

Peaaju süvastimulatsioon – enam kui liigutushäirete ravi?

Andrei Mjakišev¹

Juhendaja: Artur Vetkas²

Peaaju süvastimulatsioon (*deep brain stimulation*, DBS) tähendab elektroodide siirdamist spetsiifilistesse sihtmärkidesse peaaju ja nende sihtmärkide stimuleerimist elektrivooluga. DBS võimaldab neuraalsete võrgustike funktsiooni pöörduvat ja reguleeritavat moduleerimist ilma olulise fokaalse ajukahjustuseta. Meetod on leidnud kasutuse mitmete neuroloogiliste haiguste, eelkõige liigutushäirete ravis ja on avanud võimalusi ajuhaiguste patofüsioloogiliste protsesside uurimiseks. Vaatamata DBSi väheinvasiivsele iseloomule on tegemist neurokirurgilise ravimeetodiga, millel on potentsiaalsed kõrvaltoimed ja riskid nagu infektsioon ja verejooks. DBSi laiem kliiniline kasutus – näiteks epilepsia korral, psühhiaatriliste haiguste, Alzheimeri tõve või kroonilise valu ravis – põhineb juhuslikustatud teadusuuringutel, kuid praegu on DBSi keskmes eelkõige ravile halvasti alluvate patsientide multidistsiplinaarne käsitlus. Selle ülevaate eesmärk on kirjeldada viimaseid arengusuundumusi DBSi kliinilises kasutamises.

DBSi AJALUGU

19. sajandi lõpus tehtud katsed loomade ajukoore elektrostimulatsiooniga lubasid kirjeldada aju funktsionaalset neuroanatomiat. Stereotaktilise raami (vt joonis 1) leiutamine 1900ndatel võimaldas teha katseid aju süvastimulatsiooniga. Pneumoentsefalograafia kasutamine alates 1947. aastast parandas olulisel määral aju süvastruktuuride lokaliseerimist. Esialgu põhines liigutushäirete ravi püsiva kahjustuskolde tekitamisel (nt talamotoomia treemori ravis 1950ndatel). Sihtmärkide lokaliseerimine põhines elektrostimulatsioonil ja neuronaalse aktiivsuse mõõtmisel operatsiooni ajal. 1963. aastal kirjeldas Able Fessard kaasautoritega talamuse *Vim* (*ventral intermediate*) tuuma kõrgsageduslikku stimulatsiooni (~ 100–200 Hz), mis võis oluliselt vähendada parkinsonistlikku treemorit (1).

1960. aastatel võeti Parkinsoni tõve medikamentoos ravis kasutusele levodopa, mis osutus tõhusaks enamiku sümptomite leevendamisel. Liigutushäirete kirurgiline ravi nihkus tagaplaanile. 1980ndatel said ilmsiks levodopa raviresistentsus ja kõrvaltoimed (düskineesiad). Samal ajal toimus implanteeritavate seadmete märkimisväärne areng ja südamestimulaatorid muutusid rutiinselt kasutatavateks. Tehnoloogiline

areng võimaldas DBSil saada liigutushäirete ravis lesioonidel põhineva kirurgilise sekkumise alternatiiviks. 1990. aastate lõpuks said *nucleus subthalamicus* (STN) ja *globus pallidus pars interna* (GPi) laialt tunnustatud elektrostimulatsiooni sihtmärkideks Parkinsoni tõve kirurgilises ravis (1).

DBS lisandus Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste loetellu 2007. aastal ja haigekassa aktsepteeritavad DBSi näidustused on Parkinsoni tõbi, düstoonia ja essentsiaalne treemor. Esimene operatsioon Tartu Ülikooli Kliinikumis toimus 01.10.2007. Kokku oli kliinikumis artikli kirjutamise ajal tehtud 28 DBS-operatsiooni, neist enamasti on tehtud STN-DBSi Parkinsoni tõve haigetele (23 operatsiooni), kuid on tehtud ka GPi-DBSi düstooniaga ja *Vim*-DBSi essentsiaalse treemoriga patsientidele (3).

DBSi SEADE JA IMPLANTEERIMINE

Nüüdisaegne peaaju stimulaator (vt joonis 2) koosneb implusi generaatorist, integreeritud akust ja elektroodidest, mis on tunnelleeritud nahaalusi ja implanteeritud kolju sisse. Elektroode on võimalik implanteerida üldnarkoosis või lokaalanesteesias. Mõlema meetodi puhul on sihtmärgi lokaliseerimiseks võimalik registreerida neuronaalne aktiivsus mikroelektroodide abil.

Eesti Arst 2022;
101(5):299–307

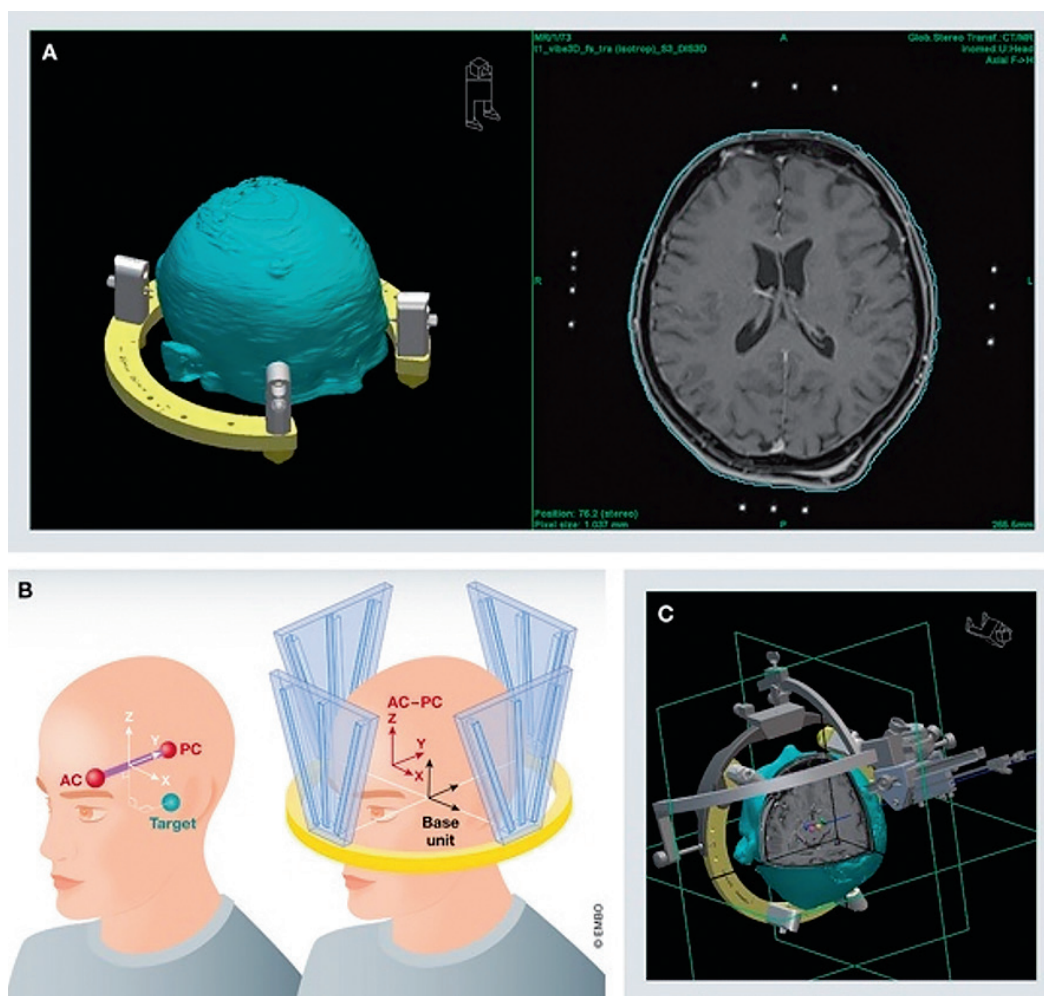
Saabunud toimetusse:
05.04.2021
Avaldamiseks vastu võetud:
17.08.2021
Avaldatud internetis:
26.05.2022

¹ Tartu Ülikooli meditsiiniteaduste valdkonna arstiteaduse eriala üliõpilane,
² Tartu Ülikooli närvikliinik

Kirjavahetusautor:
Andrei Mjakišev
andrei.mjakisev@ut.ee

Võtmesõnad:
peaaju süvastimulatsioon,
neuroringide aktiivsuse
häired

Eesti Arstiteadusüliõpilaste Seltsi ja ajakirja Eesti Arst artiklikonkursile „Minu esimene publikatsioon“ esitatud töö.



Joonis 1. Stereotaktiline raam (2). **A.** Stereotaktiline raam on asetatud patsiendi peale ja fikseeritud (vasakul). Raam on vajalik stereotaktiliste ülesvõtete tegemiseks (paremal). **B.** Eesmist (AC) ja tagumist (PC) komissuuri ühendava joone suhtes tekib koordinaatide süsteem, kus igat punkti saab kirjeldada x-, y- ja z-telje abil. **C.** Stereotaktiline kaar paigaldatakse raami peale, lähtudes peaja ju süvastimulatsiooni sihtmärgi koordinaatidest.

Protseduuri läbiviimine lokaalanesteesias võimaldab operatsiooniaegset kliinilist testimist. Stimulaatori implanteerimine ja elektrodide ühendamine toimub tavaliselt üldnarkoosis (4). DBSi seadmel on mitu programmeeritavat parameetrit: impulsi sagedus, lainepikkus, pingeline, voolujõud. Elektroodil on mitu kontakti ja nende aktiivsuse muutmiseks on võimalik teatud määral muuta ka stimuleeritavat ala. Programmeerimisseadmed võtavad aina rohkem nutiseadmesse laetava äpi kuju, raadiosagedusel stimulaatoriga suhtlemist võib asendada *Bluetooth* (1).

DBSi TOIME

DBSi toimemehhanismi kohta on olemas neli põhilist hüpoteesi: pidurduse, stimu-

latsiooni, katkestamise ja sünaptilise filtreerimise hüpotees (5). Ei ole täpselt teada, milline teooria on ainuõige, kuid kindel on, et DBS avaldab toimet mitmel tasemel, mõjutades ioone, rakke ja peaja neuraalseid võrgustikke tervikuna.

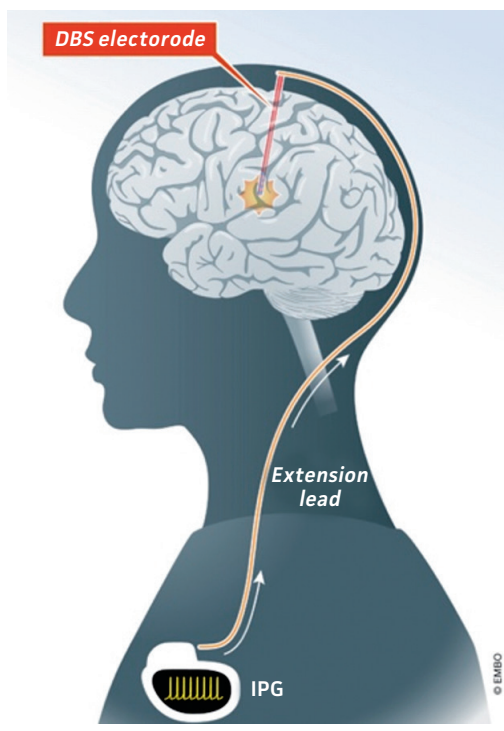
Ioonide tasemel toimub implanteeritud elektroodi mõjul ionide (Na⁺ ja Cl⁻) ümberjaotumine rakuvälises ruumis. Tekib elektriväli, mis avaldab mõju Na-kanalitele neuronite membraanidel. Rakulisel tasemel genereerib Na-kanalite avanemine aktsioonipotentsiaali, mis levib mööda aksonit nii ortodroomses (füsioloogilises) kui ka antidroomses (füsioloogilisele vastupidises) suunas. Tüüpiliselt stimuleeritakse aksoneid sagedusega umbes 100 Hz. Nii sagedase stimulatsiooni sünaptiline

ülekanne on probleemne: virgatsainete varud tühjenevad, toimub ka postsünaptiliste retseptorite depressioon. Sünapsite funktsionaalsus küll säilib, kuid need muutuvad filtriteks, mis ei lase läbi madala sagedusega patoloogilisi signaale. Sellisel sünaptilisel filtreerimisel võib olla võtmeroll DBSi puhul: neuronid ja ühendused, mis on stimuleeritud DBSi poolt, takistavad teatud signaalimustrite ülekandmist nendega seotud ajuvõrgustikes.

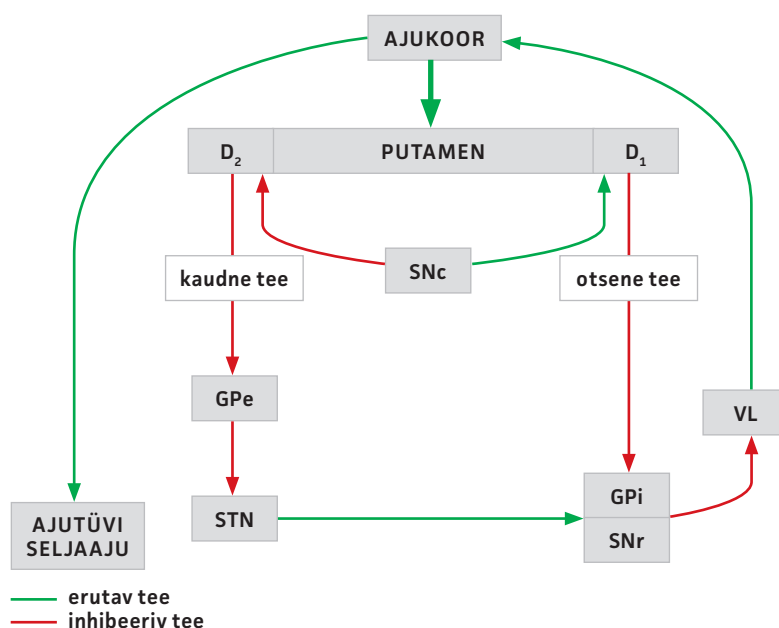
Tänapäeva teooriate järgi on neuraalsete võrgustike või neuroringide aktiivsuse häired (ingl *circuitopathy*) seotud neuroloogiliste ja psühhiaatriliste haiguste avaldumisega (vt tabel 1). Peaajus on kirjeldatud mitut ajuvõrgustikku (motoorne, kognitiivne, mäluga seotud, limbiline, auditoorne jm), kus erinevad ajustruktuurid töötavad kooskõlastatult (7, 8). Neuraalsete võrgustike aktiivsuse moduleerimine DBSi abil võib olla tõhus mitme kesknärvisüsteemi haigusseisundi korral (liigutushäired, epilepsia, obsessiiv-kompulsiivne häire jt) (5).

Klassikaline näide DBSi mõjutatud süsteemist on kortiko-striato-talamo-kortikaalne motoorne võrgustik Parkinsoni tõve korral (vt joonis 3), milles on oluline roll basaalganglionidel. Basaalganglionid jagunevad ventraalseteks ja dorsaalseteks. Dorsaalsed basaalganglionid on *nucleus caudatus*, *putamen* ja *globus pallidus* (GP). Nendega seostuvad *substantia nigra* (SN) ja STN. Ventraalsed basaalganglionid on *substantia innominata*, *nucleus basalis Meynert* (nbM) ja *nucleus accumbens* (NAcc). Nendega seostuvad *amygdala* ja limbiline süsteem. Ajukoorest *putamen*'isse saabuvad erutavad glutamatergilised signaalid, kust toimub nende ülekanne mööda otsest ja kaudset teed. Otsene tee suurendab talamuse aktiivsust ja seekaudu erutab ajukoort ning hõlbustab liigutusi. Kaudse tee kaudu liikuv signaal pidurdab talamust ja vähendab ajukoore aktiivsust. Peale ajukoore saadab *putamen*'isse signaale ka näiteks SNc (*substantia nigra pars compacta*) (9).

Parkinsoni tõve korral toimub dopaminergiliste neuronite hävimine SNc-s. See omakorda viib kaudse tee suurenenud ja otsese tee vähenenud aktiivsusele. Seega on GPi ja SNr-i neuronite pidurdav mõju talamusele ja korteksile suur ning nende üliaktiivsus põhjustab ka Parkinsoni tõve sümptomeid (9).



Joonis 2. Peaaju süvastimulatsiooni (DBS) seade (2). Impulsi generaator (*internal pulse generator*, IPG) on pikendusjuhtme (*extension lead*) kaudu ühendatud elektroodiga, mis tagab laengu jõudmise sihtmärgini.



D₁ – 1. tüüpi dopamiini retseptorid; D₂ – 2. tüüpi dopamiini retseptorid; GPe – *globus pallidus pars externa*; GPi – *globus pallidus pars interna*; SNc – *substantia nigra pars compacta*; SNr – *substantia nigra pars reticulata*; VL – ventraalne lateraalne talamus

Joonis 3. Kortiko-striato-talamo-kortikaalne motoorne võrgustik, lihtsustatud (9).

Tabel 1. Peaaju süvastimulatsiooni näidustused (2, 6)

Haigus	Võrgustik	Düsfunktsioon	Sihtmärgid	Staatust
Parkinsoni tõbi, essentsiaalne treemor ja düstoonia	motoorne	GPI ja STNi üliaktiivsus; beeta- ja teeta-ostsilleerimine; ebaregulaarne neuronaalne aktiivsus	STN, GPI, GPe, VL, PPN, seljaaju	ravistandard, Eestis kasutusel, FDA heakskiit
Epilepsia	erinevad	erutuse ja sünkroonsuse häired	CM talamus, <i>nucleus anterior thalami</i> , talamus ja hoo lähtepunkt	II/III faasi uuringud, FDA heakskiit
Obsessiiv-kompulsiivne häire	motoorne ja limbiline	OFC hüperaktiivsus; VSi vahendatud talamofrontaalse inhibitsiooni vähenemine	NAcc, BNST, ITP, ALIC, STN	II/III faasi uuringud, FDA heakskiit
Tourette'i sündroom	motoorne ja limbiline	üliaktiivne otsene tee; talamokortikaalse inhibitsiooni vähenemine	GPI; CM-Pf	I faasi uuringud
Depressioon	limbiline	suurenenud OFC, SCC, <i>amygdala</i> ja VSi aktiivsus; võimetus vähendada <i>amygdala</i> aktiivsust	SCC, NAcc, <i>habenula</i> , MFB	III faasi uuringud
<i>Anorexia nervosa</i>	hüvitisring ja tuju	frontoparietaalse seose häirumine; parietaalne hüpometabolism; <i>insula</i> ebanormaalsus; SCC üliaktiivsus	SCC ja NAcc	II faasi uuringud
Sõltuvus	hüvitisring	NAcc tundlikkus hüvitise suhtes	NAcc	I/II faasi uuringud
Tinnitus	auditoorne	sensoorne deaferentatsioon; talamokortikaalne rütmihäire	kuulmiste, <i>nucleus caudatus</i>	I faasi uuringud
Alzheimeri tõbi	kognitiivsed ja mälu seotud	β -amüloidnaastud ajus; kolinergiline degeneratsioon; ajuatroofia; ajuvõrgustiku talitlushäire	<i>fornix</i> , hipokampus, <i>gyrus cinguli</i> , <i>nucleus basalis</i> , frontaalne korteks	II/III faasi uuringud
Valu (tsentraalne, notsitseptiivne, fantoomvalu)	sensoorsed rajad, interotseptiivne teadlikkus	sensoorne deaferentatsioon; ebanormaalse spontaanne neuronite plahvatuslik aktiivsus	sensoorsed rajad, periventrikulaarsed ja periakveduktaalsed piirkonnad, <i>gyrus cinguli</i> ja <i>insula</i>	I/II faasi uuringud

ALIC – *capsula interna* eesmine ling; BNST – ingl *bed nucleus of stria terminalis*; CM – tsentromediaanne; CM-Pf – CM talamus-parafastsikulaarne; FDA – Toidu- ja Ravimiamet, USA; GPe – *globus pallidus externus*; GPI – *globus pallidus internus*; ITP – *pedunculus thalami inferior*; MFB – mediaalne eesaju kimp; NAcc – *nucleus accumbens*; OFC – orbitofrontaalne korteks; PPN – *nucleus pedunculopontinus*; SCC – subkalloosne tsingulaarne korteks; STN – *nucleus subthalamicus*; VL – ventraalne lateraalne talamus; VS – ventraalne striatum; VTA – *area tegmentalis ventralis*

DBS LIIGUTUSHÄIRETE RAVIS

Parkinsoni tõbi

Parkinsoni tõbi on sageduselt teine neurodegeneratiivne haigus Alzheimeri tõve järel. Seda iseloomustavad bradükineesia, rigiidsus, treemor ja posturaalne ebastabiilsus (10). Iseloomulikud on ka teatud mittemotoorsed sümptomid nagu depressioon, kõhukinnisus, anosmia, väsimus ja unehäired (11). Parkinsoni tõbi esineb 1%-l üle 60aastastel ja 3%-l üle 80aastastel inimestel (10).

Sagedasim näidustus on Parkinsoni tõbi. DBS on tõhus bradükineesia, treemori, rigiidsuse ning düskineesiade ravis. Kaks peamist sihtmärki on STN ja GPI. Juhuslikustatud uuringud pole näidanud nende erinevust mootorsete häirete paranemisel

(mootorsed skoorid paranevad 25–60%), kuid STNi stimuleerimine võib vähendada dopamiini asendusteraapiat kuni 50% (5). Samas kaasneb STNi stimuleerimisega tõenäolisemalt depressiooni süvenemine ja visuaalse-motoorse töötlemise kiiruse langus kui GPI puhul (12). Nendel juhtudel, kui treemor on Parkinsoni tõve juhtiv sümptom, on võimalik *Vim*-i stimuleerimine (5). Kuna praegu kasutatavate piirkondade stimuleerimine ei paranda kõiki Parkinsoni tõve sümptomeid, käib ka uute sihtmärkide otsing. *Nucleus pedunculopontinus*'e (PPN) stimulatsioon võib parandada kõnnaku häireid ja nbM-i uuritakse kui potentsiaalset sihtmärki kognitiivsete sümptomite vähendamiseks (13).

DBSi kasutamine Parkinsoni tõve varases staadiumis võib ennetada mootorsete või

teiste sümptomite arengut. Kirurgilise ravi neuroprotektiivsele hüpoteesile ei ole veenvat kinnitust, kuid võimalik on, et kestev STNi kõrgsageduslik stimulatsioon vähendab dopaminergiliste rakkude hävimist, aeglustades nii haiguse progresseerumist (14).

Essentsiaalne treemor

Essentsiaalne treemor (ET) on ebaselge etioloogiaga sündroom, mida iseloomustab käte treemor koos pea, kaela või häälepaelte treemoriga või ilma nendeta. Sellega seostuvad ka mitmed mittemotoorsed sümptomid nagu kognitiivse võimekuse vähenemine, depressioon ja halb unekvaliteet. ET võib olulisel määral mõjutada patsientide elukvaliteeti, ET-patsiendid tunnevad võrreldes Parkinsoni tõbe põdevate patsientidega värinat päevas rohkem (15). ET on sagedasim liigutushäire täiskasvanutel (16). Esimest korda kirjeldati DBSi kasutamist ET ravis 1980ndatel.

ET tekkemehhanism on võrreldes Parkinsoni tõvega vähem selge, kuid intraoperatiivselt on täheldatud, et *Vim*-i rakud laenglevad sünkroonselt patsiendi treemoriga ja nende rakkude elektriline stimulatsioon katkestab treemori (6). *Vim* on ka FDA (USA Toidu- ja Raviamet) heakskiidetud sihtmärk ET ravis (5). Unilateraalne *Vim*-i stimulatsioon on tõhus keha, pea/kaela ja hääle treemori vähendamisel (kuni 63%), kahepoolne *Vim*-i stimuleerimine vähendab treemorit isegi rohkem (66–78%) (17).

Düstoonia

Düstooniat iseloomustavad püsivad või vahelduvad lihaskontraktsioonid, mis põhjustavad ebanormaalseid korduvaid liigutusi. Kahepoolset GPI stimulatsiooni on kasutatud medikamentoosle ravile allumatu düstoonia puhul (5). Teatud juhtudel võib DBS kõne alla tulla ka esma-avaliku ravina, näiteks generaliseerunud düstooniate puhul lastel. DBSi otstarbekuse kaalumisel võib kasu olla ka geneetilistest uuringutest: *DYT1*-düstoonia puhul on toime suurem kui *DYT6*-düstoonia puhul (6).

DBS parandab oluliselt motoorset funktsiooni: püsiv sümptomite vähenemine saavutatakse keskmiselt 65% ulatuses. Samas nagu ka Parkinsoni tõve ja ET puhul, leevenevad sümptomid sageli oluliselt, kuid ei kao täielikult, mistõttu on vaja stimulatsioonitehnoloogiat arendada (5).

DBSi toimemehhanism düstoonia puhul on keeruline. Varases operatsioonijärgses perioodis võib düstoonia stimulatsiooni katkestamisel taastekkida minutite või tundidega, samas mitu aastat kestnud stimulatsiooni katkestamisel võivad sümptomid taastekkida alles päevade või nädalate pärast. Seega on alust pidada DBSi haigust modifitseerivaks raviks düstoonia puhul ja põhjendatud võib olla selle kasutamine haiguse varasemas staadiumis (6).

DBS EPILEPSIA RAVIS

Epilepsia on krooniline polüetioloogiline haigus, mida iseloomustavad korduvad ja tavaliselt mitteprovotseeritud epileptilised hood. See on üks sagedasemaid kesknärvisüsteemi kroonilisi haigusi, Eestis oli 2009. aastal hinnanguliselt 6300 epilepsiaga inimest ja igal aastal lisandub ligikaudu 560 uut haigusjuhtu (18).

Umbes kolmandikul epilepsiapatsientidel ei allu haigus medikamentoosle ravile (18). Kirurgilise ravina oli esmalt kasutusele võetud reseksioon, mis on näidustatud ravimiresistentsete patsientide raviks, kellel on kirurgiliselt eemaldatav epileptogeenne kolle (18). DBS on näidanud tõhusust patsientidel ka ilma kindlalt lokaliseeritava epilepsia lähtekohata (5). Esmalt kirjeldati DBSi kasutamist epilepsia ravis 1970. aastatel. Talamuse eesmise tuuma (ANT) stimulatsioon on näidanud epileptiliste hoogude vähenemist rohkem kui pooltel patsientidel. SANTE-uuring oli esimene juhuslikustatud kontrolluuring DBSi mõju kohta epilepsia ravis, kus sihtmärgiks oli ANT. Uuriti 110 patsienti ja tulemuseks oli keskmine epileptiliste hoogude vähenemine 56% ulatuses kahe aasta ja 69% viie aasta pärast (19).

Peale epileptiliste hoogude on epilepsiat põdevatel patsientidel ka muud käitumuslikud ja kognitiivsed probleemid. Pärast DBSi rakendamist on kirjeldatud depressiooni, ärevuse, tähelepanu ja tuju paranemist (6).

DBSi on epilepsia raviks heaks kiitnud FDA (5). Samas ei vabane enamik patsiente hoogudest täielikult, mis ei võimalda teiste kirurgiliste meetodite asendumist DBSiga (6). Tähelepanuväärne on asjaolu, et erinevate ajupiirkondade süvastimulatsiooni tõhusus on sarnane uitnärvielektrostimulatsiooni kliinilise toimega epilepsia puhul. See näitab, et patoloogilise võrgustiku efektiivne moduleerimine on võimalik mitmest lähtekohast (20).

DBS PSÜHHIAATRILISTE HAIGUSTE RAVIS

DBSi toime motoorsetele võrgustikele peajus ajendas uurima selle rakendamist ka mittemotoorsetes struktuurides, k.a limbilises võrgustikus. Papezi võrgustik on osa limbilisest süsteemist, mis koosneb valgeaine traktidega ühendatud süvastruktuuridest (vt joonis 4). Papezi võrgustik on seotud õppimise ja mälu, kuigi esialgu arvati, et see reguleerib käitumist ja emotsioone (21). Emotsioonidega on primaarselt seotud teised limbilised struktuurid – *amygdala* ja orbitofrontaalne korteks (OFC).

Peamisteks sihtmärkideks ravile halvasti alluvate psühhiaatriliste haiguste korral on osutunud limbilise süsteemi tähtsad osad või valgeaine traktide koonduskohad (6, 22).

Kuigi kontseptsioon on paljulubav, säilivad mitmed probleemid: psühhiaatrilised haigused on heterogeensed ja hõlmavad mitut võrgustikku korraga; ravitulemuste hindamisel on haigustel vähe (kui üldse) biomarkereid; puudub ühtne arusaam optimaalsetest ravitulemustest ja raviresistentsuse definitsioonist konkreetse haiguse kontekstis jne. Samuti pole väheolulised psühhoneurokirurgia suhtes esinevad stigmad. Samas ei lase huvil DBSi vastu kustuda perspektiiv mõjutada patoloogilisi võrgustikke peajus otse ja taaspöörduvalt, tekitamata kahjustuskoldeid (6).

Obsessiv-kompulsiivne häire ja DBS

Obsessiiv-kompulsiivne häire (OKH) on sündmõtete ja sundtegedega kulgev haigus, mis vaevab hinnanguliselt 2% rahvastikust (5). Patsiendid veedavad sageli tunde, tegeledes enda mõtete ja käitumisega, mis võib põhjustada sügava puude ja depressiooni.

Kuni kolmandikul juhtudest ei allu haigus tavalisele farmakoloogilisele ja psühhote-rapeutilisele ravile (6).

Kirurgiline ravi kapsulotoomia näol on ajalooliselt olnud OKH puhul viimase valiku ravi. Kuigi kapsulotoomia on suhteliselt väikse riskiga protseduur, on see mittepöörduv ja teatud juhtudel on võimalik ümbritseva koe vigastus (k.a pareesi teke). DBS võimaldab saada toimet pöörduval moel, tekitamata kahjustuskollet (22). Parkinsoni tõve raviks teostatava STN-DBSi puhul märgati, et patsientidel, kellel esineb koos Parkinsoni tõvega ka OKH, paranevad oluliselt ka viimase sümptomid (6).

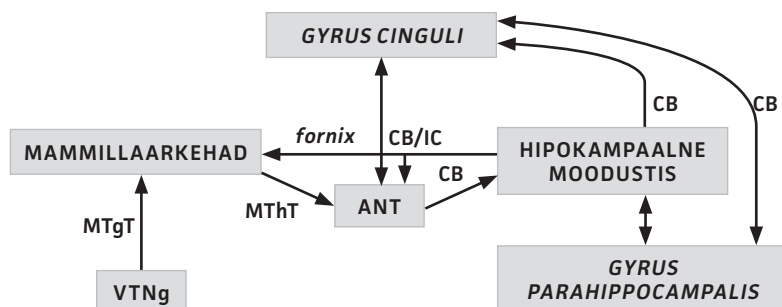
OKH aluseks peetakse häireid kortiko-striato-talamo-kortikaalsetes võrgustikes, mille olulisteks osadeks on ventraalne kapsel ja ventraalne *striatum* (VC-VS) ja STN (22). DBSi on FDA OKH raviks heaks kiitnud. Ravitulemus varieerub patsienditi (23). Uuringutega on näidatud *Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale*'i (Y-BOCS) skoori paranemist. Westen kaasautoritega uuris 108 patsienti, kellel oli DBSi toime Y-BOCSi skoor paranenud keskmiselt 47,7% võrra (24). 58,2%-l patsientidest oli kliiniliselt oluline skoori vähenemine 35% võrra (24).

STN-DBS on OKH puhul viimase valiku ravi ehk näidustatud raske kuluga ja kõiki-dele muudele ravimeetoditele allumatu haiguse puhul (25). Enne stimulaatori paigaldamist pakutakse patsientidele üldjuhul mitu farmakoloogilist ja mitte-farmakoloogilist (nt kognitiiv-käitumuslik teraapia) raviviisi. DBSi ja muude raviviiside kombineerimise kohta on küll vähe infot, kuid sel võib tõenäoliselt olla sünergistlik toime (22).

Tourette'i sündroom

Tourette'i sündroomi iseloomustavad mitmed sümptomid: korduvad liigutused ja hääliitsused (tikid), aga ka psühhiaatrilised kõrvalekalded nagu isiksusehäired, ärevus, depressioon, ainete kuritarvitamine ja paljud muud häired (6). Arvatakse, et sarnaselt OKHga on Tourette'i sündroomi patogenees seotud kortiko-striato-talamo-kortikaalse võrgustikuga (vt joonis 3) (5).

Praegu on Tourette'i sündroomi põdevatel haigetel läbi viidud vähemalt 150 DBS-operatsiooni (6). Umbes pooltel juhtudel stimuleeriti talamust, umbes 40% patsientidel GPd. Tikide raskuse skaala (ingl *Yale Global Tic Severity Scale*) paranemine üle 50%



ANT – talamuse eesmine tuum; CB – tsingulaarkimp; IC – *capsula interna*; MThT – mammillotalaamiline trakt; MTgT – mammillotegmentaalne trakt; VTNg – ventraalne tegmentaalne Guddeni tuum

Joonis 4. Papezi võrgustik (20).

viitab positiivsele DBSi mõjule Tourette'i sündroomi sümptomitele (5). Samas on kindlate järeltulemuste tegemiseks vajalikud edasised juhuslikustatud kontrolluuringud, kuna seniste uuringute tulemused on olnud teatud määral vastuolulised (6).

DBS ja depressioon

Depressioon on sageli esinev aladiagnostitud ja alaravitud psüühikahäire. Paljudel juhtudel on tegemist kroonilise probleemiga, kuna iga eelnev episood suurendab selle kordumise riski. Umbes 5% Eesti rahvastikust kannatab hetkel depressiivse häire all. Eestis perearsti külastavatel patsientidel esineb depressiooni kuni igal 6. patsiendil ja eelneva 6 kuu jooksul on depressiooni episood esinenud igal 4. patsiendil (26). Depressioon mõjutab patsientide elukvaliteeti ja igapäevast hakkamasaamist, aga ka elukestust (27). Depressiooni kujunemises on olulised häired peaaegu emotsionaalsetes neuraalsetes võrgustikes ja nende võrgustike modulatsioon koos muude ravivõtetega võib häireid parandada. DBSi kandidaat võiks olla raske, ravimiresistentse depressiooniga haige (22).

Oletatav depressioonivõrgustik põhineb traktograafilistel uuringutel, teadaolevatel farmakoloogilistel ja anatoomilistel ühendustel ning koosneb prefrontaalsetest piirkondadest, hipokampusest, *amygdala*'st ja basaalganglionidest. Peamised sihtmärgid DBS-ravis on subkalloosne tsingulaarne korteks (*subcallosal cingulate cortex*, SCC), VC-VS ja mediaalne eesaju kimp (*medial forebrain bundle*, MFB), mis võimaldavad depressiooni põhjustavasse võrgustikku siseneda.

Depressioon on heterogeenne haigus. Uuringud näitavad väga erinevat remissiooni vastuseks DBS-ravile. Erinevuse võimalik põhjus on elektroodide mitteoptimaalne paigutus. Samuti on mõistlik depressiooniga patsiente stimulatsiooniks valides arvestada depressiooni alatüüpi. Sihtmärgi valik stimulatsiooniks peaks olema juhupõhine, arvestades patsiendi sümptomeid ja funktsionaalse pildidiagnostika leidu (22).

Muud haigused

Vähem uuritud haigused, mille puhul on märgatud DBSi toimet, on söömishäireid, ainete kuritarvitamine ja sõltuvus. DBSi hüpoteetilist toimet nende häirete korral on kõige vähem uuritud ja tõendid on enamasti

kaudsed (toimet on märgatud, kui DBSi rakendati teiste haiguste raviks).

Rasvumus (KMI > 40 kg/m²) ja *anorexia nervosa* (KMI < 18,5 kg/m²) on sisuliselt kaks sama telje äärmust, mõlemat ühendab ebatervislik kaal ja kehakuju. Haiguste patogenees on keeruline ning hõlmab häireid aju mesolimbilises ja mesokortikaalses rajas, homeostaasi mehhanismides, nälja ja küllastuse keskustes. Potentsiaalsed sihtmärgid DBSiks on lateraalne hüpotalamus ja NAcc (28). *Anorexia nervosa* puhul on esmaseks vihjeks stimulatsiooni kasutamise otstarbekusest olnud kirurgilised operatsioonid nagu talamotoomia, kapsulotoomia. Tõenäoliselt on haigus seotud häiretega mitmes võrgustikus, k.a hüvitise võrgustikus. DBSi uuringuid *anorexia nervosa* raviks on tehtud mitu, tulemused pole üheselt tõlgendatavad (5).

Ainete kuritarvitamine ja sõltuvus on olulised sotsiaalsed probleemid. DBSi positiivne mõju sõltuvustele on tulenenud meetodi kasutamisest muude haiguste, nt OKH ravis, seega oli esimeste sihtmärkide seas STN, aga ka NAcc. Tõhususe väljaselgitamiseks on vajalikud edasised uuringud (5).

DBS ALZHEIMERI TÕVE RAVIS

Alzheimeri tõve puhul on tegemist neurodegeneratiivse haigusega, mida iseloomustab neuronite hävimine ja sellega kaasnev kognitiivne talitlushäire (5). Alzheimeri tõbi on neuroloogilistest haigustest peavalu järel sagedasim haigus ja patsientide arv suureneb märkimisväärselt seoses rahvastiku vananemisega. Arvutuslikult võiks Eestis olla umbes 13 000 dementsussündroomiga haiget, üle poole neist haigusjuhtudest peaks moodustama Alzheimeri tõbi. Eesti ravijuhendi järgi on Alzheimeri tõve ravivõimaluste seas farmakoloogiline (koliinesteraasi inhibiitorid ja kaltsiumikanali N-metüül-D-aspartaadi retseptori antagonistid) ja mittefarmakoloogiline ravi (kognitiivne treening, tegevusteraapia, muusikateraapia) (29). Kuna medikamentoose ravi võimalused on Alzheimeri tõve puhul piiratud, on aina suurem huvi muude raviviiside vastu.

Hiljutised uuringud näitavad erinevate kognitiivsete ja mälu seotud võrgustike, k.a Papezi võrgustiku (vt joonis 4) häireid Alzheimeri tõve puhul ja DBS on seega potentsiaalne ravimeetod. Läbi on viidud I ja II faasi kliinilised katsed, kus uuriti

fornix'i stimuleerimist. *Fornix* on oluline juhtetee Papezi võrgustikus, mis aktiveerib mitut mälu ja kognitsiooniga seotud rada. *Fornix*'i DBSi kliiniline toime ei ole veel teada. Topeltpimendatud juhulikustatud uuringu II faasis ei tulnud välja olulist erinevust DBSi ja stimulatsiooni puudumise vahel. Samas oli üle 65aastastel patsientidel kognitiivse võimekuse halvenemine väiksem kui võltsstimulatsiooni saanutel. Praegu käib III faasi uuring, et teha kindlaks *fornix*'i DBSi tõhusus üle 65aastastel (5).

Samuti on katsetatud nbM-i DBSi raken-damist. Kolinergiline innervatsioon on oluline õppimise ja mälu mehhanismides ning Alzheimeri tõve puhul on nbM-i kolinergiliste neuronite kadu tähtis lüli haiguse patogeneesis. 2015. aastal avaldatud uuringus osalenud kuuest nbM-DBS-i patsiendist vastasid ravile neli (30).

DBS KROONILISE VALU RAVIS

Krooniline valu vaevab 5–19% rahvastikust (5). Esimesed kirjeldused DBSi kasutamise-st kontrollimatu valu raviks pärinevad 1950ndatest. Kirurgilised operatsioonid aitasid sihtmärkide leidmisel: tsingulotoomia vihjas eesmise tsingulaarse korteksi (ACC) kasutamisele DBSi potentsiaalse sihtmärgina (5). ACC on olemuselt *gyrus cinguli* osa ehk limbiline struktuur ja toimib üldjuhul monitorina, mis annab märku vajalikest käitumuslikest kohandustest kehaliste või kognitiivsete väljakutsete korral. ACC aktiveerub koos valuaistinguga (31). Peale ACC on DBSi sihtmärgid ka periakveduktaalne/periventrikulaarne hallaine (PAG/PVG) ja sensoorne talamus (ventraalne posterioorne mediaalne ja lateraalne tuum) (5), mis on mõlemad valuvõrgustiku komponendid peaajus (31). Valuravis on DBSi puhul kasutatud madalamaid sagedusi (< 50 Hz), sagedus > 70 Hz on seotud hüperalgeesia tekkega (32).

Samuti huvipakkuv on motoorse ajukoore stimulatsioon valu ravis: jäseme fantoomvalu, postherpeetiline neuralgia, *sclerosis multiplex*'i puhune valu, seljaaju vigastuse järgne valu, peaajutrauma kahjustuse järgne valu (5). Kuigi DBS abil on võimalik valu intensiivsust vähendada (5), pole kliinilised uuringud senini paljulubavad (22): tulemusi on suhteliselt raske tõlgendada valuaistingu subjektiivsuse tõttu (6), samuti vajavad lisaurimist valu neuuraalsed võrgustikud (5).

DBSi TÜSISTUSED

Peamine risk DBSi puhul on koljusisene verejooks, mis esineb umbes 1–2%-l juhtudest (k.a väiksed verejooksud, mis ei avaldu kliiniliselt). Epileptiliste hoogude esinemine DBSi järel on 1%. Süvaveenitromboosi, flebiidi, pneumoonia, kuseteede nakkuse, kopsuemboolite tekke tõenäosus on alla 2%. Suremus DBSi järel on umbes 0,4%, mis on tingitud peamiselt postoperatiivsest müokardiinfarktist ja kopsuarteri embooliast (5).

Teatud riskid on seotud vahetult DBSi seadmega. Need on juhtme nihkumine ja murdumine (2–3%) ning seadme implantaerimisega seotud infektsioonid (3–8%). Elektrilise stimulatsiooni kõrvalnähud sõltuvad DBSi sihtmärgist ja juhtmete anatoomilisest paiknemisest ning võivad viia nii kraniaalnärvi häire, motoorsete sümptomite kui ka kognitiivsete, psühhiaatriliste ja autonoomsete häireteni (5).

DBSi TULEVIK

Traktograafia (DTI) ja magnetresonants-tomograafia võimaldavad sihtmärkide täpsemat lokaliseerimist ja intraoperatiivset kontrolli. Paremad akud või nahakaudne laadimine võimaldavad pikemat seadme eluiga, innovaatilisemad protsessorid keerulisemaid stimulatsiooniprogramme, näiteks erinevate elektroodide stimuleerimist erineva sagedusega. Uued elektroodid võimaldavad teha stimulatsiooni kindlas valitud suunas, vähendades kõrvaltoimeid (ingl *directional stimulation*) (1, 5).

Nüüdisaja DBSi seadmed töötavad kindla programmeeritud algoritmi järgi, mis ei arvesta muutustega kesknärvisüsteemis. Suletud lünga (*closed-loop*) ehk adaptiivne stimulatsioon võib tulevikus võimaldada stimulatsiooni paremini kontrollida. Adaptiivse stimulatsiooni puhul toimub sihtmärgi neuuraalse aktiivsuse registreerimine stimuleeriva elektroodi kaudu ja programmi kohandatakse vastavalt sellele (1).

Veel üks DBSi seadmete arengusuund on südamestimulaatorite puhul juba võimalik olev interneti kaudu andmete edastamine baasjaamale, mis võimaldab erakorralisi seisundeid ja seadmega seotud probleeme kiiresti diagnoosida. Eriti tõhus oleks tagasiside adaptiivsetelt stimulaatoritelt (1).

Tulevikus on võimalik DBS muuta vähem invasiivseks ja asendada see teiste meetoditega näiteks fokuseeritud ultraheliga,

optogeneetikaga või transkraniaalsete elektromagneetiliste väljadega (1).

KOKKUVÕTE

Peaaju süvastimulatsioon on neurokirurgiline ravimeetod, mille abil mõjutatakse haigusest haaratud neuuraalseid võrgustikke peaajus, et saavutada kliiniline toime. DBS on tänapäeval ravistandard liigutushäirete ravis, paljudes keskustes kasutatakse DBSi samuti epilepsia ja obsessiiv-kompulsiivse häire ravis. Võimalik on DBSi rakendada ka teiste haiguste puhul, aga see ei ole veel saanud piisavalt tõendus põhisust. Nendeks haigusteks on depressioon, Alzheimeri tõbi, sõltuvushäired, krooniline valu jt. Uued arengusuundumused neuroteaduste valdkonnas, uute sihtmärkide avastamine ja adaptiivne neurostimulatsioon võivad laiendada DBSi kasutamist veelgi.

VÕIMALIKU HUVIKONFLIKTI DEKLARATSIOON

Artikli autoritel puudub huvikonflikt seoses artiklis kajastatud teemaga.

SUMMARY

Deep brain stimulation: is it something more than treatment of movement disorders?

Andrei Mjakišev¹

Supervisor: Artur Vetkas²

Deep brain stimulation (DBS) is a surgical method that consists in placing electrodes into specific targets in the brain and stimulating them with electrical impulses. DBS creates a possibility to reversibly modulate the function of neuronal networks without significant focal impairment of the brain. DBS is used in treatment of neurological diseases, foremost movement disorders, and has opened up new possibilities for studying the pathophysiology of brain diseases. Despite the minimally invasive character of DBS, it is still a neurosurgical procedure, which has potential risks and side effects like infection or haemorrhage. Wider usage of DBS (e.g. in treatment of epilepsy and obsessive-compulsive disorder) is based on randomised trials, but is nowadays focused on multidisciplinary treatment of treatment-resistant patients. The aim of this overview was to describe the latest developments of clinical usage of DBS.

KIRJANDUS/REFERENCES

- Pycroft L, Stein J, Aziz T. Deep brain stimulation: An overview of history, methods, and future developments. *Brain Neurosci Ad* 2018;2:1–6.
- Jakobs M, Fomenko A, Lozano AM, Kiening KL. Cellular, molecular, and clinical mechanisms of action of deep brain stimulation - a systematic review on established indications and outlook on future developments. *EMBO Mol Med* 2019;11:e9575.
- Rätsep T. Funktsionaalne neurokirurgia. Ettekanne konverentsil "Närvikliinik 100", 2020.
- Taba P, Asser T, Krikmann Ü jt. Parkinsoni tõve Eesti ravijuhend; 2007.
- Lee DJ, Lozano CS, Dallapiazza RF, Lozano AM. Current and future directions of deep brain stimulation for neurological and psychiatric disorders. *J Neurosurg* 2019;131:332–42.
- Lozano AM, Lipsman N, Bergman H, et al. Deep brain stimulation: current challenges and future directions. *Nat Rev Neurol* 2019;15:148–60.
- Lozano AM, Lipsman N. Probing and regulating dysfunctional circuits using deep brain stimulation. *Neuron* 2013;77:406–24.
- Sullivan CRP, Olsen S, Widge AS. Deep brain stimulation for psychiatric disorders: From focal brain targets to cognitive networks. *Neuroimage* 2021;225:117515.
- Quiñones-Hinojosa A. *Schmidke & Sweet operative neurosurgical techniques: indications, methods, and results*. 6th ed. Philadelphia: Elsevier; 2012.
- Lee A, Gilbert RM. Epidemiology of Parkinson disease. *Neurol Clin* 2016;34:955.
- Schrag A, Horsfall L, Walters K, Noyce A, Petersen I. Prediagnostic presentations of Parkinson's disease in primary care: a case-control study. *Lancet Neurol* 2015;14:57–64.
- Follett KA, Weaver FM, Stern M, et al. Pallidal versus subthalamic deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2010;362:2077–91.
- Nombela C, Lozano A, Villanueva C, Barcia JA. Simultaneous stimulation of the globus pallidus interna and the nucleus basalis of Meynert in the Parkinson-dementia syndrome. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2019;47:19–28.
- Asser T. Peaaju süvastimulatsiooni kasutamine Parkinsoni tõve varases staadiumis. *Eesti Arst* 2014;93:104–5.
- Klamas AG. Essentsiaalne treemor. *Eesti Arst* 2020;99:232–8.
- Louis ED, Ferreira JJ. How common is the most common adult movement disorder? Update on the worldwide prevalence of essential tremor. *Mov Disord* 2010;25:534–41.
- Dallapiazza RF, Lee DJ, De Vloop P, et al. Outcomes from stereotactic surgery for essential tremor. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2019;90:474–82.
- Haldre S, Karro H, Nurmiste A jt. Epilepsia Eesti ravijuhend 2009. *Eesti Arst* 2009;88:533–44.
- Fisher R, Salanova V, Witt T, et al. Electrical stimulation of the anterior nucleus of thalamus for treatment of refractory epilepsy. *Epilepsia* 2010;51:899–908.
- Kulju T, Haapasalo J, Lehtimäki K, Rainesalo S, Peltola J. Similarities between the responses to ANT-DBS and prior VNS in refractory epilepsy. *Brain Behav* 2018;8:e00983.
- Escobar I, Xu J, Jackson CW, Perez-Pinzon MA. Altered neural networks in the papez circuit: implications for cognitive dysfunction after cerebral ischemia. *J Alzheimers Dis* 2019;67:425–46.
- Sullivan CRP, Olsen S, Widge AS. Deep brain stimulation for psychiatric disorders: From focal brain targets to cognitive networks. *Neuroimage* 2021;225:117515.
- Janssen MLF, Temel Y. Special issue: trends in clinical deep brain stimulation. *J Clin Med* 2021;10:178.
- van Westen M, Rietveld E, Figue M, Denys D. Clinical outcome and mechanisms of deep brain stimulation for obsessive-compulsive disorder. *Curr Behav Neurosci Rep* 2015;2:41–8.
- Rapinesi C, Kotzalidis GD, Ferracuti S, Sani G, Girardi P, Casale AD. Brain stimulation in obsessive-compulsive disorder (OCD): a systematic review. *Curr Neuropharmacol* 2019;17:787–807.
- Kleinberg A, Jaanson P, Lehtmet A jt. Depressiooni ravijuhend perearstidele. *Eesti Arst* 2011;90:431–46.
- Whiteford HA, Harris MG, McKeon G, et al. Estimating remission from untreated major depression: a systematic review and meta-analysis. *Psychol Med* 2013;43:1569–85.
- Harat M, Rudaś M, Zieliński P, Birska J, Sokal P. Nucleus accumbens stimulation in pathological obesity. *Neurol Neurochir Pol* 2016;50:207–10.
- Linnamägi Ü, Krikmann Ü. Valminud on Alzheimeri tõve ravijuhend. *Eesti Arst* 2018;97:191–2.
- Kuhn J, Hardenacke K, Lenartz D, et al. Deep brain stimulation of the nucleus basalis of Meynert in Alzheimer's dementia. *Mol Psychiatry* 2015;20:353–60.
- Caston RM, Smith EH, Davis TS, Rolston JD. The cerebral localization of pain: anatomical and functional considerations for targeted electrical therapies. *J Clin Med* 2020;9:1945.
- Farrell SM, Green A, Aziz T. The current state of deep brain stimulation for chronic pain and its context in other forms of neuromodulation. *Brain Sci* 2018;8:15.

¹ student, Faculty of Medicine, University of Tartu, Estonia,
² Department of Neurology, University of Tartu, Estonia

Correspondence to:
Andrei Mjakišev
andrei.mjakishev@ut.ee

Keywords:
deep brain stimulation,
activity disorders of
neuronal networks