

Deep brain stimulation – hoito ja hoidon tarkkuuteen vaikuttavat tekijät

Teemu Virtanen

Biolääketieteen fysiikka
LuK-tutkielma
Kevät 2022
Matemaattisten ja fysikaalisten tieteiden tutkinto-ohjelma
Oulun Yliopisto

ABSTRAKTI

Syvääivostimulaatio on jo pitkään ollut tehokas tapa lukuisten neurologisten sairauksien pysyvään hoitoon mahdollistaen esimerkiksi Parkinsonin taudissa parhaimmillaan potilaan täyden itsenäisyyden palauttamisen ja lääkityksestä luopumisen. Syväaivostimulaatiota voidaan pitääkin eräänlaisena ”aivojen sydämentahdistimena”.

Stimulaatiossa johdetaan elektrodien välityksellä korkeataajuista virtaa potilaan aivoihin halutulle kohdealueelle, joka saa aikaan toivotun vasteen. Vaste esimerkiksi Parkinsonin taudin kohdalla on vapinan merkittävä väheneminen tai loppuminen.

DBS-hoidolla pyritään usein säätelemään tai hillitsemään hyperaktiivista, synkronoitua tai liian vähäistä neurosignaalointia. Yleisimpiä syväaivostimulaation hoitokohteita ovat Parkinsonin tauti, epilepsia sekä Dystonia. DBS-hoidon tehokkuutta on kuitenkin tutkittu myös masennuksen, syömishäiriön, Touretten syndrooman sekä esimerkiksi pakko-oireisen häiriön (OCD) hoidossa. Yhteistä kaikille hoitomuodoille on pyrkimys säädellä välittäjäaineen, esimerkiksi dopamiinin määrää, siitä johtuvaa neuronien välistä signalointia ja sen aktiivisuutta potilaalla.

KÄYTETTYJÄ LYHENTEITÄ JA TERMEJÄ

DBS = Deep brain stimulation, syväaivostimulaatio

GPi = Internal Globus Pallidus, sisempi linssitumakkeen pallo

GPi DBS = Sisäisen tyvitumakkeen syväaivostimulaatio

GPe = External globus pallidus, ulkoinen linssitumakkeen pallo

ICA = Intracranial air, kallonsisäinen ilma

IVA = Intravenous air, laskimoon pakkautunut kaasu (ilma)

L-Dopa, Levodopa = Parkinsonin tautiin käytetty veriaivoesteen läpäisevä aminohappo ja lääkeaine

PD = Parkinsons disease, parkinsonin tauti

STS = Stereotactic surgery, Stereotaktinen kirurgia, (aivo)kirurginen toimenpide, jossa käytetään 3D-koordinaattisysteemiä

STN = Subthalamic nucleus, subtalaaminen tumake

STN DBS = Subtalamisen tumakkeen syväaivostimulaatio

VIM = Ventral intermediate nucleus, Ventraalinen intermediaalinen tumake

VIM DBS = Ventraalisen intermediaalisen tumakkeen syväaivostimulaatio

ANT = Anterior nucleus of thalamus, Talamuksen anteriorinen tumake

CMT = Centromedial nucleus of thalamus, Talamuksen sentromediaalinen tumake

GABA = Gamma-aminobutyric acid, Gamma-aminovoihappo, keskushermoston välittäjäaine

SISÄLLYS

ABSTRAKTI	2
SISÄLTÖ.....	4
NEUROKIRURGIAN HISTORIAA.....	5
HERMOSTON BIOFYSIKKAA SYVÄAIVOSTIMULAATION NÄKÖ- KULMASTA.....	8
YLEISIMMÄT SYVÄAIVOSTIMULAATIOLLA HOIDETTAVAT SAIRAU- DET.....	11
Parkinsonin tauti,	11
Dystonia.....	11
Epilepsia	12
AIVOKUDOKSEN SIIRTYMÄ (BRAIN SHIFT) JA KALLONSISÄINEN IL- MA	14
POHDINTAA.....	17
LÄHTEET JA VIITTAUKSET	18

NEUROKIRURGIAN HISTORIAA

Jo 1930-luvulta lähtien kirurgit ovat käyttäneet elektrodeja erilaisissa neurokirurgisissa toimenpiteissä. Ensimmäinen tämän kaltainen neurokirurginen toimenpide, Wilderin ja Penfieldin kehittämä niin kutsuttu ‘Montreal Procedure’ pyrki epilepsian hoitoon neurostimulaatiolla (1). Lääkäri toivoi paikantavansa ja myöhemmin tuhoavansa halutun alueen, josta kohtaukset olivat peräisin (1).

Vuonna 1947 Ernst Spiegel ja Henry Wycis kehittivät stereotaktisen laitteiston, jonka avulla kirurgit pystyivät suunnittelemaan toimenpiteitä myös aivojen syvempiin osiin (1, 2). Tällä tavalla pystyttiin hoitamaan Parkinsonin taudin aiheuttamaa vapinaa ja liikuntahäiriöitä. Laitteiston käyttöönoton tuloksena neurokirurgisten toimenpiteiden kuolleisuus laski 15 %:sta yhteen prosenttiin. Stereotaktisen neurokirurgian suosio kasvoi ja kymmenen vuoden kuluessa sitä harjoitettiin kansainvälisesti yli 40 sairaalassa (1).

Penfieldin menetelmän tavoin stereotaktisen laitteiston avulla kirurgit stimuloivat kohdealuetta ja halutun vasteen saatuaan varovaisesti tuhosivat potilaan aivoista aiheuttaen leesioita, eli suorittivat ablaation kuumentamalla radiofrekvenssihoidolla (1, 2).

Ennen antipsykoottisten lääkkeiden ilmestymistä 1950-luvun puolivälissä stimulaatiohoito olikin huomattavasti karumman etuaivolohkon lobotomian rinnalla erittäin merkittävä hoitomuoto psykiatrisiin häiriöihin. Lääkinnällinen apu Parkinsonin taudin (Parkinson’s disease, PD) hoidossa oli myös ennen Levodopa:n [1] markkinoille tuloa (1968) pitkälti tehotonta.

[1] Levodopa on kauppanimi L-dopa aminohapolle, joka läpäisee veriaivoesteen ja muodostaa dopamiinia aminohappodekarboksylaasin avulla.

Arviolta kolme ihmistä tuhannesta sairastaa Parkinsonin tautia, josta tulikin yleisimmistä stereotaktisen kirurgian hoidon kohteista. Vuoteen 1968 mennessä suoritettiin arviolta 25000 leikkausta PD:iin liittyen (1).

Hoitoa tarvitsevien potilaiden suuri määrä antoi neurokirurgeille mahdollisuuden saada käytännössä arvokasta tutkimustietoa ihmisen aivoista. Kirurgien etsiessä parhaita kohdealueita ablaatiolle, saatiin perustietoa eri aivoalueiden stimulaation vaikutuksista. Motorisista häiriöistä kärsivillä potilailla havaittiin matalataajuisen signaalin pahentavan oireita, kun taas korkeataajuinen signaali lievensi niitä (1). PD potilailla subtaalaminen tumake (STN) paikallistettiin yhtenä tällaisena alueena (1). On tärkeä huomata, että STN:een ei suoritettu ablaatiota, vaan leesioita tehtiin ainoastaan ventraaliseen intermediaaliseen tumakkeeseen (VIM) sekä sisempään linssitumakkeeseen (GPi) (2).

L-Dopa:n markkinoille tulon jälkeen 60-luvun lopulla stereotaktinen neurokirurgia oli päättävä kokonaan. Potilaiden halukkuus ablaatiroleikkaukseen laski huomattavasti, kun vaihtoehtona oli edullisempi, turvallisempi ja erittäin tehokas lääkinnällinen ratkaisu. Neurokirurgeja myös kehoitettiin lopettamaan psykiatristen oireiden hoito julkisella kampanjalla, kun stereotaktista hoitoa verrattiin etuaivolohkon lobotomiaan. Kampanjan päähenkilö, psykiatri P. Bregging (1972) luonnehti neurokirurgian olevan vailla minkäänlaista empiiristä tai rationaalista pohjaa. Breggingin mielestä aivokudokseen, jossa ei ole mitään havaittavaa vikaa ei tulisi tunkeutua ja silpoa. Bregging myös argumentoi neurokirurgian olevan väline, jolla yksilö voidaan ottaa muiden ihmisten hallintaan sekä perusteli neurokirurgian olevan poliittinen väline vähemmistöjen lepyttämiseen. Vaikkakin neurokirurgia olikin erittäin

tuloksellista ja tehokasta yksilötasolla, poliittinen ilmapiiri sai suurimman osan nekirurgeista luopumaan alasta. (1)

Poliittisesta ilmapiiristä huolimatta erittäin vaikeita kipuja ja liikehäiriöitä omaavia potilaita, joilla uudet lääkkeet eivät toimineet, hoidettiin muutamissa keskuksissa Euroopassa ja Amerikassa. Näissä keskuksissa säilytettiin laitteisto sekä kokemuksen kautta saatu tieto ja taito luoden mahdollisuuden syväaivostimulaatiohoidon (deep brain stimulation, DBS) synnylle. Vuonna 1968 Medtronic, yksi markkinoiden suurimmista sydämentahdistinten valmistajista toi markkinoille erityisesti neurostimulaatioon tarkoitettua neurostimulaattoria. Vuonna 1970 asennettiin ensimmäiset neurostimulaattorit potilaiden aivoihin hoitamaan oireita ja sairauksia, jota aiemmin hoidettiin ablaatioleikkauksilla. Neurostimulaattoreilla hoidettiin useita motorisia häiriöitä kuten epilepsiaa, skitsofreniaa sekä vaikeaa masennusta (1). Suomessa DBS-kirurgia aloitettiin 1990-luvulla Oulussa ja Helsingissä (3). Nykyään kaikki Suomen yliopistolliset sairaalat tarjoavat syväaivostimulaatioleikkauksia.

HERMOSTON BIOFYSIKKAA SYVÄAIVOSTIMULAATION NÄKÖKULMASTA

Deep brain stimulation (DBS)-neurokirurgiassa eli syväaivostimulaatiossa stimuloidaan aivon syvien osien tumakkeita eritaajuisilla sähkövirroilla. Virran taajuus valitaan stimuloitavan kohteen sekä halutun vasteen perusteella. Taajuus voi vaihdella 5Hz:stä aina 135Hz:n taajuuteen (4). Stimulaatio saadaan aikaan elektrodilla, jossa on tyypillisesti 4 kontaktipistettä eli kohtiota.

Eräs suurimmista DBS-elektrodien valmistajista on Medtronic Inc. Medtronicin elektrodeissa on tyypillisesti 4 renkaan muotoista kohtiota, jotka ovat 0,5 mm tai 1,5 mm etäisyyksillä toisistaan sylinterin muotoisessa elektrodissa (5, 6). Elektrodin halkaisija on useissa malleissa 1,27 mm (5, 6). Markkinoilla on myös ohjautuvia DBS-elektrodeja, joiden avulla pyritään lisäämään tarkkuutta elektrodin asennuksessa haluttuun kohteeseen. Elektrodeissa voi olla vaihteleva määrä kontaktipisteitä eli kohtioita. Myös esimerkiksi elektrodin joustavuuteen kiinnitetään huomiota uusien mallien kehitystyössä (7).

Virta saadaan ulkoisesta pulssigeneraattorista, joka voidaan asentaa potilaan ihon alle, esimerkiksi rintakehän alueelle. Virtalähde voi olla ladattava ja sen kautta voidaan säädellä elektrodien taajuutta ihon läpi, jotta uusia leikkauksia ei tarvita (3). Taajuuden lisäksi pulssigeneraattorista voidaan säädellä myös muita stimulaatioparametreja, kuten amplitudia ja stimulaatiopulssin leveyttä sekä määrittää käytössä olevat kohtiot ja niiden lukumäärät.

Osa syväaivostimulaation vaikutusmekanismeista on edelleen tuntemattomia johtuen DBS-hoidon eri ilmenemistavoista, riippuen potilaasta ja hoidettavasta oireesta tai sairaudesta.

Esimerkiksi Parkinsonin tautia hoitaessa syväaivostimulaatiossa yleinen kohdetumake on subtalaminen tumake (STN). Johtamalla sähkövirtaa elektrodin avulla kohdetumakkeeseen, voidaan saada aikaan liki välitön muutos kohdetumakkeen lähialueen neuronien tuottamien aktiopotentiaalien taajuudessa (5). On oletettu, että virran kytkemisestä aiheutuvat välittömät muutokset potilaassa voisivat johtua muutoksista kohdetumakkeen alueen neuronien aktivaatiossa (5, 8). Eri tutkimuksissa on raportoitu kattavasti muutoksia kohdealueen neuroneissa korkeataajuisen virran vuoksi. Elektrodin lähialueella on havaittu korkeampaa ja matalampaa aktiivisuutta, riippuen käytetystä stimulaatiotaajuudesta ja sen mahdollisesta vaikutuksesta neuronien eri ionikanavien aukeamiseen. Vaikkakin subtalamisen tumakkeen sekä linssitumakkeen pallon kohdalla on havaittu stimulaation aiheuttamaa heikentynyttä somaattista aktiivisuutta, ovat useat tutkimukset osoittaneet tumakkeen neuronien aktiivisuuden kasvua, vaikka itse tumakkeen oma somaattinen aktiivisuus olisi madaltunut (5). Ilmiötä voidaan selittää aksonien ja dendriittien matalammalla stimulaatiokynnyksellä verrattuna neuronin soomaan (9).

Syväaivostimulaatio tähtääkin leesioon kaltaisiin tuloksiin, sillä lisäyksellä että säädeltävä elektrodi voidaan säätää toimimaan eri taajuuksilla ja kytkemään pois päältä tai poistaa kokonaan. Voidaankin todeta, että DBS-kirurgia mahdollistaa eräänlaisen palautettavissa olevan leesioon (*reversible lesion*).

Neuronien aktiivisuuden säätelyn lisäksi yksi DBS:n vaikutusmekanismi on stimulaation aikaansaamat neurokemialliset muutokset. Esimerkiksi vaikeaa masennusta hoidettaessa syväaivostimulaatiolla, pyritään vaikuttamaan potilaan

dopamiinitasoihin ja näin ollen hoitamaan masennuksen oireita (10). Muutokset masennuksen oireissa ja esimerkiksi toonisen (pitkäaikaisten virheasentojen) dystonian ilmenevät yleensä vasta tuntien, tai jopa viikkojen jälkeen stimulaation aloituksesta (11).

Yhtenä DBS:n vaikutusmekanismina voidaan pitää myös vaikutuksia neuroverkkoihin. Esimerkiksi beetta-oskillaatiot ovat noin 13-30Hz taajuisia neuronilisen aktiivisuuden aaltoja, jotka liittyvät tärkeisiin elintoimintoihin, kuten liikkeeseen ja havainnointiin. Parkinson potilailla voidaan havaita beetta-oskillaatioiden poikkeamia. Beetta-oskillaatioita on havaittu tyvitumakkeiden ja sensomotorisen aivokuoren alueella. Beetta-oskillaatioita pidetään merkittävänä inhibitorisen välittäjäaine gamma-aminovoihapon (GABA) ilmentäjänä. Parkinsonin taudilla ja beetta-oskillaatioiden poikkeamilla oletetaan olevan vahva yhteys (12).

On huomionarvoista, että erilaiset kliiniset tulokset alleviivaavat syväaivostimulaation teoreettisen pohjan epävarmuutta huolimatta siitä, että hoito on todettu kansainvälisesti toimivaksi ja hyväksytyksi lukuisten erilaisten neurologisten sairauksien hoidossa.

YLEISIMMÄT SYVÄAIVOSTIMULAATIOLLA HOIDETTAVAT SAIRAUDEDET

Parkinsonin tauti

Parkinsonin tauti (PD) johtuu pääasiallisesti dopamiinia välittävien neuronien tuhoutumisesta keskiaivojen mustatumakkeessa (13, 14). Parkinsonin taudin oireisiin kuuluu pääoireet: lepopapina, liikkeiden hidastuminen ja tyypillinen lihasjäykkyys (13). Syytä neuronien tuhoutumiseen ei tiedetä, mutta esimerkiksi proteiinikertymien, niin kutsuttujen Lewyn kappaleiden (Lewy bodies) kertymistä hermosolujen sisälle pidetään mahdollisena syynä Parkinsonin taudin oireille (15). Kappaleiden kertymisen on havaittu vaikuttavan DNA:n korjaustoimintojen heikkenemiseen aiheuttaen mahdollisen solukuoleman. Lewyn kappaleiden kertyminen dopamiinia välittäviin neuroneihin voi luoda merkittäviä tiedonsiirron häiriöitä aikaansaaden Parkinsonin taudille ominaista vapinaa (13, 15).

Yleisin DBS-hoidon kohde Parkinsonin taudissa on subtalaminen tumake. Subtalaminen tumake Parkinson-potilailla on keskimäärin 5,9 mm x 3,7 mm x 5,0 mm kokoinen (16).

Dystonia

Dystonia on krooninen tahdonalaisten lihasten säätelyhäiriö, joka aiheuttaa tahattomia toistuvia liikkeitä ja virheasentoja (17). Dystonian biologista mekanismia ei tois-

taiseksi tunneta, mutta sen ajatellaan olevan aivojen laaja-alainen sensoristen ja motoristen hermoverkostojen toimintahäiriö. Dystonia yhdistetään tyvitumakkeiden toimintahäiriöön, mutta poikkeavaa toimintaa on havaittu myös pikkuaivoissa, etuosaloheksossa ja keskiaivoissa sekä somatosensorisella aivokuorella (17). Yleisimmin dystonia on idiopaattinen (itsesyntyinen), eli sen syntymekanismia ei tunneta.

Yksi yleisimmistä kohdetumakkeista Dystonian hoitoon DBS-kirurgialla on sisempi linssitumakkeen pallo (internal globus pallidus, GBi) (18). Myös subtaaminen tumake sekä talamuksen ventrointermediaalinen tumake ovat tutkittuja kohdetumakkeita (18). Dystonian yleisin kohdetumake sisempi linssitumakkeen on tilavuudeltaan oikealla puolella noin 289 mm³ ja vasemmalla 238 mm³ (19).

Epilepsia

Epilepsia on aivotoiminnan häiriö, joka johtuu anatomisella aivoalueella esiintyvistä vaihtelevasta poikkeavasta, liiallisesta tai synkronisesta signaloinnista. Kuten esimerkiksi PD:n hoidossa, myös epilepsian hoidossa DBS:lla pyritään säätelemään kohdealueen signalointia ja näin ollen säätelemään välittäjäaineiden määrää. Syväaivostimulaation on havaittu olevan hyödyllinen hoitomuoto epilepsiaan. Epilepsian hoidossa DBS:n kohteena on esimerkiksi talamuksen anteriorinen tumake (ANT), hippokampus tai talamuksen sentromediaalinen tumake (CMT) (20). DBS:n kohteen valintaan voi vaikuttaa epilepsian oireityppi. Esimerkiksi talamuksen anteriorisen tumakkeen DBS:n on havaittu vaikuttavan tehokkaasti syviin temporaalisiin tai limbisen järjestelmän kohtauksiin. Talamuksen sentromediaalisen tumakkeen DBS on

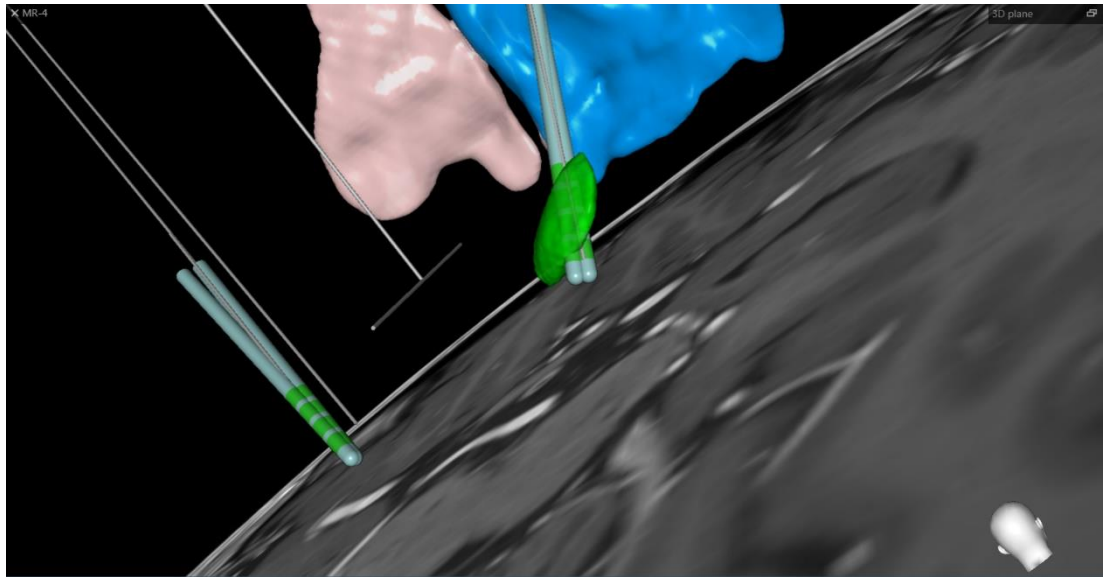
sen sijaan yleisempi hoitomuoto yleisiin kohtauksiin (generalized seizures) sekä Lennox-Gastaut'n oireyhtymään, joka on lapsuusiässä kehittyvä oireyhtymä, jolle on tyypillistä vaikeahoitoinen epilepsia (20, 21).

AIVOKUDOKSEN SIIRTYMÄ (BRAIN SHIFT) JA KALLONSISÄINEN ILMA

Useita tunteja kestävässä leikkauksessa, jossa elektrodit asennetaan potilaan kalloon voi tapahtua nk. brain shift-ilmiö, missä oletettavasti painovoimasta johtuen potilaan aivot liikkuvat hieman. Brain shift-ilmiötä on tutkittu laajalti ja sen oletetaan olevan useamman tekijän summa. Miyagi et. al. esittää brain shift-ilmiölle kaksi pääsyys-
tä: aivokudoksen ja elektrodin välisen kitkan aiheuttama aivojen siirtyminen elektro-
dia asentaessa, sekä painovoiman aikaansaaman aivojen taaksepäin suuntautuvan
(anterio-posteriorisella akselilla) alaspäin liikkumisen leikkauksen aikana (22). Yas-
hushi et al. tutkimuksessa havaittiin merkittävämpi posteriosuuntaisen brain shift-
ilmiö potilailla, joille tehtiin molemminpuolinen (bilateraalin) DBS-kirurgia, jol-
loin molemmille puolille aivoja asennetaan DBS-elektrodit. Bilateraalin DBS-
leikkaus myös kestää pidempään, jolloin potilas on pidempään viestossa makuuasen-
nossa (22).

Brain shift-ilmiön on osoitettu aiheuttavan epätarkkuutta elektrodien sijoittamisessa leikkauksen aikana ja aiheuttavan merkittävää leikkauksen jälkeistä elektrodien kaareutumista (23, 24). Brain shift-ilmiön ehkäisemiseksi lukuisat tutki-
jat painottavat potilaan menettämän selkäydinnesteen määrän minimointia, sillä sel-
käydinnesteen menetys antaa tilaa kallonsisäiselle ilmalle, joka saattaa myös vaikut-
taa brain shift-ilmiöön leikkauksen aikana (22, 24, 25, 26). Kun potilaalla on stereo-
taktinen koordinaatisto edelleen kiinnitettynä elektrodien asennuksen jälkeinen ku-
vantaminen nähdään hyvänä tapana varmistaa elektrodien oikea sijainti ja minimoida
brain shift-ilmiön aiheuttamat virheet (23).

Bentley. et al. tutki 73 potilasta, joille oli tehty bilateraalin eli molemminpuolinen STN:een DBS-leikkaus. 146 DBS-elektrodin otannasta raportoitiin tilastollisesti merkittävä korrelaatio kallonsisäisen ilman sekä elektrodien kaartumisen välillä. Tutkimuksessa ei havaittu merkittävää korrelaatiota kallonsisäisen ilman sekä elektrodien kohdistamisen virheen kanssa (26). Kuitenkin Derrey et al. raportoivat selkäydinnesteen menettämisen ja kallonsisäisen ilman aiheuttaman brain shift-ilmion johtaneen epäonnistuneeseen DBS-leikkaukseen. Oletus sille, että brain shift-ilmio olisi leikkausvirheen syy perustui elektrodin väärälle sijainnille edempänä sijaitsevassa suunnassa, sillä brain shift-ilmio aiheuttaa juuri aivojen taaksepäin suuntautuvaa liikkumista. Lisäksi muita syitä elektrodien siirtymiselle ei löydetty. Leikkauksen jälkeisenä päivänä havaittiin elektrodin olevan 4,5 mm oletettua kauempana eteenpäin suuntautuvasti. Elektrodi jouduttiin sijoittamaan uusintaleikkauksessa muutamien viikkojen kuluttua (25).



Kuva 1: Medtronicin SureTune2-ohjelmistolla 2018 tutkimusharjoittelussa itse luotu kuva, jossa näkyvät Oulun yliopistossa Parkinson-potilaalle asennetut elektrodit. Kuvassa näkyy vasemmanpuoleinen elektrodi, keskellä ACPC (anterior commissural-posterior commissural) -linja, jota käytetään operaationaikaisen ja operaation jälkeisen kuvan fuusiointiin ja oikealla oikean puolen elektrodi. ACPC-linja on yleisesti käytetty työkalu neurologisessa kuvantamisessa. ACPC-linjan avulla voidaan määrittellä etäisyyksiä aivorakenteiden välillä, ACPC-linjan toimiessa aivorakenteiden välisenä keskeisenä merkkilinjana. Elektrodeja näkyy molemmin puolin kaksi, sillä ne havainnollistavat elektrodien sijaintia ja sijainnin muutosta leikkauksen jälkeen. Oikean puolen elektrodin kohdalla on nähtävissä subtaalaminen tumake (STN). Takana kahdella eri värillä on nähtävissä leikkauksen aikana aivoihin pääsystä kallonsisäistä ilmaa. Alareunassa oikealla näkyy kuvakulman mukainen pään asento.

POHDINTAA

Vaikka syväaivostimulaatiosta löytyikin runsaasti tutkimustietoa, leimaavat aihepiiriä lääketieteelliselle tutkimukselle ominaiset piirteet. Usein artikkeleissa ja raporteissa kliinisen datan osuus on pieni johtuen tutkittujen potilaiden verrattain pienestä määrästä. Tämä tekee esimerkiksi eri sairauksien, taajuuksien ja menetelmien mielekkään vertailun verrattain haastavaksi. DBS-hoidossa muuttuvia määreitä on taajuuden lisäksi esimerkiksi amplitudi, simulaatiopulssin leveys ja elektrodien aktiivisten kohtioiden lukumäärä. Lisäksi elektrodin sijoittamisen tarkkuuteen vaikuttaa kussakin sairaalassa käytetyt kuvantamismenetelmät ja kirurgiset käytänteet. Edellä mainitut seikat haastavat mielekkäiden keskiarvojen tai yleistysten laatimisen siten, että työ pysyisi vielä kandidaatintutkielmalle mielekkäässä laajuudessa, vaikka perehdyttäisiin ainoastaan yhteen DBS:lla hoidettavaan sairauteen.

Tutkimustietoa ei ollut saatavilla vertailukelpoisessa muodossa eri stimulaatiokohdetumakkeille, ainoastaan subtaalamisen tumakkeen osalta oli saatavilla tumakkeen koon laskennallisia määryksiä Parkinsonin tautia sairastavilla potilailla. Kohdetumakkeen koko, käytetty elektrodi ja tarkkuus voisivat olla mielekkäitä aiheita perehtyä aiheeseen laajemmin. Esimerkiksi kohdetumakkeiden neuronitiheys ja välittäjäaineet voisivat olla mielekkäitä tutkimuskohteita. Syväaivostimulaatiosta löytyy runsaasti korkealaatuista kirjallisuutta. Kokonaisuuteen perehtyminen oli hyvin mielekästä. Lisäksi syväaivostimulaation laajat eri käyttökohteet tarjoavat mahdollisuuden opiskella neurofysiologisia ilmiöitä laajasti.

Kirjallisuuskatsauksen laatimista tuki aiemmin Oulun yliopistollisella sairaalalla suoritettu harjoittelu sekä tutkimustyö sairaalafyysikko Jani Katiskon ohjauksessa.

LÄHTEET JA VIITTAUKSET

1. Gardner, J. (2013). A history of deep brain stimulation: Technological innovation and the role of clinical assessment tools. *Social Studies of Science*, 43(5), 707–728.
2. Sironi, V. A. (2011). Origin and Evolution of Deep Brain Stimulation. *Frontiers in Integrative Neuroscience*, 5.
3. Gardner, J. (2013). A history of deep brain stimulation: Technological innovation and the role of clinical assessment tools. *Social Studies of Science*, 43(5), 707–728. -> pekkonen E
4. Lozano, A. M., & Hallett, M. (2013a). *Brain Stimulation (Volume 116) (Handbook of Clinical Neurology, Volume 116)* (1st ed.). Elsevier.
5. Buhlmann, J., Hofmann, L., Tass, P. A., & Hauptmann, C. (2011). Modeling of a Segmented Electrode for Desynchronizing Deep Brain Stimulation. *Frontiers in Neuroengineering*, 4.
6. Krauss, J. K., Lipsman, N., Aziz, T., Boutet, A., Brown, P., Chang, J. W., Davidson, B., Grill, W. M., Hariz, M. I., Horn, A., Schulder, M., Mammis, A., Tass, P. A., Volkmann, J., & Lozano, A. M. (2020). Technology of deep brain stimulation: current status and future directions. *Nature Reviews Neurology*, 17(2), 75–87.
7. <https://www.medtronic.com/us-en/healthcare-professionals/products/neurological/deep-brain-stimulation-systems/sensight-lead.html>, luettu 17.6.

8. Tai, C. H., Boraud, T., Bezard, E., Bioulac, B., Gross, C., & Benazzouz, A. (2003). Electrophysiological and metabolic evidence that high-frequency stimulation of the subthalamic nucleus bridles neuronal activity in the subthalamic nucleus and the substantia nigra reticulata. *The FASEB Journal*, *17*(13), 1820–1830.
9. Ranck, J. B. (1975). Which elements are excited in electrical stimulation of mammalian central nervous system: A review. *Brain Research*, *98*(3), 417–440.
10. Drobisz, D., & Damborská, A. (2019). Deep brain stimulation targets for treating depression. *Behavioural Brain Research*, *359*, 266–273.
11. Herrington, T. M., Cheng, J. J., & Eskandar, E. N. (2016). Mechanisms of deep brain stimulation. *Journal of Neurophysiology*, *115*(1), 19–38.
12. Little, S., & Brown, P. (2014). The functional role of beta oscillations in Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders*, *20*, S44–S48.
13. Atula S, (2018). Parkinsonin tauti. Lääkärikirja Duodecim.
14. Dauer, W., & Przedborski, S. (2003). Parkinson's Disease. *Neuron*, *39*(6), 889–909.
15. Spillantini, M. G., Schmidt, M. L., Lee, V. M. Y., Trojanowski, J. Q., Jakes, R., & Goedert, M. (1997). α -Synuclein in Lewy bodies. *Nature*, *388*(6645), 839–840.
16. Richter, E. O., Hoque, T., Halliday, W., Lozano, A. M., & Saint-Cyr, J. A. (2004). Determining the position and size of the subthalamic nucleus based on magnetic resonance imaging results in patients with advanced Parkinson disease. *Journal of Neurosurgery*, *100*(3), 541–546.

17. Honkanen E, Korpela J, Kaakkola S, Joutsa J (2020). Dystonian patofysiologia ja hoito. Duodecim-lehti.
18. Rodrigues, F. B., Duarte, G. S., Prescott, D., Ferreira, J., & Costa, J. (2019). Deep brain stimulation for dystonia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2020(10).
19. Mai, J. K., Paxinos, G., & Voss, T. (2007). *Atlas of the Human Brain* (3rd ed.). Academic Press.
20. Li, M. C. H., & Cook, M. J. (2017). Deep brain stimulation for drug-resistant epilepsy. *Epilepsia*, 59(2), 273–290.
21. Kälviäinen R, Ansakorpi H, Immonen A, Keränen T, Komulainen J, Komulainen S, Lamusuo S, Peltola J (2020). Epilepsiat (aikuiset). Lääketieteellinen aikakausikirja Duodecim.
22. Miyagi, Y., Shima, F., & Sasaki, T. (2007). Brain shift: an error factor during implantation of deep brain stimulation electrodes. *Journal of Neurosurgery*, 107(5), 989–997.
23. Winkler, D. (2005). The first evaluation of brain shift during functional neurosurgery by deformation field analysis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 76(8), 1161–1163
24. van den Munckhof, P., Contarino, M. F., Bour, L. J., Speelman, J. D., de Bie, R. M. A., & Schuurman, P. R. (2010). Postoperative Curving and Upward Displacement of Deep Brain Stimulation Electrodes Caused by Brain Shift. *Neurosurgery*, 67(1), 49–54.

25. Derrey, S., Lefaucheur, R., Proust, F., Chastan, N., Lévêque, S., Gérardin, E., Fréger, P., & Maltête, D. (2011). The unsuccessful placement of a deep brain stimulation electrode due to a brain shift induced by air invasion: Case report. *Parkinsonism & Related Disorders*, 17(5), 393–394.
26. Bentley, J. N., Guan, Z., Cummings, K. S., Chou, K. L., & Patil, P. G. (2017). Influence of Intracranial Air on Electrode Position and Clinical Outcomes following Deep Brain Stimulation for Parkinson’s Disease. *Stereotactic and Functional Neurosurgery*, 95(1), 6–12.