

Sanni Pekonen

TRANSKRANIAALISEN MAGNEETTISTIMULAATION TEHOKKUUS MIGREENIN  
HOIDOSSA

Syventävien opintojen kirjallinen työ  
Syyslukukausi 2018

Sanni Pekonen

TRANSKRANIAALISEN MAGNEETTISTIMULAATION TEHOKKUUS MIGREENIN  
HOIDOSSA

Kliininen laitos

Syyslukukausi 2018

Vastuhenkilö: Katri Laimi

Turun yliopiston laatujärjestelmän mukaisesti tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu Turnitin OriginalityCheck -järjestelmällä.

PEKONEN, SANNI: Transkraniaalisen magneettistimulaation tehokkuus migreenin hoidossa

Syventävien opintojen kirjallinen työ, 6 s., 1 liites.

Fysiatrian yksikkö

Joulukuu 2018

---

Tutkimuksen tarkoituksena oli selvittää tieteellisen näytön aste transkraniaalisen magneettistimulaation tehokkuudesta migreenin hoitomuotona. Migreeni on maailmanlaajuisesti yleinen sairaus eikä perinteisillä lääkehoidoilla saavuteta aina vastetta. Magneettistimulaation käyttö on viime aikoina lisääntynyt erilaisten sairauksien ja kiputilojen hoidossa. Sitä on käytetty myös migreenin hoidossa, mutta varmaa näytön astetta sen tehokkuudesta ei kuitenkaan vielä ole. Magneettistimulaatio on kallista, joten hoidon kannattavuuden vuoksi tutkimusnäyttöä tehokkuudesta tarvitaan.

Tutkimus suoritettiin systemaattisena kirjallisuuskatsauksena. Tutkimusprojektia aloittaessa ei luotettavia systemaattisia katsauksia aiheesta löytynyt. Artikkelit valittiin mukaan tarkoin PICOS-kriteerein. Käytetyt tietokannat olivat Pubmed, Embase, Cinahl, Web of Science, Central ja Scopus. Kaksi itsenäistä tutkijaa suorittivat artikkelien valintaprosessin PICOS-kriteereiden mukaisesti ja mikäli yhteisymmärrykseen ei päästy, kolmas tutkija teki päätöksen. Tämän jälkeen arvioitiin vielä tutkimusten riski tutkimusharhaan Cochranen kansainvälisten laatukriteereiden mukaisesti sekä tehtiin laadullinen vertailu. Valintaprosessin jälkeen katsaukseen jäi lopulta kuusi tutkimusta.

Tutkimuksen tarkat tulokset on tarkoitus julkaista englanninkielisessä systemaattisessa katsauksessa, joten numeerisia tulostietoja ei tässä syventävien kirjallisessa työssä esitetä plagioinnin välttämiseksi. Tuloksena ei löytynyt tilastollisesti tai kliinisesti merkitseviä eroja transkraniaalista magneettistimulaatiota saaneen ryhmän ja kontrolliryhmän välillä. Laadullisessa arviossa ilmeni tutkimusten heterogeisuus, joten meta-analyysia ei aineiston perusteella voitu tehdä. Transkraniaalisen magneettistimulaation hinnakkuuden vuoksi sitä ei suositella lieväoireisen tai harvoin esiintyvän hoitoresistenssin migreenin hoidoksi. Luotettavaa tutkimusnäyttöä vaikeaoireisen hoitoresistenssin migreenin hoidosta ei vielä ole. Meta-analyysin tekemiseksi aiheesta tarvitaan uusia laadukkaita sokkoutettuja pitkäaikaistutkimuksia.

Asiasanat: transkraniaalinen magneettistimulaatio, migreeni

# SISÄLLYS

1 JOHDANTO .....	5
2 MENETELMÄT .....	5
3 TULOKSET .....	7
4 POHDINTA .....	7
5 PÄÄTELMÄT .....	8
LÄHTEET .....	9
LIITTEET .....	10

## 1 JOHDANTO

Migreenistä kärsii arviolta keskimäärin joka kymmenes väestöstä; naisista 14,6 % ja miehistä 4,8 % (Migreeni: Käypä hoito -suositus, 2015). Se on kolmanneksi yleisin sairaus maailmanlaajuisesti ja aiheuttaa merkittävästi työkyvyttömyyttä (Migraine: ICHD-3). Perinteisillä lääkehoidoilla, kohtaus- ja estolääkityksellä, ei aina saavuteta vastetta. Lisäksi estolääkityksestä voi seurata lääkkeiden liikakäyttöä, joka puolestaan voi komplisoitua lääkepäänsäryksi. Ei-lääkkeellisten hoitomuotojen tarve on siis perusteltua. (Rapinesi ym. 2016.)

Magneettistimulaation käyttö on viime aikoina yleistynyt monien psykiatristen ja neurologisten sairauksien sekä erilaisten kiputilojen hoidossa. Transkraniaalisessa magneettistimulaatioissa (transcranial magnetic stimulation = TMS) heikko sähkövirta kulkee kelan lävitse luoden magneettikentän ympärilleen. Kela viedään kallon pinnalle, jolloin magneettikenttä läpäisee halutun alueen aivoista. Sähkömagneettisen pulssin ajatellaan aktivoivan aivokuoren hermosolujen toimintaa. TMS voidaan toteuttaa joko yksittäisinä (single-pulse TMS = sTMS) tai toistettuina (repetitive TMS = rTMS) magneettipulsseina. Toimenpide on kajoamaton, ja sitä pidetään kivuttomana ja turvallisena potilaalle.

Vaikka magneettistimulaatiota käytetään, sen näytön aste ei kuitenkaan ole vielä selvä. Tutkimusnäyttöä löytyy hoidon turvallisuudesta, mutta tehokkuudesta tutkimuksia on vähemmän ja tulokset ovat olleet osittain ristiriitaisia (Lan ym. 2017). Lisäksi TMS on kallis hoitomenetelmä, joten lisänäyttöä sen tehokkuudesta tarvitaan, jotta hoito olisi kannattavaa verrattuna halvempiin hoitomuotoihin. Mikäli vahvaa tieteellistä näyttöä tällaisen neurostimulaation tehosta migreenissä löytyy, sen käyttö hoitomuotona saattaa yleistyä migreenistä kärsivillä potilailla.

Tutkimus suoritettiin systemaattisena kirjallisuuskatsauksena. Tarkoituksena oli selvittää, onko transkraniaalisen magneettistimulaation tehokkuudesta migreenin hoitomuotona tieteellistä näyttöä. Tutkimusprojektia aloittaessa aiheesta ei löytynyt yhtään luotettavaa systemaattista katsausta.

## 2 MENETELMÄT

Systemaattiseen katsaukseen valittiin artikkelit tarkoin PICOS-kriteerein (population, intervention, comparison, outcome, study). Potilaiden tuli olla aikuisia, joilla oli akuuttia tai

kroonista migreeniä. Interventiona oli toistettu transkraniaalinen magneettistimulaatio (rTMS). Kontrolliryhmän hoitona toimi lumehoito, lumemagneettistimulaatio, muu hoito tai seuranta ilman hoitoa. Tuloksia mitattiin kivun voimakkuuden tai esiintymistiheyden muutoksina. Katsaukseen kelpuutettiin vain satunnaistetut kontrolloidut tutkimukset (randomized controlled study = RCT). Kirjallisuudessa käytetyt tietokannat olivat Pubmed, Embase, Cinahl, Web of Science, Central ja Scopus. Tarkempi julkaisusuunnitelma on osoitteessa [http://www.crd.york.ac.uk/prospero/display\\_record.asp?src=trip&ID=CRD42016037500](http://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.asp?src=trip&ID=CRD42016037500).

Esimerkiksi Pubmedissä käytettiin seuraavaa hakulauseketta:

((("Transcranial Magnetic Stimulation"[MESH] AND "Migraine Disorders"[MESH]) OR (tms[TI] OR rtms[TI] OR "transcranial magnetic"[TI] OR "magnetic stimulation"[TI])) AND migraine[TIAB] AND Randomized Controlled Trial[ptyp] AND hasabstract[text] AND English[lang]).

Vastaava haku tehtiin myös muihin tietokantoihin.

Tarkka valintaprosessi esitetään vuokaaviossa (taulukko 1). Ensin kaksi tutkijaa kävi itsenäisesti läpi artikkelien otsikot ja tiivistelmät. Mikäli kaksi tutkijaa ei päässyt yhteisymmärrykseen siitä, kuuluiko artikkeli luetun otsikon ja tiivistelmän perusteella katsaukseen, kolmas tutkija teki tämän päätöksen. Tämän jälkeen käytiin samalla tavalla läpi jäljelle jääneiden artikkelien koko tekstit ja tarkistettiin PICOS-kriteereiden toteutuminen. Jos kriteerit eivät täyttyneet, artikkeli karsiutui pois.

Lopulta valikoituivat mukaan tutkimuksen kannalta olennaiset artikkelit, joiden riskin tutkimusharhaan arvioi kaksi itsenäistä tutkijaa Cochranen kansainvälisten laatukriteereiden (The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias) mukaisesti. Kriteerit olivat seuraavat: arvonnän onnistuminen, ryhmiin jakamisen valinnan salaus, sokkoutus, puutteellisten tulosten raportointi, valikoiva tulosten raportointi, muut virhelähteet sekä muiden kriteereiden perusteella arvioitu kokonaisriski.

Tutkimusten laadullista vertailua varten lopullisista artikkeleista kerättiin tiedot tutkimusmaista, tutkimusryhmien koosta, osallistujien iästä ja sukupuolesta, seurannan pituudesta sekä tulosmuuttujista.

### 3 TULOKSET

Tutkimuksen tarkat tulokset on tarkoitus julkaista englanninkielisessä systemaattisessa katsauksessa, joten plagioinnin välttämiseksi tästä syventävien kirjallisesta työstä on jätetty pois numeeriset tulostiedot.

Huhtikuun 2016 haussa ja joulukuun 2016 täydennyshaussa löytyneistä kirjallisuusviitteistä valintaprosessin jälkeen varsinaiseen katsaukseen jäi lopulta kuusi satunnaistettua kontrolloitua tutkimusta. Näistä neljässä tutkimuksessa oli matala harhan riski ja kahdessa korkea. Seuranta-ajat vaihtelivat eri tutkimuksissa yhdestä kuukaudesta kolmeen kuukauteen. Tutkimusryhmiin kuului 11–100 potilasta. Yhteensä katsauksemme aineisto koostui 199 potilaasta. Tutkittavien keskimääräinen ikä oli 31–53 vuotta ja naisten osuus hoito- ja kontrolliryhmissä 57–100% välillä. Yleisesti tutkimuksissa tulosmuuttujana oli kipu mitattuna esimerkiksi päänsärkykohtausten lukumäärällä, kivun voimakkuudella tai päänsärkypäivien määrällä kuukaudessa.

Kun numeraalisia muutoksia verrattiin karkeasti hoito- ja kontrolliryhmien välillä, ei kliinisesti merkitseviä eroja yleensä ollut.

### 4 POHDINTA

Tutkimuksemme tuloksena ei löytynyt tilastollisesti tai kliinisesti merkitsevää eroa transkraniaalista magneettistimulaatiota saaneen ryhmän ja kontrolliryhmän välillä. Laadullisessa arviossa ilmeni tutkimusten heterogeenisuus, joten meta-analyysiä aineistomme perusteella ei voitu tehdä.

Koska sisäänottokriteerit täyttäviä tutkimuksia oli vähän, katsauksessamme ei voitu analysoida, miten hoidon tehoon vaikuttaa annetun magneettistimulaation frekvenssi tai kohdealue jollakin tietyllä aivojen alueella. Tulos ei siis poissulje, että tietyllä frekvenssillä tiettyyn tarkkaan paikkaan annettuna hoito voisi olla tehokas. Vaikka tutkimuksen tulos pohjautuu korkeatasoisiin satunnaistettuihin kontrolloituihin tutkimuksiin, emme saaneet vastausta siihen, kannattaako hoitoresistentissä migreenissä tiukkojen rajausten ja yksilöllisen harkinnan jälkeen kokeilla transkraniaalista magneettistimulaatiota.

Tuorein meta-analyysi TMS:n käytöstä migreeniin (Lan ym. 2017) päätyi tulokseen, että TMS olisi tehokas erityisesti kertahoitona aurallisen migreenin akuuttivaiheen hoidossa. Suotuisasta

loppupäätelmästä huolimatta tutkimus totesi, ettei kroonisen migreenin hoidossa tilastollisesti merkitsevää näyttöä löytynyt TMS:n käytöstä. Toisessa tuoreessa katsauksessa (Puledda ja Goadsby 2017) todettiin neuromodulaation olevan nouseva vaihtoehto sekä akuuttina että ennaltaehkäisevänä hoitona migreeniin etenkin, jos lääkehoito epäonnistuu tai lääkkeitä aiheutuu voimakkaita sivuvaikutuksia. Tuloksen varmistamiseksi lisätutkimukset kunnollisin sokkoutusmenetelmin katsottiin kuitenkin tarpeellisiksi.

Kun oman katsauksemme tuloksia verrataan Lanin tutkimusryhmän katsaukseen, toistettu TMS-hoito ei ollut kummassakaan katsauksessa lumehoitoa tehokkaampi. Puleddan ja Goadsbyn katsaus ei ollut systemaattinen vaan siinä kerättiin aiempia tutkimuksia erilaisista neuromodulaatiohoidoista ja mukaan otettiin myös havainnoivat tutkimukset. Kun raportoidaan aiempia havainnoivia tutkimuksia, tulokset TMS:n hyödystä ovat paremmat kuin silloin, kun mukana on vain luotettavampia RCT-tutkimuksia kuten omassa katsauksessamme.

Kun aiemmissä kontrolloiduissa satunnaistetuissa tutkimuksissa on raportoitu vain TMS:n lyhytaikaisvaikuttavuutta lumehoitoon verrattuna, tällä hetkellä ei katsauksemme perusteella ole tutkimusnäyttöä siitä, että TMS olisi yhtä tehokas tai parempi kuin muut tehokkaat hoitomuodot. Toisaalta ei ole tietoa siitä, onko TMS lumehoitoa vaikuttavampi pitkäaikaisseurannassa.

## 5 PÄÄTELMÄT

Tutkimuksemme ei löytänyt tieteellistä näyttöä toistetun transkraniaalisen magneettistimulaation tehokkuudesta migreenin hoidossa. Luotettava meta-analyysi ei ole järkevä ilman uusia laadukkaita sokkoutettuja pitkäaikaistutkimuksia aiheesta. TMS:n hinnakkuuden vuoksi tätä hoitomuotoa ei suositella lieväoireiseen tai harvoin esiintyvään hoitoresistenttiin migreeniin. Vaikeaoireisessakaan hoitoresistentissä migreenissä ei ole luotettavaa vertailutietoa verrattuna halvempiin ei-lääkkeellisiin hoitoihin eikä niihin lääkehoitoihin, joista migreenin ehkäisyssä on A–B-tason näyttöä (Migreeni: Käypä hoito -suositus, 2015).



## LÄHTEET

Lan, L., Zhang, X., Li, X., Rong, X., Peng, Y. The efficacy of transcranial magnetic stimulation on migraine: a meta-analysis of randomized controlled trails. *The Journal of Headache and Pain* (2017) 18:86

Migraine. ICHD-3 The International Classification of Headache Disorders 3<sup>rd</sup> edition. The International Headache Society 2018 (viitattu 4.12.2018). [www.ichd-3.org](http://www.ichd-3.org)

Migreeni. Käypä hoito –suositus 4.9.2015. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Neurologinen yhdistys ry:n asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, 2015 (viitattu 4.12.2018). [www.kaypahoito.fi](http://www.kaypahoito.fi)

Puledda, F., Goadsby, P. An Update on Non-Pharmalogical Neuromodulation for the Acute and Prevetive Treatmet of Migraine. *Headache* (April 2017)

Rapinesi, C. ym. Add-on deep Transcranial Magnetic Stimulation for the treatment of chronic migraine: A preliminary study. *Neuroscience Letters* 623 (2016) 7–12

# LIITTEET

TAULUKKO 1. Valintaprosessin vuokaavio.

