotpatienter med NPH, 75 ± 4 år (medelvärde \pm standardavvikelse) inkluderades för att utvärdera det potentiella kliniska värdet av stegbreddsparametern i denna patientpopulation. Vid gångbedömning fick alla personer instruktionen att gå 20 meter i normal självvald takt, två gånger, i en rak korridor. Resultat Valideringen av stegbredd mellan Striton och rörelseanalyssystemet visade en korrelation på $r^2 = 0.85$ ($p < 0,01$) mellan systemen. Test re-test och dag till dag-variationerna visade att stegbredderna var signifikant lika inom $\pm 0,50$ cm i båda fallen ($p < 0,05$). Vid jämförelse så hade patienterna med NPH betydligt större stegbredd än personerna i referensgruppen.

Diskussion

Korrelationen mellan Striton- och referenssystemet var hög, och de upprepade mätningarna uppvisade ekvivalenta resultat både inom ett kort och ett lite längre tidsintervall. Jämfört med t.ex. gångmattor så mäter Striton stegbredden under stegets sving-fas, och betydelsen av denna skillnad behöver undersökas ytterligare. Den stora skillnaden mellan referensgruppen och patienterna indikerar att detta kan bli en värdefull parameter för klinisk diagnos och uppföljning.



Abstract: 152

Påverkan på intrakraniellt tryck och tryckpulsationer vid ändring av kroppsposition inom olika patientgrupper

**S. Qvarlander*¹, P. Holmlund¹, E. Johansson², L.-O. Koskinen², J. Malm², A. Eklund¹; ¹Umeå Universitet, Strålningsvetenskaper - Medicinsk teknik, Umeå, ²Umeå Universitet, Farmakologi och Klinisk neurovetenskap, Umeå*

Bakgrund

I tidigare studier har vi analyserat hur det intrakraniellt trycket (ICP) påverkas vid förändring av kroppsposition, vilket regleras av ventrycket. I denna studie undersöker vi om detta beteende skiljer sig mellan friska och olika patientgrupper där den intrakraniella tryckdynamiken misstänks vara påverkad, samt analyserar hur pulsationer i ICP påverkas av kroppsposition.

Metod

CP mättes kontinuerligt via lumbalpunktion med infusionsapparaten CELDA® (Likvor AB) vid sju olika kroppspositioner; i rygggläge och i sittande, samt i fem "halvsittande" positioner (olika vinklar på ryggstödet). Tre olika grupper undersöktes: friska (N=12), normaltryckshydrocefalus (NPH; N=27) och idiopatisk intrakraniell hypertension (IIH, N=6). Hos de friska och patienterna med IIH mättes även centralt ventryck (CVP; via en PICC-line) and icke-invasivt blodtryck (ABP; Finometer® PRO). Värden i olika kroppspositioner jämfördes med hjälp av parade t-test, med separata analyser för varje grupp.

Resultat

ICP minskade mellan liggande och sittande position ($p < 0.05$). Det typiska mönstret av förändringen mellan de sju olika kroppspositionerna var en relativt stor minskning mellan de mer liggande positionerna, medan minskningen stannade av när subjekten närmade sig sittande position. På gruppnivå var detta mönster, och magnituden på förändringen, liknande för alla tre grupperna (friska: -11.3 ± 4.2 mmHg, NPH: -12.9 ± 3.2 mmHg, IIH: -10.8 ± 6.0 mmHg), men spridningen mellan individer var större hos IIH patienterna. Tryckpulsationerna hade en tendens att öka mellan liggande och sittande position ($p < 0.05$, utom IIH: $p = 0.05$); till skillnad från ändringen i ICP (medeltryck) var denna ökning var relativt stabil mellan alla kroppspositionerna, men beteendet och magnituden var även här liknande för de olika grupperna (friska: $+2.8 \pm 1.0$ mmHg, NPH: $+1.6 \pm 1.1$ mmHg, IIH: $+2.6 \pm 2.6$ mmHg).

Slutsats

Regleringen av ICP vid ändrad kroppsposition tycks inte vara påverkad i någon större grad vid NPH, men det kan vara av intresse att studera detta ytterligare inom IIH. Pulsationerna i ICP hade en tendens att vara högre i sittande än i liggande, tvärt emot beteendet hos medelvärdet av ICP. Detta kan dock vara en konsekvens av att trycket mättes via lumbalpunktion, eftersom tryckfördelningen inom vätskesystemet påverkas av att den hydrostatiska tryckpelaren är mycket större i denna position, och detta resultat speglar därmed inte nödvändigtvis en faktisk förändring av hur mycket trycket pulserar innanför kraniet.



Abstract: 132

Comparison of Two Neuron Models Applied to Deep Brain Stimulation

M. Latorre, K. Wårdell; Institutionen för Medicinsk Teknik, Tekniska högskolan, Linköping

Background

In deep brain stimulation (DBS) studies, the extent of the electric field (EF) is established through simulations. How the EF interacts with the axons can be simulated using cable models. Comparison was made between two variants of the Hodgkin and Huxley [1] equations, a single cable model, Model I [2], and as a double cable model, Model II [3]. The aim was to assess how the models responded to variations in input parameters with regards to the simulated distance.

Material and Methods

Two current sources were modeled both scaled up to 3mA in a homogeneous impedance volume conductor. The first was a point source. The second was a finite element analysis of the field produced by a Medtronic 3389 lead. A set of potentials was extracted along sample lines orthogonal to the EF and applied to a straight axonal process. Input variables include, axon diameter {2.0, 3.0, 5.7, 7.3, 8.7, 10} (μm), stimulation amplitude {0.5-5.0, steps 0.5} (mA), bulk volume conductivity {0.123, 0.3} (S/m), source {point, 3389}, pulse duration 60 ms, and shape, biphasic rectangular and monophasic rectangular.

Results

For the point source, Model I consistently predicts an activation distance farther than Model II. The difference between the simulated distance of activation ranged from a minimum of -0.2 mm with Model I predicting 1.4 mm for a monophasic rectangular waveform and 2.0 μm axon, to a maximum of -1.1 mm predicting 3.7 mm for an axon of 5.7 μm and a biphasic rectangular pulse at 3mA stimulation current. For the 3389 lead, using 5.7 μm Model II axon as the baseline at 3mA monophasic rectangular stimulation the equivalent response from Model I comes from an axon of 4.2 μm .

Conclusions

Both models responded to changes in input variable the same way, e.g. the larger the axon diameter, the further the activation distance, regardless of the other input parameters. Model I was built specifically to investigate DBS neuronal tissues interactions, while model II was built to investigate after potentials. Both models are applicable to DBS estimation of activated neurons, within a limit of tolerance. While both models were built using published physiological data the resulting distance of activation is different. Which model is the more accurate predictor of activation distance is future work.

References [1] Hodgkin AL, Huxley AF. A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. *The Journal of Physiology*. 1952; 117 (4): 500–44. [2] Åström, M.; Diczfalusy, E.; Martens, H.; Wårdell, K. Relationship between neural activation and electric field distribution during deep brain stimulation. *IEEE Trans Biomed Eng*. 2015; 62, 664-672. [3] McIntyre, C.C.; Richardson, A.G.; Grill, W.M. Modeling the excitability of mammalian nerve fibers: Influence of afterpotentials on the recovery cycle. *J Neurophysiol* 2002; 87, 995-1006



Abstract: 98

Optical guidance for stereotactic brain tumor biopsy

**N. Haj-Hosseini¹, J. Richter², P. Milos², M. Hallbeck³, K. Wårdell¹; ¹Linköping University, Department of Biomedical Engineering, Linköping, ²Linköping University Hospital, Dept. of Neurosurgery, Linköping, ³Linköping University Hospital, Dept. of Pathology, Linköping*

In the clinical procedure, tissue samples from tumors located deep in the brain are harvested using a biopsy needle for placing diagnosis. In order to provide guidance for targeting diagnostic tumor tissue and to avoid vessel rupture during the biopsy procedure an application specific fiber optic probe was developed. The setup incorporated an in-house developed fluorescence spectroscopy system for 5-aminolevulinic acid (5-ALA) induced protoporphyrin IX (PpIX) for detection in the tumor, and laser Doppler flowmetry (LDF) system for measurement of blood perfusion.

The probe was used together with a mechanical insertion device for placing the probe precisely at the pre-calculated positions. Fluorescence and blood flow were recorded millimeter-wise towards the pre-calculated target. The methods have been implemented in fourteen patients and 19 trajectories (2015/138-32). The patients were given 20 mg/kg 5-ALA prior to the surgery.

The recorded spectra were compared to the histopathology of the tissue samples and the radiology images. In 17/19 trajectories, strong PpIX fluorescence was visible during real-time guidance. Detailed results from three patients are included in this abstract [1]. Comparing the tumor with its marginal zone, the ratio of PpIX fluorescence to autofluorescence (17.3 vs. 0.9 a.u., $p < 0.05$) was significantly higher in tumor.

The blood perfusion did not show any distinguishable trend in the tumor compared to the surrounding tissue, however, in 3% of cases spots with high blood perfusion were detected.

In conclusion, the optical probe made real-time detection of brain tumor possible and has a potential to act as a vessel detector during the biopsy procedures. Moreover, the PpIX fluorescence and blood flow in the tumor could be studied at precise positions in the brain and the tumor.

References: [1] N. Haj-Hosseini, J. C. O. Richter, P. Milos, M. Hallbeck, and K. Wårdell, "5-ALA fluorescence and laser Doppler flowmetry for guidance in a stereotactic brain tumor biopsy," *Biomed. Opt. Express* 2018, 9:2284-2296.



Abstract: 41

Computer models in deep brain stimulation based on diffusion MRI

*T. Nordin*¹, P. Zsigmond², S. Pujol³, C.-F. Westin⁴, K. Wårdell⁵; ¹Linköping University, Department of biomedical engineering (IMT), Linköping, ²Linköping University Hospital, Department of Neurosurgery, Linköping, ³Harvard Medical School, Surgical Planning Laboratory, Dept. of Radiology, Brigham and Women's Hospital, Boston, ⁴Harvard Medical School, Laboratory of Mathematics in Imaging, Brigham and Women's Hospital, Boston, ⁵Linköping University, Department of Biomedical Engineering, Linköping

Background

Deep brain stimulation (DBS) is a therapy where electrodes are stereotactically implanted in the brain and electrical stimulation is provided to release symptoms in several movement disorders. Electrical field (EF) simulation is used to evaluate the stimulation effect of neurons near the electrode. The aim is to expand the in-house developed EF simulation method with information derived from diffusion MRI (dMRI), which includes reconstruction of white matter tracts and modelling of anisotropic conductivity. Materials and Methods Preoperative dMRI ($b=800\text{s/mm}^2$, 32 diffusion-sensitizing gradient directions, voxel size= $1.75\times 1.75\times 2\text{ mm}$) and stereotactic T2-weighted scans ($0.5\times 0.5\times 2\text{ mm}$) using Leksell stereotactic system (Elekta instrument AB, Sweden) were acquired (ethics approval, 2012/434-31). The dMRI was processed using the FDT toolbox (FSL v5.0, University of Oxford, UK) with the diffusion tensor and probabilistic tractography reconstruction of the dentato-rubro-thalamic (DRT) tract as outputs. Tracts were seeded in primary motor cortex and projected to the contralateral deep cerebellar nuclei. A software ELMA (v. 2.4, IMT, LiU, Sweden) was used for intensity-based tissue segmentation of the T2 images. The tissues were assigned tabulated isotropic conductivity values of grey and white matter, CSF and blood [1], creating a brain model. A second model was built for anisotropic conductivity using: $\sigma=(\sigma_e/de)\times D$; $de=\text{trace}(D)/3$ σ =conductivity tensor, D =diffusion tensor σ_e =mean effective conductivity (isotropic conductivity) Postoperative CT was co-registered to the T2 images (SurgiPlan, Elekta instrument AB, Sweden) and the DBS lead artefact was used for patient-specific positioning in the brain models. A DBS lead (6172, Abbott Lab. II., USA) model was created [2] and the EF simulated using the finite element method (Comsol Multiphysics Ver. 5.2, COMSOL AB, Sweden). The method was exemplified with one patient operated bilaterally in zona incerta using the clinical stimulation parameters. An EF isolevel of 0.2 V/mm was applied to visualize the activation volume, corresponding to neurons with axon diameter of approximately 3 μm [3], together with the reconstructed DRT.

Results and Conclusion

A first version for combined patient-specific EF simulations and tractography reconstructions has been developed. The simulated activation volume is overlapping the reconstructed DRT. Simulation using anisotropic conductivity presents a slight difference in shape of the isosurface and the integrated volume. As the DRT is being considered as a potential DBS target, this study indicates that part of the DRT might be affected by the EF. Further work will focus on improvement of the dMRI acquisition and post-processing and refinement of the patient-specific simulation method.

The project is supported by the Swedish Foundation for Strategic Research, the Swedish Research Council and ALF-Region Östergötland.

References

[1] M. Åström, L.U. Zrinzo, S. Tisch, E. Tripoliti, M.I. Hariz, K. Wårdell, Method for patient-specific finite element modeling and simulation of deep brain stimulation, *MBEC* 2009; 47(1):21-28. [2] F. Alonso, M.A. Latorre, N. Göransson, P. Zsigmond, K. Wårdell, Investigation into Deep Brain Stimulation Lead Designs: A Patient-Specific Simulation Study, *Brain Sci.* 2016; 6(3):39. [3] M. Åström, E. Diczfalussy, H. Martens, K. Wårdell, Relationship between Neural Activation and Electric Field Distribution during Deep Brain Stimulation, *IEEE Trans. Biomed. Eng.* 2015; 62(2):664-672.



Abstract: 60

Dementia? - Don't assume it's Alzheimer's or Parkinson's... it could be iNPH!

**M. Wallin Wållberg*; Likvor AB, Likvor CELDA System, Umeå*

iNPH is treatable and often misdiagnosed for dementia. iNPH, Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus, can be diagnosed and then treated by inserting a shunt to drain the fluid system surrounding the brain, and is therefore called "treatable dementia". The Likvor CELDA® System protocols measure the dynamics of the Cerebrospinal Fluid (CSF) system and the results are used to diagnose iNPH. The Likvor CELDA® System is also successfully used for investigating shunt function in patients with existing shunts. One of the great challenges facing many nations is to maintain a good standard of health and quality of life for an ever-aging population. Possibilities exist of lifting burden from the health system if the correct diagnosis is taken for the elderly with dementia like symptoms as balance and walking problems, cognitive impairment and urinary incontinence. Only 20% of the iNPH patients get diagnosed today. Faster diagnosis saves life and a successful shunt operation leads to recovery for about 80% of the patients and an increased quality of life. Global cost of dementia USD 800 billion (2015) increase to USD 2000 billion (2030). 18th largest economy in the world, if dementia was a country. Current epidemiological estimations suggested an incidence of iNPH of 0,12%, more than 10-fold the highest incidence described previously in the literature. This severe problem of under diagnosis contribute to a yearly economic burden over EUR 257 million in the EU and USD128 million in the US. Over 10 000 patient investigations is done with the CELDA and its predecessor. Over 40 years of clinical research at Umeå University and Umeå University Hospital is done by the hydrocephalus group which is internationally recognized for research on hydrocephalus, intracranial pressure, blood flow, dementia and stroke. The research started with professor Ekstedt in the middle of 1970s and group is now led by Professor Jan Malm, neurologist, together with Anders Eklund, Professor of Medical Technology and Professor Lars-Owe D Koskinen, Neurosurgeon. Professor Jan Malm and Professor Anders Eklund are both part of Likvor's scientific advisory board. The hydrocephalus group have 60 publications on the subject, many in the highest ranked journals in respective fields. Their research is translational. It is based on the patient and for this important clinical problem, and continues with a special focus on radiological, physical and mathematical basic research. The understanding of the disorder iNPH has been low, but the awareness is increasing. More countries show their interest in the method and research. Likvor AB is spinout medical device company which develops, manufactures and markets tools for assessing cerebrospinal (CSF) dynamics to meet the needs of neurological clinics worldwide. The aim of using the CELDA® is to save money in the health system, pain and risk by excluding iNPH from dementia and reducing the number of shunt re-operations. by using repeatable and comparable analysis by objective, standardized and automated methods. Likvor's CELDA® System for assessing CSF dynamics are CE certified and already marketed in Europe.



Abstract: 57

Är perceptionströskeln för värme, kyla och vibration beroende av hudens tjocklek

**R. Lundström¹, H. Dahlqvist², T. Nilsson³, M. Hagberg⁴; 1Umeå Universitet, Strålningsvetenskaper/Medicinsk Teknik, Umeå, 2EIMeKon HB, Henån, 3Umeå Universitet, Folkhälsa och klinisk medicin/Yrkesmedicin, Umeå, 4Göteborgs Universitet, Arbets- och miljömedicin, Göteborg*

Bakgrund

Kvantitativa mätningar av vibrotaktila (VPT) och termotaktila (TPT) perceptionströsklar används i olika kliniska sammanhang för diagnos och uppföljning av perifer neuropati. Perceptionströsklarna är beroende av respons från sensoriska receptorer i huden när mekaniska eller termiska stimuli appliceras på huden. Det är känt att flera faktorer, såsom exempelvis ålder, kontaktryck och hudtemperatur, påverkar receptorernas aktiveringsförmåga. Det har diskuterats ifall hudens tjocklek är en faktor som kan påverka responsen från sensoriska receptorer, t ex på grund av mekanisk dämpning och värmeisolering, och därmed något som bör beaktas vid kliniska mätningar och bedömningar. Syftet med denna studie var att svara på den kliniska frågeställningen - Finns en relation mellan hudens tjocklek och VPT eller TPT?

Metod

Perceptionströsklarna för värme, kyla och vibration mättes på den volara sidan av fingertoppen på 148 män, varav 116 var industriarbetare utsatta för bl.a. handöverförda vibrationer och 32 var kontorsarbetare (tjänstemän). Hudtjockleken (epidermis och dermis) mättes med ett derma-scannersystem baserat på högfrekvent ultraljud.

Resultat

Skillnaden i ålder, perceptionströsklar och hudtjocklek mellan de båda yrkeskategorierna var liten och icke-signifikant med undantag för tröskeln för kyla vilken minskades genom vibrationsexponering. Hudtjockleken för båda yrkeskategorierna var i medel 0,57 mm och inom området 0,25-0,93 mm. Ökad ålder var förknippad med minskad förmåga att uppfatta värme och vibration. Kumulativ livslängdsexponering för vibrationer, men inte ålder, var förknippad med minskad förmåga att uppfatta kyla.

Slutsats

Inget signifikant samband ($P > 0,05$) kunde således påvisas mellan fingerhudens tjocklek inom intervallet ca 0,1-1 mm och perceptionströskeln för vibrationer (8 till 500 Hz), värme och kyla. Ökad ålder var förknippad med reducerad förmåga att uppfatta vibration och värme. Exponering för vibrationer var förknippad med reducerad förmåga att uppfatta kyla. Den kliniska betydelsen av denna studie är att hudens tjocklek inte är en faktor som behöver tas hänsyn till i dessa sammanhang.