

Motorinen habituaatio: kombinoitu transkraniaalinen
magneettistimulaatio- ja herätepotentiaalitutkimus

Olli Löfberg
Tutkielma
Lääketieteen koulutusohjelma
Itä-Suomen yliopisto
Terveystieteiden tiedekunta
Lääketieteen laitos / Fysiologia
Maaliskuu 2015

ITÄ-SUOMEN YLIOPISTO

Terveystieteiden tiedekunta

Lääketieteen koulutusohjelma

LÖFBERG, OLLI: Motorinen habituaatio: kombinoitu transkraniaalinen magneettistimulaatio- ja herätepotentiaalitutkimus

Opinnäytetutkielma, 31 sivua

Opinnäytetutkielman ohjaaja: dos. Jari Karhu ja dos. Petro Julkunen

Maaliskuu 2015

Avainsanat: TMS, habituaatio, motorinen kontrolli, repetition suppression, herätepotentiaalit, keskushermosto

Habituaatio on keskushermoston ilmiö, jossa vasteet ulkoiselle ärsykkeelle vaimenevat ärsykkeen toistuessa. Nykyteorian mukaan se on keskeinen tekijä aivojen vireystilan, oppimisen ja muistamisen säätelyssä. Lisäksi heikentynyt habituaatiokyky on yhdistetty moniin keskushermoston sairauksiin. Viime vuosina tutkimusmenetelmien kehittyessä on EEG- ja fMRI-tutkimuksissa osoitettu habituaation kaltaisia ilmiöitä myös liikeaivokuoren toiminnassa.

Tämän tutkimuksen tarkoitus oli osoittaa mahdollinen habituaatio keskushermoston liikkeitä kontrolloivassa järjestelmässä ja laajentaa nykyistä käsitystä habituaatiosta. Tutkimuksessa käytettiin transkraniaalista magneettistimulaatiota (TMS) liikeaivokuoren suoraan aktivointiin samalla, kun vasteita tarkkailtiin elektroenkefalografialla (EEG) ja elektromyografialla (EMG). Tuloksia verrattiin kuuloaistimuksen habituaatioon, joka mitattiin samoilta koehenkilöiltä.

Tutkimuksessa havaittiin TMS:n aiheuttamien lihasvasteiden ja TMS:n laukaisemien EEG-vasteiden habituaatio. Nämä muistuttivat auditiivista habituaatiota, mikä viittaa habituaation tunnettua yleistyneempään rooliin keskushermoston toiminnassa.

UNIVERSITY OF EASTERN FINLAND, Faculty of Health Sciences

School of Medicine

Medicine

LÖFBERG, OLLI: Repetition suppression in the motor system, a combined TMS and evoked potentials study

Thesis, 31 pages

Tutors: Jari Karhu, docent and Petro Julkunen, docent

March 2015

Keywords: TMS, habituation, motor control, repetition suppression, evoked potentials, central nervous system

Habituation (or repetition suppression) in cortical sensory systems optimizes the size of neuronal ensemble reacting to repetitive stimulus such as sound. Impaired cortical habituation has been linked to several diseases of the central nervous system. Recently habituation like repetition suppression has also been demonstrated to occur with mental imaging of movement.

We studied the existence of habituation in motor system using transcranial magnetic stimulation (TMS). At the same time, we measured TMS-induced cortical responses using electroencephalography (EEG). For a comparison baseline, we produced habituation by recording EEG responses to sound stimuli with the same stimulation protocol as with TMS.

In all responses, the amplitude was reduced significantly after the first stimulus in the stimulus trains. This suggests that habituation may be a general mechanism for adapting neuronal population responses in the cortex.

Sisälllys

1. TUTKIMUKSEN TAUSTAT	5
1.1 Transkraniaalinen magneettistimulaatio	5
1.1.1 TMS:n tausta	5
1.1.2 Fysiikka ja fysiologia	5
1.1.3 Motorinen aktivaatiokynnys (motor threshold)	6
1.1.4 Sarja-TMS.....	6
1.1.5 Navigoitu transkraniaalinen magneettistimulaatio.....	7
1.2 Arousal.....	9
1.2.1 Arousal ja tarkkaavaisuus	9
1.2.2 Arousalin habituaatio	10
1.3 Tapahtumapotentiaalit (ERP, event related potential).....	11
1.3.1 Yleisesti tapahtumapotentiaaleista	11
1.3.2 Tapahtumasidonnaiset kuuloheräevasteet	11
1.3.3 Auditiiivinen N1-aalto ja sen komponentit.....	11
1.3.4 N1-habituaatio.....	12
1.3.5 N1 ja poikkeavuusnegatiivisuus (MMN)	14
1.3.6 Tapahtumapotentiaalit, aivokuoren ärtyvyys ja reaktioajat.....	15
1.4 Repetition suppression	17
1.5 Työn tarkoitus	19
2. MATERIAALIT JA METODIT	20
3. TULOKSET	23
4. POHDINTA JA PÄÄTELMÄT.....	26
5. LÄHDELUETTELO.....	28

1. TUTKIMUKSEN TAUSTAT

1.1 Transkraniaalinen magneettistimulaatio

1.1.1 TMS:n tausta

TMS eli transkraniaalinen magneettistimulaatio on non-invasiivinen aivokuoren hermorojen stimulaatiotekniikka (Barker, Jalinous & Freeston 1985). Se on saavuttanut vakiintuneen aseman motoristen häiriöiden tutkimuksessa, ja sen kelpoisuudesta mm. motoristen häiriöiden, migreenin, depression ja Alzheimerin taudin hoidossa on saatu lupaavia tuloksia (Bentwich et al. 2011, Cantello 2002, Demirtas-Tatlidede et al. 2008, Edwards, Talelli & Rothwell 2008, Rossini 2007).

1.1.2 Fysiikka ja fysiologia

Magneettistimulaatio perustuu muuttuvan magneettikentän indusoimaan pyörteiseen sähkökenttään (Barker 1991, Ruohonen, Ilmoniemi 2005, Ueno 1989). Kun indusoitu sähkökenttä on E , aivojen sähkönjohtavuus eli konduktanssi σ ja kudoksen sähkövirta J :

$$J = E \sigma.$$

Sähkövirta J on olemassa aina, kun $E \neq 0$ ja $\sigma \neq 0$ (Ruohonen, Ilmoniemi 2005).

Stimulaatiokelassa kiertävä sähkövirta luo magneettikentän, joka on kohtisuora kelaan nähden. Indusoituva sähkökenttä on yhdensuuntainen kelan kanssa, ja kelaan nähden sähkövirran radiaalinen komponentti on 0. Kelassa kulkevan sähkövirran huippuarvo on n. 2–8 kA, ja se kiertää noin 0,5 ms:n ajan (Ruohonen, Ilmoniemi 2005).

Magneettikenttä itse ei aiheuta muutoksia neuronien toiminnassa, mutta indusoituva sähkökenttä aivokuorelle saa aivokudoksen ionit liikkumaan. Kun indusoitu sähkökenttä aikaansaa riittävän sähkövirran aksonin depolarisoimiseen, aktiopotentiaali syntyy ja etenee laskevia hermoratoja pitkin. TMS aktivoi myös interneuroneja ja muita neuroneja, jotka synapsien välityksellä säätelevät pyramidaaliradan neuroneja. Magneettistimulaatiolla aikaansaadut MEP-potentiaalit eivät siis kerro aivokudoksen johtavuudesta, vaan neuronien ja synapsien ärtyvyydestä (Day et al. 1989).

Kun magneettistimulaatio kohdistetaan aivojen liikeaivokuorelle, se voi aiheuttaa laskevien motoristen ratojen aktivoitumisen, jota voidaan mitata kohdelihaksesta elektromyografialla (EMG). Magneettikenttä on riippumaton kudoksesta, jonka se läpäisee, joten sähkökenttä saadaan kohdistettua haluttuun kohteeseen riippumatta kelan ja aivokuoren välisen kudoksen eli kallon johtavuudesta (Ruohonen, Ilmoniemi 2005, Edwards, Talelli & Rothwell 2008).

Magneetti- tai sähköstimulaation syvyysuuntainen kohdistaminen on mahdotonta, koska syviä kudoksia ei voida stimuloida ilman pinnallisten kudosten voimakkaampaa stimulaatiota. Magneettistimulaatio myös heikkenee sähköstimulaatiota nopeammin kudoksen syvyysuunnassa (Ruohonen, Ilmoniemi 2005, Saypol et al. 1991).

1.1.3 Motorinen aktivaatiokynnys (motor threshold)

Resting motor threshold (RMT, motorinen aktivaatiokynnys levossa) on stimulaatiointensiiteetti, jolla puolet annetuista stimulaatioista aiheuttaa vähintään 50 μV :n lihasvasteen (Motor Evoked Potentialin l. MEP:n) lihaksen ollessa levossa. RMT on yksilöllinen ja riippuu aivokuoren ärtyvyydestä, joten sen määrittäminen on keskeinen osa TMS-tutkimusta (Rossini 2007). Usein stimulaatiointensiiteetti ilmoitetaan prosentteina RMT:sta.

Active motor threshold on intensiteetti, joka aikaansaa 100–200 μV MEP-potentiaalin jännitetyssä lihaksessa (Rossini 2007).

1.1.4 Sarja-TMS

Sarja-TMS (repetitive TMS, rTMS) muokkaa liikeaivokuoren ärtyvyyttä (motor excitability) (Di Lazzaro et al. 2011, Pascual-Leone et al. 1994, Fitzgerald, Fountain & Daskalakis 2006). Yleistettynä: korkean taajuuden stimulaatio lisää liikeaivokuoren ärtyvyyttä ja kasvattaa MEP:ien amplitudia vielä pari minuuttia rTMS-stimulaation jälkeen, kun taas 1 Hz rTMS heikentää ärtyvyyttä ja pienentää MEP-amplitudeja (Di Lazzaro et al. 2011).

1.1.5 Navigoitu transkraniaalinen magneettistimulaatio

NBS (navigated brain stimulation) on nTMS (navigoitu TMS)-metodi, jossa stimulaation tueksi on liitetty potilaan aivojen MRI-kuvaus (Magnetic resonance imaging) ja neuronavigaatio. MRI-kuvan tunnetut koordinaatit yhdistetään potilaan pään tunnettuihin koordinaatteihin ja reaaliaikaisen pään asentoa ja stimulaatiokelaa seuraavan navigoinnin avulla voidaan yhdistää tieto aivojen anatomisesta rakenteesta tunnettuun stimuloimattoman voimakkuuteen, jolloin vahvin sähkökenttä voidaan kohdistaa haluttuun aivokuoren alueeseen (Ruohonen, Karhu 2010).

TMS:n spatiaalisen tarkkuuden maksimoinnilla nTMS vahvistaa magneettistimulaation fysiologisia vaikutuksia (Julkunen et al. 2009, Bashir, Edwards & Pascual-Leone 2011). Bashirin (2011) tekemässä tutkimuksessa terveille koehenkilöille annettiin joko navigoitua tai navigoimatonta matalataajuisia toistuvaa magneettistimulaatiota (1 Hz, 1600 pulssia). Sekä stimuloitua että kontralateraalisen stimuloimattoman aivokuoren motoristen suoritus-ten (puristusvoima, reaktioaika, pihtiote, MEP-amplitudi) muutoksia verrattiin stimuloimattomia edeltäneisiin suorituksiin.

Navigoidun rTMS:n jälkeen stimuloimattoman primäärisen motorisen kuoren (M1) kontrolloiman kohdelihaksen MEP-amplitudin keskiarvo kasvoi 34 %, kun navigoimattoman rTMS:n jälkeen amplitudin kasvu oli merkittävästi vähäisempää. Stimuloimattoman aivokuoren kontrolloiman käden voima voimistui, sormen naputustiheys nopeutui ja reaktioaika lyheni navigoidun rTMS:n jälkeen, kun taas stimuloitua aivokuoren kontrolloimassa kädessä muutokset eivät olleet merkittäviä. Tutkimus osoitti, että stimulaation vaikutus hemisfäärien väliseen modulaatioon voimistuu stimulaation tarkkuuden ja toistettavuuden parantuessa (Bashir, Edwards & Pascual-Leone 2011).

Stimulaation tarkkuus määritetään erona arvioidun ja todellisen kohteen välillä. Navigoidun magneettistimulaation tarkkuus ilmoitetaan millimetreinä laitteiston arvioiman ”hotspotin” eli sähkökentän voimakkaimman kohdan, ja hotspotin todellisen sijainnin välimatkan mukaan (Ruohonen, Karhu 2010).

Tarkkuus määräytyy

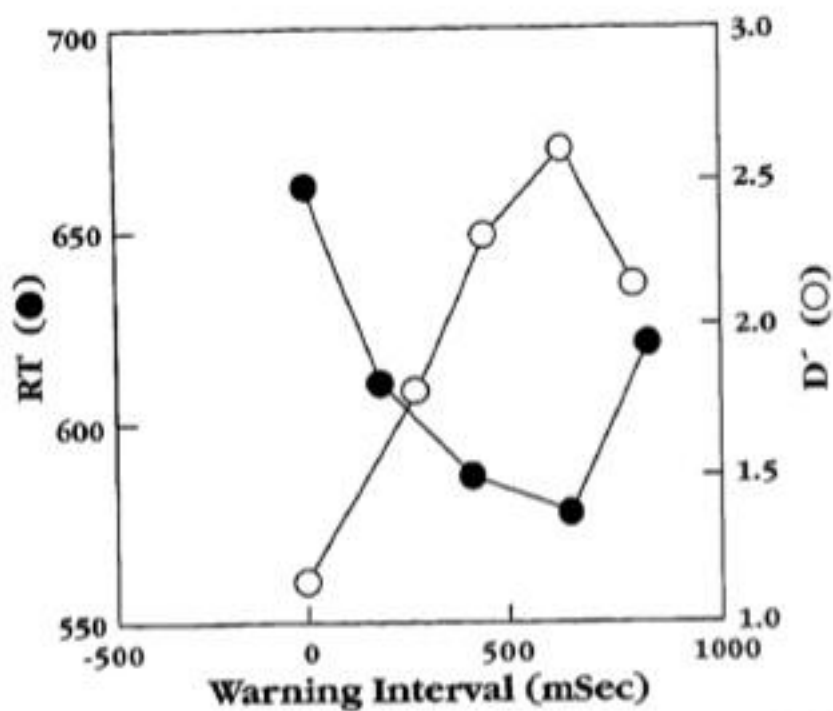
- kelan paikannuksen tarkkuudesta
- rekisteröintilaitteiston liikkumisesta mittauksien aikana
- sähkökentän virhearvioinnista
 - kelan ominaisuuksien virhearvioinnista
 - koko, muoto, yksityiskohdat
 - lasketun sähkökenttämallin virheistä
 - kudosten johtavuus on arvioitu
- koordinaattien yhdistämisen tarkkuudesta
 - mahdolliset virheet rekisteröintiprosessin aikana
 - MRI-kuvan resoluutio

(Ruohonen, Karhu 2010).

1.2 Arousal

1.2.1 Arousal ja tarkkaavaisuus

Arousal tarkoittaa hetkellistä kapasiteettia vastaanottaa epäspesifisiä sensorisia ärsykeitä ja tarvittaessa vastata niihin. Korkea arousal-taso voi parantaa reaktioita ja tarkkaavaisuutta tilanteissa, joissa tarvittava aisti-informaatio on saatavilla vain hetken mutta heikentää suoritusta kiireettömissä tehtävissä. Arousal-taso vaihtelee hitaasti päivän aikana (tonic arousal) unen, syömisen, endogeenisen neuraalisen säätelyn ja endokriinisen vuorokausirytmien mukaan, mutta voi myös muuttua nopeasti (phasic arousal) yksilön kohdatessa kognitiivisen tai fyysisen haasteen (Kuva 1.) (Whyte 1992).



Kuva 1. Reaktioajan (RT) ja suorituksen tarkkuuden (D) muutos, kun suoritusta edelsi varoitusaäni. Whyte, 1992, lainannut mukailleen teoksesta "Posner MI. Chronometric exploration of mind. New York: Oxford University Press, 1986: 122-50"

1.2.2 Arousalin habituaatio

Arousal-reaktion habituaatio, eli reaktion heikkeneminen ärsykkeen toistuessa, ei johdu aistielinten tai hermoratojen väsymisestä, vaan aivojen inhibitorisista mekanismeista, jotka lisääntyvät, kun stimulus totutaan. Uusi ärsyke aktivoi eksitoivia mekanismeja, jotka lisäävät arousalia. Kun ärsyke toistuu, eksitoivat mekanismit aktivoivat inhibitorisia mekanismeja, jotka vaimentavat arousalia. Jos ärsyke jatkaa toistumista, lopulta inhibitoriset mekanismit vaimentavat arousalin kokonaan (Stein 1966). Vaikka habituaatiota on tutkittu lähes vuosisata, sen neuronaalet mekanismit ovat edelleen varsin tuntemattomia (Rankin et al. 2009).

Ärsykkeen toistaminen arousalin katoamisen jälkeenkin voi johtaa paikallisesti neuronitoiminnan heikkenemiseen. Podvoll ja Goodman (1967) totesivat, että EEG:llä mitattu vaste kissan talamuksen ja mediaalisen aivorungon alueella pieneni kissan tottuessa ärsykkeeseen, ja lopulta vaste heikkeni jopa alle perustason (Podvoll, Goodman 1967).

Jos aiemman ärsykkeen tilalle vaihdetaan uusi, arousal-reaktio syntyy jälleen. Jos uusi ärsyke muistuttaa aiempaa, inhiboivat mekanismit voivat kuitenkin aktivoitua osittain ja arousal on heikompi kuin täysin uudelle ärsykkeelle (Stein 1966).

Dishabituaatio on habituaation kumoutumista, kun ärsykkeen kanssa esitetään voimakas poikkeava ärsyke. Tällöin eksitoivat mekanismit aktivoituvat ja inhibitoriset vaimenevat (Stein 1966).

1.3 Tapahtumapotentiaalit (ERP, event related potential)

1.3.1 Yleisesti tapahtumapotentiaaleista

Tapahtumapotentiaali (event related potential, ERP) on mitattava hermostotapahtuma, joka syntyy afferenteissa synapsireiteissä ja aivoissa vasteena ulkoiselle ärsykkeelle. Sensorinen ERP koostuu useista negatiivisista ja positiivisista aalloista eli EEG:llä mitattavista sähköisistä potentiaaleista. Tapahtumapotentiaaleihin vaikuttavat sekä ärsykkeen fyysiset (esim. voimakkuus, taajuus ja kesto) että fysiologiset (esim. yllättävyys ja aivojen vireystaso) ominaisuudet. Tapahtumapotentiaalit mahdollistavat aivojen fysiologisten toimintojen tutkimisen, koska ERP:n potentiaaliaallot ovat ajallisesti yhdistettävissä aivojen fysiologisiin toimintoihin. Näitä aaltoja tutkimalla voidaan havaita muutoksia aivojen toiminnassa. ERP-aallot ovat negatiivisia tai positiivisia riippuen potentiaalin suunnasta aivotoimintaa mittaaviin EEG-elektrodeihin nähden. Aallot nimetään varauksensa ja ärsykkeen ja aallon syntymisen välillä olevan viiveen mukaan. Esimerkiksi positiivinen aalto, joka ilmaantuu noin 300 ms:n viiveellä ärsykkeen alusta, on P300-aalto (kirjallisuudessa myös P3) (Andreassi 1995).

1.3.2 Tapahtumasidonnaiset kuuloherätevasteet

AEP:it (auditory evoked potentials) kuvaavat ääniärsykkeisiin liittyviä sensorisia aivovasteita. AEP:n eri komponentit kuvaavat ärsykkeen prosessoinnin etenemistä korvasta kuuloaivokuorelle, ärsykkeen prosessointia aivokuorella ja ärsykkeen aiheuttamia aivojen fysiologisia muutoksia (Andreassi 1995). AEP-komponentit latenssilla 0–10 ms syntyvät aivorungossa, ja jokainen komponentti voidaan jäljittää tiettyyn rakenteeseen kuulojärjestelmässä (Jewett, Williston 1971).

1.3.3 Auditiivinen N1-aalto ja sen komponentit

N1-aalto kuvaa ärsykkeen fyysisten ominaisuuksien esitietoista prosessointia aivoissa ennen tietoista reagointia. Se ei kuvaa yksittäistä tapahtumaa aivoissa, vaan koostuu useasta aivojen eri alueilla tapahtuvasta prosessista. Kuuloaivokuorella, assosiativisilla kuorilla ja motorisilla kuorilla tapahtuvia prosesseja kutsutaan ”varsinaisiksi” N1-komponenteiksi.

Temporaalinen prosessointi, frontaalinen prosessointi ja ”mismatch negativity” (esitietoinen ärsykkeiden välisten muutosten aistiminen) ovat prosesseja, jotka liittyvät N1-aaltoon, mutta ylittävät kestoltaan N1-aallon (Näätänen, Picton 1987).

N1 sijoittuu hetkeen 50–150 ms yksittäisen ääniärsykkeen soinnin alkamishetkestä (onset) tai lopun (offset) jälkeen. Rapin et al. totesivat omassa tutkimuksessaan keskimääräiseksi N1-latenssiksi 90 ms käytettäessä click-ääniärsykettä. Latenssi piteni 10–15 ms käytettäessä tone-ääniärsykettä. N1-amplitudi kasvaa ärsykkeen intensiteetin kasvaessa (Rapin et al. 1966). Offset-N1 korostuu vasta äänen kestäessä yli 500 ms ja N1-amplitudi kasvaa äänen keston pidentyessä (Pratt et al. 2007). N1-amplitudi äänille, joiden voimakkuuden muutos nolosta maksimiin kesti yli 30–50 ms, oli pienempi kuin nopeammin nousevilla äänillä (Näätänen, Picton 1987).

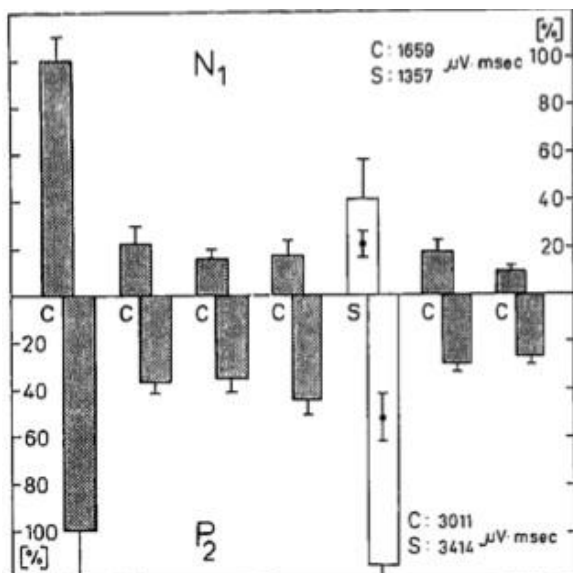
Binauraalinen (molempiin korviin) stimulaatio lisää vasteen amplitudia vähemmän, kuin mitä kahden monoauraalisen (yhteen korvaan) stimulaation summa olisi. Tämä viittaa inhibitiomekanismeihin kuuloaivokuorien välillä (Näätänen, Picton 1987). Koska kummastakin korvasta lähtee useampia yhteyksiä kontralateraalille kuuloaivokuorelle kuin ipsilateraalille, monoauraalisen stimulaation ERP:it ovat voimakkaampia kontralateraalilla aivopuoliskolla kuin ipsilateraalilla (Rosenzweig 1951).

1.3.4 N1-habituatio

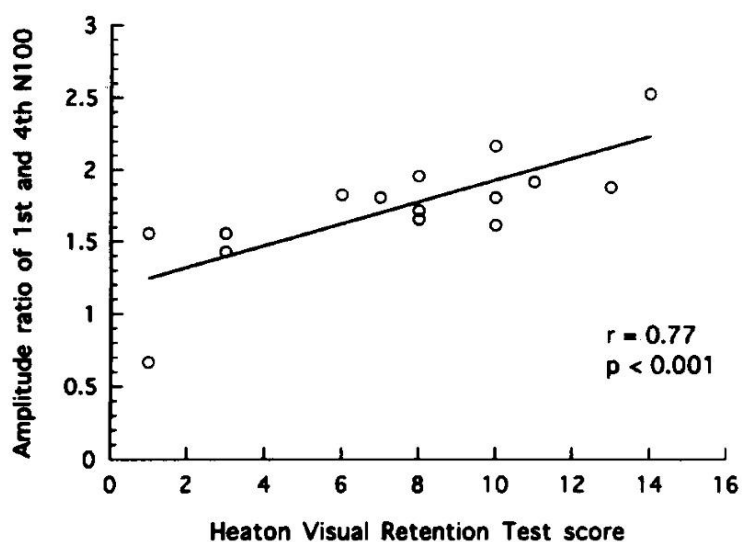
Ärsykkeen toistuessa tarpeeksi tiheästi ERP-amplitudit laskevat hermoverkkojen habitoituessa eli tottuessa ärsykkeeseen (Fruhstorfer, Soveri & Järvilehto 1970). ISI:n ollessa 1 s EEG-vasteet sekä auditiiviselle (Kuva 2.) että somatosensoriselle ärsykkeelle heikkenivät nopeasti. Ensimmäisen, habituoitumattoman ärsykkeen N1-amplitudin ollessa 100 % toisen ärsykkeen N1-amplitudi on enää noin 24 %. Kun yleinen habituatio ärsykkeelle on kehittynyt, sen dishabituatio muun modaliteetin ärsykkeellä on vaikeaa afferenttien sensoreiden reittien kulkiessa osittain yhdessä (Fruhstorfer 1971).

Soininen et al. (1995) löysivät 16 potilaan tutkimuksessa yhteyden heikentyneen N1-habituatioon, molempien amygdalojen ja otsalohkon surkastumisen ja AAMI (Age-Associated Memory Impairment) -oireiden vakavuuden välillä (Kuva 3.). Mitä pienemmät

amygdalojen tilavuudet olivat, sitä heikompi N1-habituatio oli. Otsalohkon pieni tilavuus oli verrannollinen habituatioon heikkenemiseen, mutta ei merkittävästi. N1-habituatioon heikkeneminen oli myös yhdistettävissä mataliin kognitiivista suorituskykyä mittaaviin MMS-pisteisiin (Soininen et al. 1995).



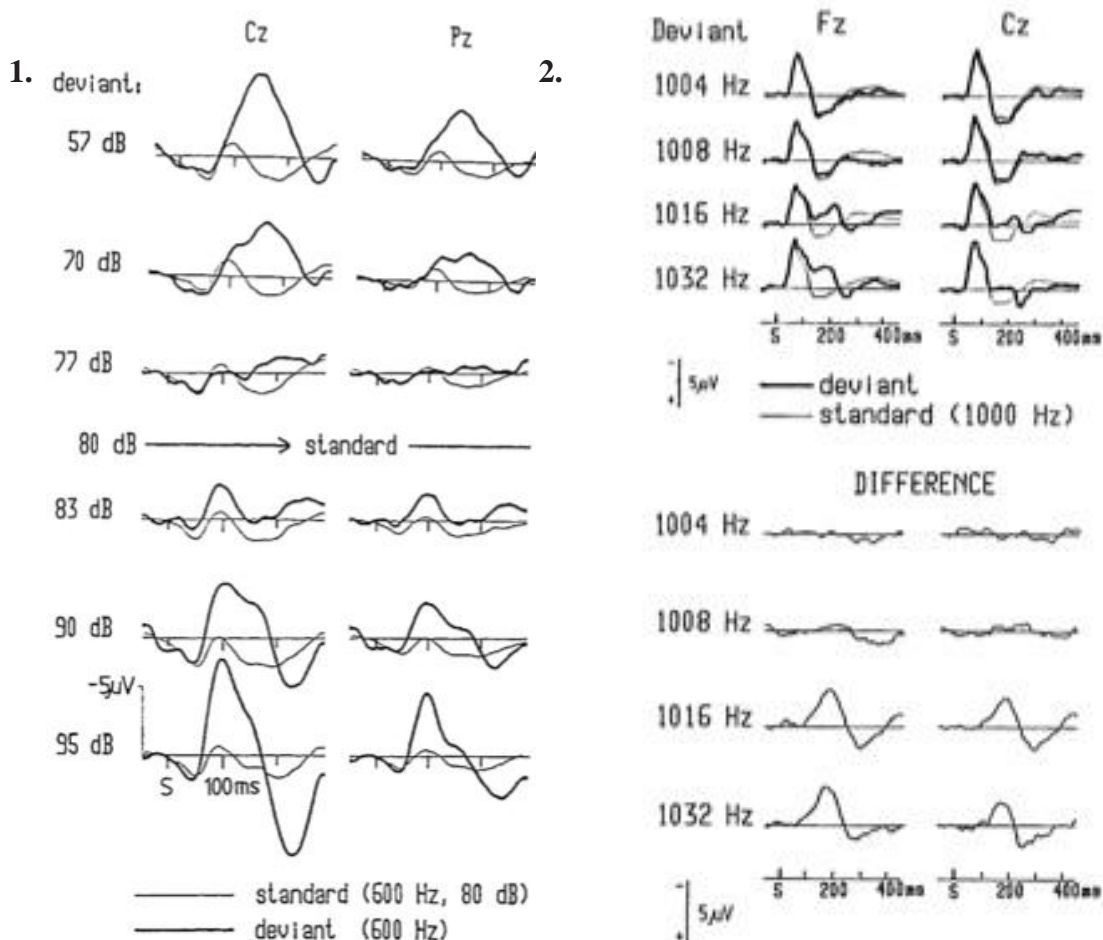
Kuva 2. N1 (ylempi puolisko) ja P2 (alempi puolisko) habituatio CCCCSCC-sarjassa (C = ääniärsyke; S = somatosensorinen ärsyke). Somatosensorisen ärsykeen N1-aallon pieneneminen sen sijoituessa auditiiviseen habituatioisarjaan kuvaa yleistä heteromodaalista habituatiota ääni- ja tuntoärsykkeiden välillä. (Fruhstorfer 1971)



Kuva 3. Korrelaatio N1-habituatioon ja näkömuistia mittaavan Heaton Visual Retention Test -pisteiden välillä. (Soininen et al. 1995)

1.3.5 N1 ja poikkeavuusnegatiivisuus (MMN)

Kun muuten samanlaisista äänistä koostuvaan äänisarjaan lisätään väliin poikkeava ääni, EEG:llä voidaan havaita muutos mitatuissa tapahtumapotentiaaleissa. Amplitudin muutos on sitä suurempi, mitä enemmän äänen taajuus, intensiteetti tai sisältö muuten eroaa sarjan perusäänestä. Poikkeavuusnegatiivisuus (MMN, mismatch negativity) on itsenäinen prosessi, joka ylittää vaikutuksellaan N1-aallon keston. Voimakkaamman intensiteetin poikkeaman aiheuttama MMN-amplitudi summautuu N1-amplitudiin, mutta heikompi intensiteetti kasvattaa amplitudia lähinnä N1–P2 -välillä. Samoin lievä taajuuden kasvu (32 Hz) näkyy muutoksena N1–P2 -välillä eikä juuri N1-amplitudissa (Näätänen, Picton 1987) (Kuva 4.).



Kuva 4. Ero EEG-mittauksessa, kun perusäänten (standard) sekaan on lisätty (suhde 9:1) 1. intensiteetiltään tai 2. taajuudeltaan poikkeavia ääniä (deviant) (Näätänen, Picton 1987).

1.3.6 Tapahtumapotentiaalit, aivokuoren ärtyvyys ja reaktioajat

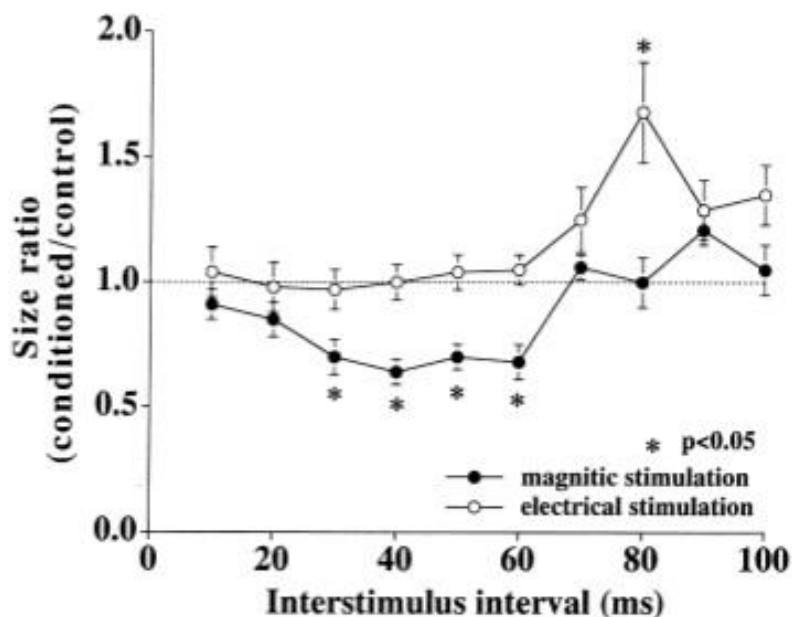
Karlin et al. (1971) tutkivat motoristen ja auditiivisten tapahtumapotentiaalien interaktioita. Koehenkilöt kuuluivat kaiuttimista korkeita ja matalia ääniä, joihin heidän piti reagoida tehtävän mukaisesti. Yksinkertaisessa kokeessa (Sr) koehenkilöiden piti mahdollisimman nopeasti vastata ärsykkeeseen liikuttamalla sormea, valikoivassa kokeessa piti reagoida vain määrättyihin ärsykkeisiin (S+) ja olla reagoimatta muihin (S-). Tutkijat totesivat, että EEG:n suuriamplitudiset N1-aallot olivat yhdistettävissä nopeampiin reaktioaikoihin ja pieniamplitudiset N1-aallot korreloivat hitaampien reaktioiden kanssa. Vastaava korrelaatio nähtiin myös seuraavien positiivisten aaltojen (P2, P3, P4) amplitudeissa, suuret amplitudit olivat yhdistettävissä nopeampiin reaktioaikoihin. Karlin et al. olettivat selityksen olevan arousal, joka ilmeni sekä suurempina N1-aaltoina että nopeampina reaktioaikoina (Karlin et al. 1971).

ERP-potentiaaleissa N1-aalto S+ ja S- -ärsykeille oli samansuuruinen, mutta P3-aalto oli merkittävästi suurempi S- -stimuluksille. Tutkijat olettivat syyn olevan ajoitus: P3-aalto seuraa noin 300 ms soinnin alkamisajan jälkeen, jolloin koehenkilö ehtii reagoida ääneen. N1-aallon hetkellä koehenkilö ei ole taas voinut vielä reagoida ääneen. He eivät kuitenkaan osanneet selittää, miksi S- -vaste oli voimakkaampi kuin S+ -vaste (Karlin et al. 1971).

Furubayashi et al. (2000) totesivat TMS-tutkimuksessaan, että voimakkaat ääniärsykkeet (yli 80 dB) supressoivat aivokuoren ärtyvyyttä 30–60 ms äänen jälkeen. Koehenkilöt kuuluivat lujan äänen kuulokkeista, ja 20–100 ms (ISI, interstimulus interval) äänen jälkeen seurasi joko magneettistimulaatio (TMS) tai transkraniaalinen sähköstimulaatio (TES) (Kuva 5.). Kun magneettistimulaatiota edelsi ääniärsyke, joka oli yli 80 dB voimakkuudeltaan ja kestoltaan yli 50 ms, MEP-vasteiden amplitudit pienenevät merkittävästi verrattuna pelkkään TMS-stimulaatioon. Jos äänien välinen aika (ITI, intertrial interval) oli alle 5 s, supressiota ei tapahtunut ollenkaan, ja supressio oli suurimmillaan kun ITI oli 20 s. TES-stimulaation MEP-vasteita ääniärsykkeet eivät supressoineet, minkä tutkijat päättelivät johtuvan TES:n riippumattomuudesta aivokuoren ärtyvyydestä (Furubayashi et al. 2000).

Ryhmä huomasi myös, että 70–100 ms äänen jälkeen annettujen TES-stimulaatioiden MEP-vasteet olivat merkittävästi suurempia kuin ilman ääntä annettujen. Myös magneettistimulaation synnyttämässä MEP-potentiaaleissa havaittiin pientä kasvua perustasosta, kun

ISI oli 95 ms. Tämän pääteltiin johtuvan ääniärsykkeiden selkäytimen johtavuutta lisäävää vaikutuksesta (Furubayashi et al. 2000).



Kuva 5. Äänen jälkeisten TES- ja TMS-stimulaatioiden vertailukaavio perusmittauksiin verrattuna. (Furubayashi et al. 2000)

Fisher et al. (2004) toistivat Furubayashin ryhmän mittauksen antamalla koehenkilöille ääniärsykkeen 50 tai 70 ms ennen TMS-stimulaatiota. He löysivät selvän MEP-vasteiden supression ISI:n ollessa 50 ms, mutta eivät aivokuoren ärtyvyyttä supressoivaa tai lisäävää vaikutusta 70 ms ISI:llä (Fisher et al. 2004).

Myös Kühn et al. (2004) tutkivat ääniärsykkeen vaikutusta aivokuoren ärtyvyyteen, mutta koehenkilöinä käytettiin Parkinsonin tauti-potilaita ja TES:n sijaan käytettiin subkortikaalista sähköstimulaatiota (DBS, deep brain stimulation). Kuten TES, DBS ei ole riippuvainen aivokuoren ärtyvyydestä. Äänen ja stimulaatioiden välisenä ISI:na käytettiin 50 ms. Heidänkin tuloksensa osoittivat ääniärsykkeen inhiboivan aivokuoren ärtyvyyttä (Kühn et al. 2004).

1.4 Repetition suppression

Koska habituaatio määritellään toistuvan stimulaation aiheuttamana behavioraalisen vasteen heikentymisenä, joka voidaan kumota poikkeavalla ärsykkeellä (Rankin et al. 2009), on lisäksi otettu käyttöön termi repetition suppression (RS). Tällä tarkoitetaan neuronaalisen aktivaation heikkenemistä ärsykkeen toistuessa (Grill-Spector, Henson & Martin 2006). Termien sisällöt ovat suurelta osin päällekkäisiä, mutta RS:sta ei ole poissuljettu neuronien väsymisen mahdollisuutta.

Kuten habituaatiota, repetition suppressionia pidetään oppimisen ja ympäröivässä maailmassa selviytymisen edellytyksenä. Sen mekanismit ovat tuntemattomia, mutta kolme teoriaa on saanut erityisesti kannatusta (Grill-Spector, Henson & Martin 2006).

Väsymismalli (fatigue model) selittää RS:n puhtaasti neuronien väsymisenä tai adaptaationa stimulaation toistuessa (Miller, Desimone 1994). Tämä perustuisi kaikkien neuronien kykyyn adaptoitua toistuvaan stimulaatioon vähentämällä aktivaatiotiheyttään (firing-rate). Tämä teoria ei ota kantaa siihen, miksi neuronit adaptoituvat vain tietyille stimulukselle, mutta aktivoituvat taas toisille. Myöskään toiston suoritusta parantavaa vaikutusta teoria ei selitä (Grill-Spector, Henson & Martin 2006).

Kiihdytysmallin (facilitation model) mukaan aktivoituvien kortikaalisten alueiden informaation käsittelyyn tarvitsema aika lyhenee, ja ne toimivat nopeammin (Friston 2005). Tarkentumismallin (sharpening model) perusteella taas ärsykettä käsittelevän neuronipopulaation koko optimoituu ärsykkeen toistuessa (Wiggs, Martin 1998). Kaksi jälkimmäistä mallia ovat saaneet eniten kannatusta, koska ne pystyvät selittämään toiston suoritusta parantavan vaikutuksen ja neuronien valikoivan RS:n (Grill-Spector, Henson & Martin 2006). Nämä kaksi myös voidaan sisällyttää habituaation käsitteeseen.

RS on viime aikoina osoitettu myös liikkeen suorittamisen kuvittelussa (Hohlefeld, Nikulin & Curio 2011). Hohlefeld et al. (2011) tutkivat koehenkilöitä, jotka joko vain kuvittelivat peukalon liikkeen tai tekivät mahdollisimman pienen peukalon liikkeen voimakkuudella, joka ei ollut EMG:lla havaittavissa. EEG:lla tutkittiin koehenkilöiden alfa- ja beeta-taajuutta. Alfa-taajuuden oletettiin edustavan sensorista aktivaatiota, aikomusta liikkeen suoritukseen ja tarkkaavaisuutta, kun taas beeta-taajuuden oletettiin liittyvän liikkeen motoriseen suoritukseen. Tutkimuksessa todettiin sekä alfa- että beeta-aktivaation desy-

kronisaation heikkeneminen eli liikkeen kuvittelun toistuessa alfa- ja beeta-taajuudet lähenivät lepotilaa. Ilmiö oli selkeämpi alfa-taajuudella. Hamilton et al. (2009) osoittivat BOLD (blood-oxygen-level-dependent)-signaalin vaimentumisen fMRI-mittauksissa toistettaessa samoja käsieleitä (Hamilton, Grafton 2009). Nämä tutkimukset viittaavat siihen, että RS ei ole vain sensorinen ilmiö, vaan tapahtuu myös suorittavissa sentraalisissa prosesseissa.

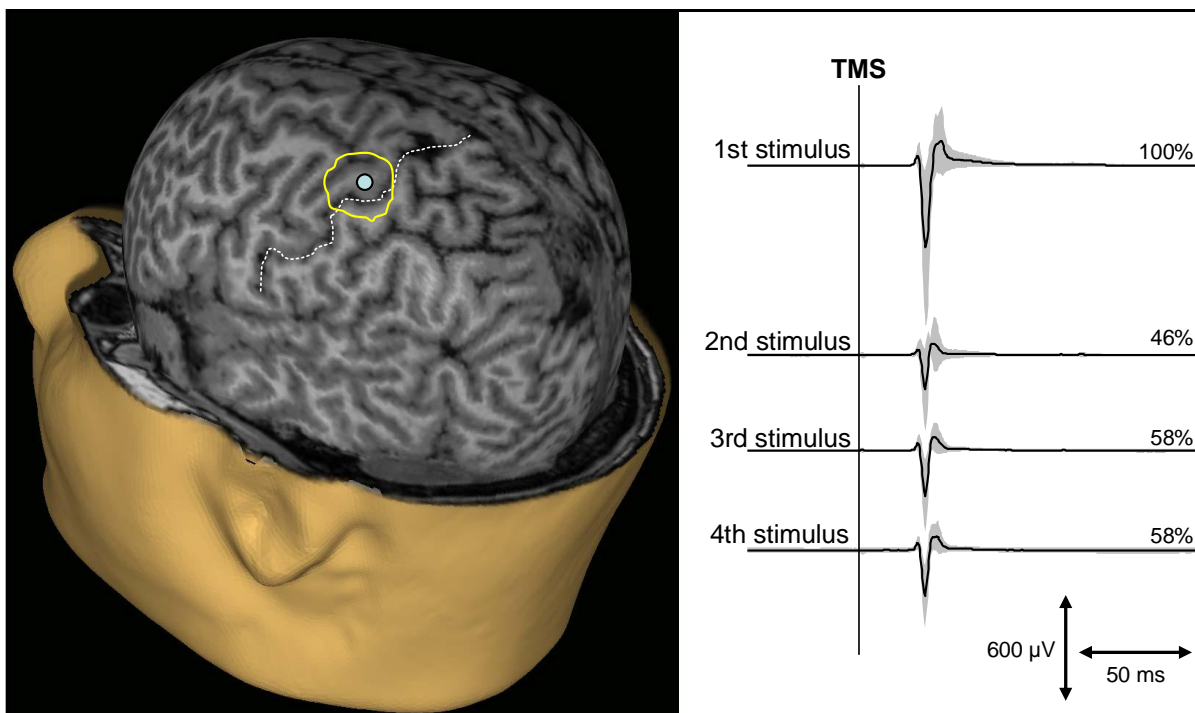
1.5 Työn tarkoitus

Habituaatio säätelee sensorisen informaation käsittelyä keskushermostossa, mutta viime aikoina samankaltainen ilmiö on osoitettu myös keskushermoston sisäsyntyisten prosessien säätelyssä. Tutkimusryhmämme tavoitteena oli tutkia, voidaanko primaarista motorista kuorta suoraan aktivoimalla osoittaa motorista habituaatiota (motor repetition suppression). M1-aluetta aktivointiin käytettiin navigoitua magneettistimulaatiota, ja koehenkilön vastetta mitattiin EEG:llä ja EMG:llä. Jos kortikaalisessa motorisessa järjestelmässä voidaan osoittaa habituaatiota, se on vahva viite habituaation rooliin yleisenä kortikaalisena ilmiönä, ei vain sensorisen tiedon säätelijänä.

2. MATERIAALIT JA METODIT

Kuusi oikeakätistä tervettä vapaaehtoista (5 miestä ja 1 nainen) iältään 22–58 vuotta osallistui tutkimukseen. Koehenkilöt kuvattiin etukäteen Siemens Magnetom Avanto 1,5T-skannerilla (Erlangen, Germany), jolla saatiin T1-painotteisia 3D MRI-kuvia. Näitä käytettiin TMS-navigoinnissa (Ruohonen, Karhu 2010). Jokaisen koehenkilön kuulokynnys määritettiin laskevan voimakkuuden ääniärsykesarjalla 90 dB:stä 20 dB:iin, taajuus 800 Hz, äänen kesto oli 84 ms. ja ISI 1s. Tämän jälkeen määritettiin jokaisen koehenkilön habituatiokontrolli ääniärsykeille. Koehenkilön oikeaan korvaan annettiin ääniärsykeitä, joiden voimakkuus oli 60 dB yli aiemmin selvitetyn kuulokynnyksen. Kontrolli koostui 160 äänestä (800 Hz). Äännet tulivat 4 äänen sarjoissa, sarjoja oli yhteensä 40, ISI 1 s, ITI 20 s. Kyseisellä ITI:lla tavoiteltiin vastaavaa asetelmaa kuin Furubayashi et al. aiemmassa työssä (Furubayashi et al. 2000). Tutkittavat kuuntelivat äänisarjoja passiivisesti; heidät oli ohjeistettu keskittymään esitettyyn äänettömään videoon. Äänistimulaatioon käytettiin Neuroscan Stim Audio System P/N 1105-laitteistoa, ja EEG-mittaukseen 60-kanavaista TMS-yhteensopivaa EEG-laitteistoa (Nexstim Oy, Helsinki, Finland).

NBS-laitteisto koostui navigaatiojärjestelmästä, TMS-stimulaattorista ja perhoskelasta, jonka pulssimuoto oli bifaasinen (Nexstim Oy, Helsinki, Finland). Stimulaation aikana tutkittavien lihasvasteet mitattiin kuusikanavaisella elektromyografialaitteistolla (EMG), nauhoitusnopeutena 1 kHz. Ag/AgCl-elektrodit asetettiin oikeaan ensimmäiseen dorsaaliseen interosseus-lihakseen (FDI) ja viiteen muuhun naapurilihakseen. TMS:n indusoimat MEP-potentiaalit mitattiin peak-to-peak -vasteena korkeimman ja matalimman perustasopikkeavuuden välillä.



Kuva 6. Kuvassa stimuloitu alue merkitty keltaisella ympyrällä.

Auditiivisen habituaatiokontrollin jälkeen vasen M1 paikannettiin etsimällä stimulaatiokohta, joka antoi suurimman MEP-amplitudin FDI-lihaksessa. Yli 50 μV :n vastetta pidettiin luotettavana (Rossini et al. 1994). Valitun stimulaatiokohdan RMT määritettiin threshold hunting-menetelmällä (Awiszus 2003) ja ohjelmistona käytettiin Motor Threshold Assessment Toolia (MTAT 2.0) (Awiszus ja Borckardt, 2012, <http://clinicalresearcher.org/software.htm>).

RMT:n selvittämisen jälkeen suoritettiin motorinen habituaatiokontrolli käyttämällä 120 stimulaatiota intensiteetillä 120 % rMT:sta. TMS-stimulaatiot annettiin 4 äänen sarjoissa, ISI 1 s ja ITI 20 s (Furubayashi et al. 2000). EMG- ja EEG-vasteet mitattiin ja tallennettiin. Jälkikäteen EMG-vasteet, joihin liittyi merkittävää lihasartefaktia, poistettiin manuaalisesti.

Motorisen habituaatiokontrollin jälkeen suoritettiin tutkimussarja, jossa 4 äänen sarjoihin lisättiin satunnaistettu TMS-stimulaatio. Äänen ja TMS:n välinen ISI määritettiin keskiarvoistamalla EEG:stä koehenkilön auditiivisesta habituaatiokontrollista N100-vasteen ajankohta. TMS siis ajoitettiin N100:n kanssa yhtäaikaisiksi. Mukana oli myös 4 äänen sarjoja ilman TMS-stimulaatiota. Tutkimuksessa oli 3 sessiota, joissa jokaisessa 40 äänisarjaa. Tämän jälkeen tehtiin vastaava tutkimus, mutta ääni-TMS -intervalliksi vaihdettiin 120 %

määritetystä N100-ajankohdasta. EMG- ja EEG-vasteet mitattiin ja tallennettiin. Koehenkilöt saivat tutkimuksen aikana toistuvasti ohjeen rentoutua, jos EMG:ssa ilmeni huomattavaa lihasartefaktaa. Jälkikäteen EMG-vasteista poistettiin manuaalisesti ne, joissa lihasartefaktaa esiintyi merkittävästi.

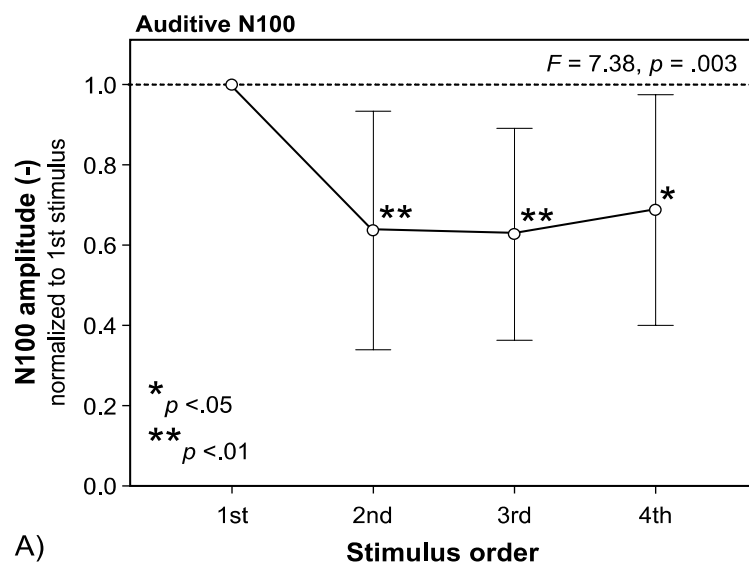
EEG mitattiin 1450 Hz näytteistystaajuudella, 16-bitin tarkkuudella, 350 Hz alipäästösuotimella. Vertikaalinen elektro-oculogrammi (EOG) mitattiin elektrodeista oikean silmän ylä- ja alapuolella. EEG prosessoitiin Matlab 7.2-ohjelmalla (MathWorks Inc., Natick, MA). EEG suodatettiin 2–40 Hz taajuusalueeseen ja jaettiin 500 ms:n segmentteihin. Segmentti tasattiin perustasoon 100 ms ennen ärsykettä. N100-amplitudit määritettiin FCz tai Cz -kanavilta, riippuen siitä, kumpi antoi selkeämmän vasteen.

Keskiarvoistetut vasteamplitudit (MEP, TMS N100 ja auditiivinen N100) jokaiselta potilaalta käsiteltiin riippuvaisina tekijöinä. Yleistettyä lineaarista mallia käytettiin stimulaatiojärjestyksen merkityksen analysointiin. Post hoc -analyysissä käytettiin Sidak-tarkastusta. Merkittävänä tuloksena pidettiin arvoa $p > 0.05$.

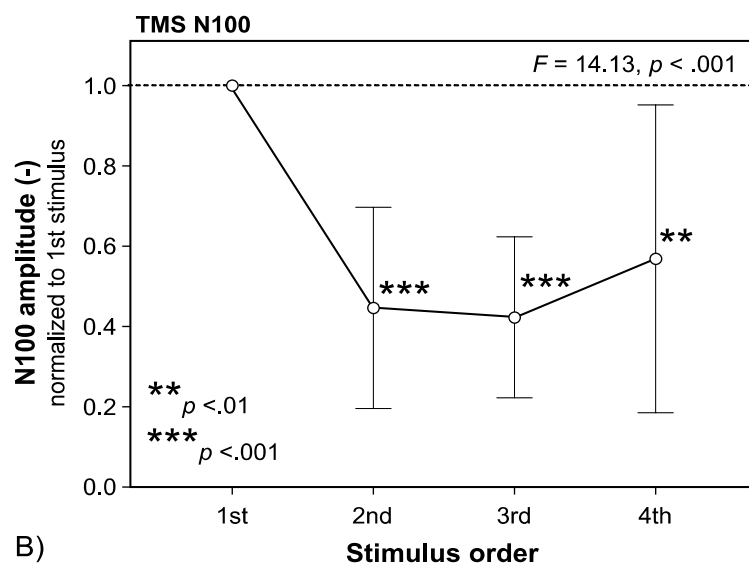
3. TULOKSET

RS tuli selkeästi esiin auditiivisissa N100-vasteissa amplitudin 31– 37 % pienenemisenä äänisarjan ensimmäisen ja sitä seuraavien vasteiden välillä. (Kuva 7A.) Vastaava tulos saatiin myös TMS:n N100-vasteissa, joissa amplitudi pieneni 43–58 % sarjan ensimmäisen ja seuraavien vasteiden välillä. (Kuva 7B.) Myös TMS-stimulaation MEP-vasteissa havaittiin RS: amplitudit ensimmäisen ja sitä seuraavien MEP-amplitudien välillä pienenivät 42 – 46 %. (Kuva 7C.) Kontrollimittaukset perifeerisen medianus-hermon sähköstimulaatiolla eivät tuottaneet vastaavaa ilmiötä. EEG-datan analyysi osoittaa selvästi, kuinka TMS–EEG-vasteet lateralisoituvat stimuloitun hemisfäärin puolelle, kun taas auditiivinen stimulaatio ei lateralisoidu (Kuva 8.).

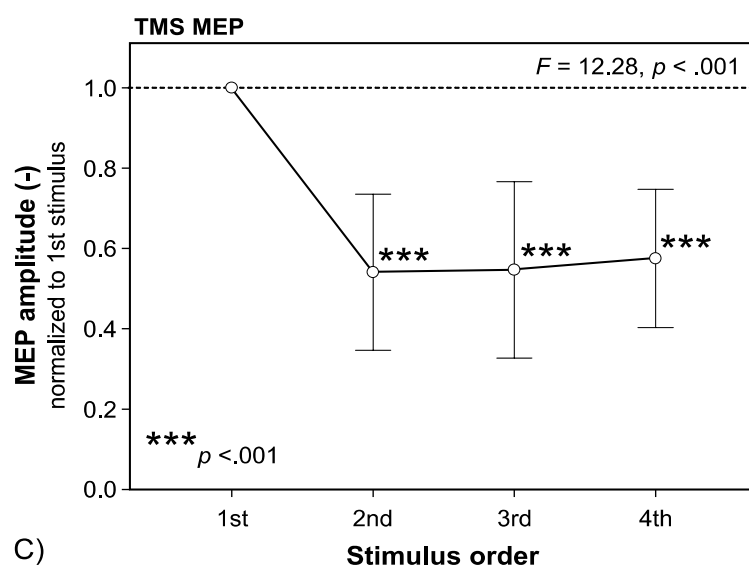
2.–4. stimulaatioiden välillä ei tilastollisesti merkittävää muutosta havaittu mittauksissa. Auditiivisessa N100- ja TMS–N100 -sarjoissa mittausten hajonta oli suurinta neljännessä vasteessa; MEP vasteissa neljännen vasteen hajonta oli vähäisintä.



A)

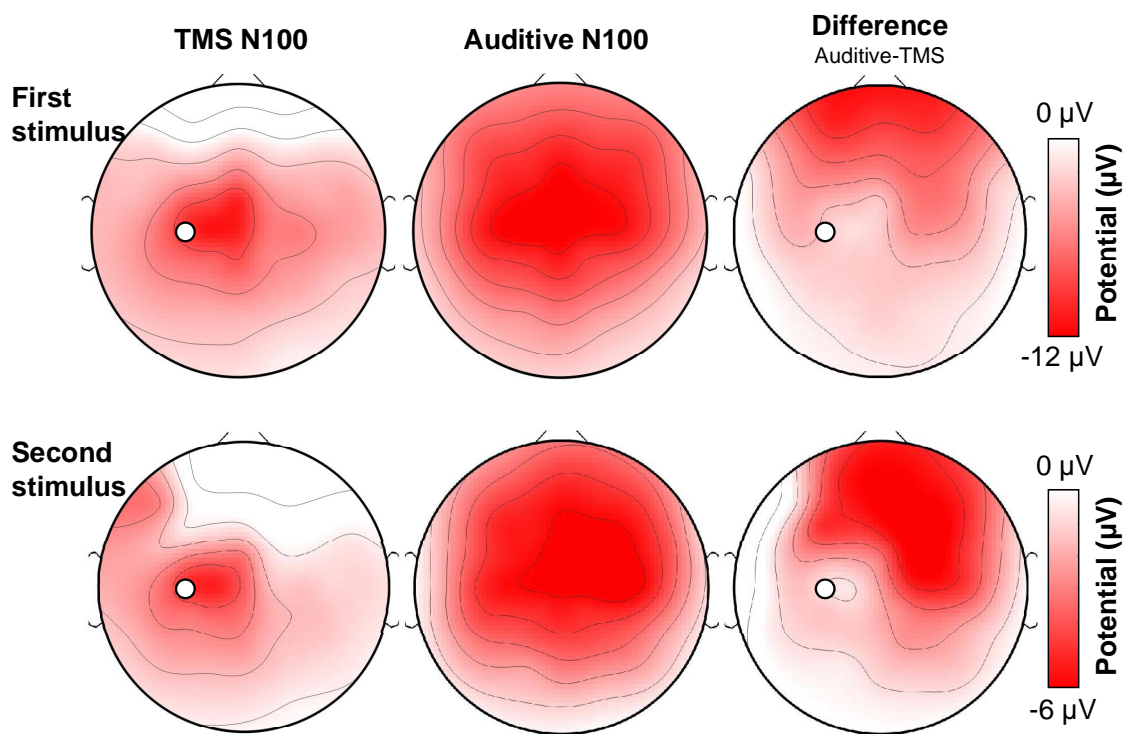


B)



C)

Kuva 7. A) habituaatio auditiivisessa sarjassa, vasteet esitetty suhteina 1. vasteeseen B) TMS-N100 habituaatio C) MEP RS



Kuva 8. TMS-N100 lateralisoituu stimuloidulle hemisfäärille. Auditiivinen N100 ei lateralisoidu.

4. POHDINTA JA PÄÄTELMÄT

Tutkimuksessa osoitettiin auditiivista habituaatiosta muistuttava repetition suppression -trendi sekä TMS:n aiheuttamissa EEG-potentiaaleissa että TMS:nn seurauksena syntyneissä MEP-potentiaaleissa. Vaikka koehenkilöitä oli vain kuusi, tulokset saavuttivat selvän tilastollisen merkittävyyden. Auditiivinen habituaatio on laajalti tutkittu ilmiö (Rankin et al. 2009), mutta motorisella kuorella tapahtuvaa habituaatiota ei ole ennen suoraan pystytty osoittamaan. Nykytietämyksellä mekanismi ilmiön takana jää tosin vielä epäselväksi.

Koska perifeerisessä medianus-hermon stimulaatiossa ei vastaavaa ilmiötä saatu esiin, oletetaan MEP-habituaation olevan sentraalinen ilmiö. Keskushermoston hermosolujen väsyminen on epätodennäköinen selittäjä ilmiölle 1000 ms edellisen stimulaation jälkeen (Brasil-Neto et al. 1993), joten oletamme MEP-habituaation käyttäytyvän joko RS:n kiihdyttämisen- (Friston 2005) tai tarkennusmallin (Wiggs, Martin 1998) mukaisesti.

TMS:n aiheuttaman suoran kortikaalisen modulaation aiheuttama vasteiden heikkeneminen voidaan sulkea pois. Vaikka ensimmäisen ja toisen vasteen välinen pieneneminen amplitudissa muistuttaa pari-pulssi-ilmiötä, ei sellaisen pitäisi enää esiintyä 300 ms jälkeen ensimmäisestä stimulaatiosta (Di Lazzaro et al. 2004, Ferreri et al. 2011). Myöskään neljän stimulaation 1 Hz:n sarjan ei ole todettu aiheuttavan motorisen ärtyvyyden laskua pidempien rTMS-sarjojen tapaan (Fierro et al. 2001, Inghilleri et al. 2006).

Tutkimuksessa ei käytetty noise-masking -menetelmiä TMS-kelasta stimuloidessa kuuluvien äänien (Nikouline, Ruohonen & Ilmoniemi 1999) peittämiseksi, koska kortikaalista arousalia ei haluttu moduloida jatkuvalla äänellä. On osoitettu, että TMS:n aiheuttamat EEG-muutokset eivät ole vain stimulaatioäänen aiheuttamia, vaan suora stimulaatiovaikutus on voimakkaampi, ja TMS-vaste lateralisoituu stimuloidulle hemisfäärille, kun taas äänen aiheuttamilla vasteilla ei ole selvää lateralisoitumista (Nikulin et al. 2003).

Kuitenkin auditiivinen habituaatio voi teoriassa vaikuttaa motoriseen kuoreen heikentämällä kortikaalista ärtyvyyttä. Toisaalta auditiivisen arousalin on todettu nopeuttavan reaktioaikoja Go/No-Go -tutkimuksessa (Karlin et al. 1971). TMS:n aiheuttamat äänet voivat siis vaikuttaa havaittuun ilmiöön.

Oletamme yllämainitun ilmiön selittyvän joko RS:n tarkennus- tai kiihdytysvaikutuksella (Friston 2005, Wiggs, Martin 1998). Mahdollinen mekanismi on, että TMS:n aktivoiman neuronipopulaation koko optimoituu säätelevien aivoalueiden (Herrero, Barcia & Navarro

2002, Stinear, Byblow 2003) käskystä kortikaalisen palautesäätelyjärjestelmän välityksellä. Toisaalta on myös mahdollista, että TMS:n aiheuttama ”turha” liike aiheuttaa sensorimotorisen feedbackin (Huttunen, Lauronen 2012) kautta interkortikaalista S1–M1-inhibitiota turhien liikkeiden välttämiseksi.

Yhteenveto: Tutkimuksessa todettiin auditiivista habituaatiota muistuttava TMS–EEG -potentiaalien ja TMS:n indusoimien MEP-vasteiden pieneneminen. Vastaavaa ilmiötä ei ole ennen kuvattu, eikä sen mekanismi ole nykykirjallisuuden valossa selvä. Todennäköisimpänä mekanismina pidimme muilta aivoalueilta tulevaa palautesäätelyä, joka optimoi neuronivasteita TMS:lle. Tämä tukisi käsitystä, että aivoissa kaikkia prosesseja käsitellään mahdollisimman tehokkaasti eli pienimmällä tarpeellisella neuronipopulaatiolla. Tulevaisuudessa motorisen habituaation tutkiminen potilasryhmillä, joilla aivokuoren toiminta on muuttunut tai heikentynyt, selventäisi mekanismeja ilmiön takana ja yleisesti aivotason habituaation mekanismeja.

5. LÄHDELUETTELO

Andreassi, J.L. 1995, *Psychophysiology human behavior and physiological response*, Erlbaum, Hillsdale (N.J.).

Awiszus, F. 2003, "TMS and threshold hunting", *Suppl Clin Neurophysiol*, vol. 56, pp. 13-23.

Awiszus F, Borckardt JJ (2012) (luettu 1.3.2015).
<http://clinicalresearcher.org/software.htm>.

Barker, A.T. 1991, "An introduction to the basic principles of magnetic nerve stimulation", *J Clin Neurophysiol*, vol. 8, no. 1, pp. 26-37.

Barker, A.T., Jalinous, R. & Freeston, I.L. 1985, "Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex", *Lancet*, vol. 1, no. 8437, pp. 1106-1107.

Bashir, S., Edwards, D. & Pascual-Leone, A. 2011, "Neuronavigation increases the physiologic and behavioral effects of low-frequency rTMS of primary motor cortex in healthy subjects", *Brain Topogr*, vol. 24, no. 1, pp. 54.

Bentwich, J., Dobronevsky, E., Aichenbaum, S., Shorer, R., Peretz, R., Khaigrekht, M., Marton, R.G. & Rabey, J.M. 2011, "Beneficial effect of repetitive transcranial magnetic stimulation combined with cognitive training for the treatment of Alzheimer's disease: a proof of concept study", *J Neural Transm*, vol. 118, no. 3, pp. 463.

Brasil-Neto, J., Pascual-Leone, A., Valls-Solé, J., Cammarota, A., Cohen, L.G. & Hallett, M. 1993, "Postexercise depression of motor evoked potentials: a measure of central nervous system fatigue", *Exp Brain Res*, vol. 93, no. 1, pp. 181-184.

Cantello, R. 2002, "Applications of transcranial magnetic stimulation in movement disorders", *J Clin Neurophysiol*, vol. 19, no. 4, pp. 272.

Day, B.L., Dressler, D., Maertens de Noordhout, A., Marsden, C.D., Nakashima, K., Rothwell, J.C. & Thompson, P.D. 1989, "Electric and magnetic stimulation of human motor cortex: surface EMG and single motor unit responses", *J Physiol*, vol. 412, pp. 449.

Demirtas-Tatlidede, A., Mechanic-Hamilton, D., Press, D.Z., Pearlman, C., Stern, W.M., Thall, M. & Pascual-Leone, A. 2008, "An open-label, prospective study of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in the long-term treatment of refractory depression: reproducibility and duration of the antidepressant effect in medication-free patients", *J Clin Psychiatry*, vol. 69, no. 6, pp. 930.

Di Lazzaro, V., Dileone, M., Pilato, F., Capone, F., Musumeci, G., Ranieri, F., Ricci, V., Bria, P., Di Iorio, R., de Waure, C., Pasqualetti, P. & Profice, P. 2011, "Modulation of motor cortex neuronal networks by rTMS: comparison of local and remote effects of six different protocols of stimulation", *J Neurophysiol*, vol. 105, no. 5, pp. 2150.

- Di Lazzaro, V., Oliviero, A., Pilato, F., Saturno, E., Dileone, M., Mazzone, P., Insola, A., Tonali, P.A. & Rothwell, J.C. 2004, "The physiological basis of transcranial motor cortex stimulation in conscious humans", *Clin Neurophysiol*, vol. 115, no. 2, pp. 255-266.
- Edwards, M.J., Talelli, P. & Rothwell, J.C. 2008, "Clinical applications of transcranial magnetic stimulation in patients with movement disorders", *Lancet neurology*, vol. 7, no. 9, pp. 827-840.
- Ferreri, F., Pasqualetti, P., Määttä, S., Ponzo, D., Ferrarelli, F., Tononi, G., Mervaala, E., Miniussi, C. & Rossini, P.M. 2011, "Human brain connectivity during single and paired pulse transcranial magnetic stimulation", *NeuroImage*, vol. 54, no. 1, pp. 90-102.
- Fierro, B., Piazza, A., Brighina, F., La Bua, V., Buffa, D. & Oliveri, M. 2001, "Modulation of intracortical inhibition induced by low- and high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation", *Exp Brain Res*, vol. 138, no. 4, pp. 452-457.
- Fisher, R.J., Sharott, A., Kühn, A.A. & Brown, P. 2004, "Effects of combined cortical and acoustic stimuli on muscle activity", *Exp Brain Res*, vol. 157, no. 1, pp. 1.
- Fitzgerald, P.B., Fountain, S. & Daskalakis, Z.J. 2006, "A comprehensive review of the effects of rTMS on motor cortical excitability and inhibition", *Clin Neurophysiol*, vol. 117, no. 12, pp. 2584-2596.
- Friston, K. 2005, "A theory of cortical responses", *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, vol. 360, no. 1456, pp. 815-836.
- Fruhstorfer, H. 1971, "Habituation and dishabituation of the human vertex response", *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, vol. 30, no. 4, pp. 306-312.
- Fruhstorfer, H., Soveri, P. & Järvillehto, T. 1970, "Short-term habituation of the auditory evoked response in man", *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, vol. 28, no. 2, pp. 153.
- Furubayashi, T., Ugawa, Y., Terao, Y., Hanajima, R., Sakai, K. & Machii, K. 2000, "The human hand motor area is transiently suppressed by an unexpected auditory stimulus", *Clin Neurophysiol*, vol. 111, no. 1, pp. 178-183.
- Grill-Spector, K., Henson, R. & Martin, A. 2006, "Repetition and the brain: neural models of stimulus-specific effects", *Trends Cogn Sci*, vol. 10, no. 1, pp. 14-23.
- Hamilton, A.F.d.C. & Grafton, S.T. 2009, "Repetition suppression for performed hand gestures revealed by fMRI", *Hum Brain Mapp*, vol. 30, no. 9, pp. 2898-2906.
- Herrero, M., Barcia, C. & Navarro, J.M. 2002, "Functional anatomy of thalamus and basal ganglia", *Childs Nerv Syst*, vol. 18, no. 8, pp. 386-404.
- Hohlefeld, F.U., Nikulin, V.V. & Curio, G. 2011, "Covert movements trigger repetition suppression of electroencephalography in sensorimotor cortex", *Neuroreport*, vol. 22, no. 3, pp. 141-145.

- Huttunen, J. & Lauronen, L. 2012, "Intracortical modulation of somatosensory evoked fields during movement: Evidence for selective suppression of postsynaptic inhibition", *Brain research*, vol. 1459, pp. 43-51.
- Inghilleri, M., Conte, A., Frasca, V., Scaldaferrri, N., Gilio, F., Santini, M., Fabbrini, G., Prencipe, M. & Berardelli, A. 2006, "Altered response to rTMS in patients with Alzheimer's disease", *Clinical Neurophysiology*, vol. 117, no. 1, pp. 103-109.
- Jewett, D.L. & Williston, J.S. 1971, "Auditory-evoked far fields averaged from the scalp of humans", *Brain*, vol. 94, no. 4, pp. 681.
- Julkunen, P., Saisanen, L., Danner, N., Niskanen, E., Hukkanen, T., Mervaala, E. & Kononen, M. 2009, "Comparison of navigated and non-navigated transcranial magnetic stimulation for motor cortex mapping, motor threshold and motor evoked potentials. [References]", *NeuroImage*, vol. 44, no. 3, pp. 790-795.
- Karlin, L., Martz, M.J., Brauth, S.E. & Mordkoff, A.M. 1971, "Auditory evoked potentials, motor potentials and reaction time", *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, vol. 31, no. 2, pp. 129-136.
- Kühn, A.A., Sharott, A., Trottenberg, T., Kupsch, A. & Brown, P. 2004, "Motor cortex inhibition induced by acoustic stimulation", *Exp Brain Res*, vol. 158, no. 1, pp. 120.
- Miller, E.K. & Desimone, R. 1994, "Parallel neuronal mechanisms for short-term memory", *Science*, vol. 263, no. 5146, pp. 520-523.
- Näätänen, R. & Picton, T. 1987, "The N1 wave of the human electric and magnetic response to sound: a review and an analysis of the component structure", *Psychophysiology*, vol. 24, no. 4, pp. 375-425.
- Nikouline, V., Ruohonen, J. & Ilmoniemi, R.J. 1999, "The role of the coil click in TMS assessed with simultaneous EEG", *Clin Neurophysiol*, vol. 110, no. 8, pp. 1325-1328.
- Nikulin, V.V., Kičić, D., Kähkönen, S. & Ilmoniemi, R.J. 2003, "Modulation of electroencephalographic responses to transcranial magnetic stimulation: Evidence for changes in cortical excitability related to movement", *European Journal of Neuroscience*, vol. 18, no. 5, pp. 1206-1212.
- Pascual-Leone, A., Valls-Solé, J., Wassermann, E.M. & Hallett, M. 1994, "Responses to rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex", *Brain*, vol. 117 (Pt 4), pp. 847-858.
- Podvoll, E.M. & Goodman, S.J. 1967, "Averaged neural electrical activity and arousal", *Science*, vol. 155, no. 3759, pp. 223.
- Pratt, H., Starr, A., Michalewski, H.J., Bleich, N. & Mittelman, N. 2007, "The N1 complex to gaps in noise: Effects of preceding noise duration and intensity", *Clinical Neurophysiology*, vol. 118, no. 5, pp. 1078-1087.

- Rankin, C.H., Abrams, T., Barry, R.J., Bhatnagar, S., Clayton, D.F., Colombo, J. & Coppola, G. 2009, "Habituation revisited: an updated and revised description of the behavioral characteristics of habituation", *Neurobiol Learn Mem*, vol. 92, no. 2, pp. 135-138.
- Rapin, I., Schimmel, H., Tourk, L.M., Krasnegor, N.A. & Pollak, C. 1966, "Evoked responses to clicks and tones of varying intensity in waking adults", *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, vol. 21, no. 4, pp. 335.
- Rosenzweig, M.R. 1951, "Representations of the two ears at the auditory cortex", *Am J Physiol*, vol. 167, no. 1, pp. 147.
- Rossini, P.M. 2007, "Transcranial magnetic stimulation: Diagnostic, therapeutic, and research potential", *Neurology*, vol. 68, no. 7, pp. 484-8.
- Rossini, P.M., Barker, A.T., Berardelli, A., Caramia, M.D., Caruso, G. & Cracco, R.Q. 1994, "Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord and roots: basic principles and procedures for routine clinical application. Report of an IFCN committee", *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, vol. 91, no. 2, pp. 79-92.
- Ruohonen, J. & Ilmoniemi, R. 2005, "Basic physics and design of TMS devices and coils." in *Magnetic Stimulation In Clinical Neurophysiology*, eds. M. Hallett & S. Chokroverty, Butterworth, , pp. 17-30.
- Ruohonen, J. & Karhu, J. 2010, "Navigated transcranial magnetic stimulation", *Neurophysiol Clin*, vol. 40, no. 1, pp. 7-17.
- Saypol, J.M., Roth, B.J., Cohen, L.G. & Hallett, M. 1991, "A theoretical comparison of electric and magnetic stimulation of the brain", *Ann Biomed Eng*, vol. 19, no. 3, pp. 317.
- Soininen, H.S., Karhu, J., Partanen, J., Pääkkönen, A., Jousmäki, V., Hänninen, T., Hallikainen, M., Partanen, K., Laakso, M.P., Koivisto, K. & Riekkinen, P.J. 1995, "Habituation of auditory N100 correlates with amygdaloid volumes and frontal functions in age-associated memory impairment", *Physiol Behav*, vol. 57, no. 5, pp. 927-935.
- Stein, L. 1966, "Habituation and stimulus novelty: a model based on classical conditioning", *Psychol Rev*, vol. 73, no. 4, pp. 352.
- Stinear, M. & Byblow, W.D. 2003, "Role of intracortical inhibition in selective hand muscle activation", *J Neurophysiol*, vol. 89, no. 4, pp. 2014-2020.
- Ueno.S, T.T., Harada.K 1989, "Localised Stimulation of Nerves and Muscles by Means of a Pair of Pulsed Magnetic Fields", *IEEE TRANSLATION JOURNAL ON MAGNETICS IN JAPAN*, vol. 4, no. 10.
- Whyte, J. 1992, "Attention and arousal: basic science aspects", *Arch Phys Med Rehabil*, vol. 73, no. 10, pp. 940.
- Wiggs, C.L. & Martin, A. 1998, "Properties and mechanisms of perceptual priming", *Current opinion in neurobiology*, vol. 8, no. 2, pp. 227-233.