

**NAVIGOITU TRANSKRANIAALINEN
MAGNEETTISTIMULAATIO
LIIKEAIVOKUOREN JA PUHEALUEIDEN KARTOITUKSESSA**

Saana Vanhala
Syventävien opintojen opinnäyte
Tampereen yliopisto
Lääketieteen yksikkö
PSHP:n kliinisen neurofysiologian tutkimusryhmä
Marraskuu 2014

Tampereen yliopisto
Lääketieteen yksikkö
Pirkanmaan sairaanhoitopiirin kliinisen neurofysiologian tutkimusryhmä

VANHALA SAANA: NAVIGOITU TRANSKRANIAALINEN MAGNEETTISTIMULAATIO LIIKEAIVOKUOREN JA PUHEALUEIDEN KARTOITUKSESSA

Kirjallinen työ, 20 s.
Ohjaaja: Sari-Leena Himanen

Marraskuu 2014

Avainsanat: nTMS, TMS, neuronavigaatio, preoperatiivinen kartoitus

Sähkömagneettiseen induktioon perustuva transkraniaalinen magneettistimulaatio (TMS) on ainut noninvasiivinen menetelmä, jolla voidaan stimulaatiolähtöisesti kuvantaa aivokuoren funktionaalisuutta. Neuronavigaatio eli navigoitu TMS (nTMS) mahdollistaa aivokuoren täsmällisen kartoituksen ja näin ollen menetelmää voidaan käyttää esimerkiksi neurokirurgiassa preoperatiiviseen suunnitteluun.

Liikeaivokuoren kartoitukseen käytetään yksittäisiä TMS-pulsseja ja vasteet mitataan kohdelihakista elektromyografian avulla. Puhealueita kartoitetaan häiritsemällä puheentottoa sarjoina annettavilla TMS-pulsseilla. Liikeaivokuoren kartoituksessa nTMS on osoittautunut tarkaksi menetelmäksi verrattaessa liikeaivokuoren kartoituksen kultaiseen standardiin, suoraan aivokuoren stimulaatioon (DCS). Puhealueiden kartoituksessa puolestaan nTMS:ää on tutkittu huomattavasti vähemmän eikä sen tarkkuus ole samaa tasoa kuin liikeaivokuoren kartoituksessa, mikä johtuu nTMS:n taipumuksesta havaita vääriä positiivisia puhealueita.

TMS on pääosin turvallinen ja hyvin siedetty menetelmä, jonka vuoksi se soveltuu myös terveiden henkilöiden tutkimiseen. Yleisin haittavaikutus on pään tai niskan särky, kun taas vakavin, joskin hyvin harvinainen, haittavaikutus on stimulaation laukaisema epileptinen kohta.

SISÄLLYS

1. JOHDANTO	1
2. TMS:N TOIMINTA.....	2
2.1 Perusteet.....	2
2.2 Stimulaation lajit.....	2
2.3 Kela.....	3
2.4 Navigoitu TMS	4
3. LIIKEAIVOKUOREN KARTOITUS	5
3.1 Periaate	5
3.2 Käyttö neurokirurgiassa.....	5
3.3 Muut käyttöaiheet	7
4. PUHEALUEIDEN KARTOITUS	8
4.1 Periaate	8
4.2 Käyttö	9
5. TURVALLISUUS JA KONTRAINDIKAATIOT	10
5.1 Turvallisuus	10
5.2 Kontraindikaatiot	12
6. LOPUKSI.....	12
VIITTEET	13

1. JOHDANTO

Yksilöiden välinen aivojen anatominen vaihtelevuus on suurta kuten myös vaihtelevuus funktionaalisten toimintojen sijoittumisessa anatomisiin rakenteisiin nähden. Lisäksi intrakraniaalinen patologia, esimerkiksi kasvain tai epilepsia, voi muokata kudosta niin, että yleensä tunnistettavissa olevat anatomiset rakenteet muuttuvat tunnistamattomiksi tai funktionaalisten toimintojen sijainti muuttuu reorganisaation myötä. (Pouratian ja Bookheimer 2010) Tarvittaessa anatomian ja fysiologian suhteen selvittämiseen käytetään funktionaalista aivojen kuvantamista. Erilaiset funktionaalisen kuvantamisen muodot voidaan jakaa niiden lähestymistavan mukaan aivojen toimintaa havainnoiviin (PET, fMRI, EEG ja MEG), estäviin (Wada-testi, DCS ja TMS) ja stimuloiviin (DCS ja TMS). (Tharin ja Golby 2007) Havainnoivat menetelmät mittaavat tietyn toiminnon aiheuttamaa metaboli- an tai sähkökentän muutosta, jolloin nähdään, mitkä alueet aivoista aktivoituvat tietyn toiminnon seurauksena. Estävien menetelmien toiminta perustuu tietyn alueen neuronien inhibitioon, jolloin toiminnon virheestä tai estymisestä havaitaan, mikä alue liittyy toiminnon mahdollistamiseen. Stimuloivilla menetelmillä puolestaan tuotetaan jokin havaittavissa oleva vaste stimuloimalla tiettyä kohtaa aivokuorella. Transkraniaalinen magneettistimulaatio (TMS) kuuluu edellisistä sekä estäviin että stimuloiviin ja on lisäksi näiden ryhmien sisällä ainoa noninvasiivinen menetelmä. Tämä onkin erottava tekijä TMS:n ja muiden noninvasiivisten menetelmien välillä. Inhiboivalla TMS:llä pystytään havainnollistamaan alueen välttämättömyyttä ja stimuloivalla TMS:llä alueen riittävyyttä vasteen kannalta. Tämä tekee TMS:stä hyvän välineen aivokuoren toiminnan tutkimiseen. Muilla noninvasiivisilla funktionaalisilla kuvantamismenetelmillä havaitaan kaikki ennen toimintaa, toiminnan aikana tai sensorisen palautevaikutuksen seurauksena aktivoituvat aivoalueet eikä siten pystytä erottamaan vasteen kannalta välttämättömiä alueita muista, toiminnan kannalta ei niinkään merkittäviä alueista. (Kekhia ym. 2011, Tharin ja Golby 2007)

Funktionaalisen kuvantamisen lisäksi TMS:llä on useita terapeuttisia käyttökohteita etenkin psykiatrisissa sairauksissa, joista ehkä merkittävin hoidollinen kohde on masennus. Sen hoidossa TMS:n tehon on osoitettu olevan vähintään yhtä suuri kuin antidepressanttien. (Schutter 2009) Lisäksi on saatu lupaavia tuloksia muun muassa skitsofrenian negatiivisten oireiden ja kuulohallusinaatioiden hoidosta TMS:llä. (Aleman ym. 2007, Prikryl ym. 2013) Fysiologisia terapeuttisia käyttökohteita ovat muun muassa krooninen tinnitus (Barwood ym. 2013, Lo ym. 2014), neuropaattinen kipu

(Leung ym. 2009), Parkinsonin taudin motoriset oireet (Fregni ym. 2005) ja aivohalvauksen jälkeiset motoriset toimintahäiriöt (Mansur ym. 2005).

2. TMS:N TOIMINTA

2.1 Perusteet

TMS perustuu sähkömagneettiseen induktioon eli ilmiöön, jossa muuttuva magneettikenttä indusoi johtimeen – tässä tapauksessa aivokuorelle – jännitteen. Pään ylle tangentiaalisesti asetetun kelan läpi hetkellisesti kulkeva sähkövirta synnyttää ympärilleen nopeasti muuttuvan magneettikentän. Magneettikenttä puolestaan indusoi aivokuorelle sekundaarisen jännitteen, joka synnyttää magneettikenttää vastaan kohtisuorassa olevan sähkökentän. Tämä aivokuorelle syntyvä sähkökenttä on samassa tasossa kuin kelan sähkökenttä, kun taas magneettikenttä on kohtisuorassa kumpaakin sähkökenttää vastaan. (Nollet ym. 2003) Neuroneissa, jotka osuvat sähkövirran tielle, tapahtuu hyper- tai depolarisaatiota ja jälkimmäisen ollessa riittävän suurta syntyy aktiopotentiaaleja. Aktiopotentiaalit johtavat edelleen eksitatoristen ja inhibitoristen potentiaalien syntyyn postsynaptisissa neuroneissa. (Kobayashi ja Pascual-Leone 2003, Komssi ja Ilmoniemi 2006, Ruohonen ja Karhu 2010) Stimuloitaessa motorista aivokuorta TMS:llä pyramidisolut voivat aktivoitua joko suoraan aksonein kautta tai epäsuorasti (transsynaptisesti) interneuronien välityksellä. (Di Lazzaro ym. 1998, Kobayashi ja Pascual-Leone 2003) Aktivaatio leviää edelleen selkäytimen alempiin motoneuroneihin ja riittävän voimakkaana ilmenee perifeerisestä lihaksesta mitattavissa olevana potentiaalina.

2.2 Stimulaation lajit

TMS voidaan antaa yksittäisinä pulsseina (single-pulse TMS), pulssisarjoina (sarja-TMS, repetitive TMS, rTMS) tai pareittaisina pulsseina (paired-pulse TMS, ppTMS). Motoriselle aivokuorelle kohdennetuilla yksittäispulsseilla voidaan tutkia kortikospinaaliradan toimintaa kokonaisuudessaan. Tällöin perifeerisestä lihaksesta voidaan mitata pinta-elektromyografian (pinta-EMG) avulla motorinen herätepotentiaali (motor-evoked potential, MEP) ja sen avulla määrittää motorinen kynnyksen (motor threshold, MT). MT voidaan määrittellä TMS:n yksittäisen pulssin pienimpänä intensiteetti-

nä, joka vaaditaan MEP:n syntymiseen. (Kobayashi ja Pascual-Leone 2003) MEP:n latenssi on aika, joka kuluu annetusta TMS-pulssista MEP:n ilmenemiseen lihaksessa, ja sen pituus riippuu pääasiassa synapsien määrästä aivokuoren ja lihaksen välillä sekä aksonien ominaisuuksista, esimerkiksi halkaisijasta ja myeliinitupen paksuudesta. (Farzan 2014) Kun halutaan tutkia kortikospinaaliradan sijasta kortikokortikaalisia yhteyksiä, voidaan käyttää ppTMS:ää. Tällöin stimuloitavalle alueelle annetaan kaksi peräkkäistä intensiteetiltään erisuuruista pulssia, joiden väliin jätetään tietyn pituinen aika. Käytetyistä intensiteeteistä ja pulssien välisestä ajasta riippuen vaikutus voi olla eksitatorinen tai inhibitorinen. (Vahabzadeh-Hagh 2014)

RTMS on stimulaation antamista jollekin aivokuoren alueelle intensiteetiltään yhtä suurina pulssisarjoina. (Oberman 2014) Matalataajuinen TMS (1 Hz) annetaan yleensä jatkuvana pulssijonona ja sen vaikutus on inhibitorinen, mikä voidaan havaita motorista aivokuorta stimuloitaessa MEP:n hetkellisenä vaimenemisena. Korkeataajuinen TMS (5-25 Hz) puolestaan annetaan lyhyinä pulssijonoina, joiden välissä on pidempi pulssiton jakso. Sen vaikutus on eksitatorinen, mikä voidaan nähdä motorista aivokuorta stimuloitaessa päinvastoin MEP:n hetkellisenä voimistumisena. (Maeda ym. 2000, Oberman 2014) Se, onko stimulaatiolla inhibitorinen vai eksitatorinen vaikutus, ei kuitenkaan riipu ainoastaan stimulaation taajuudesta, vaan myös pulssijonojen taajuudesta eli pulssijonojen väliin jäävästä ajasta. Theeta-sarja-stimulaatiossa (Theta Burst Stimulation, TBS) annetaan korkeataajuisia (50 Hz) kolmen pulssin sarjoja. Kun nämä pulssisarjat annetaan 5 Hz:n taajuudella (continuous TBS, cTBS), vaikutus on inhibitorinen. Kuitenkin, jos samaa 50 Hz:n stimulaatiota annetaan aina 2 s:n ajan ja väliin jätetään 8 s:n tauko (intermittent TBS, iTBS), vaikutus on päinvastoin eksitatorinen. (Huang ym. 2005, Oberman 2014)

2.3 Kela

Stimulaatioon käytettävän kelan ominaisuudet vaikuttavat aivokuorelle syntyvän sähkökentän muotoon, fokaalisuuteen ja voimakkuuteen. Yksinkertaisin kelamalli on ympyränmallinen kela, joka sopii laajojen aivoalueiden stimulaatioon ja siten hyvin terapeuttiseen käyttöön. Kahdeksikon mallisella kelalla stimulaatio saadaan kohdennettua pienemmälle alueelle ja stimulaation intensiteetti on suurempi kuin ympyränmallisella kelalla samoja parametreja käytettäessä. (Yang ym. 2007) Tarkkuutensa ansiosta kahdeksikon mallinen kela soveltuu hyvin esimerkiksi täsmällisyyttä vaativaan

aivokuoren kartoitukseen. Ympyrän- ja kahdeksikon mallinen kela ovat yleisimmin käytössä olevat kelamallit. Rakenteeltaan monimutkaisin magneetikela, H-kela, on suunniteltu erityisesti aivojen syvien alueiden stimulaatioon. Sen avulla voidaan mahdollisesti saavuttaa jopa 6 cm:n stimulaatiosyvyys, kun kahdeksikon mallisella kelalla vain noin 1,5 cm:n stimulaatiosyvyys. (Roth ym. 2007) Kelan asento aivokuoreen nähden vaikuttaa syntyvän sähkövirran suuntaan ja siten siihen, mitkä neuronit depolarisoituvat. Siten stimulaation optimoimiseen voidaan vaikuttaa asettamalla kela optimaaliseen asentoon aivokuoreen nähden. (Richter ym. 2013)

2.4 Navigoitu TMS

TMS:ään yhdistetty neuronavigaatio (navigoitu TMS, nTMS) mahdollistaa impulssin kohdentamisen aivojen yksilöllisen anatomian mukaisesti suhteellisen pienelle alueelle. Tämä tapahtuu yhdistämällä tutkittavan pään magneettiresonanssikuvan (magnetic resonance image, MRI) ja pään toisaan vastaavat kohdat optisella jäljitysjärjestelmällä, jolloin nähdään, missä asennossa ja kohdassa kela on magneetikuvaan nähden. Tällöin pystytään luomaan kolmiulotteinen mallinnus, jossa nähdään reaaliaikaisesti magneettikentän indusoiman sähkökentän laskennallinen paikka aivokuorella. (Ruohonen ja Karhu 2010) Neuronavigaation ansiosta TMS:llä on mahdollista kuvantaa funktionaalisten toimintojen sijoittumista suhteessa anatomisiin rakenteisiin ja hyödyntää tätä tekniikkaa esimerkiksi neurokirurgiassa preoperatiiviseen suunnitteluun. Liikeaivokuoren nTMS:llä MEP:ien latenssit ovat pienempiä ja amplitudit suurempia sekä pysyvät vakaampina kuin perinteisellä TMS:llä, mikä kertoo optimaalisemmasta stimulaatiosta. Navigoidulla TMS:llä mahdollistuu myös aiempien stimulaatiofokusten parempi toistettavuus, mikä on tärkeää erityisesti pitkittäistutkimusten kannalta, esimerkiksi aivojen plastisiteettia tutkittaessa. (Julkunen ym. 2009)Terapeuttisessa käytössä neuronavigoinnilla voidaan parantaa hoitotuloksia, koska stimuloitavat kohteet pystytään valitsemaan täsmällisemmin ja stimulaatiofokuksen toistettavuus on parempi. (Julkunen ym. 2009, Kim ym. 2014, Lefaucheur ym. 2007)

3. LIIKEAIVOKUOREN KARTOITUS

3.1 Periaate

Liikeaivokuoren kartoitus nTMS:llä alkaa MRI:n ja tutkittavan pään yhdistämisellä optisen jäljitys-järjestelmän välityksellä käyttämällä MRI:stä ja päästä helposti tunnistettavissa olevia maamerkkejä, esimerkiksi korvan tragusta, nenänpäätä tai nenänvartta (nasion). Tämän jälkeen määritetään tutkittavan yksilöllinen motorinen kynnyks leivossa eli EMG-mittauksen tapahtuessa rentoutuneesta lihaksesta (resting motor threshold, RMT). Mittauksen kohdelihasten valinta riippuu tutkimuksen tavoitteista. RMT:n määrittämiselle optimaalisin kohta on se, jossa karkealla liikeaivokuoren stimuloinnilla saadaan esiin suurin EMG-vaste. Tässä kohdassa kelan rotaatiota muuttamalla valitaan optimaalisin sähkökentän ja aivokuoren välinen kulma eli jälleen kohta, jossa EMG-vaste on suurin. (Karhu ym. 2014) RMT määritellään stimulaation pienimmäksi intensiteetiksi, joka synnyttää yli 50 μV :n motorisen herätepotentiaalin (huipusta huippuun -amplitudi) vähintään 50 %:ssa onnistuneista stimulaatiokerroista. (Rossini ym. 1994) Määritetty RMT toimii lähtökohtana kartoitukseen käytettävän stimulaation intensiteetille. Stimulaatio voidaan aloittaa esimerkiksi 110 %:lla RMT:stä, jonka jälkeen intensiteettiä voidaan joko nostaa tai laskea riippuen saatavista EMG-vasteista tai tutkit-tavan komplianssista. (Bashir ym. 2013, Karhu ym. 2014, Krieg ym. 2013, Paiva ym. 2012, Paiva ym. 2013, Picht ym. 2011, Picht ym. 2013, Vitikainen ym. 2013) Liikeaivokuoren kartoitus suoritetaan järjestelmällisesti aloittaen primaarisesta motorisesta aivokuoresta. Koska voimakkaat vasteet ilmenevät tyypillisesti vielä useiden senttimetrin etäisyydellä lihaksen optimaalisesta edustusalueesta, hyvä kartoitus kattaa primaarisen motorisen aivokuoren lisäksi premotorisen aivokuoren, supplementaarisen motorisen aivokuoren (SMA) sekä postsentraalisen gyruksen. (Karhu ym. 2014)

3.2 Käyttö neurokirurgiassa

Neurokirurgiassa liikeaivokuoren kartoitusta tarvitaan, kun kasvain tai epileptinen pesäke sijaitsee liikeaivokuorella tai sen läheisyydessä. (Ikeda ym. 2002, Kombos ym. 2000, Tharin ja Golby 2007) Kartoituksen avulla pyritään estämään toiminnallisesti tärkeiden alueiden resektio ja välttämään näin leikkauksenjälkeiset toimintahäiriöt. Liikeaivokuoren kartoituksen kultainen standardi on intraoperatiivinen suora aivokuoren stimulaatio (direct cortical stimulation, DCS), joka on invasiivinen ja kraniotomiaa vaativa toimenpide. (Duffau ym. 2005, Tharin ja Golby 2007) DCS ja TMS

ovat aivokuorta stimuloivina menetelminä periaatteeltaan lähes samanlaiset, mutta DCS aktivoi kortikaalisia aksoneita pääasiassa suoraan (Kombos ym. 2009), kun TMS:n katsotaan aiheuttavan aktivoitumista myös epäsuorasti intrakortikaalisia reittejä myöten. (Ruuhonen ja Karhu 2010) Kuitenkin nTMS:llä suoritettun liikeaivokuoren kartoituksen hyvä vastaavuus DCS:llä suoritettun kartoituksen kanssa on osoitettu viime vuosina useissa tutkimuksissa aivokasvainpotilailla, joilla kasvaimen sijainti on liikeaivokuorella tai sen läheisyydessä. Tutkimusten potilasryhmät kattoivat useita eri kasvaintyyppisiä. (Coburger ym. 2013, Mangraviti ym. 2013, Paiva ym. 2013, Picht ym. 2009, Picht ym. 2011, Tarapore ym. 2012) Krieg ym. tutkivat erityisesti uusvien kasvainten vaikutusta nTMS:llä tehtävään kartoitukseen ja totesivat menetelmän olevan luotettava mahdollisesta edemmasta, arpikudoksesta tai plastisiteetista huolimatta. (Krieg ym. 2013) Epilepsiapotilailla liikeaivokuoren kartoitukseen käytetään DCS:n lisäksi usein preoperatiivisesti suoritettavaa sähköistä aivokuoren stimulaatiota (electric cortical stimulation, ECS), jossa stimulaatio tapahtuu subduraalisesti asetettujen elektrodien avulla. Vitikainen ym. vertasivat keskenään nTMS:llä ja ECS:llä suoritettua liikeaivokuoren kartoitusta ja heidän tutkimuksessaan näillä menetelmillä tuotetut motoriset kartat vastasivat hyvin toisiaan eikä antiepileptisellä lääkityksellä, epilepsian erilaisilla etiologioilla tai epileptisellä aktiivisuudella näyttäisi olevan vaikutusta nTMS:n luotettavuuteen. (Vitikainen ym. 2013)

Noninvasiivisista preoperatiivisista liikeaivokuoren kartoitukseen käytettävistä metodeista yleisin on tällä hetkellä funktionaalinen magneettiresonanssikuvaus (fMRI), joka perustuu aivoissa tapahtuviin veren virtauksen muutoksiin tavallisimmin mittaamalla veren happipitoisuudesta riippuvaisia (blood oxygen-level dependent, BOLD) muutoksia magneettiresonanssisignaalisissa. (Glover 2011) nTMS:ää on kuitenkin ehdotettu uudeksi preoperatiivisen kartoituksen välineeksi, koska sillä on useita etuja fMRI:hin nähden. Ensinnäkin, koska TMS on DCS:n tapaan stimulaatiolähtöinen menetelmä, sillä havaitaan toiminnon kannalta vain välttämättömät alueet, kun taas fMRI:llä havaitaan kaikki toiminnon aikana aktivoituvat alueet. Toiseksi fMRI:llä liikeaivokuorta kartoitettaessa tarvitaan tutkittavalta riittävästi yhteistyökykyä toimenpiteen onnistumiseksi. Neurologisesta tai kognitiivisesta häiriöstä kärsivän voi olla hankala suorittaa fMRI:hin vaadittavat motoriset tehtävät, kun taas nTMS vaatii huomattavasti pienempää yhteistyökykyä. (Coburger ym. 2013, Kim ja Singh 2003) Kolmanneksi suuret laskimot lähellä kartoitettavaa aluetta, tuumorin aiheuttamat vaskulaariset muutokset tai arteriovenoosi malformaatio voivat vääristää fMRI:n tuloksia (Juenger ym. 2009,

Krings ym. 2001) mutta eivät vaikuta nTMS:n luotettavuuteen liikeaivokuoren kartoituksessa. (Kato ym. 2014) NTMS on osoittautunut liikeaivokuoren kartoituksessa myös tarkemmaksi menetelmäksi kuin fMRI näitä menetelmiä DCS:ään vertaavissa tutkimuksissa. (Coburger ym. 2013, Forster ym. 2011, Krieg ym. 2013, Mangraviti ym. 2013) NTMS:n ja fMRI:n erilaisten ominaisuuksien vuoksi niitä voitaisiinkin käyttää preoperatiivisessa liikeaivokuoren kartoituksessa rinnakkain, toisiaan tukevinä ja täydentävinä menetelminä.

Vaikka preoperatiivinen kartoitus nTMS:llä vastaakin hyvin DCS:llä suoritettavaa kartoitusta, on DCS silti tarpeellista suorittaa leikkauksen yhteydessä reaaliaikaisen tiedon saamiseksi. (Kombos ym. 2009) Preoperatiivinen kartoitus kuitenkin auttaa hoidon suunnittelussa. Esimerkiksi Petrella ym. tutkivat fMRI:llä tehdyn preoperatiivisen liikeaivokuoren ja puhealueiden kartoituksen vaikutusta hoitopäätöksiin aivokasvainpotilailla. Useissa tapauksissa preoperatiivinen kartoitus lisäsi aggressiivisemmän lähestymistavan valintaa ja osalla potilaista se myös lyhensi leikkauksen kestoa, laajensi resektoitavaa aluetta ja pienensi kraniotomian suuruutta. (Petrella ym. 2006) Picht ym. puolestaan tutkivat nTMS:llä suoritettua preoperatiivisen kartoituksen vaikutusta leikkauksen suunnitteluun potilailla, joilla kasvain oli liikeaivokuorella tai sen läheisyydessä. Kaiken kaikkiaan vaikutusta oli hieman yli puoleen tapauksista ja näitä vaikutuksia olivat resektion suunnitellun koon, leikkauksen lähestymistavan ja indikaation muuttuminen sekä lisääntynyt tietoisuus korkean riskin alueista. (Picht ym. 2012) Liikeaivokuorella tai sen läheisyydessä olevien matalan graduksen gliomien kohdalla nTMS-kartoitus muutti kuudessa tapauksessa yhdestätoista leikkaussuunnitelmaa aikaisemman ja laajemman resektion suuntaan. (Picht ym. 2013)

3.3 Muut käyttöaiheet

Preoperatiivisen kartoituksen lisäksi liikeaivokuorta kartoittamalla voidaan tutkia patologisten leesioiden seurauksena tapahtuvaa aivojen plastisiteettia. Esimerkiksi aivohalvauspotilailla TMS:ää voidaan käyttää halvauksen jälkeisen liikeaivokuorella tapahtuvan reorganisaation arviointiin, jolloin pystytään myös arvioimaan paranemisprosessin etenemistä ja ennustetta. Toisaalta voidaan arvioida terapeuttisten menetelmien aiheuttamaa plastisiteettia aivohalvauspotilaiden hoidossa. (Najib ym. 2011, Nascimbeni ym. 2006, Swayne ym. 2008) NTMS soveltuu myös leikkauksen jälkeiseen liikeaivokuoren reorganisaation arviointiin esimerkiksi aivokasvaimen resektion jälkeen.

(Forster ym. 2012) TMS:llä on tutkittu lisäksi erilaisten kiputilojen aiheuttamia muutoksia liikeivokuorella. Esimerkiksi tyypin I monimuotoisessa paikallisessa kipuoireyhtymässä (Complex Regional Pain Syndrome I, CRPS I) TMS-kartoitus osoitti merkittävää epäsymmetrisyyttä hemisfäärien välillä, josta voidaan päätellä sairauden kykenevän aiheuttamaan pysyviä muutoksia liikeivokuoren kuten myös sensorisen aivokuoren plastisiteetissa. (Krause ym. 2006) Yksittäispulssi-TMS:llä ja pari-pulssi -TMS:llä voidaan tutkia aivokuoren eksitabiliteettia ja sen muutoksia liittyen erilaisiin hermostoon vaikuttaviin sairauksiin. Tällöin tarkasteltavia parametreja ovat MT levossa ja lihaksen aktiivisen supistuksen aikana, MEP:in amplitudi ja latenssi sekä paripulssien tapauksessa intrakortikaalinen inhibitio ja fasilitaatio. (Lefaucheur 2005) Esimerkiksi kroonisesta neuropaattisesta kivusta kärsivillä henkilöillä havaittiin TMS-tutkimuksessa kontralateraalilla hemisfäärillä intrakortikaalisen inhibition alentumista. (Schwenkreis ym. 2010) Parkinsonin tautia sairastavilla puolestaan havaittiin liiallista kortikospinaalista aktivaatiota levossa ja alentunutta intrakortikaalista inhibitiota. (Lefaucheur 2005) Koska TMS on noninvasiivinen ja suositelluissa rajoissa käytettynä turvallinen menetelmä, se soveltuu hyvin myös terveiden henkilöiden aivokuoren toiminnan, esimerkiksi motorisen oppimisen seurauksena tapahtuvan plastisiteetin, tutkimiseen. (Ljubisavljevic 2006)

4. PUHEALUEIDEN KARTOITUS

4.1 Periaate

Myös puhealueita voidaan kartoittaa nTMS:n avulla käyttämällä sarjoina annettavia pulsseja (rTMS). Sen sijaan, että stimuloinnilla aiheutettaisiin suora mitattava vaste (MEP), rTMS:llä estetään puheentuottoa eli aiheutetaan niin sanottu virtuaalinen leesio aivokuorelle muutaman sekunnin ajaksi, jolloin käyttäytymisvasteesta voidaan päätellä, mikä kohta aivokuorella osallistuu puheen tuottamiseen. (Epstein ym. 1996, Pascual-Leone ym. 1991) Tutkittava suorittaa stimulaation aikana puhetehtävää, joka useimmiten on objektien nimeämistä sarjoina esitettävistä kuvista. Muita käytettäviä tehtäviä ovat esimerkiksi verbien tuotto, laskeminen tai lukeminen. Objektien nimeämistä käytetään paljon puhealueiden kartoituksessa, sillä se on herkkä monilla eri kortikaalisilla alueilla. Kuitenkin kullekin aivokuoren alueelle spesifisempien tehtävien, esimerkiksi frontaalilohkolla verbeihin ja lauseisiin liittyvien puhetehtävien tai posteriorisilla alueilla semanttisten puhetehtävien, käyt-

tö voisi mahdollisesti tuottaa parempia tuloksia. (Fernandez Coello ym. 2013, Rofes ja Miceli 2014) Tehtävät suoritetaan ensin ilman rTMS-stimulaatiota, jotta tiedetään tutkimuksen lähtökohdat ja saadaan näin vertailukohta itse kartoitukselle. Samalla tutkittava saa tutustua ja totutella ennalta tehtävään ja tilanteeseen, mikä varmistaa tutkimuksen sujuvuuden. (Tarapore 2014) Pulssit annetaan yleisimmin 5-10 Hz:n taajuudella 5-10 pulssin sarjoina stimulaatiointensiteetin ollessa 100 % RMT:stä. Stimulaatioparametrit voidaan valita sen perusteella, mikä aiheuttaa kunkin tutkittavan kohdalla selkeimmän virheen puheentuottoon tai, jos kaikkien stimulaatioiden vaikutus on samanlainen, voidaan valita tutkittavasta miellyttävimmän tuntuinen stimulaatio. Jos puheessa ei havaita ollenkaan virheitä näillä parametreilla, stimulaatiointensiteettiä voidaan nostaa RMT:tä suuremmaksi. Stimulaatio annetaan aivokuorelle 0-300 ms viiveellä kuvan ilmestymisen jälkeen. (Picht ym. 2013, Rosler ym. 2014, Tarapore 2014) Puheessa havaittavat virheet tunnistetaan ja kategorisoidaan virheen tyyppin mukaan esimerkiksi seuraaviin luokkiin: täysin vastaamatta jättäminen, verbaalinen parafasia (sanan korvautuminen toisella), fonologinen parafasia (äänteen korvautuminen toisella), kiertely, neologismi (ei olemassa oleva mutta mahdollinen sana) ja performanssivirheet. Koska virheet voivat olla vaikeasti havaittavissa ja luokiteltavissa itse tilanteessa, tunnistuksen tarkkuutta voidaan parantaa videoimalla tilanne ja tarkastelemalla virheitä jälkepäin. (Lioumis ym. 2012)

4.2 Käyttö

Puhealuiden kartoitus on tärkeää, kun suunnitellaan resektiota puhealueiden läheisyydessä olevalle alueelle, sillä se edesauttaa leesion maksimaalista poistoa ja ehkäisee uusien neurologisten häiriöiden syntyä. (Sacko ym. 2011, Sanai ym. 2008) Kuten liikeaivokuorta myös puhealueita kartoitetaan intraoperatiivisesti DCS:n avulla. Tällöin periaate on samanlainen kuin nTMS:llä tehtävässä puhealueiden kartoituksessa eli tutkittava suorittaa valvekraniotomiassa puhetehtävää ja samanaikaisesti aivokuorta stimuloidaan pintaelektrodien avulla häiriten puheentuottoa. DCS on tarkka puhealueiden kartoitukseen käytettävänä menetelmänä. (Haglund ym. 1994, Ojemann ym. 1989) fMRI:tä on käytetty puhealueiden preoperatiiviseen kartoitukseen mutta sen vastaavuus DCS:n kanssa on todettu riittämättömäksi ja siten fMRI ei sovellu luotettavaan puhealueiden kartoitukseen. (Giussani ym. 2010) nTMS:ää puhealueiden preoperatiivisen kartoituksen välineenä on tutkittu vähemmän eikä niin lupaavin tuloksin kuin menetelmän käyttöä liikeaivokuoren kartoituksessa. Kolmessa hiljattain

julkaistussa tutkimuksessa, joissa verrattiin puhealueiden kartoitusta nTMS:llä intaoperatiiviseen DCS:ään, vastaavuus osoittautui hyväksi negatiivisten puhealueiden osalta, kun taas positiivisten puhealueiden kartoittamisessa ongelmaksi nousi nTMS:n taipumus havaita vääriä positiivisia puhealueita. Posteriorisilla puhealueilla kartoitus oli epätarkinta. (Krieg ym. 2014, Picht ym. 2013, Tarapore ym. 2013) nTMS ei siis nykyisellä protokollalla ole riittävän luotettava puhealueiden kartoitukseen. Toisaalta nTMS:llä tuotetut negatiiviset puhekartat ovat suhteellisen luotettavia, jolloin nTMS:llä voitaisiin preoperatiivisesti kartoittaa mahdolliset positiiviset puhealueet, jotka tarkistettaisiin intraoperatiivisesti DCS:n avulla. Näin voitaisiin mahdollisesti esimerkiksi nopeuttaa leikkauksista tai pienentää kraniotomian suuruutta. Lisäksi potilas voisi etukäteen valmistautua valvekraniotomiaan ja sen aikana suoritettaviin tehtäviin. Puhealueiden täsmällisen kartoituksen lisäksi rTMS:ää on käytetty puhealueiden plastisiteetin tutkimiseen aivokasvainpotilailla (Krieg ym. 2013, Krieg ym. 2014) ja noninvasiivisen luonteensa vuoksi menetelmä soveltuu myös terveiden aivojen puhealueiden funktionaaliseen kuvantamiseen. (Rosler ym. 2014)

5. TURVALLISUUS JA KONTRAINDIKAATIOT

5.1 Turvallisuus

Suuntaviivat TMS:n turvalliseen käyttöön on määritelty kahdessa konsensuskokouksessa vuosina 1996 ja 2008. Tällöin asetettiin sen hetkisten tutkimustulosten perusteella turvalliseksi katsotun stimulaation rajoille suositukset koskien stimulaation intensiteettiä, frekvenssiä, pulssijonojen kestoa ja pulssijonojen välistä aikaa. Samalla kartoitettiin TMS:ään liittyviä todettuja sekä mahdollisia haittavaikutuksia. (Rossi ym. 2009, Wassermann 1998) Yleisin TMS:n haittavaikutus on pään tai niskan särky, jota esiintyy paljon rTMS:n yhteydessä, kun taas yksittäiset TMS-pulssit ovat yleensä hyvin siedettyjä. (Rossi ym. 2009) Esimerkiksi meta-analyysissä rTMS:n turvallisuudesta depressioiden hoidossa potilaista 28 % koki päänsärkyä ja 39 % kipua tai epämukavuutta stimulaation aikana, kun taas vale-TMS:ää saaneilla vastaavat määrät olivat 16 % ja 15 %. (Loo ym. 2008) Vaikka aiheuttuvan kivun tai epämukavuuden syitä ei tarkkaan tiedetä, arvelaan niiden johtuvan stimulaation suoraan aiheuttamasta pään lihasten supistumisesta tai pitkään samana pysyvän asennon aiheuttamasta lihasjännityksestä. Esimerkiksi puhealueita kartoitettaessa esiintyy suoraa temporalislihaksen supistumista sekä facialis-hermon depolarisaatiota, joka edelleen aiheuttaa orbicularis ocu-

lus –lihaksen supistumista. RTMS:n taajuus vaikuttaa kivun ja epämukavuuden määrään. Korkeammilla taajuuksilla (16–32 Hz) annettu stimulaatio aiheuttaa enemmän kipua ja epämukavuutta kuin matalammilla taajuuksilla (4–8 Hz) annettu stimulaatio. Puhealueiden kartoituksessa matalamman taajuuden stimulaatio myös helpottaa todellisten puhevirheiden erottamista lihasten toonista jännityksestä aiheutuvasta puhehäiriöstä. (Epstein ym. 1996) Taajuuden lisäksi myös stimulaation intensiteetti vaikuttaa kivun määrään ja siksi intensiteettiä alentamalla stimulaatio voidaan usein saada siedettävälle tasolle. (Tarapore ym. 2013) Toinen yleisesti TMS:stä aiheutuva haittavaikutus on magneettikelan aiheuttama melu, joka ilman asianmukaista suojausta voi potentiaalisesti aiheuttaa meluvamman. Melun voimakkuus riippuu stimulaation intensiteetistä ja näin ollen tutkitavan MT:stä, jolloin erityisesti MT:tä nostavissa tautitiloissa on syytä kiinnittää erityistä huomiota kuulon suojaamiseen. Sekä tutkitavan että tutkijan suositellaan käyttävän korvatulppia aina TMS:n aikana. (Rossi ym. 2009, Tringali ym. 2012)

TMS:n vakavin, joskin hyvin harvinainen, haittavaikutus on stimulaation laukaisema kohtaus. Suurin osa raportoiduista kohtauksista on ilmennyt korkeataajuisen rTMS:n aikana, mutta myös yksittäispulssi-TMS:n aiheuttamia kohtauksia on raportoitu muutamia sekä cTBS:n aiheuttamia yksi. Paripulssi-TMS:n ei ole raportoitu aiheuttaneen kohtauksia. (Najib ja Horvath 2014, Rossi ym. 2009, Wassermann 1998) Nykyisten tutkimustulosten valossa matalataajuisen rTMS ei lisää kohtauksen riskiä, vaan saattaa olla jopa kohtaukselta suojaava tekijä. (Rossi ym. 2009, Rotenberg ym. 2009) Korkeataajuisella rTMS:llä kohtauksen riski epileptisillä potilailla on karkeasti arvioituna 1,4 % (Bae ym. 2007) ja muilla potilasryhmillä alle 1 %. Vaikka kohtauksen riski on pieni, tulee jokaisen tutkitavan kohdalla selvittää muut mahdolliset kohtauksen riskiä nostavat tekijät. Joillakin potilailla on havaittu synkopeeta TMS:n aikana, jota voidaan erehtyä luulemaan kohtaukseksi, mutta on jo itsessään syy keskeyttää stimulaatio välittömästi. Uni- ja bipolaarisesta depressiosta kärsivillä potilailla on raportoitu akuuttia maniaa rTMS:n aikana, joskaan TMS:ään liittyvä manian riski ei ole tilastollisesti suurempi kuin valehoitoon liittyvä riski. (Xia ym. 2008) Lisäksi psykiatrisilla potilailla on raportoitu tilapäisiä psykoottisia oireita, ahdistuneisuutta, unettomuutta, itsetuhoisia ajatuksia ja agitaatiota rTMS:n jälkeen, mutta on epäselvää, onko näiden oireiden esiintyvyys stimulaation jälkeen suurempaa kuin kunkin sairauden normaalissa tilassa. (Janicak ym. 2008, Zwanzger ym. 2002)

5.2 Kontraindikaatiot

Ainoa ehdoton kontraindikaatio TMS:lle on metallisten laitteiden läsnäolo purkautuvan kelan läheisyydessä, sillä kyseisiin laitteisiin voi indusoitua jännite tai ne voivat kuumentua. Tällaisia laitteita ovat esimerkiksi aivostimulaatioelektrodeihin liittyvä pulssigeneraattori ja kokleaariset implantit. Tilanteisiin, joiden on todettu tai jotka mahdollisesti nostavat epileptisen kohtauksen riskiä, luetaan yleisesti hyväksytyin stimulaatioprotokollan ulkopuolinen stimulaatio sekä tietyt potilaan sairaudet tai tilat kuten aikaisemmat epileptiset kohtaukset, aivoleesiot ja kohtauskynnystä alentavat lääkkeet. Tällöin tulee kunkin potilaan kohdalla pohtia erikseen hoidon tai tutkimuksen tarpeellisuutta mahdollisiin vakaviin haittavaikutuksiin nähden. Muita harkinnanvaraisia kontraindikaatioita ovat implantoidut elektrodit (kortikaaliset tai syväaivostimulaatioelektrodit), raskaus ja vaikeat tai äskettäin ilmenneet sydänsairaudet. Potilaille, joilla on sentraaliseen tai perifeeriseen hermostoon implantoituja elektrodeja, voidaan nykyisen tiedon mukaan antaa magneettistimulaatiota turvallisesti. Ainoa riski tilanteessa on elektrodeihin liittyvän pulssigeneraattorin ja stimulaatiokelan läheisyys. Raskauden aikaisen TMS:n ei uskota aiheuttavan sikiölle haittavaikutuksia, sillä kelan luoman magneettikentän voimakkuus heikkenee nopeasti etäisyyden kasvaessa eikä näin ollen vaikuta sikiöön. (Rossi ym. 2009) Esimerkiksi Klirova ym. tutkivat odottavien naisten masennuksen hoitoa rTMS:llä eikä tutkimuksessa ilmennyt sikiölle aiheutuvia haittavaikutuksia. (Klirova ym. 2008)

6. LOPUKSI

Tämän kirjallisuuskatsauksen osana tehtiin opetusvideo liikeaivokuoren kartoituksesta nTMS:llä. Videolla oikean liikeaivokuoren stimulaation aiheuttamat EMG-vasteet mitataan vasemman käden thenarista ja näin kartoitetaan liikeaivokuorelta vasemman käden edustusalue. Opetusvideota käytetään osana opetusta Tampereen yliopiston lääketieteen yksikössä kolmannen vuosikurssin Hermoston toimintahäiriöt -jaksolla.

VIITTEET

Aleman A, Sommer IE ja Kahn RS. Efficacy of slow repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of resistant auditory hallucinations in schizophrenia: a meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 2007;68:416-21:Mar.

Bae EH, Schrader LM, Machii K, ym. Safety and tolerability of repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with epilepsy: a review of the literature. *Epilepsy Behav* 2007;10:521-8.

Barwood CH, Wilson WJ, Malicka AN, ym. The effect of rTMS on auditory processing in adults with chronic, bilateral tinnitus: a placebo-controlled pilot study. *Brain Stimul* 2013;6:752-9.

Bashir S, Perez JM, Horvath JC ja Pascual-Leone A. Differentiation of motor cortical representation of hand muscles by navigated mapping of optimal TMS current directions in healthy subjects. *J Clin Neurophysiol* 2013;30:390-5:Aug.

Coburger J, Musahl C, Henkes H, ym. Comparison of navigated transcranial magnetic stimulation and functional magnetic resonance imaging for preoperative mapping in rolandic tumor surgery. *Neurosurg Rev* 2013;36:65-75:discussion 75-6; Jan.

Di Lazzaro V, Oliviero A, Profice P, ym. Comparison of descending volleys evoked by transcranial magnetic and electric stimulation in conscious humans. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1998;109:397-401.

Duffau H, Lopes M, Arthuis F, ym. Contribution of intraoperative electrical stimulations in surgery of low grade gliomas: a comparative study between two series without (1985-96) and with (1996-2003) functional mapping in the same institution. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:845-51.

Epstein CM, Lah JJ, Meador K, Weissman JD, Gaitan LE ja Dihenia B. Optimum stimulus parameters for lateralized suppression of speech with magnetic brain stimulation. *Neurology* 1996;47:1590-3.

Farzan F. Single-Pulse Transcranial Magnetic Stimulation (TMS) Protocols and Outcome Measures. Kirjassa: Rotenberg A, Horvath JC ja Pascual-Leone A, toim. *Transcranial Magnetic Stimulation*. New York: Springer Science+Business Media 2014, s. 69-115.

Fernandez Coello A, Moritz-Gasser S, Martino J, Martinoni M, Matsuda R ja Duffau H. Selection of intraoperative tasks for awake mapping based on relationships between tumor location and functional networks. *J Neurosurg* 2013;119:1380-94:Dec.

Forster MT, Hattingen E, Senft C, Gasser T, Seifert V ja Szelenyi A. Navigated transcranial magnetic stimulation and functional magnetic resonance imaging: advanced adjuncts in preoperative planning for central region tumors. *Neurosurgery* 2011;68:1317-24:discussion 1324-5; May.

Forster MT, Senft C, Hattingen E, Lorei M, Seifert V ja Szelenyi A. Motor cortex evaluation by nTMS after surgery of central region tumors: a feasibility study. *Acta Neurochir (Wien)* 2012;154:1351-9:Aug.

Fregni F, Simon DK, Wu A ja Pascual-Leone A. Non-invasive brain stimulation for Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis of the literature. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:1614-23.

Giussani C, Roux FE, Ojemann J, Sganzerla EP, Pirillo D ja Papagno C. Is preoperative functional magnetic resonance imaging reliable for language areas mapping in brain tumor surgery? Review of language functional magnetic resonance imaging and direct cortical stimulation correlation studies. *Neurosurgery* 2010;66:113-20:Jan.

Glover GH. Overview of functional magnetic resonance imaging. *Neurosurg Clin N Am* 2011;22:133-9:Apr.

Haglund MM, Berger MS, Shamseldin M, Lettich E ja Ojemann GA. Cortical localization of temporal lobe language sites in patients with gliomas. *Neurosurgery* 1994;34:567-76.

Huang YZ, Edwards MJ, Rounis E, Bhatia KP ja Rothwell JC. Theta burst stimulation of the human motor cortex. *Neuron* 2005;45:201-6.

Ikeda A, Miyamoto S ja Shibasaki H. Cortical motor mapping in epilepsy patients: information from subdural electrodes in presurgical evaluation. *Epilepsia* 2002;43:56-60.

Janicak PG, O'Reardon JP, Sampson SM, ym. Transcranial magnetic stimulation in the treatment of major depressive disorder: a comprehensive summary of safety experience from acute exposure, extended exposure, and during reintroduction treatment. *J Clin Psychiatry* 2008;69:222-32:Feb.

Juenger H, Ressel V, Braun C, ym. Misleading functional magnetic resonance imaging mapping of the cortical hand representation in a 4-year-old boy with an arteriovenous malformation of the central region. *J Neurosurg Pediatrics* 2009;4:333-8:Oct.

Julkunen P, Saisanen L, Danner N, ym. Comparison of navigated and non-navigated transcranial magnetic stimulation for motor cortex mapping, motor threshold and motor evoked potentials. *Neuroimage* 2009;44:790-5:Feb.

Karhu J, Hannula H, Laine J ja Ruohonen J. Navigated Transcranial Magnetic Stimulation: Principles and Protocol for Mapping the Motor Cortex. Kirjassa: Rotenberg A, Horvath JC ja Pascual-Leone A, toim. Transcranial Magnetic Stimulation. New York: Springer Science+Business Media 2014, s. 337-59.

Kato N, Schilt S, Schneider H, ym. Functional brain mapping of patients with arteriovenous malformations using navigated transcranial magnetic stimulation: first experience in ten patients. Acta Neurochir (Wien) 2014;156:885-95:May.

Kekhia H, Rigolo L, Norton I ja Golby AJ. Special surgical considerations for functional brain mapping. Neurosurg Clin N Am 2011;22:111-32:Apr.

Kim PE ja Singh M. Functional magnetic resonance imaging for brain mapping in neurosurgery. Neurosurg focus 2003;15:1-7:Jul.

Kim WJ, Min YS, Yang EJ ja Paik NJ. Neuronavigated vs. conventional repetitive transcranial magnetic stimulation method for virtual lesioning on the Broca's area. Neuromodulation 2014;17:16-21:discussion 21; Jan.

Klirova M, Novak T, Kopecek M, Mohr P ja Strunzova V. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in major depressive episode during pregnancy. Neuroendocrinol Lett 2008;29:69-70.

Kobayashi M ja Pascual-Leone A. Transcranial magnetic stimulation in neurology. Lancet neurol 2003;2:145-56.

Kombos T, Picht T, Derdilopoulos A ja Suess O. Impact of intraoperative neurophysiological monitoring on surgery of high-grade gliomas. J Clin Neurophysiol 2009;26:422-5:Dec.

Kombos T, Suess O, Funk T, Kern BC ja Brock M. Intra-operative mapping of the motor cortex during surgery in and around the motor cortex. Acta Neurochir (Wien) 2000;142:263-8.

Komssi S ja Ilmoniemi RJ. Uutta tietoa aivoista magneettistimulaatiolla ja elektroenkefalografialla. Duodecim 2006;122:2499-508.

Krause P, Forderreuther S ja Straube A. TMS motor cortical brain mapping in patients with complex regional pain syndrome type I. Clin Neurophysiol 2006;117:169-76.

Krieg SM, Shibani E, Buchmann N, Meyer B ja Ringel F. Presurgical navigated transcranial magnetic brain stimulation for recurrent gliomas in motor eloquent areas. *Clin Neurophysiol* 2013;124:522-7:Mar.

Krieg SM, Sollmann N, Hauck T, ym. Functional language shift to the right hemisphere in patients with language-eloquent brain tumors. *PLoS ONE* 2013;8:1-9.

Krieg SM, Sollmann N, Hauck T, Ille S, Meyer B ja Ringel F. Repeated mapping of cortical language sites by preoperative navigated transcranial magnetic stimulation compared to repeated intraoperative DCS mapping in awake craniotomy. *BMC Neurosci* 2014;15:20.

Krings T, Reinges MH, Erberich S, ym. Functional MRI for presurgical planning: problems, artefacts, and solution strategies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;70:749-60.

Lefaucheur JP. Motor cortex dysfunction revealed by cortical excitability studies in Parkinson's disease: influence of antiparkinsonian treatment and cortical stimulation. *Clin Neurophysiol* 2005;116:244-53.

Lefaucheur JP, Brugieres P, Menard-Lefaucheur I, Wendling S, Pommier M ja Bellivier F. The value of navigation-guided rTMS for the treatment of depression: an illustrative case. *Neurophysiol Clin* 2007;37:265-71.

Leung A, Donohue M, Xu R, ym. rTMS for suppressing neuropathic pain: a meta-analysis. *J Pain* 2009;10:1205-16:Dec.

Lioumis P, Zhdanov A, Makela N, ym. A novel approach for documenting naming errors induced by navigated transcranial magnetic stimulation. *J Neurosci Methods* 2012;204:349-54:Mar.

Ljubisavljevic M. Transcranial magnetic stimulation and the motor learning-associated cortical plasticity. *Exp Brain Res* 2006;173:215-22.

Lo YL, Cheong PW, Wong M, Fook-Chong S, Yuen HW ja Chan YM. A comparison study of repetitive transcranial magnetic stimulation for tinnitus treatment in an Asian population. *Clin Neurol Neurosurg* 2014;119:96-9:Apr.

Loo CK, McFarquhar TF ja Mitchell PB. A review of the safety of repetitive transcranial magnetic stimulation as a clinical treatment for depression. *Int J Neuropsychopharmacol* 2008;11:131-47.

Maeda F, Keenan JP, Tormos JM, Topka H ja Pascual-Leone A. Modulation of corticospinal excitability by repetitive transcranial magnetic stimulation. *Clin Neurophysiol* 2000;111:800-5.

Mangraviti A, Casali C, Cordella R, ym. Practical assessment of preoperative functional mapping techniques: navigated transcranial magnetic stimulation and functional magnetic resonance imaging. *Neurol Sci* 2013;34:1551-7:Sep.

Mansur CG, Fregni F, Boggio PS, ym. A sham stimulation-controlled trial of rTMS of the unaffected hemisphere in stroke patients. *Neurology* 2005;64:1802-4:May.

Najib U, Bashir S, Edwards D, Rotenberg A ja Pascual-Leone A. Transcranial brain stimulation: clinical applications and future directions. *Neurosurg Clin N Am* 2011;22:233-51:Apr.

Najib U ja Horvath JC. Transcranial Magnetic Stimulation (TMS) Safety Considerations and Recommendations. Kirjassa: Rotenberg A, Horvath JC ja Pascual-Leone A, toim. *Transcranial Magnetic Stimulation*. New York: Springer Science+Business Media 2014, s. 15-30.

Nascimbeni A, Gaffuri A ja Imazio P. Motor evoked potentials: prognostic value in motor recovery after stroke. *Funct Neurol* 2006;21:199-203.

Nollet H, Van Ham L, Deprez P ja Vanderstraeten G. Transcranial magnetic stimulation: review of the technique, basic principles and applications. *Vet J* 2003;166:28-42.

Oberman L. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) Protocols. Kirjassa: Rotenberg A, Horvath JC ja Pascual-Leone A, toim. *Transcranial Magnetic Stimulation*. New York: Springer Science+Business Media 2014, s. 129-39.

Ojemann G, Ojemann J, Lettich E ja Berger M. Cortical language localization in left, dominant hemisphere. An electrical stimulation mapping investigation in 117 patients. *J Neurosurg* 1989;71:316-26.

Paiva WS, Fonoff ET, Marcolin MA, Bor-Seng-Shu E, Figueiredo EG ja Teixeira MJ. Navigated transcranial magnetic stimulation in preoperative planning for the treatment of motor area cavernous angiomas. *Neuropsychiatr dis treat* 2013;9:1885-8.

Paiva WS, Fonoff ET, Marcolin MA, Cabrera HN ja Teixeira MJ. Cortical mapping with navigated transcranial magnetic stimulation in low-grade glioma surgery. *Neuropsychiatr dis treat* 2012;8:197-201.

Pascual-Leone A, Gates JR ja Dhuna A. Induction of speech arrest and counting errors with rapid-rate transcranial magnetic stimulation. *Neurology* 1991;41:697-702.

Petrella JR, Shah LM, Harris KM, ym. Preoperative functional MR imaging localization of language and motor areas: effect on therapeutic decision making in patients with potentially resectable brain tumors. *Radiology* 2006;240:793-802.

Picht T, Krieg SM, Sollmann N, ym. A comparison of language mapping by preoperative navigated transcranial magnetic stimulation and direct cortical stimulation during awake surgery. *Neurosurgery* 2013;72:808-19:May.

Picht T, Mularski S, Kuehn B, Vajkoczy P, Kombos T ja Suess O. Navigated transcranial magnetic stimulation for preoperative functional diagnostics in brain tumor surgery. *Neurosurgery* 2009;65:93-8:discussion 98-9; Dec.

Picht T, Schmidt S, Brandt S, ym. Preoperative functional mapping for rolandic brain tumor surgery: comparison of navigated transcranial magnetic stimulation to direct cortical stimulation. *Neurosurgery* 2011;69:581-8:discussion 588; Sep.

Picht T, Schulz J, Hanna M, Schmidt S, Suess O ja Vajkoczy P. Assessment of the influence of navigated transcranial magnetic stimulation on surgical planning for tumors in or near the motor cortex. *Neurosurgery* 2012;70:1248-56:discussion 1256-7; May.

Picht T, Schulz J ja Vajkoczy P. The preoperative use of navigated transcranial magnetic stimulation facilitates early resection of suspected low-grade gliomas in the motor cortex. *Acta Neurochir (Wien)* 2013;155:1813-21:Oct.

Pouratian N ja Bookheimer SY. The reliability of neuroanatomy as a predictor of eloquence: a review. *Neurosurg focus* 2010;28:1-7:Feb.

Prikryl R, Ustohal L, Prikrylova Kucerova H, ym. A detailed analysis of the effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on negative symptoms of schizophrenia: a double-blind trial. *Schizophr Res* 2013;149:167-73:Sep.

Richter L, Neumann G, Oung S, Schweikard A ja Trillenber P. Optimal coil orientation for transcranial magnetic stimulation. *PLoS ONE* 2013;8:1-10.

Rofes A ja Miceli G. Language mapping with verbs and sentences in awake surgery: a review. *Neuropsychol Rev* 2014;24:185-99:Jun.

Rosler J, Niraula B, Strack V, ym. Language mapping in healthy volunteers and brain tumor patients with a novel navigated TMS system: evidence of tumor-induced plasticity. *Clin Neurophysiol* 2014;125:526-36:Mar.

Rossi S, Hallett M, Rossini PM, Pascual-Leone A ja Safety of TMS Consensus G. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clin Neurophysiol* 2009;120:2008-39:Dec.

Rossini PM, Barker AT, Berardelli A, ym. Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord and roots: basic principles and procedures for routine clinical application. Report of an IFCN committee. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1994;91:79-92.

Rotenberg A, Bae EH, Muller PA, ym. In-session seizures during low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2009;16:353-5:Oct.

Roth Y, Amir A, Levkovitz Y ja Zangen A. Three-dimensional distribution of the electric field induced in the brain by transcranial magnetic stimulation using figure-8 and deep H-coils. *J Clin Neurophysiol* 2007;24:31-8.

Ruohonen J ja Karhu J. Navigated transcranial magnetic stimulation. *Neurophysiol Clin* 2010;40:7-17:Mar.

Sacko O, Lauwers-Cances V, Brauge D, Sesay M, Brenner A ja Roux FE. Awake craniotomy vs surgery under general anesthesia for resection of supratentorial lesions. *Neurosurgery* 2011;68:1192-8:discussion 1198-9; May.

Sanai N, Mirzadeh Z ja Berger MS. Functional outcome after language mapping for glioma resection. *N Engl J Med* 2008;358:18-27:Jan.

Schutter DJ. Antidepressant efficacy of high-frequency transcranial magnetic stimulation over the left dorsolateral prefrontal cortex in double-blind sham-controlled designs: a meta-analysis. *Psychol Med* 2009;39:65-75.

Schwenkreis P, Scherens A, Ronnau AK, Hoffken O, Tegenthoff M ja Maier C. Cortical disinhibition occurs in chronic neuropathic, but not in chronic nociceptive pain. *BMC Neurosci* 2010;11:73.

Swayne OB, Rothwell JC, Ward NS ja Greenwood RJ. Stages of motor output reorganization after hemispheric stroke suggested by longitudinal studies of cortical physiology. *Cereb Cortex* 2008;18:1909-22:Aug.

Tarapore PE. Speech Mapping with Transcranial Magnetic Stimulation. Kirjassa: Rotenberg A, Horvath JC ja Pascual-Leone A, toim. Transcranial Magnetic Stimulation. New York: Springer Science+Business Media 2014, s. 361-79.

Tarapore PE, Findlay AM, Honma SM, ym. Language mapping with navigated repetitive TMS: proof of technique and validation. *Neuroimage* 2013;82:260-72:Nov.

Tarapore PE, Tate MC, Findlay AM, ym. Preoperative multimodal motor mapping: a comparison of magnetoencephalography imaging, navigated transcranial magnetic stimulation, and direct cortical stimulation. *J Neurosurg* 2012;117:354-62:Aug.

Tharin S ja Golby A. Functional brain mapping and its applications to neurosurgery. *Neurosurgery* 2007;60:185-201:discussion 201-2; Apr.

Tringali S, Perrot X, Collet L ja Moulin A. Repetitive transcranial magnetic stimulation: hearing safety considerations. *Brain Stimul* 2012;5:354-63.

Vahabzadeh-Hagh A. Paired-Pulse Transcranial Magnetic Stimulation (TMS) Protocols. Kirjassa: Rotenberg A, Horvath JC ja Pascual-Leone A, toim. Transcranial Magnetic Stimulation. New York: Springer Science+Business Media 2014, s. 117-27.

Vitikainen AM, Salli E, Lioumis P, Makela JP ja Metsahonkala L. Applicability of nTMS in locating the motor cortical representation areas in patients with epilepsy. *Acta Neurochir (Wien)* 2013;155:507-18:Mar.

Wassermann EM. Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation: report and suggested guidelines from the International Workshop on the Safety of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, June 5-7, 1996. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1998;108:1-16.

Xia G, Gajwani P, Muzina DJ, ym. Treatment-emergent mania in unipolar and bipolar depression: focus on repetitive transcranial magnetic stimulation. *Int J Neuropsychopharmacol* 2008;11:119-30.

Yang S, Xu G, Wang L, Geng D ja Yang Q. Electromagnetic Field Simulation of 3D Realistic Head Model during Transcranial Magnetic Stimulation. Wuhan. painos. Hebei University of Technology, Tianjin, China: IEEE 2007.

Zwanzger P, Ella R, Keck ME, Rupprecht R ja Padberg F. Occurrence of delusions during repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in major depression. *Biol Psychiatry* 2002;51:602-3.