

TRANSKRANIAALISEN
MAGNEETTISTIMULAATION KÄYTTÖ
AIVOVERENKIERTOHAIRIÖPOTILAIDEN
MOTORISTEN PUUTOSOIREIDEN
KUNTOUTUKSESSA

Alexi Montonen
Tutkielma
Lääketieteen koulutusohjelma
Itä-Suomen yliopisto
Terveystieteiden laitos
Lääketieteen laitos / Kliininen neurofysiologia
Maaliskuu 2015

ITÄ-SUOMEN YLIOPISTO, Terveystieteiden tiedekunta

Lääketieteen laitos

Lääketieteen koulutusohjelma

MONTONEN, NIKO-ALEKSI MIKAEL: Transkraniaalisen magneettistimulaation käyttö aivoverenkiertohäiriöpotilaiden motoristen puutosoireiden kuntoutuksessa

Opinnäytetutkielma, 62 sivua

Tutkielman ohjaajat: Apulaisfysikko Elisa Kallioniemi, klinisen neurofysiologian erikoislääkäri Sara Määttä

Maaliskuu 2015

Avainsanat: transkraniaalinen magneettistimulaatio, aivoverenkiertohäiriö, aivoinfarkti, kuntoutus, motoriset puutosoireet

Aivoverenkiertohäiriö (AVH) on yleinen kuolinsyy maailmalla ja Suomessa. AVH:hon sairastuneet vammautuvat usein pysyvästi loppuiäkseen. Vain noin viidennes sairastuneista pääsee palaamaan työelämään. Vammautuminen asettaa suuren taakan potilaan lähipiirille ja yhteiskunnalle. AVH:n tautitaakan on arvioitu kasvavan lähivuosina väestön ikääntyessä.

Transkraniaalinen magneettistimulaatio (TMS) on menetelmä, jolla aivoja voidaan stimuloida lähes kivuttomasti kajoamatta potilaaseen. Menetelmä perustuu magneettikentän synnyttämään sähkövirtaan, joka saa aikaan muutoksia hermosoluissa.

Transkraniaalista magneettistimulaatiota on tutkittu AVH:n jälkeisten motoristen puutosoireiden kuntoutuksessa suhteellisen vähän. Tutkimukset ovat olleet niukkoja ja tulokset tutkimusten välillä osittain ristiriitaisia. Alustavat tulokset menetelmän käytöstä kuntoutuksessa ovat olleet kuitenkin lupaavia.

Tämän tutkielman tarkoituksena on käydä läpi merkittävimpiä aiheeseen liittyviä tutkimuksia ja selvittää eri menetelmien hyödyllisyyttä kuntoutuksessa.

UNIVERSITY OF EASTERN FINLAND, Faculty of Health Sciences

School of Medicine

Medicine

MONTONEN, NIKO-ALEKSI MIKAEL: The use of transcranial magnetic stimulation in rehabilitation of stroke patients with motor deficits

Thesis, 62 pages

Tutors: Assistant physicist Elisa Kallioniemi, Clinical neurophysiologist Sara Määttä

March 2015

Keywords: transcranial magnetic stimulation, stroke, rehabilitation, motor deficits

Stroke is a common cause of death worldwide and in Finland. Many stroke survivors are left permanently disabled. Only fifth of the survivors are able to return to everyday life and capable of working. Having stroke places a burden on family and community. Stroke burden is estimated to increase in the next few years as the population is ageing.

Transcranial magnetic stimulation (TMS) is a method in which brain can be stimulated non-invasively and painlessly. TMS is based on electric field generated by magnetic field. The electric field changes neuronal activity in brains.

There has been relatively little information about the use on TMS on patients with motor deficits. Studies have lacked patients and the results between studies have been controversial. Although the preliminary studies about the use of TMS in rehabilitation have been quite promising.

The purpose of this study is to review important studies made on this subject and collect information on the use of different methods in rehabilitation of stroke patients.

SISÄLLYSLUETTELO

1 JOHDANTO	1
2 AIVOT.....	2
2.1 Aivojen rakenne	2
2.2 Aivojen verenkierto.....	3
2.2.1 Aivovaltimot	3
2.2.2 Aivolaskimot.....	5
2.3 Aivojen toiminta.....	6
2.3.1 Aivojen histologinen rakenne	6
2.3.2 Aivojen toiminnan perusteet	7
3 AIVOVERENKIERTOHAIRIÖ	8
3.1 Yleistä	8
3.2 Etiologia.....	9
3.3 Oireet	10
3.3.1 Arteria cerebri median alueen iskemia.....	10
3.3.2 Arteria cerebri anteriorin alueen iskemia.....	10
3.3.3 Vertebrobasilaarialueen iskemia	11
3.3.4 Arteria cerebri posteriorin alueen iskemia	11
3.3.5 Basilaaritromboosi	11
4 TRANSKRANIAALINEN MAGNEETTISTIMULAATIO (TMS)	12
4.1 TMS:n kehitys.....	12
4.1.1 Magneettistimulaation historia	12
4.2 TMS nykyään	15
4.2.1 TMS:n käyttö	16

4.3 TMS:n toimintaperiaate	17
4.3.1 Faradayn laki	17
4.3.2 Toimintaperiaate.....	17
4.4 Laitteisto.....	18
4.4.1 Pulssigeneraattori	19
4.4.2 TMS:ssä käytettävät pulssimenetelmät.....	21
4.4.3 Stimulointikelat	23
4.5 TMS:llä mitattavia suureita	25
4.5.1 Motorinen herätepotentiaali (MEP)	25
4.5.2 Motorinen kynnysarvo (MT)	26
4.5.3 Hiljainen jakso	26
4.5.4 Transkallosaalinen inhibitio (transcallosal inhibition, TCI)	26
4.5.5 Intrakortikaalinen inhibitio ja fasilitaatio (intracortical inhibition, ICI; intracortical facilitation ICF)	27
5 TMS:N KÄYTTÖ MOTORISTEN PUUTOSOIREIDEN KUNTOUTUKSESSA	28
5.1 Aivoverenkiertohäiriöön liittyvät motoriset puutosoireet	28
5.2 TMS-kartoitus.....	29
5.3 TMS:n käyttöstrategiat kuntoutuksessa	30
5.3.1 Eksitoiva stimulaatio	31
5.3.2 Inhiboiva stimulaatio	31
6 KIRJALLISUUSKATSAUS.....	34
6.1 Opinnäytetyö	34
6.2 Aineiston valinta	34
6.2.1 Valintaperusteet	35
6.2.2 PubMed.....	35
6.2.3 ScienceDirect.....	36

7 TUTKIMUKSET	37
7.1 Eksitoiva stimulaatio	43
7.2 Inhiboiva stimulaatio.....	44
7.3 Eksitoiva ja inhiboiva stimulaatio.....	46
8 POHDINTA	49
8.1 Eksitoiva stimulaatio	50
8.2 Inhiboiva stimulaatio.....	51
8.3 Vertailevat tutkimukset	52
8.4 Johtopäätökset.....	52
Lähteet:	54

1 JOHDANTO

Aivoverenkiertohäiriö (AVH) on merkittävä kuolinsyy länsimaissa. Maailmalla kaikista kuolemista aivoverenkiertohäiriö kattaa noin 10 %. Lukumäärällisesti tämä tekee noin 5,5 miljoonaa AVH-peräistä kuolemaa vuosittain. AVH:hon sairastuu vuosittain maailmalla 15 miljoonaa ihmistä, joista noin 5 miljoonaa kuolee ja 5 miljoonalle jää pysyvä vamma. Suomessa AVH:hon sairastuu vuosittain noin 14 000 henkeä. Sairastuneista vain noin viidennes pystyy palaamaan työelämään (Tilastokeskus 2014, WHO 2015).

AVH on erityisesti vanhemman väestön tauti. Siihen sairastuvat tavallisesti yli 40-vuotiaat. AVH:n riskitekijät ovat samat kuin sepelvaltimotaudissa, mutta korkea verenpaine ja tupakan käyttö ovat suurimmat riskitekijät, joihin yksilö voi itse vaikuttaa. AVH:n sairastavuus laskee kehitysmaissa, mutta sairastuneiden kokonaismäärä nousee koko maailmassa. Tämä johtuu väestön ikääntymisestä (WHO 2015).

Transkraniaalinen magneettistimulaation (TMS) on 1980-luvulla kehitetty menetelmä, jossa aivokudosta voidaan stimuloida lähes kivuttomasti magneettikentällä kallon ulkopuolelta tunkeutumatta potilaaseen (Barker ym. 1986, Vidal-Dourado ym. 2014).

Aivoverenkiertohäiriön jälkeisten motoristen puutosoireiden hoitoa TMS:llä on tutkittu suuremmissa mittakaavassa vasta 2000-luvun alusta lähtien (Lefaucheur ym. 2014). Tutkimukset ovat olleet melko rajoitettuja aineistoltaan ja tutkimusten tulokset ristiriidassa keskenään.

Tässä opinnäytetyössäni tutustun aivojen rakenteeseen ja toimintaan, aivoverenkiertohäiriöihin ja transkraniaaliseen magneettistimulaatioon. Lisäksi tarkoituksena on selvittää kirjallisuuden pohjalta TMS:n mahdollisia käyttöstrategioita motoristen puutosoireiden kuntoutuksessa. Aihe on tärkeä, koska väestö maailmalla ja Suomessa vanhenee ja aivoverenkiertohäiriöiden lisääntyvyys kasvaa. Niiden myötä kasvavat myös AVH:n erilaisista komplikaatioista kärsivien lukumäärät. Siksi on tärkeä etsiä uusia tehokkaampia kuntoutusmenetelmiä potilaiden hoitoon.

2 AIVOT

2.1 Aivojen rakenne

Ihmisen aivot (encephalon) ovat noin 1,4 kiloa painava elin (Bear ym. 2007). Aivojen tilavuus vaihtelee tuhannen ja tuhannen neljänsadan kuutiokeskittimetrimin välillä. Aivot sijaitsevat ihmisen pääkopassa hyvin suojattuna ulkoisilta voimilta (Paulsen ja Waschke 2011).

Aivot muodostuvat sikiön kehittyessä hermostoputkesta. Hermostoputki sulkeutuu, kun sikiö on noin neljän viikon ikäinen. Putken etupäähän tulee kolme pullistumaa eli vesikkeliä. Ensimmäinen vesikkeli muodostaa etuaivot (prosencephalon), toinen keskiaivot (mesencephalon) ja kolmas taka-aivot (rhombencephalon). Putki alkaa kaareutua niin, että putken etu- ja takapäät lähenevät toisiaan. Alkuperäiset vesikkelit jakautuvat jokainen kahdeksi muodostaen yhteensä kuusi vesikkeliä. Nämä kuusi vesikkeliä muodostavat lopullisen aivojen rakenteen (Paulsen ja Waschke 2011).

Kahdeksan viikon ikäisen sikiön aivoista voidaan jo erottaa yksittäiset rakenteet. Tässä vaiheessa isoavokuori on vielä sileä. Poimuuntuminen alkaa noin viikolla 30 ja jatkuu syntymään asti ja vielä sen jälkeenkin (Paulsen ja Waschke 2011).

Aivojen makroskooppinen rakenne voidaan jakaa kehitysvaiheiden mukaan. Etuaivot koostuvat isoista aivoista (telencephalon, cerebrum) ja väliaivoista (diencephalon). Keskiaivot (mesencephalon) rakentuvat vain kahdesta osasta: tectumista ja tegmentumista. Taka-aivot käsittävät pikkuaivot (cerebellum) ja aivosillan (pons) (Paulsen ja Waschke 2011).

Aivojen pintaa peittää kolme aivokalvoa (meninges). Nämä samat kalvot peittävät myös selkäytimen ulkopintaa. Uloimpana on kovakalvo (dura mater), joka on hyvin kestävä. Se muodostuu kahdesta kerroksesta. Ulkokerros kiinnittyy tiukasti kallon luihin ja sisältää valtimoita. Sisempi kerros taas myötäilee alla olevaa lukinkalvoa ja on yhtenevä selkäytimen kovakalvon kanssa. Kovakalvo muodostaa isoavopuoliskojen väliin työntyvän aivosirpin (falx cerebri) ja pikkuaivoteltan (falx cerebelli), joka erottaa pikkuaivot isoavojen takaosista. Keskimmäisenä on pehmeämpi lukinkalvo (arachnoidea mater). Lukinkalvo myötäilee kovakalvon sisäkerrosta, mutta

ei kiinnity siihen. Lukinkalvon alapinnalta lähtee ulokkeita kohti pehmeää kalvoa. Lukinkalvon ja pehmeän kalvon väliin jäävää tilaa kutsutaan lukinkalvononteloksi tai subaraknoidaalitilaksi. Lähimpänä aivokuorta on pehmeäkalvo (pia mater). Pehmeäkalvo on hyvin hauras ja se myötäilee aivojen pintaa (Drake ym. 2010).

Isoaivojen pinta on hyvin poimuuntunut. Poimut lisäävät aivojen pinta-alaa huomattavasti. Poimuja kutsutaan gyruksiksi ja poimujen väliin jääviä painaumuksia sulcuksiksi. Isoaivopuoliskojen välissä on syvä pitkittäissuuntainen poimu (fissura longitudinalis cerebri) (Paulsen ja Waschke 2011).

Isot aivot voidaan jakaa lohkoihin, joita kutakin on kaksi kappaletta: otsalohkoon, päälakilohkoon, ohimolohkoon ja takaraivolohkoon. Isoaivopuoliskoja yhdistää aivokurkiainen (corpus callosum), joka koostuu kimpusta hermosolujen aksoneita. Tärkeitä rakenteita keski- ja väliaivoissa ovat hypotalamus, joka osallistuu monipuolisesti elimistön säätelyjärjestelmiin, talamus, tectum, tegmentum ja aivosilta. Muita tärkeitä rakenteita korkeampien aivotoimintojen säätelyssä ovat hippokampus, joka on tärkeä muistitoimintojen kannalta ja amygdala eli mantelitumake, joka säätelee tunnetiloja. Aivokaari (fornix) yhdistää hippokampuksen hypotalamukseen (Bear ym. 2007).

2.2 Aivojen verenkierto

2.2.1 Aivovaltimot

Aivot vievät noin 25 % kehon koko hapenkulutuksesta vaikka ne painavat vain noin 2,5 % kehon kokonaispainosta. Niihin tuleva verimäärä vastaa noin 15 prosenttia sydämen minuuttitulavuudesta (Hall 2011).

Aivot saavat hapekkaan valtimoverensä yhdestä parista kaulavaltimoita (arteria carotis interna) ja yhdestä parista nikamavaltimoita (arteria vertebralis) (Drake ym. 2010).

2.2.1.1 Kaulavaltimot

Kaulavaltimot sijaitsevat kaulan molemmin puolin ja jakautuvat uloimpiin kaulavaltimoihin (arteria carotis externa), jotka suonittavat pään alueen kallon ulkopuolisia osia ja sisempiin kaulavaltimoihin (arteria carotis interna), jotka läpäisevät kallonpohjan ja suonittavat kallon sisäosia (Paulsen ja Waschke 2011)).

Aortan kaaresta lähtee vasen yhteinen kaulavaltimo (arteria carotis communis sinistra), joka nousee kohti kalloa kaulan vasemmalla sivulla ja haarautuu hieman ennen alaleukaa ulommaksi kaulavaltimoksi (arteria carotis externa) ja sisemmäksi kaulavaltimoksi (arteria carotis interna). Sisempi kaulavaltimo jatkaa kallon sisälle karotiskanavan (canalis caroticus) kautta ja haarautuu uudelleen. Tärkeimpiä haaroista ovat etummainen aivovaltimo (arteria cerebri anterior) ja keskimäinen aivovaltimo (arteria cerebri media), jotka tuovat verta suureen osaan aivojen etuosaa, mm. liikkeiden säätelyn kannalta tärkeisiin tyvitumakkeisiin sekä myös väliaivoihin ja otsa- ja päälakilohkoihin (Kellosalo ja Nienstedt 2007, Drake ym. 2010).

Oikea yhteinen kaulavaltimo lähtee aortasta lähtevästä käden ja pään valtimorungosta (truncus brachiocephalicus). Siitä eteenpäin se haarautuu samoin kuin vasen yhteinen kaulavaltimo.

Aivohalvauksen kannalta arteria cerebri media on tärkeä, koska suurin osa infarkteista tapahtuu juuri sen suonitusalueella (Häppölä 2010). Lisäksi suurimmat suonet, kuten etummainen, keskimäinen ja takimmainen aivovaltimo muodostavat heikosti yhteyksiä keskenään ja muihin suoniin. Siksi tällaisen suonon tukkeutuessa infarkti seuraa lähes aina (Wilkinson 1992).

2.2.1.2 Nikamavaltimot

Nikamavaltimot lähtevät ensimmäisenä haarana solisvaltimoista ja kulkevat kaulanikamien poikkihaarakkeiden reikien läpi. Kallon sisälle ne menevät isosta niska-aukosta (foramen magnum) ja liittyvät aivosillan kohdalla toisiinsa muodostaen parittoman kallonpohjanvaltimon (arteria basilaris) (Kellosalo ja Nienstedt 2007).

Kallonpohjanvaltimosta lähtee tärkeimpänä haarana takimmainen aivovaltimo (arteria cerebri posterior), joka tuo verta mm. takaraivolohkoon (Drake ym. 2010).

2.2.1.3 Aivojen valtimokehä

Aivojen valtimokehän (circulus arteriosus cerebri, circulus Willisii) muodostavat siihen verta tuovat kallonpohjanvaltimo ja oikea ja vasen sisempi kaulavaltimo. Valtimokehältä lähtee etummainen, keskimäinen ja takimmainen aivovaltimo tärkeimpinä ja lisäksi joukko muita pienempiä valtimoita. Valtimokehä sijaitsee aivojen alapuolella aivojen ja kallonpohjan välissä (Wilkinson 1992, Drake ym. 2010).

2.2.2 Aivolaskimot

2.2.2.1 Aivolaskimot

Aivolaskimopaluu muodostuu pienistä laskimokanavista, jotka johtavat koko ajan suurempiin ja suurempiin laskimoihin. Suuret laskimot laskevat kovakalvon lehtien välissä oleviin ns. veriviemäreihin (sinus durae matris). Veriviemärit ovat yhteydessä sisempään kaulalaskimoon (vena jugularis interior) (Drake ym. 2010). Muista laskimoista poiketen, aivolaskimoissa ei ole ollenkaan läppiä, eikä niissä ole lihaskerrosta seinämässä vaan niiden seinämä koostuu endoteliaalisoluista (Wilkinson 1992).

Aivojen sisältä tulevien laskimoiden täytyy kulkea subaraknoidaalitilan lävitse liittyäkseen veriviemäreihin. Aivojen sisäiset laskimot tuovat verta aivojen sisäosista. Aivojen ulkopuoliset laskimot sijaitsevat subaraknoidaalitilassa ja kuljettavat sisältä tuodun veren veriviemäreihin (Wilkinson 1992).

2.2.2.2 Aivoveriviemärit

Aivoveriviemärit ovat kovakalvon ulomman ja sisemmän kalvon välissä kulkevia suuria laskimoita. Yhteensä aivoissa näitä on 13 kappaletta. Suurimpia näistä on ylempi nuoliveriviemäri (sinus sagittalis superior), joka kulkee aivopuoliskojen välissä, aivosirpin kohdalla. Aivoveriviemärit laskevat veren sisempään kaulalaskimoon, josta se kulkee edelleen yläonttolaskimoon ja takaisin sydämeen (Drake ym. 2010).

2.3 Aivojen toiminta

Aivojen toiminta on hyvin monimutkaista ja säädeltyä toimintaa, jota ei vielä nykyäänkään täysin ymmärretä (Bear ym. 2007). Aivojen toiminnan selvittäminen perusteellisesti voisi viedä useammankin opinnäytetyön vaatiman tilan ja siksi tämän kappaleen tarkoitus on vain lyhyesti esitellä aivojen toiminnan perusmekanismit.

2.3.1 Aivojen histologinen rakenne

2.3.1.1 Neuronit

Aivokudos koostuu kahdenlaisista soluista: neuroneista ja gliasoluista. Neuronit ovat yhteydessä toisiin neuroneihin ja ne muodostavat aivojen toiminnan. Gliasolujen tehtävä on nykykäsityksen mukaan lähinnä eristyksenä ja tukena neuroneille (Bear ym. 2007).

Neuroni rakentuu soomaosasta, joka toimii solukeskuksena ja sisältää mm. tuman, sekä dendriiteistä, jotka toimivat neuronin vastaanottimina ottamalla vastaan kemiallisia viestejä ja aksonista, joka ”kuljettaa” lähetetyn viestin synapsin välityksellä seuraavalle solulle. Dendriittejä voi olla useita, mutta aksoneita on vain yksi (Bear ym. 2007).

Neuronit voidaan luokitella niiden neuriittien mukaan eli aksonien ja dendriittien määrän mukaan, toiminnan tai polariteetin mukaan. Eri aivojen osissa on erityyppisiä neuroneita (Bear ym. 2007).

2.3.1.2 Gliasolut

Gliasolujen todellista tarkoitusta ei vielä täysin ymmärretä. Tähän mennessä gliasolujen on ymmärretty toimittavan tukisolujen virkaa. Gliasolut ovat kuitenkin tärkeitä, koska aivot eivät voisi toimia ilman niitä. Tulevaisuudessa saattaa olla, että gliasolut nousevat aivan uuteen valoon aivojen tietojenkäsittelyssä (Bear ym. 2007).

Gliasoluja on monta eri tyyppiä. Yleisin aivoissa oleva tyyppi on astrosyytti. Astrosyyteillä on tärkeä tehtävä neuronien ympäristön elektrolyyttipitoisuuden ja välittäjäainepitoisuuden säätelyssä. Muita gliasolujen tyyppisiä ovat oligodendrosyytit ja Schwannin solut, jotka tuottavat hermosolujen aksonien päälle myeliinitupin. Oligodendrosyytit toimivat keskushermostossa ja

Schwannin solut ääreishermostossa. Lisäksi on olemassa ependymaalisoluja, joita on paljon aivonestekammioiden seinämissä ja mikroglia-soluja, jotka toimivat aivokudoksen fagosyytteinä hävittäen kuolleita tai hajoavia soluja (Bear ym. 2007).

2.3.2 Aivojen toiminnan perusteet

Aivojen toiminnan pohjan muodostavat neuronit. Neuronit kommunikoivat toistensa kanssa välittäjäaineiden välityksellä. Välittäjäaineita voivat olla esimerkiksi aminohapot, kuten glutamaatti, glysiini ja GABA (gamma-aminovoihappo) sekä katekoliamiinit dopamiini, noradrenaliini ja adrenaliini ja paljon muita. Välittäjäaineet kuljettavat viestin synapsin yli toiseen hermosoluun ja saavat toisessa solussa reseptoriin sitoutuessaan aikaan vasteen, joka voi olla joko eksitoiva tai inhiboiva (Bear ym. 2007).

Keskenään samankaltaisia viestejä käsittelevät hermosolut muodostavat tiettyyn toimintoon liittyvän alueen. Eri aivoalueet pystyvät myös viestimään keskenään suurten aksonikimppujen välityksellä (Bear ym. 2007).

Diffuusit modulatoriset järjestelmät säätelevät aivojen toimintaa laaja-alaisesti. Ne koostuvat usein pienemmästä joukosta neuroneita, jotka muodostavat ytimen. Ydin on usein syvällä aivoissa tai aivorungossa. Ytimestä lähtee joukko aksoneita, jotka projisoituvat tietyille alueille aivoissa. Yksi neuroni voi muodostaa yhteyden yli sadantuhannen neuronin kanssa. Modulatoriset järjestelmät käyttävät välittäjäaineenaan vain tiettyjä aineita, kuten noradrenaliinia, serotoniinia, dopamiinia tai asetyylikoliinia. Synapsit vapauttavat välittäjäainemolekyyliä solunulkoiseen nesteeseen. Näin saadaan mahdollisimman laaja-alainen vaikutus neuroneihin. Vaikutus toiseen neuronin riippuu välittäjäaineen tyypistä. Glutamaatti on yleisimpiä eksitoivia välittäjäaineita ja gamma-aminovoihappo (GABA) on keskushermoston yleisin inhiboiva välittäjäaine (Bear ym. 2007).

3 AIVOVERENKIERTOHÄIRIÖ

3.1 Yleistä

Aivoinfarkti kuuluu aivoverenkiertohäiriöihin (AVH), mikä on yhteisnimitys ohimeneviä tai pitkäaikaisia neurologisia oireita aiheuttaville sairauksille. Aivoverenkiertohäiriöt voivat johtua joko aivoverisuonten tukosista (tukkeuma, iskeeminen infarkti) tai aivoverisuonten vaurioista (aivoverenvuoto, hemorraaginen infarkti). Aivoinfarkti on seurausta aivoverenkiertohäiriön aiheuttamasta hapenpuutteesta aivokudokselle eli aivokudoksen iskemiasta. Iskemiassa aivokudokseen jää pysyvä vaurio. Aivoinfarkti on yleisin laatupainotteisten elinvuosien menettämiseen johtava tekijä Suomessa verrattuna muihin sairauksiin. Syynä tähän on muun muassa se, että aivoinfarktissa pysyviä vaurioita jää useammin kuin muissa sairauksissa. Suurimpia aivoinfarktiin liittyviä riskitekijöitä ovat mm. korkea ikä, kohonnut verenpaine, tupakointi, keskivartalolihavuus ja dyslipidemiat (Aivoinfarktin Käypä hoito –suositus).

Feigin ym. (2010) johtaman tutkimusryhmän mukaan aivoinfarkti on maailman toiseksi yleisin kuolinsyy ja kolmanneksi yleisin syy toimintakykyisten elinvuosien menettämiseen.

Maaailmanlaajuisesti aivoinfarktiin kuoli vuonna 2010 saman tutkimuksen mukaan noin 5,9 miljoonaa ihmistä ja aivoinfarktista eloonjääneitä oli yhteensä noin 33 miljoonaa. Näistä suurelle osalle on jäänyt pysyvä vamma. Aivoinfarktiin sairastuvien ihmisten määrä on kasvanut ja jatkaa kasvamistaan.

AVH:hon sairastuu Suomessa noin joka neljäs työikäinen. Vuosittain tämä määrä on noin 14 000 henkeä. Vuonna 2012 aivoinfarktiin kuoli noin 4500 suomalaista. Suurin osa näistä oli yli 65-vuotiaita. Seitsemän kymmenestä eloonjääneestä aivoinfarktiin sairastuneesta selviytyy myöhemmin kotonaan ja noin joka viides pääsee palaamaan töihin. Väestön ikäänntyminen tulee lisäämään sairastuneiden määrää tulevana vuosikymmeninä huomattavasti (Soinila ym. 2006, Tilastokeskus 2014).

3.2 Etiologia

Aivoverenkiertohäiriöt voidaan luokitella niiden etiologian perusteella tai aivoverenkiertoalueen mukaan eli minkä valtimon suonittaman alueen infarktista on kyse (Käypä hoito). Englannissa tehdyn tutkimuksen mukaan tukoksen aiheuttama AVH on yleisempi. Tukoksen aiheuttamia AVH:ta esiintyy noin 85 % kaikista AVH:sta (Intercollegiate Stroke Working Party 2012).

Akuutit tukosperäiset AVH:t voidaan jakaa useampaan alaryhmään etiologian mukaan niin kutsutun TOAST-luokituksen perusteella:

- suurten suonten ateroskleroottinen tukos (embolia tai tromboosi),
- kardioembolinen tukos,
- pienten suonien tukos (lakuunainfarkti),
- muu osoitettu etiologia (vaskulopatiat, hyperkoagulaatio, hematologiset häiriöt) ja
- etiologialtaan määrittelemättömät (kaksi tai useampia syitä löydetty, etiologinen selvitys tulokseton tai vaillinainen) (Adams ym. 1993)

Aivoverenkiertohäiriöt voidaan luokitella myös aivoverenkiertoalueen suhteen. Tällä tavoin AVH:t jaetaan arteria cerebri median (yleisin), arteria cerebri anteriorin, verterobasilaarialueen, arteria cerebri posteriorin alueen AVH:hin ja basilaaritromboosiin. Näistä arteria cerebri median eli aivojen etuosan suonitusalueen AVH on yleisin. Arteria cerebri media ja arteria cerebri anterior kuuluvat karotisuusalueen verenkiertoon. Veri tulee niihin arteria carotis internan kautta. Arteria carotis interna on suorassa yhteydessä arteria carotis communiksen kautta aortan kaareen. Tämä voi selittää sen, miksi noin 25 % AVH:sta syntyy sydänperäisen verihyytymän irrotessa sydäimestä ja tukkiessa aivovaltimon (Terveyskirjasto: Aivohalvaus)

Vertebroasilaarialue ja arteria cerebri posterior suonittavat aivojen takimmaista osaa.

Basilaaritromboosilla tarkoitetaan arteria basilariksen tukkivaa trombia eli verihyytymää (Häppölä 2010).

3.3 Oireet

Oireet riippuvat suuresti alueesta, johon iskemia iskee. Yleisimpiä potilaille tulleita oireita ovat erilaiset raajojen motoriikan häiriöt ja tuntohäiriöt, kuten puutuminen. Myös puheentuotto voi vaikeutua. Lisäksi tyypillisiä ovat kasvojen alueen oireet, kuten suupielen roikkuminen tai erilaiset näköhäiriöt (Terveyskirjasto. Aivohalvaus).

Motorisia puutosoireita kehittyy noin puolelle potilaista. Yleisin näistä on motorinen hemipareesi eli toispuolinen raajahalvaus. Seuraavaksi yleisin on kognitiiviset ongelmat, joita kehittyy lähes saman verran eli noin 46 prosentille (Kelly-Hayes M ym. 2003).

3.3.1 Arteria cerebri median alueen iskemia

Arteria cerebri median alueen AVH ilmenee usein motorisen tai sensorisena hemipareesina tai molempina. Tyypillistä on yläraajahalvaus. Myös alaraaja voi olla halvaantunut, mutta yläraaja on useimmiten vaikeammin halvaantunut. Lievissä tapauksissa voi olla kyse vain käden lievästä heikkoudesta tai hienomotoriikan puutteesta. Kasvojen alueella voi esiintyä lisäksi puhelihasten vaikeutunutta toimintaa ja näkökentän puutos, joka on samalla puolella kehoa kuin raajahalvaukset. Tämän alueen infarktien oireistoon kuuluvat erityisesti afasiat ja niin kutsuttu neglect-oireyhtymä, jossa potilas jättää huomioimatta toisen puolen kehosta (Hallerstam ym. 2000, Häppölä 2010).

3.3.2 Arteria cerebri anteriorin alueen iskemia

Arteria cerebri anteriorin suonittaman alueen AVH ei ole niin yleinen kuin arteria cerebri median. Sen tyypilliset oireet painottuvat enemmän alaraajoihin toisin kuin arteria cerebri median AVH:ssa. Muuten oirekuvaa hallitsevat erilaiset etuotsalohkon ohjaamien toimintojen häiriintyminen, kuten oma-aloitteisuuden ja käytöskontrollin laskua. Myös uusien asioiden opettelu (anterogradinen amnesia) voi vaikeutua sekä virtsaamis- ja ulostamisrefleksi häiriintyä (Hallerstam ym. 2000, Häppölä 2010).

3.3.3 Vertebrobasilaarialueen iskemia

Vertebrobasilaarialueen AVH:ssa oireisto on hyvin monimuotoinen. Tyypillisimpiä ovat kuitenkin aivohermojen oireet (puhelihasten ja nielemislihasten häiriöt ja tuntohäiriöt). Aivohermojen oireet sijaitsevat yleensä vastakkaisella puolella kehoa raajapareeseihin nähden. Tyypillistä on myös, että aivohermojen vauriot sijaitsevat samalla puolella päätä infarktivaurion kanssa. Pikkuaivojen radat motoriikkaa säätelevien ratojen vaurioitumisesta seuraa vaurion puoleinen ataksia, ja vaikeimmissa tapauksissa neliraajahalvaus (Flossmann ja Rothwell 2003, Häppölä 2010).

3.3.4 Arteria cerebri posteriorin alueen iskemia

Arteria cerebri posteriorin suonittaa aivojen takaosaa. Tämän alueen iskemian seurauksena on havaittu Häppölän (2010) mukaan mm. visuaalisia ongelmia liittyen hahmojen ja värien tunnistamiseen. Myös anterogradista amnesiaa on kuvattu.

3.3.5 Basilaaritromboosi

Arteria basilariksen tromboosin seurauksena potilailla saattaa esiintyä neliraajahalvausta, erilaisia silmienliikuttajalihasten häiriöitä, tajunnanhäiriöitä ja puheen vaikeutumista puhelihasten toiminnan häiriintymisen vuoksi (Häppölä 2010, Neurologia 2006).

4 TRANSKRANIAALINEN MAGNEETTISTIMULAATIO (TMS)

4.1 TMS:n kehitys

4.1.1 Magneettistimulaation historia

Magneettistimulaation teoreettinen pohja on sähkömagneettisessa induktiossa. Magnetismin syntyhistoriasta on olemassa monta eri versiota. Yhtenä versiona pidetään Kreikassa olevaa sijainniltaan tuntematonta paikkaa, Magnesiaa, jossa on paljon magneettista materiaalia maaperässä (Mottelay 1893).

Magnetismi liitettiin sähköön käsitteeseen vuosina 1820 – 1822 Faradayn ja neljän ranskalaisen tiedemiehen: Arago Häyn, Andre-Marie Ampèren, Jean-Baptiste Biot'n, ja Felix Savartin toimesta (Häy 1821 ja Ampère 1820, 1826, Vidal-Douradon ym. 2014 mukaan). Sähköinen induktio ilmiönä on kuitenkin Faradayn vuonna 1831 löytämä ilmiö. Faraday havaitsi, kun kuparikäämiin johdetaan lyhyt virtaimpulssi, niin muodostuva muuttava magneettikenttä indusoi virran lähellä oleviin johtimiin (Faraday 1832).

Sähkömagneettinen induktio on pohja, jonka päälle magneettistimulaatio perustuu. Ajallisesti muuttuva magneettikenttä saa aikaan muuttuvan sähkökentän, joka johtimissa, kuten aivokudoksessa, saa aikaan sähkövirran. Tämä sähkökenttä vaikuttaa neuronien aksonien solukalvon ionikanaviin ja saattaa saada aikaan aktiopotentialin hermosolussa (Bear ym. 2007, Wassermann ym. 2008).

Sähköstimulaatiota on tiettävästi käytetty ensimmäisen kerran jo noin 46 jaa. Scribonius Larguksen toimesta. Hän asetti elävän sähkörauskun päänsärystä kärsivän potilaan pään päälle (Kellaway 1946 Vidal-Douradon ym. 2014 mukaan).

Pelkkää sähköstimulaatiota on tämän jälkeen käytetty useamminkin mm. 1700-luvulla Charles Le Roy:n toimesta. Hän käytti muuttumatonta sähkövirtaa potilaalle, joka oli halvaantunut reuman

takia. Le Roy:n mukaan potilaan liikkumiskyky parani ja kipu lieveni (Le Roy 1755 Vidal-Douradon ym. 2014 mukaan).

Ensimmäiset kokemukset aivojen stimuloinnista magneettikentällä on kirjoittanut Jacques Arsène d'Arsonval vuonna 1896. d'Arsonval käytti korkeataajuisia (noin 500 kHz) muuttuvia magneettikenttiä ja erityyppisiä ja erikokoisia käämejä. Päänsä käämin sisälle laittaneet kertoivat nähneensä vilkkuvia valoja näkökentässä, niin kutsuttuja fosfeeneja (phosphenes). Koehenkilöille saatiin aikaan myös hyvin voimakas huimaus, joka päättyi pyörtymiseen. Myöhemmin on todettu, että fosfeenit johtuivat silmän verkkokalvon stimuloinnista eikä näköaivokuoren (d'Arsonval 1896 Vidal-Douradon ym. 2014 mukaan, Dunlap 1911, Ilmoniemi ym. 1999).

Ensimmäiset invasiiviset aivokartoittamiseen liittyvät toimenpiteet, jotka ovat tehty avatulla kallolla, dokumentoitiin vuonna 1874 Roberts Bartholowin toimesta. Hän toimi Ohion lääketieteellisessä koulussa professorina. Bartholow suoritti 30-vuotiaalle aivokasvaimesta kärsivälle naiselle vaihtovirtastimulaatiota neulaelektrodeilla kallossa olevan reiän läpi. Bartholow sai aikaan motorisia ja sensorisia vasteita kontralateraalaisella puolella kehoa, mutta potilas sai pahoja hengitysvaikeuksia ja epileptisiä kohtauksia. Hän kuitenkin selvisi niistä, mutta sai uuden kohtauksen jota seurasi toisen puolen halvaantuminen, kooma ja lopulta kuolema (Bartholow 1874 Vidal-Douradon ym. 2014 mukaan).

1920-luvulla sähköstimulaatiota käytettiin neurokirurgisten leikkausten yhteydessä sensoristen ja motoristen alueiden kartoitukseen. Tätä aikaisemmat yritykset käyttää toistuvaa korkeataajuuksista (50-60 Hz) sähköstimulaatiota suoraan päänahan läpi epäonnistuivat, koska potilaat kärsivät jatkuvan sähkövirran aiheuttamista iho- ja lihakivuista (Merton 1981).

Toistuvaan stimulaatioon liittyvät ongelmat ratkaistiin väliaikaisesti vuonna 1980, kun Merton ja Morton keksivät käyttää toistuvan pulssin sijaan vain yhtä lyhytkestoista korkeajännitteistä pulssia. Metodi levisi laajalti kliiniseen käyttöön, mutta kuten toistuvaan pulssiin, siihenkin liittyi päänahan iholi hasten supistumisesta johtuva kipu (Rothwell 2011). Ei kestänyt kuitenkaan kuin kuusi vuotta, kun Barker kollegoineen vuonna 1986 esittelivät ratkaisun tähän ongelmaan: He olivat keksineet transkraniaalisen magneettistimulaation (Barker ym. 1986).

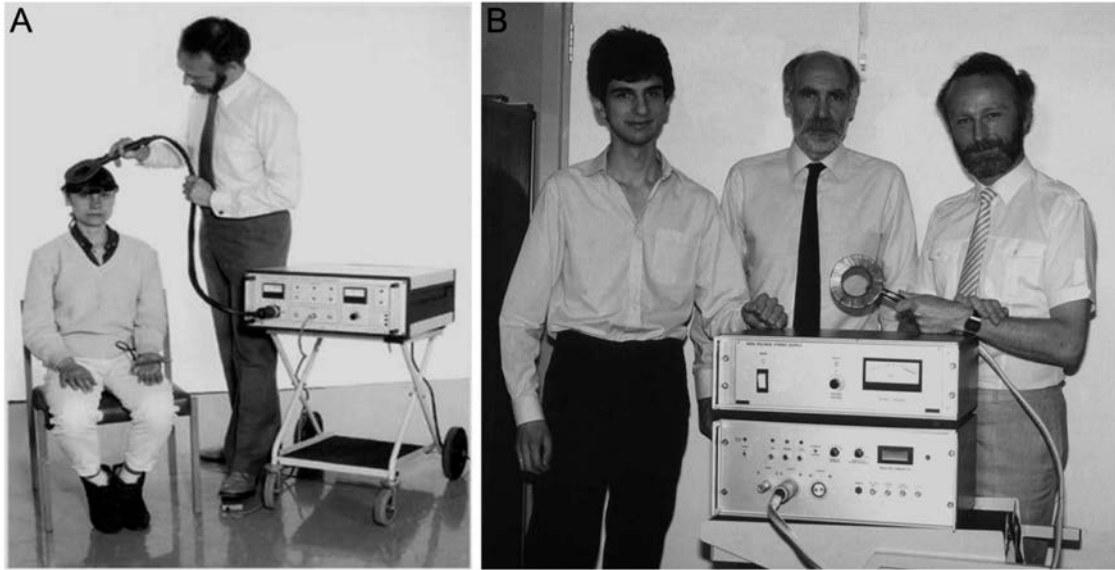
Anthony Barker tutkimustyhmineen alkoivat tutkia magneettistimulaatiota Sheffieldin yliopistossa Isossa-Britanniassa vuonna 1976 (Vidal-Dourado ym. 2014). Tutkimus tuotti tulosta, kun ryhmä

vuonna 1982 sai tallennettua ensimmäiset magneettistimulaatiolla aikaan saadut lihassolun aktiopotentialit. Koe tehtiin stimuloimalla käämillä suoraan kyynärvarren keskihermoa ja nauhoittamalla lihassähkötoimintaa peukalon lihaksista (Polson ym. 1982, Ilmoniemi 1999, Vidal-Dourado ym. 2014).



KUVA 1. Polson käyttämässä Barkerin tutkimusryhmineen kehittämää TMS-laitetta (Barker ym. 1986, Vidal-Dourado ym. 2014).

Vuonna 1985 Barker ryhmineen esittelivät motorisen korteksin transkraniaalisen magneettistimulaation (TMS) Lontoossa kansainvälisen kliinisen neurofysiologian liiton kongressissa. TMS esiteltiin uutena noninvasiivisena neurofysiologisena työkaluna. Laite oli mullistava aikanaan, koska se ei vaadi minkäänlaista invasiivista kontaktia potilaaseen ja se on lähes kivuton (Ilmoniemi 1999, Vidal-Dourado ym. 2014).



KUVA 2. (A) Barker demonstroimassa TMS-laitetta Lontoossa vuonna 1985. (B) Anthony Barker (oikealla), Ian Freeston (keskellä) ja Reza Jalinous (vasemmalla) esittelemässä TMS-laitettaan vuonna 1985 (Barker ym. 1986, Vidal-Dourado ym. 2014).

4.2 TMS nykyään

TMS laitteet ovat kehittyneet siitä, mitä ne olivat 1980-luvulla. Kehitystä on tapahtunut niin itse laitteiden kuin kelojen saralla. Ensimmäiset kelat olivat yksinkertaisia 8-15 senttimetriä ulkohalkaisijaltaan olevia ympyröitä. Uudempina on tullut ”8-keloja”, jotka muistuttavat muodoltaan vaakatasoon käännettyä numeroa kahdeksaa. Kahdeksikkokelat ovat enemmän käytettyjä, koska niiden antama kenttä on pistemäisempi ja siten tarkemmin kohdistettavissa (Wassermann ym. 2008). Lisäksi muita kelatyyppejä ovat tuplakartio (double cone), tuplaympyrä (double circular) ja H-kela. H-kelaa käytetään sen suuremman penetraation vuoksi. Sillä voidaan stimuloida subkortikaalisia alueita noin 4-6 senttimetrin syvyydellä, kun muiden kelojen teho yltää noin 1,5-3 senttimetriin (Wagner ym. 2007, Wassermann ym. 2008, Rossi ym. 2009).

Magneettikenttien voimakkuudet vaihtelevat 1,0 ja 4,0 Teslan välillä laitteiden asetuksista riippuen. Tähän tarvittava virta vaihtelee 4 000:sta yli 10 000 ampeeriin purkaukseen tarvittavan ajan ollessa vaihdellussa välillä 70 ja 280 mikrosekuntia (Toschi ym. 2008). Aivokudokseen tuotettava virrantiheys on noin $5,13 \cdot 10^{-8} \text{ A/m}^2$ (Wagner ym. 2007).

TMS on useimmissa sovelluksissa liitetty EEG:n (elektroenkefalografia) rinnalle, jolloin on voitu tarkkailla aivoissa tapahtuvia sähköisiä muutoksia, kuten kortikaalista eksitaatiota (Ilmoniemi 1999). Muita käytettyjä sovelluksia ovat olleet PET (positroniemissiotomografia) ja fMRI (funktionaalinen magneettikuvantaminen). Yhdistämällä TMS ja PET on voitu tarkkailla eri aivoalueiden verenvirtausta ja sitä kautta aktiivisuutta magneettistimulaation seurauksena (Ilmoniemi 1999). TMS:n ja fMRI:n yhdistelmällä on yritetty samaa, mutta ongelmaksi ovat osoittautuneet TMS-laitteiston tuottaman magneettiset häiriöt magneettikuvauslaitteistoon (Chen 1999, Ilmoniemi 1999).

TMS:ää käytetään usein navigoituna (navigated brain stimulation, NBS). Tällöin tutkittavan pää magneettikuvataan ja siitä tehdään kolmiulotteinen kuva. Kuvan koordinaatit yhdistetään tutkimuslaitteistoon, jolloin saadaan eräänlainen kartta tutkittavan aivokuoresta ja tiedetään mitä osaa aivokuoresta stimuloidaan. Tämä on hyödyllinen tutkittaessa esimerkiksi motorista korteksia (Wassermann ym. 1996).

4.2.1 TMS:n käyttö

TMS:n klinisiä käyttöaiheita ovat edelleen motorisista puutosoireista kärsivien potilaiden eksitaation raja-arvojen määrittäminen ja hermojen toimintaan liittyvien ongelmien, kuten johtumisen määrittäminen (Ilmoniemi 1999). TMS:llä voidaan tutkia pyramidaaliradan toimintaa pään ja selkäytimen vammoihin ja aivohalvaukseen liittyvissä motorisissa puutosoireissa (Awad ym. 2013, Castal-Lacanal ym. 2014).

Tutkimuskäytössä eri aivotutkimuksen osa-alueet käyttävät myös TMS:ää laajasti määrittääkseen eri aivoalueiden tehtäviä. Muun muassa muistin rakennetta, näköratoja ja puhetta on voitu tutkia terveillä ihmisillä kajoamatta aivoihin (Ilmoniemi 1999).

Terapeuttisena työkaluna erityisesti korkeataajuuksinen magneettistimulaatio on saavuttanut aseman masennuksen hoidossa (Käypä hoito-suositus). Muita käyttöaiheita ovat skitsofrenia, Parkinsonin tauti, MS-tauti, krooninen kipu, epilepsia, ahdistuneisuushäiriöt ja pakko-oireet ja tinnitus (Lefaucheur ym. 2014)

4.3 TMS:n toimintaperiaate

4.3.1 Faradayn laki

TMS:n toiminta perustuu sähkömagneettiseen induktioon. TMS:ssä neuronien eksitaatio tapahtuu syöttämällä suuri virta $I(t)$ lyhyinä pulsseina käämin läpi, jolloin saadaan ajallisesti muuttuva magneettikenttä B . Magneettikenttä indusoi aivokudokseen sähkökentän E , joka saa aikaan sähkövirtoja aivokudoksessa. Sähkövirta aiheuttaa muutoksen neuronien kalvojännitteeseen. Kalvojännitteen muutos saa aikaan solukalvon depolarisaation, joka johtaa neuronin aktiopotentialin muodostumiseen (Wassermann ym. 2008, Hall 2011)

Sähkömagneettinen induktio voidaan kuvata Faradayn lailla:

$$\nabla \times E = -\frac{\partial B}{\partial t}, \quad (1)$$

missä B on stimuloitikelan magneettivuontiheys ja E on magneettikentän aivokudokseen indusoima sähkökenttä (Wassermann ym. 2008).

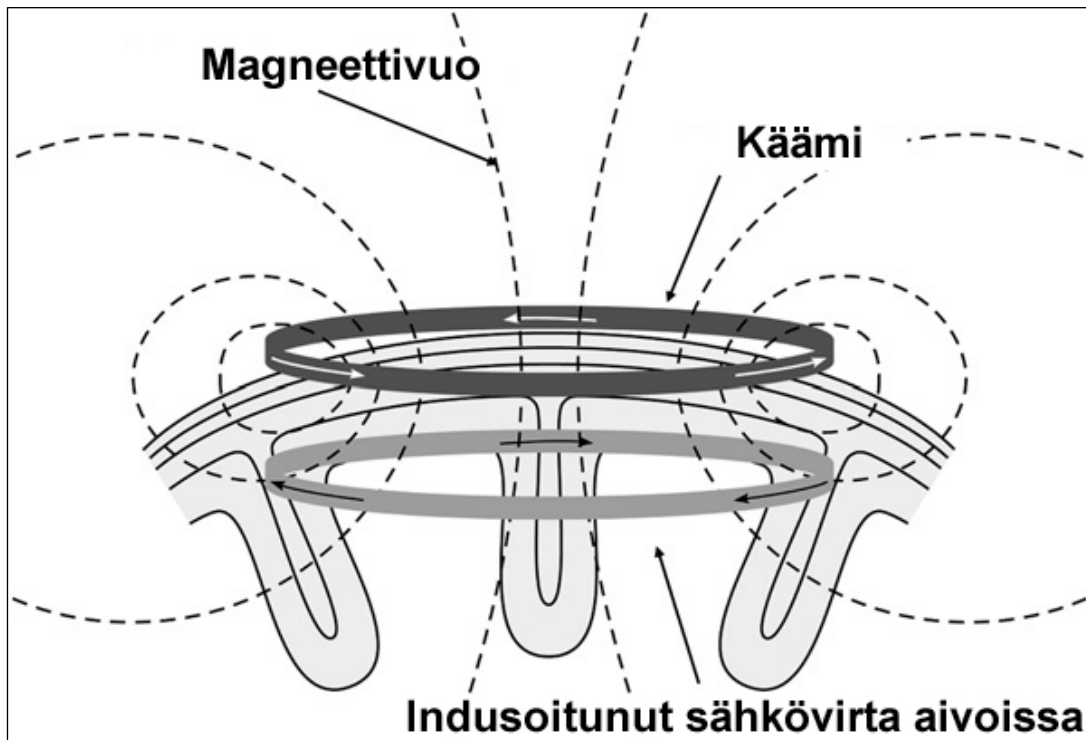
4.3.2 Toimintaperiaate

TMS on noninvasiivinen ja kivuton tekniikka, jolla voidaan stimuloida hermokudosta. Sitä voidaan käyttää niin isoavokuoren, selkäydinhermojuurten, aivohermojen ja perifeeristen hermojen stimulointiin (Kobayashi ja Pascual-Leone 2003).

TMS:ssä tarvittavan laitteiston tarkoituksena on tuottaa voimakas muuttuva magneettikenttä, joka voi indusoida yhtälössä 1 esitetyn kaavan mukaan sähkövirran johdinmateriaaliin. Johdinmateriaalina TMS:ssä toimii aivokudos (Wassermann ym. 2008).

Pään päällä pidettävällä stimuloitikelalla kohdistetaan lyhyt, noin sata mikrosekuntia kestävä, magneettipulssi henkilön isoavokuorelle. Magneettikenttä läpäisee päänahan ja kallon luun ilman merkittävää vaimenemista. Magneettikenttä saa aikaa aivokudoksessa sähkökentän, joka mahdollistaa sähkövirtojen muodostumisen johtavaan materiaaliin. Sähkökenttä on kohtisuorassa magneettikenttään nähden ja suunnaltaan vastakkainen kelassa olevaan sähkövirtaan nähden.

Neuronien stimulaatio tapahtuu kohdassa, jossa aksonin lävistävän virran suuruus on riittävä muuttaakseen aksonin solukalvon jännitettä ja sitä kautta aiheuttaakseen neuronin depolarisaation (Kobayashi ja Pascual-Leone 2003).



KUVA 3. TMS:n toimintaperiaate (muokkaus Hallettin 2000 kuvasta).

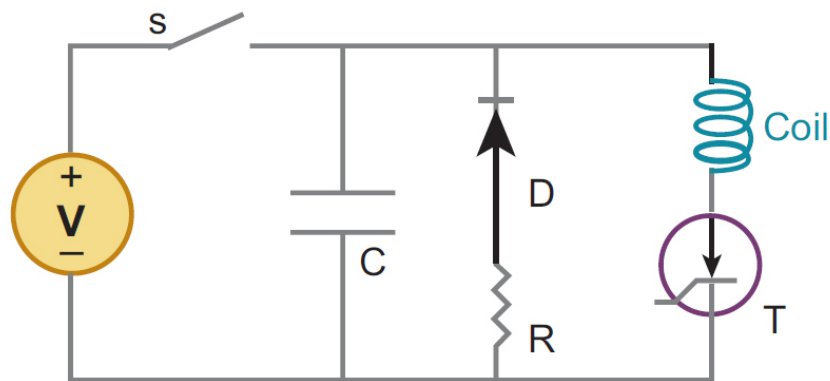
4.4 Laitteisto

Transkraniaalisessa magneettistimulaatiossa käytettävä laitteisto koostuu pelkistetysti pulssigeneraattorista ja stimulointikelasta. Pulssigeneraattorin sisällä on lataus- sekä purkuyksikkö, joka tuottaa stimulointikelalle korkeajännitteisen ja – virtaisen pulssin magneettikentän muodostamista varten. Stimulointikelalla on yksinkertaisimmillaan halkaisijaltaan 5-15 senttimetriä

oleva ympyränmuotoinen käämi, joka koostuu useista kierroksista kuparilankaa (Ilmoniemi ym. 1999, Wagner ym. 2007, Wassermann ym. 2008).

4.4.1 Pulssigeneraattori

Lataus- ja purkuyksikkö sisältää virtapiirin, joka varastoi ja syöttää virtaa stimulointikelalle. Virtapiiri rakentuu jännitelähteestä, kondensaattoreista, ohjauselektronikasta ja tyristorista. Ilman kytkimiä ja ohjauselektronikkaa nämä muodostavat RLC-piirin (Wagner ym. 2007)



KUVA 4. Yksinkertaistettu kaavio yksittäispulssigeneraattorin piiristä. V = jännitelähde, s = kytkin, C = kondensaattori, R = vastus, D = diodi, T = tyristori ja Coil = käämi (muokkaus Wagnerin ym. 2007 kuvasta).

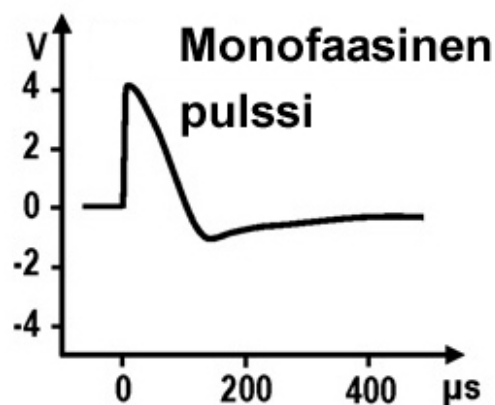
Pulssigeneraattorit voivat tuottaa kahdentyyppistä virtapulssin aaltomuotoa. Aaltomuodot jaetaan mono- ja bifaasiin aaltomuotoihin. Ensimmäiset kehitetyt TMS-laitteet tuottivat monofaasista pulssia. Nykyisin yleisesti käytössä olevat yksittäispulssilaitteet tuottavat yleensä monofaasisen virtapulssin. Pari- ja sarjapulssilaitteet käyttävät taas yleisemmin bifaasista virtapulssia. Kummallakin pulssilla on erilainen vaste aivokudoksessa ja pulssimuoto on otettava huomioon TMS:llä hoitoa annettaessa (Wassermann ym. 2008, Groppa ym. 2012).

Stimulaattoreissa käämin impedanssi on usein hyvin pieni (alle 1 ohmi). Tällä pyritään pienentämään virtapiirin kuumentumista ja maksimoimaan stimulaatiossa käytettävä jännite ja stimulaation tehokkuus (Wassermann ym. 2008).

4.4.1.1 Virtapulssit

Monofaasisessa pulssissa käämin virta saavuttaa huippuarvonsa noin 50 mikrosekunnissa ja alkaa hitaasti vaimeta. Alun virtapiikki saa aikaan noin 1-2,5 Teslan magneettikentän. Virtapiirissä oleva diodi estää paluuvirran pääsyn kondensaattoriin, jolloin virta vaimenee huippuarvonsa saavuttamisen jälkeen hitaasti. Vaimennettu paluuvirta ei aiheuta aivoissa hermokudoksen stimulaatiota vaan teho perustuu alun voimakkaaseen virtapiikkiin. Koko pulssin kesto on noin 600 mikrosekuntia (Groppa ym. 2012).

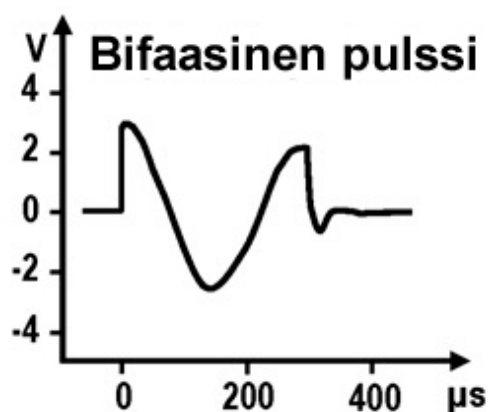
Koska paluuvirtaa vaimennetaan diodilla, sitä ei voida käyttää kondensaattorin uudelleenlataamiseen. Kondensaattori on ladattava kokonaan uutta stimulusta varten, mikä rajoittaa pulssitiheyttä ja siksi monofaasisia stimulaattoreita ei käytetä sarja-TMS-laitteissa. Monofaasiseen virtapulssiin tarvittava virtapiiri on myös varsin tehoton, koska vain alle puolet kondensaattorin alkuperäisestä energiasta voidaan käyttää magneettipulssin muodostukseen. Loput energiasta dissipoituu lämmöksi (Wassermann ym. 2008, Groppa ym. 2012).



KUVA 5. Monofaasinen pulssi (muokkaus Lefaucheurin 2009 kuvasta).

Bifaasista aaltomuotoa käyttäviä stimulaattoreita käytetään erityisesti suurta pulssitiheyttä vaativissa sovelluksissa. Bifaasinen pulssimuoto muistuttaa kosiniaaltoa: alun nousua seuraa virran lasku nollan alapuolelle ja jälleen nousu nolnaan. Bifaasiseen aaltomuotoon vaadittava virtapiiri mahdollistaa kondensaattorin nopeamman lataamisen verrattuna monofaasisen laitteen virtapiiriin. Virtapiiri on muuten samanlainen kuin monofaasisessa laitteessa, paitsi bifaasisessa virtapiirissä kondensaattoria ei ole rajoitettu diodilla. Tämä sallii sen, että puolet koko syklin energiasta palautuu kondensaattoriin ja energia voidaan käyttää kondensaattorin lataamiseen. Pulssin jälkeen kondensaattorissa on 50-80 prosenttia sen alkuperäisestä jännitteestä jäljellä, jolloin sen lataamiseen vaadittavaa aikaa saadaan pienennettyä ja seuraava pulssi voidaan antaa nopeammin kuin monofaasisella pulssimuodolla (Wassermann ym. 2008, Groppa ym. 2012).

Monofaasisen pulssin teho perustuu alun virran nopeaan kasvamiseen, kun taas bifaasisessa pulssissa kaikki virran vaiheet osallistuvat stimulointiin. Erityisesti bifaasisen syklin lopun nousevan virran vaiheen on havaittu antavan suuremman ja pitempään kestäväen virran aivokudokseen kuin muut vaiheet. Lisäksi nousevan vaiheen virta on suunnaltaan käänteinen, joten se aktivoi eri elementtejä aivokuorella. Tämän perusteella mono- ja bifaasiset aaltomuodot samalla stimulointikelalla aivokuorelle annettuna eksitoivat eri aksoneita (Groppa ym. 2012).



Kuva 6. Bifaasinen pulssi (muokkaus Lefaucheurin 2009 kuvasta).

4.4.2 TMS:ssä käytettävät pulssimenetelmät

Magneettistimulaattoreilla voidaan käyttää erilaisia pulssimenetelmiä tutkittavasta kohteesta tai annettavasta hoidosta riippuen. Pulssimenetelmät voidaan jakaa kolmeen ryhmään: yksittäispulssisiin, paripulssisiin ja sarjapulssisiin (Rossi ym. 2009).

4.4.2.1 Yksittäispulssi (*single-pulse TMS*)

Pulssia, joka annetaan vain kerran tai harvemmin kuin kerran sekunnissa, sanotaan yksittäispulssiksi. Yksittäispulssilaitteet ovat TMS-laitteista eniten käytettyjä. Nimestään poiketen yksittäispulssia voidaan käyttää myös sarja-TMS:ssä, mutta pulssitaajuus on tällöin laitteiston rakenteesta johtuen yli 1 Hz. Yksittäispulssia käytetään tutkimuskäytössä esimerkiksi kortikospinaaliradan toiminnan arvioimisessa, motorisen korteksin ärtyvyyden arvioinnissa ja aivokuoren toiminnallisessa kartoittamisessa (Hallett 2000, Castel-Lacanal ym. 2014). Kaupallisessa käytössä olevat laitteet tuottavat pulssin, jonka kesto on monofaasisella pulssilla tyypillisesti 600 mikrosekuntia ja bifaasisella pulssilla 200-300 mikrosekuntia. Käyttöjännite vaihtelee valmistajasta riippuen kahden ja kolmen kilovoltin välillä (Ilmoniemi ym. 1999).

4.4.2.2 Paripulssi (*paired-pulse TMS*)

Paripulssiksi sanotaan menetelmää, jossa annetaan kaksi pulssia nopeasti peräkkäin. Pulssien välistä aikaa voidaan säädellä halutun suuruiseksi. Yksittäispulssilaitteita voidaan kytkeä toisiinsa tai liittää samaan stimuloitikelään kaksi laitetta paripulssin muodostamiseksi. Perättäisten pulssien voimakkuus on mahdollista säätää useimmissa laitteissa erisuuruiseksi. Peräkkäiset pulssit voidaan antaa samalla alueelle samalla kelalla tai eri alueille käyttäen kahta kelaa. Paripulssia käytetään tutkittaessa intrakortikaalista eksitaatiota/inhibitiota tai aivokuorien välisiä yhteyksiä aivopuoliskojen välillä (transkallosaalinen inhibitio) (Ilmoniemi ym. 1999, Rossi ym. 2009, Castel-Lacanal ym. 2014).

4.4.2.3 Sarja-TMS (*repetitive TMS, rTMS*)

Sarja-TMS:ksi sanotaan menetelmää, jossa pulsseja annetaan jatkuvasti. Nopea rTMS tai korkeataajuinen rTMS (high-frequency rTMS, HF rTMS) tarkoittaa stimulointia, jossa käytettävä pulssitaajuus on yli yksi hertsi. Hidas tai matalataajuinen rTMS (low-frequency rTMS, LF rTMS) puolestaan tarkoittaa alle yhden hertsin pulssitaajuudella käytettävää rTMS:ää. Ero nopean ja hitaan rTMS:n välillä perustuu kummankin menetelmän erilaisiin fysiologisiin vaikutuksiin ja riskeihin (Rossi ym. 2009).

Sarja-TMS voidaan jakaa tavanomaiseen rTMS:ään (conventional rTMS) tai jaksotettuja pulssisarjoja muodostavaan sarjoitettuun rTMS:ään. Tavanomainen rTMS tarkoittaa jatkuvalla tasaisella taajuudella annettuja pulsseja, joiden väliset ajat ovat aina yhtä suuret. Sarjoitetussa

rTMS:ssä pulsseja annetaan nopeasti muutaman pulssin rykelmissä, jonka jälkeen pidetään tauko jolloin ei anneta pulsseja. Yleisimpiä sarjoitetun rTMS:n alaluokkia ovat erilaiset theetapurkausstimulaatiot (theta burst stimulation, TBS), jotka nimensä mukaan imitoivat aivosähkökäyrän theeta-aaltoja (Rossi ym. 2009).

rTMS menetelmänä on kykenevä aiheuttamaan pitkäaikaisia, mutta palautuvia muutoksia aivokuoren ärtyvyyteen. Vaikutukset välittyvät synaptisen muokkautuvuuden välityksellä (Hoogendam ym. 2010). Matalataajuinen rTMS:n on todettu vähentävän eksitaatiota Fitzgeraldin ym. (2002) mukaan, kun taas korkeataajuinen rTMS lisää aivokuoren ärtyvyyttä Modugno ym. (2001) mukaan.

Lisäksi TBS-menetelmissä on vaihtelua lisääkö protokolla eksitaatiota vai vähentää sitä. Jatkuva TBS (continuous TBS, cTBS) on tutkimuksissa havaittu LF-rTMS:n kanssa inhiboivaksi protokollaksi. Vuorotteleva TBS (intermittent TBS, iTBS) on taas yhdessä HF-rTMS:n kanssa eksitaatiota lisääväksi. Toiminnallinen jako theetapurkausstimulaatioiden välillä perustuu näiden protokollien vaikutusten yksinkertaistettuun tulkintaan ja vaihtelua yksilöiden välillä saattaa esiintyä. (Lefaucher ym. 2014). Variaatiota eri koehenkilöiden välillä on kuitenkin runsaasti, joten menetelmien jakoa eksitoivaksi tai eksitaatiota laskevaksi ei voi pitää täysin luotettavina millekään menetelmälle (Daskalakis ym. 2006).

4.4.3 Stimulointikelat

TMS:ssä voidaan käyttää monen muotoisia stimulointikeloja, mutta yleisimpiä näistä ovat ympyräkela ja kahdeksikon muotoinen kela. Kela koostuu kuparilangasta, joka on kierretty ympyrän muotoon. Muodostunut kehä on eristetty ja sijoitettu kotelon sisälle. Käytettävien korkeiden sähkövirtojen vuoksi kelaan on lisätty lämpötila-anturit mahdollisen ylikuumentumisen vuoksi ja joissakin keloissa on olemassa ilma- tai vesijäähdytys. Ympyräkela oli ensimmäisiä muotoja, joita käytettiin TMS:n alkutaipaleella. Yleisesti kelojen halkaisijat ovat väliltä 50 mm – 150 mm ja kelat ovat tehty noin 5-30 kierroksesta poikkileikkaukseltaan suorakulmaista kuparilankaa. Myös teräslankaa on harkittu kelan materiaalina, koska kuparilankaa käytettäessä vain noin 0,0001 prosenttia kelan energiasta siirtyy kudokseen. Teräslanka kuitenkin painaa enemmän kuin kuparilanka ja on kalliimpaa (Ilmoniemi ym. 1999, Wassermann ym. 2008).

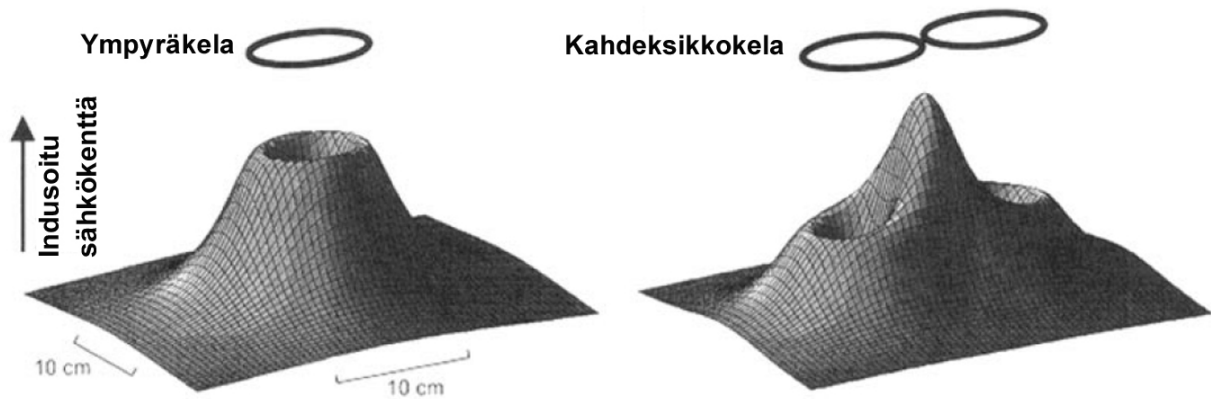
Yleisimmät kelatyypit pystyvät stimuloimaan alueita aivoissa, jotka ovat enintään 2-3 senttimetrin syvyydellä. Syvempiä aivoalueita hoitaessa käytetään niin sanottuja H-kehoja (Hesed coils, H-coils). H-kehoja on olemassa useita eri tyyppisiä ja ne ovat muotoilultaan monimutkaisempia kuin tavanomaiset ympyrä- ja kahdeksikkokelat. H-kehojen teho voi ulottua jopa 3-6 senttimetrin syvyydelle. Tätä ominaisuutta käytetään hyödyksi hoidettaessa erilaisia psykiatrisia häiriöitä, kuten masennusta, skitsofreniaa ja post-traumaattista stressioireyhtymää (Deng ym. 2014).

4.4.3.1 Ympyräkela

Ympyräkela indusoi sähkökentän, joka on suurimmillaan ympyrän kehän alla. Indusoidut virtasilmukat ovat suunnaltaan vastakkaisia kelassa kiertävään virtaan verrattuna. Kehältä ympyrän geometriseen keskipisteeseen mentäessä sähkökentän voimakkuus pienenee ja keskipisteessä voimakkuus on nolla. Siksi stimuloitava alue pitää sijoittaa ympyräkelan kehän alle. Ympyräkelalla voidaan stimuloida suurempia alueita aivoissa kuin kahdeksikkokelalla ja ympyräkelan sähkökentän penetraatio aivokudokseen on suurempi. Ympyräkehojen haittapuolena on niiden epätarkkuus: kelan kehä peittää suuren alueen aivokuoresta ja pulssia on vaikea kohdistaa, koska kohtaa, jossa sähkökentän voimakkuus on suurin, ei usein tiedetä (Wassermann ym. 2008, Groppa ym. 2012).

4.4.3.2 Kahdeksikkokela

Kahdeksikkokela on muodoltaan kahdeksikon tai kahden toisiinsa liitetyn ympyrän muotoinen. Ympyröissä sähkövirrat kiertävät vastakkaisiin suuntiin, joten suurin indusoidun sähkökentän voimakkuus saadaan ympyröiden yhtymäkohdassa. Rakenne mahdollistaa pienen alueen tarkan stimuloinnin verrattuna ympyräkelaan. Kahdeksikkokelaa käytetään tutkimuksessa tai kliinisissä sovelluksissa, joissa suuri tarkkuus on tarpeen (Wassermann ym. 2008, Groppa ym. 2012).



KUVA 7. Indusoidun sähkökentän voimakkuus ympyräkelan (vasemmalla) ja kahdeksikkokelan (oikealla) alla (muokkaus Ilmoniemen ym. 1999 kuvasta).

4.5 TMS:llä mitattavia suureita

Tässä kappaleessa on esitetty muutamia TMS:llä mitattavia suureita, joita käytetään aivokuoren ärtyvyyden arviointiin. Erityisesti niitä käytetään aivokuoren plastisuuteen ja aivohäiriöihin liittyvien aivojen fysiologian muutosten havaitsemiseen (Hallett 2007).

4.5.1 Motorinen herätepotentiaali (MEP)

Kun TMS:n pulssi kohdistetaan motoriselle korteksille riittävällä intensiteetillä, saadaan aikaan vastaavan alueen lihaksissa mitattava motorinen herätepotentiaali (motor evoked potential, MEP). MEP voidaan rekisteröidä kohdelihakseen laitettavilla pintaelektrodeilla. Stimulaatiossa motoriselta korteksilta lähtee kortikospinaalirataa pitkin supistumiskäsky selkäytimen alfamotoneuronille ja edelleen perifeerisiä hermoja pitkin lihassolulle, joka supistuu. MEP voidaan havaita lihassähkökäyrässä (elektromyografia, EMG) vastakkaisella puolella kehoa stimuloitavasta liikeaivokuoren kohdasta (Kobayashi ja Pascual-Leone 2003, Bear ym. 2007).

4.5.2 Motorinen kynnsarvo (MT)

MEPin synnyttämiseen tarvittavan TMS-pulssin suuruutta kuvaa motorinen kynnsarvo (motor threshold, MT). MT on alin mahdollinen TMS-intensiteetti joka saa aikaan MEPin kohdelihaksesta (50 % vasteista). MT mitataan yleensä levossa olevasta lihaksesta eli puhutaan RMT:stä (resting motor threshold). RMT:tä käytetään toimenpiteiden yhteydessä määriteltäessä stimulaation suuruutta prosentteina RMT:stä (Griškova 2006). Motorisen kynnsarvon on arveltu kuvaavan motorisen korteksin neuronin solukalvon herkkyyttä eksitaatiolle, kortikospinaaliradan eheyttä ja perifeerisen hermon johtumiskykyä (Kobayashi ja Pascual-Leone 2003). Motorinen kynnsarvo on usein suurentunut degeneratiivisissa sairauksissa, jotka kohdistuvat erityisesti kortikospinaalirataan. Näitä sairauksia ovat esimerkiksi MS-tauti, aivohalvaus ja aivo- tai selkäydinvaurio (Boniface 1991, Davey 1998).

4.5.3 Hiljainen jakso

TMS:llä voidaan saada aikaiseksi myös kortikospinaalinen hiljainen jakso (corticospinal silent period, CSP tai SP). Se tarkoittaa EMG:ssä tapahtuvaa muutosta, jossa MEPin jälkeinen lihassähköinen aktiivisuus katoaa muutamaksi sadaksi millisekunniksi. SP tapahtuu, kun tutkittavaa pitää yllä jatkuvaa lihassupistusta ja samanaikaisesti annetaan TMS:llä yksi MT:n ylittävä pulssi motoriselle korteksille, kontralateraaliseen puolelle kohdelihaksesta nähden. Hiljainen jakso määritetään MEPin lopusta tahdonalaisen lihastoiminnan alkamiseen (Kobayashi ja Pascual-Leone 2003). SP:n on arveltu johtuvan aivoissa yleisimmän inhibitorisen välittäjäaineen, GABA:n (gamma-aminovoihappo), GABA-A- ja GABA-B-reseptorien kautta (Inghilleri ym. 1993, Werhahn 1999).

4.5.4 Transkallosaalinen inhibitio (transcallosal inhibition, TCI)

Transkallosaalisella inhibitiolla tarkoitetaan aivopuoliskoja yhdistävän aivokurkaisen (corpus callosum) kautta välittyvää inhibitiota. TCI muodostuu toisen aivopuoliskon primäärisessä motorisessa korteksissa inhihoimalla vastakkaisen aivopuoliskon primääriä motorista korteksia (Ferber ym. 1992).

4.5.5 Intrakortikaalinen inhibitio ja fasilitaatio (intracortical inhibition, ICI; intracortical facilitation ICF)

Intrakortikaalinen inhibitio ja fasilitaatio saadaan aikaan käyttämällä paripulssimenetelmää. Molemmat suureet kertovat interneuronin vaikutuksista aivokuorella. Tutkimuksessa annetaan ensin alkustimulus, joka on voimakkuudeltaan sellainen, että se aktivoi aivokuoren neuronit, mutta ei laskevia ratoja selkäyttimeen. MEP:iä ei siis havaita. Lyhyen ajan jälkeen annetaan toinen stimulus, joka on voimakkaampi ja ylittää MT:n. Ensimmäisen stimuluksen aikaansaamat intrakortikaaliset vaikutuksen säätelevät toisen stimuluksen tuottaman MEP:n suuruutta. Mikäli pulssien väliaika on alle viisi millisekuntia, saadaan aikaan inhibitiota ja väliajan ollessa kahdeksan ja kolmenkymmenen millisekunnin välillä, vaikutus on fasilitoiva (Hallett 2007).

5 TMS:N KÄYTTÖ MOTORISTEN PUUTOSOIREIDEN KUNTOUTUKSESSA

5.1 Aivoverenkiertohäiriöön liittyvät motoriset puutosoireet

Aivoverenkiertohäiriön jälkeisten motoristen puutosoireiden voimakkuus ja tyyppi riippuvat useista tekijöistä. Tällaisia tekijöitä ovat esimerkiksi vaurion koko, sijainti ja aika vauriosta (Rossini ym. 2003, Ward ja Cohen 2004, Frey ym. 2011).

Aivohalvauksen jälkeen aivotoiminnassa on havaittu, että vahingoittumattoman motorisen aivokuoren toiminta lisääntyy ja vahingoittuneen motorisen aivokuoren toiminta vähenee (Shimizu ym. 2002, Murase ym. 2004, Butefisch ym. 2008). Ilmiötä kutsutaan aivopuoliskojen väliseksi inhibitioksi (interhemispheric inhibition, IHI). Ilmiössä vahingoittumaton aivopuolisko kykenee estämään vahingoittuneen aivopuoliskon eksitaatiota ja vähentämään sitä kautta aivopuoliskon toimintaa. Estävä vaikutus aivopuoliskojen välillä välittyyneen aivokurkiaista pitkin kulkevien eksitoivien neuronien kautta. Eksitoivat neuronit synapsoivat toisen aivopuoliskon inhibitoristen GABAergisten interneuronien kanssa (Kirton ym. 2008). Tämä aivotoiminnan epätasapaino aivopuoliskojen suhteen on yhteydessä motoristen puutosoireiden laajuuteen (Calautti ym. 2007).

Aivohalvauksen jälkeen tehdyissä aivotoiminnan kartoituksissa on usein havaittu molempien aivopuoliskojen aivokuorien motoristen, premotoristen ja päälakilohkojen alueiden aktivoitumista halvaantuneen käden liikkeiden suorittamisen aikana (Calautti ym. 2001). Tämä epätavallinen niin sanottu bilateraalin aivopuoliskojen aktivoituminen on liitetty huonoon hoitoennusteeseen. On kuitenkin huomioitava, että vauriolle vastakkainen puoli voi myös positiivisesti vaikuttaa toipumiseen (Rehme ym. 2011). Koska motoriset toiminnot ovat laajalti yhteydessä motorisen järjestelmän muodostamaan laajaan verkkoon, parempi tapa arvioida hoitoennustetta onkin arvioida verkon osien yhteyksiä toisiinsa aivohalvauksen jälkeen. Muuttuneet yhteydet aivopuoliskon sisällä tai aivopuoliskojen välillä korreloivat motoriseen vammaan enemmän kuin muutokset alueellisessa aktiivisuudessa (Sharma ym. 2009, Rowe ja Siebner 2012).

Iskeemisen vaurion ei tarvitse kohdistua motoriseen korteksiin aiheuttaen motorista kyvyttömyyttä. Liepertin ym. vuonna 2005 tekemässä tutkimuksessa selvisi, että sensorinen vaurio voi myös aiheuttaa motorisia ongelmia. He tutkivat potilasaineistoa, jossa kaikilla oli ollut aivoverenkiertohäiriö talamuksen alueella. Tutkimuksessa kävi ilmi, että vaurio sensorista informaatiota käsittelevällä alueella vaikuttaa myös motoriikan toimintaa. Vaurio talamuksen alueella vähensi aivokuoren sisäistä inhibitiota ja lisäsi aivokuoren sisäistä fasilitaatiota aiheuttaen motorisen aivokuoren ärtyvyyden nousun. Potilaiden sorminäppäryys ja puristusvoima olivat laskeneet talamuksen alueen vaurion ja siitä seuranneen sensorisen tiedon puutteen takia. Tutkimuksen potilailla ei havaittu minkäänlaisia vaurioita sentraalisissa tai perifeerisissä motorisissa hermoradoissa ja lisäksi eksitaatiokyvyn mittarit (motorisen herätepotentiaalain amplitudi, motorinen kynnystaso ja stimulus-vaste-käyrät) olivat normaalit viivaten siihen, että kortikospinaalinen toiminta oli normaalilla tasolla. Syyksi ryhmä esittää, että sensorisen tiedon puute tai vähyyys on muokannut motorisen aivokuoren toimintaa. Talamuksen ja primaarisen sensorisen aivokuoren sekä talamuksen ja primaarisen motorisen aivokuoren välillä on runsaasti yhteyksiä. Siten vaikutus motorisen aivokuoreen on luultavasti välittynyt epäsuorasti sensorisen aivokuoren kautta tai suoremmin talamuksen ja motorisen aivokuoren yhdistävien ratojen kautta.

5.2 TMS-kartoitus

TMS:ää voidaan myös käyttää aivohalvauksen jälkeisen vaurion laajuuden määrittämiseen tekemällä TMS:llä aivokuoren motorisen alueen toiminnallisten edustusalueiden kartoitusta. On havaittu, että motoriikan palautumista aivoverenkiertohäiriön jälkeen voidaan arvioida edustusalueen siirtymisen avulla. Mitä enemmän jonkin tietyn alueen, kuten käden, edustusalue aivokuorella vaihtaa paikkaansa, sitä parempi on ennuste motorisen toiminnan palaamiselle. Ilmiö johtuu aivokuoren uudelleenjärjestymisestä. Uudelleenjärjestyminen on tärkeässä roolissa toimivan kortikospinaalisen yhteyden uudelleenmuodostamisessa ja sitä kautta aivoverenkiertohäiriöstä toivuttaessa (Thickbroom ym. 2004).

5.3 TMS:n käyttöstrategiat kuntoutuksessa

Aivohalvauksessa kortikaalisella stimulaatiolla vaikutetaan aivojen plastisuuteen. Magneettistimulaatiolla voidaan korjata aivoverenkiertohäiriön jälkeen häiriintynyttä uudelleenjärjestymistä tai uudelleenjärjestymistä voidaan auttaa stimulaatiolla kuntoutusjakson aikana. Plastisuuteen voidaan ehkä vaikuttaa paikallisesti muokkaamalla aivokuoren ärtyvyyttä tai vaikuttamalla hermosolujen välisiin yhteyksiin hermoverkoissa (Lefaucher ym. 2014).

Stimulaation terapeuttinen merkitys ja stimulaatiossa aivoissa tapahtuvat muutokset riippuvat aivoissa olevan vaurion koosta, vaurion paikasta ja ajasta sairastumisesta hoidon aloitukseen. Siksi stimulaatiossa käytettävät parametrit ja magneettistimulaation hoitosuositukset riippuvat siitä, onko aivoverenkiertohäiriö akuutti, subakuutti vai jo kroonisessa vaiheessa (Lefaucher ym. 2014).

TMS:n menetelmistä rTMS on riippuvainen monista eri tekijöistä. Tärkein tekijä toistuvassa stimulaatiossa on pulssitaajuus. Stimulaation pulssitaajuus määrää onko aivoissa tapahtuva vaste inhiboiva vai eksitoiva (Sasaki ym. 2013).

TMS:llä tehtävä kuntoutus perustuu aivojen aivokuorien ärtyvyyden normalisoimiseen ja sitä kautta aivopuoliskojen normaalin tasapainon saavuttamiseen. Magneettistimulaatioissa on käytetty kahta eri strategiaa tasapainon normalisoimiseen (Sandrini ja Cohen 2013):

1. Vahingoittumattoman motorisen aivokuoren toimintaa voidaan jarruttaa käyttämällä matalataajuisia rTMS:ää (low-frequency rTMS, lf rTMS). Tämä vähentää terveen aivopuoliskon vahingoittuneeseen aivopuoliskoon aiheuttamaa inhibitiota ja sitä kautta auttaa palauttamaan aivopuoliskojen välisen tasapainon. Menetelmää kutsutaan inhiboivaksi stimulaatioksi (downregulation of contralesional M1).
2. Toinen vaihtoehto on lisätä verenkiertohäiriön saaneen aivopuoliskon motorisen aivokuoren toimintaa käyttämällä korkeataajuisia rTMS:ää (high-frequency rTMS, hf rTMS). Menetelmästä käytetään nimeä eksitoiva stimulaatio (upregulation of ipsilesional M1).

Aivokuoren ärtyvyyttä voidaan parantaa suorasti (tapa 2), vahingoittunutta aivopuoliskoa stimuloimalla tai epäsuorasti (tapa 1), inhiboimalla vahingoittumatonta aivopuoliskoa (Ameli ym. 2009, Carey ym. 2010, Emara ym. 2010, Meehan ym. 2011).

Yläraajan halvauksessa aivopuoliskojen välinen epätasapaino näyttäisi olevan merkittävämpi kuntoutuksen kannalta aivohalvauksen subakuutissa vaiheessa kuin kroonisessa vaiheessa. Lisäksi tunnetaan, että epätasapaino tasoittuu hitaasti ajan myötä (Swayne ym. 2008).

5.3.1 Eksitoiva stimulaatio

Useissa tutkimuksissa on saatu näyttöä, että korkeataajuisella rTMS:llä tehdyllä motorisen aivokuoren stimuloinnilla on suotuisa vaikutus aivoverenkiertohäiriön saaneiden potilaiden kuntoutuksessa. Kuntoutus on keskittynyt lähinnä käteen liittyviin motorisiin puutosoireisiin. Magneettistimulaatio suoritettuna usean päivän ajan, joko fysioterapiaan yhdistettynä tai ilman, sai aikaan pitkään kestäviä vaikutuksia. Vaikutukset kestivät tutkimuksesta riippuen yhdestä tai kahdesta viikosta jopa vuoteen hoidon lopettamisen jälkeen (Sandrini ja Cohen 2013).

Vuonna 2010 tehdyssä katsauksessa tutkittiin erilaisten TMS-terapiamuotojen vaikutuksia aivohalvauksen kärsineiden ihmisten kuntoutuksessa. Tutkimuksessa havaittiin, että suotuisia neurologisia vaikutuksia saatiin antamalla korkeataajuinen (10-50 Hz) rTMS vahingoittuneelle aivopuoliskolle. Potilailla raportointiin positiivisia muutoksia puristusvoimassa, liikelaajuudessa ja sorminäppäryydessä. Vaikutukset kestivät yli viikon ajan hoidon jälkeen. Muutosten voimakkuus oli kuitenkin melko vaatimaton (Bashir ym. 2010).

Eksitoivaan stimulaatioon liittyy suuremmat riskit kuin inhiboivaan stimulaatioon. Eksitoivassa stimulaatiossa kohteena on vahingoittunut aivokudos ja stimulaatiossa käytettävät taajuudet ovat korkeita. Tämä saattaa lisätä epileptisten kohtausten riskiä erityisesti henkilöillä, joilla on ollut aikaisemmin kohtauksia (Hummel ja Cohen 2006).

5.3.2 Inhiboiva stimulaatio

Motoristen puutosoireiden taustalla saattaa usein olla muutokset aivopuoliskojen välisessä inhibitiossa. Näitä muutoksia esiintyy usein aivoverenkiertohäiriön jälkeen. Käyttämällä paripulssi-TMS:ää, Murase ym. (2004) selvittivät, että kroonisilla aivoverenkiertohäiriöpotilailla vahingoittumaton aivopuolisko inhiboi voimakkaasti vahingoittunutta aivopuoliskoa, kun potilaat yrittivät liikuttaa halvaantunutta kättään. Paripulssimenetelmässä annetaan ensin ehdollistava

pulssi (conditioning pulse) vahingoittumattomalle aivopuoliskolle, jonka jälkeen kymmenen millisekuntia myöhemmin annetaan uusi testipulssi (test pulse) vahingoittuneelle aivopuoliskolle (Ferbert ym. 1992). Aivopuoliskojen välisen inhibition suuruus korreloi negatiivisesti käden motorisen toiminnan kanssa (Murase ym. 2004).

Tutkimuksista saadun tiedon mukaan vahingoittumattoman aivopuoliskon motorisen aivokuoren stimuloiminen matalataajuisella rTMS:llä aiheuttaa motorisen aivokuoren ärtyvyyden laskun vahingoittumattomassa aivopuoliskossa, lisääntyneen ärtyvyyden vahingon kärsineen aivopuoliskon motorisella aivokuorella ja vähentyneen aivopuoliskojen välisen inhibition (Takeuchi ym. 2005, Fregni ym. 2006, Takeuchi ym. 2008, Avenanti ym. 2012).

Aivohalvauksessa vahingoittumaton aivokuori lisää aivopuoliskojen välistä inhibitiota laskien vahingoittuneen aivopuoliskon toimintakykyä (Hallett 2010). Tällöin olisi edullista lisätä vahingoittuneen aivokuoren toimintakykyä inhihoimalla vahingoittumatonta aivokuorta. Bashirin ym. (2010) mukaan matalataajuinen rTMS (alle 1 Hz) laskee vahingoittumattoman aivokuoren aktiivisuutta eli vähentää aivopuoliskojen välistä inhibitiota. Bashirin tutkimusryhmän tekemissä tutkimuksissa havaittiin, että potilaiden sorminäppäryys parani ja vahingoittuneen aivokuoren aktiivisuus nousi matalataajuuksisen rTMS-hoidon jälkeen. Muutos tosin oli lyhytaikainen, mutta vastaavaa muutosta ei saatu aikaan lumestimulaatiolla.

Vahingoittuneen aivokuoren motorisen korteksin aktiivisuuden lisääminen perustunee siihen, että stimulaatio vahvistaa jo olemassa olevia yhteyksiä vahinkoalueen ympärillä ja vaikuttaa siten aivokuoren uudelleenjärjestymiseen (Takeuchi ym. 2005). Magneettistimulaation on lisäksi havaittu seitsemän aivohalvauksen kärsineen potilaan tutkimuksessa aiheuttavan muutoksia aivopuoliskojen motoristen korteksien välisissä yhteyksissä ja muutoksia molempien aivopuoliskojen motoristen korteksien ja muiden ei-motoristen alueiden, kuten basaalganglioiden, välillä (Chouinard ym. 2006). Grefkes kollegoineen (2010) tukevat tätä väitettä, että vaurionpuoleisen primäärisen motorisen aivokuoren yhteyksien uudelleenrakentuminen motoriseen verkostoon on tärkeä tekijä aivoverenkiertohäiriöön liittyvien motoristen häiriöiden kuntoutuksessa rTMS:llä. Lisäksi väite on linjassa fMRI:llä tehdyn kuvantamistutkimuksen kanssa, jossa tutkittiin aivoverenkiertohäiriöstä toipuvien potilaiden aivojen toiminnallista järjestymistä (Wang ym. 2010).

Vaikka suurimmassa osassa inhibitorisella rTMS:llä tehdyistä kokeista potilailla on ollut enemmän kuin kuusi kuukautta aikaa aivoverenkiertohäiriöön sairastumisesta, menetelmä näyttää vaikuttavan motorisiin häiriöihin myös potilailla, joiden sairastumisesta on kulunut vähemmän kuin kuusi kuukautta (Sandrini ja Cohen 2013).

6 KIRJALLISUUSKATSAUS

6.1 Opinnäytetyö

Opinnäytetyöprosessi aloitettiin tammikuussa 2014. Työ tehdään Kuopion yliopistollisen sairaalan kliinisen neurofysiologian osastolle. Työn aiheeksi valittiin transkraniaalisen magneettistimulaation käyttö aivohalvauksen saaneiden potilaiden kuntoutuksessa. Aivohalvauksen aiheuttamien ongelmien laajuuden vuoksi työn painopiste kohdistettiin motoristen puutosoireiden hoitoon. Työ tehtiin laajana kirjallisuuskatsauksena. Työ on lääketieteen koulutusohjelmaan liittyvien syventävien opintojen opinnäytetyö.

6.2 Aineiston valinta

Tiedonhakuprosessi alkoi tammikuussa 2014 ja jatkui elokuun loppuun 2014.

TMS:n käytöstä ja yleisperiaatteista etsittiin tietoa internetistä käyttäen alustavasti useita tietokantoja. Suomenkielistä aiheeseen liittyvää kirjallisuutta on vain pieniä määriä ja siksi työn aineisto koostui lähes pääosin englanninkielisistä lehti- ja verkkojulkaisuista. Suurimmiksi lähteiksi valikoituivat PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) ja ScienceDirect (<http://www.sciencedirect.com/>) laajan artikkelivalikoiman vuoksi. Valikoiman laajuuden ja suosittavuuden perusteella opinnäytetyön tiedonhaku päätettiin rajata näihin kahteen tietokantaan. Lisäksi TMS:llä tehtyjen tutkimusten koonnin apuna käytettiin Sandrinin ja Cohenin (2013) julkaisemaa kirjaa, jossa on koottu tiivistetyksi aikaisempia tutkimuksia. Tutkimuksista valittiin tutkielmaan muutamia tärkeimpiä, joita ei löytynyt internettietokannoista.

6.2.1 Valintaperusteet

Aineiston valintaperusteina käytettiin sisältöä, kieltä ja julkaisuvuotta. Sisältö tarkoittaa, että artikkelin sisällön on liityttävä tämän tutkielman aihepiiriin eli artikkeleissa piti käsitellä motorisia puutosoireita hoidon kohteena. Kielellä tarkoitetaan sitä, että artikkelin kieli on oltava englanti tai suomi. Julkaisuvuodella tarkoitetaan, että tässä tutkielmassa käytettävien artikkelien on oltava vuoden 2000 jälkeen julkaistuja. Julkaisuvuosirajoitus on sikäli merkittävä, että tekninen kehitys on ollut nopeaa 2000-luvun alun jälkeen, jolloin 1990-luvun lopulla tehdyt tutkimukset eivät välttämättä ole enää luotettavia.

Artikkeleista pyrittiin valitsemaan ensisijaisesti ne, joiden n-luku (koehenkilöiden määrä) oli mahdollisimman suuri. Hyvin monissa TMS-tutkimuksissa koehenkilöiden määrät olivat hyvin pieniä, jolloin tutkimuksen tuloksista on vaikeampi vetää johtopäätöksiä. Lisäksi valituissa artikkeleissa kiinnitettiin huomiota tutkimuksen laatuun ja pyrittiin valitsemaan vähintään lumekontrolloitu tai kaksoissokkoutettu koe.

6.2.2 PubMed

Taulukossa 1 on esitetty PubMed-hauissa (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) käytettyjä hakulauseita. Hakulauseissa käytettiin mahdollisimman monipuolisesti MeSH-termejä ja TMS:n terapiaan ja aivohalvaukseen liittyviä hakulauseita. Tuloksena saatiin melko laajasti osumia, joita suurin osa hylättiin aihepiirin rajauksen vuoksi, artikkelin kielen vuoksi tai julkaisuvuoden vuoksi. PubMedistä työhön valittiin 37 artikkelia.

TAULUKKO 1. PubMed-tietokannasta suoritettut haut.

Hakulauseet PubMed-tietokannasta	Osumat
("Stroke/rehabilitation"[MAJR]) AND "Transcranial Magnetic Stimulation/methods"[MAJR]	61
((transcranial magnetic stimulations[MeSH Terms]) AND stroke[MeSH Terms]) AND "rehabilitation"[MeSH Subheading]	216

<pre> (("Transcranial Magnetic Stimulation/diagnostic use"[Mesh] OR "Transcranial Magnetic Stimulation/therapeutic use"[Mesh] OR "Transcranial Magnetic Stimulation/therapy"[Mesh])) AND ("Stroke/rehabilitation"[Mesh] OR "Stroke/therapy"[Mesh])) AND "Rehabilitation"[Mesh] </pre>	3
<pre> (("Transcranial Magnetic Stimulation/diagnostic use"[Mesh] OR "Transcranial Magnetic Stimulation/therapeutic use"[Mesh] OR "Transcranial Magnetic Stimulation/therapy"[Mesh])) AND ("Stroke/rehabilitation"[Mesh] OR "Stroke/therapy"[Mesh]) </pre>	22

6.2.3 ScienceDirect

ScienceDirectistä (<http://www.sciencedirect.com/>) aineistoa etsittiin hakulauseella: ("transcranial magnetic stimulation") AND (stroke OR "brain infarction" OR "cerebral infarction" OR "Cerebral ischaemia" OR "cerebral ischemia" OR "Cerebrovascular diseases" OR "brain ischaemia" OR "brain ischemia" OR "cerebrovascular disorders"). Haku tuotti 104 osumaa, joista työhön valittiin 16 artikkelia. Loput hylättiin, koska asetetut valintaperusteet eivät täyttyneet.

7 TUTKIMUKSET

Tähän tutkielmaan sisältyvät tutkimukset ovat koottu alla oleviin taulukoihin. Tutkimukset ovat jaoteltu eri taulukoihin sen mukaan, onko tutkimuksessa käytetty stimulaatio inhihoivaa vai eksitoivaa.

TAULUKKO 2. Tutkimukset, joissa on käytetty eksitoivaa stimulaatiota.

Artikkeli	Koehenkilöt	Stimuloitava kohde ja kelatyyppe	Stimulaatiotaajuus ja intensiteetti	Pulssimäärät ja hoitokerrat	Tulokset
Khedr ym. 2005	52 henkilöä. 26 kortikaalista, 26 subkortikaalista vauriota. Keskimääräinen aika sairastumisesta 6-29 vuorokautta.	Vahingoittunut aivopuolisko, käden edustusalue M1:llä. Kahdeksikkokela.	Kymmenen 10 sekunnin sarjaa taajuudella 3 Hz, 50 sekuntia sarjojen välillä, 120 % RMT.	10 hoitokertaa.	Tulokset verrokkiryhmässä olivat käden motoriikkaa mittaavissa testeissä parempia kuin kontrolliryhmässä hoidon jälkeen ja 10 päivää hoidon päättymisestä.
Ameli ym. 2009	29 henkilöä. 16 subkortikaalista, 13 kortikaalista ja kortikaalista vauriota. Aika sairastumisesta 1-88 viikkoa.	Vahingoittunut aivopuolisko, käden edustusalue M1:llä. Kahdeksikkokela.	10 Hz, 80 % RMT	1000 pulssia.	10 Hz:n rTMS paransi liikkeitä vain subkortikaalisissa vaurioissa. Stimulointi laski aktiivisuutta terveessä aivopuoliskossa subkortikaalisissa tapauksissa. Vahingoittuneen aivopuoliskon M1:n aktiivisuus perustasolla ennen hoitoa korreloi etusormen motoriikan parantumisen kanssa.

TAULUKKO 3. Tutkimukset, joissa on käytetty inhihoivaa stimulaatiota.

Artikkeli	Koehenkilöt	Stimuloitava kohde ja kelatyyppi	Stimulaatiotaajuus ja intensiteetti	Pulssimäärä ja hoitokerrat	Muuta	Tulokset
Fregni ym. 2006	15 kroonista aivoverenkierto-häiriöpotilasta. Potilaat jaettiin vertailuryhmään ja kontrolliryhmään. Potilaiden keski-ikä oli 56±11,5 vuotta ja keskimääräinen aika sairastumisesta oli 3,52±2,93 vuotta.	Vahingoittumaton aivopuolisko. Käden edustusalue M1:llä. Kahdeksikkokela	1 Hz, 100 % MT	1200 pulssia, kesto 20 minuuttia. 5 hoitokertaa.	Potilaita seurattiin hoidon jälkeen kaksi viikkoa.	Hoito sai aikaan merkitseviä muutoksia käden toiminnassa, jotka näkyivät 2 viikkoa hoidon jälkeen. Vahva korrelaatio löytyi ärtyvyyden ja motorisen toiminnan parantumisen väliltä.
Dafotakis ym. 2008	12 potilasta, joilla subkortikaalinen iskeeminen AVH. Keski-ikä 45±9 vuotta.	Vahingoittumaton aivopuolisko. Käden edustusalue M1:llä. Kahdeksikkokela	1 Hz, 100 % RMT	Hoidon kesto 10 minuuttia. Kertahoito.		Potilaiden tarttumiskyky esineisiin ja sorminäppäryys parani.
Málly ja Dinya 2008	64 potilasta. Keski-ikä 57,6±10,8 vuotta. Taudin kesto 10,0±6,4 vuotta. Potilaat jaettiin neljään ryhmään: A, B, C ja D sen mukaan minkälaisen vasteen stimulaatio aiheutti.	A:molemmat aivopuoliskot. B:vahingoittumaton aivopuolisko C:vahingoittunut aivopuolisko. D:vahingoittumaton aivopuolisko. Ympyräkela.	1 Hz, 30 % 2,3 teslasta.	100 pulssia kaksi kertaa päivässä seitsemän päivän ajan.	Potilaita seurattiin viikon, kuukauden ja kolmen kuukauden päästä hoidosta.	Ryhmässä A spastisuus väheni merkitsevästi. Ryhmässä B parannuksia saavutettiin spastisuudessa, liikekyvyssä ja toiminnassa. Ryhmässä C spastisuus ja liikekyky paranivat merkitsevästi. Ryhmässä D vain spastisuus parani hieman.
Kakuda ym. 2011	11 potilasta, joilla spastinen yläraajan hemipareesi. Keski-ikä 61,0±13,7 vuotta. Aika sairastumisesta vaihteli 24-143 kk:n välillä.	Vahingoittumaton aivopuolisko. Käden edustusalue M1:llä. Kahdeksikkokela	10 min 6 Hz, 90 % RMT ja 20 min 1 Hz 90 % RMT	1200 pulssia, kesto 20 minuuttia. 22 hoitokertaa.	Lisäksi toimintaterapiaa 120 min/kerta. 22 hoitokertaa.	Yhdistelmäterapia paransi merkittävästi yläraajan spastisuutta. Vaikutus näkyi vielä 4 viikkoa hoidon jälkeen.

Kakuda ym. 2012	204 potilasta. Keski-ikä 58,4 vuotta. Keskimääräinen aika sairastumisesta 5 ± 4,5 vuotta.	Vahingoittumaton aivopuolisko. Käden edustusalue M1:llä. Kahdeksikkokela.	1 Hz, 90 % RMT, hoidon kesto 20 minuuttia.	22 hoitokertaa.	Jokaisen hoitokerran yhteydessä 120 minuuttia toiminta-terapiaa. Ei kontrolli-ryhmää.	Fugl-Meyer ja Wolf Motor Function -testien suoritusajat laskivat merkitsevästi. Muutokset näkyivät 79:llä potilaalla vielä 4 viikon päästä.
Avenanti ym. 2012	30 potilasta. Keski-ikä 60,9 vuotta. 29 potilaalla subkortikaalinen, 1 kortikaalinen vaurio. Keskimääräinen aika sairastumisesta 31 kuukautta.	Vahingoittumaton aivopuolisko. Käden edustusalue M1:llä. Kahdeksikkokela.	1 Hz, 90 % RMT, hoidon kesto 25 minuuttia.	10 hoitokertaa.	Jokaisen hoitokerran yhteydessä fyysistä harjoittelua 45 minuuttia.	Käden toiminnan paraneminen ja aivopuoliskojen välisen inhibition väheneminen havaittu rTMS-hoidon jälkeen. rTMS:n ja fyysisen harjoittelun jälkeen havaittu selkeitä ja vakaita parannuksia.
Conforto ym. 2012	30 potilasta jaettuna kontrolliryhmään (n=15) ja verrokki-ryhmään (n=15). Keski-ikä 55,75 vuotta. Aika sairastumisesta keskimäärin 27,65 päivää. 16:sta potilaalla subkortikaalinen, 14:lla kortiko-subkortikaalinen vaurio.	Vahingoittumaton aivopuolisko. Käden edustusalue M1:llä. Kahdeksikkokela.	1 Hz, 90 % RMT, hoidon kesto 25 minuuttia.	10 hoitokertaa.		rTMS paransi tuloksia Jebsen-Taylor-testissä kuukauden jälkeen ja lisäsi puristusvoimaa verrattuna verokkiryhmään.
Di Lazzaro ym. 2013	12 potilasta, joista 6 sai oikeaa terapiaa ja 6 valeterapiaa. Keski-ikä oikeaa hoitoa saaneille oli 59,5±12,4 vuotta ja aika sairastumisesta 34,8±17,5 kuukautta.	Käden M1 vahingoittuneessa aivopuoliskossa, kahdeksikkokela.	Jatkuva-TBS (CTBS): kolme pulssia 50 hertsin taajuudella annettuna 200 millisekunnin välein. Intensiteetti: 80 % AMT	600 pulssia. Päivittäin kymmenen päivän ajan.	Lisäksi fysioterapiaa tunti jokaisen TMS-hoitokerran jälkeen: voimaharjoittelu ja tarttumista ja toistoharjoituksia.	Valeterapiaa ja oikeaa terapiaa saaneet ryhmät molemmat paransivat tuloksiaan sorminäppäryyttä testaavissa testeissä. Tulokset näkyivät jopa kolme kuukautta hoidon jälkeen.

Galvão ym. 2014	20 potilasta, joilla on yläraajan spastisuutta. Potilaat jaettiin koeryhmään (n=10) ja kontrolliryhmään (n=10). Hoitoa saaneen ryhmän keski-ikä 57,4±12,0 vuotta ja aika sairastumisesta 47,8±43,2 kuukautta.	M1 vahingoittumattomassa aivopuoliskossa, kahdeksikkokela	1 Hz, 90 % RMT	1500 pulssia. Kerran päivässä 10 hoitokerran ajan.	TMS-hoitokerran jälkeen 30 minuuttia fysioterapiaa. Fysioterapia keskittyi parantamaan yläraajan voimaa, notkeutta ja koordinaatiota.	Fysioterapia osoittautui tehokkaaksi spastisuuden vähentäjäksi vain kun se yhdistettiin rTMS-hoitoon. Muutokset näkyivät vielä neljän viikon seurantajakson jälkeen.
-----------------	---	---	----------------	--	---	--

TAULUKKO 4. Tutkimukset, joissa on käytetty sekä inhivoivaa että eksitoivaa stimulaatiota.

Artikkeli	Koehenkilöt	Stimuloitava kohde ja kelatyyppi	Stimulaatiotaajuus ja intensiteetti	Pulssimäärä ja hoitokerrat	Muuta	Tulokset
Talelli ym. 2007	6 henkilöä. Keski-ikä 57,7 vuotta. 3 kortikaalista, 3 subkortikaalista vauriota. Aika sairastumisesta keskimäärin 31 kuukautta.	Käden edustusalue M1:llä, vahingoittunut aivopuolisko, vahingoittumaton aivopuolisko. Kahdeksikkokela.	cTBS: 80 % AMT iTBS: 80 % AMT	cTBS: 300 pulssia, iTBS: 600 pulssia		cTBS vaimensi motorisia herätepotentiaaleja terveissä käsissä, mutta ei muuttanut motorista toimintaa eikä elektrofysiologiaa halvaantuneissa käsissä. iTBS ohimenevästi paransi motorista toimintaa.
Di Lazzarro ym. 2008	12 potilasta, jotka olivat AVH:n akuutissa vaiheessa. Keski-ikä 69,4±9,5 vuotta. Aika sairastumisesta vaihteli 1-10 päivään.	iTBS vahingoittuneen aivopuoliskon M1:lle. cTBS vahingoittumattoman aivopuoliskon M1:lle. Kahdeksikkokela.	iTBS: 80 % AMT, 3 pulssia 50 hertsin taajuudella annettuna 5 hertsin taajuudella joka kymmenen sekunnin välein. cTBS: 80 % AMT, 3 pulssia 50 hertsin taajuudella annettuna 200 millisekunnin välein.	iTBS: 600 pulssia. cTBS:600 pulssia.		Eksitoiva vahingoittuneelle aivopuoliskolle ja inhivoiva vahingoittumattomalle aivopuoliskolle annettuna molemmat paransivat vahingoittuneen aivopuoliskon M1:n ärtyvyyttä.
Khedr ym. 2009	36 potilasta, jotka jaettiin kolmeen ikä- ja sukupuolivakioituun ryhmään (n=12). Potilaille oli 7-20 päivää aikaa sairastumisesta. Koko aineiston keski-ikä oli 57,9±11,0 vuotta.	Ryhmä 1: vahingoittumaton aivopuolisko (1 Hz). Ryhmä 2: vahingoittunut aivopuolisko (3 Hz). Kahdeksikkokela.	Ryhmä 1: 1 Hz jatkuvasti 15 minuutin ajan. Intensiteetillä 100 % RMT. Ryhmä 2: 3 hertsin taajuudella 30 kertaa 10 sekunnin sarja. Sarjojen välillä 2 sekunnin tauko. Ryhmä 3: samat parametrit kuin ryhmässä 2, mutta valeterapiana.	900 pulssia kaikissa ryhmissä. Hoito päivittäin viitenä työpäivänä.	Potilaita seurattiin hoidon jälkeen kolme kuukautta.	Hoidon aikaansaamat parannukset tuloksissa olivat suurempia 3 kk:n seurantajakson jälkeen 1 Hz:n ryhmässä kuin 3 Hz:n ryhmässä. Molemmissa oikeaa hoitoa saaneissa ryhmissä parannukset olivat suurempia kuin valeterapiaryhmässä.

Takeuchi ym. 2009	30 henkilöä, kaikilla subkortikaalinen vaurio. Keski-ikä 59,3 vuotta, aika sairastumisesta keskimäärin 28,8 kuukautta.	Käden edustusalue M1:llä. Vahingoittunut aivopuolisko (10 Hz), vahingoittumaton aivopuolisko (1 Hz). Kahdeksikkokela.	1 Hz ja 10 Hz, 90 % RMT	100 pulssia kumpaakin.	TMS:n jälkeen 15 minuuttia motorista harjoittelua.	Molempien aivopuoliskojen stimulointi ja 1 Hz:n rTMS paransivat halvaantuneen käden nopeutta. Molemminpuolinen stimulointi vähensi 1 Hz:n rTMS:ään verrattuna vahingoittuneen aivopuoliskon inhibitiota ja paransi motorisen harjoittelun vaikutusta sormien puristusvoimaan. 10 Hz:n rTMS:llä ei havaittu olevan vaikutusta motoriseen toimintaa.
Emara ym. 2010	60 henkilöä, keski-ikä 53,9 vuotta, aika sairastumisesta keskimäärin 4,1 vuotta.	Käden edustusalue M1:llä, vahingoittunut aivopuolisko, vahingoittumaton aivopuolisko. Kahdeksikkokela.	1 Hz: 110-120 % RMT, 5 Hz: 80-90 % RMT	1 Hz: 150 pulssia, 5 Hz: 750 pulssia. Molemmis- sa 10 hoitokertaa.	Jokaisen hoitokerran jälkeen fysioterapiaa.	1 Hz:n ja 5 Hz:n ryhmissä tulokset paranivat monissa testeissä motoriikan osalta. Vaikutus kesti yli 12 viikon seurantajakson.

Khedr ym. 2010	48 potilasta, jotka jaettiin kolmeen ryhmään (n=16). 13 kortikaalista ja 35 subkortikaalista.	Vahingoittuneen aivopuoliskon M1 kaikissa ryhmissä. Kahdeksikkokela.	Ryhmä 1: 3 hertsin taajuudella pulsseja 5 sekunnin välein. 50 sarjaa, intensiteetti 130 % RMT. Ryhmä 2: 10 hertsin taajuudella 2 sekunnin välein. 37 sarjaa, intensiteetti 100 % RMT. Ryhmä 3: valeterapiaa, kela käännetty ylösalaisin.	750 pulssia kaikissa ryhmissä. Hoito päivittäin viitenä työpäivänä.	Potilaita tutkittiin viimeisen hoitokerran jälkeen ja 1, 2, 3 ja 12 kuukauden jälkeen.	Löydettiin tilastollisesti merkitsevä ajallinen yhteys rTMS-hoidon suhteen. Näkyvät muutokset liittyivät aivokuoren ärtyvyyden muutoksiin, jotka saavutettiin hoitajakson aikana.
Sasaki ym. 2013	29 potilasta. Keski-ikä 65±10 vuotta. Aika sairastumisesta 17,4±5,4 päivää. Potilaat jaettiin kolmeen ryhmään, joista kaksi sai oikeaa hoitoa ja yksi toimi kontrolliryhmänä.	Ryhmä 1: vahingoittunut aivopuolisko (10 Hz). Ryhmä 2: vahingoittumaton aivopuolisko (1 Hz). Kahdeksikkokela.	Ryhmä 1: 10 Hz 10 sekunnin sarjana. Sarjojen välissä 50 sekunnin tauko. Ryhmä 2: 1 Hz 30 minuutin ajan. Molemmissa intensiteetti 90 % RMT.	Ryhmä 1: 1000 pulssia, hoidon kesto 10 minuuttia. Ryhmä 2: 1800 pulssia, hoidon kesto 30 minuuttia. Molemmissa ryhmissä hoitokertoja yksi päivässä viiden päivän ajan.	HF-rTMS on valeterapiaa tehokkaampi motorisen toiminnan palauttamisessa aivohalvauksen akuutissa vaiheessa. Ero korkeataajuisen ja matalataajuisen TMS:n välillä ei ollut tilastollisesti merkitsevä.	

7.1 Eksitoiva stimulaatio

Suurin osa TMS-tutkimuksista on keskittynyt kroonisiin aivohalvauspotilaisiin, mutta menetelmää on testattu myös akuutteihin tapauksiin. Khedr tutkimusryhmineen (2005) käytti korkeataajuista rTMS:ää potilaille, joiden käsien motoriset häiriöt olivat vaikeusasteeltaan keskivaikean ja vaikean välillä. Terapiaa käytettiin alle kuukauden sisällä sairastumisesta. Tuloksina he saivat, että verrattuna lumeterapiaan, potilaiden käsien toimintakyky parani usealla indeksillä (mm. Scandinavian Stroke Scale, National Institutes of Health (NIH) Stroke Scale ja Barthel-indeksi) mitattuna.

Korkeataajuista rTMS:ää käyttöä on eräässä tutkimuksessa käytetty potilaille, joilla on pelkästään subkortikaalinen vaurio, ja potilaille, joilla on sekä subkortikaalinen että kortikaalinen vaurio keskimmäisen aivovaltimon verenkiertohäiriön vuoksi. Tutkimuksesta kävi ilmi, että rTMS-hoidon jälkeen potilaat, joilla oli pelkästään subkortikaalinen vaurio, hyötyivät hoidosta. Potilaat, joilla oli sekä subkortikaalinen että kortikaalinen vaurio, eivät hyötäneet ollenkaan tai heidän häiriöt pahenivat. Subkortikaalisista vaurioista kärsivillä potilailla rTMS-hoito vähensi vahingoittumattoman aivopuoliskon aktiivisuutta, mutta molemmista vaurioista kärsivillä potilailla hoito aiheutti laajan molemminpuolisen primaaristen ja sekundaarista motoristen alueiden aktivoitumisen. Vahingoittuneen aivopuoliskon M1:n perusaktiivisuus korreloi tutkimuksessa motoriikan paranemisen kanssa. Tutkijat ehdottavatkin tutkimuksen pohjalta, että vahingoittuneen aivopuoliskon primaarisen motorisen aivokuoren neuraalinen aktiivisuus voisi toimia markkerina rTMS-hoidon tehokkuudelle. Tästä olisi hyötyä valittaessa rTMS-hoitoon potilaita, joilla hoidosta saatava hyöty olisi suurin (Ameli ym. 2009).

7.2 Inhiboiva stimulaatio

Málly ja Dinya (2008) tutkivat inhiboivan rTMS:n tehoa potilailla, jotka olivat sairastuneet AVH:hon jo noin kymmenen vuotta sitten. Potilailla oli laajoja kortikaalisia vaurioita aivoissa ja heidän käsiensä toimintakyky ei ollut muuttunut yli viiteen vuoteen eli neurologiset oireet olivat vakaat. Potilaat jaettiin neljään ryhmään riippuen siitä, millaista hoitoa potilaat saivat. Ryhmän A potilaiden molempia aivopuoliskoja stimuloitiin, ryhmän B vahingoittumatonta aivopuoliskoja stimuloitiin, ryhmän C vahingoittunutta aivopuoliskoja ja ryhmän D vahingoittumatonta aivopuoliskoja stimuloitiin. Stimulaationa käytettiin 1 Hz:n taajuutta. Stimuluksia annettiin sata kaksi kertaa päivässä, viikon ajan. Motorista toimintakykyä mitattiin modifioidulla Fugl-Meyer-kokeella ja spastisuutta omalla mittausasteikolla, jossa pisteytettiin erikseen liikkuminen ja toimintakyvyn paraneminen. Tuloksina he saivat, että ryhmässä A spastisuus väheni tilastollisesti merkitsevästi, mutta halvaantuneen raajan toiminta ei parantunut. Ryhmässä B tapahtui suurin muutos, jossa sekä spastisuus että toimintakyky parani. Ryhmässä C spastisuus ja toimintakyky parantivat, mutta ei niin merkittävästi kuin B-ryhmässä. D-ryhmässä ainoa muutos oli hieman parantunut spastisuus. Málly ja Dinya havainnoivat, että spastisuutta voidaan helpottaa

stimuloimalla joko vahingoittumatonta tai vahingoittunutta aivopuoliskoa, kun taas motorisissa puutosoireissa on inhibitorinen stimulaatio kohdistettava terveeseen aivopuoliskoon. Tutkijoiden merkittävin löydös oli, että potilaiden toimintakykyä voitiin parantaa, vaikka sairastumisesta oli kulunut jo useita vuosia.

Kakudan (2011) tarkoituksena tutkimusryhmineen oli tarkastella TMS-hoidon tehoa yhdistettynä fysioterapiaan sekä TMS-hoidon turvallisuutta. Erikoista tutkimuksessa oli, että he käyttivät inhibitorisen stimulaation lisäksi kuuden hertsin esistimulaatiota (6-Hz primed low-frequency rTMS). Potilaaksi valikoitui 11 potilasta, jotka olivat sairastaneet AVH:n ja joilla oli yläraajan hemipareesi. Stimulaationa annettiin ensin kuuden hertsin stimulaatiota kymmenen minuutin ajan (600 pulssia), jonka jälkeen varsinainen inhibitorinen stimulaatio eli 20 minuuttia yhden hertsin taajuudella (1200 pulssia). Molemmat stimulaatiot annettiin vahingoittumattomalle aivopuoliskolle. Kuuden hertsin esistimulaation tarkoituksena oli vahvistaa sen jälkeen annetun yhden hertsin stimulaation inhibitorisia vaikutuksia ajallisesti ja tehollisesti. Stimulaation jälkeen potilaat saivat vielä fysioterapiaa ohjatusti 60 minuuttia ja saivat sen jälkeen harjoitella omatoimisesti toiset 60 minuuttia. Kaikki hoidot annettiin 15-päiväisen sairaalajakson aikana. Motorista funktiota arvioitiin Fugl-Meyr -testillä sekä Wolf Motor Function -testillä hoitopäivänä ja sairaalajakson loppuessa. Tuloksina he saivat, että potilaiden motorinen toimintakyky parani molemmilla mittareilla. Kukaan potilaista ei saanut minkäänlaisia sivuvaikutuksia hoidoista, joten heidän protokollansa oli turvallinen heidän aineistossaan. On kuitenkin huomattava, että tutkimus ei sisältänyt kontrolliryhmää ja tutkimuksen otanta oli melko vaatimaton.

Inhibitorisen stimulaation vaikutuksia on tutkittu potilailla, joilla aika sairastumisesta on ollut vain päiviä. Conforton (2012) johtamassa tutkimuksessa selvitettiin TMS-hoidon hyötyjä potilailla, jotka olivat sairastuneet AVH:hon 5-45 päivää ennen hoidon aloitusta ja joilla oli lievän tai vakavan välillä oleva käden hemipareesi. Potilaat jaettiin vertailuryhmään ja kontrolliryhmään. Vertailuryhmä sai 1500 pulssia yhden hertsin stimulaatiota vahingoittumattomalle aivopuoliskolle viitenä päivänä viikossa kahden viikon ajan. Kontrolliryhmässä stimulaatio oli suunnattu siten, että se ei kohdistunut aivoihin. Tuloksena ryhmä sai, että tutkimus oli käyttökelpoinen potilaiden hoitomyöntyvyyden ja hoidon turvallisuuden näkökulmista. Vertailuryhmän potilaiden käsien motoriikka parani 2-kertaisesti Jebsen-Taylor -testissä verrattuna kontrolliryhmään ja ero näkyi vielä kuukauden kuluttua.

Myös lapsipotilaiden kuntoutusta on tutkittu. Kirton (2008) tutkimusryhmineen selvittivät, onko vahingoittumattomalle aivopuoliskolle annetulla inhibitorisella rTMS:llä vaikutuksia aivoverenkiertohäiriön saaneiden lapsipotilaiden käden toimintaa. Tutkimus koostui kymmenestä potilaasta, joiden ikä vaihteli 8,6 vuoden ja 20,7 vuoden välillä mediaanin ollessa 13,25 vuotta. Aikaa aivohalvauksesta ryhmällä oli kulunut keskimäärin 6,33 vuotta. Potilaat jaettiin iän ja oireiden mukaan samankaltaisiin pareihin. Parista valittiin sattumanvaraisesti kumpi saa lumeterapiaa ja kumpi oikeaa hoitoa. Hoitona käytettiin matalataajuuksista rTMS:ää vahingoittumattomalle aivopuoliskolle annettuna. Hoito toteutettiin 20 minuutin (1200 stimulusta) jaksoina kerran päivässä kahdeksan päivän ajan. Potilaiden käsien puristusvoimaa ja yläraajojen toimintaa arvioitiin hoitajakson aikana. Tuloksena he saivat, että potilaiden puristusvoima ja yläraajan yleinen toiminta paranivat merkitsevästi. Lisäksi havaittiin, että puristusvoima säilyi koholla vertailukohtaan nähden vielä viikon hoidon lopettamisen jälkeen, mutta yläraajan toiminta ei säilynyt. Hoito ei kuitenkaan vaikuttanut toiseen, normaalisti toimivaan käteen mitenkään. Lisäksi potilailla ei havaittu vakavia hoidosta johtuvia sivuvaikutuksia.

7.3 Eksitoiva ja inhiboiva stimulaatio

On olemassa useita tutkimuksia, joissa vertaillaan inhiboivaa ja eksitoivaa stimulaatiota toisiinsa. Khedr (2009) tutkimusryhmineen vertailivat yhden hertsin ja kolmen hertsin stimulaation tehoa ja niiden vaikutuksia kolmen kuukauden kuluttua. Aineistona heillä oli 36 potilasta, jotka olivat sairastaneet iskeemisen AVH:n. Molemmissa vertailuryhmissä oli seitsemän potilasta, joilla oli kortikaalinen vaurio ja viisi potilasta, joilla oli subkortikaalinen vaurio. Potilaiden keskimääräinen aika sairastumisesta oli melko lyhyt: $17,1 \pm 3,6$ päivää. Potilaat jaettiin kolmeen ryhmään: yksi ryhmä sai yhden hertsin stimulaatiota (900 pulssia) vahingoittumattomalle aivopuoliskolle, toinen kolmen hertsin stimulaatiota (900 pulssia) terveelle aivopuoliskolle ja kolmas oli kontrolliryhmä. Hoitoa annettiin viiden päivän ajan. Tuloksina he saivat, että molemmat vertailuryhmät menestyivät motorisissa testeissä paremmin kuin kontrolliryhmä ja molemmat menetelmät ovat turvallisia heidän aineistossaan, vaikka aika sairastumisesta oli lyhyt. Lisäksi he havaitsivat, että kolmen kuukauden kuluttua yhden hertsin stimulaatiota saanut ryhmä menestyi paremmin testeissä kuin eksitoivaa stimulaatiota saanut ryhmä. Aiemmin tehtyjen tutkimusten perusteella

ryhmä esittää, että motorinen järjestelmä on herkempi muovautumaan heti vaurion jälkeen, jolloin hoidon teho on parempi mitä nopeammin se sairastumisen jälkeen annetaan.

Takeuchin ym. (2009) tutkimusasetelmana oli selvittää onko molempien aivopuoliskojen samanaikainen stimulointi tehokkaampaa kuin pelkkä eksitoiva tai inhiboiva stimulaatio. Heidän aineistonsa koostui 30 potilaasta, joilla kaikilla oli subkortikaalinen vaurio. Potilaat jaettiin kolmeen ryhmään, joista ensimmäinen sai yhden hertsin stimulaatiota terveelle aivopuoliskolle, toinen ryhmä kymmenen hertsin stimulaatiota vahingoittuneelle aivopuoliskolle ja kolmas ryhmä sai molempia, mutta ei samaan aikaan johtuen kelojen koosta vaan vuorotellen inhiboivaa (1 Hz 50 sekunnin ajan) ja eksitoivaa (10 Hz 5 sekunnin ajan) stimulaatiota. Stimulaation jälkeen potilaat tekivät motorisia harjoitteita 15 minuutin ajan. Tutkimuksessa selvisi, että molemminpuolinen stimulaatio saattaa olla tehokkaampaa kuin inhiboiva stimulaatio. Tutkijat perustelevat tätä sillä, että eksitoiva stimulaatio parantaa vahingoittuneen aivopuoliskon ärtyvyyttä, mutta inhiboiva stimulaatio samalla laskee aivopuoliskojen välistä inhibitiota antaen motoriselle kuntoutukselle hyvät olosuhteet. Lisäksi molemminpuolinen stimulaatio on turvallisempaa kuin pelkkä eksitoiva stimulaatio, koska se ei lisää terveen aivopuoliskon ärtyvyyttä liikaa, jolloin riski saada kohtauksia kasvaisi liikaa.

Emara ym (2010) tutkivat myös inhibitorisen ja eksitorisen stimulaation vaikutuksia AVH:n sairastaneiden potilaiden motorisiin puutosoireisiin. Aineisto heillä koostui 60 potilaasta, joilla kaikilla oli aikaa sairastumisesta yli kuukausi. Oireet heillä vaihtelivat lievästä keskinkertaiseen. Potilaat jaettiin kolmeen ryhmään, joista kaikki saivat kymmenen päivittäistä hoitosessiota normaalin fysioterapian lisäksi. Yksi ryhmä sai viiden hertsin stimulaatiota vahingoittuneelle aivopuoliskolle, toinen yhden hertsin stimulaatiota terveelle aivopuoliskolle ja yksi toimi kontrolliryhmänä. Potilaiden toimintaa seurattiin 12 viikon ajan useilla motorista toimintaa mittaavilla testeillä. Tuloksena oli, että vertailuryhmät menestyivät testeissä paremmin kuin kontrolliryhmä ja tulokset säilyivät 12 viikon jakson ajan. Merkittäviä eroja kahden vertailuryhmän välillä ei havaittu. Tulokset vahvistavat teorian aivopuoliskojen välisen inhibition lisääntymisestä aivoverenkiertohäiriön jälkeen.

TMS-hoidolla saavutettuja tuloksia pitkällä aikavälillä on tutkittu melko vähän. Khedr ym. (2010) tutkivat alustavassa tutkimuksessaan kolmen ja kymmenen hertsin stimulaation aiheuttamia muutoksia potilasaineistossaan vuoden ajan. Aineisto koostui 48 potilaasta, jotka jaettiin kahteen

vertailuryhmään ja yhteen kontrolliryhmään. Aikaa sairastumisesta potilailla oli keskimäärin $6,5 \pm 3,6$ päivää. Muista tutkimuksista poiketen ryhmä käytti inhibitorisena stimulaationa kolmen hertsin taajuutta terveelle aivopuoliskolle annettuna. Hoidot annettiin kerran päivässä viiden päivän ajan. Potilaat testattiin heti viidennen päivän jälkeen, kuukauden, kahden kuukauden, kolmen kuukauden ja vuoden jälkeen. Kymmenen potilasta keskeyttivät tutkimukset ennen viimeistä testiä vuoden kuluttua. Tutkijat totesivat, että ryhmät olivat liian pienet, jotta erot kolmen hertsin ja kymmenen hertsin ryhmien välillä olisi saatu esiin. Siksi tutkijat joutuivat vertailemaan tuloksia kontrolliryhmän kanssa. Tutkimuksessa havaittiin, että vertailuryhmissä potilaiden vahingoittuneiden aivopuoliskojen ärtyvyys oli lisääntynyt ja se korreloi viimeisessä arvioinnissa paremman toimintakyvyn kanssa. Tärkeimpänä tutkimuksesta saatuna tietona tutkijat pitävät kuitenkin sitä, että TMS-hoito pystyi lisäämään ja ylläpitämään toipumista vuoden kuluttua aivoverenkiertohäiriöstä.

Sasaki ym. (2013) vertailivat myös korkeataajuisen ja matalataajuisen stimulaation eroja tutkimuksessaan. Heidän tutkimuksensa tarkoituksen oli vertailla stimulaatiotaajuuksia, kumpi olisi parempi menetelmä aivoverenkiertohäiriön akuutissa vaiheessa. Tutkimusryhmän aineisto koostui 29 potilaasta. Potilaiden aika sairastumisesta hoitoon vaihteli välillä 6-29 päivää. Potilaat jaettiin kolmeen ryhmään, joista yksi ($n=9$) sai kymmenen hertsin stimulaatiota vahingoittuneelle aivopuoliskolle, toinen ($n=11$) yhden hertsin stimulaatiota terveelle aivopuoliskolle ja yksi ($n=9$) oli kontrolliryhmä. Hoitoa annettiin kerran päivässä viiden päivän ajan. Viiden päivän jälkeen potilaiden puristusvoima ja sormen nopeus pöytää naputtaessa (tapping frequency) mitattiin. Tutkimuksessa havaittiin, että sekä puristusvoima että sormen nopeus paranivat kontrolliryhmään verrattuna. Tulokset olivat parempia korkeataajuisessa ryhmässä, mutta eroa korkea- ja matalataajuisen stimulaation välillä ei pidetty tilastollisesti merkitsevänä. Tutkijat esittävät, että TMS-hoito on riippuvainen monesta muuttujasta, mutta stimulaatiotaajuus on kaikkein tärkein. Tämän tutkimuksen nojalta tutkijat ehdottavatkin, että korkeataajuinen rTMS on hyödyllisempi AVH:n akuutissa vaiheessa, vaikka heidän tutkimuksessa ei ollut selviä eroja korkea- ja matalataajuisen stimulaation välillä ja molemmat protokollat olivat hyödyllisiä. Sasakin ym. tutkimuksen ongelmia ovat kuitenkin suhteellisen pieni otos ja se, että motorista toimintakykyä ei tarkemmin arvioitu ollenkaan esimerkiksi Fugl-Meyr –testillä.

8 POHDINTA

Aivoverenkiertohäiriöön sairastuu vuosittain Suomessa noin 14 000 henkeä ja maailmalla noin 5,5 miljoonaa henkeä. AVH:hon sairastuneista vain joka viides pääsee palamaan töihin (Soinila ym. 2006, Tilastokeskus 2014). Potilaille voi sairastumisen seurauksena jäädä erilaisia fyysisiä ja psyykkisiä haittoja, jotka vaikeuttavat arkiaskareissa pärjäämistä ja saattavat tehdä potilaasta työkyvyttömän. AVH on etenkin ikääntyvän väestön ongelma ja Suomen väestörakenteen kallistuessa niin, että ikääntyvien määrä kasvaa lähivuosina tai -vuosikymmeninä, on yhteiskunnalla käsissään merkittävä ongelma AVH-potilaiden kuntoutuksen suunnittelussa. Kuntoutuksen avuksi olisikin hyödyllistä löytää tehokkaampia menetelmiä ja keinoja tunnistaa kuntoutuksesta hyötyvät potilaat.

Transkraniaalinen magneettistimulaatio (TMS) on kehittynyt sen keksimisen jälkeen 1980-luvulta suuresti. Osa kehityksestä johtuu edistysaskelista teknisten komponenttien saralla. Lisäksi TMS:n käyttöalue on laajentunut, kun uutta tutkimusnäyttöä sen käyttömahdollisuuksista ilmaantuu. TMS:ää käytetään tällä hetkellä Suomessa masennuksen hoitoon (Käypä hoito -suositus), mutta maailmalla sitä on käytetty lisäksi muiden erilaisten psyykkisten tai neurologisten tautien hoidossa, kuten skitsofrenia, Parkinsonin tauti ja epilepsia (Lefaucheur ym. 2014).

TMS:n käytöstä AVH:n sairastaneiden potilaiden motoristen puutosoireiden hoidosta on julkaistu internetissä melko vähän artikkeleita ottaen huomioon AVH:n yleisyyden maailmalla ja kuntoutusta saavien potilaiden lukumäärän.

Tässä työssä esitetyissä tutkimuksissa on käytetty kahta pääprotokollaa: vahingoittuneen aivopuoliskon stimulointia korkeataajuisella rTMS:llä tai terveen aivopuoliskon stimulointia matalataajuisella rTMS:llä. Taajuuden lisäksi muita esiintyviä parametreja ovat stimulaation intensiteetti, pulssimäärä ja hoitokerrat. Tutkimuksista nähdään, että käytetyt protokollat eroavat toisistaan pulssimäärien ja hoitokertojen suhteen, mikä johtuu siitä että vakiintuneita hoitolinjoja ei ole vielä saavutettu. Tutkimusten vertailu toisiinsa on haastavaa, koska tutkimuksissa käytetyt stimulaatioparametrit eroavat toisistaan ja hoidon vaikuttavuutta mittaavat testit ovat erilaisia tutkimusten välillä.

Tähänastisissa tutkimuksissa on ongelmana pieni aineisto. Aineistot käsittelevät vain muutamia kymmeniä potilaita eikä suuria monikeskuksellisia tutkimuksia ole ilmaantunut. Tutkimusten ongelmana on ollut sopivan potilasaineiston löytäminen. Lisäksi hoitojen jälkeiset seuranta-ajat ovat olleet lyhyitä keskittyen tavallisesti vain muutamaan viikkoon tai pariin kuukauteen. Tulevat tutkimukset voisivat lisäksi etsiä vastauksia kysymyksiin, kuten onko vaurion tyypillä merkitystä hoidon hyödyttävyydessä ja missä sairastumisen vaiheessa mikäkin protokolla on tehokkain. Lisäksi tutkimuksissa käytetyt motoriikan testit mittaavat vain sorminäppäryyttä tai puristusvoimaa, mutta eivät sitä miten potilaat selviävät arkielämän askareissa.

8.1 Eksitoiva stimulaatio

Eksitoivana stimulaationa tutkimuksissa on käytetty taajuusväliä 3-10 hertsiä, joskin kymmenen hertsiä on ollut suosittu taajuus eksitoivaa ja inhiboivaa stimulaatiota vertailevissa tutkimuksissa.

Eksitoivaa stimulaatiota on tutkittu artikkelimäärän perusteella vähemmän kuin inhiboivaa stimulaatiota. Useat lähteet ovat maininneet eksitoivaan stimulaatioon liittyvän kasvaneen kohtausriskin, mikä saattaa olla syynä eksitoivan stimulaation vähempään käyttöön. On esitetty, että eksitoivan stimulaation käytöstä tulisi pidättäytyä AVH:n akuutissa vaiheessa (alle viikko sairastumisesta) (Wassermann 1998). Potilaan tila on usein epävakaa heti sairastumisen jälkeen ja kohtaus voi johtaa AVH:den uudelleenesiintymiseen ja myös muihin yleisiin komplikaatioihin (Sasaki ym. 2013).

Tässä työssä käsitellyssä kahdessa tutkimuksessa, joissa tutkittiin eksitoivan stimulaation käyttöä ei kuitenkaan havaittu minkäänlaisia korkeataajuisen stimulaation haittavaikutuksia (Khedr ym. 2005, Ameli ym. 2009). Sasaki ym. (2013) tutkimusryhmineen myös tutkivat eksitoivaa stimulaatiota AVH:n akuutissa vaiheessa eikä heidänkään julkaisustaan löydy mainintaa mahdollisista haittavaikutuksista. Aineistokoot ovat tutkimuksissa melko pieniä, joten on vaikea vetää johtopäätöksiä eksitoivan stimulaation turvallisuudesta yleisesti.

Molemmissa eksitoivaa stimulaatiota tutkineissa tutkimuksissa TMS-hoito havaittiin hyödylliseksi verrattuna kontrolliryhmään. Khedrin johtamassa (2005) tutkimuksessa lisäksi TMS-hoidon teho

näkyi vielä 10 päivää hoidon jälkeen. Amelin ym. (2009) tutkimuksessa TMS-hoidosta hyötyivät eniten potilaat, joilla oli vain subkortikaalinen vaurio. Lisäksi he havaitsivat tutkimuksessaan, että AVH:n jälkeen vahingoittuneen aivopuoliskon M1:n perustason aktiivisuus korreloi motoriikan palautumisen kanssa, joka voi olla tulevaisuudessa hyödyllinen tieto etsiessä potilaita, jotka hyötyvät TMS-hoidosta eniten.

On mahdollista, että korkeataajuinen eksitoiva TMS-hoito vahingoittuneelle aivopuoliskolle kohdistettuna olisi hyödyllisempää AVH:n akuutissa vaiheessa, jossa aivopuoliskojen välinen inhibitio ei ole vahvistunut, toisin kuin kroonisessa vaiheessa. Kuinka pitkä tämä aikaväli, jolloin korkeataajuinen hoito olisi hyödyllisempää kuin matalataajuinen, on hyvä kysymys (Sasaki ym. 2013).

8.2 Inhiboiva stimulaatio

Inhiboiva stimulaatio on ollut artikkelimäärän ja tutkimusten perusteella suositumpi tutkimuskohde kuin eksitoiva stimulaatio. Inhiboivan stimulaation taajuutena on pidetty melko vakiodusti yhtä hertsiä. Useat tutkimukset ovat havainneet matalataajuisen TMS:n hyödylliseksi protokollaksi AVH:n kroonisessa vaiheessa, mutta vain muutamat tutkimukset ovat vertailleet menetelmiä akuutissa vaiheessa ja tietoa ei ole vielä paljoa saatavilla. Teho perustuu aivopuoliskojen välisen inhibition pienentämiseen ja sitä kautta vahingoittuneen aivopuoliskon toiminnan palauttamiseen (Sandrini ja Cohen 2013).

Yleistä inhiboivan stimulaation tutkimuksissa on, että kaikissa potilaiden motorisen toiminnan taso on noussut, vaikka hoitokertoja on ollut vähimmillään yksi ja enimmillään 22 kertaa. Lisäksi muutamissa pitkäaikaistutkimuksissa hyödyt ovat kestäneet koko seurantajakson ja parhaimmillaan yli vuoden (Kakuda ym. 2011, Kakuda ym. 2012, Conforto ym. 2012, Di Lazzarro ym. 2013, Galvão ym. 2014). Mielenkiintoinen löydös oli, että motoriikan parantumiseen voidaan vaikuttaa vaikka sairastumisesta olisi kulunut jo useita vuosia. Aivopuoliskojen väliseen inhibitioon voidaan siis vaikuttaa vielä pitkän ajan kuluttuakin (Fregni ym. 2006, Málly ja Dinya 2008, Kakuda ym. 2012).

Inhiboivan stimulaation tehosta AVH:n akuutissa vaiheessa on näyttöä Conforton ym. 2012 tekemässä tutkimuksessa, jossa he käyttivät yhden hertsin stimulaatiota potilailla, joiden aika sairastumisesta oli keskimäärin alle kuukauden. Tulokset olivat yhtä hyviä kuin muissakin tutkimuksissa ja teho näkyi kuukauden vielä kuukauden kuluttua.

Monissa tutkimuksissa inhiboiva stimulaatio on yhdistetty fysioterapiaan. Näissä tutkimuksissa tulokset ovat olleet parempia ryhmissä, jotka ovat saaneet sekä TMS-hoitoa että fysioterapiaa (Kakuda ym. 2011, Kakuda ym. 2012, Avenanti ym. 2012, Di Lazzarro 2013, Galvão ym. 2014). Viimeaikaiset tutkimukset ovatkin siirtäneet painopistettään enemmän tähän suuntaan. Ratkaistavia kysymyksiä olisi se, että millainen terapia antaa parhaimman tuloksen ja mihin asti TMS:n vaikutus fysioterapiassa on synergistinen (Sandrini ja Cohen 2013).

8.3 Vertailevat tutkimukset

Tutkimukset, joissa vertaillaan matalataajuisen ja korkeataajuisen TMS:n hyötyjä ovat ristiriitaisia eikä selvää näkökulmaa toisen protokollan paremmuudesta nouse esiin. Eräässä tutkimuksessa kahta protokollaa tutkittiin pidemmällä aikavälillä. Kolmen kuukauden seurantajakson lopulla tutkijaryhmän mielestä yhden hertsin stimulaatio oli tehokkaampi kuin kolmen hertsin stimulaatio (Khedr ym 2009). Toisessa tutkimuksessa vertailtavana olivat yhden ja kymmenen hertsin stimulaatiotaajuudet ja he saivat tulokseksi, että kymmenen hertsin stimulaatio sai aikaan suurempia vasteita, mutta ero toiseen ryhmään oli ei-merkitsevä (Sasaki ym. 2013). Takeuchin ym. (2009) tutkimuksen mukaan taas kymmenen hertsin stimulaatio ei saanut aikaan merkittävää hyötyä, mutta bilateraalin inhiboiva ja eksitoiva stimulaatio paransi potilaiden motoriikkaa.

8.4 Johtopäätökset

Transkraniaalinen magneettistimulaatio on osoittautunut hyödylliseksi menetelmäksi jo monissa neurologisissa ja psyykkisissä tiloissa. Aivoverenkiertohäiriön jälkeisten motoristen puutosoireiden hoidossa sen käytöstä on osoitettu olevan selkeää hyötyä. Tutkimukset osoittavat myös, että

TMS:n vaikutukset ulottuvat paikallisia aivokuoren ärtyvyyden muutoksia pidemmälle. Magneettistimulaatio voi aiheuttaa laajojen hermoverkkojen reorganisaatiota ja sitä kautta vaikuttaa tavoilla, joita emme vielä tunne (Sandrini ja Cohen 2013).

Magneettistimulaatio on fysioterapiaan yhdistetyissä tutkimuksissa osoittautunut hyödyllisemmäksi kuin pelkkä fysioterapia. Tutkittavaksi jää milloin yhdistelmähoidosta saadaan suurin hyöty ja millaiset potilaat kannattaa ohjata yhdistelmähoitoon. Mikäli TMS:ää aiotaan tulevaisuudessa käyttää tehokkaasti kuntoutuksessa, sen hyödyt pitkäaikaisesti tulisi selvittää. Pisin tutkimus on käsittänyt vuoden seuranta-ajan ja sen tulokset ovat lupaavia. On tärkeä etsiä stimulaatiomenetelmä, jolla on suurimmat pitkäaikaisvaikutukset, vaikka terveydenhuollolle ja etenkin potilaalle lyhytaikaisestakin tervehtymisestä saatava hyöty on kiistaton.

Huomattava on myös, että eräs eurooppalainen asiantuntijaryhmä oli saanut tehtäväkseen laatia ohjelinjat rTMS:n terapeuttisesta käytöstä. Ohjeessaan he ehdottavat, että B-tason näyttöä vahingoittumattoman aivopuoliskon motorisen korteksin matalataajuisen stimulaation käyttöä AVH:n kroonisessa vaiheessa ja lisäksi C-tason näyttöä vahingoittuneen aivopuoliskon motorisen korteksin korkeataajuiselle stimuloinnille (Lefaucheur ym. 2014).

Yhteenvetona voidaan todeta, että magneettistimulaatio on mahdollisesti hyödyllinen motorisista puutosoireista kärsivien potilaiden kuntoutuksessa, mutta lisätutkimuksia tarvitaan hoidossa käytettävien parametrien optimoinnissa, hoitokertojen määrässä ja sopivien, hoidosta hyötyvien, potilaiden tunnistamisessa.

Lähteet:

Adams H P Jr, Bendixen B H, Kappelle L J, Biller J, Love B B, Gordon D L, Marsh E E. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke* 1993;24:35-41

Aivohalvaus. Terveyskirjasto:

www.terveyskirjasto.fi/terveyskirjasto/tk.koti?p_artikkeli=dlk00001&p_haku=aivoinfarkti, (luettu 3.6.2014)

Aivoinfarkti. Käypä hoito –suositus. Suomalaisen lääkäriseura Duodecimin ja Suomen Neurologinen Yhdistyn ry:n asettama työryhmä, (luettu 3.6.2014) www.kaypahoito.fi

Ameli M, Grefkes C, Kemper F, Riegg F P, Rehme A K, Karbe H, Fink G R, Nowak D A. Differential effects of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation over ipsilesional primary motor cortex in cortical and subcortical middle cerebral artery stroke. *Ann Neurol* 2009;66:298-309

Ampère AM. Mémoire présenté à l'Académie royale des sciences, le 2 octobre 1820 où se trouve compris le résumé de ce qui avait été lu à la même Académie les 18 et 25 septembre 1820, sur les effets des courants électriques. Suite du mémoire sur l'action mutuelle entre deux courants électriques, un courant électrique et un aimant ou le globe terrestre, et entre deux aimants. *Annales de chimie et de physique* 1820;15:59–75,170–218

Ampère AM. 1826. Théorie des Phénomènes Électro-Dynamiques Uniquement Déduite de l'Éxperience (1883). 12th edition. Paris, France: Hermann Librairie. 170 p

d'Arsonval J. Dispositifs pour la mesure des courants alternatifs de toutes fréquences. *C R Soc Biol (Paris)* 1896; 3:450–7

Avenanti A, Coccia M, Ladavas E ym. Low-frequency rTMS promotes use-dependent motor plasticity in chronic stroke: A randomized trial. *Neurology* 2012;78:256-264

Awad B I, Carmody M A, Zhang X, Lin V W, Steinmetz M P. Transcranial magnetic stimulation after spinal cord injury. *World Neurosurgery* 2014. Artikkelin painossa, ei ole vielä julkaistu. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1878875013001046> (Luettu 11.6.2014)

Barker A T, Freeston I L, Jabinous R, Jarratt J A. Clinical evaluation of conduction time measurements in central motor pathways using magnetic stimulation of human brain. *Lancet* 1986;1:1325-1326

Bartholow R. Experimental investigations into the functions of the human brain. *Am J Med Sci* 1874;67:305–13

Bashir S, Mizrahi I, Weaver K, Fregni F, Pascual-Leone A. Assessment and modulation of neural plasticity in rehabilitation with transcranial magnetic stimulation. *American academy of physical medicine and rehabilitation* 2010;2:253-268

Bear M F, Connors B W, Paradiso M A. *Neuroscience: Exploring the Brain*. Third edition. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins 2007

Boniface S J , Mills K R , Schubert M. Responses on single spinal motoneurons to magnetic brain stimulation in healthy subjects and patients with multiple sclerosis. *Brain* 1991;114:643-62

Butefisch C M, Wessling M, Netz J, Seitz R J, Homberg V. Relationship between interhemispheric inhibition and motor cortex excitability in subacute stroke patients. *Neurorehabilitation and Neural Repair* 2008;22:4-21

Calautti C, Leroy F, Guincestre J Y, Baron J C. Dynamics of motor network overactivation after striatocapsular stroke: a longitudinal PET study using a fixed-performance paradigm. *Stroke* 2001;32:2534-2542

Calautti C, Naccarato M, Jones P S, Sharma N, Day D D, Carpenter A T, Bullmore E T, Warburton E A, Baron J C. The relationship between motor deficit and hemisphere activation balance after stroke: a 3T fMRI study. *Neuroimage* 2007;34:322-331

Carey J R, Anderson D C, Gillick B T, Whitford M, Pascual-Leone A. 6-Hz primed low-frequency rTMS to contralesional M1 in two cases with middle cerebral artery stroke. *Neurosci Lett* 2010;469:338-342

Castel-Lacanal E, Tarri M, Loubinoux I, Gasg D, de Boissezon X, Marque P, Simonetta-Moreau M. Transcranial magnetic stimulation in brain injury. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation* 2014;33:83-87

Chen Q, Keenan J, Ives J, Kauffman T, Edelman R, Schlaug G, Pascual-Leone A. Technical problems and safety of applying transcranial magnetic stimulation within the MRI environment. *NeuroImage* 1999;9:S224

Chieffo R, De Prezzo S, Houdayer E, Nuara A, Di Maggio G, Coppi E, Ferrari L, Straffi L, Spagnolo F, Velikova S, Sessa M, Comola M, Zangen A, Comi G, Leocani L. Deep repetitive transcranial magnetic stimulation with H-coil on lower limb motor function in chronic stroke: A pilot study. *Archives of physical medicine and rehabilitation* 2014;95:1141-1147

Chouinard P A, Leonard G, Paus T. Changes in effective connectivity of the primary motor cortex in stroke patients after rehabilitative therapy. *Experimental Neurology* 2006;201:375-387

Conforto A B, Anjos S M, Saposnik G ym. Transcranial magnetic stimulation in mild to severe hemiparesis early after stroke: a proof of principle and novel approach to improve motor function. *J Neurol* 2012;259:1339-1405

Dafotakis M, Grefkes C, Eickhoff S B, Karbe H, Fink G R, Nowak D A. Effects of rTMS on grip force control following subcortical stroke. *Experimental Neurology* 2008;211:407-412

Davey N J, Smith H C, Wells E et al. Responses on thenar muscles to transcranial magnetic stimulation of the motor cortex in patients with incomplete spinal cord injury. *J Neurol Surgery Psychiatry* 1998;65:80-87

Daskalakis Z, Moller B, Christensen B K et al. The effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on cortical inhibition in healthy human subjects. *Exp Brain Res* 2006; 174:403-412

Deng Z-H, Lisanby S H, Peterchev A V. Coil design considerations for deep transcranial magnetic stimulation. *Clinical Neurophysiology* 2014;125:1202-1212

Di Lazzaro V, Pilato F, Dileone M, Profice P, Capone F, Ranieri F, Musumeci G, Cianfoni A, Pasqualetti P, Tonali P A. Modulating cortical excitability in acute stroke: A repetitive TMS study. *Clinical Neurophysiology* 2008;119:715-723

Di Lazzaro V, Rothwell J C, Talelli P, Fioravante C, Ranieri F, Wallace A C, Musumeci G, Dilene M. Inhibitory theta burst stimulation of affected hemisphere in chronic stroke: A proof of principle, sham-controlled study. *Neuroscience Letters* 2013;553:148-152

Drake R L, Vogl A W, Mitchell A W M. *Gray's Anatomy for Students*. Second edition. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier 2010

Dunlap K. Visual sensations from the alternating magnetic field. *Science* 1911;33:68-71

Edwards M J, Talelli P, Rothwell J C. Clinical applications of transcranial magnetic stimulation in patients with movement disorders. *Lancet Neurology* 2008;7:827-840

Emara T H, Moustafa M M, Elnahas N M, Elganzoury A M, Abdo T A, Mohamed S A, Eletribi M A, Repetitive transcranial magnetic stimulation at 1 Hz and 5 Hz produces sustained improvement in motor function and disability after ischaemic stroke. *Eur J Neurol* 2010;17:1203-1209

Esquenazi A. The human and economic burden of poststroke spasticity and muscle overactivity. *JCOM* 2011;18:607-614

Faraday M. Experimental researches in electricity. *Phil Trans R Soc Lond* 1832;122:125–62

Feigin V ym. Global and regional burden of stroke during 1990–2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *The Lancet* 2014;383:245-255

Ferbert A, Priori A, Rothwell J C, Day B L, Colebatch J G, Marsden C D. Interhemispheric inhibition of the human motor cortex. *J Physiol* 1992;453:525-46

Fitzgerald P B, Brown T L, Daskalakis Z J, Chen R, Kulkarni J. Intensity-dependent effects of 1 Hz rTMS on human corticospinal excitability. *Clin Neurophysiol* 2002; 113:1136–41

Flossmann E, Rothwell PM. Prognosis of vertebrobasilar transient ischaemic attack and minor stroke. *Brain* 2003;126:1940-1954

Fregni F, Boggio B S, Valle A C ym. A sham-controlled trial of a 5-day course of repetitive transcranial magnetic stimulation of the unaffected hemisphere in stroke patients. *Stroke* 2006;37:2115-2122

Frey S H, Fogassi L, Grafton S ym. Neurological principles and rehabilitation of action disorders: computation, anatomy and physiology (CAP) model. *Neurorehabil Neural Repair* 2011;25:6-25

Galvão S C B, Costa dos Santos R B, Borba dos Santos P, Cabral M E, 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. *Archives of physical medicine and rehabilitation* 2014;95:222-229

Gao F, Wang S, Guo Y ym. Protective effects of repetitive transcranial magnetic stimulation in a rat model of transient cerebral ischaemia: A microPET study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010;37:954-961

Griškova I, Höppner J, Rukšenas O, Dapšys K. Transcranial magnetic stimulation: the method and application. *Medicina (Kaunas)* 2006;42:798-804

Groppa S, Oliviero A, Eisen A, Quartarone A, Cohen L G, Mall V, Kaelin-Lang A, Mima T, Rossi S, Thickbroom G W, Rossini P M, Ziemann U, Valls-Solé J, Siebner H R. A practical guide to diagnostic transcranial magnetic stimulation: Report onf an IFCN committee. *Clinical Neurophysiology* 2012;123:858-82

Hall J E. Guyton and Hall: Textbook of medical physiology. 12th edition. Philadelphia: Elsevier Saunders 2011

Hallerstam S, Carlström C, Zetterling M, Kondrad P, Rosfors S. Carotid Atherosclerosis in Relation to Symptoms from the Territory Supplied by the Carotid Artery. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery* 2000;4:356-361

Hallett M. Transcranial magnetic stimulation and the human brain. *Nature* 2000;406:147-50

Hallett M. Transcranial magnetic stimulation: A primer. *Neuron* 2007;55:187-199

Haüy A. 1821. *Traité Élémentaire De Physique*. Paris, France: Libraire Pour Les Sciences, Huzard-Courcier. Tome 2. p 53–144

Hoogendam J M, Ramakers G M J, Di Lazzaro V. Physiology of repetitive transcranial magnetic stimulation of the human brain. *Brain Stimulation* 2010; 3:95-118

Hsu W-Y, Cheng C-H, Liao K-K ym. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on motor functions in patients with stroke: A meta-analysis. *Stroke* 2012;43:1849-1857

Hummel F C, Cohen L G. Non-invasive brain stimulation: a new strategy to improve neurorehabilitation after stroke? *Lancet Neurol* 2006;5:708-712

Häppölä Olli. Aivoinfarktien luokittelu aivoverenkiertoalueen mukaan. *Terveyskirjasto*. www.terveyskirjasto.fi/terveyskirjasto/tk.koti?p_artikkeli=nix00604, (luettu 3.6.2014)

Ilmoniemi R J, Ruohonen J, Karhu J. Transcranial magnetic stimulation – A new tool for functional imaging of the brain. *Biomedical Engineering* 1999;27:241-284

Inghilleri M, Berardelli A, Cruccu G, Manfredi M. Silent period evoked by transcranial magnetic stimulation of the human cortex and cervicomedullary junction. *J Physiol* 1993;466:521-34

Intercollegiate Stroke Working Party. National clinical guideline for stroke, 4th edition. London: Royal College of Physicians 2012 P4

Kakuda W, Abo M, Kobayashi K, Momosaki R, Yokoi A, Fukuda A, Umemori T. Application on combined 6-Hz primed low-frequency rTMS and intensive occupational therapy for upper limb hemiparesis after stroke. *Neurorehabilitation* 2011;29:365-371

Kakuda W, Abo M, Shimizu M, Sasanuma J ym. A multicenter study on low-frequency rTMS combined with intensive occupational therapy for upper-limb hemiparesis in post-stroke patients. *Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation* 2012;9:4

Kellaway P. The part played by the electric fish in the early history of bioelectricity and electrotherapy. The William Osler Medal essay. *Bull Hist Med* 1946;20:112–37

Kellosalo J, Nienstedt W. *Lääketieteen termit*. 5. uudistettu painos. Helsinki: Duodecim 2007

Kelly-Hayes M, Beiser A, Kase C S, Scaramucci A, D’Agostino R B, Wolf P A. The influence of gender and age on disability following ischemic stroke: the Framingham study. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2003;12:119-126

Khedr E M, Ahmed M A, Fathy N ym. Therapeutic trial of repetitive transcranial magnetic stimulation after acute ischemic stroke. *Neurology* 2005;65:466-468

Khedr E M, Abdel-Fadeil M R, Farghali A, Qaid M. Role of 1 and 3 Hz repetitive transcranial magnetic stimulation on motor function recovery after acute ischaemic stroke. *European Journal of Neurology* 2009;16:1323-1330

Khedr E M, Etraby A E, Hemeda M, Nasef A M, Razek A A E. Long-term effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on motor function recovery after acute ischemic stroke. *Acta Neurol Scand* 2010;121:30-37

Kirton A, Chen R, Friefeld S, Gunraj C, Pontigon A-M, deVeber G. Contralesional repetitive transcranial magnetic stimulation for chronic hemiparesis in subcortical paediatric stroke: a randomized trial. *Lancet Neurol* 2008;7:507-513

Kobayashi M, Pascual-Leone A. Transcranial magnetic stimulation in neurology. *Lancet Neurology* 2003;2:145-56

Kujirai T, Sato M, Rothwell J C, Cohen L G. The effect of transcranial magnetic stimulation on median nerve somatosensory evoked potentials. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1993; 89:227-234

Käypä hoito-suositus. Depressio. Suomalaisen Lääkäriseura Duodecimin ja Suomen Psykiatriyhdistys ry:n asettama työryhmä. <http://www.kaypahoito.fi/web/kh/suosituksset/suositus?id=hoi50023#NaN> (Luettu 11.6.2014)

Käypä hoito –suositus. Aivoinfarkti. Suomalaisen lääkäri-seura Duodecimin ja Suomen Neurologinen Yhdistyn ry:n asettama työryhmä, <http://www.kaypahoito.fi/web/kh/suosituksset/suositus?id=hoi50051> (Luettu 3.6.2014)

Lefaucheur J-P, Nathalie André-Obadia, Andrea Antal, Samar S. Ayache, Chris Baeken, David H. Benninger, Roberto M. Cantello, Massimo Cincotta, Mamede De Carvalho, Dirk De Ridder, Hervé Devanne, Vincenzo Di Lazzaro, Saša R. Filipović, Friedhelm C. Hummel, Satu K. Jääskeläinen, Vasilios K. Kimiskidis, Giacomo Koch, Berthold Langguth, Thomas Nyffeler, Antonio Oliviero, Frank Padberg, Emmanuel Poulet, Simone Rossi, Paolo Maria Rossini, John C. Rothwell, Carlos Schönfeldt-Lecuona, Hartwig R. Siebner, Christina W. Slotema, Charlotte J. Stagg, Josep Valls-Sole, Ulf Ziemann, Walter Paulus, Luis Garcia-Larrea. Evidence based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Clinical Neurophysiology* 2014. Artikkelipainossa, hyväksytty käsikirjoitus. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S138824571400296X> (Luettu 11.6.2014)

Le Roy C. Ou l'on rend compte de quelques tentatives que l'on a faites pour guerir plusieurs maladies par l'electricite. *Hist Acad Roy Sciences (Paris)* 1755 avec memoires math phys 60–98

Liepert J, Restemeyer C, Münchau A, Weiller C. Motor cortex excitability after thalamic infarction. *Clinical Neurophysiology* 2005;116:1621-1627

Mállly J ja Dinya E. Recovery of motor disability and spasticity in post-stroke after repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Brain Research Bulletin* 2008;388-395

Marshall R S, Perera G M, Lazar R M ym. Evolution of cortical activation during recovery from corticospinal tract infarction. *Stroke* 2000;31:656-661

Meehan S K, Dao E, Linsdell M A, Boyd L A. Continuous theta burst stimulation over the contralesional sensory and motor cortex enhances motor learning post-stroke. *Neuroscience Letters* 2011;500:26-30

Merton P A, Morton H B. Stimulation of the cerebral cortex in the intact human subject. *Nature* 1980;285:227

- Merton P A. The first Carmichael Memorial Lecture. Neurophysiology on man. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1981;44:861–870
- Modugno N, Nakamura Y, MacKinnon C D, Filipovic S R, Bestmann S, Berardelli A et al. Motor cortex excitability following short trains of repetitive magnetic stimuli. *Exp Brain Res* 2001; 140:453–9
- Mottelay F. On the loadstone and magnetic bodies, and on the great magnet the earth; a new physiology, demonstrated with many arguments and experiments—translation of of Gilbert W, *De Magnete, Magneticisque Corporibus, et de Magno Magnete Tellure*. New York, NY: Wiley 1893. 431 p
- Murase N, Duque J, Mazzocchio R, Cohen L G. Influence of interhemispheric interactions on motor function in chronic stroke. *Ann Neurol* 2004;55:400-409
- Partanen J, Falck B, Hasan J, Jääntti V, Salmi T, Tolonen U. *Kliininen neurofysiologia*. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2006
- Paulsen F, Waschke J. Sobotta: Atlas of Human Anatomy. Head, Neck and Neuroanatomy. 15th edition. München: Urban & Fischer Elsevier 2011
- Polson M, Barker A, Freeston I. Stimulation of nerve trunks with time-varying magnetic fields. *Med Biol Eng Comput* 1982;20:243–4
- Rehme A K, Fink G R, von Cramon D Y, Grefkes C. The role of contralesional motor cortex for motor recovery in early days after stroke assessed with longitudinal fMRI. *Cereb Cortex* 2001;21:756-768
- Rossi S, Hallett M, Rossini P M, Pascual-Leone A and The Safety of TMS Consensus Group. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clinical Neurophysiology* 2009; 120:2008-2039
- Rossini P M, Calautti C, Pauri F ym. Post-stroke plastic reorganisation in the adult brain. *Lancet Neurol* 2003;2:493-502
- Rothwell J C. Transcranial magnetic stimulation: Twenty years of stimulating the human motor cortex in health and disease. *Biocybernetics and Biomedical Engineering* 2011;31:81-91
- Rowe J B, Siebner H R. The motor system and its disorders. *NeuroImage* 2012;61:464-477
- Sandrini M, Cohen L G. Noninvasive brain stimulation in neurorehabilitation. *Kappale 40 kirjassa Handbook of Clinical Neurology, Vol. 116, 3rd series*. Elsevier B.V. 2013
- Sasaki N, Mizutani S, Kakuda W, Abo M. Comparison of the effects of high- and low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on upper limb hemiparesis in early phase of stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2013;22:413-418

Sharma N, Baron J C, Rowe J B. Motor imagery after stroke: relating outcome to motor network connectivity. *Ann Neurol* 2009;66:604-616

Shimizu T, Hosaki A, Hino T, Sato M, Komori T, Hirai S, Rossini P M. Motor cortical disinhibition in the unaffected hemisphere after unilateral cortical stroke. *Brain* 2002;125:1896-1907

Soinila S., Kaste M., Somer H. *Neurologia*. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2006

Swayne O B, Rothwell J C, Ward N S, Greenwood R J. Stages of motor output reorganization after hemispheric stroke suggested by longitudinal studies of cortical physiology. *Cereb Cortex* 2008;18:1909-1922

Takeuchi N, Chuma T, Matsuo Y, Watanabe I, Ikoma K. Repetitive transcranial magnetic stimulation of contralesional primary motor cortex improves hand function after stroke. *Stroke* 2005;36:2681-2686

Takeuchi N, Tada T, Toshima M ym. 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;40:298-303

Takeuchi N, Tada T, Toshima M ym. Repetitive transcranial magnetic stimulation over bilateral hemispheres enhances motor function and training effect of paretic hand in patients after stroke. *J Rehabil Med* 2009;41:1049-1054

Talelli P, Greenwood R J ja Rothwell J C. Exploring theta burst stimulation as an intervention to improve motor recovery in chronic stroke. *Clin Neurophysiol* 2007;118:333-342

Thickbroom G W, Byrnes M L, Archer S A, Mastaglia F A. Motor outcome after subcortical stroke correlates with the degree of cortical reorganization. *Clinical Neurophysiology* 2004;115:2144-2150

Tilastokeskus. Kuolemansyyt: www.stat.fi/til/ksyyt/tau.html, luettu 3.6.2014

Toschi N, Welt T, Guerrisi M, Keck ME. A reconstruction of the conductive phenomena elicited by transcranial magnetic stimulation in heterogeneous brain tissue. *Phys Med* 2008;24:80-6

Urban P P, Wolf T, Uebele M ym. Occurrence and clinical predictors of spasticity after ischemic stroke. *Stroke* 2010;41:2016-2020

Vidal-Dourado M, Conforto A B, Caboclo L O, Scaff M, Guilhoto L M, Yacubian E M. Magnetic fields in noninvasive brain stimulation. *Neuroscientist* 2014;20:112-121

Wagner T, Valero-Cabre A, Pascual-Leone A. Noninvasive human brain stimulation. *Annu Rev Biomed Eng* 2007;9:527-65

Wang L, Yu C, Chen H ym. Dynamic functional reorganization of the motor execution network after stroke. *Brain* 2010;133:1224-1238

Ward N S, Cohen L G. Mechanism underlying recovery of motor function after stroke. *Arch Neurol* 2004;61:1844-1848

Wassermann E M, Wang B, Zeffiro T A, Sadato N, Pascual-Leone A, Toro C, Hallett M. Locating the motor cortex on the MRI with transcranial magnetic stimulation and PET. *NeuroImage* 1996;3:1-9

Wassermann E M. 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

Wassermann E M, Epstein C M, Ziemann U, Walsh V, Paus T, Lisanby S H. *The Oxford Handbook of Transcranial Stimulation*. Oxford: Oxford University Press 2008

Werhahn K J, Kunesch E, Noachtar S, Benecke R, Classen J. Differential effects on motorcortical inhibition induced by blockade of GABA uptake in humans. *J Physiol* 1999;517:591-97

Wilkinson J L. *Neuroanatomy for Medical Students*. Second edition. Bath: Butterworth-Heinemann Ltd 1992

World Health Organization - WHO

[http:// www.who.int/cardiovascular_diseases/en/cvd_atlas_15_burden_stroke.pdf?ua=1](http://www.who.int/cardiovascular_diseases/en/cvd_atlas_15_burden_stroke.pdf?ua=1)
(Luettu 15.3.2015)