

**TRANSKRANIAALINEN MAGNEETTINEN
TOISTOSTIMULAATIO KLIINISENÄ HOITOMUOTONA**

Tommi Vähäsarja
Syventävien opintojen opinnäyte
Tampereen yliopisto
Lääketieteen yksikkö
Lokakuu 2014

Tampereen yliopisto
Lääketieteen yksikkö
Neurofysiologian tutkimusryhmä

VÄHÄSARJA TOMMI: TRANSKRANIAALINEN MAGNEETTINEN TOISTOSTIMULAATIO
KLIINISENÄ HOITOMUOTONA

Kirjallinen työ, 27 s.
Ohjaaja: Dos. Sari-Leena Himanen

Lokakuu 2014

Avainsanat: RTMS, NTMS, neuronavigaatio

Tausta: Aivokuoren äsyttämiseen on perinteisesti käytetty suoraa kortikaalista sähköstimulaatiota (DCS). Transkraniaalinen magneettistimulaatio (TMS) esiteltiin vuonna 1985 ja sitä on alunperin käytetty motoristen hermorojien tutkimiseen. Myöhemmin sen vaikuttavuutta on tutkittu runsaasti erilaisten aivoperäisten sairauksien hoidossa ja kuntoutuksessa. TMS:ää voi antaa toistetusti (RTMS) ja lisäksi on kehitetty navigointitekniikoita (NTMS), joiden avulla voidaan reaaliaikaisesti ja tarkasti kohdentaa stimulaatio haluttuun kohtaan.

Menetelmät: Tässä kirjallisuuskatsauksessa arvioitiin ennen kaikkea toistetun NTMS-hoidon vaikutusta depressioon, aivoverenkiertohäiriöiden jälkioireisiin, epilepsiaan ja unettomuuteen. NTMS:llä tehtyjen tutkimusten vähyyden vuoksi myös navigoimattoman RTMS-hoidon vaikuttavuutta arvioitiin.

Tulokset: Selvimät hyödyt saadaan hoidettaessa aikuisten hoitoresistenttiä depressiota ja kortikaalisia epilepsioita, joissa potilaat saavat kliinisestikin merkittävää oirelievitystä. Aivoverenkiertohäiriöiden jäännösoireissa hyödyt on todettu vähäisiksi, afasiassa osa potilaista saattoi hyötyä kun RTMS-hoitoa annettiin puheterapian lisäksi. Oskoot tutkimuksissa ovat yleensä pieniä, joten suurilla potilasmäärillä tehtyjä satunnaistettuja, lumekontrolloituja tutkimuksia tarvitaan vahvemman tutkimusnäytön saamiseksi.

Sisällys

1 NTMS:n tausta.....	1
2 NTMS depression hoidossa.....	2
2.1 NTMS aikuisten depression hoidossa.....	3
2.2 RTMS nuorten depression hoidossa.....	5
3 RTMS ja aivoverenkiertohäiriöt.....	8
3.1 RTMS:n vaikutus raajamotoriikkaan.....	8
3.2 RTMS:n vaikutus ADL-toimintoihin.....	11
3.3 RTMS:n vaikutus afasiaan.....	13
3.4 RTMS:n vaikutus muihin aivoverenkiertohäiriön jälkioireisiin.....	14
4 RTMS epilepsian hoidossa.....	17
5 RTMS unettomuuden hoidossa.....	18
6 Pohdinta.....	19
7 Lähdeviitteet.....	23

1 NTMS:n tausta

Transkraniaalinen magneettistimulaatio (TMS) esiteltiin vuonna 1985 vaihtoehtona kultaisena standardina motoristen hermoratojen tutkimiseen pidetylle suoralle kortikaaliselle stimulaatiolle (DCS). (1) Ennen navigointijärjestelmien kehittymistä, perinteisessä TMS:ssä stimulaation kohdealueen sijainti arvioitiin kallon ulkoisten anatomisten maamerkkien perusteella. Näiden perusteella arvioitiin tunnetun anatomian perusteella kallon pinnalta alue, jonka alla haluttu aivokuorialue oletetusti sijaitsee. (2,3,4) Aivojen anatomiasa ja maamerkkien sijainneissa on kuitenkin merkittävää yksilöllistä vaihtelua. (5,6) Perinteinen TMS ei ota huomioon kallon ulkoisten maamerkkien ja aivokuorialueiden välisten suhteellisten sijaintien vaihtelua yksilöiden välillä, mikä voi olla merkittävä virhelähde. Tämä mittausmetodi on siis pätevä lähinnä karkeaan aivokuorialueiden paikallistamiseen. Mikäli kallon sisällä on jokin tilaa vievä prosessi, esimerkiksi vuoto tai kasvain, joka siirtää anatomisia rakenteita tavallisilta paikoiltaan, mittausvirheen mahdollisuus vielä kasvaa. TMS-hoitoa voidaan antaa toistetusti (RTMS) hitaalla taajuudella (1 Hz tai vähemmän) tai korkealla taajuudella (>1 Hz).

Toisena karkeana paikallistamiskeinona on käytetty elektroenkefalogrammia (EEG). Tässäkin metodissa ongelmaksi muodostui yksilölliset anatomiset vaihtelut, eikä sitä voida käyttää luotettavasti pikkutarkkaan aivokuorialueiden paikallistamiseen. (7)

Vuonna 1997 esiteltiin ensimmäinen nykyaikaisia navigointijärjestelmiä muistuttava, mekaaniseen nivellettyyn käsivarteeseen perustuva metodi, johon stereotaktinen TMS-laite on kiinnitetty. Ennen tutkimusta potilaan päästä otettiin MRI-kuva, jonka tiedot yhdistettiin potilaan pään sijaintiin ulkoisten anatomisten maamerkkien perusteella. Tutkimuksen aikana pää sidottiin paikalleen. Tietokoneohjelma pystyi tuolloin laskemaan mekaanisen käden nivelten asentojen perusteella käämin keskiosan sijainnin kallon pinnalla, ja näyttämään sen sijainnin aksiaali-, koronaali- ja sagittaalisuunnan MRI-leikkeissä reaaliaikaisesti. (8) Vain vuotta myöhemmin esiteltiin järjestelmä, joka ei vaadi pään paikallaan pysymistä ja vuonna 2004 esiteltiin liikkeentunnistukseen perustuva järjestelmä. (9)

Varsinainen NTMS perustuu optisiin ilmaisimiin potilaan päässä sekä TMS-käämissä, jotka

tutkimustilan ympärillä olevat tunnistimet rekisteröivät reaaliajassa. Potilaan päästä otetaan MRI-kuvasarja ja kuvista koostetaan kolmiulotteinen kuva potilaan aivoista. Tutkimusta tehtäessä potilaan päähän kiinnitetään optiset ilmaisimet ja pään sijainti suhteessa kuvaan rekisteröidään koskettamalla TMS-käämillä määrättyjä pisteitä päälaelta. Tämä jälkeen tietokoneohjelma kykenee laskemaan sekä potilaan pään että käämin sijainnin avaruuskoordinaatistossa ja siten niiden sijainnin suhteessa toisiinsa. Käämin sijainti suhteessa päähän näkyy tietokoneen ruudulta reaaliajassa. (10, 11) NTMS:n etuja suhteessa aiempiin tekniikoihin on automaattinen ja reaaliaikainen käämin sijainnin ilmaisu ruudulla sekä potilaan suhteellisen vapaa liikkumismahdollisuus tutkimuksen aikana. Tämä myös käytännössä poistaa tutkittavan tahattomista liikkeistä mahdollisesti aiheutuvat virheet tutkimuksessa.

2 NTMS depression hoidossa

Depression hoidossa RTMS on ollut kokeellisessa käytössä jo hieman yli 20 vuotta, ensimmäinen julkaisu oli kahden potilaan aineisto vuodelta 1993, jolloin toisella potilaalla saatiin lievä hoitovaste RTMS-hoitoon. (12) Alunperin vasenta DLPFC-aluetta (dorsolateraalinen prefrontaalikorteksi) on mahdollisesti alettu käyttämään hoidon kohteena, kun havaittiin, että vasemmanpuoleisen aivoverenkiertohäiriön sairastaneilla potilailla oli lisääntynyt depression riski muihin aivoverenkiertohäiriöihin verrattuna. (13) Depressiopotilailla on myös havaittu funktionaalisilla kuvantamistutkimuksilla vasemmalla DLPFC-alueella alentunutta glukoosimetaboliaa ja paikallisen verenkierron vähyyttä. On kuitenkin epäselvää, onko kyseessä pelkkä korrelaatio vai onko depression ja näiden poikkeavuuksien välillä syy-seuraussuhdetta kumpaankaan suuntaan. (14, 15, 16)

RTMS-hoitoa on tutkittu runsaasti depressiopotilailla pääsääntöisesti nopeataajuuksisella eli aivokuoren toimintaa kiihdyttävällä RTMS:llä antamalla sitä vasemmalle DLPFC-alueelle, mutta hoitoa on tutkittu myös antamalla oikealle DLPFC-alueelle aivokuoren toimintaa hidastavaa, hidastajuuksista RTMS:ää. Tätä on tutkittu erilaisilla tutkimusasetelmilla, hoitokertojen määrillä ja erilaisilla verrokkiryhmillä. Aiheesta on tehty useita meta-analyyseja, joiden tulokset ovat jokseenkin yhtenevät tilastollisen merkitsevyyden suhteen, mutta kliininen merkitys on vielä

kyseenalainen, vaikka viitteitä tehon verrattavuudesta tavallisiin antidepressiivisiin lääkehoitoihinkin on. (17, 18, 19, 20) Toisaalta tutkittaessa RTMS-hoitoa lääkehoitoresistentissä depressiossa (vähintään kaksi asianmukaista lääkehoitokokeilua), äskettäin tehty meta-analyysi antaa viitteitä, että lumehoitoon verrattuna RTMS on tehokas ja hoitotulokset ovat kliinisestikin merkittäviä. Tosin pitkäaikaisista hoitotuloksista ei saatu varmuutta. (21) Toisessa äskettäin tehdyssä meta-analyysissä RTMS-hoitoa verrattiin elektrokonvulsiviseen hoitoon (ECT). ECT todettiin edelleen kuitenkin huomattavasti paremmaksi hoitomuodoksi hoitoresistentissä depressiossa, vaikka molemmat hoitomuodot olivatkin tuloksellisia. (22)

Ilman navigointijärjestelmää DLPFC:n paikallistamiseen on käytetty oletusta, että DLPFC sijaitsee 5 cm anteriorisesti kohdasta, jota stimuloimalla abductor pollicis brevis -lihas supistuu elektromyografian mukaan voimakkaimmin (ns. 5 cm sääntö). Tätä metodia käytettiin tutkimuksissa, joissa saatiin ensimmäisiä suotuisia tuloksia depression hoidossa RTMS:llä, ja se on vakiintunut käytäntöön tämän jälkeen. (11) Tässäkin ongelmaksi muodostuu edellä mainittu anatominen vaihtelu yksilöiden välillä, ja vaihtelevat tutkimustulokset voivatkin osaltaan selittyä sillä, että hoitoa ei ole onnistuttu tästä syystä kohdentamaan tarkasti DLPFC-alueelle.

2.1 NTMS aikuisten depression hoidossa

NTMS:n käyttöä on tutkittu melko vähän depression hoidossa, kun taas navigoimatonta stimulaatiota on tutkittu huomattavasti enemmän, osittain varmasti NTMS-tekniikan iästä johtuen.

Ranskalaisessa lumekontrolloidussa kaksoissokkoutetussa tutkimuksessa oli 48 hoitoresistentistä depressiosta kärsivää potilasta. Tutkimuksessa selvitettiin NTMS:n tehokkuutta depression hoidossa. Ennen hoitoa potilaiden aivoista otettiin PET-TT-tutkimus metabolisen aktiivisuuden selvittämiseksi. Lisäksi otettiin MRI-kuvat. Tämän jälkeen potilaat satunnaistettiin saamaan nopeataajuuksista (10 Hz) RTMS-hoitoa hypometaboliselle DLPFC-alueelle (n=16) tai standardialueelle eli vasemmalle DLPFC-alueelle riippumatta metabolisesta tilanteesta (n=18) ja loput saivat lumehoitoa (n=14). Hoitokertoja oli kymmenen ja hoitovastetta mitattiin MADRS (Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale) -asteikolla (23). MADRS-pisteiden muutos lähtötasosta pysyi ryhmien välillä oleellisesti samana kahden viikon kohdalla. Selvin tilastollisesti ja kliinisestikin merkittävä ero saatiin verrattaessa PET-TT:n perusteella valitun vasemman DLPFC-

alueen hoitoa (n=9) lumehoitoon ja oikean puolen stimulaatioon. Verrattaessa PET-TT:n perusteella valittua vasemman puolen hoitoa standardialueen hoitoon, tilastollisesti merkitsevää eroa ei ollut. Riippumatta siitä valittiinko hoidettava alue PET-TT-ohjatusti vai satunnaistamisen perusteella, ainoastaan vasemman DLPFC-alueen stimulaatiolla saatiin potilaita hyödyttäviä hoitotuloksia. Lumehoidosta ei ollut hyötyä, eikä alueen metabolisella tilanteella ollut merkitystä hoitotulosten kannalta. Otokoko oli kohtalaisen suuri, mutta verrattaessa eri osaryhmiä keskenään, verrokkiryhmät jäivät suurelta osin pieniksi, mikä jossain määrin vähentää tuloksien luotettavuutta. Hoidon pitkäaikaisvaikutuksista ei saatu tietoa tässä tutkimuksessa. (24)

Toisessa melko samankaltaisessa sveitsiläistutkimuksessa 25 potilasta, joilla oli keskivaikea tai vaikea depressio DSM-IV tai ICD-10 -kriteerien mukaan, satunnaistettiin saamaan nopeataajuuksista (15 Hz) RTMS-hoitoa (n=13) tai lumehoitoa (n=12). Kaikilla potilailla yhtä lukuunottamatta oli hoidon aikana ja ennen hoitoa ollut vähintään 3 viikon ajan antidepressiivinen lääkitys käytössä. Ennen hoitoa potilailta otettiin PET-TT-kuvat aivoista ja hoitoa annettiin sen puolen DLPFC-alueelle, jossa metabolinen aktiivisuus oli PET-tutkimuksen mukaan alempi. Mikäli metabolinen aktiivisuus oli molemmin puolin samaa tasoa, hoitoa annettiin vaihdellen molemmin puolin. Lumehoitoa annettiin alhaisemmalla intensiteetillä otsa-ohimolohkoalueen rajalle. Hoitoa annettiin kymmenen päivän ajan. Hoitovastetta mitattiin Beckin (BDI), Hamiltonin (HAM-D) ja MADRS -asteikoilla (25, 26). Lumehoitoa saaneilla ei tapahtunut merkittävää depression lievittymistä yhdelläkään, mutta todellista hoitoa saaneista 4/13 sai merkittävän hyödyn eli vähintään 50% pisteiden vähenemisen HAM-D- ja/tai MADRS-asteikoilla. Tilastollista eroa puolien välillä ei ollut, vaikka vasemmalle puolelle hoitoa saaneista hoidosta hyötyneitä oli enemmän (n=6, 3 hyötyi) verrattuna oikealle puolelle hoitoa saaneisiin (n=7, 1 hyötyi). Stimuloidun alueen metabolisella aktiivisuudella ei näyttänyt olevan vaikutusta hoitovasteeseen. Kaiken kaikkiaan otos oli pieni, ja hoidosta hyötyneiden määrä melko pieni, joten merkittävää näyttöä RTMS-hoidon hyödyllisyydestä ei tällä tutkimuksella saatu. (27)

Australialaisessa tutkimuksessa oli 51 potilasta, joilla oli hoitoresistentti keskivaikea tai vaikea depressio MADRS-asteikolla. Potilaat satunnaistettiin saamaan vasemmalle DLPFC-alueelle, tarkalleen Brocan alueelle (BA) 9 sekä BA9:n ja 46 rajalle kolmen viikon ajan viitenä päivänä viikossa joko navigoitua (n=27) tai navigoimatonta, 5 cm säännöllä paikallistettua (n=24) nopeataajuuksista (10 Hz) RTMS-hoitoa. Potilaille annettiin myös mahdollisuus jatkaa hoitoa neljännen viikon ajan. Tilastollisesti merkitsevä ero ryhmien välillä saavutettiin neljän viikon hoidon jälkeen ja ero oli mitattavissa useilla depressiota mittaavilla asteikoilla. Ero oli myös

kliinisesti merkitsevä, vaikka molemmat ryhmät saivatkin hyötyä. Tutkimuksen keskeisenä puutteena oli lumehoitoryhmän puute. Lisäksi osa potilaista lopetti kolmen viikon jälkeen hoidon, mahdollisesti huonosta hoitovasteesta johtuen, joten tämä voi aiheuttaa tuloksiin harhaa ja olla osasyynä hyviin neljännen viikon jälkeisiin hoitotuloksiin ja ryhmien väliseen korostuneeseen eroon. Hoidon pitkäaikaisvaikutuksista ei myöskään saatu tietoa. (28)

Taiwanilaisessa 20 potilaan tutkimuksessa tutkittiin ensisijaisesti hoitoresistentin depression patofysiologiaa aivojen glukoosimetabolian avulla, verrokkiryhmänä toimi 20 tervettä henkilöä. Potilailla oli antidepressiivinen lääkitys päällä ja sen lisäksi heille annettiin navigoidusti nopeataajuuksista (10 Hz) RTMS-hoitoa vasemmalle DLPFC-alueelle viitenä päivänä viikossa kahden viikon ajan. Hoitovastetta mitattiin HAM-D -asteikolla ja yli 50% parannusta testipisteissä pidettiin merkittävänä. 13/20 potilaasta sai HAM-D -pisteiden perusteella hoitovasteen, ja heistä kaikki sai subjektiivisia oireita mittaavalla BDI-asteikolla yli 40% parannuksen. 11/13 hoitovasteen saaneesta hoitovaste säilyi kolmen kuukauden seurannassa. Koska tutkimuksessa ei ensisijaisesti tutkittu NTMS:n hoitovaikutusta, lumekontrollia tai ylipäänsä verrokkihoitoryhmää depression kannalta ei ollut. Lisäksi otoskoko on pienehkö. Tuloksien luotettavuus kärsii tästä jonkin verran, mutta suuntaa-antavasti tulokset ovat lupaavia, kuitenkin yli puolella potilaista hoitovaste säilyi kolme kuukautta. Tosin lääkehoidon merkitystä hoitovasteen ylläpitämisessä on vaikea arvioida. (29)

Navigoitua RTMS-hoitoa on myös tutkittu kaksisuuntaiseen mielialahäiriöön liittyvässä depressiossa. Kyseessä oli avoin tutkimus 11 potilaalla ilman verrokkiryhmää ja suurin osa potilaista sai ainakin osittaisen vasteen eri depressioasteikoilla mitattuna. Pienen otoskoon, tutkimuksen avoimen luonteen sekä verrokkiryhmän puuttumisen vuoksi tuloksiin pitää kuitenkin suhtautua varauksellisesti ja korkeintaan suuntaa-antavasti. (30)

2.2 RTMS nuorten depression hoidossa

Lääketieteessä nuorilla tarkoitetaan tavallisesti 13-18 -vuotiaita. Korkeataajuuksista RTMS-hoitoa on tutkittu myös nuorten depression hoidossa, tutkimuksia on kuitenkin tehty huomattavasti vähemmän kuin aikuisilla. Lumekontrolloituja tutkimuksia on kirjoittamishetkellä tehty yksi, sekin tosin vain kahdella koehenkilöllä (31).

Edellä mainitussa kaksoissokkoutetussa lumekontrolloidussa tutkimuksessa potilaat (n=2, molemmat naisia ja 16-vuotiaita) satunnaistettiin saamaan joko nopeataajuuksista (10 Hz) RTMS-hoitoa tai lumehoitoa vasemmalle DLPFC-alueelle neljän viikon ajan sokkoutettuna, jonka jälkeen sokkoutus purettiin ja heille annettiin mahdollisuus jatkaa hoitoa. Molemmilla oli todettu vähintään keskivaikea depressio. Toinen potilas jatkoi hoitoa vielä kahden viikon ajan, toinen sai hoitoa hajanaisesti kahdeksana viikkona 11 viikon aikana. Pidemmän hoitajakson saanut jätti myös keskimäärin yhden hoitokerran viikossa väliin ja hänellä oli antidepressiivinen lääkitys käytössä. Molemmat potilaat sijoittuivat satunnaistuksessa hoitoryhmään, mistä seurauksena on verrokkiryhmän puute. Objektivistista hoitovastetta mitattiin MADRS- ja CGI-S- (Clinical Global Impression-Severity Scale) -asteikoilla, subjektiivisina mittareina käytettiin BDI- ja CES-DC- (Centre for Epidemiological Studies – Depression Scale for Child) -asteikkoja (32, 33). Tutkimuksessa arvioitiin myös RTMS-hoidon neuropsykologisia vaikutuksia standardoiduilla mittareilla, näissä ei havaittu hoitojen jälkeen muutoksia. Molempien potilaiden depressio-oireet vähenivät jo hoidon aikana kliinisesti merkittävästi, sekä objektiivisesti että subjektiivisesti. Kuukausi hoidon päättymisen jälkeen suoritetulla seurantakäynnillä tilanne oli molemmilla pysynyt oleellisesti ennallaan. Molempien potilaiden oirelievitys myös jatkui seurannassa kolme (pidemmän hoitajakson saanut) ja neljä (lyhyemmän hoitajakson saanut) kuukautta hoidon päättymisen jälkeen. (31) Tutkimuksen heikkous oli ennen kaikkea pieni otoskoko ja satunnaistuksesta johtuva lumekontrollin puute. Kyseessä on käytännössä sokkoutettu kahden potilaan tapauselostus. Vaikka potilaat saivatkin selvää apua oireisiinsa, tuloksia ei voi yleistää eikä RTMS:n tehoa lumeeseen verrattuna voida arvioida. Toisaalta myös taudin luonnollinen kulku tai muiden hoitomuotojen vaikutukset voivat vaikuttaa hoitotuloksiin.

RTMS-hoitoa on tutkittu vaikean, hoitoresistentin depression hoidossa 9 potilaan israelilaistutkimuksessa. Tutkimus oli avoin ja ikähaarukka oli 16-18 vuotta. Depressiodiagnoosi perustui DSM-IV -kriteereihin ja kahden lasten- ja nuorisopsykiatrian erikoislääkärin arvioon. Tila katsottiin hoitoresistentiksi mikäli vähintään yksi psykoterapiajakso ja kaksi lääkehoitajaksoa eivät olleet lievittäneet oireita merkittävästi. Olemassa olevien psykoterapian ja lääkehoidon annettiin jatkaa RTMS-hoidon aikana. Hoitovastetta arvioitiin CDRS- (Children's Depression Rating Scale), CGIS- (Clinical Global Impression Scale), SIQ- (Suicide Ideation Questionnaire) ja BDI -asteikoilla (34). Tutkimuksessa nopeataajuuksista (10 Hz) RTMS-hoitoa annettiin vasemmalle DLPFC-alueelle yhteensä 14 päivän ajan. Hoitotulokset koko ryhmää tutkiessa olivat tilastollisesti merkitseviä. Tosin vain kolmella potilaalla saatiin vähintään 30% parannus CDRS-pisteissä mitattuna, joka

katsottiin kliinisesti merkittäväksi hoitovasteeksi. Näistä kaksi oli kliinisessä remissiossa vielä vuoden kuluttua. Suisidaalisuuteen hoidolla ei ollut vaikutusta. (35) Tutkimuksessa ei ollut verrokkiryhmää ja otoskoko oli pieni. Lisäksi pitkäaikainen hoitovaste saatiin vain kahdelle yhdeksästä potilaasta. Kyseessä oli kuitenkin hoitoresistentti depressio, joten RTMS-hoidolla on saattanut olla hyötyneiden potilaiden kohdalla merkitystä hoitovasteen synnyssä.

Edelliseen tutkimukseen osallistuneiden tilanne arvioitiin vielä erillisessä tutkimuksessa kolme vuotta alkuperäisen RTMS-hoitojakson jälkeen CDRS-R- (Children's Depression Rating Scale-Revised) sekä BDI-II -asteikoilla (36, 37). 8/9 alkuperäisestä potilaasta saatiin mukaan tutkimukseen. Koko ryhmää analysoitaessa tilanne oli pistemääriä tarkastellessa pysynyt oleellisesti ennallaan, eikä tilastollisesti merkitsevää muutosta havaittu. Lisäksi viisi potilasta oli BDI-II -pisteiden perusteella enää lievästi masentunut, verrattuna tilanteeseen alkuperäisen tutkimuksen päättymisen jälkeen, jolloin ainoastaan yksi kuului tähän kategoriaan. (38)

Yhdysvaltalaisessa avoimessa tutkimuksessa korkeataajuuksisen (10 Hz) RTMS-hoidon tehoa tutkittiin 14-17 -vuotiailla potilailla (n=8) lisähoitona lääkehoidolle. Tutkimusasetelma oli varsin samankaltainen kuin edellä, potilailla tuli olla DSM-IV -kriteereihin perustuen hoitoresistentti depressio ja vähintään kaksi asianmukaista lääkehoitokokeilua taustalla ilman riittävää oirelievitystä. Yksi potilas jäi tutkimuksesta kesken pois. Tässäkin tutkimuksessa RTMS-hoitoa annettiin vasemmalle DLPFC-alueelle. Hoitokertoja oli 30 ja ne annettiin 6-8 viikon aikana. Hoitovastetta mitattiin CDRS-R -asteikolla. Hoidolla saatiin tilastollisesti ja kliinisesti merkittävää depressio-oireiden vähenemistä jo hoitojaksojen aikana ja vaikutus oli suurin, kun kaikki hoitokerrat oli annettu. Hoitovaste oli myös pysyvä ainakin kuuteen kuukauteen asti, jolloin oli seurantakäynti. Myös suisidaaliset ajatukset vähenivät lähtötilanteeseen verrattuna kaikilla kolmella potilaalla, joilla niitä oli. (39) Tässäkin tutkimuksessa puutteet ovat samoja kuin aiemmissa. Verrokkiryhmän puute, pieni otoskoko ja samanaikainen muu hoito- tässä tapauksessa lääkehoito - vähentävät tulosten luotettavuutta.

Myös tuoreessa 18 potilaalla tehdyssä avoimessa tutkimuksessa, jossa tutkittiin ensisijaisesti RTMS-hoidon neurokognitiivisia vaikutuksia, havaittiin merkittävää depression vaikeusasteen lieventymistä. Tutkimuksessa ei ollut verrokkiryhmää. (40)

3 RTMS ja aivoverenkiertohäiriöt

Ajatus RTMS-hoidon käytöstä aivoverenkiertohäiriöiden yhteydessä perustuu hemisfäärien väliseen estovaikutukseen corpus callosumin hermoratojen kautta. Vammautuneen puolen toiminta hidastuu sekä aivoverenkiertohäiriön aiheuttaman neuronikadon, että terveen puolen vammautuneelle puolelle aiheuttaman estävän vaikutuksen vuoksi. Hoitovaihtoehtoina on joko stimuloida vammautunutta puolta nopeataajuuksisella (>1 Hz) RTMS:llä tai inhiboida tervettä puolta hidastaaajuuksisella (1 Hz tai alle) RTMS:llä. Näiden RTMS-hoitomuotojen ajatellaan edistävän paranemista aivoverenkiertohäiriön vaurioittaessa esimerkiksi motorista kuorikerrosaluetta. (41, 42, 43) RTMS-hoitoa aivoverenkiertohäiriöiden hoidossa on tutkittu runsaasti ja useita satunnaistettuja lumekontrolloituja tutkimuksiakin on julkaistu. Aiheesta on tehty Cochrane-katsaus vuonna 2013. (44) Seuranta-ajat tutkimuksissa olivat pääsääntöisesti lyhyitä, seuranta lopetettiin joko suoraan hoidon jälkeen tai potilaita seurattiin kuukauden ajan. Muutamassa tutkimuksessa potilaita seurattiin jopa vuoteen asti.

3.1 RTMS:n vaikutus raajamotoriikkaan

Melko äskettäin julkaistussa italialaisessa 30 potilaan tutkimuksessa mitattiin käsien voimaa sekä näppäryyttä. Potilailla oli ollut ensimmäinen aivoverenkierto vähintään 6 kk ennen tutkimusta ja heillä oli lieviä motorisia vaikeuksia. Potilaat saivat lumehoitoa tai hidastaaajuuksista (1 Hz) RTMS-hoitoa terveelle aivopuoliskolle ennen tai jälkeen fysioterapian 10 päivän ajan. Potilaat, jotka saivat RTMS-hoitoa ennen fysioterapiaa, saivat parhaat tulokset ja tilastollisesti, mahdollisesti kliinisestikin, merkittävän eron verrattuna ryhmään, joka sai fysioterapiaa ennen RTMS-hoitoa sekä lumeryhmään. Ero näkyi ennen kaikkea sorminäppäryyystesteissä, mutta puristusvoimia mitattaessa hoitoryhmien välillä ei ollut merkittävää eroa. Erot säilyivät seurannassa 3 kk hoidon päättymisestä. (45)

Egyptiläisessä tutkimuksessa, jossa oli 36 potilasta, mitattiin myös potilaiden käden puristusvoimaa ja nopeutta sekä koordinaatiota, näitä mitattiin näppäimistön näpyttelyllä etusormella sekä

tappilautatestillä (pegboard). Potilailla oli ollut aivoverenkiertohäiriö 7-20 päivää ennen tutkimusta. Potilaat satunnaistettiin saamaan 1 tai 3 Hz RTMS-hoitoa, tai lumehoitoa terveelle aivopuoliskolle 5 päivän ajan. 1 Hz stimulaatiota saaneet menestyivät parhaiten 3 kk seurannan aikana, mutta myös 3 Hz stimulaatiota saaneet menestyivät lumeryhmää paremmin. Tutkimuksessa saatiin molemmilla hoitoryhmillä tilastollisesti merkitsevä ero verrattuna lumeryhmään muissa paitsi näppäimistötehtävässä ja puristusvoimassa. Hoitoryhmien välillä tilastollisesti merkitsevä ero oli ainoastaan tappilautatehtävässä 1 Hz hoitoa saaneiden eduksi ja ero oli kliinisestikin merkitsevä. Muissa testeissä vaikutus jäi kliiniseltä merkitykseltään pieneksi. (46)

Saksalaisessa 12 potilaan tutkimuksessa tutkittiin myös käden koordinaatiota ja nopeutta (tappilauta) ja puristusvoimaa. Tämäkin tutkimus tehtiin akuutissa vaiheessa kun aivoverenkiertohäiriö oli tapahtunut alle 14 päivää tutkimuksesta. Tutkimuksessa verrattiin kertaluonteista 1 Hz RTMS-hoitoa ja lumehoitoa terveelle aivopuoliskolle annettuna. Potilaat satunnaistettiin kahteen ryhmään ja molemmat ryhmät saivat tutkimuksen luonteen vuoksi sekä RTMS-hoitoa että lumehoitoa. Testit tehtiin annettujen hoitojen jälkeen. Varianssianalyysin perusteella tappilautatestissä saatiin keskimäärin 10% suorituksen nopeutumisen RTMS-hoidon jälkeen, lumehoidolla ei ollut tähän vaikutusta. Ero on tilastollisesti merkitsevä mutta kliinisesti hyvinkin vähäinen, toisaalta todellista hoitoa annettiin vain kertaalleen. Lisäksi mahdollinen oppiminen tappilautatestiä toistettaessa voi osaltaan selittää tuloksia. (47)

Italialaisessa tutkimuksessa oli 10 potilasta ja siinä verrattiin 1 Hz RTMS-hoitoa lumehoittoon terveelle aivopuoliskolle annettuna potilailla, joilla oli ollut aivoverenkiertohäiriö viimeisen 12 kuukauden aikana. Molemmat ryhmät saivat tutkimuksen luonteen vuoksi sekä todellista RTMS-hoitoa että lumehoitoa. Tutkimuksessa mitattiin reaktioaikaa, sormella näpyttelyä (finger tapping) sekä koordinaatiota ja nopeutta tappilautatestillä. Tässäkin hoidot annettiin kertaluontoisesti yhden päivän aikana ja testit tehtiin aina hoitokerran jälkeen. Kaksi potilasta poissuljettiin tutkimuksesta johtuen kyvyttömyydestä suoriutua annetuista tehtävistä. RTMS-hoidolla saatiin kuitenkin tilastollisesti merkitsevä ero reaktioaikatesteissä sekä tappilautatestissä. Molemmilla hoidoilla suoritukset paranivat. Ero oli tosin reaktioajoissa vain 4-8 prosenttiyksikköä ja tappilautatestissä noin 15 prosenttiyksikköä. Varsinkin reaktioajan muutoksen kliininen merkitys on hyvin vähäinen. Tutkimuksessa oli myös pieni otoskoko ja on mahdollista, että testien toistamisella on oppimisvaikutusta, joka vaikuttaa tuloksiin. Tämä voisi ainakin osittain selittää molemmissa ryhmissä tapahtunutta suoritusten paranemista. (48)

Japanilaisessa 20 potilaan tutkimuksessa arvioitiin RTMS-hoidon vaikuttavuutta käden motoriikkaan. Aivoverenkiertohäiriöstä tuli olla vähintään 6 kk aikaa. Tutkimuksessa mitattiin puristusvoimaa ja käden kiihtyvyyttä. RTMS-hoitoa annettiin 1 Hz taajuudella kertaluontoisesti terveelle aivopuoliskolle, jonka jälkeen potilaat tekivät motorista harjoittelua toistamalla peukalo-etusormiotetta metronomin tahtiin. Puristusvoima ja kiihtyvyys mitattiin lähtötilanteessa, RTMS-hoidon jälkeen, motorisen harjoittelun jälkeen ja viikon kuluttua. Erot käden kiihtyvyydessä ja puristusvoimassa olivat jo RTMS-hoidon jälkeen tilastollisesti merkitseviä verrattuna lumeryhmään ja myös verrattaessa lähtötilanteeseen. Ne jatkoivat lievän noususuuntaisesti vielä motorisen harjoittelun jälkeen. Huomionarvoista on, että myös lumeryhmässä suorituskyky parani lievästi motorisen harjoittelun jälkeen, mutta lume-RTMS-hoidolla ei ollut vaikutusta. Absoluuttiset erot olivat verrattuna lähtötilanteeseen ja ryhmien välillä noin 10-20%, joten kliininen merkitys jäänee pieneksi. (49)

Englantilaistutkimuksessa 27 potilaalla arvioitiin RTMS-hoidon ja fysikaalisen hoidon vaikuttavuutta motoristen herätevasteiden (MEP) tiheyteen käden biceps- ja triceps-lihaksissa. Lisäksi mitattiin vääntömomenttia kyynärpäähän ekstensiossa ja fleksiossa sekä käden kokonaistoimintakykyä mittaavaa ARAT- (Action Research Arm Test) -pistemäärää (50). 3 potilasta jätti tutkimuksen kesken. RTMS-hoitoa annettiin vaurioituneelle aivopuoliskolle 1 Hz taajuudella 8 päivän ajan ja vasteet mitattiin 10. päivänä. Potilaiden aivoverenkiertohäiriöistä oli tutkimuksen alussa 1-12 viikkoa aikaa, keskiarvon ollessa 27 päivää. Potilaat satunnaistettiin neljään ryhmään siten, että molemmat hoidot olivat lumetta tai oikeaa hoitoa tai toinen hoidoista oli lumetta ja toinen oikeaa hoitoa. Ryhmällä, jolla molemmat hoidot olivat oikeaa, MEP-tiheys kasvoi keskimäärin 14 % biceps-lihaksessa ja 20 % triceps-lihaksessa, lumehoitoryhmässä taas MEP-tiheys väheni keskimäärin 12 % biceps-lihaksessa ja 6 % triceps-lihaksessa. Vaikka keskiarvojen ero vaikuttaakin suurelta, keskihajonnat olivat suuret, noin 15-25 %. Vääntömomenttien erot ryhmien välillä olivat minimaalisia ja ne paranivat kaikissa ryhmissä. ARAT-pisteissä ei myöskään ollut merkittäviä ryhmien välisiä eroja, vaikka ne paranivatkin kaikilla, eniten lumeryhmässä. Erot kaiken kaikkiaan eivät olleet kliinisesti merkitseviä, eikä kliinisen suorituskyvyn ja MEP-taajuuden välillä näyttäisi olevan yhteyttä. (51)

Yhdysvaltalaisessa 19 potilaan tutkimuksessa, jossa potilaiden aivoverenkiertohäiriöstä oli vähintään vuosi aikaa, tutkittiin RTMS-hoidon vaikutusta motoriikan parantamiseen ja käden käyttöasteen edistämiseen vammautuneessa kädessä. Lisäksi kaikki potilaat saivat CIT-hoitoa (Constraint-Induced Therapy) (52), jolla vaurioitumattoman puolen käyttö estetään. RTMS-hoitoa

annettiin nopeataajuuksisena (20 Hz) tai lumehoitona kahden viikon ajan. Käden motoriikka ja käyttöaste parani molemmissa ryhmissä, mutta ryhmien välillä ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa. Otokoko oli pienehkö ja stimulaatio oli nopeataajuuksista suurimmasta osasta tutkimuksia poiketen. Tulosten paraneminen molemmissa ryhmissä selittyyne suurelta osin CIT-hoidolla. (53)

Toisessa italialaistutkimuksessa, jossa oli 15 potilasta, mitattiin RTMS-hoidon vaikutusta käden motoriikkaan, reaktioaikaan ja koordinaatioon sekä nopeuteen. Potilaiden aivoverenkiertohäiriöstä oli vähintään vuosi aikaa tutkimuksen alkaessa. RTMS-hoitoa annettiin 1 Hz taajuudella viiden päivän ajan ja potilailla oli seurantakäynti kahden viikon kuluttua hoidon loppumisesta. Potilaat satunnaistettiin hoitoryhmään ja lumeryhmään suhteessa 2:1. Tilastollisesti merkitsevä ero ryhmien ja lähtötilanteen välillä saatiin reaktioajassa sekä käden motoriikkaa ja koordinaatiota mittaavissa testeissä. Nämä tulokset myös pysyivät kahden viikon seurannassa. (54)

RTMS-hoidon vaikuttavuutta alaraajamotoriikkaan on tutkittu huomattavasti vähemmän. 28 potilaan taiwanilaisessa tutkimuksessa, jossa potilaiden aivoverenkiertohäiriöstä oli vähintään 6 kk aikaa, potilaat satunnaistettiin saamaan 1 Hz RTMS-hoitoa tai lumehoitoa 10 päivän ajan terveen aivopuoliskon motoriselle aivokuorialueelle. Lisäksi molemmilla ryhmillä oli ohjattua fysioterapiaa aina hoidon jälkeen. Motorista suoriutumista mitattiin standardoidulla testillä ja kävelystä mitattiin runsaasti erilaisia parametreja tietokoneeseen yhdistetyllä kävelymatolla, jossa oli mm. paineantureita. Tutkimuksessa mitattiin esimerkiksi askellusnopeutta, kävelynopeutta ja askeleen pituutta. Jalan motoriikka, askeleen pituus, kävelynopeus ja askellusnopeus paranivat hoitoryhmällä tilastollisesti merkitsevästi lumeryhmään verrattuna. Kuitenkin absoluuttiset erot olivat pieniä ja keskihajonnat suurehkoja, esimerkiksi vammautuneen jalan askeleen pituus kasvoi hieman alle 2cm keskimäärin hoitoryhmässä. Lisäksi askellusnopeus ja kävelynopeus kasvoivat noin 8/ minuutti ja 8cm/s mutta keskihajonnat olivat samaa luokkaa. Kliininen merkitys on siis pieni, yksittäisillä potilailla hyöty saattaa olla huomattavakin, mutta pelkän fysioterapian osuutta tulosten paranemisessa ei voida poissulkea. (55)

3.2 RTMS:n vaikutus ADL-toimintoihin

Edellä mainitussa Khedrin ym. vuoden 2009 egyptiläisessä tutkimuksessa tutkittiin myös RTMS-hoidon vaikuttavuutta ADL-toimintoihin (Activities of Daily Living) sekä aivoverenkiertohäiriön

vakavuusasteen muutokseen. ADL-toimintoja mitattiin Barthelin indeksillä (BI) ja aivoverenkiertohäiriön vakavuusastetta NIHSS-indeksillä (National Institutes of Health Stroke Scale) (56, 57). Hoidon alussa erot ryhmien välillä pysyivät vähäisinä mutta 3kk seurannan aikana ero kasvoi selkeästi. Molempien hoitoryhmien välillä oli tilastollisesti merkitsevä ero lumeryhmään verrattuna sekä Barthelin Indeksillä että NIHSS-indeksillä mitattuna. Lisäksi 1 Hz ja 3 Hz hoitoa saaneilla ryhmillä oli tilastollisesti merkitsevä ero NIHSS-pisteissä. Molemmilla mittareilla 1 Hz ryhmä menestyi parhaiten, vaikka kaikissa ryhmissä saatiinkin selvä parannus lähtötilanteeseen verrattuna. Huomionarvoista on myös, että Barthelin Indeksillä keskihajonta ryhmien sisällä oli varsin suuri. Tuloksien kliininen merkitys jää kuitenkin melko vähäiseksi. Keskiarvojen erotus 1 Hz ryhmän ja lumeryhmän välillä oli Barthelin Indeksillä noin 20 pistettä. NIHSS-indeksillä keskiarvojen ero oli noin 5 pistettä, mikä taas on NIHSS-indeksillä varsin pieni ero vaihteluvälin ollessa 0-42. Barthelin Indeksillä mitattujen tulosten luotettavuutta taas vähentää suuri keskihajonta ryhmien sisällä. (46)

Toisessa saman tutkimusryhmän tutkimuksessa 52 potilaalla RTMS-hoitoa annettiin 3 Hz taajuudella 10 päivän ajan vaurioituneen aivopuoliskon motoriselle aivokuorelle, jonka jälkeen heitä vielä seurattiin 10 päivän ajan. Potilaat satunnaistettiin hoito- ja lumeryhmiin. RTMS-hoidon ohella potilaat saivat tavallisia hoitoja, kuten fysioterapiaa. Hoitovastetta mitattiin NIHSS-indeksillä, Barthelin indeksillä ja SSS-indeksillä (Scandinavian Stroke Scale) (58) NIHSS-indeksi parani hoitoryhmällä merkittävästi, lähtötilanteessa NIHSS-indeksi oli molemmilla ryhmillä keskimäärin 12 ja hoitajaksojen jälkeen hoitoryhmällä keskimäärin 5 ja lumeryhmällä 10. Oirelievitys saattoi osalla potilaista olla kliinisestikin merkittävä. Hoidon vaikutuksen kestosta ei saatu tässä tutkimuksessa tietoa. (59)

Kolmannessa saman tutkimusryhmän 48 potilaan tutkimuksessa tutkittiin RTMS-hoidon pitkäaikaisvaikutuksia akuutin aivoverenkiertohäiriön yhteydessä. Potilailla oli ollut aivoverenkiertohäiriö 5-15 päivää ennen tutkimusta ja heidät satunnaistettiin saamaan 3 Hz stimulaatiota, 10 Hz stimulaatiota tai lumehoitoa. RTMS-hoitoa annettiin viitenä päivänä ja potilaita seurattiin tämän jälkeen 12 kuukauden ajan. 10 potilasta jätti tutkimuksen kesken. Hoitovasteen mittareina käytettiin NIHSS-indeksiä sekä mRS-indeksiä (Modified Rankin Scale) (60). Näillä asteikoilla mitattuna ainoastaan 3 Hz ryhmän hoitovaste oli tilastollisesti merkitsevä verrattaessa lumeryhmään. Kliininen merkitys jäi kuitenkin vähäiseksi, NIHSS-indeksillä keskiarvojen ero 3 Hz ryhmän ja lumeryhmän välillä oli vuoden kohdalla vain noin 3 pistettä ja potilaat kaikissa ryhmissä olivat vuoden kohdalla keskimäärin lievien ja keskivaikeiden oireiden välillä. MRS-asteikolla ero

oli selkeämpi, tosin asteikkokin on yksinkertaistempi. 3 Hz ryhmän ja lumeryhmän keskiarvojen ero oli 2 pistettä. (61)

3.3 RTMS:n vaikutus afasiaan

RTMS-hoidon vaikuttavuutta on tutkittu myös aivoverenkiertohäiriön jälkeisessä afasiassa puheterapian lisähoitona. Saksalaistutkimuksessa oli 14 potilasta, joista 10 suoritti tutkimuksen loppuun ja heistä 6 satunnaistettiin hoitoryhmään ja 4 lumeryhmään. Potilaat olivat oikeakätisiä ja aivoverenkiertohäiriöstä oli aikaa enintään 16 viikkoa, lisäksi heissä oli sekä Brocan että Wernicken afasiasta kärsiviä. Hoitoryhmä sai RTMS-hoitoa 8-10 päivän ajan 1 Hz taajuudella oikean inferiorisen frontaaligyruksen alueelle, lumeryhmä sai samaa hoitoa mutta vertex-alueelle. RTMS-hoidon jälkeen potilaat saivat aina puheterapiaa. Hoitovastetta mitattiin Aachenin afasiatestillä (AAT), joka on saksankielisissä maissa yleisessä käytössä afasian arvioinnissa (62). Ryhmien välillä oli tilastollisesti merkitsevä ero hoitojen jälkeen oikeaa hoitoa saaneiden eduksi. AAT-pistemäärä kasvoi hoitoryhmässä keskimäärin 19.8 pistettä lumeryhmän pistemäärän kasvaessa keskimäärin 8.5 pistettä. Ero on kliinisesti merkitsevä, mutta vaihteluväli ryhmien sisällä oli suurta ja parhaiten lumeryhmässä menestynyt sai paremmat pisteet kuin huonoiten hoitoryhmässä menestynyt. Lisäksi otoskoko oli tässäkin pieni, joten tuloksien luotettavuus jää kyseenalaiseksi. (63)

Toisessa 24 potilaan asetelmaltaan samankaltaisessa saksalaistutkimuksessa, jossa mitattiin myös AAT-pisteitä, tulokset olivat samansuuntaisia. Hoitoryhmä menestyi tilastollisesti merkitsevästi paremmin, mutta vaihteluväli ja keskihajonta ryhmien sisällä oli suuri. Parhaat tulokset saatiin nimeämistehtävissä. (64)

Australialaisessa tutkimuksessa oli 12 oikeakätistä potilasta, joiden aivoverenkiertohäiriöstä oli 2-6 vuotta aikaa ja heillä oli krooninen sujumaton afasia. Potilaat satunnaistettiin hoito- ja lumeryhmään. RTMS-hoitoa annettiin navigoidusti 1 Hz taajuudella oikean inferiorisen frontaaligyruksen alueelle 1 Hz taajuudella 10 päivän ajan, potilaita seurattiin kahden kuukauden ajan. Hoitovastetta arvioitiin erilaisilla standardoiduilla nimeämis- ja kuvailutehtävillä, sekä kielellistä ymmärrystä mittaavilla tehtävillä. Hoitoryhmän ero lumeryhmään ja lähtötilanteeseen oli tilastollisesti merkitsevä useassa tehtävässä. Lumeryhmä ei parantanut tuloksiaan verrattuna lähtötilanteeseen. Absoluuttiset erot ryhmien välillä ja lähtötilanteeseen verrattuna olivat kuitenkin

melko pieniä, joten kliininen merkitys on rajallinen ja jää hieman epäselväksi, kuvan nimeämistehtävissä ero oli ilmeisesti huomattava ja yhtenevä aiempien tutkimusten tulosten kanssa. (65)

Lisäksi tuoreessa 40 potilaan puolalaistutkimuksessa jossa tutkittiin lumekontrolloituna hidastajuuksisen RTMS-hoidon vaikutusta aivoverenkiertohäiriön jälkeisessä afasiassa. RTMS-hoitoa annettiin oikean inferiorisen frontaaligyruksen alueelle. Potilaat saivat hoitoa 3 viikkoa, ja heidät arvioitiin heti hoidon jälkeen sekä 15 viikkoa hoidon päättymisestä standardoiduilla afasiamittareilla. Ryhmien välillä oli lievä ero hoitoryhmän eduksi, mutta suurin osa potilaista ei hyötynyt RTMS-hoidosta. (66)

3.4 RTMS:n vaikutus muihin aivoverenkiertohäiriön jälkioireisiin

RTMS-hoidon vaikutusta aivoverenkiertohäiriön jälkeiseen neglect-oireyhtymään on myös tutkittu. Melko tuoreessa italialaistutkimuksessa 20 oikeakätistä potilasta satunnaistettiin saamaan 50 Hz RTMS-hoitoa tai lumehoitoa vasemmalle posterioriselle parietaaliselle aivokuorialueelle (PPC) kymmenen kertaa kahden viikon ajan. Potilaita seurattiin 4 viikon ajan hoidon aloituksesta. Aivoverenkiertohäiriö oli potilailla subakuutissa vaiheessa, mutta tarkempaa tietoa keskimääräisestä kestosta ei ole saatavilla. Hoitovastetta arvioitiin BIT-testisarjoilla (Behavioral Inattention Test) (67). Molemmista ryhmistä yhdet potilaat jättivät tutkimuksen kesken. Hoitoryhmän tulokset paranivat tilastollisesti merkitsevästi lumeryhmään ja lähtötilanteeseen verrattuna. Tulokset olivat nähtävissä jo hoidon päättymisen jälkeen ja tulokset paranivat vielä 2 viikon seurannassa. BIT-pistemäärä parani keskimäärin 16,3% kahden viikon kohdalla ja 22,6% kuukauden seurannassa. Hoitoryhmässä vaikeaoireisemmat tapasivat saada paremman hoitovasteen. Kliinisesti merkitys jää kuitenkin keskimäärin pieneksi, eikä arkielämän kannalta merkittävää oirelievitystä saavutettu suurella osalla potilaista. (68)

Eteläkorealaisessa tutkimuksessa 27 potilaalla verrattiin 10 Hz ja 1 Hz RTMS-hoitoa sekä lumehoitoa neglect-oireiden lievittämisessä. Hoitoa annettiin 10 päivän aikana 2 viikon ajan. 1 Hz hoitoa annettiin vasemmalle, eli terveelle PPC-alueelle ja 10 Hz hoitoa oikealle, eli vaurioituneelle PPC-alueelle. Hoitovastetta mitattiin useilla eri testeillä, esimerkiksi Line Bisection Testillä (LBT), jossa paperilla olevia viivoja tulee jakaa piirtäen mahdollisimman keskeltä kahtia (69). Neglect-

oiretta mittaavista testeistä ainoastaan LBT-testin tuloksissa oli tilastollisesti merkitsevä ero ryhmien välillä ja post-hoc -analyysissa 10 Hz hoitoryhmällä oli lumeryhmään verrattuna tilastollisesti merkitsevä ero tulosten paranemisessa. Kuitenkaan muissa neglect-oireita mittaavissa testeissä ei saatu ryhmien välille eroa, joten ainoastaan yhden melko yksinkertaisen testituloksen parantuminen hoidon seurauksena ei anna kovin vakuuttavaa näyttöä RTMS-hoidon tehokkuudesta neglect-oireiden vähentämisessä. (70)

RTMS-hoitoa on tutkittu aivoverenkiertohäiriön jälkeisen depression hoidossa 20 potilaalla, joilla oli hoitoresistentti depressio. Tutkimuksessa potilaat satunnaistettiin hoito- ja lumeryhmiin ja depressiolääkitys tuli lopetettua ennen hoitoja. Hoitoryhmä sai kymmenen hoitokertaa 10 Hz RTMS-hoitoa vasemmalle DLPFC-alueelle. Hoitovasteen mittaukseen käytettiin HAM-D -asteikkoa, jossa 50% parannus pisteissä katsottiin hoitovasteeksi. Hoitoryhmän ja lumeryhmän HAM-D pistekeskisarvossa hoidon jälkeen oli tilastollisesti merkitsevä ero. Hoitoryhmästä 3 sai vasteen ja 1 remission, lumeryhmästä yksikään ei saanut vastetta. Tuloksella on kliinistäkin merkitystä. Vaikka otoskoko on pieni, hoitoryhmästä kuitenkin 4/10 voi katsoa saaneen jonkinlaisen vasteen, eikä siihen vaikuttanut aivoverenkiertohäiriön sijainti tai potilaan ikä. Tulos on myös yhtenevä ei-elimellisen depression RTMS-hoitotulosten kanssa. (71)

Edellä mainitussa Fregnin ym. vuonna 2006 julkaistussa tutkimuksessa arvioitiin myös kognitiivisia toimintoja erilaisilla neuropsykologisilla testeillä, jotka mittasivat mm. työmuistia, mieleen painamista, keskittymiskykyä ja muita kognitiivisia toimintoja. Ryhmien välillä ei havaittu eroja näissä testeissä suoriutumisessa. (54)

RTMS-hoitoa on tutkittu myös ataksian hoidossa takakierron aivoverenkiertohäiriön jälkeen 32 potilaalla, joilla oli ollut aivoverenkiertohäiriö enintään 3kk sitten. Potilaat satunnaistettiin suhteessa 2:1 hoitoryhmään (n=22) tai lumeryhmään (n=10). Hoitoryhmä sai RTMS-hoitoa 1 Hz taajuudella pikkuaivojen takalohkon alueelle 5 päivän aikana. Potilaita seurattiin kuukausi hoidon jälkeen. Hoitovastetta arvioitiin 10 m kävelytestillä sekä Bergin tasapainotestillä (Berg Balance Scale, BBS) (72). Sekä tasapaino että kävelyaika 10 m kävelytestissä vähenivät sekä kliinisesti että tilastollisesti merkitsevästi molemmissa ryhmissä, mutta ryhmien välillä ei ollut merkitsevää eroa missään seurannan vaiheessa. Otos oli melko pieni mutta tämän tutkimuksen perusteella vaikuttaisi, että RTMS-hoidolla ei ole vaikutusta ataktisiin oireisiin. (73)

Äskettäin julkaistussa brasilialaisessa 20 potilaan tutkimuksessa tutkittiin RTMS-hoidon vaikutusta

aivoverenkiertohäiriön jälkeiseen lihasten spastisuuteen. Aivoverenkiertohäiriöstä tuli olla vähintään 6 kk aikaa. Potilaat saivat 1 Hz RTMS-hoitoa terveelle motoriselle aivokuorialueelle 10 päivän ajan sekä heti tämän jälkeen fysioterapiaa, lumeryhmä sai lumehoitoa ja fysioterapiaa. Potilaita seurattiin 4 viikkoa hoitojen jälkeen. Spastisuuden mittarina käytettiin MAS-asteikkoa (Modified Ashworth Scale), joka arvioi eri nivelten vastusta passiivisessa liikkeessä (74). Kliinisesti merkittävänä vasteena pidettiin MAS-pistemäärän vähentymistä vähintään 1 pisteellä ja se tutkittiin potilailla ranteesta. Heti hoitojen jälkeen 90% hoitoryhmästä ja 30% lumeryhmästä sai kliinisesti merkittävän spastisuuden alenemisen, 4 viikon seurannassa luvut olivat vastaavasti 55,5% ja 22,2%. Ryhmien välillä oli myös tilastollisesti merkitsevä ero heti hoitojen jälkeen mutta ei seurannassa. Hoitoryhmän tuloksissa oli myös tilastollisesti merkitsevä ero sekä hoitojen jälkeen että seurannassa verrattaessa lähtötilanteen tuloksiin. Fysioterapiallakin oli todennäköisesti vaikutusta spastisuuteen, mutta näiden tulosten perusteella näyttäisi, että RTMS-hoidosta olisi lyhytkestoista hyötyä spastisuuden vähentämisessä, tosin otoskoko oli jälleen pieni. (75)

RTMS-hoitoa on lisäksi tutkittu aivoverenkiertohäiriön jälkeisessä dysfagiassa 18 potilaalla, joilla dysfagia oli jatkunut vähintään 1 kk ajan aivoverenkiertohäiriön jälkeen. Hoitoryhmä sai 5 Hz RTMS-hoitoa terveelle aivopuoliskolle nielua vastaavalle motoriselle aivokuorialueelle 10 päivän ajan 2 viikon aikana, lisäksi potilaita seurattiin vielä 2 viikkoa. Hoitovastetta arvioitiin VDS- (Videofluoroscopic Dysphagia Scale) sekä PAS- (Penetration-Aspiration Scale) -asteikoilla (76, 77). VDS-asteikko on 100-pisteinen ja PAS 8-pisteinen. VDS-asteikolla tilastollisesti merkitsevä ero lähtötilanteeseen saavutettiin jo 2 viikon kohdalla ja se säilyi 4 viikon seurantaan asti, tosin merkitsevä ero oli havaittavissa vain nielemisen faryngeaaliosassa. VDS-pistemäärä väheni hoitoryhmällä keskimäärin 8 pistettä. PAS-asteikolla myös saatiin tilastollisesti merkitsevä ero lähtötilanteeseen 2 ja 4 viikon kohdalla. Pistemäärä väheni keskimäärin 1,5 pisteellä. Ryhmien välistä vertailua ei tehty ilmeisesti huomattavien lähtötilanne-erojen vuoksi. Lumeryhmällä lähtötilanne oli keskimäärin huomattavasti huonompi. Tulosten kliininen merkitys on pienehkö ottaen huomioon pistemäärien suhteellisen pienen vähenemisen, mutta joidenkin potilaiden kohdalla hoidosta oli ilmeisesti selvää hyötyä. (78)

4 RTMS epilepsian hoidossa

Epilepsian ajatellaan pohjimmiltaan johtuvan aivojen kiihottavien ja estävien toimintojen välisestä epätasapainosta (79). RTMS:llä pystytään vaikuttamaan aivokuoren kiihottuneisuuteen hidastaaajuisen RTMS:n vähentäessä kiihottuneisuutta (80). Aivokuoren kiihottuneisuuden vähentämisellä ajatellaan olevan epileptisiä purkauksia vähentävä vaikutus (81).

RTMS-hoidon vaikutuksesta epilepsiaan on tehty vuonna 2011 meta-analyysi. Meta-analyysiin sisällytettiin 11 tutkimusta, joissa oli yhteensä 164 potilasta. Tutkimukset keskittyivät suurelta osin potilaisiin, joilla epilepsia oli lääkityksestä huolimatta huonossa hoitotasapainossa. Lisäksi tutkimuksissa tuli olla kvantitatiivisesti mitattavissa oleva hoitovaste, esimerkiksi kohtausten tai EEG-piikkien määrä. Hoito annettiin kaikissa tutkimuksissa hidastaaajuisena 0.3-1 Hz taajuudella ja hoitoajat vaihtelivat 5 päivän ja 3 kuukauden välillä. Neljässä tutkimuksessa potilaat satunnaistettiin ryhmiin ja kolmessa näistä käytettiin kaksoissokkoutusta. Epilepsiat jaettiin kolmeen ryhmään: Neokortikaaliset epilepsiat, kortikaalinen dysplasia ja muut epilepsiat, esimerkiksi temporaalielepsia. RTMS-hoidon yhteenlaskettu vaikutus oli tilastollisesti merkitsevä kun mitattiin epileptisten kohtausten vähentymistä, kliininen merkitys on pienestä keskisuureen. Meta-analyysiin sisällytetyt tutkimukset olivat heterogeenisiä sekä metodologisesti että tilastomenetelmällä arvioituna. Oottaessa huomioon tutkimusten heterogeenisyys, huomattiin, että RTMS-hoidon epileptisiä kohtauksia vähentävä vaikutus korostui ennen kaikkea kortikaalisten epilepsioiden (neokortikaalinen epilepsia ja kortikaalinen dysplasia) kohdalla. Näiden tutkimusten kohdalla RTMS-hoidon yhteenlaskettu vaikutus oli huomattava. EEG-piikkien määrän muutoksen tai muiden vastemuuttujien kohdalla ei havaittu tilastollisesti merkitsevää hyötyä. Tämän meta-analyysin perusteella 1-2 viikon RTMS-hoidolla voidaan saada ainakin 2-4 viikkoa kestävä epileptisiä kohtauksia vähentävä vaikutus, joka on selvästi suurempi kortikaalisten epilepsioiden kohdalla. (81)

5 RTMS unettomuuden hoidossa

Hidastaaajuuksisen RTMS-hoidon mekanismin unettomuuden hoidossa ajatellaan olevan monitekijäinen. Kuten aiemmin on mainittu, se hyperpolarisoi DLPFC-alueen neuroneja ja estää aivokuoren ylikiihottunutta tilaa. Lisäksi sen vaikutuksesta melatoniinin, serotoniinin ja noradrenaliinin erityis lisääntyy DLPFC-alueella lisääntyy. Se myös saattaa edistää hippokampuksen neurogeneesiä. (82) Primaariseen unettomuuteen liittyy myös ns. hyperarousal-tila, johon taas liittyy esimerkiksi poikkeava hormonieritys. (83)

Unettomuuden hoidosta ei toistaiseksi ole julkaistu RTMS:llä tehtyjä tutkimuksia. RTMS-hoidon vaikutuksesta unettomuuteen on julkaistu yksi satunnaistettu lumekontrolloitu tutkimus. Tutkimuksessa 120 kroonisesta primaarisesta unettomuudesta kärsivää potilasta satunnaistettiin RTMS-hoitoryhmään, lääkehoitoryhmään ja psykoterapiaryhmään. Hoidon kesto kussakin ryhmässä oli kaksi viikkoa. RTMS-hoitoa annettiin päivittäin oikealle DLPFC-alueelle 1 Hz taajuudella. Lääkehoitoryhmä sai 2mg estatsolaamia iltaisin ja psykoterapiaryhmä sai kognitiivis-behavioraalista psykoterapiaa. Hoitovastetta mitattiin unipolygraafiolla, PSQI-asteikolla (Pittsburgh Sleep Quality Index) ja veren hormonimäärityksillä, mm. kilpirauhashormoneilla ja lisämunaishormoneilla. PSQI on standardoitu moniosainen kysely, jolla voidaan mitata unen laatua ja unihäiriöitä (84). Kaikissa ryhmissä saavutettiin lähtötilanteeseen verrattuna tilastollisesti merkitsevä ero unen tehokkuudessa, kokonaiskestossa ja nukahtamisviiveessä. RTMS-ryhmän tulokset olivat toiseksi parhaat, lääkitysryhmän tulosten ollessa parhaat. Toisaalta, unen rakenne ja PSQI-pistemäärä parani eniten RTMS-ryhmässä. Hormonierityksen muutoksissakin saatiin suotuisimmat tulokset RTMS-ryhmällä. Oireiden uusiutuminen 3 kuukauden aikana oli selvästi vähäisintä RTMS-ryhmällä. (82)

Tutkimuksessa unipolygrafian suorittaja ja PSQI-kyselyn tekijä olivat sokkoutettuja kokeelliselle asetelmalle, lisäksi psykoterapeutti ei ollut tietoinen satunnaistuksesta. Myös otoskoko (120) oli melko suuri, eikä valikoitumisharhaa sinänsä tapahtunut, kun potilaat rekrytoitiin sairaalan poliklinikalta. Toisaalta, tutkimuksessa ei juurikaan arvioitu tulosten kliinistä merkitystä, vaikka tilastollinen ero hoidoilla saatiinkin.

6 Pohdinta

RTMS tarjoaa mielenkiintoisen ja haittavaikutuksiltaan hyvinkin vähäisen vaihtoehdon erilaisten aivoperäisten sairauksien hoitoon. Kiihdyttämällä tai hidastamalla aivokuoren toimintaa RTMS-hoidolla voidaan saada lukuisia suotuisia vaikutuksia, jotka voivat näkyä eri sairauksien oireiden lievittymisenä tai poistumisena. Navigointijärjestelmien yleistyminen ja kehittyminen luo myös uusia ja tarkempia hoitomahdollisuuksia.

Depression hoidossa vasemmalle DLPFC-alueelle edes kohtalaisen tarkasti suunnattu RTMS-hoito näyttäisi olevan lumehoitoa tehokkaampaa. Tutkimustulokset ovat kuitenkin jokseenkin heterogeenisiä ja tutkimusasetelmat huomattavan vaihtelevia. Osassa tutkimuksista potilailla oli esimerkiksi samanaikainen antidepressiivinen lääkitys, joka voi vaikuttaa merkittävästikin hoitotuloksiin. Lisäksi otoskoot ovat yleensä pienehköjä, eikä pitkäaikaisista hoitotuloksista ole kunnollista tietoa saatavilla. Hoitoresistentissä depressiossa RTMS voi kuitenkin olla varteenotettava ja tehokas vaihtoehto mikäli muut hoitokeinot on kokeiltu. Vakuuttavaa näyttöä navigoidun RTMS:n paremmuudesta perinteiseen RTMS:ään verrattuna ei ole tutkimuksissa voitu osoittaa. Nuorten depression hoidossa RTMS:n hyöty on kuitenkin selvästi kyseenalaisempi. Otoskoot tutkimuksissa ovat pieniä, eikä kunnollisia satunnaistettuja ja lumekontrolloituja tutkimuksia ole tehty. Tulokset ovat myös hyvin vaihtelevia, eikä suuri osa potilaista hyödy kliinisesti merkittävällä tavalla RTMS-hoidosta. Lisäksi huomionarvoista on, että tutkimuksissa on useammin käytetty korkeataajuuksista RTMS-hoitoa. Hyötyneet näyttäisivät kuitenkin saaneen kohtuullisen pitkäkestoista apua hoidosta, mutta tässä ei voida poissulkea luonnollisen taudinkulun, kasvun ja kehityksen, tai muun samanaikaisen hoidon vaikutusta oirelievityksessä. Tutkimuksissa on usein RTMS-hoidon aikana lääkehoito, psykoterapia tai molemmat käynnissä. Lääkehoidollisesti lähtötilanteet ovat myös usein heterogeenisiä, potilailla voi olla antidepressiivinen, antipsykoottinen tai mielialaa tasaavaa lääkitys tai näiden yhdistelmiä. 13-18 vuoden ikähaarukka on myös ongelmallinen, koska potilaat saattavat olla fyysisesti ja henkisesti hyvinkin toisistaan poikkeavissa kehitysvaiheissa. Tämä voi lisätä tutkittavien ryhmien heterogeenisyyttä huomattavasti.

Aivoverenkiertohäiriöiden jäännösoireissa RTMS-hoidosta saattaa olla valikoiduille potilaille huomattavaakin hyötyä sorminäppäryyden, käden nopeuden ja käden koordinaation parantamisessa.

Lisäksi RTMS-hoito saattaa olla osalle potilaista tehokasta afasian hoidossa puheterapian lisähoitona, neglect-oireiden lievittämisessä sekä spastisuuden vähentämisessä. Tutkimuksissa saatiin usein tilastollisesti merkitsevä ero ryhmien välillä, mutta keskimäärin hoitoryhmillä ei ole saatu kliinisesti ja elämänlaadullisesti merkittävää oirelievitystä lumeryhmään verrattuna. ADL-toimintojen paranemisessa RTMS-hoidon vaikutus taas on nykyisen tutkimustiedon perusteella vähäinen. ADL-toimintojen heikentyminen voi johtua motorisen heikentymisen lisäksi myös akuutin sairastumisen orgaanisesti tai psyykkisesti aiheuttamista mielialan ja toiminnanohjauksen ongelmista, mikä voi vaikeuttaa RTMS-hoidon kohdentamista oikealle aivoalueelle. Tämä voi osaltaan selittää, miksi RTMS:stä ei ole apua ADL-toimintojen parantamisessa. Toisaalta jos useita eri aivokuorialueita stimuloitaisiin, ADL-toimintojen paraneminen voisi olla merkittäväkin. RTMS-hoidon vaikutukset aivoverenkiertohäiriön jäännösoireissa ovat siis kaiken kaikkiaan vähäiset. On mahdollista, että käden näppäryyteen ja nopeuteen sekä afasiaan ja spastisuuteen RTMS-hoidolla saattaa olla lievästi suotuisa vaikutus mutta kliininen ja elämänlaadullinen merkitys on kuitenkin näiden tietojen perusteella keskimäärin varsin vähäinen, vaikka osa potilaista saikin merkittävää hyötyä. Tavallisimpina ongelmina tutkimuksissa pienten otoskokojen lisäksi on jokin muu hoito RTMS-hoidon ohella. Lisäksi muiden kuntouttavien toimenpiteiden vaikutus voi varsinkin akuutissa vaiheessa tehdyissä tutkimuksissa olla huomattava ja se voi suurelta osalta selittää oireiden lieventymisen. Aiheesta tehdyn Cochrane-katsauksen meta-analysissä ei havaittu RTMS-hoidon hyötyä motorisen suorituskyvyn tai ADL-toimintojen parantamisessa, eikä Cochrane-työryhmä suosittele nykyisellä tiedolla RTMS-hoidon rutiininomaista käyttöä aivoverenkiertohäiriöstä kuntouttamisessa (44).

Hidastaaajuuksista RTMS-hoitoa voi varovaisesti suositella hoitomuodoksi kortikaalisissa epilepsioissa, joissa lääkityksellä ei ole saatu riittävää epileptisten kohtausten määrän vähenemistä. Paremmat hoitotulokset kortikaalisissa epilepsioissa saattaa liittyä epileptogeenisen alueen pinnallisempaan sijaintiin ja siten RTMS-hoidon helpompaan kohdentamiseen hoidettavalle aivokuorialueelle. Toisaalta vaihtelevat tulokset kortikaalisissakin epilepsioissa voivat selittyä jossain määrin tavallisen RTMS:n epätarkkuudella. Navigointimenetelmien myötä mahdollisesti syvempiinkin epileptogeenisiin alueisiin voitaisiin vaikuttaa, joten tutkimuksia NTMS-hoidosta epilepsioissa tarvitaan. Navigointimenetelmillä voitaisiin myös kortikaalisissa epilepsioissa kohdentaa RTMS-hoito tarkemmin epileptogeeniselle alueelle, ja tulokset voisivat olla vielä suotuisampia kuin navigoimattomalla RTMS-hoidolla. Temporaaiepilepsioiden hoidossa RTMS-hoidon hyödystä ei toistaiseksi ole näyttöä. On mahdollista, että magneetti-impulssin intensiteetti ei riitä aktiopotentialin aikaansaamiseksi syvemmillä aivoalueilla, joten syvien osien stimuloimiseksi

on mahdollisesti käytettävä muita keinoja.

Korkeataajuuksista RTMS-hoitoa on tutkittu aivan äskettäin assosiatiivisen muistin parantamisessa lumekontrolloidusti 16 potilaalla. Potilaiden hippokampukseen verkottuneet muistiin liittyvät aivokuorialueet kartoitettiin funktionaalisella MRI-kuvauksella. Parietaalilohkolla lateraalisesti sijaitsevalle alueelle annettiin navigoidusti korkeataajuuksista RTMS-hoitoa viiden päivän ajan, ja sillä pystyttiin fMRI:n perusteella merkittävästi tehostamaan aivokuoren ja hippokampuksen välisen hermoverkoston toimintaa. Lisäksi tämä tehostuminen liittyi huomattavasti assosiatiivisen muistin paranemiseen RTMS-hoidon jälkeen ja hoidon vaikutus kesti jopa 24 tuntia. Nämä tulokset olivat myös erittäin riippuvaisia stimuloidusta alueesta. Hippokampuksen rooli assosiatiivisen muistin toiminnassa tunnetaan hyvin, joten tämän tutkimuksen perusteella stimuloimalla aivokuorella hippokampukseen liittyviä alueita, temporaalilohkossa sijaitsevan hippokampuksen toimintaan voidaan vaikuttaa. (85) Ottaen huomioon hidastaaajuuksisen RTMS:n teho epileptisten kohtausten vähentämisessä, temporaalielepsioihin voitaisiin tämän muistiin liittyvän tutkimuksen perusteella ainakin teoriassa vaikuttaa kohtaustaaajuutta vähentävästi stimuloimalla näitä aivokuorialueita navigoidusti hidastaaajuuksisella RTMS:llä. Toisaalta hidastaaajuuksisen RTMS:n vaikutuksen ollessa estävää, hoidolla voisi olla ainakin tilapäisesti epäsuotuisia vaikutuksia assosiatiiviseen muistiin ja muihinkin muistitoimintoihin.

Tässä kirjallisuuskatsauksessa on todettu, että vahvin tutkimusnäyttö RTMS-hoidon hyödystä on tällä hetkellä aikuisten hoitoresistentin depression sekä kortikaalisten epilepsioiden hoidossa. Aivoverenkiertohäiriöiden jälkioireisiin RTMS-hoidolla ei näyttäisi olevan merkittävää, suurta osaa potilaista hyödyttävää tehoa. Kuitenkin näistä ja muistakin sairauksista, joissa RTMS-hoitoa on tutkittu, tarvitaan suurilla potilasmäärillä tehtyjä satunnaistettuja ja lumekontrolloituja tutkimuksia ilman muita samanaikaisia hoitoja. Tällä hetkellä navigoidun RTMS-hoidon paremmuutta verrattaessa perinteiseen RTMS-hoitoon ei ole kyetty osoittamaan.

RTMS on potentiaalinen hoitomuoto periaatteessa mihin tahansa aivoperäiseen sairauteen, johon liittyy aivokuoren kiihottuneisuuden muutoksia. Vaikuttamalla aivokuoren kiihottuneisuuteen joko vähentämällä tai lisäämällä sitä RTMS-hoidolla, voidaan teoriassa saada merkittävääkin oirelievitystä eri sairauksissa. Kun tieto aivojen toiminnasta lisääntyy jatkuvasti ja eri aivoalueiden välisiä hermoyhteyksiä sekä sairauksien syitä aletaan ymmärtää paremmin, voidaan löytää uusia toiminnallisia alueita, joihin RTMS-hoitoa voi kohdistaa. Lisäksi navigointijärjestelmien yleistyessä ja kehittyessä tarkemmiksi, hoitoja voidaan kohdentaa hyvinkin tarkasti halutuille alueille.

Mahdollisia hoitomuotoja tulevaisuudessa voisivat olla esimerkiksi skitsofreniaan liittyvät ääniharhat, vaikeat kiputilat, erilaiset syvien osien fokaaliset epilepsiat tai vaikka leikkauskelvottomista aivokasvaimista aiheutuvat epilepsiat. On mahdollista, että pitkäaikaisvaikutuksia ei saada ilman jatkuvaa hoitoa, jolloin kustannuskysymykset tulevat helposti pitkäaikaisten hoitojen esteeksi.

7 Lähdeviitteet

1. Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet*. 1985 May 11;1(8437):1106–7.
2. Conforto AB, Z'Graggen WJ, Kohl AS, Rösler KM, Kaelin-Lang A. Impact of coil position and electrophysiological monitoring on determination of motor thresholds to transcranial magnetic stimulation. *Clin Neurophysiol*. 2004 Apr;115(4):812–9.
3. Meyer BU, Britton TC, Kloten H, Steinmetz H, Benecke R. Coil placement in magnetic brain stimulation related to skull and brain anatomy. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1991 Feb;81(1):38–46.
4. Mills KR, Nithi KA. Corticomotor threshold to magnetic stimulation: normal values and repeatability. *Muscle Nerve*. 1997 May;20(5):570–6.
5. Cykowski MD, Coulon O, Kochunov P V, Amunts K, Lancaster JL, Laird AR, et al. The central sulcus: an observer-independent characterization of sulcal landmarks and depth asymmetry. *Cereb Cortex*. 2008 Sep;18(9):1999–2009.
6. Steinmetz H, Fürst G, Freund HJ. Variation of perisylvian and calcarine anatomic landmarks within stereotaxic proportional coordinates. *AJNR Am J Neuroradiol*. 11(6):1123–30.
7. Herwig U, Satrapi P, Schönfeldt-Lecuona C. Using the international 10-20 EEG system for positioning of transcranial magnetic stimulation. *Brain Topogr*. 2003 Jan;16(2):95–9.
8. Krings T, Buchbinder BR, Butler WE, Chiappa KH, Jiang HJ, Rosen BR, et al. Stereotactic transcranial magnetic stimulation: correlation with direct electrical cortical stimulation. *Neurosurgery*. 1997 Dec;41(6):1319–26.
9. Bastings EP, Gage HD, Greenberg JP, Hammond G, Hernandez L, Santago P, et al. Co-registration of cortical magnetic stimulation and functional magnetic resonance imaging. *Neuroreport*. 1998 Jun 22;9(9):1941–6.
10. Ruohonen J, Karhu J. Navigated transcranial magnetic stimulation. *Neurophysiol Clin*. 2010 Mar;40(1):7–17.
11. Schönfeldt-Lecuona C, Lefaucheur J-P, Cardenas-Morales L, Wolf RC, Kammer T, Herwig U. The value of neuronavigated rTMS for the treatment of depression. *Neurophysiol Clin*. 2010 Mar;40(1):37–43.
12. Höflich G, Kasper S, Hufnagel A, Ruhrmann S, Möller H-J. Application of transcranial magnetic stimulation in treatment of drug-resistant major depression? a report of two cases. *Hum Psychopharmacol Clin Exp*. 1993 Sep;8(5):361–5.
13. Robinson RG, Szetela B. Mood change following left hemispheric brain injury. *Ann Neurol*. 1981 May;9(5):447–53.
14. Drevets WC. Neuroimaging and neuropathological studies of depression: implications for the cognitive-emotional features of mood disorders. *Curr Opin Neurobiol*. 2001 Apr;11(2):240–9.
15. Leppänen JM. Emotional information processing in mood disorders: a review of behavioral and neuroimaging findings. *Curr Opin Psychiatry*. 2006 Jan;19(1):34–9.
16. Baxter LR, Schwartz JM, Phelps ME, Mazziotta JC, Guze BH, Selin CE, et al. Reduction of prefrontal cortex glucose metabolism common to three types of depression. *Arch Gen Psychiatry*. 1989 Mar;46(3):243–50.
17. Gross M, Nakamura L, Pascual-Leone A, Fregni F. Has repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) treatment for depression improved? A systematic review and meta-analysis comparing the recent vs. the earlier rTMS studies. *Acta Psychiatr Scand*. 2007 Sep;116(3):165–73.
18. Martin JLR, Barbanj MJ, Schlaepfer TE, Thompson E, Pérez V, Kulisevsky J. Repetitive

- transcranial magnetic stimulation for the treatment of depression. Systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 2003 Jun;182:480–91.
19. Rachid F, Bertschy G. Safety and efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression: a critical appraisal of the last 10 years. *Neurophysiol Clin*. 36(3):157–83.
 20. Schutter DJLG. 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 Jan;39(1):65–75.
 21. Gaynes BN, Lloyd SW, Lux L, Gartlehner G, Hansen RA, Brode S, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry*. 2014 May;75(5):477–89
 22. Micallef-Trigona B. Comparing the effects of repetitive transcranial magnetic stimulation and electroconvulsive therapy in the treatment of depression: a systematic review and meta-analysis. *Depress Res Treat*. 2014 Jan;2014:135049.
 23. Montgomery SA, Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry*. 1979 Apr;134:382–9.
 24. Paillère Martinot M-L, Galinowski A, Ringuenet D, Gallarda T, Lefaucheur J-P, Bellivier F, et al. Influence of prefrontal target region on the efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with medication-resistant depression: a [(18)F]-fluorodeoxyglucose PET and MRI study. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2010 Feb;13(1):45–59.
 25. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry*. 1961 Jun;4:561–71.
 26. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1960 Feb;23:56–62.
 27. Herwig U, Lampe Y, Juengling FD, Wunderlich A, Walter H, Spitzer M, et al. Add-on rTMS for treatment of depression: a pilot study using stereotaxic coil-navigation according to PET data. *J Psychiatr Res*. 37(4):267–75.
 28. Fitzgerald PB, Hoy K, McQueen S, Maller JJ, Herring S, Segrave R, et al. A randomized trial of rTMS targeted with MRI based neuro-navigation in treatment-resistant depression. *Neuropsychopharmacology*. 2009 Apr;34(5):1255–62.
 29. Li C-T, Wang S-J, Hirvonen J, Hsieh J-C, Bai Y-M, Hong C-J, et al. Antidepressant mechanism of add-on repetitive transcranial magnetic stimulation in medication-resistant depression using cerebral glucose metabolism. *J Affect Disord*. 2010 Dec;127(1-3):219–29.
 30. Dell’Osso B, Mundo E, D’Urso N, Pozzoli S, Buoli M, Ciabatti M, et al. Augmentative repetitive navigated transcranial magnetic stimulation (rTMS) in drug-resistant bipolar depression. *Bipolar Disord*. 2009 Feb;11(1):76–81.
 31. Loo C, McFarquhar T, Walter G. Transcranial magnetic stimulation in adolescent depression. *Australas Psychiatry*. 2006 Mar;14(1):81–5.
 32. Busner J, Targum SD. The clinical global impressions scale: applying a research tool in clinical practice. *Psychiatry (Edgmont)*. 2007 Jul;4(7):28–37.
 33. Fendrich M, Weissman MM, Warner V. Screening for depressive disorder in children and adolescents: validating the Center for Epidemiologic Studies Depression Scale for Children. *Am J Epidemiol*. 1990 Mar;131(3):538–51.
 34. Poznanski EO, Cook SC, Carroll BJ. A depression rating scale for children. *Pediatrics*. 1979 Oct;64(4):442–50.
 35. Bloch Y, Grisar N, Harel E V, Beitler G, Faivel N, Ratzoni G, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression in adolescents: an open-label study. *J ECT*. 2008 Jun;24(2):156–9.
 36. Mayes TL, Bernstein IH, Haley CL, Kennard BD, Emslie GJ. Psychometric properties of the Children’s Depression Rating Scale-Revised in adolescents. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2010 Dec;20(6):513–6.
 37. Beck AT, Steer RA, Ball R, Ranieri W. Comparison of Beck Depression Inventories -IA and -II

- in psychiatric outpatients. *J Pers Assess.* 1996 Dec;67(3):588–97.
38. Mayer G, Aviram S, Walter G, Levkovitz Y, Bloch Y. Long-term follow-up of adolescents with resistant depression treated with repetitive transcranial magnetic stimulation. *J ECT.* 2012 Jun;28(2):84–6.
39. Wall CA, Croarkin PE, Sim LA, Husain MM, Janicak PG, Kozel FA, et al. Adjunctive use of repetitive transcranial magnetic stimulation in depressed adolescents: a prospective, open pilot study. *J Clin Psychiatry.* 2011 Sep;72(9):1263–9.
40. Wall CA, Croarkin PE, McClintock SM, Murphy LL, Bandel LA, Sim LA, et al. Neurocognitive effects of repetitive transcranial magnetic stimulation in adolescents with major depressive disorder. *Front psychiatry.* 2013 Jan;4:165.
41. Murase N, Duque J, Mazzocchio R, Cohen LG. Influence of interhemispheric interactions on motor function in chronic stroke. *Ann Neurol.* 2004 Mar;55(3):400–9.
42. Ward NS, Cohen LG. Mechanisms underlying recovery of motor function after stroke. *Arch Neurol.* 2004 Dec;61(12):1844–8.
43. Hummel FC, Cohen LG. Non-invasive brain stimulation: a new strategy to improve neurorehabilitation after stroke? *Lancet Neurol.* 2006 Aug;5(8):708–12.
44. Hao Z, Wang D, Zeng Y, Liu M. Repetitive transcranial magnetic stimulation for improving function after stroke. *Cochrane database Syst Rev.* 2013 Jan;5:CD008862.
45. Avenanti A, Coccia M, Ladavas E, Provinciali L, Ceravolo MG. Low-frequency rTMS promotes use-dependent motor plasticity in chronic stroke: a randomized trial. *Neurology.* 2012 Jan 24;78(4):256–64.
46. Khedr EM, Abdel-Fadeil MR, Farghali A, Qaid M. Role of 1 and 3 Hz repetitive transcranial magnetic stimulation on motor function recovery after acute ischaemic stroke. *Eur J Neurol.* 2009 Dec;16(12):1323–30.
47. Liepert J, Zittel S, Weiller C. Improvement of dexterity by single session low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation over the contralesional motor cortex in acute stroke: a double-blind placebo-controlled crossover trial. *Restor Neurol Neurosci.* 2007 Jan;25(5-6):461–5.
48. Mansur CG, Fregni F, Boggio PS, Riberto M, Gallucci-Neto J, Santos CM, et al. A sham stimulation-controlled trial of rTMS of the unaffected hemisphere in stroke patients. *Neurology.* 2005 May 24;64(10):1802–4.
49. Takeuchi N, Tada T, Toshima M, Chuma T, Matsuo Y, Ikoma K. Inhibition of the unaffected motor cortex by 1 Hz repetitive transcranial magnetic stimulation enhances motor performance and training effect of the paretic hand in patients with chronic stroke. *J Rehabil Med.* 2008 Apr;40(4):298–303.
50. Lyle RC. A performance test for assessment of upper limb function in physical rehabilitation treatment and research. *Int J Rehabil Res.* 1981 Jan;4(4):483–92.
51. Pomeroy VM, Cloud G, Tallis RC, Donaldson C, Nayak V, Miller S. Transcranial magnetic stimulation and muscle contraction to enhance stroke recovery: a randomized proof-of-principle and feasibility investigation. *Neurorehabil Neural Repair.* 2007;21(6):509–17.
52. Taub E, Morris DM. Constraint-induced movement therapy to enhance recovery after stroke. *Curr Atheroscler Rep.* 2001 Jul;3(4):279–86.
53. Malcolm MP, Triggs WJ, Light KE, Gonzalez Rothi LJ, Wu S, Reid K, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation as an adjunct to constraint-induced therapy: an exploratory randomized controlled trial. *Am J Phys Med Rehabil.* 2007 Sep;86(9):707–15.
54. Fregni F, Boggio PS, Valle AC, Rocha RR, Duarte J, Ferreira MJL, et al. A sham-controlled trial of a 5-day course of repetitive transcranial magnetic stimulation of the unaffected hemisphere in stroke patients. *Stroke.* 2006 Aug;37(8):2115–22.
55. Wang R-Y, Tseng H-Y, Liao K-K, Wang C-J, Lai K-L, Yang Y-R. rTMS combined with task-oriented training to improve symmetry of interhemispheric corticomotor excitability and gait performance after stroke: a randomized trial. *Neurorehabil Neural Repair.* 26(3):222–30.

56. Brott T, Adams HP, Olinger CP, Marler JR, Barsan WG, Biller J, et al. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. *Stroke*. 1989 Jul;20(7):864–70.
57. Mahoney FI, Barthel DW. Functional evaluation: The Barthel Index. *Md State Med J*. 1965 Feb;14:61–5.
58. Multicenter trial of hemodilution in ischemic stroke--background and study protocol. Scandinavian Stroke Study Group. *Stroke*. 16(5):885–90.
59. Khedr EM, Ahmed MA, Fathy N, Rothwell JC. Therapeutic trial of repetitive transcranial magnetic stimulation after acute ischemic stroke. *Neurology*. 2005 Aug 9;65(3):466–8.
60. Rankin J. Cerebral vascular accidents in patients over the age of 60. II. Prognosis. *Scott Med J*. 1957 May;2(5):200–15.
61. Khedr EM, Etraby AE, Hemeda M, Nasef AM, Razek AAE. Long-term effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on motor function recovery after acute ischemic stroke. *Acta Neurol Scand*. 2010 Jan;121(1):30–7.
62. Huber W, Weniger D, Poeck K, Willmes K. The Aachen Aphasia Test Rationale and construct validity. *Nervenarzt*. 1980 Aug;51(8):475–82.
63. Weiduschat N, Thiel A, Rubi-Fessen I, Hartmann A, Kessler J, Merl P, et al. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation in aphasic stroke: a randomized controlled pilot study. *Stroke*. 2011 Feb;42(2):409–15.
64. Thiel A, Hartmann A, Rubi-Fessen I, Anglade C, Kracht L, Weiduschat N, et al. Effects of noninvasive brain stimulation on language networks and recovery in early poststroke aphasia. *Stroke*. 2013 Aug;44(8):2240–6.
65. Barwood CHS, Murdoch BE, Whelan B-M, Lloyd D, Riek S, O' Sullivan JD, et al. Improved language performance subsequent to low-frequency rTMS in patients with chronic non-fluent aphasia post-stroke. *Eur J Neurol*. 2011 Jul;18(7):935–43.
66. Seniów J, Waldowski K, Leśniak M, Iwański S, Czepiel W, Członkowska A. Transcranial magnetic stimulation combined with speech and language training in early aphasia rehabilitation: a randomized double-blind controlled pilot study. *Top Stroke Rehabil*. 2013;20(3):250–61.
67. Wilson B, Cockburn J, Halligan P. Development of a behavioral test of visuospatial neglect. *Arch Phys Med Rehabil*. 1987 Feb;68(2):98–102.
68. Koch G, Bonni S, Giacobbe V, Bucchi G, Basile B, Lupo F, et al. θ -burst stimulation of the left hemisphere accelerates recovery of hemispatial neglect. *Neurology*. 2012 Jan 3;78(1):24–30.
69. Schenkenberg T, Bradford DC, Ajax ET. Line bisection and unilateral visual neglect in patients with neurologic impairment. *Neurology*. 1980 May;30(5):509–17.
70. Kim BR, Chun MH, Kim D-Y, Lee SJ. Effect of high- and low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on visuospatial neglect in patients with acute stroke: a double-blind, sham-controlled trial. *Arch Phys Med Rehabil*. 2013 May;94(5):803–7.
71. Jorge RE, Robinson RG, Tateno A, Narushima K, Acion L, Moser D, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation as treatment of poststroke depression: a preliminary study. *Biol Psychiatry*. 2004 Feb 15;55(4):398–405.
72. Blum L, Korner-Bitensky N. Usefulness of the Berg Balance Scale in stroke rehabilitation: a systematic review. *Phys Ther*. 2008 May;88(5):559–66.
73. Kim W-S, Jung SH, Oh MK, Min YS, Lim JY, Paik N-J. Effect of repetitive transcranial magnetic stimulation over the cerebellum on patients with ataxia after posterior circulation stroke: A pilot study. *J Rehabil Med*. 2014 May;46(5):418–23.
74. Bohannon RW, Smith MB. Interrater reliability of a modified Ashworth scale of muscle spasticity. *Phys Ther*. 1987 Mar;67(2):206–7.
75. Barros Galvão SC, Borba Costa dos Santos R, Borba dos Santos P, Cabral ME, Monte-Silva K. Efficacy of coupling repetitive transcranial magnetic stimulation and physical therapy to reduce upper-limb spasticity in patients with stroke: a randomized controlled trial. *Arch Phys Med Rehabil*. 2014 Feb;95(2):222–9.

76. Kim DH, Choi KH, Kim HM, Koo JH, Kim BR, Kim TW, et al. Inter-rater Reliability of Videofluoroscopic Dysphagia Scale. *Ann Rehabil Med*. 2012 Dec;36(6):791–6.
77. Rosenbek JC, Robbins JA, Roecker EB, Coyle JL, Wood JL. A penetration-aspiration scale. *Dysphagia*. 1996 Jan;11(2):93–8.
78. Park J-W, Oh J-C, Lee J-W, Yeo J-S, Ryu KH. The effect of 5Hz high-frequency rTMS over contralesional pharyngeal motor cortex in post-stroke oropharyngeal dysphagia: a randomized controlled study. *Neurogastroenterol Motil*. 2013 Apr;25(4):324–e250.
79. Valentin A, Arunachalam R, Mesquita-Rodrigues A, Garcia Seoane JJ, Richardson MP, Mills KR, et al. Late EEG responses triggered by transcranial magnetic stimulation (TMS) in the evaluation of focal epilepsy. *Epilepsia*. 2008 Mar;49(3):470–80.
80. Chen R, Classen J, Gerloff C, Celnik P, Wassermann EM, Hallett M, et al. Depression of motor cortex excitability by low-frequency transcranial magnetic stimulation. *Neurology*. 1997 May;48(5):1398–403.
81. Hsu W-Y, Cheng C-H, Lin M-W, Shih Y-H, Liao K-K, Lin Y-Y. Antiepileptic effects of low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation: A meta-analysis. *Epilepsy Res*. 2011 Oct;96(3):231–40.
82. Jiang C, Zhang T, Yue F, Yi M, Gao D. Efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of patients with chronic primary insomnia. *Cell Biochem Biophys*. 2013 Sep;67(1):169–73.
83. Buysse DJ, Reynolds CF, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res*. 1989 May;28(2):193–213.
84. Bonnet MH, Arand DL. Hyperarousal and insomnia: state of the science. *Sleep Med Rev*. 2010 Feb;14(1):9–15.
85. Wang JX, Rogers LM, Gross EZ, Ryals AJ, Dokucu ME, Brandstatt KL, et al. Targeted enhancement of cortical-hippocampal brain networks and associative memory. *Science (80-)*. 2014 Aug 28;345(6200):1054–7.