

Syväaivostimulaatio Parkinsonin taudin hoitoon

Jani Kähkönen
766385A LuK-tutkielma
Matemaattisten ja fysikaalisten tieteiden tutkinto-ohjelma
Luonnontieteellinen tiedekunta
Oulun yliopisto
Kesäkuu 2021

Sisällys

Johdanto	3
Basaaligangliot	3
Parkinsonin tauti	6
Syväaivostimulaatio	6
Solutason vaikutukset	6
Vaikutukset hermopiiriin	7
Elektrodi ja sen paikka	9
Hypoteesit syväaivostimulaation vaikutuksista	10
Syväaivostimulaation tulevaisuus	10
Kirjallisuus	11

Johdanto

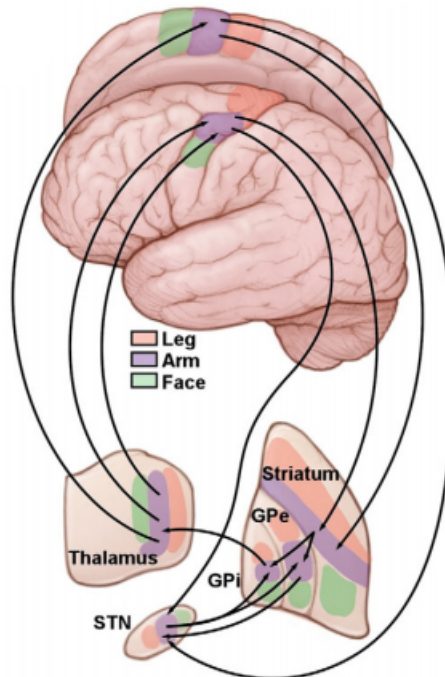
Parkinsonin tauti (Parkinson's disease, PD) on neurodegeneroiva tauti, jolle ei ole vielä löydetty parannuskeinoa, mutta oireiden lievennystä on jo pitkään tutkittu. Taudin aiheuttama neuronien degeneraatio basaali-ganglioissa aiheuttaa häiriöitä aivojen motorisissa alueissa, johtuen Parkinsonin taudin oireisiin. Syväaivostimulaatiolla (deep brain stimulation, DBS) saadaan Parkinsonin taudin oireet pysymään hallittavavilla tasoil-la, mutta syitä tälle ei tiedetä varmasti, vaikka stimulaatio on ollut jo pitkään tunnettu hoitokeino [1, 7]. Hypoteeseja oireiden hoidolle on monia [9], mutta tutkimustulokset eivät anna varmuutta asiasta. Tutkimus-ta vaikeuttaa eettisyys, elektrodin paikan sijainti, monet eri parametrit, sekä yleinen aivojen verkoston monimutkaisuus. Tutkimukset useimmi-ten tehdäänkin erilaisilla kuvantamisilla, matemaattisilla ja simuloivilla malleilla, sekä eläinkokeilla. Siltikin syväaivostimulaatio on hyvin ylei-sesti käytössä, toimii hyvin ja hoitokeinona se on jatkuvasti kehittyvä, vaikka perinpohjainen tieto ja ymmärrys puuttuukin.

Basaaligangliot

Basaaliganliihin (kuva 1) lasketaan aivojuovio (corpus striatum), sekä linssitumake (pallidium). Aivojuovio koostuu caudatesta ja putamenis-ta, ja nämä ovat basaaliganlioiden signaalien vastaanotto-, 'input'-alue, jotka saavat projektioita aivokuorelta [18]. Näissä alueissa havaitaan ak-tivoitumista jopa useita sekunteja ennen liikkeen alkamista. Aivokuoren glutaminergiset¹ projektiot päätyvät aivojuovion okahaarakkeisiin välit-täjäneuroneihin (medium spiny neurons, MSN) ja yksittäinen projek-tio synapsoi usean MSN:n kanssa. Lisäksi MSN:t saavat dopaminergisiä² 'input'-signaaleja mustatumakkeen tiiviiltä osalta (substantia nigra pars compacta, SNpc). Nämä synaptoituvat lähellä aivokuoren projektioiden synapseja reseptoreihin (D1), ja näin moduloivat yläaivojen projektioi-

¹glutamaatti on yksi hermoston välittäjäaineista, jonka toiminta on yleensä ek-sitatorista

²dopamiini on myös yksi hermoston välittäjäaine



Kuva 1: Basaaligangliot ja osa niissä sijaitsevista hermoneiteistä [15].
 Kuva on julkaistu alkuperäisjulkaisun tekijänoikeuden omistajan luvalla.

den vaikutuksia antamalla eksitoivia signaaleja. MSN:t vaativat monta eksitoivaa signaalia aktivoituakseen, jonka takia niihin synaptoituukin suuri määrä neuroneja.

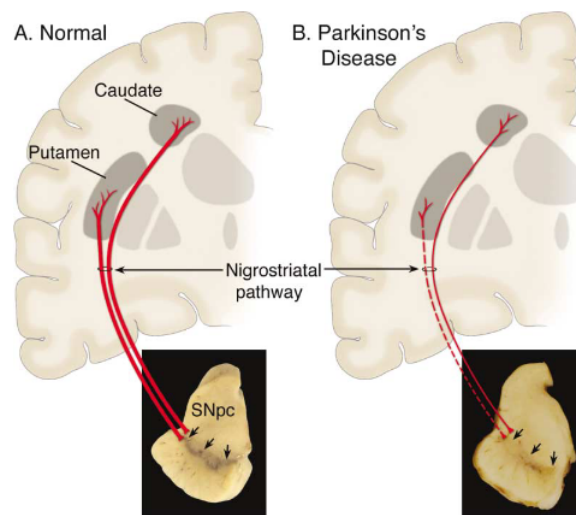
Projektiot aivojuoviosta muualle basaaliganglioihin ovat GABAergisiä³, eli inhibitorisia, ja ne projektoituvat linssitumakkeeseen, ja siellä sijaitseviin linssitumakkeen palloon (globus pallidus, GP) ja mustatumakkeen retikulaariseen osaan (substantia nigra pars reticulata, SNpr). Lisäksi linssitumakkeen pallo jakautuu kahteen osaan, ulkoiseen (globus pallidus external, GPe) ja sisäiseen (globus pallidus internal, GPi) osaan. Linssitumakkeen neuronit ovat myös GABAergisiä, ja ne lisäksi omaavat korkean ja spontaanin aktiopotentiaali-taajuuden (AP-taajuus), tarkoittaen, että linssitumakkeen projektiot ovat jatkuvasti inhibitorisia, ellei niitä ensin inhiboida. Linssitumakkeen projektiot kulkeutuvat talamuksen tumakkeille, ja talamuksen tumakkeet projektiot suuntaavat aivokuoren motorisille alueille. Levossa siis linssitumake jatkuvasti inhiboi talamuksen tumakkeita, estäen liikkeiden synnyn, mutta aivojuovion aktivoituminen aiheuttaa linssitumakkeen inhibition, jolloin talamuksen neuronien inhibition vähenee, ja liikkeitä syntyy.

Basaaligangliot toimivat 'keskus-reunus'-organisaatiolla ('center-surround'). Tähän mennessä kuvattu systeemi on 'keskus'-systeemi, joka mahdol-

³GABA = gamma-aminovoihappo, joka on yksi hermoston välittäjäaineista

listaa haluttujen liikkeiden tapahtumisia. Lisäksi basaali­ganglioissa on 'reunus'-systeemi, joka mahdollistaa, että vain ja ainoastaan halutut liikkeet tapahtuvat. Sen lisäksi, että aivojuovioiden MSN:t projektoituvat kohti GPi:a, osa MSN:sta projektoituu kohti GPe:a. Nämä MSN:t saavat myös SNpc:stä dopaminergisiä 'input'-signaaleja, mutta nämä signaalit ovat inhibitorisia toisin kuin 'keskus'-systeemissä, ja synaptoituvat MSN:en D2 reseptoreihin. GPe:n 'output'-on myös GPi:n tavoin inhibitorista, ja täten aivojuovion inhibitorinen vaikutus vähentää inhibointia GPe:n projektioiden kohteissa. GPe:n viejähaarakkeet päätyvät tyvitumakkeeseen (subthalamic nucleus, STN) ja GPi:hin. GPe näin inhiboi GPi:tä, mutta STN omaa neuroneita, jotka ovat postsynaptisesti eksitoivia. Aivojuuvio siis vähentää GPe:n aiheuttamaa STN:än inhibointia. STN:n projektiot suuntaavan kohti mm. GPi:tä ja eksitoivat sitä. GPi taas jatkuvasti inhiboi talamusta, joten sen eksitointi nostaa talamuksen inhiboinnin tasoa ja näin estää tarpeettoman liikkumisen. [18]

STN tekee muutakin kuin vain osallistuu 'reunus'-systeemiin. Se toimii kummassakin reitissä enemmän taustalla. 'Keskus'-systeemissä, se eksitoi mustatumaketta vapauttamaan dopamiinia kohti aivojuovion MSN:ien D1 reseptoreita, eksitoiden niitä. Mustatumakkeen eksitointi myös aiheuttaa inhibitorisen vasteen kohti STN:ää, joka estää liiallisen mustatumakkeen eksitoinnin. 'Reunus'-systeemissä STN eksitoi mustatumaketta lähettämään dopamiinia tällä kertaa MSN:ien D2 reseptoreihin, joilla on inhibitorinen vaikutus, joka estää liian suuren talamuksen inhiboinnin. STN siis osallistuu liikkeiden hienosäätöön.



Kuva 2: Parkinsonin taudin vaikutukset [3]

(A) Terveen kohteen SNpc ja sen neuronit

(B) Parkinsonin tautia sairastavan kohteen SNpc ja taudin aiheuttama degeneraatio.

Kuva on julkaistu alkuperäisjulkaisun tekijänoikeuden omistajan luvalla.

Parkinsonin tauti

Parkinsonin taudin kuvasi James Parkinson vuonna 1817 ja tauti on nimetty hänen mukaansa. Tauti on hyvin yleinen neurodegeneroiva tauti, jonka yleisimmät oireet ovat vapina, lihasjäykkyys ja liikkeiden hidastuminen (brakykinesia). Fyysisten oireiden lisäksi taudin oireisiin kuuluu myös psykologisia oireita, kuten dementiaa ja masennusta. Taudin aiheuttajana on SNpc:n dopaminergisten neuronien kuolema [3] (kuva 2). Näiden neuronien kuolema vähentää SNpc:n vaikutusta aivojuovion MSN:ien hallintaan aiheuttaen pienemmän eksitoinnin määrän 'keskus'-systeemissä ja suuremman eksitoinnin määrän 'reunus'-systeemissä. Nämä johtavat liian suureen talamuksen inhibointiin ja näin vaikeuttavat liikkumista aiheuttaen Parkinsonin taudin motoriset oireet.

Syväaivostimulaatio

Syväaivostimulaation (DBS) tarkoitus ei ole varsinaisesti parantaa Parkinsonin tautia tai muita sairauksia, vaan korjata tai korvata aivoissa tapahtunut hermoeittien häiriö [13]. DBS:n tarkka vaikutus hermopiireihin ja mm. Parkinsonin taudin oireiden hoitoon on vielä tuntematon, mutta on selkeää, että oireet helpottavat. Yleisin käytetty stimuloitava kohde on STN, vaikka muidenkin tumakkeiden stimulointi Parkinsonin taudin vaurioittamassa hermoverkossa antaa samanlaisia tuloksia [15]. Käyttäen STN:ää kohdealueena stimulaation vaikutus maksimoidaan ja muiden alueiden kokema vaikutus minimoidaan. Lisäksi käytetyn energian määrä pidetään minimissä [15].

Solutason vaikutukset

Kolme eri ionia ovat aksonin toiminnan kannalta erityisen tärkeitä. Na^+ ja Cl^- , joiden konsentraatiot ovat levossa paljon suurempia solukalvon ulkopuolella, sekä K^+ , jonka kalvon sisäinen konsentraatio on suurempi kuin ulkopuolinen. Näiden kolmen lisäksi on vielä korkeampi Ca^{2+} -konsentraatio kalvon ulkopuolella kuin sisällä. Aksonin lepopotentiaali on noin -70 mV, joka on lähellä K^+ - ja Cl^- -ionien Nernstin potentiaalia. Täten K^+ - ja Cl^- -virtaukset pitävät lepopotentiaalia yllä. Kalvo on myös hieman permeaabeli Na^+ -ioneille, jonka Nernstin potentiaali on n. +55 mV, mikä tarkoittaa sitä, että aktiopotentiaalin depolarisaation aikana natriumia virtaa solun sisään. Yleistä ionitasapainoa ylläpitää natriumkalium-pumppu [17]. Aksoneissa natriumin lepopermeabiliteetti johtuu siitä, että pieni osa jänniteriippuvista natriumkanavista on auki lepopotentiaalissa [17]. Levossa suurin osa natriumkanavista on 'kiinni'-tilassa,

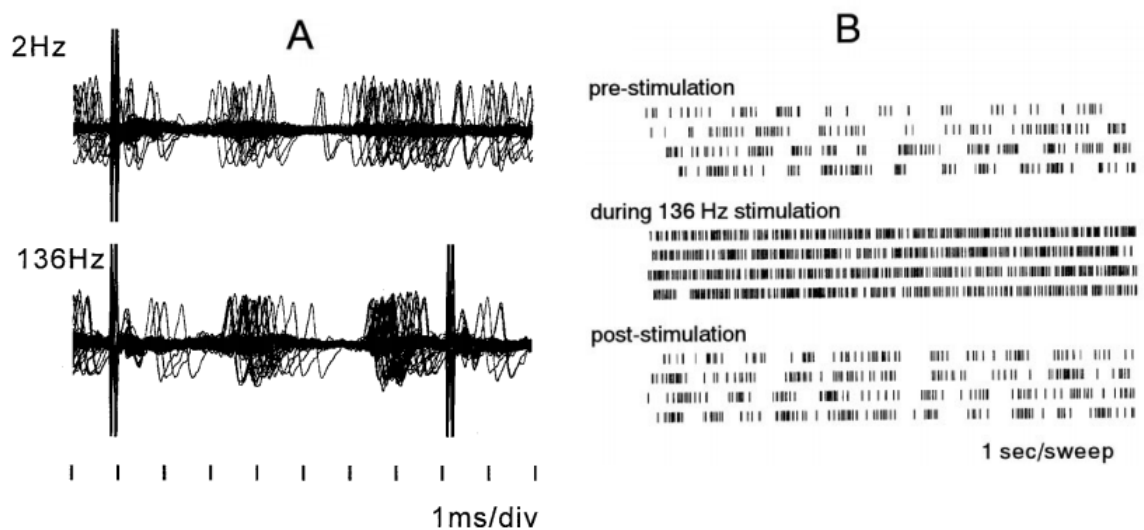
mutta aktivoitavissa, kun kalvon depolarisointi tapahtuu. Näitä kanavia on erityisesti myelinoitujen aksonien Ranvierin kuroumissa [17], ja ne ovat myös pääasiallinen kohde DBS:lle [14, 16], sillä niiden aktivointi on yksinkertaisesti helpompaa kuin neuronien soomien aktivointi, koska soomat omaavat suuremman kapasitanssin [19].

Aktiopotentiaalin aikana natriumkanavia aukeaa, ja natriumin sisäänvirtaaminen aiheuttaa kalvon depolarisaation. Kalvon potentiaali voi muuttua jopa -70mV :sta $+20\text{mV}$:iin, koska kanavat toimivat "kaikki tai ei mitään"-periaatteella [17], joka johtaa tilanteeseen, että natriumkanavat sulkeutuvat, koska ne päätyvät inaktivaatiotilaansa. Yhdessä kuroumassa tapahtuva potentiaaliero aiheuttaa transientin depolarisaation viereisissä kuroumissa, ja näin syntyy sähkösignaali synapsiin ja soomaan asti [17]. Tämä sama reaktio aiheutetaan sähköstimulaatiolla kahden elektrodin avulla. Toinen elektrodi on stimuloiva elektrodi, ja toinen elektrodi toimii indifferenttinä elektrodina, jonka tarkoitus on vain olla sähkövirran pääte. Stimuloiva elektrodi pyritään asettamaan lähemmäksi aksoneita [17], mutta stimuloivan elektrodin tarkoituksena on dispersoida virtaa kudoksessa, joka aiheuttaa potentiaalieron minkä tahansa pisteen x ja y välillä, kunhan pisteet ovat eri etäisyyksillä elektrodiin nähden [17]. Stimuloivaan elektrodiin johdetaan katodinen virtapulssi, jossa negatiivinen varaus injektoidaan kudokseen [17]. Tämän varauksen tarkoitus on aiheuttaa solukalvon ulkopuolelle negatiivinen varaus positiivisen sijasta, joka johtaa siihen, että kalvon sisäpuolella oleva negatiivinen varaus siirtyy pois kalvon läheisyydestä. Sisäpuolen negatiivisen varauksen siirtymä vastaa tilannetta, jossa natriumia virtaa sisälle. Tämä depolarisoi solukalvoa, jolloin natriumkanavat aukeavat, sillä niiden tila vaihtuu tilasta 'kiinni-aktivoitavissa', tilaan 'avoin'. Reaktio näin aiheuttaa kalvoa pitkin etenevän (stimulaatiolla aiheutetun) aktiopotentiaalin [17, 14].

Vaikutukset hermopiiriin

Aktiopotentiaali etenee aksonia pitkin ortodromisesti ('aksonin suuntaisesti') ja antidromisesti (kohti soomaa) [14] (kuva 4). Antidromisesti liikkuva antaa inaktivoivan vasteen neuronien soomissa, joka estää uusien aktiopotentiaalien synnyn. [2, 6]. Tästä on aiemmin päätelty, että DBS:n pääasiallinen vaikutus olisi aktiopotentiaalien inaktivointia. Kuitenkin havaitaan, että kun tyvitumake on stimulaation kohteena, niin sen viejähaarakkeiden kohteet, kuten GPi, GPe ja SNpr, tuottavat vasteen stimulointiin [6, 4]. Esimerkiksi kuvassa 3A nähdään GPi:n aktiivisuus kun tyvitumaketta stimuloidaan 3.0 V suuruisella jännitteellä. GPi eksitoidaan kahdesti. Ensin $2.5\text{-}4.0$ millisekunnin viiveellä, ja toisen kerran $5.5\text{-}7.0$ millisekunnin viiveellä. Ennen näitä eksitoiteja ja niiden välissä tapah-

tuu tyvitumakkeen ja GPe:n välisten aksonien aktiivisuudesta johtuvaa GPI:n inhibointia [6]. Stimulaation vaikutus basaalganglioiden hermopiireissä on eksitoivaa ja inhiboivaa, sillä sekä tyvitumakkeen glutamergiset että GABAergiset aksonit aktivoituvat. Liian suuri stimulaation taajuus kuitenkin voi ajan myötä vähentää postsynaptisia vasteita, koska synaptiset välittäjäaineet voivat loppua kesken [15].



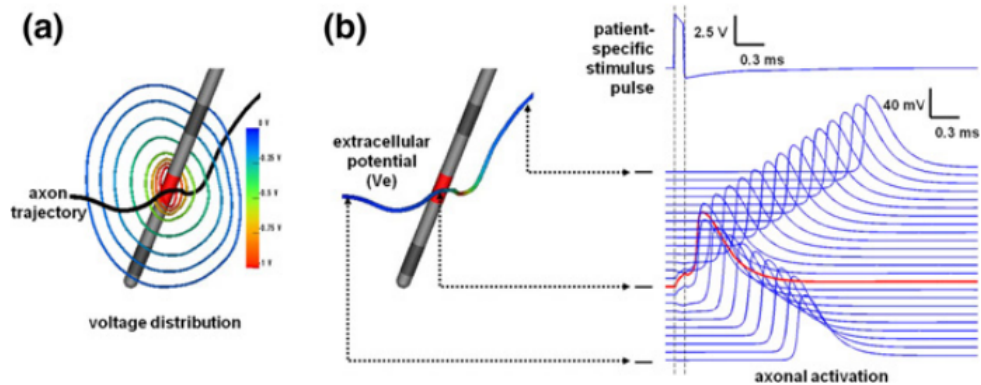
Kuva 3: GPI:n vasteet stimulaatioon [6].

(A) GPI:n hermojen aktiivisuus, kun stimulaatio tapahtuu kahdella eri taajuudella.

(B) GPI:n aktiopotentiaalien esiintyvyys ennen stimulaatiota, stimulaation aikana ja sen jälkeen.

Kuva on julkaistu alkuperäisjulkaisun tekijänoikeuden omistajan luvalla.

Parkinsonin tauti voidaan nähdä basaalganglioiden hermopiirien häiriönä [22]. Basaalganglioissa tapahtuu jatkuvasti oskillointia sen omien hermopiirien sisällä, ja yksi syy osalle Parkinsonin taudin oireista on todennäköisesti niiden hermopiirien oskilloinnin häiriöt ja erityisesti 13-30 Hz oskillointitaajuuksien ('beta oscillations') ilmaantumiset, jotka normaalisti toimivien aivojen sisällä katoavat liikkua [10, 15]. Syväaivostimulaation aiheuttamat aktiopotentiaalit myös vaikuttavat tähän oskilloinnin taajuuteen, ja niiden avulla pyritään aiheuttamaan patologisen taajuuden sijasta jokin muu taajuus, joka on vähemmän haitallinen [6, 13]. Useimmiten nämä stimulaation taajuudet ovat noin 100 Hz:n luokkaa [2].



Kuva 4: Elektroodin vaikutus aksoniin [11].

a) Elektroodin aiheuttaman sähkökentän jännitegradientti

b) Elektroodin ympärillä olevat aksonit polarisoituvat, ja aktiopotentiaalit etenevät aksonissa orto- ja antidromisesti.

Kuva on julkaistu alkuperäisjulkaisun tekijänoikeuden omistajan luvalla.

Elektrodi ja sen paikka

Elektroodin tarkoitus on luoda paikallinen sähkökenttä, joka aiheuttaa kohteen ympärillä aktiivisuutta. Itse elektroodin koko ihanteellisesti on samaa luokkaa kuin tumakkeen neuronit (1-3 μm halkaisija) [21]. Kuten aiemmin mainittu, STN on kliinisesti tavallisin vaihtoehto.

Kiinteän aineen fysiikan ja kvanttimekaniikan avulla tiedetään, että metallien sähkönjohtuvuus aiheutuu elektronien energiatasojen ja -tilojen läheisyydestä niiden johtuvuuskaistoilla. Näillä elektroneilla on siis olemassa vain tietyt energiat. Elektrolyttisissä aineissa (esim. aivojen kudoksissa) olevilla molekyyleillä on myös elektroneja, joilla on energiatasojen/-tilojen vuoksi vain tietyt energiat. Metalleissa ja elektrolyttisissä ovat tilat voivat olla samoja, jolloin voi tapahtua elektronien luovutusta [17]. Tämä pitää pyrkiä estämään elektrodien materiaaleilla ja hallitulla sähköisen stimulaation voimakkuuden (jännitteen) suuruudella. Jos elektronien luovutusta tapahtuu, elektroodin pinnalle tai kudokseen syntyy elektrokemiallisesti reaktiotuotteita, jotka voivat olla hyvin haitallisia. Esimerkkejä yleisesti käytetyistä elektroodin pään materiaaleista ovat ruostumaton teräs, sekä platinan ja iridiumin seos [5].

Elektroodin luoman sähkökentän vaikutus neuroneihin on verrannollinen jännitteen levinneisyyden funktion V_e toiseen tilalliseen derivaattaan $\Delta^2 V_e$ [20]. DBS siis ei aktivoi pelkästään elektroodin viereisiä aksoneita, vaan myös muitakin tumakkeen aksoneita ja lisäksi myös muita rakenteita tumakkeen sisällä [13]. Malleilla on spekuloitu, että elektroodin aiheuttama sähkökenttä voi myös ulottua tumakkeen ulkopuolelle [16], aiheuttaen sivuvaikutuksia.

Hypoteesit syväaivostimulaation vaikutuksista

Syväaivostimulaatiota on käytetty kauan hoitokeinona, mutta sen vaikutus hermopiireihin ja Parkinsonin taudin oireisiin on edelleen vain hypoteesien tasolla. Näitä hypoteesejä on viisi, jotka ovat:

- 'Depolarisaation esto'-hypoteesi (engl. depolarization block hypothesis), jonka mukaan stimulaation kohdealue inaktivoituu, ja lopettaa haitallisten signaalien tuoton.
- 'Hermoverkkojen häirintä'-hypoteesi (engl. neural jamming), jonka mukaan stimulaatio hillitsee, muokkaa ja korjaa taudin aiheuttamia hermopiirien aktiivisuuden muutoksia.
- 'Synaptinen depressio'-hypoteesi (engl. synaptic depression hypothesis), jossa korkean taajuuden DBS kuluttaa kohdealueen synapsien välittäjäaineet loppuun. Tämä puolestaan häiritsee taudin aiheuttamia signaaleja hermopiireissä.
- 'Synaptinen modulaatio'-hypoteesissa (engl. synaptic modulation hypothesis) DBS aktivoi hermostossa eksitoivia ja/tai inhiboivia osia elektrodin lähetyviltä, jotka puolestaan jatkavat vaikutusta pidemmälle hermostoon.
- 'DBS-astroosyytti'-hypoteesi, (engl. DBS-astrocyte hypothesis), jonka mukaan stimulaatio myös vaikuttaa elektrodia ympäröiviin astroosyytteihin, eikä vain pelkästään aksoneihin.

Näille kaikille on eri tasoista näyttöä [9], ja luultavasti todellinen syy oireiden lievittämiseen on jokin yhdistelmä eri hypoteeseista, tai niiden yhteisvaikutus.

Syväaivostimulaation tulevaisuus

Syväaivostimulaation vaikutusten parantamista ja haitallisten sivuvaikutusten vähentämistä varten täytyy vielä tehdä aktiivista tutkimusta. Stimulaatiota voi käyttää muihinkin neurologisiin oireisiin, kuin pelkästään Parkinsonin taudin oireisiin [12, 8], mutta elektrodin paikka ja stimulaation parametrit vaihtelevat tällöin suuresti. Itse Parkinsonin taudinkin kohdalla nämä voivat vaihdella potilaasta riippuen, sillä stimulaation vaikutukset vaihtelevat, ja potilaan hermopiirit voivat jopa kehittää toleranssin stimulaatiota vastaan [8]. Hoitokeinona DBS siis on toimiva, mutta vaatii tutkimusta ja kehitystä.

Kirjallisuus

- [1] A. L. Benabid, P. Pollak, D. Gao, D. Hoffmann, P. Limousin, E. Gay, I. Payen ja A. Benazzouz. "Chronic electrical stimulation of the ventralis intermedius nucleus of the thalamus as a treatment of movement disorders". *Journal of Neurosurgery* 84.2 (1996), s. 203–214. DOI: 10.3171/jns.1996.84.2.0203.
- [2] Corinne Beurrier, Bernard Bioulac, Jacques Audin ja Constance Hammond. "High-Frequency Stimulation Produces a Transient Blockade of Voltage-Gated Currents in Subthalamic Neurons". *Journal of Neurophysiology* 85.4 (2001), s. 1351–1356. DOI: 10.1152/jn.2001.85.4.1351.
- [3] William Dauer ja Serge Przedborski. "Parkinson's Disease: Mechanisms and Models". *Neuron* 39.6 (2003), s. 889–909. DOI: 10.1016/S0896-6273(03)00568-3.
- [4] Salvatore Galati et al. "Biochemical and electrophysiological changes of substantia nigra pars reticulata driven by subthalamic stimulation in patients with Parkinson's disease". *European Journal of Neuroscience* 23.11 (2006), s. 2923–2928. DOI: 10.1111/j.1460-9568.2006.04816.x.
- [5] Jan Gimsa, Beate Habel, Ute Schreiber, Ursula van Rienen, Ulf Strauss ja Ulrike Gimsa. "Choosing electrodes for deep brain stimulation experiments—electrochemical considerations". *Journal of Neuroscience Methods* 142.2 (2005), s. 251–265. DOI: 10.1016/j.jneumeth.2004.09.001.
- [6] Takao Hashimoto, Christopher M. Elder, Michael S. Okun, Susan K. Patrick ja Jerrold L. Vitek. "Stimulation of the Subthalamic Nucleus Changes the Firing Pattern of Pallidal Neurons". *The Journal of Neuroscience* 23.5 (2003), s. 1916–1923. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.23-05-01916.2003.
- [7] R. Hassler, T. Riechert, F. Mundinger, W. Umbach ja J. A. Ganglberger. "PHYSIOLOGICAL OBSERVATIONS IN STEREOTAXIC

OPERATIONS IN EXTRAPYRAMIDAL MOTOR DISTURBANCES”.

Brain 83.2 (1960), s. 337–350. DOI: 10.1093/brain/83.2.337.

- [8] Matthew D. Johnson, Svjetlana Miocinovic, Cameron C. McIntyre ja Jerrold L. Vitek. ”Mechanisms and targets of deep brain stimulation in movement disorders”. *Neurotherapeutics* 5.2 (2008), s. 294–308. DOI: 10.1016/j.nurt.2008.01.010.
- [9] Kendall H. Lee, Elizabeth M. Mosier ja Charles D. Blaha. ”Chapter 17 - Mechanisms of Action of Deep Brain Stimulation: A Review”. Teoksessa: *Neuromodulation (Second Edition)*. Toim. Elliot S. Krames, P. Hunter Peckham ja Ali R. Rezai. Academic Press, 2018, s. 193–210. DOI: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-805353-9.00017-6>.
- [10] R. R. Llinas, U. Ribary, D. Jeanmonod, E. Kronberg ja P. P. Mitra. ”Thalamocortical dysrhythmia: A neurological and neuropsychiatric syndrome characterized by magnetoencephalography”. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 96.26 (1999), s. 15222–15227. DOI: 10.1073/pnas.96.26.15222.
- [11] J. Luis Lujan, Ashutosh Chaturvedi, Donald A. Malone, Ali R. Rezai, Andre G. Machado ja Cameron C. McIntyre. ”Axonal pathways linked to therapeutic and nontherapeutic outcomes during psychiatric deep brain stimulation”. *Human Brain Mapping* 33.4 (2012), s. 958–968. DOI: 10.1002/hbm.21262.
- [12] Steve G. Manker ja Frank G. Shellock. ”Chapter 24 - MRI Safety and Neuromodulation Systems”. Teoksessa: *Neuromodulation (Second Edition)*. Toim. Elliot S. Krames, P. Hunter Peckham ja Ali R. Rezai. Academic Press, 2018, s. 315–337. DOI: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-805353-9.00024-3>.
- [13] Cameron C. McIntyre ja Ross W. Anderson. ”Deep brain stimulation mechanisms: the control of network activity via neurochemistry modulation”. *Journal of Neurochemistry* 139 (2016), s. 338–345. DOI: <https://doi.org/10.1111/jnc.13649>.
- [14] Cameron C. McIntyre, Warren M. Grill, David L. Sherman ja Nitish V. Thakor. ”Cellular Effects of Deep Brain Stimulation: Model-Based Analysis of Activation and Inhibition”. *Journal of Neurophysiology* 91.4 (2004), s. 1457–1469. DOI: 10.1152/jn.00989.2003.
- [15] Cameron C. McIntyre ja Philip J. Hahn. ”Network perspectives on the mechanisms of deep brain stimulation”. *Neurobiology of Disease* 38.3 (2010), s. 329–337. DOI: 10.1016/j.nbd.2009.09.022.

- [16] Cameron C. McIntyre, Susumu Mori, David L. Sherman, Nitish V. Thakor ja Jerrold L. Vitek. "Electric field and stimulating influence generated by deep brain stimulation of the subthalamic nucleus". *Clinical Neurophysiology* 115.3 (2004), s. 589–595. DOI: [10.1016/j.clinph.2003.10.033](https://doi.org/10.1016/j.clinph.2003.10.033).
- [17] John T. Mortimer ja Narendra Bhadra. "Chapter 6 - Fundamentals of Electrical Stimulation". Teoksessa: *Neuromodulation (Second Edition)*. Toim. Elliot S. Krames, P. Hunter Peckham ja Ali R. Rezai. Academic Press, 2018, s. 71–82. DOI: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-805353-9.00006-1>.
- [18] D. Purves, G. Augustine, D. Fitzpatrick, W.C. Hall, A. LaMantia, R. Mooney ja L.E. White. *Neuroscience*. USA: Sinauer, 2018. 800 s.
- [19] F. Rattay. "The basic mechanism for the electrical stimulation of the nervous system". *Neuroscience* 89.2 (1999), s. 335–346. DOI: [10.1016/S0306-4522\(98\)00330-3](https://doi.org/10.1016/S0306-4522(98)00330-3).
- [20] Frank Rattay. "Analysis of Models for External Stimulation of Axons". *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* BME-33.10 (1986), s. 974–977. DOI: [10.1109/TBME.1986.325670](https://doi.org/10.1109/TBME.1986.325670).
- [21] Dustin J. Tyler. "Chapter 20 - Electrodes for the Neural Interface". Teoksessa: *Neuromodulation (Second Edition)*. Toim. Elliot S. Krames, P. Hunter Peckham ja Ali R. Rezai. Academic Press, 2018, s. 239–274. DOI: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-805353-9.00020-6>.
- [22] T. Wichmann ja M. R. DeLong. "Basal ganglia discharge abnormalities in Parkinson's disease". Teoksessa: *Parkinson's Disease and Related Disorders*. Toim. P. Riederer, H. Reichmann, M. B. H. Youdim ja M. Gerlach. Vienna: Springer, 2006, s. 21–25.