

Kasvolihasten liikeaivokuorialueiden kartoitus nTMS-menetelmällä

**Hanna Aaltonen
Enni Loikkanen**

Opinnäytetyö

Koulutusala Sosiaali-, terveys- ja liikunta-ala	
Koulutusohjelma Bioanalytiikan koulutusohjelma	
Työn tekijä(t) Hanna Aaltonen, Enni Loikkanen	
Työn nimi Kasvolihasten liikeaivokuorialueiden kartoitus nTMS-menetelmällä	
Päiväys	2.11.2012
Sivumäärä/Liitteet	38
Ohjaaja(t) Lehtori Leena Tikka	
Toimeksiantaja/Yhteistyökumppani(t) Kuopion yliopistollinen sairaala, kliinisen neurofysiologian yksikkö	
<p>Tiivistelmä</p> <p>Navigoidulla transkraniaalisella magneettistimulaatiolla tarkoitetaan neurofysiologista tutkimusta, jossa kartoitetaan aivojen toiminnallisia alueita sekä arvioidaan liikeratojen toimintaa patologisten tilojen yhteydessä. Menetelmä on noninvasiivinen ja perustuu sähkömagneettiseen induktioon, jossa liikeaivokuorelle indusoidaan kuparikelan avulla sähkökenttä, joka aiheuttaa hermosolujen depolarisaation. Tämän opinnäytetyön tarkoituksena oli analysoida tutkimusryhmän keräämä aineisto. Tutkimuksen tavoitteena oli selvittää, soveltuuko nTMS kliinisesti kasvolihasten edustusalueiden kartoitukseen. Lisäksi haluttiin tietää, mitkä kasvojen lihaksista tuottavat parhaiten tulkittavat vasteet eli motoriset herätepotentiaalit, mikäli kartoituksen todetaan soveltuvan käytettäväksi preoperatiivisesti aivoihin kohdistuvissa leikkauksissa.</p> <p>Kuopion Yliopistollisen sairaalan kliinisen neurofysiologian yksikössä toteutettava tutkimus oli ainetlaatuinen, sillä kasvolihasten edustusalueita ei ollut aikaisemmin kartoitettu näin systemaattisesti. Tutkimukseen liittyvät mittaukset, josta analysoitava aineisto tähän opinnäytetyöhön saatiin, tehtiin kliinisen neurofysiologian yksikössä vuonna 2010 vapaaehtoisille koehenkilöille. Tehtävänäämme oli analysoida saatu aineisto eli vasteet, jotta tutkimus saataisiin päätökseen ja tulokset julkaistaviksi. Analysoinnissamme arvioitiin, mitkä mittauksessa saaduista lihasvasteista olivat synaptisen aktivaation tuotosta.</p> <p>Tutkimustulosten perusteella kasvolihasten edustusalueet liikeaivokuorella voidaan luotettavasti määrittää nTMS-menetelmällä. Vasteita tuli parhaiten esiin <i>mentalis</i>-lihaksesta kaikilta tutkittavilta. Tuloksista tuli tarpeeksi kattavasti tietoa tutkimuksen tavoitteisiin nähden. Saadut tulokset on tarkoitus jakaa muille toimijoille ja tuloksia tullaan hyödyntämään kirurgisessa käytössä, kuten aivokasvainten ja epilepsiafokusten leikkaamisessa.</p> <p>Tämän tutkimuksen johdosta nTMS menetelmän luotettavuus kasvolihasalueiden kartoituksessa parantui. Siten leikkauskomplikaatioita voidaan tulevaisuudessa välttää entistä paremmin suorittamalla nTMS kartoitus tarvittaessa liikeaivokuoren kasvolihasten alueella.</p>	
Avainsanat navigoitu transkraniaalinen magneettistimulaatio, motorinen herätepotentiaali, preoperatiivinen	

Field of Study Social Services, Health and Sports			
Degree Programme Degree Programme of Biomedical Laboratory Science			
Author(s) Hanna Aaltonen, Enni Loikkanen			
Title of Thesis Navigated TMS mapping of bulbar muscles			
Date	2.11.2012	Pages/Appendices	39
Supervisor(s) Senior lecturer Leena Tikka			
Client Organisation/Partners Kuopio University Hospital. Department of Clinical Neurophysiology.			
<p>Abstract</p> <p>Navigated transcranial magnetic stimulation (nTMS) is a method used in clinical neurophysiology. Motor cortex can be mapped with nTMS and it can be used to evaluate corticospinal network in pathological condition. The method is non-invasive and based on electromagnetic induction where electric field is induced to motor cortex using a coil. This electric field depolarizes neurons. The object of this thesis is to analyze the collected data by the research team. The aim of the study was to find out if nTMS is suitable for clinical use when mapping the representation areas of bulbar muscles. In addition, the aim was determine the muscles producing easily interpretable motor evoked potentials when required for preoperative assessment in brain surgery.</p> <p>The study, which took place in department of clinical neurophysiology in Kuopio University Hospital, is unique. The bulbar muscles have not been mapped systematically prior to this study. The data collection of the study was carried out in Kuopio University Hospital in 2010. Our mission was to analyze the data (motor evoked potentials) to complete the study. In this context analyzing means detecting and evaluating which MEPs are synaptic responses.</p> <p>The results show that representation areas of bulbar muscles can reliably be mapped in motor cortex with nTMS. From all detected volunteers, <i>mentalis</i> muscle produced the most easily detectable motor evoked potentials. The results gave sufficiently information which comes to the aim of this study. The results are going to be served to other operators also and will be utilized preoperatively in a surgical plan which means brain tumor and epilepsy surgery.</p> <p>Based on this study, bulbar muscles can be reliably mapped presurgically meaning that mapping during a surgical operation can be kept short thus minimizing risk for complications due to reduced operation time.</p>			
<p>Keywords</p> <p>navigated transcranial magnetic stimulation, motor evoked potential, motor cortex, preoperative</p>			

SISÄLTÖ

1	JOHDANTO	8
2	LIIKEAIVOKUOREN JA HERMOSTON TOIMINTA.....	10
2.1	Liikeaivokuori.....	10
2.2	Synapsin toiminta.....	11
3	MOTORINEN HERÄTEPOTENTIALI (MEP)	12
4	TRANSKRANIAALINEN MAGNEETTISTIMULAATIO (TMS)	13
4.1	Magneettistimulaation periaate	14
4.2	Magneettistimulaatiossa käytettävä laitteisto ja sen toiminta	15
4.2.1	Magneettistimulaattori	15
4.2.2	Stimulointikela	16
4.2.3	Indusoitu virtapulssi	16
4.2.4	Mittauselektrodit	17
4.3	Navigoitu ja ei-navigoitu magneettistimulaatio.....	17
4.4	TMS:n turvallisuus ja kontraindikaatiot.....	18
4.5	TMS:n sovelluksista	19
5	TRANSKRANIAALISEN MAGNEETTISTIMULAATION MENETELMÄT	20
5.1	Yksittäispulssimenetelmä ja mitattavat suureet.....	20
5.2	Paripulssimenetelmä ja mitattavat suureet	20
5.3	Sarjoittain annettava transkraniaalinen magneettistimulaatio	21
6	TYÖN TAVOITE JA TUTKIMUSKYSYMYKSET	22
7	TUTKIMUKSEN AINEISTON HANKINNAN KUVAUS	23
7.1	Tutkimuksen suoritus.....	23
7.2	Tutkimuksen kulku.....	24
7.3	Kerätyn aineiston kuvaus.....	25
8	TYÖN TOTEUTUS	26
8.1	Vasteiden analysointi	26
8.2	Työn laadun seuranta	27
9	TUTKIMUSTULOKSET	28
10	TUTKIMUKSEN LUOTETTAVUUS JA EETTISYYS.....	29
10.1	Tutkimuksen luotettavuus.....	29
10.2	Tutkimuksen eettisyys.....	29
11	POHDINTA.....	31
11.1	Tutkimustulosten pohdinta.....	31
11.2	Hyödynnettävyys	31

11.3	Johtopäätökset	32
11.4	Ammatillinen kasvu ja itsearviointi	32
LÄHTEET	35

Sana- ja lyhenneluettelo:

bulbar muscle	kasvojen ja kaulan alueen lihakset
cortex	aivokuori (korteksi)
DES	suora sähköinen stimulaatio (direct electrical stimulation)
EEG	elektroenkefalografia (aivosähkökäyrä)
EMG	elektromyografia (electromyography)
ENMG	elektroneuromyografia
frontalis	otsalihas
hemisfääri	aivopuolisko
masseter	puremalihhas leuassa
mentalis	leuan kärjen lihas
MEP	motorinen herätepotentiaali (motor evoked potential)
motoneuroni	lihasta hermottava hermosolu
MRI	magneettikuvaus (magnetic resonance imaging)
nasalis	nenän puolivälissä oleva lihas
nTMS	navigoitu transkraniaalinen magneettistimulaatio (navigated transcranial magnetic stimulation)
opponens pollicis	peukalon tyvessä sijaitseva lihas
orbicularis oculi	silmän kehälihas
orbicularis oris	suun kehälihas
rTMS	sarjoittainen TMS (repetitive TMS)
sternocleidomastoideus	päännyökkääjälihas
thalamus	aistiratojen väliasema aivoissa
TES	transkraniaalinen sähköstimulaatio (transcranial electric stimulation)
TMS	transkraniaalinen magneettistimulaatio (transcranial magnetic stimulation)
trapezius	epäkäslihas

1 JOHDANTO

Bioanalyytikon (laboratoriohoitajan) työtehtäviin kliinisen neurofysiologian laboratoriossa voi kuulua nTMS-tutkimuksissa avustaminen. Kliinisellä neurofysiologialla tarkoitetaan lääketieteen erikoisalaa, joka tutkii ääreis- ja keskushermoston sekä lihasten toimintaa erilaisten tautitilojen, kuten epilepsian, yhteydessä (Partanen ym. 2006, 5). Navigoidulla transkraniaalisella magneettistimulaatiolla (nTMS) tarkoitetaan neurofysiologista tutkimusta, jossa kartoitetaan aivojen toiminnallisia alueita sekä arvioidaan liikeratojen toimintaa patologisten tilojen yhteydessä. Menetelmä on noninvasiivinen ja mittaus tapahtuu aivojen rakennekuvan avulla stimuloimalla liikeaivokuorta pään päälle asetettavalla kuparikelalla, jonka avulla tuotetaan magneettipulseja. Syntyviä vasteita mitataan iholle, esimerkiksi raajoihin, kiinnitettävien elektrodien välityksellä. (Partanen 2006, 319.)

Tämän opinnäytetyön tarkoituksena oli analysoida tutkimusryhmän keräämä aineisto. Aihe saatiin Kuopion yliopistollisen sairaalan kliinisen neurofysiologian yksiköstä. Tutkimuksen aihe oli ainutlaatuinen, sillä kasvolihasvasteita ei ollut aikaisemmin kartoitettu näin systemaattisesti missään maailmalla. Tutkimus aloitettiin vuonna 2010, jolloin tutkimusryhmä keräsi aineiston eli kartoitti kasvolihasvasteita liikeaivokuori-alueet nTMS:lla vapaaehtoisilta koehenkilöiltä. Meidän osaltamme työn toteutus tehtiin vuosien 2011 ja 2012 keväällä Kuopion yliopistollisen sairaalan neurofysiologian magneettistimulaatioyksikössä, jolloin analysoimme saadun aineiston eli motoriset herätepotentiaalit (MEP:t). Tehtävänäme oli analysoida nämä vasteet, jotta tutkimus saataisiin päätökseen ja tulokset julkaistaviksi. Olimme siis toimeksiannon toteuttajan roolissa. Vasteiden analysointi tapahtui tähän tarkoitukseen soveltuvalla ohjelmistolla eXimia 3.2.2. (Nexstim Oy, Helsinki). Myös tutkimukseen liittyvät mittaukset, josta analysoitava aineisto saatiin, tehtiin magneettistimulaatioyksikössä.

Tutkimuksen tavoitteena oli paikantaa kasvolihasvasteita edustavat alueet aivokuorelta oikealta hemisfääriltä käyttäen nTMS:ta, ja löytää rentoutuneen lihaksen motoriset herätepotentiaalit käyttäen EMG-laitteistoa ja EMG-elektrodeja. (Säisänen ym. 2010a.) Tutkimuksen tavoitteena oli selvittää, soveltuuko nTMS kliinisesti kasvolihasvasteiden kartoitukseen neurokirurgisilla potilailla. Lisäksi haluttiin tietää, mikä lihas tuottaa parhaiten tulkittavat vasteet, mikäli kasvolihasvasteiden kartoitus todetaan luotettavaksi preoperatiiviseen käyttöön. Tutkimuksen tuloksia voidaan hyödyntää kartoitet-

taessa oikeiden potilaiden aivokuoren kasvolihasalueita ennen aivokuorelle kohdistuvia neurokirurgisia toimenpiteitä. (Julkunen 2012.)

Saadut tulokset on tarkoitus raportoida ja levittää tietoutta muille toimijoille ja hyödyntää mm. kirurgisessa käytössä, kuten aivokasvainten ja epilepsiafokusten leikkaamisessa. (Säisänen ym. 2010a.) Leikkausten huolellinen suunnittelu on tärkeää niiden onnistumisen kannalta. Esimerkiksi tuumorin ollessa lähellä liikeaivokuorta, riski pysyvälle vauriolle potilaan motoriikassa kasvaa. Yleensä päätös poistettavan alueen laajuudesta perustuu potilaan pään magneettikuviin, mutta se ei välttämättä anna riittävästi informaatiota. Siksi käytetään suoraa sähköistä stimulaatiota (DES) intraoperatiivisesti leikkauksen tukena. DES ei kuitenkaan sovellu preoperatiiviseen käyttöön, eikä siten auta preoperatiivisessa suunnittelussa. (Picht ym. 2012, 1248–1249.) Aikaisemmissa tutkimuksissa saatujen tulosten perusteella nTMS:lla voidaan luotetavasti kartoittaa liikeaivokuorta jo ennen leikkausta, jolloin leikkausaika lyhenee, ja sen myötä mahdolliset komplikaatiot vähenevät (Picht ym. 2011, 589). Ennen leikkausta tehty liikeaivokuoren kartoitus nTMS:lla vastaa hyvin sitä, mitä sähköiselläkin stimulaatiolla leikkauksen aikana tehty. Näin ollen leikkaus voidaan suunnitella paremmin etukäteen. (Picht ym. 2009, 98.) nTMS soveltuu myös epilepsiapotilaiden liikeaivokuoren kartoitukseen preoperatiivisesti (Säisänen ym. 2010b, 134).

Magneettistimulaatiotutkimuksessa bioanalytikko huolehtii sekä potilaan että tilan ja välineiden esivalmisteluista tutkimuksiin. Työtehtäviin lukeutuu myös potilastutkimuksissa saatujen vasteiden analysointia. nTMS on ammattimme näkökulmasta hyvin spesifi menetelmä. Bioanalytikkona voi työllistyä hyvin monenlaisiin tehtäviin kliinissä laboratorioissa, ja siksi myös vähemmän käytössä ja tiedossa oleviin tutkimuksiin on mielenkiintoista ja hyödyllistä syventyä.

2 LIIKEAIVOKUOREN JA HERMOSTON TOIMINTA

2.1 Liikeaivokuori

Liikeaivokuori sijaitsee isoavokuorella. Isoavokuorella tarkoitetaan aivojen pintaa, joka on suojassa ihon, kallon luiden ja kolmen eri kalvon alla. Se on poimuinen ja uurteinen alle viisi millimetriä paksu aivojen osa (Palo ym. 1996, s. 26). Isoavokuori on jaettu lohkoihin (otsa- eli frontaali, päälaki- eli parietaali-, ohimo- eli temporaali- sekä takaraivo- eli okkipitaalilohko) pinnan poimujen ja uurteiden perusteella. Poimut ovat normaaleissa aivoissa samankaltaisia ja erotettavissa, mutta yksilöllisiä eroja löytyy niin ihmisten kuin aivopuoliskojenkin välillä. (Carter 2009, 56–57.)

Primaarisella motorisella aivokuorella eli liikeaivokuorella tarkoitetaan isoavojen pinnan aluetta, jonka on todettu säätelevän kehon lihasliikkeitä. Se sijaitsee isoavojen otsalohkon takaosassa olevassa etukeskipoimussa (gyrus precentralis). Primaarinen alue säätelee vastakkaisen ruumiinpuoliskon liikkeitä. Siellä edustettuina ovat etenkin kasvat, kieli sekä kädet. Monipuolisia liikkeitä tekevien (esimerkiksi sormien ja suun) lihasten edustus aivokuorella on huomattavasti suurempi kuin kömpelömmän liikunnan alueiden, kuten jalka tai selkä. Premotorinen isoavokuorialue liittyy tahdonalaiseen massaliikkeisiin sekä liikekokonaisuuksiin, kuten vartalon ja raajojen lihasten koordinaatioon sekä asennon ylläpitoon. (DeGroot 1991, 106, Palo ym. 1996, 29.)

Korteksissa sijaitsee neuronien eli hermosolujen sooma- eli runko-osat. Valtaosa korteksin neuroneista on pyramidaalisoluja. (Palo ym. 1996, 26.) Pyramidaali(hermo)solu eroaa tavallisesta hermosolusta sillä, että siinä on yksi aksoni eli tuojahaarake ja useita dendriittejä eli viejähaarakeita, mutta sekä aksoni että dendriitti haarautuvat laajasti. Dendriitit pystyvät myös vapauttamaan signaalin taaksepäin, jolloin viesti voi kulkea molempiin suuntiin. Laaja jakaantuminen sekä aksonissa että dendriitissä mahdollistaa yhden pyramidaalisolun kommunikaation tuhansien muiden kanssa aivoverkostossa. (Asasuma 1989, 35.)

Kortikospinaalirata (aiempi nimitys pyramidirata) on aivokuorelta lähtevien liikehermojen yhteinen aksonikimppu, joka jatkuu ilman välisynapseja ydinjatkeen kautta selkäyttimeen. Viestit lähtevät ydinjatkeen kautta kaikkialle kehoon. Kasvohermo, joka saa ärsykkeet liikeaivokuorialueelta, kulkee tumakkeesta ohimoluun läpi ja haarautuu kasvojen alueelle. Se ei siis kulje ydinjatkeen kautta, niin kuin muut hermoradat. Oi-

kean aivopuoliskon primaarialueet hermottavat vasenta kasvopuoliskoaa, ja päinvas-
toin. (DeGroot 1991, 144–146.)

2.2 Synapsin toiminta

Synapsi on kontakti hermosolun aksonin ja dendriitin välillä tai aksonin ja hermosolun soomaosan välillä (Hari 2006, 28). Aktiopotentiaali eli hermoimpulssi kulkee solusta toiseen synapsien avulla, missä solun aksonin presynaptinen kalvo sijaitsee lähellä toisen solun postsynaptista kalvoa. Keskushermostossa on rakenteeltaan erilaisia synapseja sekä erilaisia välittäjäaineita. Keskushermoston synapsivälitys eroaa tavallisesti hermo-lihasliitoksesta siten, että samassa solussa on satoja tai jopa tuhansia synapseja. Näin ollen yhdestä synapsista aiheutunut päätelevyypotentiaali, eli rekisteröitävissä oleva potentiaali, ei riitä aktiopotentiaalın laukaisemiseen postsynaptisessa solussa. Se vaatii useamman päätteen ärsyyntymistä samanaikaisesti. (Palo, Jokelainen, Kaste, Teräväinen & Waltimo 1996, 70–71.)

Keskushermoston aksodendriittiset synapsit ovat pääasiallisesti eksitatorisia eli toimintaa nopeuttavia ja aksosomaattiset inhibitorisia eli toimintaa estäviä (Hari 2006, 28). Keskushermoston eksitatoriset ja inhibitoriset synapsit määräävät yhdessä lähetetäänkö aktiopotentiaali eteenpäin vai ei. (Palo ym. 1996, 72.) Jotta syntyisi liike, täytyy eksitatoristen impulssien määrän olla suurempi kuin inhibitoristen. Esimerkiksi TMS-impulssin vaikutuksesta aktivoituvat inhibitoriset ja eksitatoriset mekanismit riippuvat pitkälti impulssin intensiteetistä. Kun annettava impulssi on suurempi kuin motorinen kynnys, eksitatoriset mekanismit aktivoituvat tehokkaammin kuin inhibitoriset saaden aikaiseksi lihasvasteen. (Pirinen 2006, 10–13.)

3 MOTORINEN HERÄTEPOTENTIALI (MEP)

Kun liikeaivokuorta stimuloidaan TMS:lla, kortikospinaaliset pyramidaalisolut aktivoituvat aiheuttaen liikevasteen eli motorisen herätepotentiaalin kohdelihaksessa. MEP:t on mahdollista mitata lihaksen päältä pintaelektrodien avulla käyttämällä apuna elektromyografiaa (EMG). MEP määritetään antamalla yksi impulssi kerrallaan aivokuorelle. Tämä impulssi aiheuttaa depolarisaation hermosolun solukalvolle, josta aiheutuu aktiopotentiaali. Tämä aktiopotentiaali kulkee kortikospinaalirataa pitkin, ja syntynyttä vastetta voidaan seurata EMG-laitteiston avulla kohdelihaksessa. (Daube 1996, 248–252.)

MEP:t esitetään tavallisimmin aikatasossa eli kahden mittauselektrodin välisenä jännitteenä ajan funktiona erimuotoisina aaltoina (kuva 3., sivu 28). Vasteesta voidaan mitata kunkin aallon latenssi eli viipymäaika ja amplitudi eli aallonhuipun korkeus tai -syvyys. Latenssilla tarkoitetaan aikaa, joka kuluu ärsykkeen alusta aallon alkuun, huippuun tai pohjaan. Latenssiarvot riippuvat täysin tutkittavasta radastosta. MEP:n tapauksessa latenssi mitataan aallon alusta ja se kuvaa viivettä aivokuoren aktivoitumisesta lihaksen supistumiseen. (Nyrke 2006, 247–248.)

Amplitudilla tarkoitetaan aallonhuipun korkeutta. Se kuvaa aktivoituneiden solujen määrää ja niiden toiminnan samanaikaisuutta. Amplitudin mittaukseen tarvitaan vertailutaso, joka on yleensä toiminnan keskimääräinen jännitetaso ennen vasteen alkua. Amplitudi ei ole yhtä hyödyllinen suure kuin latenssi, sillä amplitudin korkeudella on suuri vaihtelevuus, kun taas latenssista voidaan päätellä, kuinka pitkä aika hermojohtumiseen menee. (Nyrke 2006, 257–248.) MEP:n amplitudien korkeus kasvaa suhteessa käytetyn TMS:n intensiteettiin (Anand & Hotson 2002, 368).

4 TRANSKRANIAALINEN MAGNEETTISTIMULAATIO (TMS)

Keskushermoston magneettistimulaatiolla tarkoitetaan kivutonta ja noninvasiivista tapaa tutkia aivojen ja selkäytimen liikeratoja sekä hermoradaston toimintaa (Krings ym. 2001, 172). TMS:ssa aivokuorta stimuloidaan pään päälle asetettavalla kuparikelällä, josta purkautuu kondensaattoriin kertynyt sähkövaraus aiheuttaen voimakkaan paikallisen magneettikentän. Tämä magneettikenttä läpäisee kallon ja kudokset esteettä ja kivutta. Magneettipulssi etenee aivokuorelle aiheuttaen hermosolujen aktivaation. Tämä johtaa liikekäskyyn edeten kortikospinaaliradan kautta selkäyttimeen ja tästä edelleen ääreishermostoihin motoneuronin välityksellä. Aikaansaatu lihassupistus rekisteröidään pintaelektrodien avulla vastakkaiselta ruumiinpuoliskolta stimulaatiokohtaan nähden. Yleisemmin hermovasteet mitataan käsistä ja jaloista. (Partanen 2006, 319.)

Aluksi motorisia herätepotentiaaleja (MEP) mitattiin ihmisiltä transkraniaalisella sähköisellä ärsykkeellä (TES). Valveilla olevalle potilaalle menetelmä ei sovi sen kivuliaisuuden takia. Aivokuorelle indusoitu magneettipulssi taas ei aiheuta kipua potilaalle, jonka takia se soveltuu hyvin valveilla olevan potilaan tutkimiseen. (Krings ym. 2001, 172.) Transkraniaalinen magneettistimulaatio esiteltiin vuonna 1985 liikeradan tutkimukselle, jonka jälkeen sen käyttö on yleistynyt ja kliiniset indikaatiot tarkentuneet. Viime vuosina siitä on tullut yleinen diagnostinen väline kuin myös tutkimusmetodi. Motoristen vasteiden vaihteluita on havainnoitu monien neurologisten sairauksien yhteydessä. (Säisänen ym. 2008, 367.)

Enimmäkseen TMS:ta on käytetty liikeaivokuoren stimuloimiseen motorisen kartan, kuten tässä tutkimuksessa kasvolihasen edustusalueiden, määrittämistä varten. Kartoitukseen käytetään yksittäispulssimenetelmää. Aikaansaadut MEP:t rekisteröidään ja näin muodostuu ”kartta”, joka kertoo lihasten kortikaaliset edustusalueet aivokuorella. Tätä tietoa käytetään hyväksi esimerkiksi aivokasvain- ja epilepsiakirurgiassa. (Säisänen 2011, 20.)

TMS:n muihin kliinisiin sovelluksiin kuuluu monien sairauksien tutkiminen mittaamalla hermojohtumista muun muassa MS-taudissa, motoneuronitaudissa, demyelinoivissa taudeissa ja spinaalisten oosissa. Lisäksi sitä käytetään mm. masennuksen ja skitsofrenian hoidossa. (Krings ym. 2011, 172 & Nyrke 2006, 325–326.) Kliiniset käyttöalu-

et tulevat selkiintymään tulevaisuudessa saatujen kokemusten myötä. (Nyrke 2006, 328.)

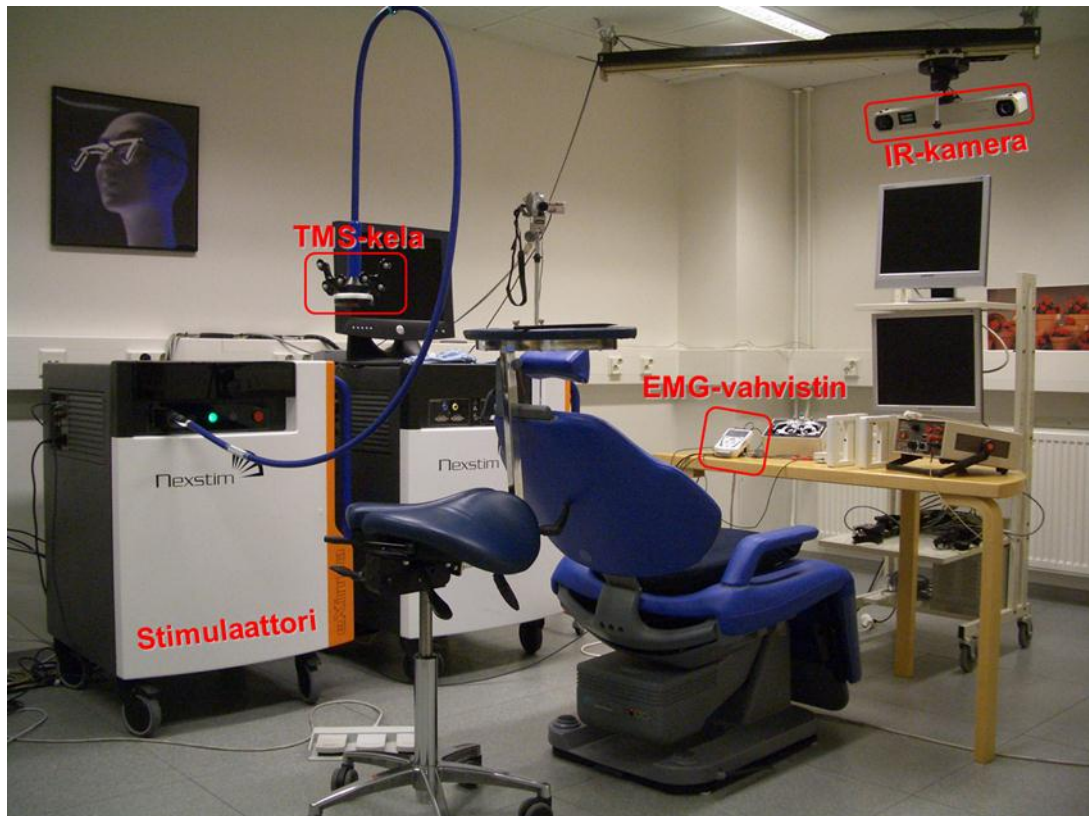
4.1 Magneettistimulaation periaate

Magneettistimulaatio perustuu sähkömagneettiseen induktioon. Ilmiössä magneetikentän muuttuminen indusoi sähkövirtoja metalliseen lankasilmukkaan. Magneettivuo indusoi siis jännitteen silmukkaan. Mitä nopeammin magneetikenttä vaihtelee, sitä suuremman jännitteen se synnyttää. Tämä pätee myös toisinpäin: sähkökentän nopea vaihtelu synnyttää voimakkaamman magneetikentän. Nopeasti muuttuvia sähkö- ja magneetikenttiä ei siis voida tarkastella erillisinä ilmiöinä. (Jokela 2006, 28–44.)

Magneettistimulaatiossa kondensaattorista johdettu lyhyt virtapulssi indusoi stimulaatiokelaan ajansuhteen muuttuvan magneetikentän. (Krings ym. 2001, 172.) Tässä tapauksessa voidaan siis ajatella sähkömagneettista induktiota siten, että sähkökenttä toimiikin sähkövirranomaisena magneetikentän lähteenä (Jokela 2006, 44). Tämä magneetikenttä läpäisee kallon ja kudokset vaimentumatta aiheuttaen sähkökentän sekundaaripiirissä eli aivokudoksessa. Tämä johtaa solukalvon depolarisaatioon eli hermosolujen aktivaatioon. (Krings ym. 2001, 172.) Kehoon indusoitunut sähkökenttä ja virrantiheys ovat Faradyn lain mukaan suoraan verrannollisia magneettivuontiheyden muutosnopeuteen ja taajuuteen. (Jokela 2006, 28–39.)

Kelassa kiertävä virtapulssi indusoi siis ensin muuttuvan magneetikentän, joka saa aikaan sähkökentän ja pyörrevirran eli kiertävän sähkövirran aivoihin (Jokela 2006, 28–39). Tämä pyörrevirta aktivoi aivokuoren pyramidaalisoluja, joista motorinen aktivaatio etenee korikospinaalirataa pitkin selkäytimen motoneuroneihin ja edelleen ääreishermaa pitkin lihakseen. (Partanen 2006, 320.) Näin ollen magneetikenttä ei vaikuta suoraan aivojen toimintaan, vaan sen gradientti synnyttää sähkökentän, joka riittävän voimakkaana ollessaan depolarisoi solukalvoja ja aiheuttaa hermosolujen aktiopotentiaaleja. Toisaalta ei vielä kukaan tarkasti tiedetä, mitkä rakenteet aivokuorella aktivoituvat TMS:n tai TES:n vaikutuksesta, vaikka menetelmä on ollut käytössä ja tutkimuksen kohteena jo pitkään. (Ruohonen & Ilmoniemi 2005, 17–20). TMS:n vaikutusalue aivokuorella on halkaisijaltaan tyypillisesti 10-20mm (Esser, Hill & Tononi 2005, 625).

4.2 Magneettistimulaatiossa käytettävä laitteisto ja sen toiminta



Kuva 1. Tutkimuksessa käytetty laitteisto KYS:n magneettistimulaatioyksikössä.

TMS-tutkimuksissa käytettävä laitteisto koostuu stimulaattorista, TMS-kelasta ja EMG-vahvistimesta. Lisäksi mittauksessa tarvitaan iholle kiinnitettäviä elektrodeja. Navigoidussa TMS:ssä käytössä on myös IR-kamera, joka tunnistaa tutkimustuolissa istuvan koehenkilön liikkeitä päässä olevien ”lasien” avulla.

4.2.1 Magneettistimulaattori

Magneettistimulaattorilla annetaan magneettipulssi aivokuorelle. Laite koostuu yksinkertaisuudessaan kondensaattorista ja stimuloitikelasta. Kondensaattori on komponentti, joka varastoi energiaa muodostamaansa sähkökenttään. Nykyisissä magneettistimulaattoreissa syntyy 500 joulun magneettienergia ja kelassa kiertävä virta on n. viisi kiloampeeria. (Partanen 2006, 320–321.)

Mittauksen suorittamiseen tarvitaan myös EMG-laitteistoa. Se koostuu vahvistimesta, jonka sisään on rakennettu mm. suodin ja muuta signaalinkäsittelyä. Vahvistimella

vahvistetaan vaste. Suotimella suodatetaan artefaktallisia seikkoja, mm. pienet liikkeet, pois. (Nyrke 2006, 250–257.)

4.2.2 Stimulointikela

Magneettistimulaatiossa käytettäviä keloja on erilaisia. Kelan muoto, koko ja sen kohdentaminen vaikuttavat stimuloituvaan alueeseen kuten myös induoidun virran suunta. Yleisimmin käytettyjä keloja ovat pyöreäkela ja kahdeksikonmuotoinen perhoskela. (Ruohonen ym. 2005, 24.)

Stimulointikela muodostaa kolmiulotteisen magneettikentän siten, että kelan keskellä intensiteetti on nolla, ja maksimi-intensiteetti sijaitsee kelan reunalla. Kelan induktiojännitejakaumaa on mahdollista muuttaa kelan muotoilulla esimerkiksi muotoilemalla se pisaran malliseksi tai kahdeksikon muotoiseksi perhoskelaksi. Perhoskelassa maksimi-intensiteetti sijaitsee kahdeksikon muotoisen kelan keskellä. (Partanen 2006, 320–321.)

Pyöreällä kelalla voidaan stimuloida varsin suuria alueita aivokuorella riippuen kelan ympärysmitasta. Pyöreät kelat soveltuvat käyttötarkoitukseen silloin, kun ei tiedetä tarkasti kohdealuetta, mitä halutaan stimuloida. Perhoskelalla magneettipulssi voidaan kohdentaa tarkemmin. Myös induoitu kenttä on perhoskelassa voimakkaampi. Koska magneettipulssi voidaan kohdentaa tällä kelalla tarkemmin, käytetään sitä yleensä aivokuorialueiden kartoitukseen tähtäävissä tutkimuksissa. (Ruohonen ym. 2005, 24.)

4.2.3 Indusoitu virtapulssi

TMS:lla induoitu virtapulssi voi olla joko mono-, bi- tai polyfaasinen (yksi-, kaksi- tai monivaiheinen). Bifaasinen ja polyfaasinen pulssi ovat seurausta kelaan johdetusta virtapulssista, jota seuraa kelan itseinduktio-ominaisuuksista johtuva oskillaatio. Virtapulssi voidaan keskeyttää yhden täyden oskillaation jälkeen (bifaasinen pulssi), tai vasta useamman oskillaation jälkeen (polyfaasinen pulssi). Monifaasinen pulssi saadaan, kun estetään virran aiheuttama itseinduktio kelassa. (Kammer ym. 2001, 250–251). Itseinduktiolla tarkoitetaan ilmiötä, jossa johtimen muuttuva sähkövirta induoi samaan johtimeen sähkövirran muutosta vastustavan jännitteen (Lehto & Luoma 1996, 168).

Bifaasista pulssia käytetään useimmissa tutkimuksissa monofaasista pulssia enemmän, sillä se stimuloi aivokuoren rakenteita monofaasista pulssia tehokkaammin (Kammer ym. 2001, 256). Tässä tutkimuksessa on käytetty bifaasista perhoskelaa.

4.2.4 Mittauselektrodit

MEP:n kokoa mittaamaan tarvitaan myös elektrodeja, jotka ovat hopea-hopeakloridipintaelektrodeja. Elektrodit ovat bipolaarikytkennällisiä, mikä tarkoittaa sitä, että jännitemuutosta mitataan kahden elektrodin välillä. Toinen elektrodeista on aktiivi- ja toinen referenssielektrodi. Tässä tutkimuksessa aktiivielektrodi on sijoitettu mitattavan lihaksen päälle, ja referenssielektrodi lähelle aktiivielektrodia, mutta ei kuitenkaan sen lihaksen päälle, jota mitataan. (Julkunen 2012.)

4.3 Navigoitu ja ei-navigoitu magneettistimulaatio

Perinteisessä eli ei-navigoidussa TMS-tekniikassa stimulointipaikat etsitään anatomisten rakenteiden ja havaittavien lihasvasteiden perusteella. Yksilöiden anatomiasa on eroja, joten tämän takia ei ole varmuutta, mitä aluetta aivokuorella on milloinkin stimuloitu. Myös impulssien kohdistaminen toistuvasti samalle alueelle on hankalaa, sillä kela saattaa liikkua pois optimaaliselta kohdalta mittauksen aikana, jolloin lihasvasteiden yksilöllinen vaihtelu on ollut suurta. (Säisänen 2011, 11.)

TMS:stä on kehitetty täsmäohjattu versio, aivojen navigoitu magneettistimulaatio (nTMS). Tällöin tutkimuksen apuna käytetään tutkittavan magneettikuvaa (MRI), joka antaa aivoista rakenteellisen kartan mittauksen avuksi. Tällöin perhoskelan magneettipulssi voidaan kohdentaa tarkasti haluttuun kohtaan aivoissa useita kertoja peräkkäin 3D-kuvien avulla. (Nyrke 2006, 328.) nTMS:ssa käytetään infrapunakameraa, joka pystyy jäljittämään kelan ja pään liikkeitä lasien avulla, joita tutkittava pitää mittauksen aikana päässään. Tutkittavan on mahdollista liikkua mittauksen aikana, sillä liikkeet pystytään kyseessä olevan tekniikan avulla havaitsemaan. Tämä on yksi navigoidun TMS:n eduista. Koska kelan keskikohta ei ole indusoidun sähkökentän keskus, voidaan myös annetun impulssin tarkka sijainti visualisoida matemaattisen mallinnuksen avulla. (Säisänen 2011, 11–12.) nTMS-tekniikalla pystytään laskemaan indusoidun sähkökentän voimakkuus, sijainti ja suunta stimulaatiopisteeseen nähden ja ottamaan huomioon tutkittavan pään koko ja muoto. (Picht ym. 2011, 582.)

Jotta MEP:jä voitaisiin käyttää luotettavasti kliinisessä diagnostiikassa, täytyy latenssien ja amplitudien pysyä toistettavina mittauksesta toiseen. Navigoidulla TMS:lla voidaan tuottaa MEP:ja, joiden latenssit ovat lyhyempiä ja amplitudit korkeampia. Lisäksi vaihtelu MEP:n amplitudien välillä on merkittävästi pienempi navigoidulla menetelmällä kuin ei-navigoidulla. Tämä kertoo siitä, että kelan asento on ollut oikea stimulaatiokohtaan nähden. MEP:n suuremmat amplitudit voivat myös kertoa kortikaalisten neuronien kokonaisvaltaisemmasta aktivaatiosta. (Julkunen ym. 2009, 791–793.)

4.4 TMS:n turvallisuus ja kontraindikaatiot

TMS:ta voidaan pitää turvallisena menetelmänä mitattaessa aivojen ja hermoradaston toimintaa. Haittavaikutuksia on ilmennyt suhteellisen vähän. Toki on olemassa turvallisuuteen liittyviä seikkoja, jotka pitää ottaa huomioon. (Walsh & Pascual-Leone, 2003, 59–60.) Nämä seikat riippuvat käytetystä menetelmästä ja yleisimmin ne liittyvät sarjoittain annettavaan TMS:n. Esimerkiksi yksittäispulssimenetelmässä käytetyn magneettipulssin taajuus on vähemmän kuin 1 Hz, kun taas sarjaTMS:ssa käytetään taajuutta 1-25 (Anand ym. 2002, 367–372).

TMS:ssa käytetään voimakkaita magneettikenttiä, jonka takia tutkimus ei sovellu potilaille, joilla on sydämentahdistin tai metallisia implantteja. (Krings ym. 2001, 173.)

Joillain tutkittavilla esiintyy päänsärkyä sekä pahoinvointia, ja jotkin voivat kokea magneettipulssin aiheuttamat perifeeraaliset vaikutukset, kuten lihaksen nykimiset, epämiellyttävinä. TMS voi myös aiheuttaa epileptisen kohtauksen jopa terveillekin henkilöille käytettäessä sarjaTMS:ta. Tämä on kuitenkin erittäin harvinaista. (Walsh ym. 2003, 60–61.)

Stimulointikelassa indusoitunut magneettikenttä voi aiheuttaa kovan äänen ja ylittää suositellut desibeliraja-arvot. Näin ollen korvatulppien käyttöä tutkittavilla suositellaan. (Walsh ym. 2003, 60–61.)

4.5 TMS:n sovelluksista

Magneettistimulaation yksi tärkeimmistä sovelluksista on motoristen hermoratojen tutkiminen eli lihasvasteiden mittaaminen. Vasteita ehyestä liikehermoradasta saadaan, kun stimuloidaan hermokudosta hermoradan eri kohdissa, kuten liikeaivokuoressa tai selkäytimen hermojuurien tasolla. Useat neurologiset ja psykiatriset sairaudet aiheuttavat poikkeamia lihasvasteiden voimakkuuksiin ja johtumisaikoihin, muun muassa lääkityksellä skitsofreniapotilailla lyhentävät niitä. (Holi, Ruohonen, Ahlgren, Naukkarinen & Rimpiläinen 1999, 2337–8.)

TMS sopii hyvin liikeaivokuoren ärtyvyyden eli eksitoituvuuden mittaamiseen. Yksinkertaistettuna ärtyvyydellä tarkoitetaan ärsyksen ja vasteen välistä suhdetta hermostossa, johon erilaiset lääkkeet sekä hermosairaudet vaikuttavat eri tavoin. TMS:llä voidaan tutkia ärtyvyyttä mittaamalla esimerkiksi motorista kynnystä, inhibitioaikaa sekä kaksoispulssimenetelmällä mitattavaa inhibitiota ja fasilitaatiota. Näin saadaan mitattua eräänlainen ärtyvyysprofiili, joka on erilainen eri lääkeryhmillä ja sairauksilla. (Holi ym. 1999, 2338.)

Yksi sarja TMS:n eli rTMS sovelluksista on kielellisiin toimintoihin vaikuttava ei-invasiivinen määritys. Esimerkiksi johtavan aivopuoliskon Brocan alueelle annettu rTMS saa aikaan puhekyvyn hetkellisen menettämisen. rTMS:n ongelmana ohimoaluetta stimuloitaessa on tämän alueen lihasten kipua tuottava aktivoituminen, mikä on häirinyt menetelmän tuloa kliiniseen käyttöön. TMS:lla ei ilmeisesti ole vaikutusta pitkäaikaiseen muistiin. Neurologisista sairauksista esimerkiksi epilepsian patofysiologiaa on tutkittu rTMS:lla. (Holi ym. 1999, 2340.)

Yhdistetyssä TMS-EEG-menetelmässä aivokuoren magneettistimulaation tuottamat sähköiset vasteet voidaan mitata useammasta kohdasta pään pinnalta. Stimulaatio kohdistetaan valitulle aivokuorialueelle kuvantamistiedon perusteella. TMS-EEG mahdollistaa aivopuoliskojen välisten toiminnallisten yhteyksien kartoituksen hyvällä ajallisella ja paikallisella tarkkuudella. Sillä voidaan tutkia myös muiden aivokuorialueiden kuin liikeaivokuoren reaktiivisuutta ja herkkyys on parempi kuin millään muulla menetelmällä. Diagnostisena sovelluksena mainittakoon aivovammapotilaan aivokuorialueiden välisten toiminnallisten yhteyksien arviointi, joka voi antaa viitteitä toipumisennusteesta. (Komssi & Ilmoniemi 2006, 2503.)

5 TRANSKRANIAALISEN MAGNEETTISTIMULAATION MENETELMÄT

TMS:ta voidaan antaa liikeaivokuorelle yksi stimulus kerrallaan, jolloin puhutaan yksittäispulssimenetelmästä (single-pulse TMS). Jos stimuluksia annetaan pareittain, joiden välissä on vaihteleva tauko, puhutaan paripulssimenetelmästä (paired-pulse TMS). Kolmas menetelmä on sarjoittain annettava TMS (repetitive TMS). (Rossi, Hallett, Rossini, Pascual-Leone & The Safety of TMS Consensus Group 2009, 2011.)

5.1 Yksittäispulssimenetelmä ja mitattavat suureet

Yksittäispulssimenetelmällä voidaan esimerkiksi määrittää motorinen kynnyks (motor threshold) ja mitata inhibitioaikaa (silent period). (Säisänen 2011, 8). Motorisesta kynnyksestä puhuttaessa tarkoitetaan pienintä stimulaatiointensiiteettiä, jolla synnytetään mitattava (amplitudiltaan vähintään 50 μ V) MEP kohdelihaksessa vähintään puolessa kaikista stimulointitapauksista. (Pirinen 2005, 15).

Silent period:lla (SP) eli inhibitioajalla tarkoitetaan TMS-impulssia seuraavaa sähköistä hiljaisuutta kohdelihaksen ollessa supistuneena. Se kestää noin 40 millisekunnista 300 millisekuntiin näkyen lihaksen EMG -aktiivisuudessa. (Hess 2005, 87.) Kun TMS:n intensiteettiä lisätään, suurenee myös inhibitioaika. Tämä ilmiö on hyödyllinen tutkittaessa kortikaalista inhibitiota. Silent period:n mekanisme ei vielä täysin ymmärretä (Säisänen 2011, 6-10). Silent period lyhenee mm. motoneuronitaudissa ja Parkinsonin taudissa (Partanen 2006, 328).

5.2 Paripulssimenetelmä ja mitattavat suureet

Paripulssimenetelmällä saadaan tietoa motorisen aivokuoren sisäisistä yhteyksistä tai yhteyksistä keskushermoston muihin osiin. Sillä tutkitaan ennen kaikkea liikeaivokuoren inhibitiota ja eksitaatiota, joilla saadaan tietoa liikeaivokuoren fysiologiasta. Menetelmässä aivoille annetaan ensin ehdollistava stimulus CS, jonka perään toinen stimulus eli testistimulus TS. CS ja TS voivat olla intensiteetiltään joko samansuuruisia, mutta yleensä CS on motorisen kynnyksen alapuolella, TS ei. Tällä tutkitaan ehdollistavan stimuluksen (CS) vaikutusta itse testistimuluksen (TS) aiheuttaman MEP:n amplitudiin. (Rothwell 2005, 51 & Säisänen 2011, 8.)

Paripulssimenetelmän avulla tarkastellaan intrakortikaalista inhibitiota ja -fasilitaatiota. Kun interstimulusintervalli, eli CS:n ja TS:n annon välinen aika on alle 5 ms, aiheuttaa se impulssien vaimentumisen ja pidempi intervalli 7-30ms fasilitaation eli impulssien kulun helpottumisen. (Di Lazzarro ym. 2004, 260–261.) Muutokset inhibitiossa ja fasilitaatiossa kertovat erityyppisistä neurologisista sairauksista ja ne muuttuvat myös käytettäessä eri lääkeaineryhmiä. (Holi ym. 1999, 2338.)

Huomioitavaa on lisäksi se, että magneettistimulaatiossa käytetyn sähkövirran suunta ja kelan asento vaikuttavat eksitatorisiin mekanismeihin, mutta eivät niinkään inhibitorisiin (Walsh ym. 2003, 80).

5.3 Sarjoittain annettava transkraniaalinen magneettistimulaatio

Repetitive TMS:ssä aivokuorta stimuloidaan kohdistetuilla magneettipulsseilla säännöllisin väliajoin. Tätä menetelmää käytetään esimerkiksi vakavan masennuksen, tinnituksen ja kroonisen kivun hoidossa. Viime vuosina repetitive TMS:sta on tullut laajasti käytetty terapeuttinen metodi ja sen käyttö on kasvaa koko ajan. (Daskalakis & Chen 2005, 61 & Säisänen 2011, 25.)

6 TYÖN TAVOITE JA TUTKIMUSKYSYMYKSET

Tämän tutkimuksen tavoitteena oli selvittää,

1. pystytäänkö kasvolihasten edustusalueita liikeaivokuorelta kartoittamaan luotettavasti nTMS-menetelmällä, jotta sitä voitaisiin hyödyntää preoperatiivisesti kliinisessä käytössä laajemmassa mittakaavassa.

Ihmisten aivojen anatomiassa on eroja, joten tutkimuksessa haluttiin tietää, onko kasvolihasten liikeaivokuorialueiden kartoittaminen mahdollista tietyltä alueelta kaikilta tutkittavilta. Jos näin on, niin

2. mikä tai mitkä kasvojen lihaksista soveltuvat kartoitukseen parhaiten. Eli mistä lihaksista saadaan parhaiten tulkittavat toistettavimmat vasteet.

Meidän tavoitteenamme tässä tutkimuksessa oli oppia tulkitsemaan vasteita eli MEP:ja niin, että osasimme hylätä väärinjohtuneet vasteet ja merkitä oikein johtuneisiin vasteisiin latenssit ja amplitudit. Koko aineisto oli tavoitteena käydä tällä tavoin läpi ja toimittaa korjatut vastekokonaisuudet koosteen tekoa varten.

7 TUTKIMUKSEN AINEISTON HANKINNAN KUVAUS

Tutkimusryhmä suoritti mittaukset kahdeksalle koehenkilölle vuonna 2010. Mittauksessa tutkittavien aivokuorta stimuloitiin nTMS:lla tähän soveltuvaa laitteistoa ja ohjelmistoa hyväksikäyttäen. (Säisänen ym. 2010a.) Mittauksessa käytettävä laitteisto oli eXimia NBS system 3.2.2. (Nexstim Oy, Helsinki). Laitteisto synnyttää bifaasisia TMS-magneettipulsseja, jotka annetaan tutkittavan aivokuorelle perhoskelan kautta. (Picht ym. 2011, 582.)

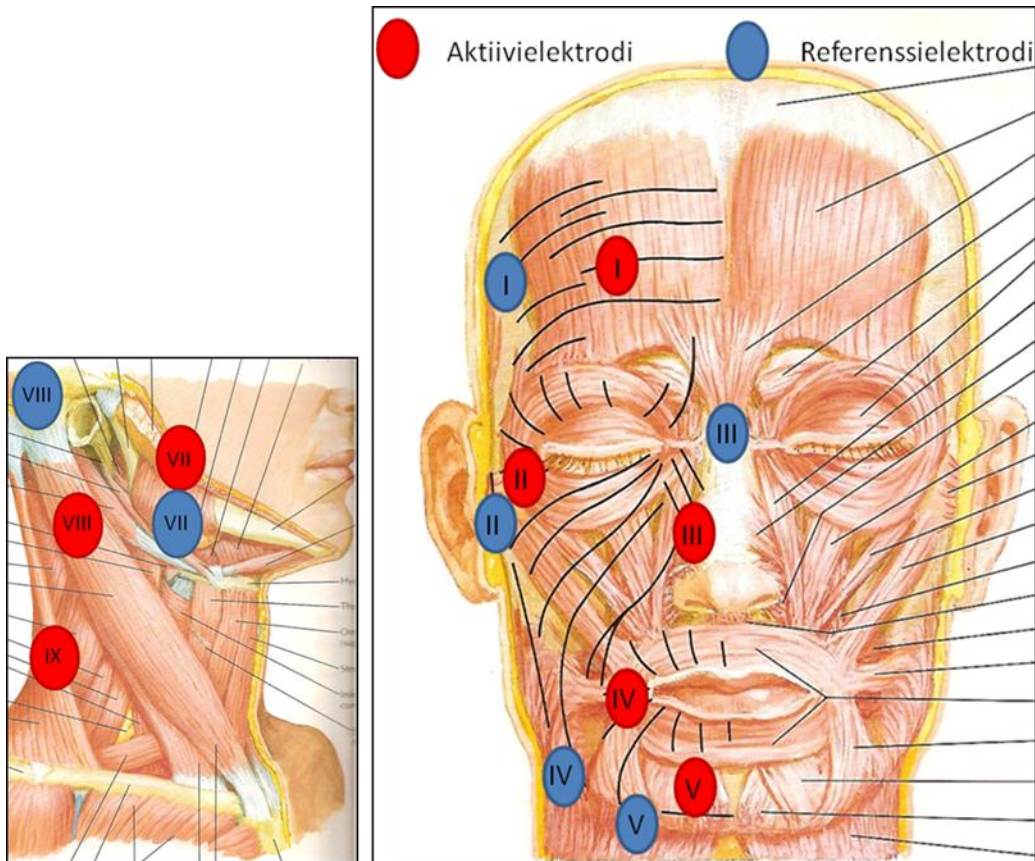
7.1 Tutkimuksen suoritus

Tutkimus suoritettiin kokonaisuudessaan toimeksiantajan omissa tiloissa eli Kuopion yliopistollisen sairaalan neurofysiologian magneettistimulaatioyksikössä. Tutkittavat koehenkilöt, joilta kasvolihasten edustusalueet kartoitettiin, olivat perusterveitä. Koehenkilöt olivat vapaaehtoisia sekä täysi-ikäisiä (keski-ikä 33,8 vuotta). Tutkittavista naisia oli kuusi ja miehiä kaksi. Kaikki kahdeksan tutkittavaa rekrytoitiin KYS:n kliinisen neurofysiologian yksikön henkilökunnasta, ja kaikki olivat menetelmän asiantuntijoita. Terveeksi koehenkilö luokiteltiin, jos hänellä ei ollut epilepsiaa tai neurologisia sairauksia eikä hänen hoitohistoriassaan ollut tajuttomuuskohtauksia tai aivoihin kohdistunutta leikkausta. Tutkimushetkellä käytössä ei myöskään saanut olla keskushermostoon vaikuttavaa lääkitystä. Mittaajat olivat lääkäreitä ja fyysikoita, sekä yksi lääketieteen opiskelija ja lääketieteen lisensiaatti. Kaikki heistä olivat ammattilaisia ja kokeneita nTMS:n käyttäjiä. Kustannuksia mittauksista tai tutkimuksesta kokonaisuudessaan ei tullut. Mittaukset suoritettiin omalle henkilökunnalle, joten tutkittaville ei tarvinnut maksaa mitään. (Julkunen 2012.)

Jokaiselta tutkittavalta mitattiin MEP:t *opponens pollicis* -lihaksesta sekä kasvoista, jossa kohdelihaksina olivat *mentalis*, *frontalis*, *orbicularis oris*, *nasalis*, *sternocleidomastoideus*, *masseter*, *orbicularis oculi* ja *trapezius*. *Opponens pollicis* ei ole kasvojen lihas, mutta sen tarkoituksena oli toimia ns. kontrollina käden ja kasvojen alueen erottelussa. Kasvojen motorista kynnystä voitiin tällöin verrata käden vastaavaan. Maadoituselektrodi sijaitsi solisluun alapuolella. (Säisänen ym. 2010a & Julkunen 2012.)

Kartoituksessa tietyn kasvolihaksen aivokuoren edustusalueetta stimuloitiin magneettipulsseilla kahdella eri kerralla. Toisella kerralla magneettistimulaatiossa käytettävää

bifaasikelaa käännettiin 45°. Kääntämällä kela saatiin tietoa virran suunnan vaikutuksesta suhteessa aivojen anatomiaan. Jokaisella tutkittavalta saatiin yhteensä neljä n. 150 hermovasteen sarjaa. Kasvojen lihaksia vaihdettiin toisella mittauskerralla eli tällöin MEP:t mitattiin eri lihaksista. Ärsyke annettiin vain oikealle hemisfäärille, ja elektrodit (aktiivi- ja referenssielektrodit) sijoitettiin vasemmalle kasvopuoliskolle. (Säisänen ym. 2010a & Julkunen 2012.)



(I) frontalis, (II) orbicularis oculi, (III) nasalis,
 (IV) orbicularis oris, (V) mentalis-elektrodi,
 (VII) masseter, (VIII) sternocleidomastoideus,
 (IX) trapezius, kontrolliksi (VI) opponens pollicis

Kuva 2. Elektrodien sijoittelu kasvolihaksiin peilikuvana. Punaiset ovat aktiivi-, siniset referenssielektrodeja.

7.2 Tutkimuksen kulku

Ennen tutkimusta jokainen tutkittava kävi rakenteellisessa pään magneettikuvauksessa. Mittausta edeltäviin esivalmisteluihin kuului elektrodien sijoittelu suunniteltuihin paikkoihin sekä tutkittavan pään koreksterointi magneettikuviin päähän laitettavi-

en "lasien" avulla. Lasien avulla tietokone paikansi tutkittavan, joten tutkimuksen aikana tutkittavan ei tarvinnut olla täysin liikkumatta. (Julkunen 2012.)

Itse mittaus suoritettiin niin, että ensin kartoitettiin peukalon lihaksen (*opponens pollicis*) edustusalueen niin sanottu hotspot eli alue, joka aiheutti suurimman lihasvasteen. Tämän jälkeen määritettiin motorinen kynnys samalle lihakselle. Kun kontrollina toimivan *opponens pollicis*-lihaksen motorinen kynnys oli määritetty, määritettiin *mental*-lihaksen motorinen kynnys jokaiselta tutkittavalta erikseen, jonka jälkeen magneettistimuloinnin intensiteettiä kasvatettiin 20 % motorisesta kynnyksestä. Tämän avulla karakterisoitiin syntynyt MEP. Itse kartoitus tehtiin intensiteetillä 110 %. Intensiteettiä pienennettiin 10 %, etteivät muut osat aivokuorelta aktivoituisi haluttuun stimulaatiopisteeseen nähden. Pienemmällä intensiteetillä vasteet tulivat tietystä kohtaa tarkemmin esille. (Julkunen 2012.)

Tutkimus suoritettiin kahdessa osassa, koska EMG-vahvistin ei kyennyt mittaamaan tarpeeksi montaa kanavaa yhtä aikaa. Tämän seikan takia tutkimus erosi kliinisestä potilastutkimuksesta, koska aivokuori kartoitettiin kahdesti. Jokaisen tutkittavan kohdalla tutkimus kesti maksimissaan kaksi tuntia. (Julkunen 2012.)

7.3 Kerätyn aineiston kuvaus

Aineistoksi saatiin motorisia herätepotentiaaleja, jotka kulkivat aivoista hermoratoja pitkin kasvolihakseen. Aineisto oli henkilöittäin tiedostoina ohjelmistossa eXimia 3.2.2 (Nexstim Oy, Helsinki). Analysointi vaiheessa käytössä oli kaksi näyttöä, joissa toisessa pään 3D-kuva, josta pystyi paikantamaan magneettipulssin antopaikan. Toisessa näytössä näkyivät kuudesta eri lihaksesta johtuneet MEP:t, jotka analysoitiin.

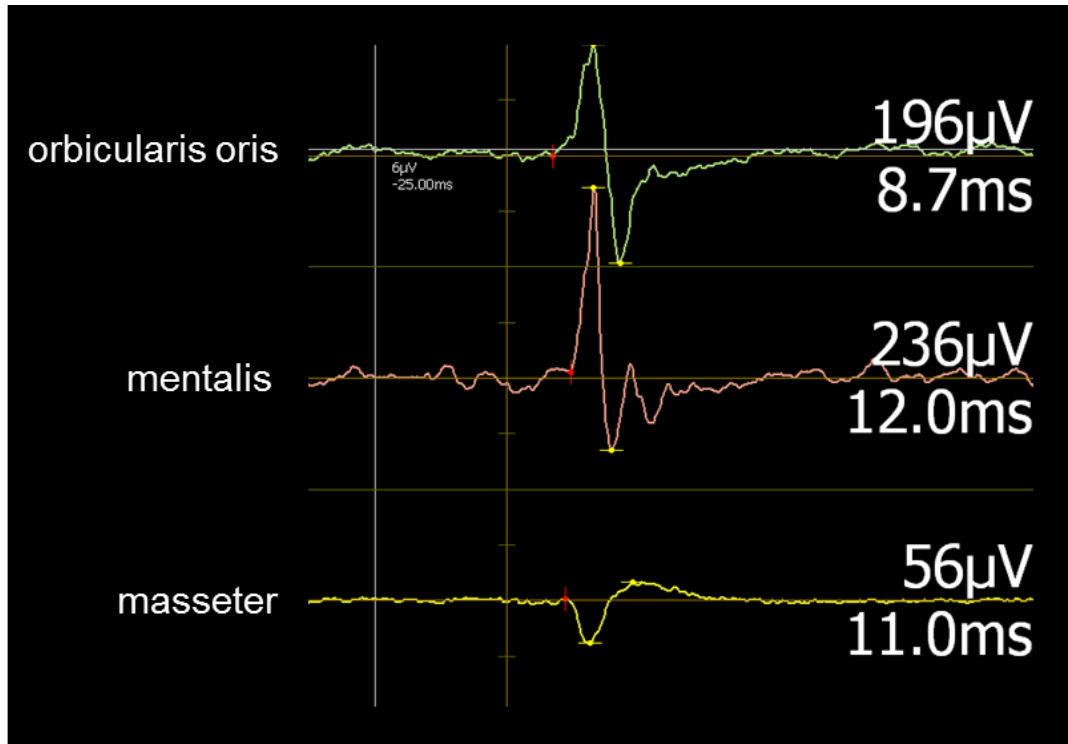
8 TYÖN TOTEUTUS

Työn toteutus tapahtui neurofysiologian magneettistimulaatioyksikössä Kuopion yliopistollisessa sairaalassa analysoimalla mitatut MEP:t. Aineisto oli siis meille valmiina, ja meidän tehtävänäme käydä se alustavasti läpi merkiten vasteisiin latenssit ja amplitudit sekä hyläten väärinjohtuneet tai artefaktalliset hermoimpulssit. Roolimme kuului ohjeiden perusteella päättää, mitkä MEP:sta olivat johtuneet synapsin kautta, ja mitkä taas olivat lihaksen sähköisen aktivaation tuotosta (ei-synaptinen). Tarkoituksena oli löytää nimenomaan synaptiset hermovasteet.

Magneettistimulaatio voi ulottua lihaksiin eri tavoin, jolloin impulssi voi aktivoida monta eri lihasta samaan aikaan aiheuttaen lyhytlatenssisen aktivaation. Jotta oikea aktivaatio löydettiin, täytyi latenssin olla tietyn mittainen ja johtua synapsisen yhteyden kautta, sillä synapsi hidastaa hermoimpulssin kulkua. Liian lyhyt latenssi tarkoitti, että magneettistimulaatio ei ollut kohdistunut oikein ja impulssi johtui lihakseen muuta kautta kuin hermoa pitkin. (Julkunen 2012.)

8.1 Vasteiden analysointi

Vasteiden analysointi tapahtui ohjelmistolla eXimia 3.2.2 (Nexstim Oy, Helsinki) merkitsemällä tietokoneen kursoria käyttäen käyrään (jokaisen lihaksen kohdalla erikseen) stimuluksen antamisesta amplitudin alkamiseen kuluva aika eli latenssi sekä amplitudit. Tarvittaessa vasteet hylättiin, esimerkiksi lihasjännityksen takia tai merkittiin puuttuvaksi, jos TMS ei aiheuttanut lihasvastetta. Ei-synaptisten vasteiden amplitudit merkittiin myös, mutta latenssi oli tällöin merkittävä nollaksi. Latenssin tuli olla yli 4 ms, jotta se hyväksyttiin vasteeksi. Amplitudin hyväksyttävyyssraja oli yli 30 μV . Nämä raja-arvot sovimme erikseen ohjaajiemme kanssa, sillä ne oli todettu aiemmissa yksittäismittauksissa hyväksi kasvovasteiden tulkinnassa.



Kuva 3. Oikein johtunut aktivaatio kolmesta eri lihaksesta.

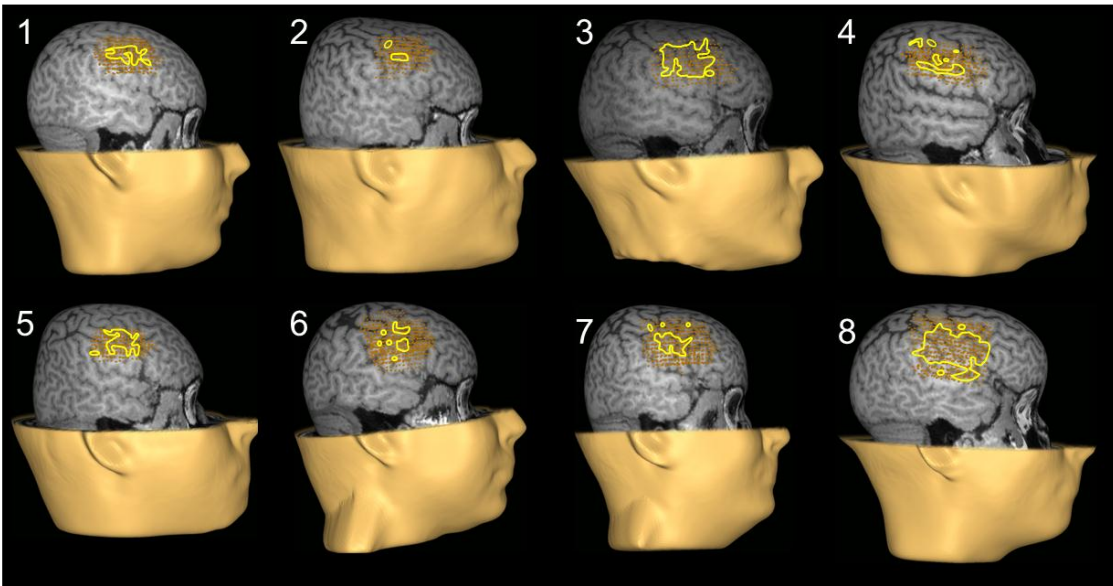
Yllä olevassa kuvassa (Kuva 3.) näkyy hyväksytyt vasteet kolmesta eri lihaksesta. Latenssi (punainen kursori) on kaikissa yli 4 ms ja amplitudi (keltaiset kursorit) yli 30 μV . Magneettipulssin antokohta on toinen pystyviiva vasemmalta katsottuna.

8.2 Työn laadun seuranta

Teimme analysointia KYS:llä magneettistimulaatioyksikössä sovittujen ohjeiden mukaisesti. Saimme apua ohjaajiltamme, mikäli olimme analysoimassa vasteita heidän työaikanaan. Koska kyseessä oli uusi mittaus, analysoimme vasteita, joita kukaan ei aikaisemmin ollut systemaattisesti kartoittanut. Tämän takia analysointi oli myös haastavaa ja jokseenkin tulkinnanvaraista. Siksi pyrimme noudattamaan analysoinnissa tiettyjä periaatteita, joiden mukaan kaikki vasteet tulisi analysoida samalla tavalla. Esimerkiksi liian paljon artefakteja sisältävät (lihasjännityksestä johtuva häiriö jne.) vasteet hylkäsimme systemaattisesti kaikissa tapauksissa, vaikka käyrässä olisi ollut havaittavissa synapsin kautta johtunut MEP.

Konkreettista tuotosta analysoinnistamme ei syntynyt, vaan KYS:n klinisen neurofysiologian apulaislääkäri Petro Julkunen kokosi tulokset yhteen ja oli vastuussa analysoinnin oikeellisuudesta. Hänen tekemäänsä alustavaa yhteenvetoa käytimme myös tämän opinnäytetyömme tulososiossa.

9 TUTKIMUSTULOKSET



Kuva 4. Tutkimustulokset. Kartoitetut liikeaivokuorialueet. Oranssit pisteet kuvaavat stimuloitua pistettä aivokuorella ja keltaisella viivalla on rajattu alueet joiden sisältä nTMS:lla saatiin tuotettua vaste vastakkaisen puolen kasvolihaksissa.

Tulokset tästä tutkimuksesta on visualisoituna yllä olevaan kuvaan. Tässä tulososiossa tutkittavien MRI-kuvat on numeroitu selvyiden vuoksi. Jokaisen tutkittavan MRI-kuvaan on erikseen havainnollistettu, mistä kohtaa liikeaivokuorta lihasvasteita saatiin. Oransseina pisteinä on merkitty kaikki nTMS:lla stimuloitua alueet tutkittavan liikeaivokuorelta. Keltaisella merkityn alueen sisäpuolella on alueet, joilta saatiin vasteita nTMS:lla lihaksesta riippumatta.

Jokaiselta tutkittavalta pystyttiin luotettavasti määrittämään kasvolihasten edustusalueet aivokuorelta. Kaikilla tutkittavilla parhaiten kasvolihasvasteita antoi *mentalis*. Esimerkiksi tutkittavan numero 8 aivokuorella on laaja alue, josta monikin kasvolihhas antoi vasteita verrattuna esimerkiksi tutkittavaan numero 2.

Nämä tutkimustulokset ovat alustavia, sillä tutkimusryhmä tulee analysoimaan vasteiden esiintyvyyden vielä tilastollisesti.

10 TUTKIMUKSEN LUOTETTAVUUS JA EETTISYYS

10.1 Tutkimuksen luotettavuus

Tutkimuksessa käytetty metodologia on laajasti validoitu. TMS:ssa käytettävä navigointi on saanut Yhdysvaltain FDA:n hyväksynnän. Neuronavigoitu TMS on tarkoin tutkittu ja todettu luotettavaksi kirurgiseen kartoitukseen. (Julkunen 2012.) nTMS:ta on jo käytetty preoperatiivisesti epilepsiapotilaiden primaarisen aivokuoren motoristen edustusalueiden sijainnin ja laajuuden määrittelyssä. On huomattu, että nTMS-menetelmä sopisi hyvin käytettäväksi preoperatiivisissa toimenpiteissä ja jopa korvaamaan joissain tapauksissa aikaisemmin käytetyn ECS-menetelmän (electrical cortical stimulation) potilailla, joilla epilepsiapesäkkeen epäillään olevan lähellä sensorimotorista aivokuorialuetta. (Vitikainen ym. 2009, 342.) Myös aivokasvainkirurgias- sa leikkausten huolellinen suunnittelu on tärkeää poistettavan alueen maksimoimiseksi ja komplikaatioiden välttämiseksi. On todettu, että nTMS:sta todella on hyötyä leikkausten suunnitteluvaiheessa, jos kasvain sijaitsee liikeaivokuorella tai sen lähellä. (Picht ym. 2012, 1253–1256.) Pichtin ym. (2012) tutkimuksessa todettiin, että nTMS:sta oli ratkaisevaa hyötyä leikkauksen suunnittelussa yhdellä neljästä potilaasta ja osittaista hyötyä noin puolella potilaista (n=73).

Vaikka kasvolihasvasteita ei juuri ole aiemmin kartoitettu, on niiden syntymekanismi täysin vastaava kuin esimerkiksi raajojen lihaksissa tai kielen tuottamisessa. Kasvolihasvasteiden tulkinta on kuitenkin selkeästi hankalampaa kuin raajojen vastaavien. Tutkimustuloksen luotettavuus tullaan myöhemmin arvioimaan kriittisesti sekä tutkimuksen tekijöiden että ulkopuolisten tahojen puolesta kansainvälisessä julkaisusarjassa. (Julkunen 2012.)

10.2 Tutkimuksen eettisyys

Tutkimus on suoritettu noudattaen TMS:lle säädetyjä turvallisuusohjeita. Tutkimusprotokollan on hyväksynyt Kuopion yliopistollisen sairaalan tutkimuseettinen toimikunta. Kaikki tutkimukseen osallistuneet henkilöt olivat tietoisia mahdollisista haittavaikutuksista, heitä tiedotettiin tutkimuksen etenemisestä ja tarkoituksesta, sekä heillä oli oikeus keskeyttää tutkimus missä vaiheessa tahansa. (Julkunen 2012.)

Tutkimukseen osallistuneet henkilöt olivat terveitä vapaaehtoisia, ja tutkimustulokset eivät ole identifioitavissa tulosten esityksestä kehenkään yksittäiseen henkilöön. Tutkimuksen tuloksilla ei ole kaupallista tavoitetta ja sen tulokset tulevat olemaan kaikkien saatavilla. Prosessin riskejä on arvioitu lukuisissa tieteellisissä tutkimuksissa, joiden perusteella on tehty turvallisuussuosituksia. Tämä tutkimus noudatti täysin kyseessä olevia turvallisuussuosituksia. Riskit on minimoitu eettisin perustein. (Julku-
nen 2012.)

11 POHDINTA

11.1 Tutkimustulosten pohdinta

Tutkimustuloksien perusteella kasvolihasten edustusalueet liikeaivokuorella voitiin määrittää luotettavasti nTMS:lla. Liikeaivokuorialueiden, joista lihasvasteita saatiin, koko vaihteli tutkittavien välillä sen mukaan kuinka suuri edustusalue kullakin lihaksella oli.

Vasteita tuli parhaiten esiin *mentalis*-lihaksesta kaikilta tutkittavilta. *Sternocleidomastoideus* ei antanut yhdelläkään tutkittavalla oikeanlaista synaptisen aktivaation tuottamaa vastetta. Muista kartoitetuista lihaksista vasteita tuli vaihtelevasti tutkittavasta henkilöstä riippuen. Näin ollen *mentalis*-lihasta tullaan käyttämään kartoitettaessa potilaiden kasvolihasalueita liikeaivokuorelta, sillä sen todettiin olevan parhaiten kartoitettavissa.

Tuloksista tuli tarpeeksi kattavasti tietoa tutkimuksen tavoitteisiin nähden ja tuloksia voidaan tulevaisuudessa hyödyntää preoperatiivisesti kirurgisessa käytössä.

11.2 Hyödynnettävyys

Tämä tutkimus antoi lisätietoa siihen, että menetelmää kannattaa hyödyntää jatkosakin kartoittamaan kasvojen lihasten edustusalueita aivokuorelta ennen kirurgista toimenpidettä. nTMS-menetelmää on jo käytetty kasvolihasten edustusalueiden kartoitukseen KYS:llä leikkauksien yhteydessä muutamilla potilailla, ja tarkka edustusalue tarkistettu leikkauksen aikana suoralla sähköstimulaatiolla. Tulokset ovat vastanneet toisiaan vähintäänkin tyydyttävästi. Tämän tutkimuksen myötä kartoituksen luotettavuus parani, sillä suoran sähköisen stimulaation ja nTMS:n yhtenevyyttä parannetaan tutkimuksen tuloksien ohjeistamana. Lisäksi tutkimuksessa saatiin tietää, että juuri *mentalis*-lihasta kannattaa kartoituksessa käyttää, sillä se antoi eniten vasteita. (Julkunen 2012.)

Kirurgit voivat pyytää kartoituksen tehtäväksi, mikäli tuumori sijaitsee lähellä kasvolihasten liikeaivokuorialueita, ja tarvitsevat sen takia lisätietoa siihen, aiheuttaako mahdollinen leikkaus enemmän haittaa kuin hyötyä potilaalle. Lisäksi kasvolihasten

edustusalueen kartoitus aivokuorella voi auttaa leikkauksen muussa suunnittelussa. Koska tiedetään, että nTMS:lla etsitään *mentalis*-lihaksen aluetta aivokuorelta, nopeutuu toimenpide huomattavasti verrattuna siihen, jos aletaan kartoittaa jokaisen lihaksen antamia vasteita aivokuorelta. (Julkunen 2012.)

Tuumorin luonne yhdistettynä nTMS-menetelmään auttaa leikkaushenkilökuntaa päättämään jo etukäteen, kierretäänkö tuumorin luo pidempää kautta välttämällä kosketusta tärkeiden hermopäätteiden kanssa. Myös tuumorin laadusta riippuu se, tehdäänkö operaatiota lainkaan. Aivokudoksen sekaan leviävä tuumori on luonnollisesti hankalampi poistettava, kuin tietylle alueelle rajoittuva tuumori. Siitäkin osa saatetaan jättää poistamatta, jotta vältetään esimerkiksi mahdollinen kasvohalvaus. (Julkunen 2012.)

11.3 Johtopäätökset

Tutkimus oli tärkeä siksi, että kasvolihasen liikeaivokuorialueita ei ollut nTMS-menetelmällä kartoitettu näin systemaattisesti ennen tätä tutkimusta. Esimerkiksi raajojen lihaksiin johtavat hermoradat ovat olleet kartoituksen kohteena jo pitkään, joten tutkimuksella todistettiin, että myös kasvojen pieniin lihaksiin on mahdollista soveltaa nTMS:ta aivan samalla tavalla, kuin isompiin lihaksiin, ja että vasteet ovat tulkittavissa. Vasteiden analysoinnin teki ongelmalliseksi se, että niitä ei ole aikaisemmin juurikaan analysoitu yksittäismittauksia lukuun ottamatta. Analysoinnissa käytetyt raja-arvot sovittiin erikseen ohjaajien kanssa, sillä ne on todettu aiemmissa yksittäismittauksissa hyviksi kasvovasteiden tulkinnessa.

Tässä vaiheessa tuloksia on tulkittu vasta kvalitatiivisesti. Jatkossa tutkimuksen tulokset tullaan analysoimaan kvantitatiivisesti. Vasteiden esiintyvyys koehenkilöillä tullaan analysoimaan tilastollisesti ja tulokset tullaan julkaisemaan kansainvälisessä julkaisusarjassa, jotta löydöksiä voidaan käyttää hyväksi myös muissa sairaaloissa. (Julkunen 2012.)

11.4 Ammatillinen kasvu ja itsearviointi

Bioanalytiikan opinnoissa kliininen neurofysiologia on suppea kokonaisuus (2op). Magneettistimulaatiota sivutaan neurofysiologian kurssilla vain muutamalla tunnilla eli aiheen käsittely jää melko pintapuoliseksi. Tästä syystä opinnäytetyömme aihe onkin hieman tavallisuudesta poikkeavampi. Tutkimusmetodina magneettistimulaatio on

vähemmän käytetty ja huomio kiinnitetään bioanalyttikkojen neurofysiologian opinnoissa yleisemmin neurofysiologiassa käytettyihin tutkimuksiin, esimerkiksi aivosähkötoiminnan tutkimuksiin (EEG). Toisaalta olimme päässeet tutustumaan magneettistimulaatioyksikön tiloihin neurofysiologian kurssin yhteydessä, joten tiesimme aiheesta ja toimintaympäristöstä jo jotain. Pääsimme tällöin myös kokeilemaan käytännössä laitteiston toimintaa ja magneettipulssien antamista toinen toisillemme. Itse asiassa kiinnostus magneettistimulaatiota kohtaan menetelmänä syntyi tässä vaiheessa, ja vierailun jälkeen kyselimmekin mahdollisuutta opinnäytetyön aiheisiin yksikön henkilökunnalta sähköpostin välityksellä. Tavoitteenamme olikin saada mielenkiintoinen ja itsellemme aihealueeltaan vieraampi opinnäytetyön aihe, sillä yleisimmät aiheet saadaan esimerkiksi kliinisen kemian tai hematologian puolelta, jonka menetelmät ja tutkimusvalikoima ovat tutumpia..

Näimme helpottavana tekijänä opinnäytetyössämme sen, että olimme osa suurempaa kokonaisuutta, toisin kuin jos meidän olisi itse pitänyt kehittää jonkinlainen tutkimus alusta asti. Toki valmiin aineiston läpikäyminen oli tarpeeksi työlästä ja haastavaa, koska sitä oli runsaasti, ja se vei paljon aikaa. Aivan työstövaiheen alussa teimme analysointia yhdessä, mutta jonkin ajan kuluttua huomasimme, että materiaalin voi jakaa, ja että yksin työskentely on sekä nopeampaa, että ajallisesti suosiollisempaa. Oman työstövaiheemme alussa meitä hieman hämäsi se, että ohjaajamme eivät olleet selkeästi rajanneet tarvittavia suureita ja linjoja vasteiden suhteen. Kun meitä perehdytettiin aineiston analysointiin, he samalla itsekin pohtivat mm. latenssin ja amplitudin sallittuja pituuksia sekä korkeuksia.

Mielestämme onnistuimme vasteiden analysoinnissa melko hyvin ottaen huomioon koulutustaustamme. Analysoinnin työstövaiheessa oli tärkeää saada kokonaiskuva analysoitavan henkilön aineistosta, jotta tulkinta olisi yhdenmukaista. Koimme, että meidän panoksemme tutkimukseen oli tutkimusryhmän kannalta hyödyllinen, sillä aineisto saatiin käytyä läpi ja tutkimus eteni. Toisaalta hyödyllisyytemme tutkimuksen kannalta oli mielestämme välillä kyseenalainen, koska emme pystyneet antamaan mitään ammatillista osaamista aineiston läpikäyntiin, ja analysoimme vasteita ainoastaan tutkijoiden antaman perehdytyksen varassa. Analysointi tuntui haastavalta sen tiedon varassa, minkä tutkijoilta sekä omassa koulutusohjelmassamme olimme saaneet. Toisaalta nTMS kuuluu bioanalyttikon työnkuvaan kliinisen neurofysiologian potilastutkimuksena ja myös bioanalyttikot analysoivat saatuja vasteita.

Kaiken kaikkiaan opinnäytetyön tekeminen oli monivaiheinen prosessi, joka sisälsi monta eri osa-aluetta. Oli mielenkiintoista tehdä yhteistyötä neurofysiologian henkilökunnan kanssa ja perehtyä uuteen aihealueeseen. Tiedonkeruuprosessi oli myös oma haasteensa. Tietoa aiheesta löytyi paljon, sillä menetelmänä magneettistimulaatio kehittyi koko ajan ja sitä tutkitaan paljon. Näin ollen erilaisia tieteellisiä julkaisuja oli helppo löytää. Tärkeimmiksi lähdemateriaaleiksi osoittautuivat opinnäytetyömme ohjaajan Petro Julkusen ja meitä myös ohjanneen Laura Säisäsen tieteelliset julkaisut magneettistimulaatiosta. Näiden julkaisujen pohjalta valmistui Luran väitöskirja syksyllä 2011, josta oli paljon apua myös tähän työhön. Ongelmia aiheutti lähinnä kerätyn tiedon sisäistäminen, sillä aihe oli meille uusi, joten perehtyminen täytyi aloittaa täysin alkeista.

Opinnäytetyötä kirjoittaessa vaikeaa oli rajata aihe sopivan laajuiseksi. Tietoa löytyi paljon ja syvemminkin magneettistimulaatioon liittyviä asioista olisi voinut käsitellä ja pohtia. Toisaalta asioiden yksityiskohtaisempaan ja laajempaan ymmärtämiseen olisi kaivattu enemmän neurotieteiden ja fysiologian perehtyneisyyttä, joten mielestämme tämä taso AMK-tutkinnolla riittänee hyvin. Onnistuimme opinnäytetyössämme luomaan yleiskuvan aiheeseen. Opinnäytetyötä tehdessä ja aiheeseen perehtyessä oli mielenkiintoista huomata, kuinka paljon hyötyä nTMS:sta onkaan kliinisessä käytössä ja mitä mahdollisuuksia se antaa tulevaisuudessa.

Tunnettiin, että perehtyminen magneettistimulaatioon syvällisemmin edesauttoi ammatillista kasvuamme aiheen parissa. Näin ollen tiedämme aiheesta enemmän kuin useimmat bioanalytikoista. Meillä oli tuuria, koska tutkimusryhmä tarvitsi tutkimuksen aineistolle analyysejä, koska he eivät muilta työkiireiltään olleet ehtineet perehtyä keräämäänsä materiaaliin. Saimme työn myötä kosketuspintaa tutkimusmaailmaan, johon bioanalytikkojenkin on mahdollista työllistyä. Unohtamatta myöskään jatko-opiskelumahdollisuutta yliopistossa, jossa tutkimus on oleellinen osa opiskelua.

LÄHTEET

- Anand, S. & Hotson, J. 2002. Transcranial magnetic stimulation: Neurophysiological applications and safety. *Brain and Cognition* 50, 366-386.
- Asasuma, H. 1989. The Motor Cortex. The Rockefeller University, New York. *Raven Press*, 14–23.
- Carter, R., Aldridge, S., Page, M. & Parker, S. 2009. *Aivot. Kuvitettu opas aivojen rakenteeseen, toimintaan ja häiriöihin*. Suom. Niemi, M. Helsinki: Readme.fi. London: Dorling Kindersley Limite.
- Daskalakis, Z.J. & Chen, R. 2005. The physiology and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation. Teoksessa Hallet, M. & Chokroverty, S. (toim.) *Magnetic stimulation in clinical neurophysiology*. Philadelphia: Elsevier Butterworth Heinemann, 61-81.
- Daude, J.R. 1996. Motor evoked potentials. Teoksessa Daude. J.R. (toim.) *Clinical Neurophysiology*. Philadelphia: F.A. Davis Company, 247–259.
- DeGroot, J. 1991. *Correlative Neuroanatomy. Physiology of the Cortex*. A Lange medical book, twenty-first edition. Appleton & Lange, Norwalk, CT/San Mateo, CA, 109.
- Di Lazzaro, V., Oliviero, A., Pilato, F., Saturno, E., Dileone, M., Mazzone, P., Insola, A., Tonali, P.A. & Rothwell J.C. 2004. The physiological basis of transcranial motor cortex stimulation in conscious humans. *Clinical Neurophysiology* 115, 255-266.
- Esser, S., Hill, S. & Tononi, G. 2005. Modeling effects of transcranial magnetic stimulation on cortical circuits. *Journal of Neurophysiology* 94, 622–639.
- Hari, R. 2006. Hermoston biosähköiset ja biomagneettiset perusilmiöt. Teoksessa Partanen, J., Falck, B., Hasan, J., Jäntti, V., Salmi, T. & Tolonen, U. (toim.) *Klininen neurofysiologia*. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim, 26–33.

Hess, C.W. 2005. Central Motor Conduction and Its Clinical Application. Teoksessa Hallet, M. & Chokroverty, S. (toim.). *Magnetic stimulation in clinical neurophysiology*. Philadelphia: Elsevier Butterworth Heinemann, 83-103.

Holi, M., Ruohonen, J., Ahlgren, A., Naukkarinen, H. & Rimpiläinen, I. 1999. *Aivojen magneettistimulaatio neuropsykiatriassa*. Duodecim 1999; 115: 2337–40.

Jokela, K. 2006. Biosähkömagneetiikan fysikaalisia perusteita. Teoksessa Nyberg, H. & Jokela, K. (toim.) *Sähkömagneettiset kentät*. Helsinki: Säteilyturvakeskus, 27–55.

Julkunen, Petro. 2012. Apulaisylifyysikko. Kuopion yliopistollinen sairaala, Kuopio. Haastattelu 20.3.2012.

Julkunen, P., Säisänen, L., Danner, N., Niskanen, E., Hukkanen, T., Mervaala, E. & Könönen, M. 2009. Comparison of navigated and non-navigated transcranial magnetic stimulation for motor cortex mapping, motor threshold and motor evoked potentials. *Neuroimage* 44, 790-795.

Kammer, T., Beck, S., Thielscher, A., Laubis-Herrmann, U. & Topka, H. 2001. Motor thresholds in humans: a transcranial magnetic stimulation study comparing different pulse waveforms, current directions and stimulator types. *Clinical Neurophysiology* 112, 250–258.

Komssi, S. & Ilmoniemi, R. 2006. *Uutta tietoa aivoista magneettistimulaatiolla ja elektroenkefalografialla*. Duodecim 2006, 2499–2508.

Krings, T., Chiappa, K., Foltys, H., Reinges, M., Cosgroce, G. & Thron, A. 2001. Introducing navigated transcranial magnetic stimulation as a refined brain mapping methodology. *Neurosurg Rev* 24, 171–179.

Lehto, H. & Luoma, T. 1996. *Fysiikka 4 – sähkö ja sähkömagnetismi*. Helsinki: Kirjayhtymä Oy.

Nyrke, T. 2006. Herätepotentiaalien fysiologiset ja metodiset perusteet. Teoksessa Partanen, J., Falck, B., Hasan, J., Jäntti, V., Salmi, T. & Tolonen, U. (toim.) *Klininen neurofysiologia*. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim.

Palo, J., Jokelainen, M., Kaste, M., Teräväinen, H. & Waltimo, O. 1996. *Neurologia*. Helsinki: WSOY.

Partanen, J. 2006. Keskushermoston magneettistimulaatio, MEP-tutkimus. Teoksessa Partanen, J., Falck, B., Hasan, J., Jääntti, V., Salmi, T. & Tolonen, U. (toim.) *Klininen neurofysiologia*. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim.

Partanen, J., Falck, B., Hasan, J., Jääntti, V., Salmi, T. & Tolonen, U. 2006. Lukijalle. Teoksessa Partanen, J., Falck, B., Hasan, J., Jääntti, V., Salmi, T. & Tolonen, U. (toim.) *Klininen neurofysiologia*. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim.

Picht, T., Mularski, S., Kuehn, B., Vajkoczy, P., Kombos, T. & Suess, O. 2009. Navigated Transcranial Magnetic Stimulation for Preoperative Functional Diagnosis in Brain Tumor Surgery. *Neurosurgery* 65, 93-99.

Picht, T., Schmidt, S., Brandt, S., Frey, D., Hannula, H., Neuvonen, T., Karhu, J., Vajkoczy, P. & Suess, O. 2011. Preoperative Functional Mapping for Rolandic Brain Tumor Surgery: Comparison of Navigated Transcranial Magnetic Stimulation to Direct Cortical Stimulation. *Neurosurgery* 69, 581-589.

Picht, T., Schulz, J., Michael, H., Schmidt, S., Suess, O. & Vajkoczy, P. 2012. Assessment of the influence of navigated transcranial magnetic stimulation on surgical planning for tumors in or near the motor cortex. *Neurosurgery* 70, 1248–1257.

Pirinen, E. 2006. *Transkraniaalinen magneettistimulaatio neurodegeneratiivisissa sairauksissa*. Kuopion yliopisto. Lääketieteellinen tiedekunta. Neurologian klinikka. Syventävät opinnot.

Rossi, S., Hallett, M., Rossini, P.M., Pascual-Leone, A. & The Safety Group of TMS Consensus Group. 2009. Safety, ethical considerations and application guidelines for use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clinical Neurophysiology* 120, 2008-2039.

Rothwell, J.C. 2005. Transcranial Electrical ja Magnetic Stimulation of the Brain: Basic Physiological Mechanisms. Teoksessa Hallett, M. & Chokroverty, S. (toim.) *Magnetic stimulation in clinical neurophysiology*. Philadelphia: Elsevier Butterworth Heinemann, 43-60.

Ruohonen, J. & Ilmoniemi, R.J. 2005. Basic physics and design of transcranial magnetic stimulation devices and coils. Teoksessa Hallet, M. & Chokroverty, S. (toim). *Magnetic stimulation in clinical neurophysiology*. Philadelphia: Elsevier Butterworth Heinemann, 17–30.

Saarniaho, R. 2005. *Hermosolut* [verkkojulkaisu]. PS3- Ihmisen tiedonkäsittelyn perusteet. Internetix opinnot [viitattu 27.2.2012]. Saatavissa: http://opinnot.internetix.fi/fi/materiaalit/ps/ps3/1_tiedonkasittelyn_ja_elimiston_toiminnan_perusteet/07_hermosolut?C:D=gjs4.eycj&m:selres=gjs4.eycj

Säisänen, L. 2011. *Human motor cortex function characterized by navigated transcranial magnetic stimulation*. Itä-Suomen yliopiston julkaisu. Itä-Suomen yliopisto. Terveystieteiden tiedekunta. Väitöskirja.

Säisänen, L., Julkunen, P., Niskanen, E., Hukkanen, T., Nurkkala, J., Danner, N., Lohioja, T., Karhu, J., Mervaala, E. & Könönen M. 2008. Motor potentials evoked by navigated transcranial magnetic stimulation in healthy subjects. *Journal of Clinical Neurophysiology* 25 (6), 367-372.

Säisänen, L., Kemppainen, S., Julkunen, P., Hukkanen, T., Siintamo, H., Mervaala, E. & Könönen, M. 2010a. *Navigated TMS mapping of bulbar muscles*. Department of Clinical Neurophysiology and – Radiology. Kuopio University Hospital & University of Eastern Finland. Tutkimussuunnitelma.

Säisänen, L., Könönen, M., Julkunen, P., Määttä, S., Vanninen, R., Immonen, A., Jutila, L., Kälviäinen, R., Jääskeläinen, J.E. & Mervaala, E. 2010b. Non-invasive preoperative localization of primary motor cortex in epilepsy surgery by navigated transcranial magnetic stimulation. *Epilepsy Research* 92, 134-144.

Vitikainen, A.-M., Lioumis, P., Paetau, R., Salli, E., Komssi, S., Metsähonkala, L., Paetau, A., Kičić, D., Blomstedt, G., Valanne, L., Mäkelä, J.P. & Gaily, E. 2009. Combined use of non-invasive techniques for improved functional localization for a selected group of epilepsy surgery candidates. *Neuroimage* 45, 342–348.

Walsh, V. & Pascual-Leone, A. 2003. *Transcranial magnetic stimulation, a neurochronometrics of mind*. Massachusetts: The MIT Press.