



DIAGNOSTISEN TRANSKRANIAALISEN MAGNEETTISTIMULAATION OPTIMOINTI

Lauri Louhelainen

Tutkielma

Lääketieteen koulutusohjelma

Itä-Suomen yliopisto

Terveystieteiden tiedekunta

Lääketieteen laitos

Huhtikuu 2019

Tiivistelmä

ITÄ-SUOMEN YLIOPISTO, Terveystieteiden tiedekunta

Lääketieteen laitos

Lääketieteen koulutusohjelma

LOUHELAINEN, LAURI J.: Diagnostisen transkraniaalisen magneettistimulaation optimointi

Opinnäytetutkielma, 32 sivua, 0 liitettä

Tutkielman ohjaajat: professori Petro Julkunen, sairaalafyysikko Siru Kaartinen, professori Esa Mervaala

Toukokuu 2019

Asiasanat: transkraniaalinen magneettistimulaatio, motorinen herätepotentiaali, diagnostiikka, vaste

Transkraniaalinen magneettistimulaation on menetelmä, jolla aivokuorta voidaan aktivoida halutusta kohdasta. Liikeaivokuorta stimuloimalla voidaan tuottaa motorinen herätevaste eli MEP. MEP-vasteen voimakkuus riippuu magneettisen stimulaation intensiteetistä, kunnes saavutetaan maksimaalinen vaste, minkä jälkeen vaste ei enää voimistu intensiteettiä nostamalla. Aiemmin ei ole määritetty, voidaanko Kuopion yliopistollisen sairaalan klinisen neurofysiologian laitoksella käytetyllä laitteistolla saavuttaa maksimaalinen vaste magneettistimulaatiolle aivokudoksen tai perifeeristen hermojen stimulaatiolle. Tätä selvitettiin nyt tehdyssä tutkimuksessa. Tutkimuspopulaatio jaettiin iän mukaan 20–30 -vuotiaiden sekä yli 50-vuotiaiden ryhmiin, kummassakin ryhmässä oli 9 tutkittavaa. Tutkimus tehtiin terveillä vapaaehtoisilla. Tutkimuksessa todettiin, että 95 % intensiteetillä annettu stimulaatio vastasi 100 % intensiteetillä annettua stimulaatiota, ja useissa lihaksissa 100 %: kaltaisen vasteen tuotti tätäkin heikompi intensiteetti. Selkeää maksimaalista vastetta käytetyllä laitteistolla ei saavuteta kuin yksittäisten tutkimushenkilöiden kohdalla osasta mitattuja lihaksia, mutta tuloksiin liittyy myös virhelähteitä.

Abstract

UNIVERSITY OF EASTERN FINLAND, Faculty of Health Sciences

School of Medicine

Medicine

LOUHELAINEN, LAURI J.: Optimizing diagnostic transcranial magnetic stimulation.

Thesis, 32 pages, 0 appendixes

Tutors: professor Petro Julkunen, hospital physicist Siru Kaartinen, professor Esa Mervaala

May 2019

Keywords: transcranial magnetic stimulation, motor evoked potential, diagnostic, response

Transcranial magnetic stimulation is a method for locally stimulating the cerebral cortex. By stimulating the motor cortex a motor evoked potential (MEP) can be elicited. The strength of the MEP depends on the intensity of the magnetic stimulus used until maximal response is reached after which increasing the stimulus intensity no longer increases the muscle response. It has not been established whether the TMS equipment used in the department of clinical neurophysiology of Kuopio University Hospital can elicit a maximal response by magnetically stimulating the cerebral matter or peripheral nerves. This was researched in the present study. The study population consisted of two groups, one group included 20–30-year-old people and the other people of over 50 years of age. The study was conducted with healthy volunteers as test subjects. It was found that the response to stimulus intensity of 95 % was statistically similar to a stimulus of 100 % and that in many muscles even lower intensity was enough to elicit a similar response. Maximal muscle response is not achieved by the equipment used excluding some select muscles of some test subjects but the results have some sources of error in them.

Sisältö

- 1 Johdanto 4
- 2 Teoreettinen tausta 5
- 3 Tutkimusaineisto ja menetelmät 13
- 4 Tulokset 16
- 5 Pohdinta 22
- 6 Yhteenveto 25
- 7 Sidonnaisuudet 25
- 8 Lähdeluettelo 25

1 Johdanto

Transkraniaaliseksi magneettistimulaatioksi (*transcranial magnetic stimulation* eli TMS) kutsutaan aivojen stimulaatio- ja modulaatiomenetelmää, jolla aivokuorta voidaan aktivoida paikallisesti magneettikentän avulla ^[1]. Kun TMS:lla annetaan yksittäisiä magneettipulsseja liikeaivokuorelle (*single-pulse TMS*, sTMS), saadaan aikaan paikallinen hermokudoksen aktivaatio, mikä johtaa kyseisen aivojen alueen kontrolloimien lihasten supistumiseen. Tätä TMS:lla tuotettua lihassupistusta kutsutaan motoriseksi herätevasteeksi eli herätepotentiaaliksi (*motor evoked potential* eli MEP). MEP-tutkimuksella voidaan määrittää hermoratojen toimintaa aivokuorelta aina perifeerisen hermon kautta lihakseen asti ^[2].

Viime vuosina sarjoittaisina pulsseina annettu TMS (*repetitive TMS*, rTMS) on ollut kiivaan tutkimuksen kohteena, koska kohdistamalla pulssit tietyille aivoalueille on saatu aikaan mm. terapeuttisia vaikutuksia eri tautitiloissa, kuten masennuksessa ^[3]. Vaikka huomio onkin tietyissä määrin siirtynyt pois sTMS:stä, on se edelleen käytetty tutkimus esimerkiksi aivojen ja selkäytimen rappeuttavien sairauksien selvittelyissä^[4]. Menetelmän perusperiaate ei myöskään ole muuttunut miksikään sitten sen keksimisen, ja käyttämällä yksinkertaisempia TMS:n muotoja voidaan tehdä löydöksiä niin keskushermostosta kuin TMS-tekniikastakin, joita voidaan hyödyntää TMS:n edistyneemmissä sovelluksissa.

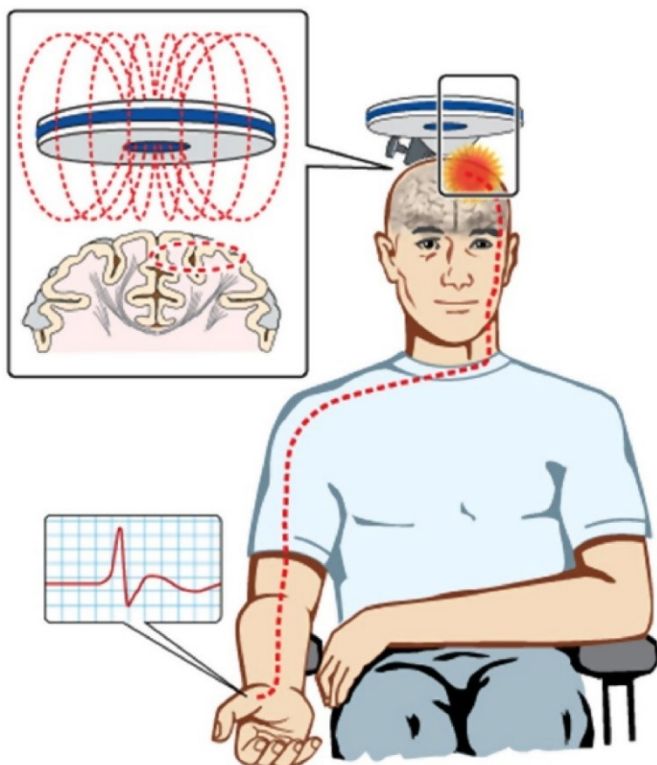
Nyt tehdyn tutkimuksen tarkoitus on selvittää, onko Kuopion yliopistollisen sairaalan kliinisen neurofysiologian yksikössä käytettävällä TMS-laitteistolla mahdollista saavuttaa hermokudoksen maksimaalinen aktivaatio tietyissä liikeaivokuoren osissa tai tietyistä perifeerisistä hermoista niin, että lihaksista mitattavat vasteet saavuttavat huippunsa eivätkä enää kasva stimulaatiointensiteettiä nostamalla. Lisäksi pyritään määrittämään stimulaatiointensiteetti, jolla jatkossa samalla laitteistolla tehtävät tutkimukset kannattaa aloittaa. Saatuja tuloksia voidaan hyödyntää jatkossa diagnostisten TMS-mittauksien suunnittelussa sekä toteutuksessa sekä erityisesti tieteellistä TMS-tutkimusta terveillä vapaaehtoisilla tehdessä, kuten KYS:ssä käynnissä olevassa Motorisen herätepotentiaaliverteen kerääminen -tutkimuksessa, jonka osa tämä projekti on.

2 Teoreettinen tausta

Ensimmäinen motorisen aivokuoren stimulaatioon kehitetty menetelmä oli transkraniaalinen elektrinen stimulaatio, jossa hermokudosta stimuloitiin sähkövirralla [5]. Menetelmän käyttöä rajoitti kuitenkin se, että se oli tutkittavalle huomattavan epämiellyttävää. Vuonna 1985 A. T. Barker raportoi ensimmäistä kertaa kehittämästään menetelmästä, transkraniaalisesta magneettistimulaatiosta. TMS syrjäytti elektrisen stimulaation nopeasti, sillä se oli huomattavasti paremmin siedetty ja helpommin toteutettava tutkimus [6].

Transkraniaalisessa magneettistimulaatiossa käytetään stimulaatiovälineenä magneettikelaa, johon johtamalla hetkellisesti (alle 1 ms ajan) sähkövirtaa saadaan aikaan äkillinen muutos kelaa ympäröivässä magneettikentässä. Syntyvän magneettikentän voimakkuus on yleensä n. 1–2 T, mikä vastaa MRI-kuvauksessa käytettyä voimakkuutta. Magneettikenttä läpäisee ongelmitta kallon luut ja muun välikudoksen ja indusoi Faradayn sähkömagneettisen induktiolain mukaisesti aivokudokseen sähkövirran. Sähkövirta stimuloi erityisesti hermosolujen viejähaarakkeita eli aksoneita ja jos stimulaatio on riittävän voimakas, saadaan aikaan aktiopotentiaali ja signaali lähtee kulkemaan hermoratoja pitkin aina kohdelihakseen asti (Kuva 1). Magneettikenttä kuitenkin

heikkenee nopeasti etäisyyden magneettikelaan kasvaessa, minkä vuoksi TMS aktivoi voimakkaimmin aivokuoren pinnallisia osia [7].



KUVA 1 : MEP-mittauksessa impulssi annetaan magneettikelalla motoriselle aivokuorelle, ja liikevaste määritetään esimerkiksi yläraajasta.^[34]

Magneettikeloja on saatavilla useita malleja eri valmistajilta. Yleisimmin käytetyt ovat muodoltaan ympyräkeloja, ja näiden lisäksi on olemassa esimerkiksi numeron 8 muotoisia keloja eli ns. perhoskeloja. Muodon lisäksi keloissa on eroja magneettikentän tiheyden ja indusoituvan sähkökentän voimakkuuden sekä muodon välillä [8].

TMS:lla voidaan saada aikaan erilaisia vasteita riippuen siitä, mitä aluetta stimuloidaan. Motorisen aivokuoren stimulaatio saa aikaan lihassupistuksen. Näköaistimuksesta vastaavien alueiden stimulaatio voi aiheuttaa näkökenttään hetkellisesti esimerkiksi välkkyviä valoja. Esimerkiksi kielellisiin toimintoihin tai muistiin liittyviin alueisiin kohdistettu magneetti-impulssi voi hetkellisesti häiritä näiden alueiden toimintaa^[9].

Tuottamalla aivokudokseen useampi kuin yksi impulssi lyhyessä ajassa saadaan aikaan erilaisia vasteita. Paripulssitekniikassa (*paired pulse TMS*, pTMS) annetaan kaksi pulssia nopeasti (1-20 ms sisällä toisistaan) peräkkäin ja pulssien välistä aikaa ja pulssien voimakkuutta muuttamalla voidaan joko voimistaa jälkimmäisen pulssin aiheuttamaa motorista vastetta tai inhiboida se kokonaan^[10]. Ilmiötä, jossa jälkimmäinen vaste inhiboituu, kun magneetti-impulssien välinen ajallinen ero on 1–6 ms, kutsutaan nimellä *short-interval intracortical inhibition* (SICI), ja se on tärkeä aivokuoren eksitoivan toiminnan mittari, jonka määrittäystä voidaan hyödyntää useissa neurodegeneratiivisissa tautitiloissa^[11]. Lisäksi SICI:n on todettu vähentyvän useissa psykiatrisissa sairauksissa, kuten masennuksessa ja skitsofreniassa^[12].

Myös niin sanottu *silent period* (SP) antaa tärkeää tietoa monissa tautitiloissa. Se voidaan määrittää pyytämällä tutkittavaa jännittämään tiettyä lihasta ja antamalla TMS-pulssi liikeaivokuorelle, jolloin MEP-vasteen jälkeen nähdään EMG-käyrässä jakso, jolla tahdonalaista lihassupistusta ei tapahdu. SP:n pituus muuttuu tietyissä neurologisissa taudeissa ja siihen voivat vaikuttaa tietyt lääkkeet, kuten risperidoni^[13].

Sarjoittain annettu TMS (*repetitive TMS*, rTMS) voi stimulaation taajuudesta riippuen joko inhiboida tai eksitoida aivoalueen toimintaa. rTMS:lla on indikaatio masennuksen hoidossa, ja sen käyttöä on tutkittu useissa eri taudeissa ja tiloissa kuten migreenissä^[14], kroonisessa kivussa, skitsofreniassa, epilepsiassa ja tinnituksessa^[15].

Yhdistämällä erityisellä laitteella aivojen MRI-kuvat ja magneettikelan asento ja sijainti pääläella voidaan esimerkiksi motorisen aivokuoren sijainti määrittää hyvin tarkasti. Tätä navigaatio-ohjattua TMS:ta (*navigated TMS*, nTMS) käytetään erityisesti aivokasvainten kirurgiassa, kun aivojen toiminnallisia alueita pyritään vahingoittamaan mahdollisimman vähän^[16].

Vasteet stimulaatiolle mitataan lihasten päälle kiinnitetyillä elektrodeilla, joiden keräämillä lihaksen sähköisillä signaaleilla saadaan elektromyografialaitteistolla (EMG) piirrettyä lihaksen aktivaatiota kuvaava EMG-käyrä. Motorisen aivokuoren tai perifeerisen liikehermon stimulaatiolla aikaansaadusta lihassupistuksesta yleisimmin mitatut suureet ovat aikaviive stimulaatiosta vasteen alkuun eli latenssi,

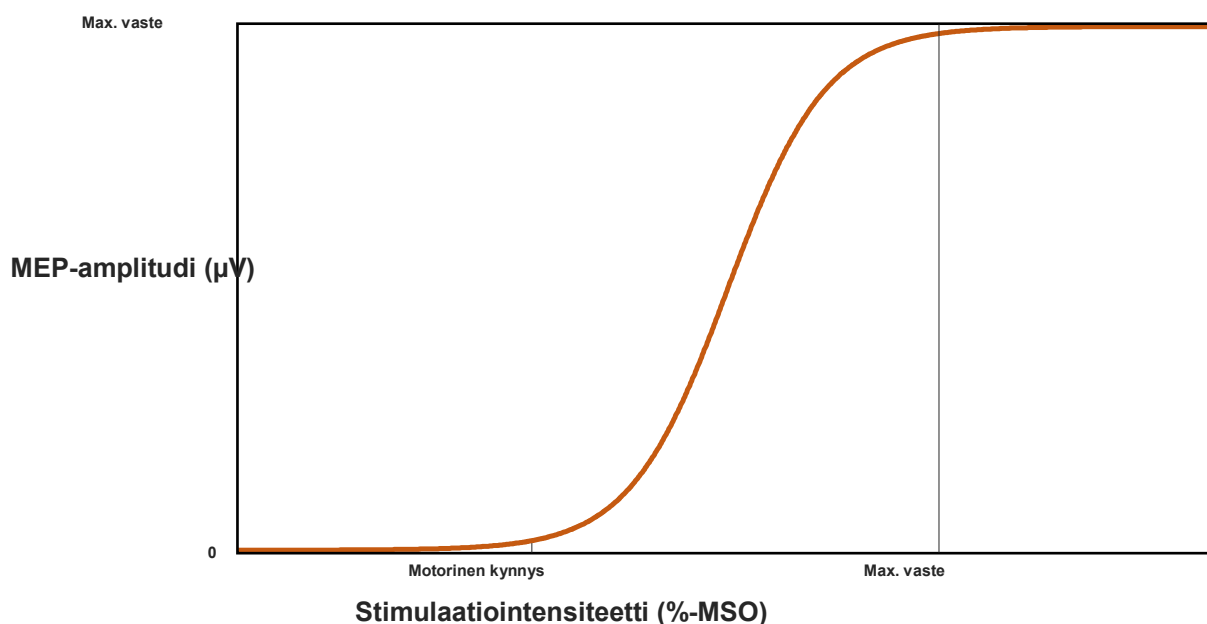
joka esimerkiksi kämmenen lihaksia liikeaivokuorelta stimuloiden on noin 20 ms^[10] ja EMG-käyrän heilahduksen korkeus eli amplitudi (μV), joka mitataan vasteen alusta käyrän korkeimpaan kohtaan. Amplitudille ei suuresta yksilöllisestä vaihtelusta johtuen ole olemassa viitearvoja, jonka vuoksi saatua amplitudia verrataan perifeerisen hermon sähköisellä stimulaatiolla saatuun amplitudiin, jolloin verrattaen matala TMS:lla saatu amplitudi viittaa patologiseen tilaan. Amplitudin tiedetään liittyvän käytettyyn stimulaatiointensiteettiin Boltzmannin funktion mukaisesti: kun intensiteetti on pienempi kuin motorinen kynnys, ei vastetta käytännössä saada. Intensiteetin saavuttaessa motorisen kynnyksen alkaa vasteen amplitudi kasvaa, kunnes saavutetaan maksimaalinen vaste, minkä jälkeen amplitudi ei enää nouse intensiteetin voimistamisesta huolimatta (Kuva 2). Mittauksessa todettu heikko, hidastunut tai toiseen puoleen verraten erilainen vaste voivat viitata hermoston sairauteen ^[1]. Lisäksi stimuloimalla aivokuorelta lähtien ja siirtäen kelan paikkaa hermoratoja pitkin kohti tutkittavaa lihasta voidaan määrittää hermovaurion taso. MEP-mittauksilla voidaan myös ennustaa toimintakyvyn palautumista aivoverenkierron häiriön jälkeen ^[17], sillä aivotapahtuman jälkeen MEP-vasteen puuttuminen on yhdistetty lihaksen toiminnan huonoon palautumiseen. MEP-mittausta sitä voidaan hyödyntää myös leikkauksenaikaisessa monitoroinnissa motoristen hermoratojen vaurioiden ehkäisemiseksi ^[18].

Matalalla intensiteetillä annettu TMS-impulssi aktivoi aluksi kortikospinaalisia neurojona epäsuorasti synapsien välityksellä saaden ne lähettämään sähköistä signaalia pienellä viiveellä, minkä vuoksi EMG-käyrälle piirtyvää muutosta perusviivasta kutsutaan I-aalloksi (indirect). Aivokuoren sähköinen stimulaatio sen sijaan aktivoi aksoneita suoraan, minkä vuoksi se tuottaa EMG-käyrälle D-aallon (direct). Kun TMS-intensiteettiä nostetaan, alkaa myös magneettinen stimulaatio aktivoita aksoneita suoraan, ja TMS:llakin saadaan aikaan D-aaltoja, ja tämä myös osaltaan selittää, miksi stimulaatiointensiteetin nostaminen nopeuttaa latenssia, jolloin TMS:lla saatavat latenssit voivat olla samansuuruisia transkraniaalisen elektrisen stimulaation tuottamiin vasteisiin verrattuna^[19].

Kolmas mahdollinen MEP-tutkimuksessa määritettävä suure on motorinen kynnys (*resting motor threshold*, RMT), joka tarkoittaa stimulaatiointensiteettiä, jolla saadaan aikaan ainakin 50 μV suuruinen vaste kohdelihaksessa 50 %

mittauksista. Motorinen kynnys kuvastaa aivokuoren eksitoivaa eli aktivoivaa toimintaa, ja motorinen kynnys nousee monissa neurologisissa sairauksissa [20].

Lisäksi MEP-mittausten tulosten pohjalta voidaan laskea sentraalinen johtumisaika (*central motor conduction delay, CMCT*), joka kuvaa signaalin johtumista primaarisella liikeaivokuorella ja selkäytimessä. Se määritetään mittaamalla lihasvasteen latenssi aivokuorelta ja tämän jälkeen perifeeristen hermojen juuriaukkojen kohdalta stimuloiden ja vähentämällä nämä toisistaan saadaan aika, joka signaalilta on vienyt kulkea keskushermoston läpi [7].



Kuva 2. Vasteen amplitudi stimulaatiointensiiteetin funktiona.

Saataviin vasteisiin tiedetään vaikuttavan lukuisten tutkittavaan, käytettyyn laitteistoon sekä tutkimuksen suoritukseen liittyvät tekijät, kuten tutkittavan pituus ja tämän raajojen pituus, sukupuoli, ikä [21] [22] [23] [24] sekä esimerkiksi uneliaisuus [25]. Tutkittavan lihaksen jännittäminen lyhentää latenssia ja nostaa amplitudia [26], samoin pelkkä lihaksen jännittämisen ajattelu lisää amplitudia [27]. Tuloksiin vaikuttavat myös kelan muoto ja malli, magneettikentän voimakkuus ja kesto, kentän muoto sekä kelan etäisyys ja kulma stimuloitavaan aivokuoreen [8] [28] [29].

Myös erilaiset neurodegeneratiiviset sairaudet vaikuttavat eri tavoin MEP-mittauksessa saataviin latenssiin, amplitudiin ja muihin arvoihin. Esimerkiksi amyotrofisen lateraaliskleroosin (ALS) sporadisessa ja familiaalisessa muodossa

amplitudi voi kasvaa (jopa kaksinkertaiseksi terveisiin verrokkeihin nähden^[30]) ja frontotemporaalidementiassa (FTD) puuttua kokonaan^[31]. TMS:n käyttö ALS-taudin diagnostiikassa on aikaistanut taudin toteamista keskimäärin 8 kuukaudella^[32], jolloin lääkitys päästään aloittamaan aiemmin, mikä voi liittyä taudin hitaampaan progressioon. TMS:lla voidaan myös erottaa ALS sitä läheisesti muistuttavista tautitiloista^{[33][34]}. On myös todettu, että ALS-riskigeeniä kantavilla TMS:llä todettavat muutokset edeltävät kliinisten oireiden kehittymistä^[35]. TMS:ta on myös käytetty usein ALS:iin läheisesti liittyvän motoneuronitaudin (MND) patofysiologian selvittämisessä^[36]. FTD:ssa vasteen latenssi myös hidastuu, minkä ajatellaan johtuvan sairauteen liittyvästä aksonien vähenemisestä kortikospinaalisten ratojen rappeutumisen osana. Tutkimuksissa esimerkiksi FTD-potilaiden latenssi peukalon loitontajalihaksen kohdalta mitattuna on luokkaa 25.0 ± 2.6 ja terveiden verrokkien 21.8 ± 2.2 ^[37].

MEP-mittausta on myös tutkittu käytettäväksi epäiltäessä kervikaalista spondyloottista myelopatiaa eli selkäytimen kompressiota kaularangan alueella. Todettiin, että sentraalisen johtumisajan pidentyminen korreloi kompression vaikeusasteeseen ja että kokonaan puuttuva MEP-vaste viittaa vaikea-asteiseen kompressioon. MEP-tutkimuksella voisikin olla potentiaalinen käyttö MRI-kuvausta edeltävänä tutkimuksena^[38].

Multippeli skleroosi eli MS-tauti on etiologialtaan epäselvä keskushermoston valkean aineen autoimmuunitulehdus, joka ilmenee neurologisin oirein, kuten tuntohäiriöinä, ataksiana ja uupumuksena^[39]. MS-tauti vaikuttaa MEP-vasteisiin hidastamalla latenssia ja sentraalista johtumisaikaa, vähentämällä amplitudia ja lisäämällä motorista kynnystä, esimerkiksi J.I. Nevan tutkimuksessa (2016) yläraajasta mitatut latenssit olivat terveillä verrokeilla n. 17ms ja MS-tautia sairastavien ryhmässä keskimäärin 23–24 ms^{[40][41]}. Lisäksi MEP-tutkimuksessa todettujen poikkeavuuksien laajuuden ja suuruuden on todettu korreloivan korkeampaan invaliditeettiin MS-taudissa^[42]. Lisäksi TMS:ta on tutkittu MS-taudin lääkkeitöiden tehon mittarina^[43], mutta TMS:n käyttö MS-taudissa ei ole vakiintunutta.

TMS on yleisesti ottaen erittäin hyvin siedetty tutkimus, johon liittyy vähän riskejä. Indusoidun virran aiheuttamaa kudosten lämpenemistä arvioidaan tapahtuvan

vähemmän kuin 0,1°C verran. Sen sijaan johtoihin ja metalliesineisiin indusoituva virta ja niihin kohdistuva magneettinen voima voi muodostaa riskin potilaille, joilla on esimerkiksi kirurgisesti asennettu kuulolaite. Sähkövirran kulkiessa itse magneettikelan läpi aiheutuu voimakas napsahtava ääni, joka voi vahingoittaa kuuloa ja jonka vuoksi tutkimuksen yhteydessä suositellaan käytettäväksi esimerkiksi korvatulppia. Muita tunnettuja, harvinaisia sivuvaikutuksia ovat mm. kouristuskohtaukset, tajunnanmenetyt, päänsärky ja muut paikalliset kivut sekä kuulon muutokset. Ainoa absoluuttinen vasta-aine TMS-tutkimukselle tai rTMS-hoidolle ovatkin erilaiset päähän asennetut metalliset implantit. Suhteellisia vasta-aiheita ovat epileptiset kohtaukset, epileptiselle kohtaukselle altistavat tekijät ilman lääkityksiä, kouristuskynnystä alentavat lääkkeet, unenpuute, alkoholismi, raskaus tai vakava sydänsairaus^[44].

TMS-tutkimuksien ja -hoitojen käytöstä lapsilla on rajallisesti kokemusta. Tutkimuksissa on todettu, että esimerkiksi motorinen kynnys ja silent period ovat lapsilla korkeampia ja ne laskevat iän myötä, minkä ajatellaan liittyvän motoristen taitojen kypsymiseen^[45]. Diagnostinen ja terapeutinen TMS on tutkimuksissa osoittautunut yhtä turvalliseksi lapsilla kuin aikuisilla, mutta korkeamman RMT:n vuoksi etenkin rTMS:ta annettaessa lapset altistuvat aikuisia korkeammille magneettivuolle, jonka takia erityisiä turvatoimia voidaan tarvita^[46].

TMS-stimulaatiolle tutkitaan ja kehitetään jatkuvasti uusia käyttökohteita, minkä vuoksi se voi tulevaisuudessa olla tunnetumpi ja laajemmin käytetty menetelmä, jonka sovellukset ulottuvat lääketieteellisen diagnostiikan ja hoidon ulkopuolelle. rTMS:lla on pyritty mm. parantamaan muistia sekä tiedon prosessointikykyä^[47]. rTMS:lle voikin olla tulevaisuudessa käyttöä esimerkiksi turvallisuus- ja sotateollisuudessa^[48]. Myös TMS-laitteistoa kehitetään mittausten ja hoitojen helpottamiseksi. Esimerkiksi Aalto-yliopistossa on kehitetty monikelaratkaisu, jolla magneetti-impulsseja voidaan antaa yhtäaikaaisesti useaan kohteeseen aivokuorella kela liikuttamatta^[49].

Magneettikelalla voidaan stimuloida myös perifeerisiä hermoja ja hermojuuria. Menetelmän käyttöä kliinisessä työssä rajoittaa kuitenkin se, että perifeeristen hermojen magneettisella stimulaatiolla voi olla hankala saada aikaan maksimaalisia vasteita, ja myös latenssin määrittäminen voi olla mahdotonta, sillä

magneettikelan tuottama magneettivuo indusoi kudoksiin sähkövirtaa laajalle alueelle, jolloin hermoston sähköisen signaalin lähtökohta jää epäselväksi, ja myös muut kuin kohdehermo voivat saavuttaa aktiopotentiaalin stimulaation seurauksena^[50]. Käytännössä perifeeristen hermojen johtuvuuden arvioissa magneettistimulaatiota käytetään yhdessä sähköisen simulaation kanssa, jos ollenkaan.

Transkraniaalisella magneettistimulaatiolla tehtävään MEP-tutkimukseen on olemassa kansainvälisen komitean kehittämä tutkimusprotokolla, mutta mittauksiin vaikuttavista lukuisista tekijöistä johtuen mittauksia suorittavien yksiköiden on usein itse määritettävä omat viitearvonsa. Kuopion yliopistollisen sairaalan kliinisen neurofysiologian yksikössä käytetyt viitearvot perustuvat yli 20 vuotta vanhoihin mittauksiin, jonka jälkeen TMS-laitteistossa on tapahtunut muutoksia. Tämän vuoksi KYS:ssä on käynnissä Motorisen herätepotentiaalin viitearvojen kerääminen -tutkimus, jolla pyritään saamaan ajantasaiset ja luotettavat viitearvot eri ikäluokille.

Tähän asti MEP-mittauksessa käytettävä intensiteetti on etsitty esimerkiksi niin, että intensiteettiä on asteittain nostettu, kunnes on saavutettu motorinen kynnyks, ja nostettu tämän jälkeen esimerkiksi 140 %:iin motorisesta kynnyksestä^[51]. Toinen tapa on aloittaa suoraan korkealla intensiteetillä, jonka voidaan suurella varmuudella olettaa tuottavan mitattavan vasteen. Molemmissa menetelmissä on heikkoutensa, ensimmäinen vie enemmän aikaa ja osa potilaista voi kokea jälkimmäisessä menetelmässä annetut voimakkaat impulssit epämiellyttävinä.

Nyt tehdyn tutkimuksen tarkoituksena on selvittää, onko TMS:lla saavutettavissa intensiteettiä, jolla saataisiin aikaan maksimaalinen vaste. Jos näin on, riittävää intensiteettiä ei jatkossa tarvitsisi kokeellisesti etsiä MEP-mittauksien suorituksen yhteydessä, mikä nopeuttaisi tutkimuksen tekoa ja olisi näin edullista niin taloudellisesti kuin tutkittavan mukavuuden kannaltakin. Tutkimustuloksia voidaan jatkossa hyödyntää tieteellistä tutkimusta tai diagnostista työtä tehtäessä, mikäli käytössä on samankaltainen TMS-välineistö. Lisäksi mukana on lihaksia, joita aiemmissa viitearvoissa ei ole mukana, ja määritetään myös viitearvoja perifeeristen hermojen magneettiselle stimulaatiolle. Aiemmat viitearvot on myös

mitattu nuorilta henkilöiltä, ja nyt pyritään myös määrittämään iäkkäämmille omia viitearvojaan.

3 Tutkimusaineisto ja menetelmät

Tutkittavina käytetään terveitä vapaaehtoisia henkilöitä eri ikäluokista, joilla ei ole neurologisia sairauksia, hermoston tai lihasten toiminnan poikkeavuuksia, aiempia pään/niskan/selän alueen leikkauksia tai vammoja, jatkuvaa käden tai jalan alueen kipu- tai tunnottomuusoiretta, diabetes mellitusta, sydämentahdistinta tai metalliesineitä kallon sisällä. Potilasohjeet ovat suomeksi, joten ottokriteerinä oli myös suomen kielen hallinta. Tutkimukseen ei rekrytoida tutkimuslain (794/2010) 7-10 §:n mukaisia erityisryhmiä, kuten vajaakykyinen, alaikäinen, raskaana oleva tai imettävä nainen, vanki tai oikeuspsykiatrinen potilas. Tutkittavien rekrytoiminen toteutettiin mm. KYS:n ja UEF:n intranettien ja UEF:n Yammer-viestikanavan kautta sekä ilmoitustauluille sijoitettavilla hakuilmoituksilla. Tutkittavia värvättiin myös henkilökohtaisesti kysymällä. Tutkittavien määrät on esitetty taulukossa 1. Tutkimukselle saatiin Pohjois-Savon sairaanhoitopiirin tutkimuseettisen toimikunnan lupa.

MEP-mittauksessa käytettiin BiStim-magneettistimulaattoria (The MagStim Company Ltd, UK) ja ympyräkelaa. Vasteet mitataan Synergy-laitteistolla (Natus Medical Incorporated, CA, USA). Vasteet mitattiin sekä ylä- että alaraajoista.

Taulukko 1. Tutkittavien määrät

	Tutkittavien määrä (n)
Ikäluokka (v)	Yhteensä
20-30	9
50+	9
Yhteensä	18

Yläraajatutkimusta varten asetettiin mittauselektrodit thenar-alueelle m. abductor pollicis brevis:n sekä hypothenariin m. abductor digiti minimi alueille.

Referenssielektrodit asetettiin lihaksien distaalisten insertioiden lähistölle nivelien

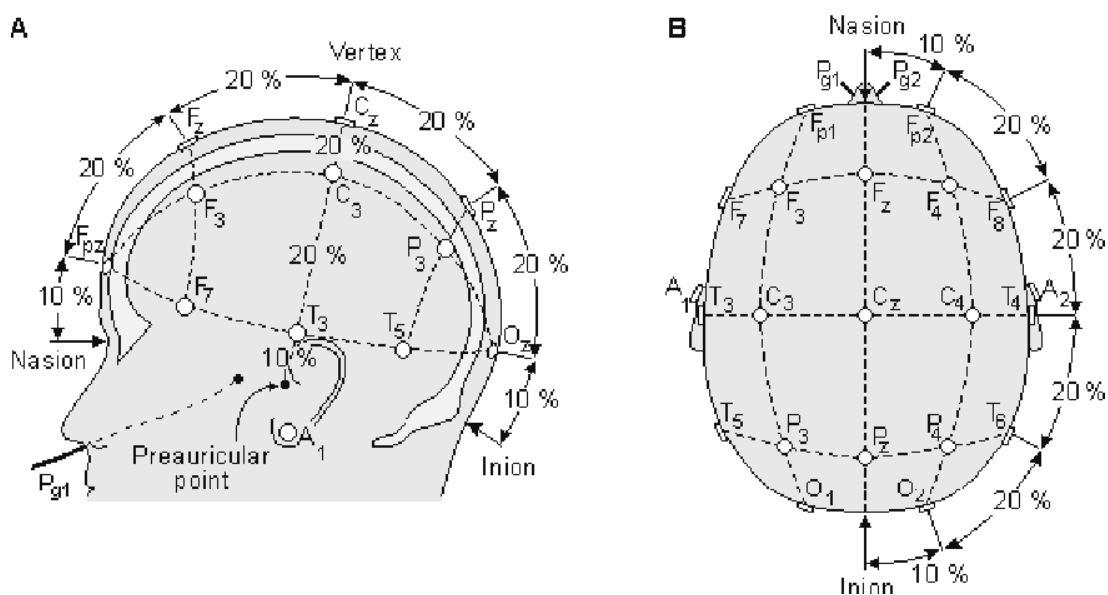
kohdalle, joista merkittävää sähköistä aktivaatiota ei tule. Pään pinnalle yläraajojen motoriselle cortexille kohdistuen ja soliskuoppaan hartiahermopunokseen annettiin magneettipulsseja ja lihasvasteet mitattiin em. kämmenen lihasten päältä.

Alaraajatutkimusta varten asetettiin mittauselektrodit rectus femoris-, tibialis anterior- ja abductor hallucis -lihasten päälle. Referenssien sijainnit määritettiin kuten yläraajoissa. Alaraajojen motoriselle cortexille ja alaselkään L5-tasolle annettiin magneettipulsseja ja lihasvasteet rekisteröidään em. alaraajojen lihasten kohdilta elektrodein. Elektrodiin kohdat puhdistettiin hiekkapaperilla sekä desinfiointiaineeseen kastetulla paperilla.

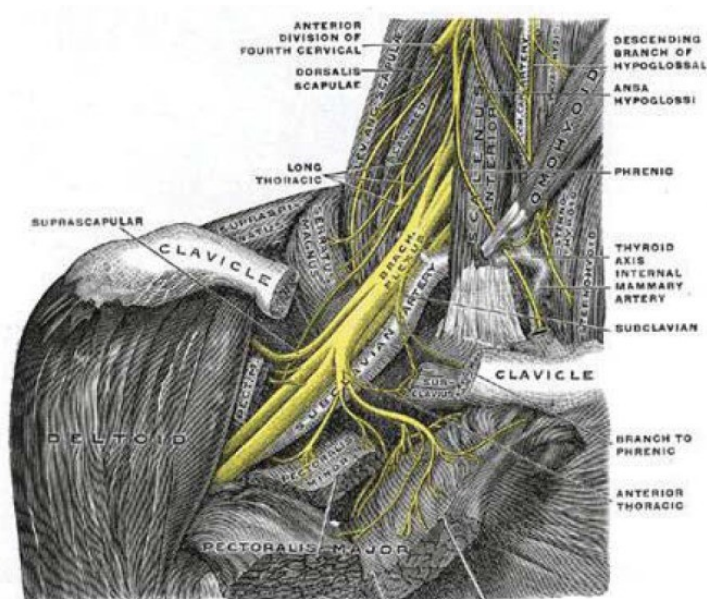
Motorisen aivokuoren sijainti määritettiin mittaamalla mittanauhalla otsalta kulmakarvojen välistä (nasion) etäisyys takaraivolle occipitaaliluun kyhmyn kohdalle (inion) ja tämän jälkeen korvalta toiselle ja merkitsemällä näiden mittojen puoliväli, jossa vertex sijaitsee (kuva 3). Hartiapunoksen stimulaatiota varten kela asetettiin solisluuta vasten ja etsittiin potilaan anatomiaan sopiva kelan kulma, jolla kelan pinta saatiin mahdollisimman lähelle hermopunoksen anatomista kulkua (kuva 4). Selkärangan L5-taso etsittiin käyttämällä anatomisena maamerkinä lantioluun harjannetta (crista iliaca).

Tässä tutkimuksessa vasteet määritettiin sekä ylä- että alaraajoista tutkittavan dominantin käden puolelta. Esijännityksen tiedetään vaikuttavan suuresti mitattavaan amplitudiin. Motorista aivokuorta stimuloitaessa tutkittavaa pyydettiin puristamaan pehmeää palloa kevyesti niin että kohdelihaks oli lievässä (n. 20 % maksimivoimasta) jännityksessä, hartiapunosta ja L5-tasoa stimuloitaessa lihakset olivat rentona. Poikkeuksen tähän muodostaa yläraajan stimulointi cortexilta käsin, sillä vaste mitataan sekä levossa että jännityksen aikana. Alaraajojen kortikaalisen stimulaation yhteydessä tutkittavaa pyydettiin painamaan reittään pohkeen alla olevaan tyynyyn, koukistamaan nilkkaansa ja harottamaan varpaitaan lihasten jännittämiseksi.

Tutkimuksessa stimulaatio aloitettiin kustakin kohdasta 60 %:lla TMS-laitteen tuottamasta maksimi-intensiteetistä. Hartiapunoksen kohdalla testattavat intensiteetit laskettiin välille 50–90 %, sillä vasteet täältä olivat hyvin voimakkaita. Vaste rekisteröitiin, ja samalla intensiteetillä suoritettiin samasta



Kuva 3. Stimulaatiokohdan määrittäminen päällella [52].



Kuva 4. Hartiahermopunoksen sijainti. [53]

stimulaatiokohdasta yhteensä 5 toistomittausta. Tämän jälkeen intensiteettiä nostettiin 5 %:lla, ja vaste rekisteröitiin jälleen viidestä toistomittauksesta. Tällä tavoin edettiin intensiteettiä nostaen 100 %:n (hartiapunoksen kohdalla 90 %:n) intensiteettiin asti.

Tutkimushenkilöiden mittaustuloksia tallennettaessa tutkittavaan viitattiin tämän järjestysnumerolla tutkimuksessa, eikä tutkittavan henkilöllisyyttä voinut järjestelmästä päätellä. Tutkittavalta kirjattiin paitsi ikä, myös pituus, sukupuoli ja paino.

Kuopion yliopistollisen sairaalan kliinisen neurofysiologian yksikön fysiologit tarkastivat mittaustulokset patologisten löydösten varalta, jotta mahdolliset diagnosoimatonta neurologista vaivaa sairastavat voitaisiin poistaa aineistosta.

Saatujen vasteiden latenssi ja intensiteetti määritettiin saaduista käyristä manuaalisesti Synergy-laitteistolla. Mittaustulosten käsittelyä varten tehtiin MatLab-koodi, joka poimi nopeimman latenssin ja korkeimman amplitudin jokaisesta eri intensiteetillä annetusta stimulaatiosta, ja siirsi nämä Excel-taulukkoon. Tämän jälkeen mittaustulosten tilastollinen analyysi tehtiin SPSS-ohjelmistolla (Versio 25, IBM © Corp) Mixed Linear Model -analyysillä. Analyyseissä lihaksia tarkasteltiin ensin mittausprotokolla mukaan, eli esimerkiksi kaikki alaraajan lihakset yhdessä, kun on stimuloitu aivokuorelta, ja mikäli tällä tavalla ei saatu esiin latenssin ja amplitudin riippuvuutta intensiteetistä, tarkasteltiin lihaksia yksi kerrallaan.

4 Tulokset

Koko tutkimusjoukko

Koko tutkimusjoukon tuloksia tarkastellessa nähdään, että vasteen latenssi ja amplitudi riippuivat käytetystä intensiteetistä (kummallekin riippuvuudelle $p < 0,001$). Löydös on lukuisten aiempien tutkimuslöydösten kaltainen, ja käy hyvin ilmi kuvaajista (Kuvat 5-8).

Mittauksissa tilastollisesti merkittävää riippuvuutta stimulaatiointensiteetistä ei saatu yli 50-vuotiaiden tutkimusjoukossa yläraajan kortikaalisessa stimulaatiossa esijännityksen aikana thenarin alueelta mitatulle amplitudille eikä L5-tasolta

stimuloiden latenssille mistään mittauskohdasta. Koko tutkimuspopulaation tulokset on esitetty taulukossa 2.

Esimerkiksi stimuloitaessa liikeaivokuorta käden lihasten ollessa jännittyneinä thenar-alueen abductor pollicis brevis -lihaksesta 60 %:n intensiteetillä mitatut latenssit vaihtelivat yksilöiden välillä arvosta 18,5 ms arvoon 23,3 ms, ja 100 %:n intensiteetillä stimuloitaessa pisin latenssi oli 22,5 ms. Tämä vahvistaa aiempaa käsitystä, jonka mukaan yksilölliset erot vaikuttavat latenssiin enemmän kuin käytetty intensiteetti.

Pituuden ja mitatun latenssin välillä todettiin korrelaatio niin ylä- kuin alaraajankin mittauksissa. Esimerkiksi 100 % intensiteetillä stimuloiden saatiin Pearsonin korrelaatiokertoimeksi 0,782 ($p=0,002$) hypothenar-alueelta ja 0,624 ($p=0,03$) isovarpaan loitontajalihaksesta mitaten. Pituuden positiivinen korrelaatio latenssiin on todettu useissa aiemmissa tutkimuksissa^{[21][61]}

Lihaksia tilastollisesti tarkastellen m. abductor pollicis brevis ja m. abductor digiti minimi eivät eronneet toisistaan latenssin osalta. Alaraajojen mittauksissa mitattava lihas vaikutti tilastollisesti merkittävästi latenssiin. Kämmenten lihakset olivat myös amplitudien osalta tilastollisesti samankaltaiset, ja alaraajan lihakset erosivat myös amplitudeiltaan toisistaan merkittävästi. Tilastollista merkitystä oli SPSS-analyysin mukaan myös Group * Muscle - sekä Muscle * Intensiteetti -joukolla. Tutkimuksessa 20-30 -vuotiaiden ja yli 50-vuotiaiden ryhmien välillä oli tilastollisesti merkittävää eroa ainoastaan L5-tason stimulaatiovasteiden amplitudissa, muuten ikäryhmät olivat tuloksiltaan samankaltaiset.

Yksittäisten tutkimushenkilöiden tuloksia tarkastellessa nähdään, että supramaksimaalinen vaste saavutetaan osassa mittauksia esim. latenssin suhteen, mutta näin ei ilmeisesti tapahdu riittävän usein, että löydöstä voitaisiin yleistää suurempaan populaatioon.

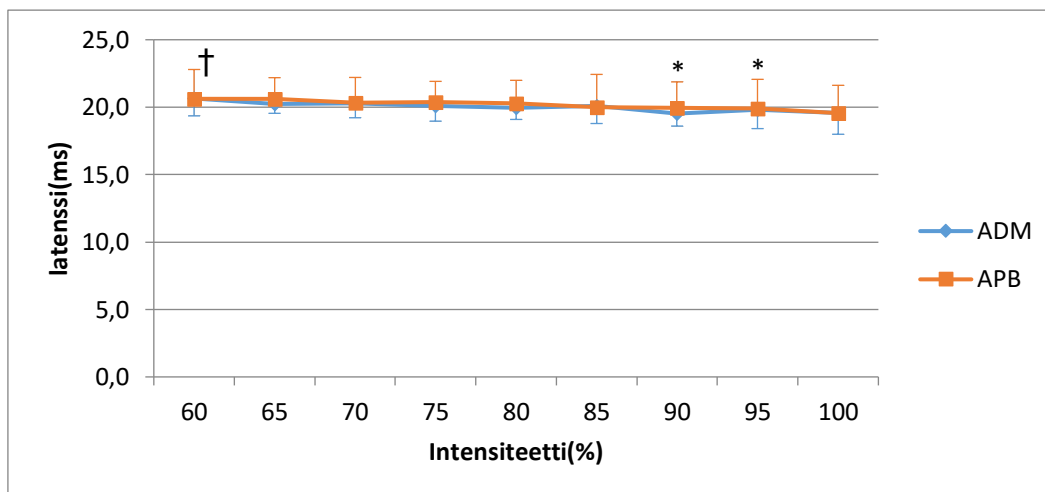
Koko tutkimusjoukon tuloksia tarkasteltaessa voidaan nähdä, että yläraajaa aivokuorelta stimuloiden esijännityksen aikana intensiteeteillä 90 % ja 95 % mitatut latenssi tai amplitudi eivät eroa laitteen maksimi-intensiteetistä (100 %) aikaansaadusta latenssista tai amplitudista tilastollisesti merkittävästi. Käden lihasten ollessa relaxoituina 100 %:n intensiteetin kanssa tilastollisesti samankaltaiset latenssi ja amplitudi saatiin 95 % intensiteetillä, hartiapunoksesta

85 % intensiteetti vastasi mittausalueen ylärajaa eli 90 %:n intensiteettiä. Alaraajojen mittauksissa esijännityksen aikana latenssi tai amplitudi olivat tilastollisesti samankaltaiset intensiteeteillä 80–100 %. L5-tason stimulaatiossa 95 %:n ja 100 %:n stimulaatiointensiteetit tuottivat myös samankaltaiset tulokset.

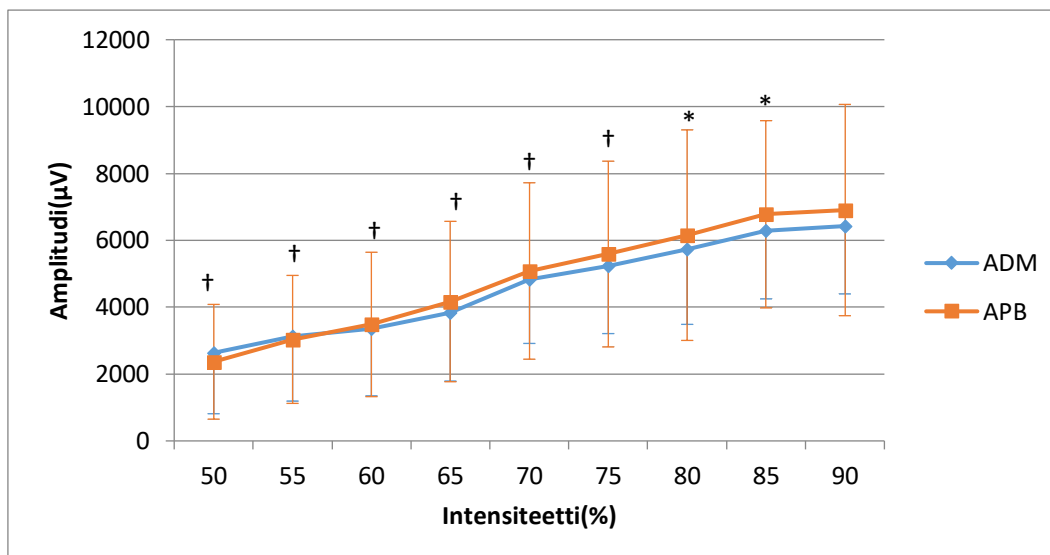
Nuoremalla osajoukolla jännitetyn yläraajan stimulaatiossa aivokuorelta intensiteetit 90–100 % tuottivat tilastollisesti samankaltaiset tulokset.

Samankaltainen tulos relaksoidusta yläraajasta saatiin intensiteeteillä 85–100 % ja hartiapunoksen tason stimulaatiossa intensiteetistä 75 % ylöspäin suoritetuista mittauksista. Alaraajan esijännityksen aikana tehdyissä mittauksissa 100 %:n intensiteetillä tuotettu vaste oli tilastollisesti erilainen muiden mittausten kanssa, ilman esijännitystä intensiteetit 90–100 % tuottivat samankaltaisen vasteen.

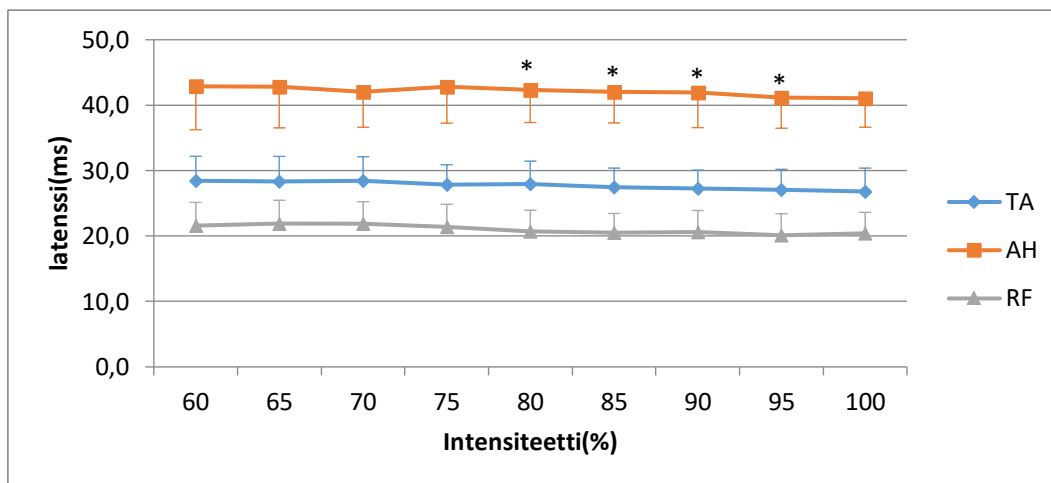
Vanhemmassa osajoukossa liikeaivokuorta yläraajaan liittyvältä alueelta stimuloiden käden ollessa jännittynyt latenssit olivat tilastollisesti samankaltaisia intensiteeteillä 80–100 %, amplitudit eivät sen sijaan juuri nousseet intensiteetin nostosta huolimatta, vaan abductor pollicis brevis -lihaksesta mitatut amplitudit olivat tilastollisesti samankaltaisia 65 %:n intensiteetistä ylöspäin, ja abductor digiti minimistä mitatut amplitudit eivät merkittävästi muuttuneet koko mittausvälillä. Ilman yläraajan esijännitystä 95 %:n intensiteetti tuotti samankaltaiset latenssin ja amplitudin, ja hartiapunoksesta 80–85 % olivat samankaltaisia korkeimman käytetyn intensiteetin 90 % kanssa.



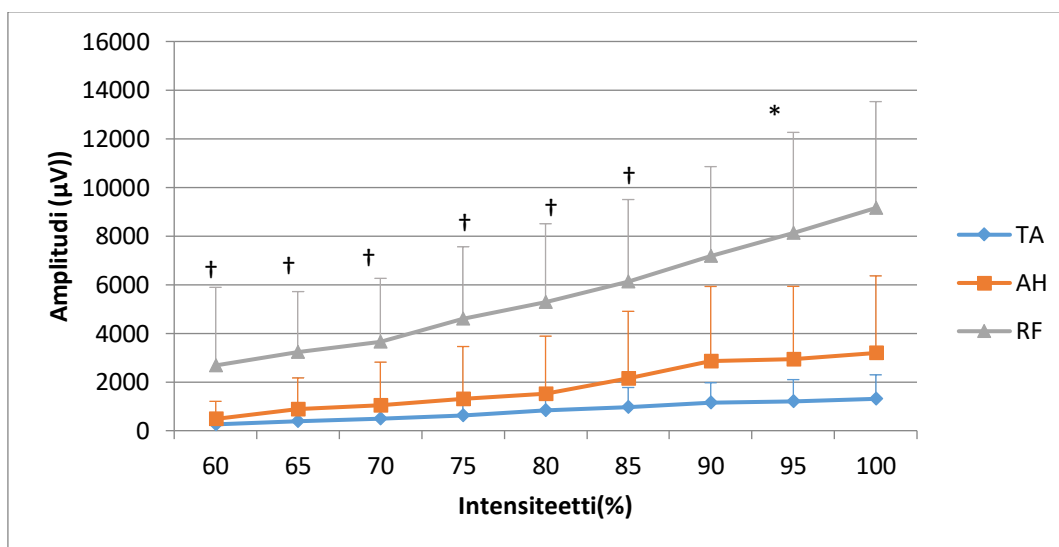
Kuva 5. Latenssi, kun yläraajaa on stimuloitu aivokuorelta lihasten jännityksen aikana. † = tilastollisesti merkittävä ero 100 %:n intensiteetillä annettuun stimulaatioon ($p \leq 0,05$). * = tilastollisesti samankaltainen vaste 100 %:n intensiteetillä annetun stimulaation kanssa ($p \geq 0,85$). ADM = m. abductor digiti minimi, APB = m. abductor pollicis brevis



Kuva 6. Amplitudi, kun yläraajaa on stimuloitu hartiapunoksen kohdalta ilman lihasten esijännitystä. † = tilastollisesti merkittävä ero 100 %:n intensiteetillä annettuun stimulaatioon ($p \leq 0,05$). * = tilastollisesti samankaltainen vaste 100 %:n intensiteetillä annetun stimulaation kanssa ($p \geq 0,85$). ADM = m. abductor digiti minimi, APB = m. abductor pollicis brevis



Kuva 7. Latenssi, kun alaraajaa on stimuloitu aivokuorelta lihasten jännityksen aikana. † = tilastollisesti merkittävä ero 100 %:n intensiteetillä annettuun stimulaatioon ($p \leq 0,05$). * = tilastollisesti samankaltainen vaste 100 %:n intensiteetillä annetun stimulaation kanssa ($p \geq 0,85$). TA = m. tibialis anterior, AH = m. abductor hallucis, RF = m. rectus femoris.



Kuva 8. Amplitudi, kun alaraajaa on stimuloitu L5-tasolta ilman lihasten esijännitystä. † = tilastollisesti merkittävä ero 100 %:n intensiteetillä annettuun stimulaatioon ($p \leq 0,05$). * = tilastollisesti samankaltainen vaste 100 %:n intensiteetillä annetun stimulaation kanssa. TA = m. tibialis anterior, AH = m. abductor hallucis, RF = m. rectus femoris .

Alaraajan mittauksissa esijännityksen aikana 85 %:n intensiteetti riitti tuottamaan samankaltaisen vasteen kuin 100 %. L5-tason stimulaatiossa latenssin korrelaatiota stimulaatiointensiteettiin ei pystytty osoittamaan, eivätkä mitatut vasteet eivät eronneet toisistaan tilastollisessa analyysissä.

Mittaukset sujuivat pääasiassa hyvin, eikä suurin osa tutkimushenkilöistä raportoinut minkäänlaisia haittavaikutuksia. Yksi tutkittavista koki voimakkaimmat stimulaatiot epämiellyttävinä, minkä tämä kieltäytyi 95–100 %:n intensiteeteillä annetusta magneettistimulaatiosta. Toinen tutkittava koki L5-tason stimulaatiossa alaraajaan säteilevää kipua, minkä vuoksi tältä ei mitattu vasteita käyttäen intensiteettejä 95–100 %.

5 Pohdinta

Tutkimuksessa pyrittiin selvittämään, onko käytössä olevalla TMS-laitteistolla saavutettavissa maksimaalista aivokuoren tai perifeerisen hermon stimulaatiota niin, ettei saatava vaste enää stimulaatiointensiteetin nostamisesta huolimatta nouse. Toinen tutkimuksen tavoitteista oli sopivan aloitusintensiteetin määrittäminen jatkossa tehtäviä tutkimuksia varten.

Aikaisemmassa tutkimuksessa supramaksimaalinen vaste on pystytty saavuttamaan kämmenen lihaksista stimuloiden perifeerisiä hermoja C7-tasolta niiden selkäytimen ulostulokanavan kohdalta, mutta tuossa tutkimuksessa käytettiin erityisesti tutkimusta varten rakennettua magneettikelaa, jolla saatiin aikaan kaupallisia magneettikeloja voimakkaampi intensiteetti.^[54]

Myös lannerangan magneettisessa stimulaatiossa L5–S2 -tasolta on onnistuttu saamaan aikaan supramaksimaalisia vasteita, mutta tuossakin tutkimuksessa käytettiin erikseen tutkimusta varten suunniteltua, 20 cm halkaisijaltaan olevaa magneettikelaa, jolla saatiin aikaan voimakkaampia vasteita kuin tavallisilla keloilla^[55].

Tässä tutkimuksessa nuorempi ja vanhempi ikäluokka olivat tuloksiltaan tilastollisesti samankaltaiset lukuun ottamatta L5-tason stimulaatiota. Aiemman tutkimustiedon valossa ajatellaan, että ikä on MEP-vasteisiin vaikuttava tekijä, minkä ajatellaan johtuvan ikääntymiseen liittyvästä hermokudoksen degeneraatiosta, mutta on myös tutkimuksia, joissa iän yhteyttä motorisiin herätevasteisiin ei ole havaittu ainakaan kaikissa tutkituissa lihasryhmissä ^{[56][57]}

Tutkimuksessa magneettikelan paikka määritettiin anatomisia maamerkkejä hyödyntäen eikä esimerkiksi navigoidusti, jolla tutkitusti saadaan parempia

tuloksia^[58]. Käyttämällä navigaatio-ohjattua TMS:ta olisi voinut olla mahdollista saada tarkempia tuloksia, joilla ryhmille olisi mahdollisesti muodostunut tilastollista eroa. Yksilöllinen vaihtelu kallon anatomiassa sekä motorisen aivokuoren lokalisaatioissa ovat voineet vaikuttaa tutkimuksen tarkkuuteen. Tutkittaville ei myöskään määritetty motorista kynnyistä erikseen mittausten yhteydessä, joka olisi voinut antaa suuntaa tutkittavan herkkyydestä aivokuoren magneettistimulaatiolle. Lisäksi motorinen kynnyks on useissa TMS:ta käsittelevissä tutkimuksissa usein määritetty arvo, ja sen määrittäminen myös nyt tehdyssä tutkimuksessa olisi voinut helpottaa tulosten vertailua aiemmin tehtyihin tutkimuksiin, sillä tutkimuksissa käytetyt intensiteetit ilmoitetaan usein prosentteina motorisesta kynnyksestä (esim. 130 % RMT) eikä prosentteina stimulaattorilaitteiston maksimi-intensiteetistä, kuten tässä tutkimuksessa tehtiin. Aiemmissa tutkimuksissa on esimerkiksi todettu, että vasteen amplitudi kasvaa ja mittausten välinen vaihtelu vähenee, kun stimulaatiointensiteetti nostetaan 135 %:iin motorisesta kynnyksestä ^[59]. Aiemmin paras stimulaatioalue on joissain tutkimuksissa määritetty antamalla impulsseja hieman eri kohtiin pääläella ja etsimällä voimakkaimman vasteen tuottava kohta, mutta nyt tehdyssä tutkimuksessa stimuloitavat alueet määritettiin kaikilta tutkittavilta kallon maamerkkejä käyttäen, mikä ei välttämättä ole osunut kaikilla tutkittavilla parhaaseen mahdolliseen kohtaan aivokuorella.

Alaraajojen lihasjännityksen aikana suoritettuihin mittauksiin on voinut vaikuttaa myös tutkittavien ko-operaatio, sillä mittausten aikana huomattiin mitattavien lihasten, etenkin isovarpaan loitontajalihaksen, yhtäaikaisen jännittämisen tuottavan hankaluuksia useimmille tutkittaville.

Tutkittavien varsin pieni määrä (9 nuorta ja 9 iäkkäämpää) on myös voinut vaikuttaa tuloksiin, suuremmissa tutkimuspopulaatioissa ryhmien erot olisivat voineet tulla paremmin esille. Tutkimuksessa iäkkäämpien ryhmään kuuluneet potilaat olivat myös pääosin noin 60–70 -vuotiaita, eli eivät siis huomattavan iäkkäitä, mikä voi selittää minkä vuoksi ikäryhmät eivät tilastollisissa analyyseissä selvästi eronneet toisistaan.

Tuloksista nähdään, että 95 % intensiteetti tuottaa kaikista mitatuista lihasryhmistä tilastollisesti 100 % (mikä on käytettävissä olevan laitteiston yksittäisistä impulsseista voimakkain) intensiteettiä vastaavan vasteen. Nyt tehdyn tutkimuksen

perusteella käytetyllä laitteistolla ei saavuteta luotettavasti intensiteettiä, joka tuottaisi maksimaalisen vasteen, vaan etenkin latenssin trendi jatkuu laskevana mittausalueen loppuun asti. Amplitudia kuvaavissa käyrissä etenkin hartiapunoksen kohdalta stimuloiden voidaan sen sijaan nähdä vasteen kasvun heikkenemistä mittausalueen yläpäässä Boltzmannin funktion tapaan, mutta suurimmassa osassa mittauksia amplitudin trendi jatkuu nousevana korkeimpaan annettuun intensiteettiin asti. Aiemmin ei ole vastaavanlaisessa tutkimusasetelmassa selvitetty, onko TMS-laitteistolla mahdollista saada maksimaalista vastetta, mutta aiemmassa tutkimuksessa on esimerkiksi todettu, että voimakaskaan (70 % laitteen maksimi-intensiteetistä) magneettistimulaatio ei tuota yhtä nopeaa latenssia kuin verrattaen heikko transkraniaalinen sähköinen stimulaatio^[60], mikä viittaa siihen, että maksimaalinen vaste TMS:lla on vaikea saavuttaa.

Nyt tehdyn tutkimuksen valossa voidaan sanoa, että jatkossa tehtäessä tutkimusta henkilöillä, joilla ei oleteta olevan hermosignaalin johtumiseen vaikuttavia sairauksia ja käytettäessä samanlaista laitteistoa voidaan mittaukset suorittaa 95 % intensiteetillä 100 % sijaan, sillä näillä saatiin tilastollisesti samankaltaiset tulokset. Lisäksi intensiteettiä voidaan joidenkin lihasryhmien ja mittausprotokollien kohdalla laskea tuotakin alemmaksi. Aiheesta tulisi kuitenkin tehdä lisää tutkimusta esimerkiksi siten, että intensiteettiä verrataan motoriseen kynnykseen.

Tutkimuksessa intensiteetin nosto vaikutti latensseihin verrattaen vähän, n. 1–2 ms. Tyypillisesti siis TMS:lla tutkittava neurodegeneratiivinen sairaus tai muu tila vaikuttaa latenssiin huomattavasti enemmän kuin stimulaatiointensiteetin laskeminen.

On myös hyvä huomioida, että MEP-mittaukseen vaikuttavat todella monet tekijät, ja intensiteetin vaikutus etenkin latenssiin on pieni. Tämän vuoksi onkin tärkeää kiinnittää huomiota erityisesti siihen, että mittausprotokolla on luotettava ja ottaa mahdollisuuksien mukaan huomioon tutkittavien yksilölliset erot. Jatkossa supramaksimaalista vastetta TMS:lla metsästettäessä olisi harkittava esimerkiksi voimakkaampien magneettikelojen hankkimista sekä RMT:n ja elektrisen stimulaation yhdistämistä mittausprotokollaan.

6 Yhteenveto

Nyt tehdyssä tutkimuksessa tutkittiin, voidaanko KYS kliinisen neurofysiologian yksikön TMS-laitteistolla saavuttaa maksimaalinen vaste MEP-tutkimuksen magneettistimulaatiolle, ja selvitettiin lisäksi, mikä jatkossa olisi sopiva aloitusintensiteetti mittauksille. Tutkimuksessa todettiin, että laitteistolla ei luotettavasti saavuteta maksimaalista vastetta, ja että 95 %:n intensiteetillä tuotettu vaste oli tilastollisesti samankaltainen 100 %:n intensiteetillä tuotettuun vasteeseen lähes kaikissa mittauksissa, ja useissa lihaksissa riitti matalampikin intensiteetti. Jatkossa tuloksia voidaan hyödyntää esimerkiksi tieteellisessä tutkimuksessa.

7 Sidonnaisuudet

Lauri Louhelainen LK: ei sidonnaisuuksia.

8 Lähdeluettelo

[¹] Esa Mervaala, Petro Julkunen, Sara Määttä, Mervi Könönen, Transkraniaalinen magneettistimulaatio, Lääkärilehti 29.5.2009 21-22/2009 vsk 64 s. 1979 –1984,

[²] Wanalee Klomjai, Rose Katz, Alexandra Lackmy-Vallee et al, Basic principles of transcranial magnetic stimulation (TMS) and repetitive TMS (rTMS) Annals of Physical and Rehabilitation Medicine Volume 58, Issue 4, syyskuu 2015, Sivut 208-213

[³] Berlim MT, van den Eynde F, Tovar-Perdomo S et al. Response, remission and drop-out rates following high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for treating major depression: a systematic review and meta-analysis of randomized, double-blind and sham-controlled trials. Psychological Medicine 2014;44:225-39

[⁴] Seppo Soinila, Markku Kaste, Neurologia, julkaistu 8.9.2015, Duodecim-kustannus, ISBN 978-951-656-593-7, Herätevasteet-kappale.

[⁵] P. A. Merton & H. B. Morton, Stimulation of the cerebral cortex in the intact human subject, Nature Volume 285, sivu 227 (1980)

[6] Barker et al, Non-Invasive Magnetic Stimulation of the Human Motor Cortex, *Lancet*, 1985 toukokuu 11;1(8437):1106-7.

[7] P.M. Rossini, D. Burke, R. Chen et al, Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord, roots and peripheral nerves: Basic principles and procedures for routine clinical and research application. An updated report from an I.F.C.N. Committee, *Clinical Neurophysiology*, Volume 126, Issue 6, kesäkuu 2015, Sivut 1071-1107

[8] Christian Bischoff, Hermann Riescher, Jochen Machetanz et al, Comparison of various coils used for magnetic stimulation of peripheral motor nerves: physiological considerations and consequences for diagnostic use, *Electroencephalography and clinical Neurophysiology* 97 (1995) 332-340

[9] Antoni Valero-Cabrera, Julià L. Amengual, Chloé Stengel, Alvaro Pascual-Leone, Olivier A. Coubard, Transcranial magnetic stimulation in basic and clinical neuroscience: A comprehensive review of fundamental principles and novel insights, *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* Volume 83, joulukuu 2017, Sivut 381-404

[10] J.C. Rothwell, M. Hallett, A. Berardelli, A. Eisen, P. Rossini and W. Paulus, Magnetic stimulation: motor evoked potentials, *Recommendations for the Practice of Clinical Neurophysiology: Guidelines of the International Federation of Clinical Neurophysiology (EEG Suppl. 52) Chapter 2.6.1.*

[11] Robert Chen, Didier Cros, Antonio Curra et al, The clinical diagnostic utility of transcranial magnetic stimulation: Report of an IFCN committee, *Clinical Neurophysiology*, Volume 119, Issue 3, 2008, Sivut 504-532, ISSN 1388-2457

[12] Natasha Radhu, Danilo R. de Jesus, Lakshmi N. Ravindran, et al, A meta-analysis of cortical inhibition and excitability using transcranial magnetic stimulation in psychiatric disorders, *Clinical Neurophysiology*, Volume 124, Issue 7, 2013, Sivut 1309-1320, ISSN 1388-2457

[13] Ustohal, L., Mayerova, M., Hublova, et al. Risperidone increases the cortical silent period in drug-naive patients with first-episode schizophrenia: A transcranial magnetic stimulation study. *Journal of Psychopharmacology*, 2017, 31(4), 500–504.

- [14] Anthony T. Barker, Kevin Shields, Transcranial Magnetic Stimulation: Basic Principles and Clinical Applications in Migraine, Headache. 2017 maaliskuu;57(3):517-524. doi: 10.1111/head.13002.
- [15] Jean-Pascal Lefaucheur, Nathalie André-Obadia, Andrea Antal et al, Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS), Clinical Neurophysiology, Volume 125, Issue 11, marraskuu 2014, Sivut 2150-2206
- [16] Giovanni Raffa, Antonino Scibilia, Alfredo Conti et al, The role of navigated transcranial magnetic stimulation for surgery of motor-eloquent brain tumors: a systematic review and meta-analysis, Clinical Neurology and Neurosurgery Volume 180, toukokuu 2019, Sivut 7-17,
- [17] Marie-Claire Smith, Cathy M. Stinear, Transcranial magnetic stimulation (TMS) in stroke: Ready for clinical practice? Journal of Clinical Neuroscience syyskuu 2016 Volume 31, Sivut 10–14,
- [18] Soile Komssi, Risto j. Ilmoniemi, Uutta tietoa aivoista magneettistimulaatiolla ja elektroenkefalografialla, Duodecim 2006;122:2499–2508
- [19] V Di Lazzaro, A Oliviero, F Pilato et al, The physiological basis of transcranial motor cortex stimulation in conscious humans, Clinical Neurophysiology, Volume 115, Issue 2, 2004, Sivut 255-266, ISSN 1388-2457
- [20] Radwa A.B. Badawy, Tobias Loetscher, Richard A.L. Macdonell, Amy Brodtmann, Cortical excitability and neurology: insights into the pathophysiology, Functional Neurology, 2012 kesä-syyskuu; 27(3): 131–145.
- [21] S. Tobimatsu, S.-J. Sun, R. Fukui, M. Kato, Effects of sex, height and age on motor evoked potentials with magnetic stimulation, Journal of Neurophysiology (1998) 245:256–261
- [22] Scott C. Livingston, Howard P. Goodkin, Christopher D. Ingersoll, The influence of gender, hand dominance, and upper extremity length on motor evoked potentials, Journal of Clinical Monitoring and Computing (2010) 24:427–436

- [23] Jose Manuel Matamala, Carolina Nunez, Lydia Lera et al, Motor evoked potentials by transcranial magnetic stimulation in healthy elderly people, *Somatosensory and Motor Research*, 2013; 30(4): 201–205
- [24] Kazumoto Shibuya, Susanna B. Park, Nimeshan Geevasinga et al, Threshold tracking transcranial magnetic stimulation: Effects of age and gender on motor cortical function, *Clinical Neurophysiology*, Volume 127, Issue 6, 2016, Sivut 2355-2361, ISSN 1388-2457, <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2016.03.009>.
- [25] Luigi De Gennaro, Cristina Marzano, Domenica Veniero et al, Neurophysiological correlates of sleepiness: A combined TMS and EEG study, *NeuroImage* 33 (2007) 1277–1287
- [26] Kazuo Kaneko, Shinya Kawai, Yasunori Fuchigami, Gen Shiraishi, Takashi Ito, Effect of stimulus intensity and voluntary contraction on corticospinal potentials following transcranial magnetic stimulation, *Journal of the Neurological Sciences* 139 (1996) 13 1- 13
- [27] Hiroaki Tanaka, Akiyoshi Matsugi, Yohei Okada et al, The effects of imaginary voluntary muscle contraction and relaxation on cerebellar brain inhibition, *Neuroscience Research*, Volume 133, elokuu 2018, Sivut 15-20
- [28] Petro Julkunen, Laura Säisänen, Nils Danner, Friedemann Awiszus, Mervi Könönen, Within-subject effect of coil-to-cortex distance on cortical electric field threshold and motor evoked potentials in transcranial magnetic stimulation, *Journal of Neuroscience Methods* Volume 206, Issue 2, 15 toukokuu 2012, Sivut 158-164
- [29] Kevin D'Ostilio, Stefan M. Goetz, Ricci Hannah et al, Effect of coil orientation on strength–duration time constant and I-wave activation with controllable pulse parameter transcranial magnetic stimulation, *Clinical Neurophysiology* Volume 127, Issue 1, tammikuu 2016, Sivut 675-683
- [30] Vucic S, Ziemann U, Eisen A, Hallett M, Kiernan M, Transcranial magnetic stimulation and amyotrophic lateral sclerosis: pathophysiological insights, *Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 2013;84:1161-1170

[31] Steve Vucic, Matthew C. Kiernan, Transcranial Magnetic Stimulation for the Assessment of Neurodegenerative Disease, *Neurotherapeutics* (2017) 14:91–106, DOI 10.1007/s13311-016-0487-6

[32] Steve Vucic, Mehdi van den Bos, Parvathi Menon, James Howells, Thanuja Dharmadasa, Matthew C. Kiernan, Utility of threshold tracking transcranial magnetic stimulation in ALS, *Clinical Neurophysiology Practice*, Volume 3, 2018, Sivut 164-172

[33] Parvathi Menon, Nimeshan Geevasinga, Con Yiannikas, James Howells, Matthew C Kiernan, Steve Vucic, Sensitivity and specificity of threshold tracking transcranial magnetic stimulation for diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis: a prospective study, *The Lancet Neurology*, Volume 14, Issue 5, 2015, Sivut 478-484, ISSN 1474-4422, [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(15\)00014-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00014-9)

[34] William Huynh, Neil G. Simon, Julian Grosskreutz, Martin R. Turner, Steve Vucic, Matthew C. Kiernan, Assessment of the upper motor neuron in amyotrophic lateral sclerosis, *Clinical Neurophysiology*, Volume 127, Issue 7, 2016, Sivut 643-2660, ISSN 1388-2457, <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2016.04.025>

Kuvan verkko-osoite:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3786661/figure/JNNP2012304019F1/>

[35] Steve Vucic, Garth A. Nicholson, Matthew C. Kiernan, Cortical hyperexcitability may precede the onset of familial amyotrophic lateral sclerosis, *Brain*, Volume 131, Issue 6, kesäkuu 2008, Sivut 1540–1550

[36] Steve Vucic, Matthew C. Kiernan, Novel threshold tracking techniques suggest that cortical hyperexcitability is an early feature of motor neuron disease, *Brain*, Volume 129, Issue 9, syyskuu 2006, Sivut 2436–2446

[37] James R. Burrell, Matthew C. Kiernan, Steve Vucic, John R. Hodges, Motor Neuron dysfunction in frontotemporal dementia, *Brain*, Volume 134, Issue 9, syyskuu 2011, Sivut 2582–2594

[38] Lo Y, Chan L, Lim W, et al. Systematic Correlation of Transcranial Magnetic Stimulation and Magnetic Resonance Imaging in Cervical Spondylotic Myelopathy. *Spine*. 2004;29(10):1137-1145

- [39] Pentti Tienari, MS-tauti, Lääkärin käsikirja, 18.10.2018, Kustannus Oy Duodecim, artikkelin tunnus: ykt00913 (036.045), haettu 11.5.2019
- [40] J.L. Neva, B. Lakhani, K.E. Brown, K.P. et al, Multiple measures of corticospinal excitability are associated with clinical features of multiple sclerosis, Behavioural Brain Research, Volume 297, 2016, Sivut 187-195, ISSN 0166-4328
- [41] Cengiz Tataroglu, Ahmet Genc, Egemen Idiman, Raif Cakmur, Fethi Idiman, Cortical silent period and motor evoked potentials in patients with multiple sclerosis, Clinical Neurology and Neurosurgery, Volume 105, Issue 2, 2003, Sivut 105-110, ISSN 0303-8467
- [42] N. Kale, J. Agaoglu, G. Onder, O. Tanik, Correlation between disability and transcranial magnetic stimulation abnormalities in patients with multiple sclerosis, Journal of Clinical Neuroscience, Volume 16, Issue 11, 2009, Sivut 1439-1442, ISSN 0967-5868
- [43] Marion Simpson, Richard Macdonell, The use of transcranial magnetic stimulation in diagnosis, prognostication and treatment evaluation in multiple sclerosis, Multiple Sclerosis and Related Disorders, Volume 4, Issue 5, 2015, Sivut 430-436, ISSN 2211-0348
- [44] Simone Rossia, Mark Hallett, Paolo M. Rossini, Alvaro Pascual-Leone 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 120 (2009) 2008–2039, Clinical Neurophysiology 120 (2009) 2008–2039
- [45] M.A Garvey, U Ziemann, J.J Bartko, M.B Denckla, C.A Barker, E.M Wassermann, Cortical correlates of neuromotor development in healthy children, Clinical Neurophysiology Volume 114, Issue 9, 2003, Sivut 1662-1670
- [46] Corey H. Allen, Benzi M. Kluger, Isabelle Buard, Safety of Transcranial Magnetic Stimulation in Children: A Systematic Review of the Literature, Pediatric Neurology, Volume 68, 2017, Sivut 3-17
- [47] Tammy D., Gahae Hong, Jungyoon Kim, Sujung Yoon, Cognitive Enhancement in Neurological and Psychiatric Disorders Using Transcranial Magnetic Stimulation

(TMS): A Review of Modalities, Potential Mechanisms and Future Implications, *Experimental Neurobiology* 2019 helmikuu;28(1):1-16

[48] Jean Levasseur-Moreau, Jerome Brunelin, Shirley Fecteau, Non-invasive brain stimulation can induce paradoxical facilitation. Are these neuroenhancements transferable and meaningful to security services? *Frontiers in Human Neuroscience* 2013; 7: 449.

[49] Esa Mervaala, Erika Haaksiluoto, Sari-Leena Himanen, Satu Jääskeläinen, Mika Kallio, Sampsa Vanhatalo, *Kliininen neurofysiologia*, 21.12.2018, Kustannus oy Duodecim, NTMS:n tulevaisuuden sovelluksia – kappale, artikkelin tunnus: knf02806 (028.006), haettu 11.5.2019

[50] Hideyuki Matsumoto, Ritsuko Hanajima, Yasuo Terao, Yoshikazu Ugawa, Magnetic-motor-root stimulation: Review, *Clinical Neurophysiology*, Volume 124, Issue 6, 2013, Sivut 1055-1067

[51] David A. Goss, Richard L. Hoffman, Brian C. Clark, Utilizing Transcranial Magnetic Stimulation to Study the Human Neuromuscular System, *Journal of Visual Experiments* 2012; (59): 3387

[52] Birgit Guse, Effect of prefrontal High Frequency repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) on Psychopathology and Working Memory in Patients with Schizophrenia and Healthy Controls, Väitöskirja, Ruhr Universität Bochum, 2013, Figure 4A & 4B, linkki kuvaan [https://www.semanticscholar.org/paper/Effect-of-prefrontal-High-Frequency-repetitive-\(-\)-Guse-Falkai/d349cf9be2b2ed4abaa30c7b23dd791a0c5fc793/figure/12](https://www.semanticscholar.org/paper/Effect-of-prefrontal-High-Frequency-repetitive-(-)-Guse-Falkai/d349cf9be2b2ed4abaa30c7b23dd791a0c5fc793/figure/12), haettu 15.4.2019

[53] D Thavarajah, J Scadden, Iatrogenic postoperative brachial plexus compression secondary to hypertrophic non-union of a clavicle fracture, *Annals of The Royal College of Surgeons of England* 2013 huhtikuu; 95(3): e55–e57, Figure 1, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4165262/figure/fig1/>, haettu 11.5.2019

[54] Lumine Matsumoto, Ritsuko Hanajima, Hideyuki Matsumoto et al, Supramaximal responses can be elicited in hand muscles by magnetic stimulation of the cervical motor, *Brain Stimulation* (2010) 3, 153–60

[55] Hideyuki Matsumoto, Fitri Octaviana, Ritsuko Hanajima, et al, Magnetic lumbosacral motor root stimulation with a flat, large round coil, *Clinical Neurophysiology*, Volume 120, Issue 4, 2009, Sivut 770-775, ISSN 1388-2457

[56] Florinda Ferreri, Andrea Guerra, Luca Vollero et al, Age-related changes of cortical excitability and connectivity in healthy humans: non-invasive evaluation of sensorimotor networks by means of TMS-EEG, *Neuroscience* Volume 357, 15 elokuu 2017, Sivut 255-263

[57] Bashir Shahid, Perez Jennifer M., Horvath Jared C et al, Differential effects of motor cortical excitability and plasticity in young and old individuals: a Transcranial Magnetic Stimulation (TMS) study, *Frontiers in Aging Neuroscience* Volume 6, 2014, 111, <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fnagi.2014.00111>, doi 10.3389/fnagi.2014.00111, ISSN=1663-4365

[58] Petro Julkunen, Laura Säisänen, Nils Danner, et al, Comparison of navigated and non-navigated transcranial magnetic stimulation for motor cortex mapping, motor threshold and motor evoked potentials, *NeuroImage* 44 (2009) 790–795

[59] Michael Pellegrini, Maryam Zoghi, Shapour Jaberzadeh, The effect of transcranial magnetic stimulation test intensity on the amplitude, variability and reliability of motor evoked potentials, *Brain Research* Volume 1700, 1 joulukuu 2018, Sivut 190-198

[60] J Nielsen, N Petersen, and M Ballegaard, Latency of effects evoked by electrical and magnetic brain stimulation in lower limb motoneurons in man, *Journal of Physiology* 1995 toukokuu 1; 484(Pt 3): 791–802.

[61] Nai-Shin Chu, Motor evoked potentials with magnetic stimulation: correlations with height, *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Evoked Potentials Section*, Volume 74, Issue 6, 1989, Sivut 481-485