

Salla Laurell

Paripulssimagneettistimulaatio aivokuoren aktiivisuuden mittauksessa

Syventävien opintojen kirjallinen työ

Kevätlukukausi 2021

Kliinisen neurofysiologian laitos

Vastuhenkilö: professori Satu Jääskeläinen

Salla Laurell: Paripulssimagneettistimulaatio aivokuoren aktiivisuuden mittauksessa

Syventävien opintojen kirjallinen työ
Kliinisen neurofysiologian laitos
Helmikuu 2021

Transkraniaalisella magneettistimulaatiolla saadaan tietoa liikeradaston toiminnasta aivokuorelta lihaksiin. Tutkimuksessa käytetään magneettikela, joka tuottaa lyhytaikaisen yksittäisen magneettistimulaation liikeaivokuorelle. Stimulaation tuottamaa vastetta mitataan lihaksista ihon päälle asetettavien tarraelektrodien avulla. Magneettistimulaatiota voidaan hyödyntää mm. MEP-tutkimuksessa (motor evoked potential), jota käytetään laaja-alaisesti keskushermoston ja liikeradaston sairauksien diagnostiikassa. Paripulssi-MEP-tutkimuksessa stimuloivia magneetti-impulsseja annetaan kaksi peräkkäin. Stimulaation seurauksena syntyy joko vaimentunut tai fasilitoitunut vaste riippuen pulssien välisestä ajasta ja pulssien voimakkuuksista. Paripulssistimulaatiolla voidaan tutkia aivokuoren sisäistä ärtyvyyttä ja inhibitiota. Tätä ilmiötä on aiemmin tutkittu neurologisten sairauksien yhteydessä. Menetelmällä ei ole Tyksissä kuitenkaan ollut käytössä standardoituja viitearvoja eikä sitä ole otettu vielä käyttöön kliinisessä työssä.

Tässä tutkimuksessa määritettiin viitearvot paripulssi-MEP-menetelmälle. Tutkimusta varten rekrytoitiin 20—60-vuotiaita terveitä koehenkilöitä. Heille suoritettiin MEP-mittaukset kummankin käden thenar-lihaksista käyttämällä kahta eri protokollaa; SICI (Short-interval intracortical inhibition) ja ICF (Intracortical facilitation). Lisäksi tarkasteltiin yksittäisiä MEP-mittauksia, lepoliikekynnyksiä ja vasteiden viipymiä. Mittauksissa ei havaittu merkittäviä puolieroja. Yksilön sisäiset ennustetekijät (ikä, kätisyys, sukupuoli ja pituus) eivät vaikuttaneet paripulssimittausten tuloksiin. Ryhmätasolla SICI-protokollalla todettiin vasteen amplitudin vaimeneminen ja ICF-protokollalla vasteen amplitudin kasvaminen testi-MEP-vasteen amplitudiin verrattuna. Paripulssimenetelmällä saadut vasteet käyttäytyivät kuten aiemmissa vastaavanlaisissa tutkimuksissa. Tulosten jatkokäsittelyn ja analysoimisen jälkeen tästä aineistosta laskettiin viitearvot keskiarvon ja keskihajonnan avulla. Tuloksia vertailtiin myös aiemmin tehdyn tutkimuksen kanssa, jossa tutkimusasetelmat olivat samankaltaiset. Tulokset olivat suurelta osin yhteneväisiä. Pienen otannan vuoksi havaitsimme korrelaatioanalyysissä yksittäisiä uusia sattumalöydöksiä, joilla ei todennäköisesti ole varsinaista merkitystä.

Viitearvoja voidaan käyttää myöhemmin Tyksin kliinisen neurofysiologian yksikössä muun muassa kipupotilailla käytetyn sarjamagneettistimulaatiohoidon tuloksellisuuden arvioinnissa. Tyksin KNF-yksikössä tehdään CRPS:n rTMS-hoitotutkimusta, jossa määrittämiämme viitearvoja voidaan hyödyntää. Paripulssi-MEP-viitearvoja voidaan tulevaisuudessa käyttää myös mahdollisten kortikaalisen säätelyn häiriöiden tai poikkeavuuksien osoittamiseen kliinisillä potilailla.

SISÄLLYS

1 JOHDANTO

1.1. Transkraniaalinen magneettistimulaatio (TMS) -menetelmä

1.2. Paripulssistimulaatio

2 OMA TUTKIMUS - PARIPULSSI-TMS-VIITEARVOT TYKSIN KNF -VASTUUALUEELLE

2.1. Koehenkilöt

2.2. Tutkimuksen toteutus

2.3. Tutkimuksen tilastolliset menetelmät

3 POHDINTA

3.1. Ongelmat rekisteröinneissä

3.2. Haittavaikutukset koehenkilöillä

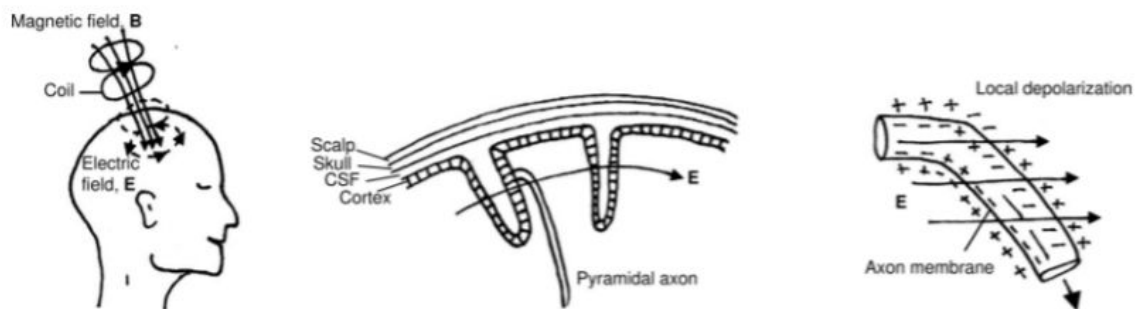
3.3. Tutkimuksen käyttötarkoitus

LÄHTEET

Johdanto

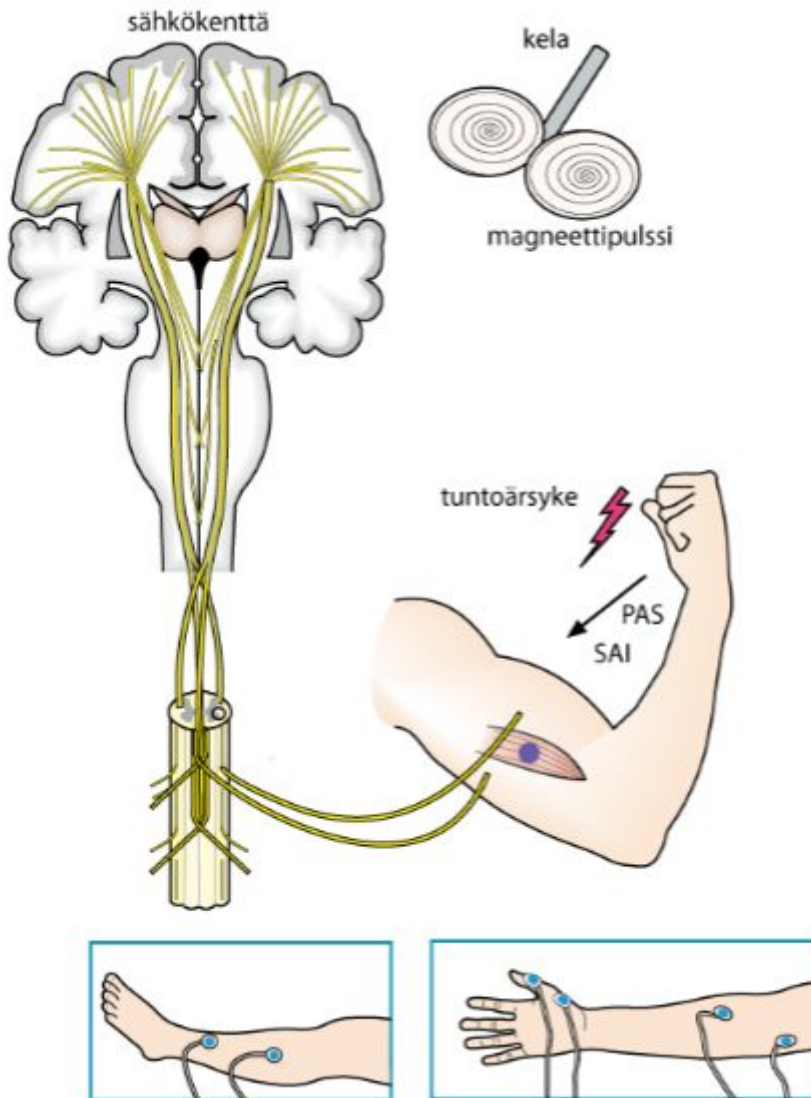
Transkraniaalinen magneettistimulaatio (TMS) -menetelmä

Transkraniaalisella magneettistimulaatiolla voidaan tutkia kivuttomasti koko liikeradaston toimintaa aivoista selkäytimen kautta lihaksiin. Kivuttomuutensa vuoksi tutkimusta voidaan käyttää ilman anestesiaa. Magneettistimulaatiossa käytetään kelaa, joka asetetaan päälleliikeaivokuoren yläpuolelle. Kondensaattorin keräämä sähkövaraus purkautuu kelan kuparilankakierteisiin, mikä aiheuttaa paikallisesti voimakkaan magneettikentän. Kelan ja aivojen välissä olevat kudokset päästävät magneettikentän lävitseen esteettä ja kivuttomasti. Kenttä vaimenee suhteessa etäisyyden kuutioon, joten magneettikenttä kohdistuu aivokuoren pintaosiin. (Mervaala 2019.) Kuvassa 1 esitetään, kuinka magneettikenttä indusoi aivoihin siihen kohtisuorassa kulmassa olevan sähkökentän, joka riittävän korkealla voimakkuudella depolarisoi liikeaivokuoren hermosolut, ja pyramidiradan soluissa syntyy aktiopotentiaali.



Kuva 1. Magneettikentän indusoima sähkökenttä aivokuorella (Säisänen 2011).

Tämä sähköinen aktivaatio etenee kortikobulbaari- ja kortikospinaaliratoja pitkin aivorunkoon ja edelleen selkäytimen etusarveen, mistä alemmat motoneuronit kuljettavat viestin ääreisherموihin ja niiden hermottamiin lihaksiin. Magneettistimulaation aiheuttamia liikevasteita mitataan stimuloitujen aivokuoren vastakkaisen puoleisista lihaksista iholle asetettavilla elektrodeilla, kuten kuvassa 2 esitetään. (Mervaala 2019.)



Kuva 2. Transkraniaalisen magneettistimulaation toimintaperiaate (Mervaala 2019).

Keloja on erimuotoisia. Ympyrän muotoisessa kelassa stimulaatioalue on suuri mutta epätarkka. Perhoskela puolestaan mahdollistaa halutun alueen stimuloimisen tarkasti. Kelan muoto valitaan jokaisella tutkimuskerralla erikseen riippuen tutkimuksen indikaatiosta. Eri kelojen maksimaaliset intensiteetti-arvot poikkeavat toisistaan, minkä takia stimulaatiovoimakkuutta on päädytty ilmaisemaan prosenttiosuuksina käytettävän laitteen intensiteettimaksimista. Keskushermoston magneettistimulaatiota käytetään mm. MEP-tutkimuksessa (motor evoked potential), jossa stimulaatiovoimakkuutena käytetään 120 %:a lepoliikekynnyksestä. Tätä suuremmilla arvoilla MEP:n koko ei enää merkittävästi

kasva. (Mervaala 2019.) Lepoliikekynnys määritetään kullekin potilaalle tutkimuksen alussa. Tämä arvo kuvaa pienintä stimulaation voimakkuutta, joka aiheuttaa levossa yli 50 μV :n MEP-vasteen vähintään viidellä kerralla 10 yrityksestä (Nardone ym. 2013, Klomjai ym. 2015). Tämä lepoliikekynnys kuvaa neuronien solukalvon eksitabiliteettia eli ärtyvyyttä (Säisänen 2011).

Vasteen koon lisäksi tutkimuksessa kiinnitetään huomiota vasteiden viipymiin eli siihen, kuinka pitkä aikaero aivokuorelle annetun stimuluksen ja lihasvasteen välillä on. Merkittävin viipymään vaikuttava tekijä on tutkittavan henkilön pituus. Lyhimpiä viipymät ovat silloin, kun mittaava elektrodi on suoraan lihaksen päätelevyn alueen päällä. Pidentyneet viipymät voivat johtua mm. erilaisista keskushermoston sairauksista, joita ovat esimerkiksi amyotrofinen lateraaliskleroosi (ALS), MS-tauti, selkäydinvammat ja aivoinfarkti. (Mervaala 2019.)

Vaikka magneettistimulaatio on turvallinen keskushermoston tutkimusmenetelmä, on sille kuitenkin muutamia vasta-aiheita. Tutkittavalla henkilöllä ei saa olla pään alueella metallisia vierasesineitä, sillä magneettistimulaatio aiheuttaa niiden magnetoitumista ja mahdollista liikkumista. Myös sähköiset ja mekaaniset laitteet, kuten korvaistutteen ja sydämentahdistin sekä akuutisti kohonnut kallonsisäinen paine ovat vasta-aiheita tutkimukselle. Epilepsia ja raskaus ovat suhteellisia vasta-aiheita. Lapsille tutkimus voidaan suorittaa yleensä kouluiästä lähtien. Sitä nuoremmilla lapsilla vasteiden esiintulemistä vaikeuttaa liikeaivokuoren kypsyttömyys ja korkea liikekynnys. (Mervaala 2019.)

MEP-tutkimuksessa annetaan yksittäinen TMS-pulssi liikeaivokuorelle päälle tai selkäyttimeen, hermojuuriin sekä hartia- ja lannehermopunoksiin. TMS-pulsseja annetaan 3—10 kappaletta, ja yhden pulssin kesto on yleensä 0,1 ms. Ärsykkeiden välinen aika on yli 5 sekuntia. (Mervaala 2019.)

MEP-tutkimuksella on vakiintunut asema kliinisessä käytössä niin liikeradaston ja keskushermoston sairauksien diagnostiikassa kuin ennusteen arvioimisessakin. Tutkimuksen tuloksia tarkasteltaessa kiinnitetään huomiota vasteiden kokoon, muotoon, viipymiin, sentraaliseen johtumisaikaan sekä puolieroihin. Aivokuoren magneettistimulaatiossa sentraalinen viipymäaika on pidentynyt spinaalistennoosissa, selkäydinvaurioissa sekä demyelinoivissa sairauksissa, kuten MS-taudissa, kun taas amplitudit pienenevät motoneuronitauksissa, kuten ALS. Muita MEP-tutkimuksen aiheita ovat krooninen neuropaattinen kipu, aivoinfarkti, polyradikuliitti, selkäytimen kasvaimet, juurioireyhtymät, myelopatiat, perifeeriset neuropatiat ja Parkinsonin tauti. (Mervaala 2019.)

Transkraniaalisessa magneettistimulaatiossa lihasvasteet ovat vaihtelevia, eikä aina saada aikaan riittävää toistettavuutta, jotta vasteiden arviointi olisi luotettavaa. Poikkeavat löydökset johtuvat toisinaan myös teknisistä ongelmista. Virhelähteitä tulee sekä stimulaatiosta että rekisteröintimetoodeihin liittyvistä haasteista. (Säisänen 2011.)

Ei-navigoidussa TMS:ssa myös anatominen epätarkkuus aiheuttaa haasteita.

Navigoidussa TMS:ssa on käytössä potilaan aivoista otettu MRI-kuva, jolloin voidaan hyödyntää yksilöllistä tietoa aivojen rakenteesta ja kohdentaa ärsykkeet tarkasti oikeaan kohtaan liikeaivokuorta. MRI-kuvan avulla navigoidun TMS:n tarkkuus on hyvä (3-5 mm) ja kelan paikkaa ja kallistuskulmaa voidaan säätää optimaaliseksi. (Säisänen 2011.)

Navigoidulla TMS:lla voidaan antaa myös hoitosarjoja, joissa peräkkäin annetut pulssit stimuloivat samaa aivokuoren aluetta. Kyseessä on repetitiivinen eli sarjamagneettistimulaatio (rTMS), joka vaikuttaa aivojen plastisiteettiin ja välittäjäainejärjestelmiin (Klompai ym. 2015) ja jota käytetään potilashoidossa useissa eri indikaatioissa. rTMS-menetelmää käytetään mm. depression sekä hermovauriokivun hoidossa ja aivohalvauskuntoutuksessa (Lefaucheur ym. 2020).

Paripulssistimulaatio (ppTMS)

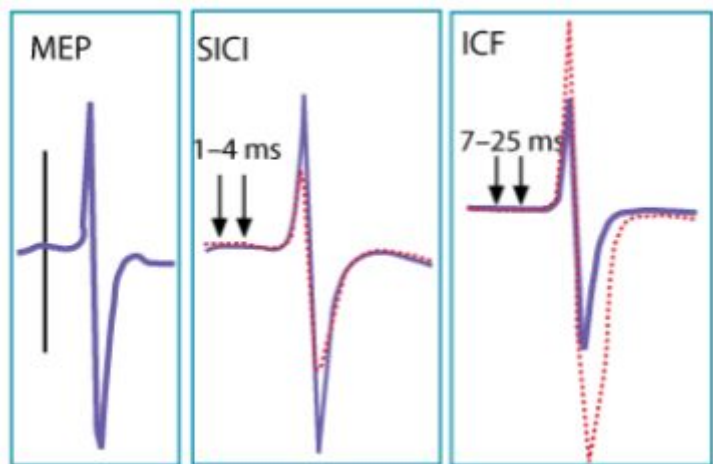
Paripulssi-TMS-tutkimuksessa annetaan lyhyellä stimulaatiovälillä (millisekuntiluokkaa) kaksi stimuloivaa pulssia, joista ensimmäinen on ehdollistava pulssi ja toinen on testipulssi. Testipulssi aiheuttaa varsinaisen vasteen eli MEP:n ja on voimakkuudeltaan suurempi kuin lepoliikekynnys (useimmiten 20 % suurempi).

Ehdollistava pulssi on puolestaan lepoliikekynnystä pienempi. Pulssien välinen aika, ISI (interstimulus interval), vaihtelee tutkittavan ilmiön mukaan yhdestä tai kahdesta muutamaan kymmeneen millisekuntiin. Pulssit annetaan liikeaivokuorelle, ja ppTMS-vasteet rekisteröidään useimmiten käden lihaksista. Rekisteröinnissä käytetään ENMG-pintaelektrodeja. Samanaikaisesti elektrodeilla seurataan lihaksen taustajännitystä, koska lihaksen mahdollinen samanaikainen tahdonalainen supistuminen aiheuttaa merkittäviä eroja vasteiden koossa. Liikeaivokuoren ominaisuuksia ja niissä tapahtuvia muutoksia tutkitaan vertaamalla ehdollistettua ppTMS-vastetta pelkän testipulssin aiheuttamaan vasteeseen.

Paripulssistimulaation protokollia on useita erilaisia. Aivokuoren sisäistä inhibitiota mittaavassa lyhyessä intrakortikaalisessa inhibitiossa (SICI, short-interval intracortical inhibition) matalan intensiteetin ehdollistava TMS-pulssi annetaan ennen testipulssia ja pulssien välinen aika on lyhyt 1—5 ms, tavallisesti 2—3 ms. Ärsykkeet annetaan yleensä liikeaivokuorelle käden edustusalueelle. SICI-protokolla aiheuttaa testivasteen pienenemisen verrattuna pelkän testipulssin aiheuttamaan vasteeseen.

Aivokuoren sisäistä eksitabiliteettia mittaavassa intrakortikaalisen fasilitaation protokollassa (ICF, intracortical facilitation) heikompi pulssi annetaan ennen testipulssia, mutta pulssien välinen aika on pidempi (10—15 ms). ICF:n fasilitoiva eli kiihdyttävä vaikutus saa aikaan testivasteen koon suurenemisen verrattuna yksittäisen testipulssin aiheuttamaan vasteeseen. Paripulssimenetelmien vaikutuksia MEP-vasteisiin esitetään

kuvassa 3. SICI:ssä kortikaalinen inhibitio välittyy gamma-aminovoihappo-A-reseptorin (GABA_A , gamma-aminobutyric acid A receptor) kautta. ICF:ssä fasilitaatio välittyy N-metyyli-D-aspartaattireseptorin (NMDA, N-methyl-D-aspartate receptor) kautta. (Hanajima ja Ugawa 2008, Carson ja Kennedy 2013, Nardone ym. 2013.)



Kuva 3. Vertailussa yksinkertainen MEP-vaste sekä SICI ja ICF ppTMS:n vaikutus testivasteeseen. Punaisella katkoviivalla on kuvattu testi-MEP-vasteen madaltuminen SICI-protokollalla ja kasvu ICF-protokollalla. (Mervaala 2019.)

Pitkässä kortikaalisessa inhibitiossa (LICI, long-interval intracortical inhibition) annetaan kaksi kynnsarvon ylittävää pulssia, joiden välinen aikaero on 50—200 ms. Tämä aiheuttaa testivasteen vaimenemisen todennäköisesti gamma-aminovoihappo-B-reseptorin (GABA_B , gamma-aminobutyric acid B receptor) kautta. (Hanajima ja Ugawa 2008, Carson ja Kennedy 2013.) LICI:n toistettavuus on huonompi kuin ICF- ja SICI-protokollien, joten sen käyttö on vähäistä. Paripulssiprotokollia on aiemmin tutkittu esimerkiksi aivoinfarktin ennusteen arvioimisessa (Di Pino ym. 2014) ja Alzheimerin taudin erotusdiagnostiikassa (Nardone ym. 2013). Paripulssiprotokollia ei ole kuitenkaan laajemmin otettu vielä kliniseen käyttöön.

Oma tutkimus - paripulssi-TMS-viitearvot Tyksin KNF -vastualueelle

Tutkimuksen koehenkilöt

Tutkimusta varten rekrytoitiin 35 vapaaehtoista koehenkilöä. Alun teknisten vaikeuksien vuoksi vain 23 koehenkilön mittaustuloksia käytettiin viitearvoprojektissamme. Otoksessa oli sekä miehiä että naisia, jotka olivat iältään 20—60 -vuotiaita. Ennen tutkimusta koehenkilö sai ottaa normaalisti säännölliset lääkkeensä. Tutkimuksessa ei käytetty erillistä esilääkitystä. Koehenkilön kanssa käytiin läpi lista TMS:n vasta-aiheista. Tutkimus voitiin tehdä koehenkilölle, kun vasta-aiheita ei ollut. Koehenkilöltä kysyttiin tutkimusta varten ikä, pituus ja kätisyys (oikea- vai vasenkätinen).

n		23
Sukupuoli	mies	9
	nainen	14
Kätisyys	oikea	20
	vasen	2
	molemmat	1
Ikä	keskiarvo	48,2
	keskihajonta	12,4
	vaihteluväli	44
	minimi	27
	maksimi	71
Pituus (cm)	keskiarvo	171,4
	keskihajonta	8,7

Taulukko 1. Demografinen kuvaus koehenkilöistä.

Tutkimuksen toteutus

Tutkimuksessa käytettiin ei-navigoivaa Magstim-magneettistimulaatiolaitetta ympyräkelalla. Koehenkilö asettui tutkimussängylle puoli-istuvaan asentoon. Tutkimuksen aikana koehenkilön oli pysyttävä mahdollisimman virkeänä, silmät oli pidettävä auki. Aloitettiin kiinnittämällä mittaavat tarraelektrodit thenariin abductor pollicis brevis -lihaksen päälle. Varmistettiin elektrodien oikea sijainti antamalla n. medianukseen sähköärsyke EMG-laitteella. Sähkövirtaa nostamalla seurattiin vasteen kasvua.

Koehenkilöille määritettiin TMS-laitteella liikeaivokuorelta käden edustusalue. Mitattiin pään keskikohta (Cz) ja merkittiin se tussilla. Aloitettiin käden edustusalueen hakeminen Cz-pisteestä. Käytettiin stimulaatiointensiteettinä 40—60 %:a laitteen maksimiarvosta. Tarvittaessa vasteen löytymisen helpottamiseksi ohjeistettiin koehenkilöä tekemään kevyt esijännitys viemällä peukaloa ja pikkusormeja toisiaan kohti. Liikutettiin kela vähän kerrallaan Cz-pisteen ympärillä ja annettiin stimulaatiopulsseja samalla tavalla eri kohdissa. Samanaikaisesti mitattiin EMG:lla vastakkaisen puolen käden lihaksista vastetta ja etsittiin stimulaatiokohtaa, joka antaa parhaan vasteen. Vasteiden vertailussa kiinnitettiin huomiota niiden muotoon, viipymään ja kokoon. Kun parhaan vasteen antava paikka oli löytynyt, kela pidettiin paikallaan samassa kohdassa koko tutkimuksen ajan. Jokaiselle koehenkilölle määritettiin yksilöllinen lepoliikekynnys tässä pisteessä.

Lepoliikekynnyksen määrittämisessä käytettiin apuna MTAT-ohjelmaa, joka käyttää arviointimetodina suurimman uskottavuuden estimaattia (maximum likelihood estimate). Ohjelma ohjaa antamaan magneettistimulaation vaihtelevilla intensiteetti-arvoilla, jotka ohjautuvat sen mukaan, saadaanko MEP-vastetta vai ei. Vasteeksi tulkitaan amplitudiltaan arvoa 50 μ V:a suuremmat vasteet ja niiden koko mitataan vasteen negatiivisen ja positiivisen huipun välillä (peak-to-peak). Vastaus (vaste vai ei vastetta) syötetään ohjelmaan jokaisen yrityksen jälkeen, minkä avulla ohjelma määrittää seuraavan pulssin

voimakkuuden. Lepoliikekynnys on se stimulaation voimakkuus, joka antaa vasteen rennosta lihaksesta 50 %:lla yrityksistä. Tämä varmistetaan vielä antamalla 10 TMS-pulssia lepoliikekynnysarvolla, joista viiden tulee antaa suurempi kuin 50 μ V:n vaste. Varsinainen testi-MEP-tutkimus tehdään antamalla 20 ärsykettä peräkkäin 5—8 sekunnin välein. Intensiteettinä käytetään 120 %:a lepoliikekynnuksesta.

Yksittäisten MEP-vasteiden rekisteröinnin jälkeen siirryttiin paripulssitutkimukseen, jossa annettiin kaksi TMS-pulssia peräkkäin. Tutkimuksessa käytettiin SICI- ja ICF-protokollia. Molemmissa ensimmäinen ehdollistava pulssi oli 80 %:a lepoliikekynnuksesta ja toinen, varsinainen vasteen aiheuttava testipulssi, oli 120 %:a lepoliikekynnuksesta. SICI:ssä näiden pulssien välinen aikaero oli 2 ms, ICF:ssä puolestaan 10 ms. Molemmissa protokollissa annettiin yhteensä 20 TMS-paripulssia, joiden välissä odotettiin 5—8 s.

Koko tutkimus tehtiin ensin satunnaisesti valitulle puolelle, minkä jälkeen kaikki vaiheet toistettiin toiselle puolelle. Tämän jälkeen tulokset taulukoitiin ja analysoitiin.

Tutkimuksen tilastolliset menetelmät

Mittauksien jälkeen jokainen yksittäinen MEP-vaste sekä SICI- ja ICF-protokollilla saatujen vasteiden koot määritettiin Viking EDX -mittalaitteella merkitsemällä kursorit vasteen negatiiviseen ja positiiviseen huippuun. Laite mittaa vasteen suuruuden millivolteina. MEP-vasteiden viipymät merkittiin vasteen alkuun millisekunneissa. Nämä lukuarvot syötettiin jokaisen koehenkilön omaan excel-tilukseen, jossa määritettiin laskentakaavalla yksittäisten MEP-vasteiden ja niiden viipymien keskiarvot. SICI- ja ICF-protokollilla saaduista vasteista määritettiin myös nämä samat tuloskeskiarvot. Sen jälkeen laskettiin vaimennus- ja fasilitaatioprosentit jakamalla paripulssivasteiden keskiarvo testi-MEP-vasteiden keskiarvolla ja kertomalla se sadalla (%). Kaikki edellä mainitut

lukuarvot määritettiin erikseen sekä oikeasta että vasemmasta kädestä mitatuista rekisteröinneistä.

Muuttuja	Keskiarvo	Keskihajonta
RMT oikea (%)	56,9	11,2
RMT vasen (%)	54,8	10,8
MEP oikea (mV)	1	1
MEP vasen (mV)	1,1	0,8
Viipymä oikea (ms)	23,5	2
Viipymä vasen (ms)	23,6	2

Taulukko 2. Tutkimusaineistomme (N=23) lepoliikekynnyksen (RMT, resting motor threshold), testi-MEP:n ja viipymien keskiarvot sekä niiden keskihajonnat.

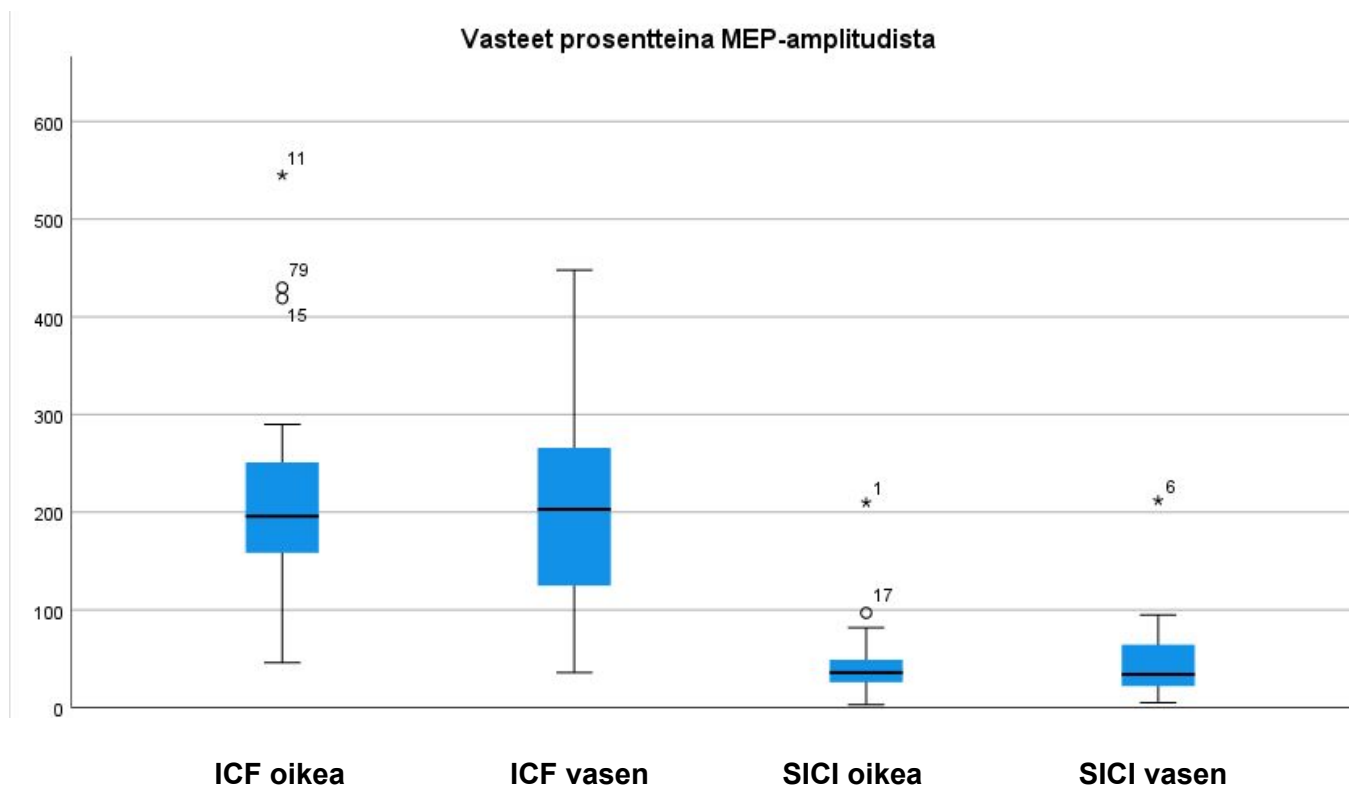
Muuttujissa mainitut oikea ja vasen kuvastavat sitä, kummasta kädestä mittaukset tehtiin. Merkittäviä puolieroja ei havaittu. Viipymien vaihtelu oli vähäistä.

Seuraavaksi kaikki saadut mittausarvot kerättiin yhteiseen tiedostoon, jossa tarkasteltiin määritettyjen arvojen lisäksi myös koehenkilöiden ikää, sukupuolta, pituutta, kätisyyttä (oikea- vai vasenkätinen) sekä sitä, kumpi puoli oli mitattu ensin. Tutkimustulosten analysoimisessa käytettiin SPSS-ohjelmaa. Analyysivaiheen suoritti tutkimuksessa mukana ollut sairaalafyysikko. MEP-vastemuuttujia tarkasteltiin edellä mainittujen tekijöiden suhteen. Aluksi tarkistettiin kaikkien muuttujien normaalijakautuneisuus sekä visuaalisesti että käyttämällä Kolmogorov-Smirnovin testiä. Vastemuuttujat SICI oikealla ja ICF molemmilla puolilla olivat normaalisti jakautuneita. Vasemmalla SICI ei ollut normaalisti jakautunut. Aineiston pienestä koosta johtuvan epäluotettavuuden vuoksi päädyttiin käsittelemään myös tätä muuttujaa ikään kuin se olisi likimäärin normaalisti jakautunut.

Kerättyä aineistoa tarkasteltiin ensin visuaalisesti eri tekijöiden suhteen, joiden oletettiin ennustavan vastemuuttujia. Yksilön sisäisinä tekijöinä huomioitiin ikä, sukupuoli ja kätisyys. Vaikka näillä tekijöillä ei havaittu visuaalisesti tarkasteltuna yhteyttä vaimenemisen tai fasilitaation suhteen, tulokset analysoitiin vielä lineaarisella regressiomallilla (monimuuttuja-analyysi), johon syötettiin ennustettavaksi muuttujaksi vuorollaan oikean ja vasemman puoleiset SICI- ja ICF-vasteet (n=23). Yksilön sisäisinä ennustekijöinä olivat ikä, kätisyys, sukupuoli ja pituus, jotka eivät vaikuttaneet ppTMS-tuloksiin. Vertailussa vasemman ja oikean puoleisilla SICI- ja ICF-muuttujilla ei ollut myöskään merkitsevää puoliero (p<0,05).

Koska mikään yksilön sisäinen tekijä ei ennustanut tuloksia, laskettiin viitearvot taustatekijöistä riippumattomalla yhtälöllä. Viitearvot muodostettiin keskiarvoa ja keskihajontaa käyttämällä perustuen siihen, että 95,4 %:a havainnoista on välillä [keskiarvo – 2 × keskihajonta, keskiarvo + 2 × keskihajonta].

Aineistosta poistettiin vielä selvästi poikkeavat ääriarvot viitearvojen luotettavuuden vuoksi. Poikkeavat ääriarvot on esitetty taulukossa 3. Päädyttiin poistamaan kolme arvoa oikeasta ICF-muuttujasta sekä yksi arvo oikeasta ja yksi vasemmasta SICI-muuttujista. Näin toimien voidaan olettaa, että jäljelle jäävät mittauspisteet kuvaavat luotettavasti vasteiden vaihtelua normaaliväestöä.

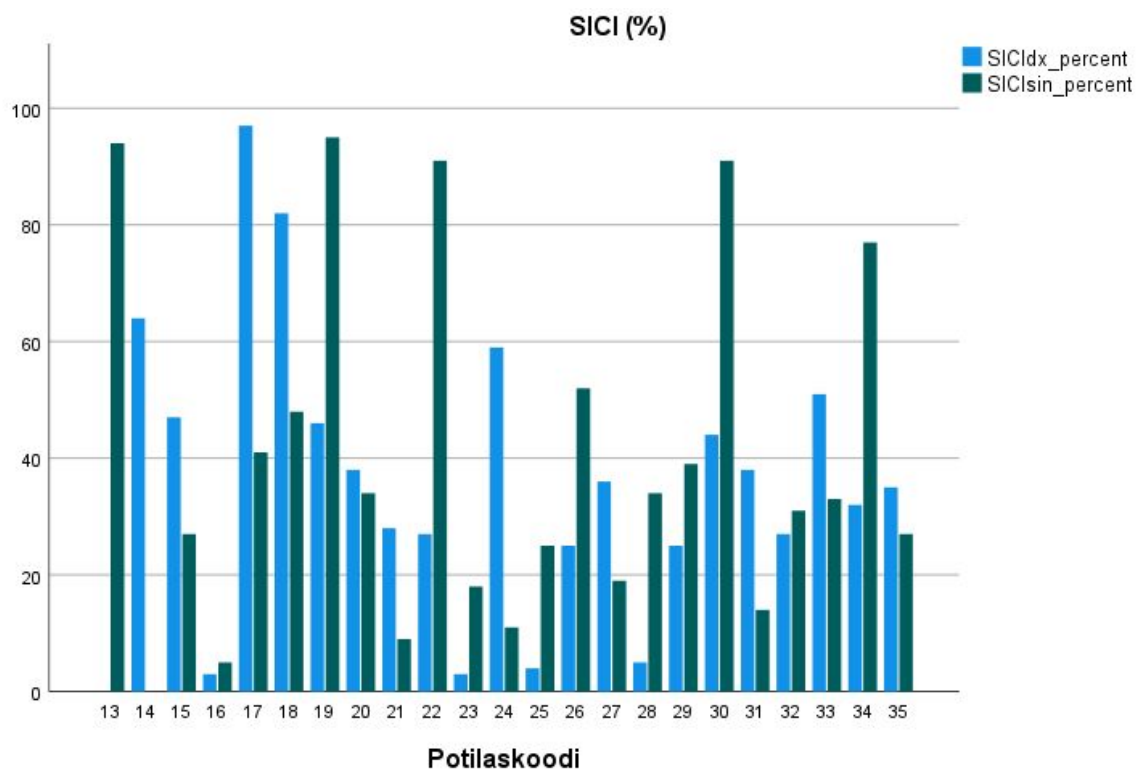


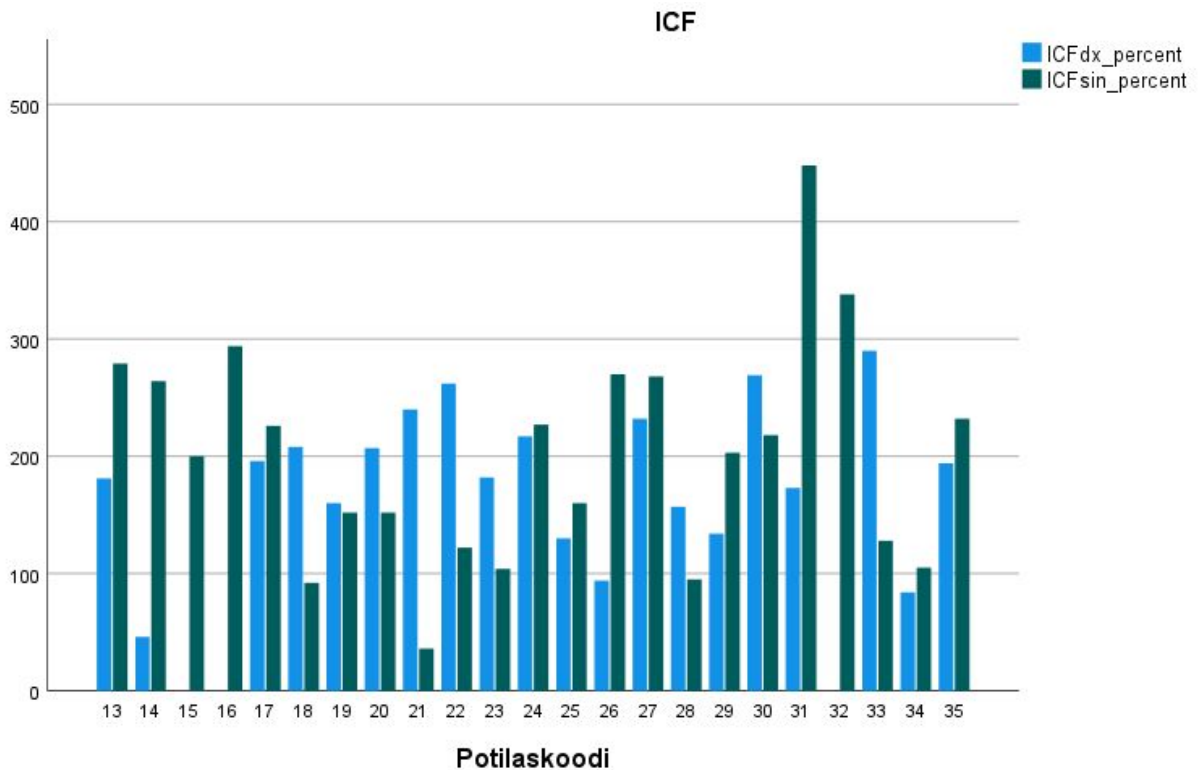
Taulukko 3. Alkuperäinen mittausdata (n=23) laatikko-viiksi –kuvaajana, missä musta vaakaviiva kuvaa mediaania ja interkvartiilialue (sinisellä) ilmaisee mille alueelle 75% mittaustuloksista sijoittuu. Y-akseli kuvaa SICI:n ja ICF:n prosentuaalista muutosta testiärsykkeeseen verrattuna. Y=100 %:a on testiärsykkeen lähtötaso. Pystyjanojen päät vastaavat datan pienintä ja suurinta arvoa. Tähdellä (*) on merkitty muusta aineistosta poikkeavia ääriarvoja (outlier), jotka ovat yli 3 SD:tä keskiarvosta poikkeavia mittaustuloksia. Nämä poikkeavat arvot mittauspistettä 17 lukuun ottamatta poistettiin analyysiin otetusta viitearvoaineistosta.

Muuttuja	n	Keskiarvo (%)	Keskihajonta (%)	Mediaani (%)	Vaihteluväli (%)	Huipukkuus	Vinous
SICI oikea	22	37,5	24,5	35,5	3 – 97	1,2	0,9
SICI vasen	22	42,1	28,3	34	9 – 95	-0,5	0,9
ICF oikea	20	190,5	57,7	195	84 – 290	-0,5	-0,2
ICF vasen	23	179,9	94,5	156	36 – 448	2,6	1,2

Taulukko 4. SICI- ja ICF-muuttujien arvot (% testiärsykkeestä) molemmista käsistä kullakin koehenkilöllä. N-määrä vaihtelee muuttujasta riippuen välillä 20—23 poikkeavien

ääriarvojen poistamisesta johtuen, kuten taulukossa 3 on esitetty. Muuttujissa mainitut dx (oikea) ja sin (vasen) kuvastavat sitä, kummasta kädestä mittaukset tehtiin. Viitearvot laskettiin yksinkertaisesti kaavalla keskiarvo \pm 2 SD.





Kuva 4. Oikean ja vasemman puoleiset SICI- ja ICF-muuttujat kullakin koehenkilöllä; Y-akselilla prosentuaaliset muutokset testipulssiin verrattuna. Y-akselin arvo 100 % kuvastaa testipulssin kokoa. Yli 3 SD:tä keskiarvosta poikkeavat mittaustulokset jätettiin viitearvoaineiston ulkopuolelle.

SICI-protokollalla vasteen amplitudin vaimenemisen keskiarvo oikealla puolella oli 63 %:a ja vasemmalla puolella 58%:a testi-MEP-vasteen amplitudiin verrattuna.

ICF-protokollalla vasteen amplitudi kasvoi oikealla 180 %:iin ja vasemmalla 200 %:iin testi-MEP-vasteen amplitudiin verrattuna. Kahdella koehenkilöllä havaittiin myös SICI-testauksessa amplitudin kasvamista, ei tavanomaista vaimenemista, verrattuna MEP:n testivasteen amplitudiin. Kaikkiaan 91,3 %:lla koehenkilöistä SICI:n amplitudi pieneni molemmilla mitatuilla puolilla ja 100 %:lla jommalla kummalla puolella.

Kuudella koehenkilöllä havaittiin ICF-amplitudin pienenemistä testi-MEP:n amplitudiin nähden. Kaikkiaan 74%:lla koehenkilöistä ICF-testissä amplitudi kasvoi

oletetusti molemmilla mitatuilla puolilla ja 100 %:lla jommalla kummalla puolella. Merkittävää puoliero ei todettu.

Tutkimustulosten analysoimista jatkettiin tekemällä Spearmanin korrelaatioanalyysi (n=23). Tutkittiin, onko mitattujen TMS-muuttujien välillä korrelaatiota. Oikean ja vasemman puoleisten lepoliikekynnysten (RMT) välillä sekä vasemman puoleisen lepoliikekynnysten ja ICF:n välillä todettiin tilastollisesti merkitsevä yhteys (korrelaatiokerroin > 0,6, p-arvo < 0,05). Vasemman puoleisen SICl:n ja oikean puoleisen lepoliikekynnysten välillä todettiin negatiivinen lineaarinen korrelaatio (korrelaatiokerroin -0,7, p-arvo 0,003).

Pohdinta

Yksittäiset testi-MEP-vasteet ja paripulssiprotokollilla saadut vasteet vaihtelevat paljon potilaasta toiseen. Vaihtelevuutta on todettu olevan yhtä paljon riippumatta siitä, onko käytetty navigoitua tai ei navigoitua-TMS-menetelmää. (Säisänen ym. 2011). On ajateltu, että vaihtelun taustalla on useita tekijöitä, kuten perimä, erot hermoston ärtyvyydessä, reseptoreissa ja välittäjäaineissa. (Du ym. 2014).

Tutkimuksemme aineistossa ei kuitenkaan havaittu mitään yksittäistä yksilön sisäistä tekijää, joka olisi ennustanut TMS-muuttujien ja ppTMS-vasteiden vaihtelevuutta. Sen sijaan mittauksissa oli alkuun teknisiä ongelmia, joiden vuoksi vasteet eivät käyttäytyneet oletetusti eri ppTMS-asetelmissä.

Kirjallisuudessa on raportoitu viitearvoja paripulssiprotokollille terveillä koehenkilöillä. Vertailemme seuraavaksi tutkimustuloksiamme aiemmin julkaistuun artikkeliin (Säisänen ym. 2010), jossa vasteet mitattiin myös APB-lihaksesta ja tutkimuksen koehenkilöiden iän mediaani oli 49 vuotta, kuten meidän tutkimuksessammekin. Koehenkilöiden sukupuolijakauma oli myös samankaltainen: Säisänen ym. (2010)

tutkimuksessa koehenkilöistä 39 %:a oli miehiä, meidän tutkimuksessamme miesten osuus oli 46 %:a.

Muuttuja	Keskiarvo	Keskihajonta
RMT oikea (%)	65	13
RMT vasen (%)	64	13
MEP oikea (mV)	1	0,9
MEP vasen (mV)	0,9	0,8

Taulukko 5. Säisäsen ym. (2010) tutkimuksen tulokset taulukoituna. Tulokset olivat samankaltaiset meidän tuloksiimme verrattuna. Oman tutkimuksemme vastaavat muuttujat on esitetty taulukossa 2.

Säisäsen ym. (2010) tutkimuksessa SICI-ilmiö ilmeni yli 90 %:lla ja ICF yli 80 %:lla koehenkilöistä molemmilla mitatuilla puolilla. Merkittävää puoliero ei havaittu. Meidän tutkimuksessamme oli vastaavanlaiset löydökset.

Säisäsen ym. (2010) paripulssiprotokollissa ehdollistavana pulssina on käytetty 80 %:a lepoliikekynnyksestä ja varsinaisena testipulssina 120 %:a lepoliikekynnyksestä, kuten meidän tutkimuksessammekin. Säisäsen ym. (2010) tutkimuksessa SICI-protokollassa pulssien välinen aikaero oli 3 ms, ICF:ssä puolestaan 13 ms. Meidän tutkimuksessamme käytetyt pulssien väliset aikaerot olivat SICI:ssä 2 ms ja ICF:ssä 10 ms. Näistä pienistä eroista huolimatta Säisäsen ym. (2010) tutkimuksessa raportoitiin samankaltaiset löydökset vasteen amplitudeissa SICI- ja ICF-protokollissa kuin omilla viitearvohenkilöillämme (kuva 4). Molemmissa tutkimuksissa todettiin siis SICI-protokollalla vasteen amplitudin vaimenemista ja ICF-protokollalla vasteen amplitudin kasvamista testi-MEP-vasteen amplitudiin verrattuna.

Pienen testi-MEP:n amplitudin on aiemmin havaittu olevan yhteydessä heikompaan intrakortikaaliseen inhibitioon ja voimakkaampaan fasilitaatioon (Säisänen ym. 2010). Meidän aineistossamme tätä ilmiötä ei havaittu vaan päinvastoin, korkea lepoliikekynnys vasemmalla oli yhteydessä voimakkaampaan ICF-ilmiöön eli ppTMS-vasteen kasvuun ICF-protokollassa. Tämä löydös, samoin kuin toinen havaitsemamme yhteys (vasemman puoleinen SICI-ilmiö oli sitä voimakkaampi, mitä pienempi oli oikean puoleinen lepoliikekynnys) ovat todennäköisesti sattumalöydöksiä ilman todellista merkitystä, johtuen pienestä havaintojen lukumäärästä (N oli 23 korrelaatioanalyysissä).

Kroonisella kivulla on todettu olevan vaikutuksia aivojen plastisiteettiin. MEP-vasteiden koko on paikallista tyyppin 1 kipuoireyhtymää (CRPS 1, complex regional pain syndrome, tyyppi 1) sairastavien potilaiden oireisessa raajassa merkittävästi pienempi verrattuna oireettomaan puoleen. (Krause ym. 2006). Myös intrakortikaalista inhibitiota ja fasilitaatiota on aiemmin tutkittu ja todettu, että CRPS-potilailla SICI-ilmiö on heikentynyt ja ICF-ilmiö on voimistunut oireisen raajan hermotuksesta vastaavaa eli vastakkaisen puolen aivokuorta stimuloitaessa. Krooniseen kipuun liittyy siis intrakortikaalisen inhibition väheneminen ja fasilitaation voimistuminen, joita voidaan mitata ppTMS-tekniikoilla. (Einsenber ym. 2005.) ppTMS-mittaukset voisivat tulevaisuudessa tarjota objektiivisen mittarin hoitovasteen seurantaan näillä kipupotilailla.

CRPS:n hoidossa voidaan käyttää rTMS-hoitoa, joka vaikuttaa aivojen plastisiteettiin ja välittäjäainejärjestelmiin. Neuropaattisessa kivussa SICI-protokollaa käyttäen on havaittu, että rTMS-hoidon jälkeen intrakortikaalinen inhibitio palautuu normaaliksi samalla, kun kivun voimakkuus vähenee (Lefaucheur ym. 2006).

Ongelmat rekisteröinneissä

Tutkimuksen mittaukset tehtiin TYKS:n kliinisen neurofysiologian osastolla. Oli haasteellista löytää sellainen ajankohta mittauksille, jolloin sekä käyttämämme laite että tarvittava henkilökunta olisi vapaana työajan puitteissa. Mittausten tekemiseen tarvittiin vähintään kaksi henkilöä. Myös koehenkilöt olivat pääsääntöisesti työssä käyviä, joten heidän oli haasteellista päästä mittauksiin virka-aikana.

Tutkimuksen alkuvaiheessa fasilitaatio ICF-paripulssimenetelmällä oli heikkoa tai sitä ei tullut lainkaan esille. Vertasimme saamiamme tuloksia Kuopiossa saatuihin tuloksiin, joissa fasilitaatio oli saatu esille paremmin. Selvisi, että olimme mitanneet yksittäiset MEP-mittaukset eri tavalla, mikä selitti tulosten poikkeavuuden.

Tutkimuksessa käytetyn Magstim-magneettistimulaatiolaitteen laitemanuaalista puuttui maininta, että yksittäiset TMS-pulssit voi antaa kahdella tavalla. Olimme käyttäneet eri tapaa kuin Helsingissä ja Kuopiossa. Tämän seurauksena yksittäisissä TMS-pulsseissa käyttämämme intensiteetti oli suurempi, jolloin puolestaan lepoliikekynnys jäi virheellisen matalaksi. Tämä johti siihen, että ICF:n fasilitaatiota ei saatu mittauksissamme esiin. Laitteen käyttöohjeista ei löytynyt mainintaa kyseisen virheen mahdollisuudesta. Laitteen valmistajaan otettiin yhteyttä tapahtuneen virheen vuoksi, minkä jälkeen saimme oikeat ohjeet mittauksiin. Mittaamamme 12 ensimmäisen koehenkilön ICF- ja SICI-tuloksia ei voitu analysoida kyseisen teknisen virheen vuoksi.

Tavallisen MEP-tutkimuksen rekisteröinneissä käden aktiivinen rekisteröintielektrodi kiinnitetään hypothenarin abductor digiti minimi -lihakseen. Tämä menetelmä on myös tutkimuksessa avustamassa olleille hoitajille entuudestaan tuttu. Ensimmäisten yhdeksän koehenkilön mittauksissa tulokset rekisteröitiin edellä mainitusta lihaksesta. Myöhemmin tuli ilmi, että viitearvojen määrittämisessä rekisteröinti pitää

tehdä thenarin abductor pollicis brevis -lihaksesta. Myös Helsingissä tehdyssä viitearvoprojektissa rekisteröinnit tehtiin abductor pollicis brevis -lihaksesta, joten teimme loput mittaukset kyseisestä lihaksesta. Viitearvot muodostettiin vain thenarista kerätyistä rekisteröinneistä ja kaikki analyysit tehtiin tästä samasta aineistosta. Kaikkiaan käytimme 23 koehenkilön mittaustuloksia tutkimuksessamme. Poikkeavien arvojen (outlier) poistamisen jälkeen muuttujien N-arvot on kuvattu taulukossa 4.

Haittavaikutukset koehenkilöillä

Tutkimus ei oleellisesti eroa MEP-tutkimuksesta tai rTMS-hoidosta. Näiden yleisimpänä haittavaikutuksena on lievä päänsärky. Yksi koehenkilö kertoi paripulssitutkimuksen jälkeen esiintyneen lievää päänsärkyä. Muut koehenkilöt eivät ilmoittaneet haittavaikutuksia esiintyneen.

Tutkimuksen käyttötarkoitus

Tyksin KNF-vastuualueella tehdään CRPS-potilaista tutkimusta, jossa hyödynnetään keräämiämme viitearvoja. Tutkimukseen otetuilla potilailla on kaikilla käden alueen krooninen kipuoireyhtymä. Tutkimuksessa mitataan CRPS-potilaiden paripulssivasteita oirekädestä ja terveestä kädestä ennen rTMS-hoitoa ja sen jälkeen. Tarkoituksena on vertailla, ovatko SICI- ja ICF-ilmiöt normaaleja CRPS-potilailla, riippuvatko ne CRPS-tyypistä (tyyppi 1 vai 2) ja ovatko mahdolliset muutokset uni- vai bilateraalisia. Lisäksi tutkitaan, tapahtuuko näissä muutoksia rTMS-hoidon aikana. CRPS-potilaiden tuloksia verrataan määrittämiimme viitearvoihin. Tämän projektin alussa esiintyneiden teknisten ongelmien vuoksi luotettavasti mitattuja ppTMS-vasteita saatiin vain 23 koehenkilöltä, joten CRPS-projektia ja tulevaa kliinistä käyttöä varten pitäisi Tyksin KNF-yksikön kerätä vielä lisää viitearvomateriaalia seitsemältä koehenkilöltä. Tavoitteena

on mitata yhteensä 30 tervettä henkilöä ja saada kaikilta teknisesti onnistuneet rekisteröinnit.

Tulevaisuudessa on mahdollista käyttää paripulssitutkimusta kliinisessä työssä, jossa määrittämämme viitearvot ovat tarpeen mahdollisten häiriöiden tai poikkeavuuksien osoittamiseen yksittäisillä kliinisillä potilailla.

Lähteet

Carson R. G. ja Kennedy N. C. Modulation of human corticospinal excitability by paired associative stimulation. *Frontiers in human neuroscience*, 2013.

Di Pino G., Pellegrino G., Assenza G., Capone F. Modulation of brain plasticity in stroke: a novel model for neurorehabilitation. *Nature Reviews Neurology* 2014 Oct;10(10):597-608.

Du X., Summerfelt A., Chiappelli J., H. Holcomb H., Hong L.E. Individualized Brain Inhibition and Excitation Profile in Response to Paired Pulse TMS. *Journal of Motor Behavior* 2014 ; 46(1): 39–48.

Eisenberg E, V. Chistyakov A., Yudashkin M., Kaplan B., Hafner H., Feinsod M. Evidence for cortical hyperexcitability of the affected limb representation area in CRPS: a psychophysical and transcranial magnetic stimulation study. *Pain* 113 (2005) 99–105.

Hanajima R., Ugawa Y. Paired-pulse measures. *Oxford handbook of transcranial stimulation*, 2008.

Klomjai W., Katz R., Lackmy-Vallée A. Basic principles of transcranial magnetic stimulation (TMS) and repetitive TMS (rTMS). *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine* 58 (2015) 208–213.

Krause P., Förderreuther S., Straube A. TMS motor cortical brain mapping in patients with complex regional pain syndrome type I. *Clinical Neurophysiology* 117 (2006) 169–176.

Lefaucheur JP., Drouot X., Ménard-Lefaucheur I., Keravel Y., Nguyen JP. Motor cortex rTMS restores defective intracortical inhibition in chronic neuropathic pain. *Neurology* 2006 Nov 14;67(9):1568-74.

Lefaucheur JP., Aleman A., Baeken C., Benninger DH., Brunelin J., Di Lazzaro V. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): An update (2014–2018). *Clinical Neurophysiology* 2020;131:474–528.

Mervaala E., Haaksiluoto E., Himanen SL., Jääskeläinen S., Kallio M., Vanhatalo S. *Kliininen neurofysiologia*. Duodecim, 2019.

Nardone R., Golaszewski S., Trinka E. Dementia. *Handbook of Clinical Neurology*, Vol. 116 (3rd series), 2013.

Säisänen L., Julkunen P., Niskanen E., Hukkanen T., Mervaala E., Karhu J., Könönen M. Short- and intermediate-interval cortical inhibition and facilitation assessed by navigated transcranial magnetic stimulation. *Journal of Neuroscience Methods*, 2010.

Säisänen M., *Human Motor Cortex Function Characterized by Navigated Transcranial Magnetic Stimulation*, väitöskirja 2011.