

SYVÄAIVOSTIMULAATIO JA TOIMINNANOHJAUS

LK Markus Polvivaara
Syventävien opintojen kirjallinen työ
Tampereen yliopisto
TAYS / Käyttäytymisneurologian tutkimusyksikkö
Maaliskuu 2015

Tampereen yliopisto
Lääketieteen yksikkö
TAYS / Käyttäytymisneurologian tutkimusyksikkö

POLVIVAARA MARKUS: SYVÄAIVOSTIMULAATIO JA TOIMINNANOHJAUS

Kirjallinen työ, 17 sivua
Ohjaaja: Dosentti Kaisa Hartikainen

Maaliskuu 2015

Avainsanat: talamuksen etumaiset tumakkeet, vasteenestotoiminnot, tunnepitoiset ärsykkeet

Syvääivostimulaatio (deep brain stimulation, DBS) on jatkuvasti kehittyvä neurokirurginen hoitomuoto, joka on osoittautunut tehokkaaksi ainakin liikehäiriöiden, epilepsian, masennuksen ja pakko-oireisen häiriön hoidossa. Korkeataajuinen sähkövirta aiheuttaa stimuloitavalle aivoalueelle palautuvan toimintahäiriön.

Tutkimuksen tarkoituksena oli valottaa talamuksen etumaisten tumakkeiden (anterior nuclei of thalamus, ANT) DBS-hoidon vaikutusta toiminnanohjaukseen ja tunteiden ja tarkkaavaisuuden vuorovaikutukseen. Koehenkilöinä oli 12 epilepsiapotilasta, joilla on syväivostimulaattori talamuksen etumaisten tumakkeiden alueelle. Tutkimusasetelmana käytettiin tietokonepohjaista Go-NoGo tyyppistä reaktioaikatestiä, johon oli liitettyä tehtävään liittymättömiä tunnepitoisia häiriöärsykejä. Koeasetelmassa mitattiin koehenkilöiden keskimääräinen reaktioaika ja erityyppisten virheiden määrät eri tilanteissa (stimulaatio päällä tai pois, tunnepitoinen tai neutraali ärsyke, stimulaatio ANT:ssa tai kontrollisijainnissa).

Sekä DBS-stimulaatio että tunnepitoinen ärsyke hidastivat koehenkilöiden reaktioaikoja. Tunnepitoinen ärsyke hidasti reaktioaikoja vain silloin, kun stimulaattori oli päällä. ANT:n stimulaatio lisäsi vasteenestovirheiden määrää.

ANT-DBS aiheuttaa lisääntyntä tunnereaktiivisuutta mahdollisesti haittaamalla etuotsalohkojen top-down kontrollia, jolloin tunnepitoisen ärsykeen aiheuttaman bottom-up signaalin merkitys lisääntyy. ANT:sta on ratayhteyksiä etumaiseen pihtipoimuun, joka taas on mukana vasteenestotoiminnoissa. Tämä saattaa selittää ANT-DBS:n vasteenestotoimintoja häiritsevän vaikutuksen.

Sisällysluettelo

Johdanto.....	1
Syväaivostimulaation lyhyt historia	1
Syväaivostimulaation käyttöaiheet.....	2
Liikehäiriöt.....	2
Psykiatriset sairaudet.....	3
Epilepsia	5
Syväaivostimulaation vaikutus toiminnanohjaukseen	5
Tunteiden vaikutus tarkkaavaisuuteen.....	6
Tutkimuksen tavoite	6
Metodit	7
Koehenkilöt	7
Koeasetelma.....	7
Tilastoanalyysi.....	10
Tulokset.....	10
Reaktioajat	10
Virheet.....	11
Pohdinta	11
Lähdeluettelo	13

Johdanto

Syvääivostimulaatio (deep brain stimulation, DBS) on hermoston sähköisen stimulaation muoto, jossa sähköä johtavat elektrodit asetetaan syvälle aivokudokseen tiettyyn kohtaan toivotun vaikutuksen saamiseksi. Ensimmäiset stimulaatiohoitokokeilut liittyivät krooniseen kipuun (1), mutta käyttöalueet ovat tämän jälkeen lisääntyneet ja epäilemättä tulevat lisääntymään kun opimme paremmin ymmärtämään aivojen toimintaa ja ratayhteyksiä. DBS on pitkälti korvannut vanhemmat ablaatiotoimenpiteet, joissa stereotaktisesti tuhotaan aivokudosta. Elektrodien johtama sähkövirta aiheuttaa stimuloitavalle aivoalueelle paikallisen, palautuvan toimintahäiriön. Elektrodeissa on useita kohtioita, joita vaihtelemalla stimulaatio voidaan kohdistaa mahdollisimman tarkasti haluttuun kohtaan. Lisäksi stimulaatio on mahdollista sammuttaa, jolloin aiheutettu toiminnallinen häiriö kumoutuu. Tästä syystä DBS:ta voidaan pitää turvallisempaa vaihtoehtona verrattuna ablaatiotoimenpiteeseen, koska esim. hankalien sivuvaikutusten ilmetessä voidaan stimulaattori sammuttamalla tai säätöjä muuttamalla haittoja vähentää tai poistaa. Lisäksi DBS mahdollistaa stimuloitavan aivoalueen vaikutusten sokkoutetun tutkimisen niillä potilailla, jotka eivät tiedosta sitä, onko stimulaattori päällä vai ei.

Syvääivostimulaation lyhyt historia

Sähköä on käytetty hermoston stimuloinnissa jo paljon ennen kuin sähköstä tai hermoston rakenteesta on ollut tietoa. Ensimmäinen dokumentoitu tapaus on vuodelta 46 jaa., jolloin keisari Claudiuksen hovilääkäri Scribonius Largus kehotti käyttämään Torpedo nobiliana -sähkörauskun iskua päänsäryn hoitona. Myöhemmin samaa keinoa käytettiin epilepsian ja masennuksen hoidossa (1). Jo tätä aiemmin sähkörauskujen antaman iskun vaikutus on kuvattu Platonin dialogissa, jossa Menon kertoo Sokrateen olevan ”...täsmälleen kuin sähkörausku, ulkomuodoltasi ja muutenkin. Sen koskettamisestahan menee taju, ja sinä olet nyt tehnyt minulle jotain sen tapaista” (2). Samaa kalaa käytettiin Pohjois-Amerikassa vielä 1700-luvulla kivunhoidossa.

Elektrofysiologia otti ensiaskeleita 1780-luvulla, kun Luigi Galvani totesi, että sähkövirta aiheuttaa sammakon lihaksissa supistumista. 1800-luvun oivallus, että aivot ovat ”sähköinen” elin, mahdollisti myös sen, että aivoihin voitiin vaikuttaa sähkövirralla ulkoisesti. Vuonna 1870 Eduard Hitzig ja Gustav Fritsch stimuloivat koiran aivokuorta ja havaitsivat, että tietyn alueen stimulointi aiheutti koiran lihasten supistumisen ja löysivät täten motorisen aivokuoren. Joitain vuosia

myöhemmin Robert Bartholow stimuloi syöpäpotilaan - jonka kallossa oli syövän aiheuttama reikä - motorista aivokuorta ja osoitti stimulaation aiheuttavan vastakkaisella puolella kehoa liikettä. Vuonna 1887 Victor Horsley rekisteröi vuonna 1887 tiettävästi ensimmäistä kertaa kallonsisäistä EEG:tä epilepsialeikkauksen yhteydessä. Meni kuitenkin vielä pitkään ennen kuin oli mahdollista asettaa aivoihin pysyviä elektrodeja. (1)

Vuonna 1890 samainen Horsley suoritti pyramidiradan ablaatiotoimenpiteitä liikehäiriöiden hoidoksi. Näiden seurauksena potilaille jäi hankalia halvauksia, vaikka leikkauksista olikin apua liikehäiriöihin. Vuonna 1939 suoritettiin ensimmäiset tyvitumakkeiden ablaatioleikkaukset avokirurgisesti Parkinsonin tauti- ja dystoniapotilailla. Kuolleisuus näissä leikkauksissa pysyi korkeana, aina stereotaktisten leikkaustekniikoiden kehittämiseen asti vuonna 1947.

Stereotaktista ablaatiota käytettiin ainakin liikehäiriöiden, kiputilojen ja psykiatristen sairauksien hoidossa. Klooripromatsiin ja L-dopan tulo markkinoille vähensi näiden leikkausten suosiota, mutta tekniikka kuitenkin loi pohjaa tuleville syväaivostimulaatiohoidoille. (1)

1950-luvulla asetettiin ensimmäiset väliaikaiset elektrodit potilaille kivun hoidoksi ja 1970-luvulla suoritettiin kroonisesta kivusta kärsivillä potilailla talamuksen DBS-leikkauksia, joissa käytettiin pysyviä elektrodeja. Kiinnostus Parkinsonin taudin leikkaushoitoon oli lopahtanut 60-luvun lopulla L-dopan markkinoille tulon myötä. L-dopa ei kuitenkaan täysin poistanut Parkinsonin taudin operatiivisen hoidon tarvetta. Vuonna 1991 kaksi erillistä ryhmää osoitti DBS:n olevan tehokas hoito vapinaan (3, 4) ja vuonna 1997 DBS hyväksyttiin Yhdysvalloissa sekä essentiellin vapinan että Parkinsonin tautiin liittyvän vapinan hoidoksi (5). Suomessakin DBS-hoidot aloitettiin 1990-luvulla (6). Tämän jälkeen käyttöaiheet ovat lisääntyneet ja DBS on osoittautunut lupaavaksi hoidoksi ainakin epilepsiassa, pakko-oireisessa häiriössä sekä hoitoresistentissä masennuksessa. DBS-hoito on CE-hyväksytty pakko-oireisen häiriön ja epilepsian hoidossa. Kivunhoidossa DBS ei ainakaan toistaiseksi ole osoittautunut tyydyttäväksi hoidoksi.

Syväaivostimulaation käyttöaiheet

Liikehäiriöt

Eri liikehäiriöiden hoidoissa käytetyt tumakkeet ovat valikoituneet pitkälti ablaatioleikkauksista saatujen kokemusten perusteella (5). Essentiaalisen vapinan hoidossa käytetään ventralis intermedius -tumakkeen (VIM) stimulaatiota, Parkinsonin taudissa käytetään subtalaamisen

tumakkeen (STN) ja globus pallidus internan (GPi) stimulaatiota. Myös dystoniassa kohdetumakkeena on GPi.

Essentiaalisesta vapinasta kärsii jopa 5 % yli 60-vuotiaista. Noin puolet heistä ei merkittävästi hyödy lääkkeistä (7). VIM-tumakkeeseen tulee ratayhteyksiä pikkuaivoista ja vieviä yhteyksiä on pääosin motoriselle aivokuorelle. Jopa 88 % potilaista saa merkittävän hyödyn DBS-hoidosta (3). Stimulaation haittavaikutuksina esiintyy mm. dysartriaa, parestesiaa, kävelyn vaikeutta ja kipua. Unilateraalinen stimulaatio aiheuttaa usein bilateraalista vähemmän haittavaikutuksia.

Parkinsonin tauti alkaa tyypillisesti 50-70 vuoden iässä ja siitä kärsii n. 1-3 % yli 65-vuotiaista (8). Tyypilliset oireet ovat lepoapina, liikkeiden hidastuminen ja rigiditeetti. Tautiin ei ole olemassa parantavaa hoitoa, mutta lääkityksellä saadaan usein aluksi hyvä vaste. Hoitovaste kuitenkin vähenee monilla potilailla taudin edetessä ja lääkkeiden annostusta joudutaan lisäämään. Käytännössä potilailla on käytössä aivojen dopaminergiseen järjestelmään vaikuttavia lääkkeitä, joko dopamiiniagonisti tai levodopa. Lääkkeiden haittavaikutuksia, etenkin isoilla annoksilla ja pitkäaikaisesti käytettynä, ovat mm. impulssikontrollihäiriöt, pakkoliikkeet ja aistiharhat. (9)

Jopa 28 % Parkinsonintautipotilaista kärsii merkittävistä oireista optimaalisesta lääkityksestä huolimatta. Etenkin korkeat levodopa-annokset aiheuttavat edellämainittuja hankalia haittavaikutuksia. Ensimmäisten DBS-hoitokokeilujen kohde Parkinsonin taudissa oli VIM-tumake, jolla saatiinkin hyvä vaste vapinaan mutta ei muihin oireisiin (10). Nykyään kohteina on pääosin STN ja GPi, jotka vaikuttavat aivokuori-tyvitumake-talamokortikaali verkostoon (5). Tutkimuksissa, joissa on verrattu näitä kohteita keskenään, on STN-DBS osoittautunut GPi-stimulaatiota tehokkaammaksi hoidoksi ja hoidosta saatava hyöty pidempiaikaiseksi (11, 12). Lääkitysten määrää pystyttiin vähentämään vain STN ryhmässä (13). Toisaalta STN-ryhmässä esiintyi enemmän masennusta, kognition muutoksia sekä puhe- ja kävelyvaikeuksia kuin GPi-ryhmässä (13, 14).

Psykiatriset sairaudet

DBS-hoitojen kehittyminen on mahdollistanut psykiatristen sairauksien hoidon vanhoja leesiointimenetelmiä turvallisemmalla tavalla. 1900-luvun psykokirurgisista hoidoista ja niihin liittyneestä aiheettomasta innostuksesta tulee tuki ottaa opiksi. Lobotomioiden langettama varjo vaikuttaa eittämättä edelleen mielikuviin psykiatristen sairauksien kirurgisesta hoidosta. DBS mahdollistaa kuitenkin leesioita vastaavan vaikutuksen saamisen ilman, että aivokudosta tuhotaan

pysyvästi. Stimulaation vaikutukset on mahdollista kumota, mikäli hoito on tehotonta tai aiheuttaa enemmän haittoja kuin hyötyä.

Hoitoresistentissä masennuksessa ainakin Brodmannin alue 25 (15, 16), capsula internan etuhaara (17) ja nucleus accumbens (NAc) (18, 19) ovat osoittautuneet lupaaviksi stimulaatiokohteiksi. Kaikkien kolmen kohteen stimulaatio on osoittautunut vaikuttavaksi ja pelkkää lääkehoitoa tehokkaammaksi (20). Eri kohteilla ei ole vakuuttavasti osoittautunut olevan merkittäviä eroja siinä, miten moni potilas saa vasteen hoidosta. Tulosten vertailu on hankalaa erilaisten tutkimusprotokollien vuoksi, osassa tutkimuksista on mm. käytetty intention to treat analyysiä, osassa otettu huomioon vain protokollan mukaan hoidetut potilaat. 36-75 % potilaista on hyötynyt hoidosta. Tutkimusten seuranta-aika vaihteli yhden ja kuuden vuoden välillä.

Pakko-oireisessa häiriössä (obsessive compulsive disorder, OCD) on aiemmin käytetty hoitona capsula internan ja ventraalisen aivojuovion (ventral striatum) leesiointia. Nämä olivatkin ensimmäiset OCD-DBS kirurgiassa käytetyt kohteet. Muita stimulaatiokohteita ovat ventraaliseen aivojuovioon kuuluva nucleus accumbens (NAc) ja subtalaaminen tumake (STN). Toistaiseksi OCD-DBS tutkimukset ovat olleet enimmilläänkin vain kymmenen potilasta käsittäviä. Vaikuttaa kuitenkin siltä että NAc-DBS potilaista vähintään puolet hyötty hoidosta. STN-DBS havaittiin potentiaalisiksi kohteiksi kahden sekä Parkinsonin tautia että OCD:tä sairastavan potilaan kohdalla joiden pakko-oireet vähenivät merkittävästi Parkinsonin taudin STN-DBS stimulaation myötä. (21)

Myös Touretten syndroomassa kohteena oli aluksi mediaalinen talamus aiempien leesiointikokemusten perusteella (21). Vuonna 2003 julkaistun tutkimuksen mukaan, jossa kolmelle potilaalle asennettiin DBS mediaalisen talamuksen alueelle, jokainen hyötyi merkittävästi. Kymmenen minuutin tarkkailujakson aikana ticien määrä näillä kolmella potilaalla oli vähentynyt viikon kuluttua leikkauksesta 82,5 %, 60,5 % ja 53,6 %. Myös ticien vaikeusaste oli lievittynyt ja kaikkein hankalimmat oireet väistyneet. Pidempiaikaisessa seurannassa ticien määrä oli entisestään vähentynyt (90,1 %, 72,2 % ja 82,6 %). Kaikki potilaat kuvasivat stimulaation aiheuttavan väsymystä ja kahdella potilaista ilmeni seksuaalitoimintojen häiriöitä (22). Myös globus pallidus internuksen (GPi) ja eksternan (GPe) stimulaatiot ovat osoittautuneet toimiviksi. GPi tutkimuksissa ticien vähenemä on ollut 37-96 %, lukuun ottamatta yksittäistä kehitysvammaista potilasta joka ei stimulaatiosta hyötynyt (23). GPe stimulaatio vähensi ticejä 61-96 % seitsemän potilaan ryhmässä (23).

The European Society for the Study of Tourette Syndrome julkaisi ohjeistuksen vuonna 2011, jossa käytiin läpi 63 kirjallisuudessa ollutta tapausta, joista 59 hyötyi merkittävästi. Stimulaatioon liittyvinä haittavaikutuksina esiintyi mm. seksuaalitoimintojen muutoksia, näköhäiriöitä, väsymystä, apatiaa ja ahdistuneisuutta. Vaikeita palautumattomia haittavaikutuksia ei kuitenkaan raportoitu. (24)

Epilepsia

Epilepsian DBS hoidossa vahvin tutkimusnäyttö on talamuksen etumaisten tumakkeiden stimulaatiosta (anterior nuclei of thalamus, ANT). Vakuuttavin näyttö on SANTE tutkimuksesta, jossa oli mukana 110 epilepsiapotilasta (25). Ryhmä satunnaistettiin kahteen osaan kuukausi leikkauksesta. Tämän jälkeen kolmen kuukauden ajan toisen ryhmän stimulaattori oli päällä, toisen ei. Potilaat itse eivät tienneet kumpaan ryhmään kuuluivat. Kolmen kuukauden jälkeen myös toisen ryhmän stimulaattori käynnistettiin. Stimulaatioryhmällä kohtausten määrä oli kolmen kuukauden kohdalla vähentynyt 40,4 % ja placeboryhmällä 14,5 %. Kun placeboryhmän stimulaattori käynnistettiin, myös heillä kohtausten määrä väheni yhtä paljon. Kahden vuoden kontrollissa kohtausten määrä oli vähentynyt 56 %. Haittavaikutuksina stimulaatioryhmässä raportoitiin enemmän masennusta ja muistivaikeuksia. (25) Toisaalta pidempiaikaisessa käytössä on raportoitu sanasujuvuuden ja verbaalisen muistin paranemista (26).

Talamuksen centromediaalisen tumakkeen (CM) stimulaatio vaikuttaa olevan pienen viiden potilaan tutkimuksen perusteella tehokas hoito yleistyneiden toonis-kloonisten kohtausten vähentämiseksi potilailla joilla on monimuotoinen hoitoresistentti epilepsia. Kompleksien partiellien kohtausten määrään CM stimulaatio ei vaikuta. (27) Tapausselostuksen perusteella CM-DBS voi olla myös toimiva vaihtoehto hoitoresistentin status epilepticuksen hoidossa (28).

Syväaivostimulaation vaikutus toiminnanohjaukseen

Toiminnanohjaus on laaja käsite, joka liittyy kognitiivisten ja affektiivisten toimintojen sekä käyttäytymisen säätelyyn. Toiminnanohjaustoimintoja ovat mm. työmuisti, estotoiminnot ja tarkkaavuuden säätely. Perinteisesti otsalohkojen on ajateltu olevan avainasemassa toiminnanohjaustoiminnoissa, mutta myös muut aivoalueet osallistuvat säätelyyn esimerkiksi otsalohko-tyvitumake -radaston kautta.

Syväaivostimulaation kohteina on useita tumakkeita jotka liittyvät toiminnanohjauksen tai tunne-elämän säätelyyn. Esimerkiksi epilepsian hoidossa kohteena oleva ANT on osa limbistä

järjestelmää. Lisäksi tumakkeista on runsaasti ratayhteyksiä otsalohkoihin, jotka ovat toiminnanohjaustoimintojen kohdalla avainroolissa. (29)

Perinteiset neuropsykologiset testit ovat varsin epäherkkiä osoittamaan pieniä ja nopeasti tapahtuvia toiminnanohjauksen häiriöitä, joilla kuitenkin voi olla merkittävä vaikutus esimerkiksi estotoimintojen tai tarkkaavaisuuden suuntaamisen kannalta.

Tunteiden vaikutus tarkkaavaisuuteen

Evolutiivisessa mielessä on ollut tärkeää että uhkaavat ärsykkeet saavat huomiomme vaikka tarkkaavaisuutemme olisikin suuntautunut muuhun tehtävään. Tarkkaavaisuuden mielekäs suuntaaminen on tärkeää maailmassa toimimisen kannalta, koska aistiemme kautta saamme jatkuvasti valtavasti enemmän informaatiota ympäristöstä kuin pystymme käsittelemään.

Vuilleumier ja Schwartz tutkivat vuonna 2001 neglect-potilaita, joilla on vaurio oikealla aivopuoliskolla ja täten vasemmanpuoleinen neglect. Heitä kiinnosti, vaikuttaako ärsykkeen tunnepitoisuus siihen, havaitsevatko potilaat ärsykkeen vasemmassa näkökentässään. Ärsykkeinä käytettiin yksinkertaisia viivapiirroksia kukista ja hämähäkeistä, jotka koostuivat samoista elementeistä, jotta kuvien visuaaliset ominaisuudet olisivat mahdollisimman samanlaiset. Toisen puolella näkökentässä näytettiin ympyrä. Potilaat havaitsivat vasemmassa näkökentässä esitetyn hämähäkin paljon useammin kuin kukan. (30)

Edellä kuvatun tutkimuksen perusteella on selvää, että ainakin osa siitä käsittelystä miten tunnepitoiset ärsykkeet ohjaavat tarkkaavaisuuttamme, on tiedostamatonta. Uhkaavat ärsykkeet varastavat neutraaleja enemmän tarkkaavaisuusresursseja (31, 32, 33). Tämän ärsykkeestä riippuvan bottom-up vaikutuksen ja ylempien tasojen top-down kontrollin välisen tasapainon voidaan ajatella määrittävän sen, mihin tarkkaavaisuutemme suuntautuu ja mistä informaatiosta tulemme tietoiseksi. Otsa- ja päälaenlohkojen alue on merkittävässä roolissa tässä top-down kontrollissa (34, 35).

Tutkimuksen tavoite

ANT on keskeinen osa tunteiden käsittelyyn liittyvässä Papezin kehässä ja limbisessä järjestelmässä (36). ANT:sta on runsaasti ratayhteyksiä etumaiseen pihtipoimuun (anterior cingulate cortex, ACC) (37). ACC:lla taas on monipuolinen rooli toiminnanohjauksen kannalta. ACC:lta on vieviä ratayhteyksiä etuotsalohkon lateraalisisille alueille (lateral prefrontal cortex, LPFC).

Etenkin oikeanpuoleisen LPFC:n on osoitettu olevan keskeinen vasteenestotoimintojen kannalta (38, 39, 40).

Tutkimuksen tarkoituksena on selvittää ANT:n roolia toiminnanohjaustoiminnoissa sekä tunteiden ja tarkkaavaisuuden välisessä säätelyssä. Hypoteesina on, että epilepsian hoidossa käytetty syväaivostimulaatio häiritsee ANT:n toimintaa ja täten vaikuttaa myös ACC-LPFC yhteyksiin. Talamuksen etuosan stimulaatio häiritsee LPFC:n tarkkaavaisuusresurssien top-down kontrollia, jonka seurauksena uhkaava tunnepitoinen ärsyke varastaa normaalia enemmän tarkkaavaisuusresursseja. Tämä voi näkyä hidastuneina reaktioaikoina tai lisääntyneinä virheinä tunnepitoisen ärsykkeen vaikutuksesta stimulaation aikana. Lisäksi ACC:lla on vaikutusta vasteenestotoimintoihin, joten myös NoGo-virheiden voi olettaa lisääntyvän.

Kliinisenä tavoitteena on selvittää ANT-DBS hoidosta aiheutuvia haittavaikutuksia. Toisena tavoitteena on pyrkiä löytämään biomarkkereita, joiden avulla olisi mahdollista säätää stimulaattorin parametrit mahdollisimman vähän kognitiivisia haittavaikutuksia aiheuttaviksi. Tämä tutkimus keskittyy mahdollisten käyttäytymisbiomarkkereiden löytämiseen reaktioaikojen ja koehenkilöiden tekemien virheiden muodossa.

Metodit

Koehenkilöt

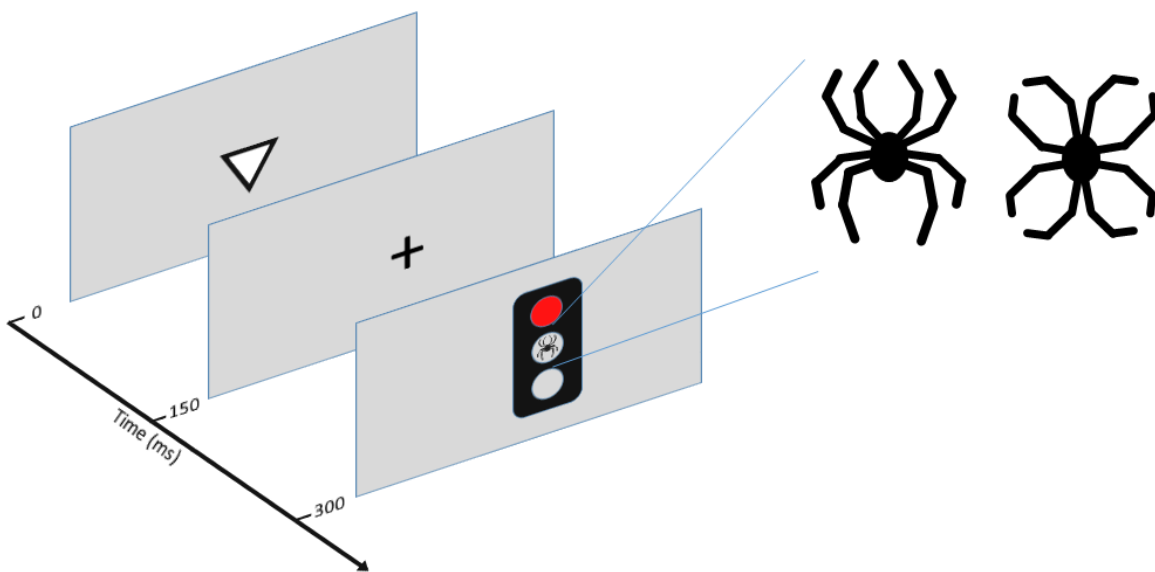
Tutkimukseen osallistui kaksitoista epilepsiapotilasta, joille on asetettu syväaivostimulaattori talamuksen etumaisiin tumakkeisiin. Potilaat allekirjoittivat suostumuslomakkeen ja tutkimukseen on eettisen toimikunnan lupa. Potilaiden epilepsiatyyppi ja etiologia vaihteli. Yksi potilaista osallistui tutkimukseen kaksi kuukautta leikkauksen jälkeen, muilla leikkauksesta oli yli puoli vuotta. Osallistujista kahdeksan oli miehiä ja neljä naisia. Keski-ikä oli 32,7 vuotta. Nuorin koehenkilö oli tutkimushetkellä 23 vuotias, vanhin 49 vuotias. Kaikille potilaille oli asetettu stereotaktisesti Medtronic 3389 -syväaivostimulaattori Tays:ssa. Yksi potilas jätettiin analyysin ulkopuolelle johtuen epäoptimaalisesta elektrodien sijainnista ja sairastetun etuaivoinfarktin aiheuttamasta toiminnanohjaushäiriöstä.

Koeasetelma

Koehenkilöt istuivat hiljaisessa äänieristetyssä huoneessa yhden metrin päästä tietokoneen näytöstä. Potilaiden EEG:tä rekisteröitiin tutkimuksen ajan.

Tutkimuksessa käytetään uudenlaista tietokonepohjaista useita eri toiminnanohjauksen osa-alueita samanaikaisesti kuormittavaa executive RT-testiä (41). Koeasetelma vaatii toimivaa työmuistia, tarkkaavaisuuden suuntaamista ja uhkaavien ärsykkeiden huomiotta jättämistä, vasteenestotoimintoja sekä pitkäkestoista keskittymisen ylläpitoa. Koeasetelmaa on aiemmin käytetty syventävässä työssä terveillä koehenkilöillä (42) ja aivovammapotilailla (43). Tutkimusten tulokset on julkaistu myös kahdessa artikkelissa (41, 44). Terveillä koehenkilöillä uhkaava häiriöärsyke vaikeutti vasteenestoa, eli he painoivat useammin nappia silloin, kun sitä ei tullut painaa. Reaktioaikoihin häiriöärsykkeen tunnesisältö ei terveillä koehenkilöillä vaikuttanut (41). Aivovamman saaneilla testi vaikutti herkältä toiminnanohjaustoimintojen häiriöiden havaitsemiseen oireisilla potilailla (44).

Executive RT-testi on Go-NoGo tyyppinen. Ensin tutkittavalle näytetään 150 ms ajan kolmio joka osoittaa joko ylös tai alas. Mikäli kolmio osoittaa ylös, vastataan painamalla nappia keskisormella, mikäli alas, vastataan etusormella. Kolmion jälkeen näytetään 150 ms ajan fiksaattoristi ja tämän jälkeen joko punainen tai vihreä liikennevalo. Liikennevalojen väri kertoo, saako koehenkilö vastata edellä mainittuun kolmiotehtävään. Sääntöä, kummalla värillä saa vastata, vaihdetaan muutaman minuutin välein. Liikennevalojen jälkeen näytetään vielä fiksaattoristi n. 1,5 sekunnin ajan, jonka jälkeen testi alkaa alusta uudella kolmiolla. Liikennevalojen keskellä on tehtävään liittymättömänä häiriöärsykkeenä joko kukka tai hämähäkki (Kuva 1). Potilaat ohjeistettiin vastaamaan mahdollisimman tarkasti ja nopeasti. Testi oli jaettu 32 osioon, joista jokainen koostui 64:stä noin kahden sekunnin mittaisesta edellä kuvatusta osatehtävästä. Jokaisen osion jälkeen oli lyhyt tauko, ja vastaussääntö vaihtui. Jokaisesta osatehtävästä tallennettiin reaktioaika ja se, miten potilas vastasi suhteessa oikeaan reagointitapaan.



Kuva 1. Tutkimusparadigman kuvaus. Jokaisen osatehtävän alussa näytetään joko ylös tai alas osoittava kolmio 150 ms ajan. Koehenkilön on tarkoitus vastata nappia painamalla kolmion suunta. Kolmion jälkeen näytetään 150 ms ajan fiksaatio risti. Tämän jälkeen ruudulle ilmestyy liikennevalot, jotka kertovat saako koehenkilö vastata tehtävään (Go) vai ei (NoGo). Liikennevalojen keskellä näytetään tehtävään liittymätön häiriöärsyke, joko kukka tai hämähäkki.

Potilaiden DBS-laite asetettiin stimuloimaan bipolaarisesti, jolloin EEG-signaaliin tuli vähemmän häiriötä. Lisäksi bipolaaristimulaation vaikutusalue on monopolaarista pienempi. Koeasetelma jaettiin vielä kahteen osaan. Puolet koeasetelmasta potilas teki niin, että aktiiviseksi valittiin kohtio, jonka arvioitiin olevan lähinnä ANT:ta ennen leikkausta otetun MRI-kuvan ja leikkauksen jälkeisen CT-kuvan perusteella. Kontrolliosassa aktiivisena oli kohtio, jonka arveltiin olevan kauimmaisena ANT:sta. Puolet potilaista aloitti ANT-osalla, puolet kontrolliosalla. Stimulaattori käynnistettiin ja sammutettiin aina kahden osion jälkeen. Koehenkilöillä itsellään ei ollut tietoa siitä, mikä kohtio oli aktiivisena tai oliko stimulaattori päällä.

Syväaivostimulaatio mahdollistaa tiettyjen aivoalueiden ”sammuttamisen” aiheuttamalla palautuvan toimintahäiriön korkeataajuuksisen sähkövirran avulla. Tämän ansiosta on mahdollista tarkastella kyseisten aivoalueiden vaikutusta kääntämällä stimulaattorin sähkövirta päälle tai pois. Koska koehenkilöt toimivat omina kontrolleinaan ei potilasryhmän muut – esimerkiksi

kohtaustaakasta aiheutuvat – eroavaisuudet terveisiin koehenkilöihin nähden vaikuta tutkimukseen.

Tilastanalyysi

Tutkimuksesta kerätty käyttäytymisdata analysoitiin käyttämällä R versiota 3.0.1 ja tähän liittyvää pakettia ez. Tilastollisena metodina käytettiin repeated measures ANOVA:a. Sekä virhetyyppien että reaktioaikojen kohdalla faktoreiksi valittiin häiriöärsykkeen tunnesisältö (kukka tai hämähäkki), stimulaatio (päällä tai pois päältä) ja aktiivinen kohtio (ANT tai kontrolli). Mahdolliset interaktiot ja stimulaatiovaikutukset purettiin erikseen post-hoc analyysissä ANOVA:a käyttäen.

Tehtävässä saattoi tehdä kolmenlaisia virheitä. Koehenkilö voi vastata NoGo-tilanteessa (vasteenestovirhe) tai olla vastaamatta Go-tilanteessa (huti). Lisäksi kolmion suunta oli mahdollista vastata väärin Go-tilanteessa (väärä vastaus).

Tulokset

Reaktioajat

Sekä tunnepitoisella ärsykkeellä että stimulaatiolla havaittiin päävaikutus reaktioaikoihin.

Tunnepitoinen ärsyke hidasti reaktioaikoja verrattuna neutraaliin ärsykkeeseen (513 ms vs. 505 ms, $p < 0,05$). Reaktioajat hidastuivat myös silloin, kun stimulaattori oli päällä (514 ms vs. 504 ms, $p < 0,04$). Lisäksi stimulaation ja häiriöärsykkeen tunnesisällön välillä oli interaktio ($p < 0,01$). Post-hoc analyysi paljastaa, että tunnepitoinen ärsyke hidasti reaktioaikoja kun stimulaattori oli päällä (522 ms vs. 505 ms., $p = 0.002$) mutta ei, kun stimulaattorin oli pois päältä (504 ms vs. 505 ms, $p = 0,7$).

Tarkasteltaessa erikseen ANT- ja kontrollikohtiota, havaitaan että kontrollikohtion stimulaatio hidastaa reaktioaikoja merkitsevästi (512 ms vs. 498 ms., $p < 0,02$), mutta häiriöärsykkeen tunnesisällöllä ei ole vaikutusta reaktioaikoihin, oli stimulaattori päällä tai ei. ANT-kohtiossa ei tullut esiin merkitseviä muutoksia reaktioajoissa. Stimulaation ja tunnepitoisen ärsykkeen välinen interaktio lähestyi merkitsevyyttä siten, että ANT:ta stimuloitaessa negatiivinen tunneärsyke hidasti reaktioaikoja verrattuna neutraaliin ärsykkeeseen (512 ms vs. 489 ms $p = 0,12$). Kun stimulaattori on pois päältä, ei reaktioajoissa ole eroa (511 ms vs. 511 ms).

Virheet

Vasteenestovirheitä tarkisteltaessa havaittiin stimulaation ja stimuloitavan kohtion välillä interaktio ($p < 0,04$). Post-hoc analyysi paljastaa, että ANT-kohtion stimulaatio lisäsi vasteenestovirheitä merkitsevästi (10,3 % vs. 7,2 %, $p < 0,05$) mutta kontrollikohtiota stimuloitaessa ei virheiden määrä muuttunut ($p = 0,7$). Muiden virhetyyppien kohdalla ei merkitsevyksiä tullut esiin.

Pohdinta

Aiempi käsitys ANT:n roolista on perustunut pitkälti anatomisiin yhteyksiin ja eläinkokeisiin (37). Tässä tutkimuksessa kyettiin osoittamaan elävillä koehenkilöillä talamuksen etuosan syväaivostimulaation vaikutus toiminnanohjaustoimintoihin sekä tunteiden ja tarkkaavaisuuden säätelyyn. Tunnepitoinen ärsyke hidastaa reaktioaikoja, kun talamuksen etuosaa stimuloidaan. Stimulaattorin ollessa pois päältä, ei häiriöärsykkeen tunnesisällöllä ollut vaikutusta reaktioaikoihin. Tutkimuksen perusteella jäi vaikutelma, että vaikutus selittyisi nimenomaan talamuksen etumaisten tumakkeiden stimulaatiolla vaikka tulos ei aivan saavuttanutkaan tilastollista merkitsevyyttä. Lisäksi ANT:n stimulaatio häiritsi vasteenestotoimintoja ja koehenkilöt tekivät enemmän vasteenestovirheitä, eli he painoivat nappia kun piti pidättäytyä vastaamasta.

Aiemmin tästä potilasryhmästä julkaistujen tulosten perusteella ANT:n stimulaatio hidastaa reaktioaikoja tunnepitoinen häiriöärsykkeen kohdalla niillä koehenkilöillä, jotka menestyivät testissä hyvin (45). Kun mukaan lisättiin huonosti testissä menestyneet, ei merkitsevyys tule esiin.

Nämä tulokset sopivat hyvin yhteen ANT:n stimulaation aiheuttaman ANT-ACC-LPFC verkoston toimintahäiriön kanssa. ANT:n stimulaatio sekoittaa ACC:n roolia vasteenestotoiminnoissa. ANT vaikuttaa epäsuorasti ACC:n kautta myös LPFC:iin, jonka seurauksena tunnepitoinen bottom-up signaalin vaikutus korostuu häiriintyneen top-down kontrollin vaikutuksesta. Tämä hypoteesi on saamassa lisätukea tutkimuksesta, jossa tarkasteltiin saman potilasryhmän herätevasteita heidän suorittaessaan edellä mainittua tehtävää, ja havaittiin herätevasteissa oikeanpuoleisen etuotsalohkon kontrollitoimintojen heikkenemiseen sopiva löydös ANT:n stimulaation aikana (46)

Epilepsian hoidossa käytetyn ANT-DBS:n ei ole havaittu perinteisissä neuropsykologisissa testeissä aiheuttavan muutoksia kognitioon tai mielialaan, joskin potilaat kuvasivat enemmän muistin vaikeuksia ja masentuneisuutta stimulaatioryhmässä kontrolliryhmään verrattuna (25). Perinteiset neuropsykologiset testit ovat kuitenkin epäherkkiä havaitsemaan pieniä toiminnanohjauksellisia

häiriöitä, joilla saattaa kuitenkin olla merkittävä vaikutus potilaan arkielämässä. Testeissä tyypillisesti tutkitaan kerrallaan yhtä kognition osa-aluetta, kun taas normaalissa arjessa pärjäämisen kannalta eri osa-alueiden välinen toimiva integraatio on olennaista. Lisäksi testit ovat hyvin strukturoituja ja testaaja toimii osaltaan tutkittavan toiminnanohjauksen tukena. Toiminnanohjaustoiminnot eivät täten kuormitu riittävästi, joten vain selkeät toiminnanohjauksen ongelmat tulevat esiin. (47)

Masennuksen aikana voidaan ajatella negatiivisten ajatusten ja tunneärsykkeiden saavan korostuneen merkityksen. Masennuksessa ja ahdistuneisuudessa tarkkaavuuden kohdentaminen negatiivisiin ärsykkeisiin on korostunut (48). Potilaiden kuvaama masennuksen lisääntyminen hoidon aikana sopii siis hyvin yhteen tässä tutkimuksessa saatujen tulosten kanssa. Stimulaatio lisäsi tarkkaavuuden kohdentamista negatiivisille tunneärsykkeille. Stimulaation välitöntä vaikutusta mielialaan ei pyritty arvioimaan.

Tutkimuksen perusteella ANT-DBS aiheuttaa toiminnanohjauksellisia ja tunnetoimintoihin liittyviä muutoksia, jotka eivät ole tulleet esiin aiemmissa tutkimuksissa. Tietokonepohjainen reaktioaikatesti mahdollistaa myös nopeiden ja lyhytkestoisten muutosten havaitsemisen. Tutkimuksessa havaitut muutokset reaktioajoissa olivat enimmilläänkin kolmenkymmenen millisekunnin luokkaa. Tutkimuksen aikana rekisteröity aivosähkökäyrä soveltuu hyvin myös nopeiden ja lyhytkestoisten muutosten havaitsemiseen erinomaisen aikaresoluutionsa ansiosta.

Tulevaisuudessa on tarkoitus kehittää edellä kuvattua menetelmää ja pyrkiä löytämään mahdollisia elektrofysiologisia biomarkkereita, joita olisi mahdollista käyttää esimerkiksi stimulaattorin optimaalisten säätöjen löytämiseksi tai varmistamaan elektrodien oikea sijainti leikkauksen aikana. Tutkimus myös osoitti syväaivostimulaatiopotilaiden olevan otollinen potilasryhmä aivojen eri osien toiminnan tutkimiseen. Kuvatun kaltainen koeasetelma mahdollistaa ihmisen syvien aivorakenteiden, kuten yksittäisen tumakkeen ja niiden muodostamien hermoverkkojen, toiminnan tutkimisen sokkoutetusti.

Lähdeluettelo

1. Schwalb JM, Hamani C. The History and Future of Deep Brain Stimulation. *Neurotherapeutics*. 2008 January; 5(1).
2. Platon. Teokset II. In. Helsinki: Otava; 1999. p. 121.
3. Benabid AL, Pollak P, Hoffmann D, Gervason C, Hommel M, Perret JE, et al. Long-term suppression of tremor by chronic stimulation of the ventral intermediate thalamic nucleus. *The Lancet*. 1991 February; 337(8738).
4. Blond S, Siegfried J. Thalamic Stimulation for the Treatment of Tremor and Other Movement Disorders. *Acta Neurochirurgica Supplementum*. 1991; 52.
5. Yu H, Neimat JS. The Treatment of Movement Disorders by Deep Brain Stimulation. *Neurotherapeutics*. 2008 January; 5(1).
6. Pekkonen E. Syväaivostimulaatio neurologisissa sairauksissa. *Lääketieteellinen Aikakauskirja Duodecim*. 2013; 129(5).
7. Lyons K, Pahwa R. Deep brain stimulation and essential tremor. *Journal of Clinical Neurophysiology*. 2004 January-February; 21(1).
8. Twelves D, Perkins KSM, Counsell C. Systematic review of incidence studies of Parkinson's disease. *Movement Disorders*. 2003 January; 18(1).
9. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Neurologisen yhdistyksen asettama työryhmä. Käypä Hoito. [Online].; 2010 [cited 2015 March 8. Available from: <http://www.kaypahoito.fi/web/kh/suosituksset/suositus?id=hoi50042>.
10. Benabid AL, Pollak P, Gao D, Hoffmann D, Limousin P, Gay E, et al. Chronic electrical stimulation of the ventralis intermedialis nucleus of the thalamus as a treatment of movement disorders. *Journal of Neurosurgery*. 1996 February; 84(2).

11. Burchiel K, Anderson V, Favre J, Hammerstad J. Comparison of pallidal and subthalamic nucleus deep brain stimulation for advanced Parkinson's disease: results of a randomized, blinded pilot study. *Neurosurgery*. 1999 December; 45(6).
12. Peppe A, Pierantozzi M, Bassi A, Altibrandi MG, Brusa L, Stefani A, et al. Stimulation of the subthalamic nucleus compared with the globus pallidus internus in patients with Parkinson disease. *Journal of Neurosurgery*. 2012 July; 117(1).
13. Rodriguez-Oroz M, Obeso J, Lang A, Houeto J, Pollak P, Rehncrona S, et al. Bilateral deep brain stimulation in Parkinson's disease: a multicentre study with 4 years follow-up. *Brain*. 2005 October; 128(10).
14. Anderson VC, Burchiel KJ, Hogarth P, Favre J, Hammerstad JP. Pallidal vs Subthalamic Nucleus Deep Brain Stimulation in Parkinson Disease. *JAMA Neurology*. 2005 April; 62(4).
15. Holtzheimer PE, Kelley ME, Gross RE, Filkowski MM, Garlow SJ, Barrocas A, et al. Subcallosal Cingulate Deep Brain Stimulation for Treatment-Resistant Unipolar and Bipolar Depression. *JAMA Psychiatry*. 2012 February; 69(2).
16. Kennedy SH, Giacobbe P, Rizvi SJ, Placenza FM, Nishikawa Y, Mayberg HS, et al. Deep Brain Stimulation for Treatment-Resistant Depression: Follow-Up After 3 to 6 Years. *The American Journal of Psychiatry*. 2011 May; 168(5).
17. Malone DAJ, Dougherty DD, Rezai AR, Carpentier LL, Friehs GM, Eskandar EN, et al. Deep Brain Stimulation of the Ventral Capsule/Ventral Striatum for Treatment-Resistant Depression. *Biological Psychiatry*. 2009 February; 65(4).
18. Bewernick BH, Hurlmann R, Matusch A, Kayser S, Grubert C, Hadrysiwicz B, et al. Nucleus Accumbens Deep Brain Stimulation Decreases Ratings of Depression and Anxiety in Treatment-Resistant Depression. *Biological Psychiatry*. 2010 January; 67(2).
19. Bewernick BH, Kayser S, Sturm V, Schlaepfer TE. Long-Term Effects of Nucleus Accumbens Deep Brain Stimulation in Treatment-Resistant Depression: Evidence for Sustained Efficacy. *Neuropsychopharmacology*. 2012; 37.

20. Anderson RJ, Frye MA, Abulseoud OA, Lee KH, McGillivray JA, Berk M, et al. Deep brain stimulation for treatment-resistant depression: Efficacy, safety and mechanisms of action. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2012 September; 36(8).
21. Larson PS. Deep Brain Stimulation for Psychiatric Disorders. *Neurotherapeutics*. 2008 January; 5.
22. Visser-Vandewalle V, Temel Y, Boon P, Vreeling F, Colle H, Hoogland G, et al. Chronic bilateral thalamic stimulation: a new therapeutic approach in intractable Tourette syndrome. *Journal of Neurosurgery*. 2003 December; 99(6).
23. Malaty IA, Akbar U. Updates in Medical and Surgical Therapies for Tourette Syndrome. *Current Neurology & Neuroscience Reports*. 2014 July; 14(7).
24. Müller-Vahl KR, Cath DC, Cavanna AE, Dehning S, Porta M, Robertson MM, et al. European clinical guidelines for Tourette syndrome and other tic disorders. Part IV: deep brain stimulation. *European Child & Adolescent Psychiatry*. 2011 April; 20(4).
25. Fisher R, Salanova V, Witt T, Worth R, Henry T, Gross R, et al. Electrical stimulation of the anterior nucleus of thalamus for treatment of refractory epilepsy. *Epilepsia*. 2010 May; 51(5).
26. Oh YS, Kim HJ, Lee KJ, Kim YI, Lim SC, Shon YM. Cognitive improvement after long-term electrical stimulation of bilateral anterior thalamic nucleus in refractory epilepsy patients. *Seizure*. 2012 April; 21(3).
27. Velasco F, Velasco M, Velasco AL, Jimenes F, Marquez I, Rise M. Electrical Stimulation of the Centromedian Thalamic Nucleus in Control of Seizures: Long-Term Studies. *Epilepsia*. 1995 January; 36(1).
28. Valentín A, Nguyen HQ, Skupenova AM, Agirre-Arrizubieta Z, Jewell S, Mullatti N, et al. Centromedian thalamic nuclei deep brain stimulation in refractory status epilepticus. *Brain Stimulation*. 2012 October; 5(4).
29. Hartikainen K. Syväaivostimulaationvaikutustiedonkäsittely- ja tunnetoimintoihin. *Lääkärilehti*. 2015; 70(9).

30. Vuilleumier P, Schwartz S. Beware and be aware: Capture of spatial attention by fear-related stimuli in neglect. .
31. Hartikainen K, Ogawa K, Knight R. Transient interference of right hemispheric function due to automatic emotional processing. *Neuropsychologia*. 2000; 38(12).
32. Hartikainen K, Ogawa K, Soltani M, Knight R. Emotionally arousing stimuli compete for attention with left hemisphere. *Neuroreport*. 2007; 18(18).
33. Hartikainen K, Ogawa K, Knight R. Trees over forest: unpleasant stimuli compete for attention with global features. *Neuroreport*. 2010; 21(5).
34. Corbetta M, Kincade JM, Ollinger JM, McAvoy MP, Shulman GL. Voluntary orienting is dissociated from target detection in human posterior parietal cortex. *Nature Neuroscience*. 2000 March; 3(3).
35. Hopfinger JB, Büchel C, Holmes AP, Friston KJ. A Study of Analysis Parameters That Influence the Sensitivity of Event-Related fMRI Analyses. *NeuroImage*. 2000 April; 11(4).
36. Papez JW. A Proposed Mechanism of Emotion. 1937. *Journal of Neuropsychiatry & Clinical Neurosciences*. 1995; 7(1).
37. Xiao D, Barbas H. Pathways for emotions and memory II. Afferent input to the anterior thalamic nuclei from prefrontal, temporal, hypothalamic areas and the basal ganglia in the rhesus monkey. *Thalamus and Related Systems*. 2002; 2(1).
38. Aron AR, Fletcher PC, Bullmore ET, Sahakian BJ, Robbins TW. Stop-signal inhibition disrupted by damage to right inferior frontal gyrus in humans. *Nature Neuroscience*. 2003; 6(2).
39. Aron AR, Robbins TW, Poldrack RA. Inhibition and the right inferior frontal cortex. *TRENDS in Cognitive Sciences*. 2004 April; 8(4).
40. Menon V, Adelman NE, White CD, Glover GH, Reiss AL. Error-Related Brain Activation during a Go/NoGo Response Inhibition Task. *Human Brain Mapping*. 2001 March; 12(3).

41. Hartikainen KM, Siiskonen AR, Ogawa KH. Threat interferes with response inhibition. *NeuroReport*. 2012 May; 23(7).
42. Siiskonen A. Tunteet ja tarkkaavaisuus. [Online].; 2009 [cited 2015 Maaliskuu 10. Available from: <http://urn.fi/URN:NBN:fi:uta-201409092118>.
43. Isoviita T. Otsalohkojen toiminnan arviointi aivovamman jälkeen. [Online].; 2008 [cited 2015 Maaliskuu 16.3.2015. Available from: <http://urn.fi/urn:nbn:fi:uta-1-19330>.
44. Hartikainen KM, Wäljas M, Isoviita T, Dastidar P, Liimatainen S, Solbakk AK, et al. Persistent symptoms in mild to moderate traumatic brain injury associated with executive dysfunction. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*. 2010; 32(7).
45. Hartikainen KM, Sun L, Polvivaara M, Brause M, Lehtimäki K, Haapasalo J, et al. Immediate effects of deep brain stimulation of anterior thalamic nuclei on executive functions and emotion-attention interaction in humans. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*. 2014; 36(5).
46. Hartikainen K, Peräkylä J, Lihua S, Polvivaara M, Lehtimäki K, Peltola J, et al. Biomarkers reflecting the effects of deep brain stimulation on cognitive control. In *Brain Stimulation*; 2015; Singapore. p. 375.
47. Hanna-Pladdy B. Dysexecutive syndromes in neurologic disease. *Journal of Neurologic Physical Therapy*. 2007; 31(3).
48. Bishop S, Duncan J, Brett M, Lawrence A. refrontal cortical function and anxiety: Controlling attention to threat-related stimuli. *Nature Neuroscience*. 2004; 7(2).