



SAVONIA

OPINNÄYTETYÖ - YLEMPI AMMATTIKORKEAKOULUTUTKINTO
SOSIAALI-, TERVEYS- JA LIIKUNTA-ALA

TMS-EEG

Menetelmän käyttöönotto terveydenhuollossa

TEKIJÄ: Anniina Tamminen

Koulutusala Sosiaali-, terveys- ja liikunta-ala	
Koulutusohjelma/Tutkinto-ohjelma Bioanalytiikan kliinisen asiantuntijan tutkinto-ohjelma	
Työn tekijä Anniina Tamminen	
Työn nimi TMS–EEG – Menetelmän käyttöönotto terveydenhuollossa	
Päiväys	4.6.2018
Sivumäärä/Liitteet	88/3
Ohjaajat Paavola Janika, Sairaala-fysikko, TYKS; Tikka Leena, yliopettaja, Savonia-ammattikorkeakoulu.	
Toimeksiantaja/Yhteistyökumppani(t) Tyks-Sapa-liikelaitos (nykyinen Kuvantamisen toimialue), Turun yliopistollinen keskussairaala (TYKS), Varsinais-Suomen sairaanhoitopiiri (VSSH)	
<p>Tiivistelmä</p> <p>Transkraniaalinen magneettistimulaatio (TMS) on menetelmä, jossa stimulaatiokelalla aiheutetaan nopeasti muuttuva magneettikenttä esimerkiksi pään pinnalle. Muuttuva magneettikenttä aiheuttaa Faradayn lain mukaisesti vastakkaisen suuntaisen sähkökentän ja johtavaan aineeseen, tässä tapauksessa aivokuoreen, sähkövirran. Transkraniaaliseen magneettistimulaatiolaitteeseen yhdistetyllä elektroenkefalografialla (TMS–EEG) voidaan tutkia magneettistimulaation vaikutusta hermostoon ja sen leviämistä aivokuorella. TMS–EEG:llä voidaan tutkia aivokuoren toiminnallisia yhteyksiä eli konnektiivisuutta sekä aktivoitumisherkkyyttä eli reaktiivisuutta mittaamalla esimerkiksi TMS:n aiheuttamia EEG-vasteita eli TMS-herätepotentiaaleja (TEP). Menetelmää käytetään tieteellisessä tutkimuksessa, mutta potentiaalia on todettu olevan myös kliiniseen käyttöön. TMS–EEG:tä voidaan hyödyntää lisäksi sarja-TMS-hoidon yhteydessä aivosähkötoiminnan monitoroimiseen.</p> <p>Terveydenhuollon toiminnan tulee olla turvallista ja näyttöön perustuvaa. Uuden laitteen tai menetelmän käyttöönottoon liittyy useita laissa säädettyjä vaiheita. Vastuualueita on sekä laitteen valmistajalla että laitteen ammattimaisella käyttäjällä. Myös terveydenhuollon yksiköiden omat toimintaohjeet ohjaavat käyttöönotossa. Lain lisäksi esimerkiksi käytössä olevat standardit ohjaavat terveydenhuollon yksikön toimintaa.</p> <p>Tämän opinnäytetyön tarkoituksena oli kehittää tietyn terveydenhuollon yksikön laitekantaa ja hyödyntää olemassa olevien laitteiden käyttöpotentiaalia viimeistelemällä TMS–EEG-laitteen asianmukainen käyttöönotto. Opinnäytetyön tavoitteena oli tätä kautta tuottaa turvallisempia ja laadukkaampia tutkimuksia ja hoitoja asiakkaille sekä edistää tieteellisen tutkimuksen suorittamista.</p> <p>Tämä opinnäytetyö toteutettiin toiminnallisena opinnäytetyönä, jonka kirjallisena tuotoksena syntyi työohje TMS–EEG:n suorittamiselle. Opinnäytetyön tekijä suoritti benchmarking-käynnin Kuopion yliopistollisen sairaalan (KYS) kliinisen neurofysiologian (KNF) yksikköön, jossa TMS–EEG on käytössä. Opinnäytetyön teoreettiseen viitekehyyseen lisättiin potilastapaus TMS–EEG:n käytön havainnollistamiseksi. Potilastapauksen julkaisemiseen saatiin potilalta asianmukainen kirjallinen lupa.</p> <p>Tämän opinnäytetyön tuotoksena syntynyt työohje voidaan käyttää kliinisessä potilastyössä ja tieteellisessä tutkimuksessa. Työohjeessa käsitellään sekä TMS:n aikana tehtävä EEG-monitorointi että TEP-vasteiden mittaaminen. Opinnäytetyön tuloksena saatiin varmistus laitteen lainmukaisesta käyttöönotosta. Käyttöönoton vaiheet dokumentoitiin kyseisen yksikön laatukäsikirjan mukaisesti. Opinnäytetyön teoreettista viitekehystä voidaan hyödyntää perehdytysmateriaalina.</p>	
Avainsanat transkraniaalinen magneettistimulaatio (TMS), elektroenkefalografia (EEG), TMS–EEG, terveydenhuollon laitteen käyttöönotto	

Field of Study Social Services, Health and Sports			
Degree Programme Master's Degree Programme in Biomedical Laboratory Science			
Author Anniina Tamminen			
Title of Thesis TMS–EEG – Deployment of medical equipment			
Date	4.6.2018	Pages/Appendices	88/3
Supervisors Paavola Janika, medical physicist, TYKS; Tikka Leena, principal lecturer, Savonia University of Applied Sciences			
Client Organisation /Partners The public utility Tyks-Sapa (current Medical Imaging Centre), Turku University Hospital (TYKS), The Hospital District of Southwest Finland			
<p>Abstract</p> <p>Transcranial magnetic stimulation (TMS) is based on a rapidly changing magnetic field which is created with a stimulation coil placed e.g. on the surface of the head. According to Faraday's law, changing magnetic fields induce orthogonal electric fields and currents in a conductive medium such as the cerebral cortex. The combined use of TMS and electroencephalography (TMS–EEG) has given an opportunity to explore the neuronal effects of TMS and their spreading across the cerebral cortex. TMS–EEG can be employed for assessing cortical excitability and connectivity. This can be done, for example, by examining TMS-evoked potentials. TMS–EEG method can be utilized in scientific research but there is also potential for clinical applications. Additionally, TMS–EEG can be employed to monitor EEG during therapeutic repetitive TMS (rTMS).</p> <p>Operation in health care has to be safe and evidence-based. There are many legislative steps in deployment of medical equipment or method. Some concern the manufacturer and some the professional user. Health care units may also have their own instructions based on the law and national standards followed.</p> <p>The purpose of this thesis was to advance the proper utilization of existing resources and equipment in a certain health care department by finishing the deployment process of the TMS–EEG equipment. The aim of the thesis was to produce safe, good quality treatments to patients and enhance the possibilities for research with TMS–EEG.</p> <p>The nature of the thesis is functional. The product created with this process was a work instruction for the implementation of TMS–EEG recordings. The thesis process included also benchmarking at the department of clinical neurophysiology in Kuopio University Hospital, where TMS–EEG already is in clinical and research use. The thesis also includes a patient case to demonstrate the utility of TMS–EEG. The patient gave his/her written consent for the publication of the patient case.</p> <p>The product of the thesis, the work instruction for the implementation of TMS–EEG, can be used in clinical applications and scientific research. Both monitoring EEG during TMS and measuring TMS-evoked potentials are included in the work instruction. In the thesis it was verified that the deployment of the TMS–EEG equipment was done according to legislation. The phases of the deployment were documented according to the quality manual of the department. The theoretical base in the thesis can be used as an induction material.</p>			
<p>Keywords</p> <p>transcranial magnetic stimulation (TMS), electroencephalography (EEG), TMS–EEG, Deployment of medical equipment</p>			

SISÄLTÖ

1	JOHDANTO	6
2	TERVEYDENHUOLLON LAITTEEN KÄYTTÖÖNOTTO	8
3	HYVÄN OHJEEN OMINAISUUDET	10
4	TRANSKRANIAALINEN MAGNEETTISTIMULAATIO	11
4.1	TMS:n periaate	11
4.2	TMS:n käyttöaiheet	14
4.2.1	Motorisen radaston tutkiminen	14
4.2.2	TMS:n yhdistäminen muihin tutkimuksiin ja toimenpiteisiin	18
4.2.3	Sarja-TMS	19
5	TRANSKRANIAALISEEN MAGNEETTISTIMULAATIOLAITTEISTOON YHDISTETTY ELEKTROENKEFALOGRAFIA	23
5.1	EEG	23
5.2	TMS–EEG:n käyttökohteet	25
5.3	TMS–EEG-tutkimuksessa huomioitavat tekijät	27
5.4	Potilastapaus – TMS–EEG sarja-TMS-hoidon turvallisuuden parantamiskeinona	30
5.5	TMS–EEG:n signaalinkäsittely	31
5.5.1	TMS–EEG:n artefaktat ja niiden poisto	35
5.5.2	TMS–EEG:n analysointi ja tulkinta	40
6	KEHITTÄMISPROSESSIN KUVAUS	48
6.1	Kehittämistyön tarkoitus ja tavoitteet	48
6.2	Toiminnallinen opinnäytetyö kehittämismenetelmänä	48
6.3	Kehittämistyön toteuttaminen	49
6.3.1	Potilastapaus	50
6.3.2	Työohje	51
7	POHDINTA	53
7.1	Opinnäytetyön eettisyys ja luotettavuus	53
7.2	Työohjeen tarkastelu	55
7.3	Ammatillinen kehittyminen opinnäytetyöprosessin aikana	56
7.4	Jatkotutkimusaiheet	58
	LÄHTEET JA TUOTETUT AINEISTOT	59
	LIITE 1: TIEDOTE OPINNÄYTETYÖSTÄ	66

LIITE 2: SUOSTUMUS POTILASTIETOJEN KÄYTTÖÖN OPINNÄYTETYÖSSÄ	67
LIITE 3: TMS–EEG-TYÖOHJE	68

1 JOHDANTO

Transkraniaalisessa magneettistimulaatiossa (TMS) pään pinnalle asetetulla stimulaatiokelalla aiheutetaan kelan ulkopuolelle lyhytkestoinen magneettipulssi (Mervaala, Julkunen, Määttä ja Könönen 2009, 1979–1981). Magneettikenttä indusoi aivokuoreen sähkökentän. Kun sähkökenttä on riittävän voimakas, se aiheuttaa aivokuoren hermosoluissa aktiopotentiaalin. (Komssi ja Ilmoniemi 2006, 2501.) Liikeaivokuoren stimulaatio voidaan havaita esimerkiksi motorisena vasteena tai nykäyksenä kohdelihaksessa (Groppa ym. 2012, 866). TMS:n synnyttämä sähkövirta voi erilaisina sarjoina annettuna myös muunnella aivokuoren reaktiivisuusherkkyyttä eli ärtyvyyttä (Rossi ym. 2009, 2010; Kobayashi ja Pascual-Leone 2003, 145, 152).

Kliinisen neurofysiologian erikoisalalla liikeaivokuorelle annetulla TMS:llä on vakiintunut rooli liikera-daston tutkimuksena (Rossini ym. 2015, 1077). TMS:llä on kuitenkin myös monia muita käyttösovel-lutuksia. TMS:n avulla voidaan tutkia kajoamattomasti esimerkiksi hermoston sairauksien patofysio-logiaa tai kognitiivisia toimintoja. (Mervaala ym. 2009, 1983–1984.) Navigoitua TMS:ää voidaan käyttää muun muassa aivokasvain- ja epilepsiakirurgisten potilaiden leikkausta edeltävänä aivokuo-ren kartoitustutkimuksena (Määttä ym. 2012, 2920–2921; Mervaala ym. 2009, 1982; Kobayashi ja Pascual-Leone 2003, 152). TMS:ää voidaan käyttää myös hoitotarkoituksessa esimerkiksi psykiatris-ten tilojen tai kivun hoidossa (Mervaala ym. 2009, 1981–1982).

TMS-laite voidaan myös yhdistää muihin neurokuvantamistekniikoihin (Rossini ym. 2015, 1092). Craccon ym. (1989) julkaisema tutkimus on ensimmäinen, jossa rekisteröitiin TMS:n aikaista elektroenkefalografiaa (EEG). He vertasivat pään pinnalle annetun magneetti- ja sähköstimulaation aiheuttamia EEG-vasteita aivokuorelta stimulaation vastakkaiselta puolelta. Tavallisen EEG-vahvistimen palautuminen magneettipulssin aiheuttamasta suuresta indusoituneesta sähköisestä signaalista voi kestää useita satoja millisekunteja ja aiheuttaa voimakkaan stimulaatioartefaktan sekä vahvistimen saturoitumisen tai rikkoutumisen (Ilmoniemi ja Kičić 2010, 235–237). Suomessa kehitetyn sample-and-hold-vahvistimen avulla Ilmoniemi ym. (1997) kartoittivat ja paikallistivat ensimmäistä kertaa monikanavaisesta EEG:stä TMS:n tuottamia vasteita. Vahvistimen todettiin palautuvan TMS-pulssin jälkeen 100 µs kuluessa. TMS:n aiheuttamia EEG-vasteita kutsutaan TMS-herätepotentiaa-leiksi (TMS-evoked EEG potential tai TMS-evoked potential, TEP) (Farzan ym. 2016, 4; Rossini ym. 2015, 1092).

TMS-laitteen yhdistäminen elektroenkefalografiaan (TMS–EEG) on avannut uusia mahdollisuuksia TMS:n hyödyntämiseen, sillä EEG:n avulla voidaan stimulaation aiheuttamaa reaktiota mitata suo-raan aivokuorelta (ter Braack, de Vos ja van Putten 2015, 520). TMS–EEG:llä voidaan kartoittaa ai-vojen konnektiivisuutta eli aivoalueiden välisiä toiminnallisia yhteyksiä sekä aivokuoren reaktiivi-suutta eli aktivoitumisherkkyyttä (Komssi ja Ilmoniemi 2006, 2499). TMS–EEG:llä voidaan tutkia myös stimuloidun alueen ja siihen kytkeytyvän neuroniverkon kykyä tuottaa oskilloivaa aktiviteettia (Chung, Rogasch, Hoy ja Fitzgerald 2015, 1011). TMS-herätepotentiaalien mittaaminen on teknisesti haastavaa rekisteröinnin aikana ja analyysivaiheessa muodostuvien häiriöiden eli artefaktojen vuoksi (Rogasch ym. 2017, 934; Atluri ym. 2016, 1; Hernandez-Pavon ym. 2012, 144). Joitakin artefaktoja

voidaan estää tai minimoida rekisteröinnin aikana tehtävillä toimenpiteillä. Artefaktoja voidaan poistaa lisäksi jälkikäteen monin erilaisin signaalinkäsittelykeinoin. (Rogasch ym. 2017, 937, 949.) TMS–EEG:llä voidaan tutkia esimerkiksi aivojen toimintaa ja dynamiikkaa sekä aivotoiminnan ja käyttäytymisen välistä suhdetta. TMS–EEG:tä hyödynnetään lääketieteellisessä perustutkimuksessa, kognitiivisessa neurotieteessä ja kliinisessä tutkimuksessa kuten aivosairauksien patofysiologisten mekanismien tutkimisessa tai ennusteellisten, diagnostisten ja hoidollisten mittareiden ja strategioiden kehittämisessä. (Farzan ym. 2016, 13.) TMS–EEG:tä voidaan hyödyntää myös sarja-TMS-hoidon yhteydessä mahdollisen epileptisen purkaustoiminnan havaitsemiseen, sillä sarja-TMS saattaa harvoissa tapauksissa provosoida epileptisen kohtauksen niille potilaille, joilla on suurentunut kohtausriski (Määttä ym. 2012, 2922; Rossi ym. 2009, 2020).

Tämän opinnäytetyön tarkoituksena oli kehittää Tyksin kliinisen neurofysiologian yksikön laitekantaa ja hyödyntää olemassa olevien laitteiden käyttöpotentiaalia viimeistelemällä TMS–EEG-laitteen käyttöönotto. Tavoitteena oli tätä kautta tuottaa turvallisempia ja laadukkaampia tutkimuksia ja hoitoja asiakkaille sekä edistää tieteellisen tutkimuksen suorittamista. Sarja-TMS oli jo useita vuosia ollut kyseisessä yksikössä käytössä muun muassa kivun ja masennuksen hoitomuotona ja navigoivaa TMS:ää oli käytetty aivokuoren leikkausta edeltävissä kartoituksissa. Myös TMS–EEG-laite oli ollut yksiköllä jo käytettävissä, mutta sitä ei ollut otettu rutiinikäyttöön. Terveystieteellisen lain (1326/2010) ja laki terveydenhuollon laitteista ja tarvikkeista (629/2010) määrittävät menetelmän tai laitteen käyttöönotossa noudatettavia asioita. Kyseisen terveydenhuollon yksikön, johon opinnäytetyö tehtiin, laatujärjestelmä edellyttää myös tiettyjä menetelmän käyttöönoton vaiheita. Näistä osa oli vielä TMS–EEG:lle toteuttamatta, esimerkiksi asianmukaisia työohjeita ei ollut tehty. TMS:ään yhdistetyn EEG:n käyttö riskiryhmään kuuluvilla potilailla parantaa potilasturvallisuutta sarja-TMS-hoidon tai preoperatiivisen kartoitustutkimuksen aikana, sillä sen avulla voidaan havaita mahdolliset epileptiset purkaukset. Tämän vuoksi laitteen asianmukaisen käyttöönoton loppuunsaattaminen oli perusteltua. Lisäksi TMS–EEG-laitetta on tarkoitus tulevaisuudessa käyttää kliinisessä ja tutkimustyössä. Tämä opinnäytetyö on luonteeltaan toiminnallinen ja sen tuotoksena syntyi kohdeyksikköön TMS–EEG:n työohje, jota voidaan hyödyntää potilastyössä sekä kliinisessä tutkimustyössä.

2 TERVEYDENHUOLLON LAITTEEN KÄYTTÖÖNOTTO

Laki määrittää yleisellä tasolla terveydenhuollon laitteen tai menetelmän käyttöönoton vaatimukset. Terveydenhuollon yksikön omat toimintaohjeet ohjaavat yksityiskohtaisemmin toimintaa ja sitä, kuinka laissa säädetyt asiat yksikössä toteutetaan, organisaation laatulinjauksia unohtamatta. Myös yksikössä käytössä olevat standardit ohjaavat toimintaa. (VSSHP, TYKS, kuvantamisen toimialue, kliininen neurofysiologia 2018.) Terveydenhuoltolain mukaan terveydenhuollon palveluvalikoiman, esimerkiksi tutkimuksen ja hoidon, tulee olla lääketieteellisesti perusteltua eikä se saa aiheuttaa potilaalle kohtuuttoman suurta riskiä. Myöskään kustannukset eivät saa olla kohtuuttoman suuret saavutettavissa olevaan terveyshyötyyn nähden. (Terveydenhuoltolaki 2013, §7a.) Terveydenhuollossa toiminnan tulee olla laadukasta, asianmukaista, turvallista ja näyttöön perustuvaa (Terveydenhuoltolaki 2010, §8).

Lakia terveydenhuollon laitteista ja tarvikkeista sovelletaan muun muassa terveydenhuollon laitteiden ja tarvikkeiden valmistukseen, markkinoille saattamiseen, käyttöönottoon, huoltoon ja käyttöön (Laki terveydenhuollon laitteista ja tarvikkeista 2010, §2). Terveydenhuollon laite tarkoittaa esimerkiksi laitteistoa tai välinettä, jolla diagnosoidaan, hoidetaan tai lievitetään sairautta tai tutkitaan anatomisia tai fysiologisia toimintoja (Laki terveydenhuollon laitteista ja tarvikkeista 2010, §5). Terveydenhuollon laitteen olennaiset vaatimukset on määritetty direktiiveissä käyttötarkoituksensa mukaan (Laki terveydenhuollon laitteista ja tarvikkeista 2010, §6). Jotta laite voidaan saattaa markkinoille, tulee sillä olla CE-merkintä, joka osoittaa olennaisten EU-vaatimusten täyttymisen (Laki terveydenhuollon laitteista ja tarvikkeista 2010, §9). Valmistajan tulee toimittaa laitteen mukana sen turvallisen käytön edellyttämät tiedot (Laki terveydenhuollon laitteista ja tarvikkeista 2010, §12).

Eri maissa tai maanosissa eri tahot valvovat lääkintälaitteiden käyttöä, niiden riskien kartoitusta, läpinäkyvyyttä, turvallisuutta ja tehokkuutta (Klein ym. 2015, 1609). Markkinavalvonta on Euroopan unionin sisämarkkinoita koskevaa tuotteiden ja palvelujen lainmukaisuuden valvontaa. Eri ministeriöiden hallinnonaloilla toimii markkinavalvontatehtäviä hoitavia viranomaisia. (Työ- ja elinkeinoministeriö 2015.) Suomessa Sosiaali- ja terveystieteiden lupa- ja valvontavirasto (Valvira) suorittaa terveydenhuollon markkinavalvontaa (Laki terveydenhuollon laitteista ja tarvikkeista 2010, §38). Valvira valvoo terveydenhuollon ammattihenkilöiden ja toimintayksiköiden toimintaa sekä sen laitteiden ja tarvikkeiden vaatimustenmukaisuutta ja turvallista käyttöä (Valvira 2008). Euroopan parlamentin ja neuvoston asetuksella 765/2008/EY säädetään muun muassa markkinavalvonnasta, akkreditoinnista ja CE-merkinnästä. Markkinavalvontaan kuuluu myös CE-merkinnän käytön valvontaa. CE-merkinnän edellytyksenä on, että tuote täyttää vähimmäissuojatasot terveyttä, turvallisuutta, ympäristönsuojelua ja kuluttajansuojaa koskien. CE-merkitty tuote täyttää sille asetetut olennaiset vaatimukset ja on tuotetta koskevien direktiivien vaatimusten mukainen. (Työ- ja elinkeinoministeriö 2015.) CE-merkinnän omaavia TMS-laitteita löytyy ainakin laitevalmistajilta Magstim, MagVenture, Nexstim ja Neuro-nix. CE-merkinnän vaatimuksissa korostetaan turvallisuutta ja suoritusta vaikuttavuuden sijaan, joten CE-merkinnän saavuttaminen on yleensä nopeampaa kuin käyttöluvan saaminen esimerkiksi FDA:lta (Food and Drug Administration) Yhdysvalloissa. (Klein ym. 2015, 1609.)

Ammattimaisen käyttäjän, esimerkiksi sosiaali- ja terveydenhuollon toimintayksikön, vastuulla on varmistaa, että laitteen käyttäjällä on laitteen turvallisen käytön edellyttämä koulutus, laitteessa on vaadittavat merkinnät ja käyttöohjeet, käyttö on valmistajan ohjeen mukaista ja käyttöpaikka on turvalliseen käyttöön soveltuva. Lisäksi ammattimaisen käyttäjän tulee huolehtia, että laitteen asentaa ja korjaa henkilö, jolla on asianmukainen ammattitaito ja että laitteen säätö, ylläpito ja huolto ovat valmistajan ohjeen mukaisia. Muut laitteeseen kytketyt tai sen välittömässä läheisyydessä olevat varusteet eivät saa vaarantaa terveyttä eivätkä laitteen suorituskykyä. (Laki terveydenhuollon laitteista ja tarvikkeista 2010, §24.) Mahdolliset laitteen tai sen käytön aiheuttamat vaaratilanteet tulee ilmoittaa Valviralle sekä valmistajalle (Laki terveydenhuollon laitteista ja tarvikkeista 2010, §25). Ammattimaisen käyttäjän tulee pitää seurantajärjestelmää laitteen turvallisen käytön varmistamiseksi. Seurantajärjestelmästä tulee käydä ilmi toimintayksikön laitteiden jäljitettävyyssiedot, syntyneet vaaratilanteet sekä tiedot ammattimaisen käyttäjän velvoitteiden osoittamisesta. Toimintayksiköllä tulee olla vastuuhenkilö, joka huomioi, että lainmukaisia toimintatapoja noudatetaan. (Laki terveydenhuollon laitteista ja tarvikkeista 2010, §26.)

Useissa Euroopan unionin säädöksissä ja kansallisissa säädöksissä viitataan standardeihin. Esimerkiksi suomalaisissa sähkötyöturvallisuutta käsittelevissä säädöksissä mainitaan työn täyttävän säädetyt turvallisuusvaatimukset, mikäli työ tehdään soveltaen standardeja. Standardit lisäävät turvallisuutta ja helpottavat toimintaa. Niitä noudattamalla tuotteet sopivat käyttötarkoitukseensa. Standardien käyttö on vapaaehtoista, mutta jollei niitä käytetä, valmistajan on muilla tavoilla osoitettava direktiivien vaatimusten täyttäminen. (Suomen Standardoimisliitto SFS ry 2016.)

Standardissa SFS-EN 62353 – ”Sähkökäyttöiset terveydenhuollon laitteet ja tarvikkeet. Toistuva ja korjauksen jälkeinen testaus” määritetään sähkökäyttöisen terveydenhuollon laitteen tai tarvikkeen (ME-laitteen) sekä näiden järjestelmän (ME-järjestelmän) sähköturvallisuuden varmistamisen toimenpiteet. Standardi kattaa ennen käyttöönottoa, toistuvan testauksen aikana sekä korjauksen ja tuotemuutoksien jälkeen tehtävät sähköturvallisuuden toimenpiteet, joita ovat suojamaadoituksen resistanssin, laitevuotovirran, liityntäosien vuotovirran ja eristysresistanssin mittaaminen. (Suomen Sähköteknillinen Standardoimisyhdistys ry 2010.)

Uuden laitteen saapuessa terveydenhuollon yksikköön tulee tarkistaa, että laite täyttää viranomaisen vaatimukset. Tämän jälkeen laite tulee testata henkilökunnan toimesta ja kun kyseessä on korvaava laite, tulee rinnakkaistutkimusten avulla selvittää laitteen verrattavuus. (VSSH, TYKS, kuvantamisen toimialue, kliininen neurofysiologia 2018, 37–38.) Laitteelle valitaan tarkoituksenmukaiset asetukset, jonka jälkeen tehdään potilasmittauksia vastaavat testimittaukset. Laitteen mittaustietojen riittävästä varmuuskopioinnista tulee huolehtia ja kirjata kalibraatiomenettely. Fyysikot ja menetelmävastaavat perehtyvät tarkemmin laitteen käyttöohjeisiin ja ylilääkärin arvioiman tarpeen mukaan annetaan käyttökoulutusta henkilökunnalle. Perehdytetyistä henkilöistä pidetään kirjaa. Menetelmälle laaditaan rutiiniosassa käytettävä työohje ja viitearvojen keräämisen tarve arvioidaan. Uusien laitteiden käyttöönotto vaiheet dokumentoidaan käyttöönotto-kaavakkeelle. (VSSH, TYKS, kuvantamisen toimialue, kliininen neurofysiologia 2016.)

3 HYVÄN OHJEEN OMINAISUUDET

Kirjoittajan tarkoitus on saada lukija ymmärtämään teksti ja muistamaan sen keskeiset ajatukset (Hirsjärvi, Remes ja Sajavaara 2008, 273–292). Myös ohjetekstin laatimisessa viestin ymmärrettävyys on ensisijainen tavoite (Raevaara 2016, 19). Kirjoittajan on hyvä miettiä kirjoitusta lukijan kannalta sekä pyrkiä tekstin luettavuuteen kuten selkeyteen ja kiinnostavuuteen sekä helppolukuisuuteen. Myös ulkoasu vaikuttaa tekstin luettavuuteen. Luettavuuden ydin on johdonmukainen jäsentely, joka koostuu muun muassa havainnollisesta ja loogisesta järjestyksessä olevasta otsikoinnista ja kappalejaosta. (Hirsjärvi, Remes ja Sajavaara 2008, 273–292.) Ohjeen rakenteen tulee palvella lukijaa. Pitkässä ohjetekstissä sisällysluettelo voi auttaa hahmottamaan kokonaisuutta. Hakemisto taas helpottaa yksittäisen tiedon löytämistä ohjeesta. Pitkän ohjeen alkupuolella on hyvä olla lyhyt pikaohje, jonka jälkeen kuvaillaan laite ja kerrotaan osien nimitykset. Luettelot sopivat ohjetekstiin, mutta jos niitä käytetään liikaa, voi teksti vaikuttaa viimeistelemättömältä. Yleensä ohjetta selkeyttää tekstin ja kuvien yhteiskäyttö. (Pyhälähti 2002.)

Selkeässä asiatekstissä lauserakenne on yksiselitteinen. Pitkästä lauseesta ajatuskokonaisuus voi jäädä epäselväksi. Täsmällisyyteen pyrkivä asiateksti on yksinkertaista ja kaartelematonta sekä fraaseja ja muotisanoja välttelevää. Teksti tulee kirjoittaa lukijakunnan tieto- ja kokemuspiiriin peilaten. Tämä tulee muistaa esimerkiksi ammattialan erityissanastoa käytettäessä. Harvinaisten ammattisanojen merkitys tulee tehdä selväksi ja termien käytön tulee olla johdonmukaista. (Hirsjärvi, Remes ja Sajavaara 2008, 273–292.) Käytettyjen termien tulee olla lukijalle tuttuja, muuten niistä ei ole hyötyä ja ne aiheuttavat lukijalle lisäkysymyksiä (Pyhälähti 2002).

Käskymuotoa on perinteisesti pidetty epäkohteliaana tai vallankäytön välineenä. Uudemman käsityksen mukaan käskymuoto ja muut ohjailevat sanamuodot koetaan yhteistyön välineinä, joilla kannustetaan ja ohjataan yhteisen hankkeen edistämiseen. Käskymuotoisia ohjeita ei kuitenkaan voi käyttää joka tilanteessa, vaan tilanne tulee arvioida ympäristön, toiminnan ja lukijakunnan perusteella. (Raevaara 2016, 20.) Joskus käsky saattaa olla hyvä perustella, jottei se tunnu mielivaltaiselta. Passiivimuotoa käytettäessä lukija voi jäädä epävarmaksi koskeeko kehoitus häntä vai tapahtuuko toiminta esimerkiksi automaattisesti. (Pyhälähti 2002.)

Tämän opinnäytetyön yhteydessä tehty työohje TMS-EEG:lle on tehty yllä mainitut ohjeistukset huomioden. Ohjetta on testattu käytännössä ja käyttäjien antama palaute on otettu huomioon lopullisessa työohjeessa.

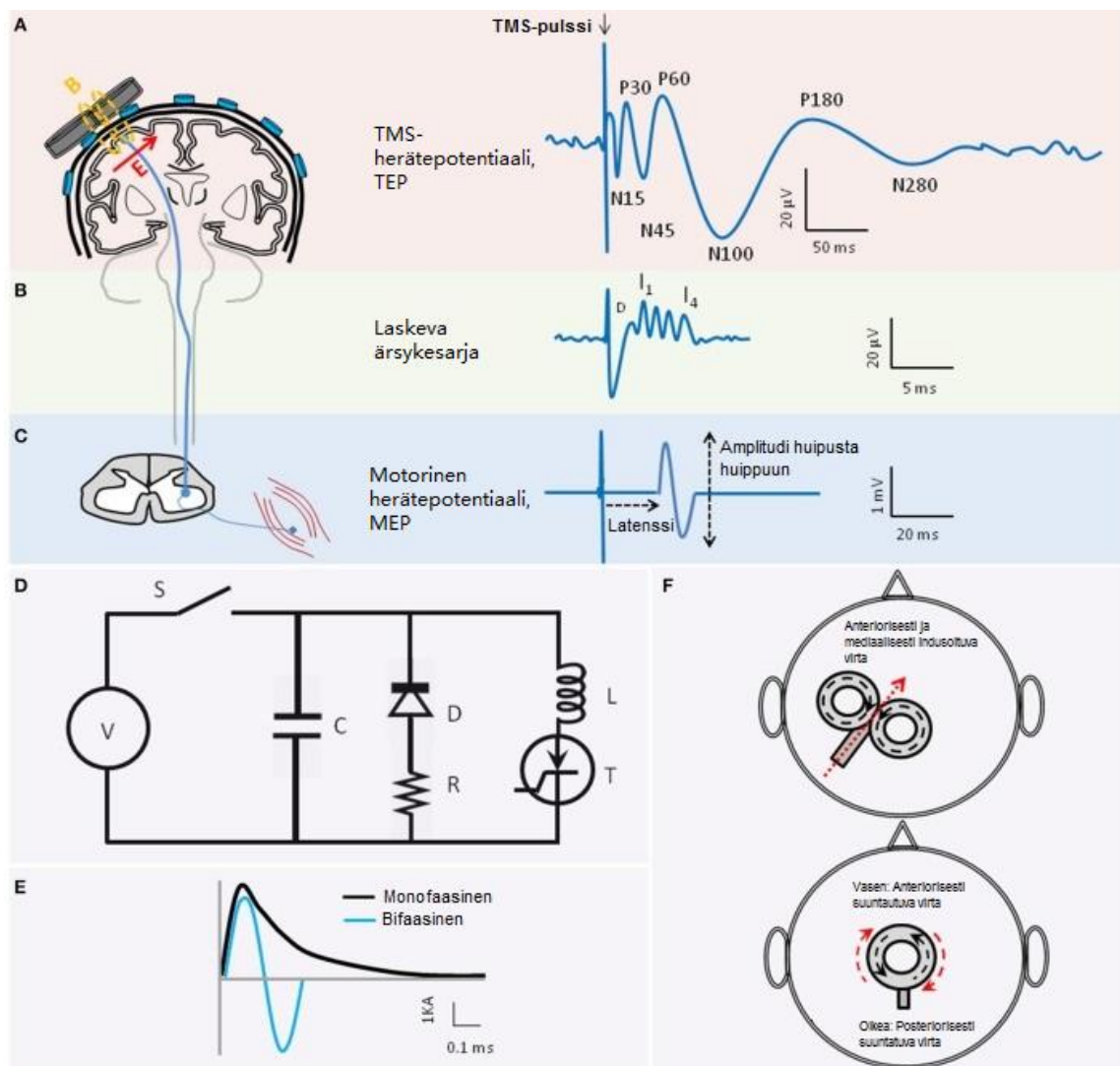
4 TRANSKRANIAALINEN MAGNEETTISTIMULAATIO

4.1 TMS:n periaate

Transkraniaalinen magneettistimulaatio (TMS) on ensimmäistä kertaa esitelty vuonna 1985. Ensimmäiset kortikaaliset stimulaatiot tällä menetelmällä ovat suorittaneet P. A. Merton ja H. B. Morton. (Barker, Jalinous ja Freeston 1985, 1106.) TMS on menetelmä, jossa pään pinnalle annetaan nopeasti muuttuva, magneettipulssi (Mervaala, Julkunen, Määttä ja Könönen 2009, 1979). Magneettipulssin kesto on tyypillisesti noin 200-600 μ s (Riehl 2008, 17). TMS perustuu Michael Faradayn vuonna 1831 havaitsemaan sähkömagneettiseen induktioon (Komssi ja Ilmoniemi 2006, 2500). Faradayn lain mukaisesti muuttuva magneettikenttä synnyttää vastakkaisen suuntaisen sähkökentän ja johtavaan aineeseen sähkövirran (Jokela 2006, 38; Holli, Ruohonen, Ahlgren, Naukkarinen ja Rimpiläinen 1999, 2335).

TMS-laite koostuu TMS-kelasta ja TMS-yksiköstä, johon kuuluu muun muassa jännitelähde, kytkin ja kondensaattori (kuva 1, D) (Farzan 2016, 3). TMS-pulssia laukaistaessa stimulaattorista kulkee potilaan pään pinnalla olevaan kelaan hetkellinen kiertävä sähkövirta, joka synnyttää magneettikentän kelan ympärille (Mervaala ym. 2009, 1979). Magneettivuon tiheyden yksikkö on tesla (T) ja sillä kuvataan magneettikentän voimakkuutta (Jokela ym. 2006, 360). Syntyvän magneettikentän voimakkuus riippuu sähkövirran voimakkuudesta (Jokela 2006, 35). Magneettikentän voimakkuus TMS-laitteessa on tyypillisesti maksimissaan 1–2,5 T (Komssi ja Ilmoniemi 2006, 2501). Faradayn lain mukaisesti kehoon muodostunut sähkökenttä ja virrantiheys ovat suoraan verrannollisia magneettivuon tiheyden muutosnopeuteen sekä taajuuteen (Jokela 2006, 39). Väliaine ei vaikuta magneettikentän voimakkuuteen (Jokela 2006, 35). Tämän vuoksi kallo ei vaikuta magneettikenttään vaimentavasti (Rossini ym. 2015, 1075). Tyypillinen maksimaalinen, noin 2 T, magneettikenttä indusoi noin 100–250 mV/mm sähkökentän aivokuoreen. Niissä soluissa, joiden solukalvot ovat sopivassa suunnassa sähkökenttään nähden ja joissa depolarisaatio ylittää kynnyksarvon, käynnistyy aktiopotentiaali. (Komssi ja Ilmoniemi 2006, 2501.) Hermosolun aktivaatio tapahtuu kohdassa, jossa riittävä sähkövirta läpäisee solukalvon. Tämä voi tapahtua esimerkiksi hermosolun taipuessa pois päin sähkökentästä tai sähkökentän suunnan muuttuessa hermosolun kulkusuuntaan nähden. Aktivaatio voi tapahtua pyramidaalisoluissa epäsuorasti eli transsynaptisesti tai suoraan pyramidaalisolujen aksonikoissa. (Kobayashi ja Pascual-Leone 2003, 145.)

Sähkökentän ja magneettikentän voimakkuudet heikkenevät voimakkaasti kelan pinnalta etäännyttäessä (Jokela ym. 2006, 360). TMS:n aiheuttama sähkökenttä on suurin kelan pinnalla, kallon ulkopuolella ja vaimentuu aivokuorella noin puoleen etäisyyden kasvaessa. Koska sähkökentän stimuloiva vaikutus häviää noin 5 cm syvyydellä, aivojen syvempiä rakenteita ei tavallisilla keloilla pystytä luotettavasti stimuloimaan. (Mervaala ym. 2009, 1981.) Aktiopotentiaalit leviävät kuitenkin pyramidi-neuronien välisiä yhteyksiä pitkin aivokuoren alla oleviin syviin rakenteisiin ja vastakkaiseen aivopuoliskoon sekä selkäyttimeen tai aivokuoren muihin osiin (Komssi ja Ilmoniemi 2006, 2504).



KUVA 1. TMS:n periaate. A: Keskiarvoistettu TEP motorista aivokuorta stimuloitaessa. B: TMS:n induoima laskeva ärsykesarja, joka on mitattavissa selkäytimestä. C: TMS:n induoima perifeerisen lihaksen MEP liikeaivokuorta stimuloitaessa. D: Yksinkertaistettu kaavio TMS-kelan ja TMS-yksikön kokonaisuudesta. TMS-yksikkö koostuu jännitelähteestä (V), kytkimestä (S), kondensaattorista (C), diodista (D), vastuksesta (R) ja tyristorista (T). E: Monofaasinen ja bifaasinen magneettipulssi. Kellassa kulkeva virta ajan funktiona kuvattuna. F: Kahdeksikko- ja ympyräkela. Musta nuoli kuvaa virran suuntaa kelassa, punainen nuoli kuvaa aivokudokseen induoituneen virran suuntaa. (mukaillen Farzan 2016, 3.)

Ennen TMS:n käytön yleistymistä on käytössä ollut leikkaussalissa tehtävä, kajoava aivokuoren sähköinen stimulaatio sekä kajoamaton transkraniaalinen sähköinen stimulaatio (Mervaala ym. 2009, 1979). TMS on turvallinen ja sähköistä stimulaatiota selvästi kivuttomampi menetelmä (Mervaala ym. 2009, 1979; Kobayashi ja Pascual-Leone 2003, 145). Suurimmat edut sähköiseen stimulaatioon verrattuna ovat magneettistimulaation kivuttomuus, kajoamattomuus ja helppokäyttöisyys. Magneettistimulaatio läpäisee sähköstimulaatiota paremmin suurivastuksisia rakenteita. (Barker, Jalinous ja Freeston 1985, 1107.) Magneetti- ja sähköstimulaatiolla sähkökentän jakauma on aivokudoksessa erilainen. Sähkökentän jakauma aivoissa vaikuttaa siihen, mihin hermosoluihin ja missä kohdassa

hermosolua aktivaatio tapahtuu. TMS aiheuttaa aivokudoksessa pään pinnan suuntaisen tangentiaalisen sähkökentän. (Groppa ym. 2012, 860.) Riippuen TMS:n voimakkuudesta ja liikeaivokuorelle syntyvän virran suunnasta voidaan selkäytimestä mitatussa vasteessa havaita D-aaltoja tai I-aaltoja (kuva 1, B) (Farzan ym. 2016, 2). D-aalto kuvastaa pyramidaaliradan aksonien suoraa (direct, D) aktivaatiota. I-aaltojen taas uskotaan kuvastavan pyramidisolujen epäsuoraa (indirect, I), transsynaptista välittäjähermosolujen (interneuronit) kautta tapahtuvaa aktivaatiota. (Farzan ym. 2016, 2; Rossini ym. 2015, 1073–1074). I-aallon mekanismeja on pitkään yritetty selvittää, mutta niiden tarkka alkuperä on edelleen epäselvä (Rossini ym. 2015, 1073). Päinvastoin kuin liikeaivokuoren sähköstimulaation, TMS:n on todettu aktivoivan helpommin I-aaltoja kuin D-aaltoja (Rossini ym. 2015, 1076).

Suurin osa TMS-laitteista tuottaa monofaasisen tai bifaasisen magneettipulssin (kuva 1, E) (Farzan ym. 2016, 2; Rossini ym. 2015, 1075). Monofaasisessa pulssissa kelan paluuvirta vaimennetaan ja vain ensimmäinen faasi aiheuttaa aivokuorella sähkövirran. Bifaasisessa pulssissa sähkövirran suunta kelassa muuttuu kahdesti pulssin aikana. Molemmat faasit aiheuttavat aivokudoksessa virran joko samaan tai eri suuntaan. Faaseista jälkimmäinen on tehokkaampi kuin ensimmäinen. (Rossini ym. 2015, 1075.) Monofaasisen pulssin uskotaan olevan tehokkaampi erityisesti motoristen herätepotentiaalien (Motor evoked potential, MEP) tuottamisessa, sillä se aktivoi yhtenäisempää hermosolupopulaatiota. Sarja-TMS-hoidoissa on perinteisesti käytetty bifaasisia pulsseja. (Rossini ym. 2015, 1077.) Monofaasisessa pulssissa on huonompi energiatehokkuus bifaasisen verrattuna, sillä se aiheuttaa kelan kuumenemistä sekä vaatii kondensaattorin täydellisen latautumisen pulssien välissä. Latautuminen rajoittaa tiheyttä, jolla pulsseja voidaan antaa. (Riehl 2008, 14-15.)

Indusoituneen sähkökentän jakauma aivoissa riippuu TMS-kelan mallista. Useimmiten käytössä on ympyrä- tai kahdeksikkokela (kuva 1, F). (Farzan ym. 2016, 2.) Kahdeksikkokelassa virta kulkee silmukoissa vastakkaisiin suuntiin, mikä aiheuttaa voimakkaan sähkökentän pienehköllä alueella silmukoiden risteyskohdassa (Komssi ja Ilmoniemi 2006, 2501). Deng, Lisanby ja Peterchev (2013) mittaivat 50 erilaisen TMS-kelan aiheuttamaa sähkökentän leviämistä ja stimulaatiosyvyyttä. He totesivat, että kelan kyky stimuloida syvempiä aivoalueita liittyy aina laajempaan sähkökenttään. Kahdeksikkokelalla sähkökentän voimakkuus laskee puoleen 1–3,5 cm syvyydessä, kun taas ympyräkelalla stimuloitaessa 0,9–3,4 cm syvyydessä. Tangentiaalisen sähkökentän voimakkuuden pieneneminen puoleen tapahtui kahdeksikkokelalla stimuloitaessa 5 cm etäisyydellä "hot spotista" ja ympyräkelalla 34 cm kohdalla. Kahdeksikkokelalla saadaan siis selvästi paikallisempi stimulaatio ja näin parempi tarkkuus kuin ympyräkelalla, stimulaatiosyvyyden ollessa sama. Energiatehokkuus on yleensä parempi keloissa, joissa on suurempi halkaisija. Suuri energiantarve lisää kelan kuumenemistä, jota voidaan ehkäistä erilaisin jäähdytysmenetelmin. Ympyräkelaa indusoi laajemman sähkökentän kuin kahdeksikkokela ja tämä ominaisuus voi olla hyödyllinen esimerkiksi motorisen johtumisajan selvittämiseen (Kobayashi ja Pascual-Leone 2003, 146).

TMS voidaan antaa yksittäisinä pulsseina tai erilaisina yhdistelminä (Määttä ym. 2012, 2919–2920; Rossi ym. 2009, 2011). TMS:n stimulaatioparametreja muuttamalla voidaan tutkia ja ohimenevästi

muuttaa aivokuoren ärtyvyyttä ja aivokuoren säätelymekanismeja, jotka voivat joko kiihdyttää (eksitoida) tai jarruttaa (inhiboida) aivokuoren toimintaa (Määttä, Vaalto, Könönen ja Säisänen 2012, 2919; Mervaala ym. 2009, 1979). Vaikka TMS:n käyttö liittyi alkujaan pyramidiradan toiminnan tutkimiseen, nykyään käyttö on lisääntynyt voimakkaasti myös muissa aiheissa (Määttä ym. 2012, 2919). TMS:n indusoima virta yksittäisenä pulssina annettuna aiheuttaa hermon depolarisaation ja tätä kautta yksittäisen aktiopotentiaalin; sarjana annettuina ne voivat modifioida aivokuoren herkkyyttä riippuen stimulaatiotaajuudesta (Rossi 2009, 2010; Kobayashi ja Pascual-Leone 2003, 145, 152). Nopealla taajuudella annettu sarja-TMS tehostaa ja hitaalla taajuudella annettu sarja-TMS jarruttaa aivokuoren toimintaa (Rossi ym. 2009, 2011).

Navigoitu TMS (nTMS) on menetelmä, jonka avulla magneettistimulaatio saadaan kohdistettua halutulle aivokuoren alueelle muutaman millimetrin tarkkuudella. Navigointi tapahtuu henkilöltä otetun pään 3D-magneettikuvan avulla ja se lisää TMS:n tarkkuutta ja toistettavuutta. (Rossini ym. 2015, 1088; Määttä ym. 2012, 2920; Mervaala ym. 2009, 1982–1983.) TMS-laitteen navigaatio-ominaisuuksien ja kolmiulotteisen pään magneettikuvan avulla pystytään määrittämään kelan paikka sekä esimerkiksi TMS-laitteeseen yhdistettyä EEG:tä (TMS–EEG) käytettäessä EEG-elektrodien sijainti suhteessa aivokuoren rakenteisiin (Rossini ym. 2015, 1088; Ilmoniemi ja Kičić 2010, 240). Navigoidun TMS:n yhteydessä käytetään kahdeksikkokelaa, jonka stimulaatiokohta pystytään arvioimaan tarkasti (Mervaala ym. 2009, 1982).

Rossi ym. (2009) kokosivat kattavat suositukset TMS:n käytännön suorituksesta sekä turvallisuus- ja eettisyysseikoista vuonna 2008 Italian Siennassa pidetyn kansainvälisen konferenssin pohjalta. Konferenssiin osallistui TMS:n johtavia tutkijoita eri lääketieteen aloilta sekä TMS-laittevalmistajia. Suosituksissa käsiteltiin muun muassa TMS:n vasta-aiheita. TMS:llä ei tule stimuloida potilasta, jolla on sisäkorvaproteesi. TMS:n aiheuttamat pyörrevirrat voivat aiheuttaa johtavan metallin kuumenemista ja magneettipulssi tiettyjen metallien liikkumista. Siksi metalliset aivoimplantit saattavat olla TMS:n vasta-aihe. Implantoidut elektroniset laitteet TMS-kelan läheisyydessä ovat myös vasta-aihe. TMS voi indusoida elektrodijohtimiin virtoja, vaikka elektroninen laite olisi pois päältä. Elektroninen implantti saattaa myös rikkoutua, jos stimulaatio annetaan sen läheisyydessä. Keskus- ja ääreishermoston implantoidut stimulaattorit eivät ole TMS:n vasta-aihe, jos ne eivät sijaitse lähellä TMS-kelaa.

4.2 TMS:n käyttöaiheet

4.2.1 Motorisen radaston tutkiminen

Liikeaivokuorelle annetulla TMS:llä on vakiintunut rooli kliinisen neurofysiologian tutkimusvalikoimassa (Rossini ym. 2015, 1077). Kun TMS annetaan liikeaivokuorelle, voidaan motorista aktivaatiota ja reaktiivisuusherkkyyttä eli ärtyvyyttä mitata niin kutsuttuna lihasvasteena eli motorisena herätevasteena (Motor evoked potential, MEP) elektromyografian (EMG) avulla (kuva 1, C) (Farzan ym. 2016, 2; Atluri 2016, 2; Määttä ym. 2012, 2919). MEP-vasteiden avulla voidaan selvittää korikospi-naali- tai bulbaariradaston motorisen johtumisen häiriöitä (Groppa ym. 2012, 860). Pyramidirata on

yhteisnimitys kortikospinaali- ja kortikobulbaariradan muodostamalle keskushermoston liikeradaston kokonaisuudelle. Kortikospinaaliradan aksoneista alle puolet tulee primaariselta liikeaivokuorelta, loput muualta aivokuorelta esimerkiksi premotoriselta ja somatosensoriselta alueelta. Kortikospinaali- ja kortikobulbaariradan, joka päättyy aivorunkoon ja ohjaa aivohermojen motorisia toimintoja, aksonit kulkevat lähekkäin sisäkotelon (capsula interna) kohdalla. Kortikospinaaliradan aksonit jatkuvat aivorunkoon tai selkäyttimeen, joissa ne muodostavat synapseja interneuronien ja alfamotoneuronien kanssa. Suurin osa kortikospinaaliradan aksoneista risteytyy pyramidiristeyksessä (decussatio pyramidum), osa vasta alfamotoneuronin kohdalla. (Nienstedt, Hänninen, Arstila ja Björkqvist 2004, 552–553.) TMS:llä voidaan tutkia keskushermoston liikeradaston eheyttä esimerkiksi multippelliskleroosissa (MS-tauti), amyotrofisessa lateraaliskleroosissa (ALS-tauti), aivohalvauksessa tai liikehäiriöissä ja sairauksissa, jotka vaikuttavat selkäytimen, kasvohermojen tai muiden aivohermojen toimintaan (Groppa ym. 2012, 858).

TMS:n tuottama MEP on motorisen radaston eksitatoristen ja inhibitoristen tapahtumien yhdistelmä, jonka tarkkoja taustamekanismeja ei ole pystytty määrittämään (Bonato, Miniussi ja Rossini 2006, 1700). TMS-tutkimuksen tulkinta kliinisen neurofysiologian diagnostiikassa on perustunut yleisimmin MEP:n latenssiin ja amplitudiin sekä sentraaliseen johtumisaikaan (Central motor conduction time, CMCT) (Mervaala ym. 2009, 1980). Näiden lisäksi kliinisessä diagnostiikassa voidaan käyttää kortikaalista inhibitioaikaa (Rossini ym. 2015, 1077; Groppa ym. 2012, 865). TMS:llä on kliinisessä diagnostiikassa käytettävien menetelmien lisäksi useita sovelluksia, joita voidaan hyödyntää diagnostiikassa ja tieteellisessä tutkimuksessa, kuten sairauksien patofysiologian selvittämisessä. (ter Braack, de Vos ja van Putten 2015, 520; Määttä ym. 2012, 2919).

MEP-mittaus tehdään kliinisessä diagnostiikassa yleensä kummankin käden ja jalan distaalisesta lihaksesta. Mittaus voidaan tehdä lihaksen ollessa levossa tai lievässä, noin 20 % maksimivoimasta, jännityksessä. Ennen MEP-mittausta määritetään yksilöllinen liikekynnys, jonka avulla haetaan sopiva stimulaatiovoimakkuus. (Groppa ym. 2012, 864–868.) Liikekynnys ilmaistaan prosenttina laitteen maksimista ja se kuvaa kortikospinaalihermojen ja niihin liittyvien interneuronien solukalvojen ärtyvyyttä sekä motoneuronien, hermolihasliitosten ja lihasten ärtyvyyttä (Kobayashi ja Pascual-Leone 2003, 147). Liikekynnukseen vaikuttavat myös aivokuoren eri osien välisten (kortikokortikaalisten) aksonien ärtyvyys ja synaptiset yhteydet (Mervaala ym. 2009, 1983). Motorisen kynnyksen on määritetty olevan pienin stimulaatiointensiteetti, joka aiheuttaa lihasvasteen puolesta ärsykkeistä (Rossini ym. 2015, 1078; Mervaala ym. 2009, 1983; Komssi ja Ilmoniemi 2006, 2501). Lihasvasteen tulee tällöin olla amplitudiltaan yli 50 μV huipusta huippuun laskettuna (Rossini ym. 2015, 1079; Kobayashi ja Pascual-Leone 2003, 146). Liikekynnys voidaan määrittää lihaksen ollessa levossa, jolloin kyseessä on lepoliikekynnys (Resting Motor Threshold, RMT) tai lihaksen ollessa lievässä jännityksessä, jolloin kyseessä on aktiivinen liikekynnys (Active Motor Threshold, AMT). Lihasvasteiden amplitudit RMT:ssä vaihtelevat yleensä 0–0,5 mV:n ja AMT:ssä 0–1 mV:n välillä (Rossini ym. 2015, 1078). Mittauksissa käytetty TMS-intensiteetti ilmaistaan yleensä prosentteina yksilöllisestä liikekynnyksestä (% MT).

MEP kasvaa stimulaatiointensiteettiä nostettaessa tiettyyn pisteeseen asti (Groppa ym. 2012, 864–868). MEP:n koko ilmoitetaan yleensä amplitudina huipusta huippuun mitattuna tai pinta-alana. MEP:n amplitudissa ja latensseissa on melko runsasta yksilöllistä ja yksilöiden välistä vaihtelua johtuen sisäsyntyisestä hermosolujen ärtyvyyden vaihtelusta. (Rossini ym. 2015, 1081.) Kliinisessä diagnostiikassa MEP-mittauksessa pyritään tuottamaan maksimaalinen kortikomotorinen vaste, joten stimulaatio tulee antaa riittävällä voimakkuudella, esimerkiksi 140 % RMT lihaksen ollessa jännitettynä tai 170 % RMT lihaksen ollessa levossa. Mittaus toistetaan jokaisessa kohdelihaksessa useita kertoja, esimerkiksi 5–6 kertaa, tulosten vaihtelevuuden vuoksi. (Groppa ym. 2012, 864–868.) Sisäsyntyisen vaihtelun lisäksi monet tekniset ja fysiologiset seikat, kuten ärsykkeen voimakkuus, ajoitus aivojen sähköiseen toimintaan nähden ja indusoituneen virran suunta, vaikuttavat MEP:iin (Petricchella, Johnson ja He 2017, 13). Myös vireystila voi vaikuttaa MEP:iin. Tekninen mittausasetelma tulisikin pitää vakaana mittauksen ajan. (Rossini ym. 2015, 1078.) Myös keskushermostoon vaikuttavat lääkkeet voivat merkittävästi vaikuttaa MEP:iin. Erityisesti natriumkanavasalpaajat voivat huomattavasti nostaa aivokuoren motorista kynnystä. (Groppa ym. 2012, 864, 872.) Midatsolaami, fenobarbitaali ja ketamiini taas laskevat motorista kynnystä. MEP-amplitudin on todettu laskevan muun muassa diazepamamin, lorazepamamin ja tsolpideemin vaikutuksesta. Vaikutuksen voimakkuus MEP-amplitudiin vaihtelee kuitenkin stimulaatiovoimakkuudesta riippuen. Bentsodiatsepiinit vaikuttavat lähinnä korkea-amplitudiseen MEP-vasteeseen. (Ziemann 2008, 136–138.) Kliinisessä diagnostiikassa MEP-mittauksen merkittäviä löydöksiä ovat esimerkiksi latenssiltaan tai sentraaliselta johtumisajaltaan pidentynyt, pieni tai kokonaan puuttuva vaste tai merkitsevä puoliero vasteessa (Mervaala ym. 2009, 1980). MEP-amplitudien on havaittu olevan pieniä tai puuttuvia ja motorinen kynnys on usein kasvanut kortikospinaalirataa vaurioitavissa sairauksissa esimerkiksi multipeliskleroosissa (MS-tauti), aivohalvauksessa, aivo- ja selkäydinvauriossa. MEP-amplitudi on pienentynyt myös amyotrofiassa lateraaliskleroosissa (ALS-tauti), kaularangan spondyloosissa, hydrokefaluksessa ja kasvohermohalvauksessa. ALS-taudin alkuvaiheessa motorisen kynnyksen on havaittu olevan alentunut. Taudin edetessä motorinen kynnys yleensä nousee, mikä viittaa ylemmän motoneuronin tai perifeeristen hermojen vahingoittumiseen. (Kobayashi ja Pascual-Leone 2003, 147–148.) Kortikospinaaliradan yliärtyvyyttä voi aiheuttaa myös hoitamaton idiopaattinen yleistynyt epilepsia (Groppa ym. 2012, 871). Koska MEP-muuttujat ovat objektiivisia, niitä voidaan käyttää myös toiminnalliseksi epäiltyjen lihasheikkouksien arviointiin (Mervaala ym. 2009, 1980).

Sentraalinen johtumisaika (Central motor conduction time, CMCT) kuvastaa primaarisen liikeaivokuoren ja selkäytimen alfamotoneuronien välistä johtumista. Sentraalista johtumisaikaa mitataan vähentämällä kaula- tai lanneytimelle annetun TMS:n MEP-latenssi liikeaivokuorelle annetun TMS:n MEP-latenssista. (Kobayashi ja Pascual-Leone 2003, 147.) Yleensä sentraalinen johtumisaika mitataan kohdelihaksen ollessa jännityksessä (Rossini ym. 2015, 1083). Pidentynyt sentraalinen johtumisaika viittaa radaston demyelinaatioon, esimerkiksi MS-taudissa, kun taas madaltunut amplitudi neuronin- tai aksonikatoon (Kobayashi ja Pascual-Leone 2003, 147). Kuitenkin myös aksonikatoa aiheuttavat sairaudet voivat hieman pidentää sentraalista johtumisaikaa (Groppa ym. 873).

TMS-pulssin aiheuttamaa depolarisaatiota ja MEP:iä seuraa inhibitioaika (cortical silent period, SP), joka on inhibitorinen tauko, jolloin aktiopotentiaaleja ei synny juuri stimuloituneella aivokuorella

ja jatkuvaan lihasjännitykseen ilmaantuu tauko (Ilmoniemi ja Kičić 2010, 234; Mervaala ym. 2009, 1983; Säisänen ym. 2008, 231). Inhibitioaika kasvaa stimulaatiointensiiteettiä nostettaessa ja sen kesto voi olla useita satoja millisekunteja (Groppa ym. 2012, 865). TMS tulisi antaa mitattavan käden kontralateraalille liikeaivokuorelle 110–120 % voimakkuudella lepomotorisesta kynnyksestä. Kättä tulisi pitää noin 50 % lihasjännityksessä maksimista. (Säisänen ym. 2008, 231.) Lihasjännityksen voimakkuus ei kuitenkaan merkittävästi vaikuta inhibitioaikaan (Rossini ym. 2015, 1082). Inhibitoajan uskotaan muodostuvan lähinnä liikeaivokuoren inhibitorisista mekanismeista. Selkäytimen inhibitoristen mekanismien uskotaan vaikuttavan inhibitioaikaan korkeintaan noin 50 ms asti. (Rossini ym. 2015, 1083; Kobayashi ja Pascual-Leone 2003, 149.) Matalilla stimulaatiointensiiteeteillä inhibitoajan uskotaan kuvastavan GABA_A-reseptoreiden toimintaa, kun taas voimakkaammilla intensiteeteillä GABA_B-reseptoreiden toimintaa (Rossini ym. 2015, 1083). Myös muut välittäjäainejärjestelmät vaikuttavat inhibitioaikaan (Groppa ym. 2012, 865). Inhibitioaika voidaan käyttää aivokuoren jarrujärjestelmän toiminnan mittaamiseen aivojen sairauksia, esimerkiksi epilepsiaa, tutkittaessa (Rossini ym. 2015, 1082). Esimerkiksi ALS:n patofysiologiaa on pystytty selvittämään inhibitoajan avulla (Kobayashi ja Pascual-Leone 2003, 149). Inhibitioaika voi olla pidentynyt tai lyhentynyt esimerkiksi liikehäiriöihin liittyen (Kobayashi ja Pascual-Leone 2003, 149). Inhibitoajassa on paljon yksilöllistä vaihtelua, minkä takia viitearvojen muodostaminen ja kliiniseen käyttöön soveltaminen on haastavaa (Groppa ym. 2012; Mervaala ym. 2009, 1983). Tulkinnassa voidaan keskittyä esimerkiksi puolieroon, joka terveillä henkilöillä ei yleensä ylitä 20 % (Groppa ym. 2012, 873). Kun TMS annetaan liikeaivokuorelle motorisen kynnyksen ylittävällä voimakkuudella, voidaan myös stimulaation puoleisesta eli ipsilateraalista kädestä mitata inhibitioaika lihasta jännitettäessä. Inhibition uskotaan johtuvan aivokurkiaisen (corpus callosum) ratoja pitkin, joten aivokurkiaisen vaurio aiheuttaa inhibitoajan viivästymisen tai puuttumisen stimulaation puoleisessa lihaksessa. (Kobayashi ja Pascual-Leone 2003, 149–150.)

Paripulssimenetelmällä (paired-pulse TMS, ppTMS) voidaan tutkia aivokuoren sisäisiä jarruttavia (inhiboivia) ja tehostavia (fasilitoivia) mekanismeja ja sitä kautta mahdollisesti useita neurologisia tai psykiatrisia sairauksia esimerkiksi Parkinsonin tautia ja skitsofreniaa (Määttä ym. 2012, 2919; Kobayashi ja Pascual-Leone 2003, 150). Useita erilaisia paripulssimenetelmiä on kehitetty erilaisten intrakortikaalisten ratojen tutkimiseen. Paripulssimenetelmään kuuluu yleensä ehdollistava stimulus (conditioning stimulus, CS) sekä sitä seuraava testistimulus (test stimulus, TS). Stimulaatioiden aikaväli (interstimulus interval, ISI) ja voimakkuus vaihtelevat menetelmästä riippuen. Mittaus tulee toistaa yleensä vähintään 8–10 kertaa MEP:n vaihtelevuuden vuoksi. Yleensä paripulssimenetelmällä saatuja MEP-amplitudeja verrataan pelkällä testistimuluksella saatuihin amplituideihin. Mittaukset tehdään yleensä kohdelihaksen ollessa levossa, ja lihaksen rentoutta tulisi monitoroida EMG:n avulla. (Rossini ym. 2015, 1089.) Paripulssitekniikalla voidaan stimuloida myös eri aivopuoliskoja, jolloin saadaan tietoa interhemisfäärisistä eli aivopuoliskojen välisistä yhteyksistä (Kobayashi ja Pascual-Leone 2003, 150–152). Paripulssitekniikka voidaan toteuttaa myös yhdistämällä eri stimulaatiomenetelmiä. Ehdollistava stimulus voidaan aivokuoren TMS:n sijaan antaa esimerkiksi sähköstimulusena ääreishermoon. Tästä esimerkkinä lyhytlatenttinen afferentti inhibitio (Short-latency afferent inhibition, SAI), joka voidaan mitata lihasvasteen pienenemisenä antamalla perifeerinen tuntoärsyke esimerkiksi käteen noin 20–25 ms ennen aivokuoren magneettistimulaatiota. (Rossini ym. 2015,

1091–1092.) SAI-mittauksista voidaan käyttää kolinergisten hermoratojen tutkimiseen esimerkiksi Alzheimerin taudissa (Määttä ym. 2012, 2919).

4.2.2 TMS:n yhdistäminen muihin tutkimuksiin ja toimenpiteisiin

Yhdistämällä navigoitujen TMS-tutkimusten tulokset esimerkiksi funktionaaliseen magneettikuvaukseen (fMRI) sekä positroniemissiotomografia- (PET) ja yksifotoniemissiotomografia-kuvauksiin (SPET), saadaan laaja-alaisempaa tietoa esimerkiksi sairauksien patofysiologisista ja neurobiologisista mekanismeista (Mervaala ym. 2009, 1984). TMS-laite voidaan myös suoraan yhdistää useisiin eri neurokuvantamistekniikoihin (Rossini ym. 2015, 1092). Tällaisena samanaikaisena multimodaalisena kuvantamisena voidaan pitää esimerkiksi fMRI:n ja TMS:n yhdistämistä (Mervaala ym. 2009, 1984). TMS:n yhdistäminen EEG-laitteeseen on avannut uusia mahdollisuuksia TMS:n hyödyntämiseen (ter Braack, de Vos ja van Putten 2015, 520). TMS–EEG:llä voidaan tutkia aivokuoren reaktiivisuutta ja konnektiivisuutta reaaliajassa, millisekuntien aikaskaalalla ja sillä saadaan tietoa aikaikkunoista ja alueilta, joita ei aiemmin esimerkiksi fMRI:llä ja PET:llä ole pystytty tutkimaan (Chung, Rogasch, Hoy ja Fitzgerald 2015, 1010). EEG:llä pystytään mittaamaan TMS:n tuottamaa vastetta suoraan ja nopeasti aivokuorelta ja sillä voidaan tutkia mitä tahansa aivokuoren aluetta (ter Braack, de Vos ja van Putten 2015, 520). TMS:n tuottamia aivojen elektrofysiologisia muutoksia havainnoidaan muun muassa TMS-herätepotentiaalien (TEP) aaltomuodoista (kuva 1, A) tai EEG-raakasignaalista (Farzan ym. 2016, 4; Chung ym. 2015, 1011). TMS–EEG:n käyttökohteita käsitellään enemmän luvussa 3.4.

TMS:ää voidaan poikkeustilanteissa käyttää sähköstimulaation ohella intraoperatiivisena kortikospiinaalisen liikeradaston toiminnan monitorointikeinona kirurgisessa toimenpiteessä. Koska TMS aiheuttaa potilaalle vähemmän kipua kuin sähköstimulaatio, sen käyttö voi olla hyödyllistä intraoperatiivisissa leikkauksissa, joissa potilas on hereillä. TMS:n käyttö ei ole suositeltavaa kaikkiin intraoperatiivisiin monitorointeihin (IOM), sillä TMS stimuloi helpommin I-aaltoja kuin D-aaltoja. Intraoperatiivisessa neurofysiologisessa monitoroinnissa voidaan mitata esimerkiksi MEP:ä ja D-aaltoa (Legatt ym. 2016, 42–43). Anestetit vaimentavat I-aaltoja voimakkaammin kuin D-aaltoja, joten TMS:llä tehtävä monitorointi ei ole luotettava anestesian aikana (Groppa ym. 2012, 860).

Navigoitua TMS:ää voidaan käyttää myös aivokasvain- ja epilepsiakirurgisten potilaiden preoperatiivisena eli leikkausta edeltävästi tehtävänä liike- ja puheaivokuoren kartoitustutkimuksena (Määttä ym. 2012, 2920–2921; Mervaala ym. 2009, 1982; Kobayashi ja Pascual-Leone 2003, 152). Se on kajoamaton tutkimus, jonka avulla voidaan arvioida leikkaukseen liittyviä riskejä ja mahdollisesti lyhentää leikkauksiaikaa. Magneettistimulaation aiheuttama lihasvaste mitataan EMG-laitteistolla, jolloin lihasten edustusalueista liikeaivokuorella saadaan kartta. (Määttä ym. 2012, 2920–2921.) Kartoitettu alue on liikeaivokuori, mutta nykyään myös muita, kuten puheeseen liittyvä aivokuorialue, voidaan paikantaa (Rossini ym. 2015, 1096–1097; Määttä ym. 2012, 2921). Puheaivokuoren kartoitus ei ole vielä standardoitu menetelmä ja erilaisia tutkittavalle annettavia tehtäviä sekä TMS-protokollia voidaan käyttää. Tulkinta vaatii tarkkuutta ja hyvää tietämystä menetelmästä. (Rossini ym. 2015,

1097.) Sakreida ym. (2017) kartoittivat puheaivokuorta TMS:llä ja totesivat esineiden nimeämistehävän avulla puhetta pystyttävän inhiboimaan parhaiten stimuloimalla Brocan aluetta dorsaalialuetta BA44. Puheentuottoon erikoistuneen neuropsykologin osallistuminen ja tutkimuksen videointi, äänitys ja jälkianalysointi ovat oleellisia puheaivokuoren kartoituksen luotettavalle onnistumiselle.

4.2.3 Sarja-TMS

Neuromodulaatiota eli hermoston toiminnan säätelyä voidaan tehdä neurokirurgisin toimenpitein kuten kallon sisälle implantoituilla sähköstimulaattoreilla tai lääkepumpuilla tai kajoamattomasti esimerkiksi sarja-TMS:llä (repetitive TMS, rTMS) (Heikkinen ja Pävimäki 2008, 2392–8). Eri menetelmät voivat myös täydentää toisiaan, sillä esimerkiksi sarja-TMS-hoidon avulla voidaan seuloa potilaita, jotka hyötyvät neuromodulaatiosta (Rossini ym. 2015, 1098).

Sarja-TMS:llä voidaan vaimentaa tai tehostaa aivokuoren toimintaa. Nopealla yli 1 Hz taajuudella annettu sarja-TMS tehostaa eli fasilitoi ja hitaalla 1 Hz tai sitä alemmalla taajuudella annettu sarja-TMS estää eli inhiboi aivokuoren toimintaa. (Rossi ym. 2009, 2011; Määttä ym. 2012, 2920.) Sarja-TMS:n vaikutusten uskotaan perustuvan pitkäkestoiseen synapsien aktiivisuuden lisääntymisen (long-term potentiation, LTP) tai vähentymisen (long-term depression, LTD) tyyppiseen aivokuoren plastisiteettiin (Määttä ym. 2012, 2920; Kobayashi ja Pascual-Leone 2003, 152). LTP ja LTD eivät kuitenkaan täysin selitä kajoamattomien aivostimulaatioiden vaikutusta, vaan vaikutusten epäillään johtuvan useista monimutkaisista tapahtumaketjuista, jotka vaikuttavat synaptisen plastisiteetin lisäksi esimerkiksi välittäjäainejärjestelmien toimintaan (Cirillo ym. 2017, 14). Vaikutusten uskotaan liittyvän muun muassa hermovälittäjäaineiden, esimerkiksi dopamiinin ja serotoniinin vapautumiseen stimulaation vaikutuksesta (Määttä ym. 2012, 2920). Sarja-TMS:n on todettu myös aktivoivan sisäsyntyistä opioidijärjestelmää, joka saattaa selittää sarja-TMS:n kipua lievittävää vaikutusta (Lamusuo ym. 2017, 1505). Monien biologisten tekijöiden on todettu vaikuttavan kajoamattomien terapeuttisten aivostimulaatioiden tehoon. Vaikuttavia tekijöitä ovat esimerkiksi ikä, sukupuoli, vuorokaudenaika, fyysinen aktiiviteetti, perimä ja motorista aivokuorta stimuloitaessa edeltävä lihasaktiiviteetti. Jopa kognitiivisen tehtävän suorittamisen aiheuttaman EEG-toiminnan muutoksen on raportoitu vaikuttavan sarja-TMS-hoidon tuloksiin. Toistettavuuden vuoksi tekijät, joihin pystytään vaikuttamaan, kuten fyysinen aktiiviteetti, tulisi vakioida hoidollisen stimulaation ajaksi. (Huang ym. 2017, 2325–2326.)

Sarja-TMS:n mahdollisia sivuvaikutuksia ovat ohittuva lihastyypin päänsärky, paikallinen stimulaatiokohdan arkuus, niska- tai hammaskipu, puutuminen ja hyvin harvinaisena haittavaikutuksena epileptiset kohtaukset niihin alttiilla henkilöillä (Rossi ym. 2009, 2016). Julkaistuja turvallisuussuosituksia noudatettaessa epileptisten kohtausten riski on erittäin pieni. Mahdollinen epileptinen purkaustoiminta voidaan tarvittaessa havaita TMS–EEG:n avulla. (Määttä ym. 2012, 2922.)

Suomessa sarja-TMS löytyy depression Käypä hoito -suosituksesta. TMS:n teho depression akuuttihoidossa on masennuslääkkeiden tehoa vastaava. (Depressio: käypä hoito -suositus 2016.) Depression akuuttihoidossa näytön asteeksi on määritelty A eli sillä on vahva tutkimusnäyttö. Sarja-TMS:n

hoitovaikutus on havaittavissa sekä yksittäisenä hoitomuotona että lääkehoidon rinnalla käytettynä. Hoitovasteen pysyvyydestä tarvitaan vielä lisää tutkimustietoa. (Isometsä 2014a.) Myös lääkeresistentissä depressiossa näytön asteeksi Suomen Käypä hoito -suosituksessa on luokiteltu A (Isometsä 2014b). Depression hoidossa sarja-TMS voidaan antaa joko nopeataajuisena vasemman aivopuoliskon dorsolateraalisen prefrontaalialueen (DLPFC) tai hidastaajuisena oikean DLPFC:n stimulaationa (Määttä ym. 2012, 2922). Vielä ei ole todistettu kumpi hoidoista on parempi tai olisiko olemassa jokin muu aivokuoren alue, jota stimuloimalla saataisiin vielä parempi hoitovaste (Rossini ym. 2015, 1097). Hoidon teho perustuu masennuksen patofysiologiaan. Masennuspotilaiden aivojen vasemman frontaalilohkon on todettu olevan hypometabolisessa tilassa, kun taas oikea frontaalilohko on hypermetabolinen. Frontaalialueelle annetun sarja-TMS:n on todettu vaikuttavan masentuneilla henkilöillä hermoston välittäjäaineiden toimintaan, neurotrofisiin tekijöihin, aivojen paikalliseen verenvirtaukseen (regional Cerebral Blood Flow, rCBF) ja kortikaaliseen reaktiivisuusherkkyyteen eli ärtyvyyteen. (Lefaucheur ym. 2014, 2178.) Sarja-TMS:n asemaan tulevaisuudessa vaikuttaa hoidon teho ja saatavuus sekä vaihtoehtoisten hoitomuotojen kehittyminen (Isometsä 2014a).

Neuropaattisen kivun hoidossa sarja-TMS:llä on yleisimmin stimuloitu primaaria liikeaivokuorta (M1) tai vasenta dorsolateraalista prefrontaaliaivokuorta (DLPFC) (Määttä ym. 2012, 2922). Myös oikean aivopuoliskon toissijaista tuntoaivokuorta (S2) on stimuloitu (Lindholm ym. 2014, 1276; Valmunen ym. 2009, 149). Useita erilaisia protokollia sekä eri aivokuorialueiden stimulaatioita kivun hoidossa on tutkittu, mutta paras näyttö on primaarisen motorisen aivokuoren nopeajaksoisella TMS:llä. Sarja-TMS:n käyttö kroonisen kivun hoidossa vaatii vielä ylläpitoprotokollien selvitystä pitkäaikaisemmän hyödyn saavuttamiseksi. (Rossini ym. 2015, 1098.) Sarja-TMS-hoidosta hyötyvien kipupotilaiden on todettu hyötyvän myös aivokuoren suorasta sähköstimulaatiosta, joten rTMS:n avulla voidaan ennustaa invasiivisten aivostimulaatiohoitojen vaikutusta (Rossini ym. 2015, 1098; Määttä ym. 2012, 2922). Hagelberg ym. (2017) tekivät systemaattisen kirjallisuuskatsauksen sarja-TMS-hoidon vaikuttavuudesta hoitoresistenttiin hermovauriokipuun ja monimuotoiseen paikalliseen kipuoireyhtymään (complex regional pain syndrome, CRPS). He havaitsivat useimmissa tutkimuksissa kivun lievittyneen lyhytkestoisesti lumehoitoon verrattuna. He totesivat, että sarja-TMS-hoitoa voidaan hyödyntää hoitoresistentissä kivussa, erityisesti hoitoresistentissä neuropaattisessa kivussa ja vaikeassa CRPS-kivussa, muun kivunhoidon ja kuntoutuksen lisänä sekä valittaessa kroonisia kipupotilaita kalionsisäisiin neuromodulaatiohoitoihin. Klein ym. (2015) ovat muodostaneet alan asiantuntijaryhmässä ohjeistuksen kivun TMS-hoidon tieteelliselle tutkimukselle laadun ja vertailukelpoisuuden parantamiseksi. Ohjeistuksessa määritetään esimerkiksi hoidon tehon seurantakeinot ja lumehoidon vaatimukset.

Sarja-TMS:ää on tutkittu myös tinnituksen hoitomuotona. Tinnituksen mekanismit eivät ole täysin selvillä ja ne ovat todennäköisesti usean tekijän summa. Useimmiten tinnitus liittyy sisäkorvavaurioon ja kuulon alenemiseen sekä näitä seuraavien keskushermoston moninaisten yhteyksien ja toimintojen plastisiin muutoksiin. Kuuloradalla on yhteyksiä myös muualle keskushermostoon kuin kuuloaivokuorelle. Kun hermoimpulssit eivät enää kulje normaalisti keskushermostoon päin, kuulorata

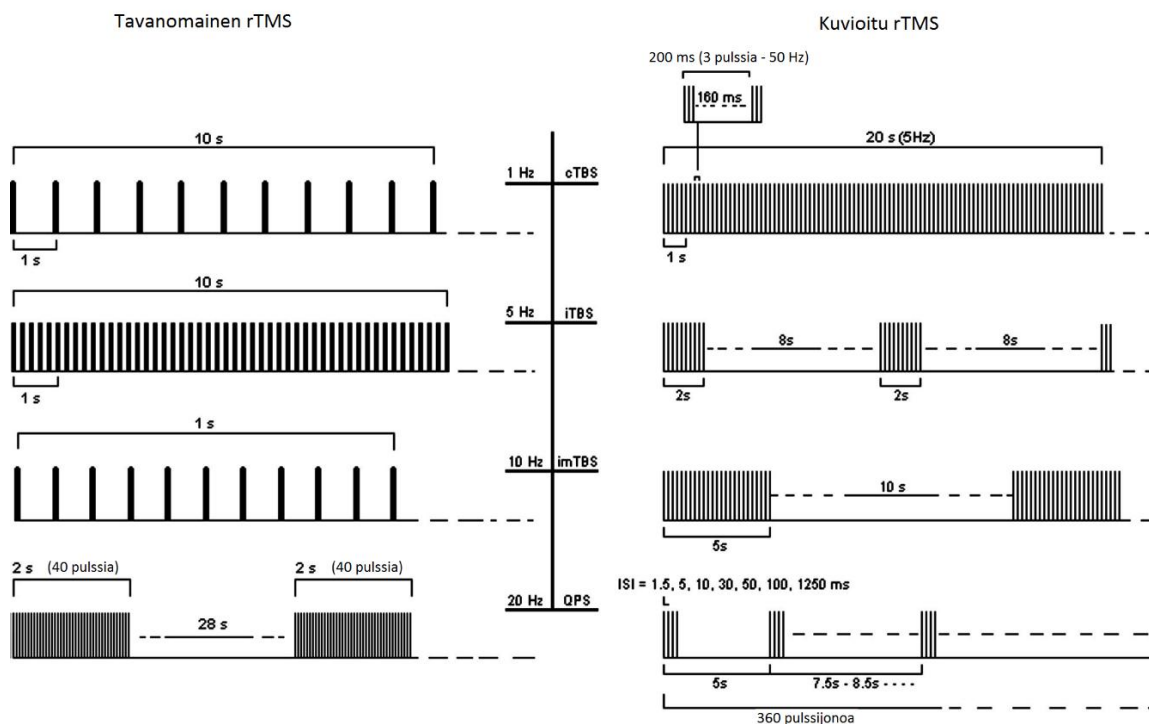
pyrkii kompensoimaan vajetta spontaania toimintaa lisäämällä. Matalataajuisella sarja-TMS:llä pyritään vähentämään tinnituspotilaan temporoparietaalisten aivokuorialueiden yliaktiivisuutta. Hoitotulokset ovat toistaiseksi olleet lyhytaikaisia ja ohittuvia. (Mrena, Ylikoski ja Mäkitie 2012, 237–241.)

Sarja-TMS:ää on käytetty myös liikehäiriöiden ja kuuloharjojen hoidossa sekä aivohalvauspotilaan kuntoutuksessa (Määttä ym. 2012, 2922). Joukko eurooppalaisia asiantuntijoita; Lefaucheur ym. (2014) on määrittänyt Sarja-TMS:n terapeuttisen käytön suositukset vuoden 2014 maaliskuuhun mennessä julkaistujen tutkimusten perusteella. Suosituksissa todettiin A-tason (varma tehokkuus) näyttö sarja-TMS:n kipua lievittävästä vaikutuksesta annettaessa nopeataajuinen hoito primaarille motoriselle aivokuorelle kipujen kontralateraaliseen puolelle sekä antidepressiivinen vaikutus annettaessa nopeataajuinen hoito vasemmalle DLPFC-alueelle. Skitsofrenian negatiivisten oireiden, aivohalvauksen kroonisten motoristen oireiden ja hidastajuusella stimulaatiolla masennuksen hoitoon ehdotettiin B-tason (todennäköinen tehokkuus) suositusta. Tinnituksen hoidolle, kuten usealle muullekin indikaatiolle, annettiin C-tason (mahdollinen tehokkuus) suositus.

Sarja-TMS:n optimaalisia hoitoprotokollia pyritään selvittämään. Hoitovaste kertahoitoon on vielä suhteellisen lyhyt, muutamien viikkojen luokkaa. (Määttä ym. 2012, 2922.) On kuitenkin osoitettu, että sarja-TMS-hoidon terapeuttiset vaikutukset kehittyvät ja voimistuvat viikkojen kuluessa (Rossini 2015, 1097). Sarja-TMS-hoito voidaan antaa esimerkiksi viitenä arkipäivänä viikossa 2–6 viikon ajan. Myös muita hoitoprotokollia käytetään. (Määttä ym. 2012, 2922.) Kivun hoidossa sarja-TMS-hoitajakso saattaa kestää esimerkiksi kaksi viikkoa, jona aikana potilas saa 10 hoitokertaa. Potilailla, jotka hyötyvät selvästi hoidosta, jatketaan hoitoa ylläpitohoitona pikku hiljaa harventaen ja tämän jälkeen esimerkiksi muutaman viikon tai kuukauden välein vasteesta riippuen. (Hagelberg ym. 2017, 214.) Ylläpitoahoidosta julkaistuja tutkimuksia on vasta vähän, joten selkeää suositusta ylläpitoahoitokertalle sarja-TMS-hoidoissa ei vielä ole. Remissiovaiheen masennuksen hoidossa sarja-TMS-ylläpitohoitoa voidaan asteittain harventaen antaa lopulta esimerkiksi kahden tai kolmen viikon välein. Protokolla tulisi kuitenkin aina yksilöidä kliinisen tilanteen mukaan. (Rachid 2018, 371.) Lisää tieteellistä tutkimusta tarvitaan, jotta saadaan selville sarja-TMS:n paikka kliinisessä käytössä. Usein sarja-TMS:ää olisi hyvä käyttää yhdistettynä muihin kuntoutuskeinoihin, jotta hoitovaikutus saadaan tehostumaan tai mahdollisesti pidentymään. (Rossini ym. 2015, 1097.)

Tavanomaisen säännöllisen stimulaation lisäksi sarja-TMS voi olla kuvioitua, joista käytetyimpiä ovat erilaiset thetapurskestimulaatiot (Theta Burst Stimulation, TBS) (kuva 2) (Rossi ym. 2009, 2011). Thetapurskestimulaatio on sarja-TMS:n muoto, jossa lyhyitä 50 Hz stimulaatiopurskeita toistetaan 5 Hz välein eli thetataajuudella. TBS voi olla esimerkiksi jatkuvaa (continuous TBS, cTBS) tai jaksotonta (intermittent TBS, iTBS). (Chung ym. 2015, 1011; Rossi ym. 2009, 2011.) cTBS:ssä annetaan 300 tai 600 pulssia ja sillä on todettu olevan inhiboiva vaikutus aivokuoren toimintaan, kuten hitaalla rTMS:llä. iTBS annetaan 2 sekunnin thetapurskeina 10 sekunnin välein ja pulsseja annetaan yhteensä 600. Tällä on todettu fasilitoiva eli hermoimpulssin välittymistä tehostava vaikutus aivokuoren toimintaan, kuten nopealla rTMS:llä. TBS:ää on käytetty hoidossa, mutta sen kliininen käyttö ei ole vielä levinnyt. (Chung ym. 2015, 1011.) Lisäksi Hamada, Terao ja Ugawa (2008) esittelevät nelipuls-

sistimulaation (Quadripulse Stimulation, QPS), jossa sarja-TMS annetaan monofaasisten neljän pulsin stimulaatiosarjana, jolla stimulaatiopulssien väliajasta riippuen on pitkäkestoisia inhiboivia tai fasilitoivia vaikutuksia MEP:ihin.



KUVA 2. rTMS-tyyppien esimerkkejä. Vasemmalla tavanomainen rTMS: 1 Hz, 5 Hz, 10 Hz ja 20 Hz taajuudella. Oikealla kuvioitu rTMS: jatkuva thetapurske (continuous Theta Burst Stimulation, cTBS), jaksottainen thetapurske (intermittent Theta Burst Stimulation, iTBS), välimuotoinen thetapurske (intermediate Theta Burst Stimulation, imTBS) ja nelipulssistimulaatio (Quadripulse Stimulation, QPS). (mukaillen Rossi ym. 2009, 2011.)

Sen lisäksi, että sarja-TMS:ää käytetään hoidollisena keinona, sitä voidaan käyttää myös aivotutkimuksessa. Sarja-TMS:llä voidaan joko tehostaa tai häiritä aivokuoren toimintaa ja saada näin uutta tietoa aivojen perusfysiologiasta ja sairauksien patofysiologiasta. Menetelmää voidaan hyödyntää esimerkiksi kognitiivisen neurotieteen kielellisissä sekä näön ja muistin toimintojen tutkimuksissa. (Mervaala ym. 2009, 1983.)

5 TRANSKRANIAALISEEN MAGNEETTISTIMULAATIOLAITTEISTOON YHDISTETTY ELEKTROENKEFALOGRAFIA

Elektroenkefalografia (EEG) on vuosikymmeniä käytössä ollut menetelmä, jolla mitataan aivojen sähköistä toimintaa. Hans Berger havaitsi ensimmäisenä ihmiseltä mitatun EEG-signaalin ja käynnisti tutkimustoiminnan koskien ihmisen aivosähkötoimintaa. Hän raportoi ensimmäisen ihmiseltä mitatun EEG-rekisteröinnin vuonna 1929. EEG:n rekisteröinti yleistyi 1930-luvulla. Menetelmän juuret juontavat jopa tätä pidemmälle. (Sanei ja Chambers 2009, 2.) TMS-laitteen yhdistäminen elektroenkefalografiaan (TMS–EEG) on avannut uusia mahdollisuuksia TMS:n hyödyntämiseen, sillä EEG:n avulla voidaan mitata stimulaation aiheuttamaa reaktiota suoraan aivokuorelta (ter Braack, de Vos ja van Putten 2015, 520). TMS–EEG:llä voidaan muun muassa kartoittaa aivojen konnektiivisuutta eli aivoalueiden välisiä toiminnallisia yhteyksiä sekä aivokuoren reaktiivisuutta eli aktivoitumisherkkyttä (Komssi ja Ilmoniemi 2006, 2499). TMS:n aiheuttamia EEG-vasteita kutsutaan TMS-herätepotentiaaleiksi (TMS-evoked EEG potential tai TMS-evoked potential, TEP) (Farzan ym. 2016, 4; Rossini ym. 2015, 1092). Aivokuoren herätepotentiaalit ovat muuhun EEG-toimintaan nähden heikkoja, joten niiden havaitsemiseksi käytetään signaalin keskiarvoistamista (Nyrke 2006, 242–253). TEP:ien havaitsemiseksi tarvitaan myös useita muita signaalinkäsittelyvaiheita (Rogasch ym. 2017, 937).

5.1 EEG

Aivojen sähköisen toiminnan oletetaan kertovan sekä aivojen että koko kehon tilasta (Sanei ja Chambers 2009, 1). Elektroenkefalografiasignaali (EEG-signaali) muodostuu aivokuoren useiden pyramidisolujen aksonien yhtäaikaisen synaptisen eksitaation tai inhibition aiheuttamasta virrasta (Sanei ja Chambers 2009, 7). Pyramidisolut ovat suuria, aivokuoren pintaan kohtisuorassa olevia hermosoluja, jotka sijaitsevat aivokuoren kerroksissa 3, 5, ja 6 (Ebersole 2014a, 29). Virran aiheuttama sähkökenttä voidaan mitata EEG-laitteella (Sanei ja Chambers 2009, 7). EEG-signaali edustaa siis eksitatoristen ja inhibitoristen postsynaptisten potentiaalien (EPSP ja IPSP) ajallispaikallista summaatiota (Farzan ym. 2016, 2). Koska postsynaptiset virrat ovat suurempia, pidempikestoisia ja sisältävät matalataajuisempia komponentteja kuin aktiopotentiaalit, ne näkyvät EEG-rekisteröinnissä toisin kuin hermosolujen aktiopotentiaalit. Jotta signaali on mitattavissa EEG:llä, tulee useiden hermosolujen eli neuronien aktivoitua samaan aikaan. Mitä suurempi aktivoituvan solukalvon pinta-ala on, sitä suuremman virran se aiheuttaa. (Schevon ja Trevelyan 2014, 4–5.) Myös synkronisesti aktivoituneen alueen pinta-ala vaikuttaa siihen, pystytäänkö EEG:llä havaitsemaan sähkökenttämuutokset. On arvioitu, että pinta-alan tulisi olla vähintään 10 cm², jotta pinta-EEG:llä pystytään muutokset havaitsemaan. Pienemmän alueen muutoksia on myös mahdollista havaita, mutta sitä varten tulee keskiarvoistaa satoja aikasidonnaisia signaaleja. (Ebersole 2014a, 31.)

EEG-elektrodeilla mitataan aivokuoren alueiden potentiaalieroja (Farzan ym. 2016, 2). Aivokuoren jännitemuutokset johtuvat elektrodeihin kudosten soluvälineeseen välityksellä. Kudosten vaikutus tilavuusjohtumiseen on suuri. (Nyrke 2006, 246.) Ihon pinnalta EEG-signaalia rekisteröitäessä kallon vaimentava vaikutus on keskimäärin satakertainen pehmytkudokseen nähden (Sanei ja Chambers 2009, 7). Kudosten rajapinnat taas levittävät jännitekenttiä laajemmalle (Nyrke 2006, 246). EEG:n

avulla voidaan tutkia useita eri tiloja ja sairauksia, kuten epilepsiaa, tajunnanhäiriöitä, unihäiriöitä ja vireystilaa. EEG:llä voidaan tutkia myös esimerkiksi lääkehoidon tehoa, kognitiivisia toimintoja sekä aivojen kehitystä ja sen avulla voidaan monitoroida anestesian syvyyttä. Afferentteja eli tuovia hermoratoja voidaan tutkia herätepotentiaalien (Evoked potential, EP) toisin sanoen herätevasteiden (Evoked response) avulla. (Sanei ja Chambers 2009, 8-10.) Lisäksi tapahtumapotentiaalien (Event related potential, ERP) avulla voidaan tutkia kognitiivisia toimintoja (Nyrke 2006, 242–253).

Herätepotentiaali on hermoston sähköisessä toiminnassa tapahtuva muutos, jonka aiheuttaa ulkoinen ärsyke. Vaste voi myös liittyä ärsykkeen seurannaisilmioon elimistössä. Ärsyke aiheuttaa aivoissa monimutkaisen tiedon välittämisen ja käsittelyn tapahtuman, johon liittyy ärsykkeen tiedostettu tai tiedostamaton alkuarviointi, mahdollinen aistielämys sekä seurannaisilmio kuten tarkkaavaisuuden lisääntyminen. Herätepotentiaali voi olla sisäsyntyinen eli kognitiivinen, jolloin siihen vaikuttavia tekijöitä ovat tehtävän luonne, tutkittavan psyykinen tila ja esimerkiksi tarkkaavaisuuden suuntaaminen. Herätepotentiaali voi olla myös eksogeeninen, johon psykologiset sisäiset tekijät eivät vaikuta. Sensorisen ja kognitiivisen prosessoinnin sekä endo- ja eksogeenisen tapahtuman jaottelua on kuitenkin joskus vaikea tehdä ja kognitiivisen prosessoinnin tutkimisessa käytetäänkin ärsykkeen aiheuttamasta potentiaalimuutoksesta usein nimitystä tapahtumasidonnainen potentiaali. Aivokuoren herätepotentiaalit ovat muuhun EEG-toimintaan nähden vaikeita, joten niiden erottaminen muusta aivosähkötoiminnasta edellyttää signaalinkäsittelymenetelmiä kuten keskiarvoistamista. Herätepotentiaaleista pyritään eri analyysikeinoin erottelemaan toiminnallisesti yhtenäisen solukon synnyttämät jännitevaihtelut eli komponentit toisistaan. Jotta herätepotentiaali saadaan esille kohinan joukosta, voidaan mittauksia keskiarvoistaa jopa 100–2000. (Nyrke 2006, 242–253.)

Nykyajan EEG-laitteistot mahdollistavat asetusten sekä näytteistystaajuuden muuttamisen. Joissain laitteissa on valmiiksi myös signaalin prosessoinnin työkaluja. Tavallisen EEG:n kiinnostava kaistaleveys on noin 0–100 Hz, joten 200 näytettä/s näytteistystajuus usein riittää, vaikkakin joissakin sovelluksissa voidaan käyttää jopa 2000 näytettä/s. (Sanei ja Chambers 2009, 14.) Perinteisesti EEG-signaali on tulkittu visuaalisesti tarkastelemalla (Schevon ja Trevelyan 2014, 1). Pään pinnalta mitattava EEG-signaali sisältää kuitenkin paljon enemmän ajallispaikallista tietoa, kuin mitä siitä paljain silmin voidaan erottaa (Ebersole 2014b, 338). EEG-signaalin prosessointiin on kehitetty useita tietokoneavusteisia analyysiohjelmia eli algoritmeja, joiden avulla voidaan tehdä esimerkiksi lähdepaikannusta ja mallinnuksia, kuten jännitekenttien topografiakarttoja ja dipolilähdepaikannusta (Ebersole 2014b, 338; Sanei ja Chambers 2009, 35). Moderneilla EEG-laitteilla ja -ohjelmistoilla pystytään jopa suoraan tuottamaan malleja jännitekentistä (Ebersole 2014b, 364). Topografisissa EEG-kartoissa kuvataan värieröjen avulla esimerkiksi kvantitatiivisen ilmiön paikkaa ja leviämistä. Topografinen kartta voidaan esittää esimerkiksi jännite-, teho tai koherenssikarttana. (Koivu, Eskola ja Tolonen, 2006, 80.) Lähdepaikannuksessa tiheästi sijoitettujen EEG-elektrodien avulla tutkitaan EEG-aaltojen tai herätevasteiden komponenttien jännitekenttien eroja. Signaalilähteiden oletetaan lähteenpaikannuksessa olevan sähköisiä dipoleja. (Nyrke 2006, 249). EEG:n signaalijakaumasta pyritään päättämään lähdevirtojen, esimerkiksi poikkeavia aaltomuotoja synnyttävän alueen, sijainti aivoissa (Hari 2006, 35). Dipolilähdepaikannuksen periaatteena on, että kortikaalinen lähde pystytään määrittä-

mään, kun löydetään sähkökentälle sitä selittävä positiivinen ja negatiivinen maksimialue eli kaksinaipainen virtadipoli (Ebersole 2014a, 34). Virtadipoli kuvaa voimakkaan ja synkronisen neuronitoiminnan nettoaktiiviteettia (Hari 2006, 38).

5.2 TMS–EEG:n käyttökohteet

Transkraniaaliseen magneettistimulaatiolaitteistoon yhdistetyn elektroenkefalografian (TMS–EEG) avulla voidaan seurata eri aivokuorialueille annetun magneettistimulaation vaikutuksen leviämistä aivokuorella sekä sen voimakkuutta ja jakaumaa. TMS–EEG:llä voidaan kartoittaa aivopuoliskojen ja aivojen eri osien välisiä toiminnallisia yhteyksiä ja aivokuoren reaktiivisuutta eli aktivoitumisherkkyttä jopa millisekunnin tarkkuudella. (Komssi ja Ilmoniemi 2006, 2499.) TMS–EEG:llä voidaan tutkia aivokuoren eksitaatiota eli ärtyvyyttä ja inhibitiota eli estymistä ja sillä saadaan tietoa aivoalueilta, joita ei aiemmin ole TMS:llä pystytty tutkimaan (Chung ym. 2015, 1010).

TMS–EEG:tä hyödynnetään perustutkimuksessa, kognitiivisessa neurotieteessä ja kliinisessä tutkimuksessa aivojen toiminnan ja dynamiikan tutkimiseen sekä aivotoiminnan ja käyttäytymisen välisten suhteiden selvittämiseen (Farzan ym. 2016, 13). TMS–EEG:llä voidaan tutkia muun muassa aivoalueiden vuorovaikutusta sensorisessa prosessoinnissa tai motorisissa ja kognitiivisissa toiminnoissa (Rossini ym. 2015, 1094).

TMS–EEG:n erityisenä etuna on sillä saatava reaaliaikainen kuva neuronien ja hermoverkkojen toiminnasta. Aivokuoren reaktiivisuuden mittauksessa TMS–EEG on aikaerotuskyvyltään herkempi kuin muut menetelmät (Komssi ja Ilmoniemi 2006, 2499). Reaktiivisuutta voidaan pitää aivokuoren tilan mittarina. Siihen voivat kuitenkin vaikuttaa myös esimerkiksi lääkeaineet. (Komssi ja Ilmoniemi 2006, 2504.) Tutkimalla TEP:ien latensseja, amplitudeja, jakaumaa ja aaltomuotoa voidaan löytää MEP:ien tavoin hyödynnettäviä markkereita. TMS–EEG:n etu MEP-tutkimukseen nähden on, että sillä voidaan tutkia mitä tahansa aivokuorialuetta. Esimerkiksi TEP-komponentti N100 saattaa olla luotettava markkeri kortikaalisen inhibition tutkimiseen. (Chung ym. 2015, 1013–1015.) Sen on ajateltu kuvastavan inhibitoristen interneuronien postsynaptisia vaikutuksia (Ilmoniemi ja Kičić 2010, 243). TMS–EEG on lupaava tieteellisen tutkimuksen lisäksi myös kliinisiin sovelluksiin (Rossini ym. 2015, 1092). Kun TEP:ien luonnolliset frekvenssit on määritetty, voidaan niitä hyödyntää myös eri neuropsykiatristen tilojen tai -sairauksien tutkimuksessa ja diagnostiikassa (Rossini ym. 2015, 1094). TMS–EEG:tä on hyödynnetty myös hoitostrategioiden kehittämisessä (Farzan ym. 2016, 17). Kliinissä tutkimuksissa on jo löydetty potentiaalisia TMS–EEG-markkereita muun muassa Alzheimerin tautiin ja neuropsykiatrisiin häiriöihin, kuten skitsofreniaan, joissa niillä saattaa olla esimerkiksi diagnostista ja ennusteellista arvoa (Farzan ym. 2016, 13, 17). Julkunen ym. (2011) tutkivat M1-alueelle 110 % RMT voimakkuudella annetun TMS:n TMS–EEG-löydösten eroja Alzheimerin taudissa ja lievässä kognitiivisessa heikkenemisessä ja havaitsivat löydösten olevan näissä tapauksissa eroteltavissa keskenään. He havaitsivat P30-komponentin amplitudin korreloivan muistia koskevan kyselyn kanssa ja näin mahdollisesti kuvastavan kognitiivista heikentymistä. He totesivat aiheen kuitenkin vaativan lisätutkimusta asian varmistamiseksi.

Aivokuoren reaktiivisuutta on tutkittu TMS–EEG:llä myös eri tajunnantasoihin liittyen. Tutkimuksissa on todettu aivokuoren reaktiivisuuden vähentyneen muun muassa hidasaaltounessa, midazolam-, propofol- ja xenon-infuusion aikana sekä vegetatiivisessa tilassa. Tutkimusten mukaan reaktiivisuus ei kuitenkaan ole vähentynyt REM-unen tai ketamiini-infuusion aikana eikä myöskään locked-in syndroomassa. (Farzan ym. 2016, 17.)

Konnektiivisuutta eli aivokuorialueen ratayhteyksiä muihin aivoalueisiin voidaan tutkia TMS–EEG:llä mittaamalla stimulaation aiheuttaman vasteen ajallisaikallinen jakauma. EEG-signaaleista voidaan muodostaa myös virrantiheyskartta, joka auttaa hahmottamaan aktivaation leviämistä ajan funktiona. (Komssi ja Ilmoniemi 2006, 2504.) Aivojen konnektiivisuudesta on saatu tietoa myös mittaamalla TMS:n aiheuttamia metabolisia muutoksia paikanerotuskyvyltään herkillä kuvantamistutkimuksilla (Komssi ja Ilmoniemi 2006, 2504–2505). Metabolisia muutoksia on tutkittu muun muassa positroniemissio (PET) -tutkimuksella ja veren happipitoisuuden muutoksia fMRI-tutkimuksella, mutta niiden ajallinen herkkyys on selvästi huonompi kuin TMS–EEG:n (Bonato, Miniussi ja Rossini 2006, 1700). EEG:n heikkoutena on sen huono paikanerotuskyky verrattuna esimerkiksi magneettikuvaukseen, sillä se mittaa aktivaatiota vain laajahkoilta alueilta aivokuorelta. Yhdistämällä eri tutkimuksia TMS–EEG:n kanssa voidaan saada aiempaa tarkempaa ajallisaikallista tietoa aivojen toiminnasta. (Farzan ym. 2016, 10.) Amico ym. (2017) yhdistivät TMS–EEG:n diffuusiomagneettikuvaus (dMRI) -traktografiaan. Yhdistämällä näitä tutkimuksia voidaan saada uutta tietoa aivojen rakenteellisista ja toiminnallisista yhteyksistä.

TMS–EEG:llä voidaan tutkia TEP:ien lisäksi TMS:n aiheuttamia aivo-oskillaatioita (Chung ym. 2015, 1013; Rossini ym. 2015; Ilmoniemi ja Kičić 2010, 233, Komssi ja Ilmoniemi 2006, 2506; Paus, Sipilä ja Strafella 2001, 1983). Paus, Sipilä ja Strafella (2001) havaitsivat, että primaarille liikeaivokuorelle lepoliikekynnyksen ylittävällä voimakkuudella annetut yksittäiset TMS-pulssit aiheuttavat hetkellistä betaoskillaatiota stimulaatioalueen läheisyydessä. Rosanova ym. (2009) havaitsivat eri aivokuoren alueille annettujen yksittäisten TMS-pulssien johtavan lyhytaikaisiin oskillaatioihin eri taajuuksalueilla. TMS:n todettiin aiheuttavan alfataajuista oskillaatiota okkipitaalialueella, betataajuista oskillaatiota parietaalialueella ja beta- tai gammataajuista oskillaatiota frontaalialueella. TMS–EEG:llä voidaan tutkia aivokuoren oskillaatioiden merkitystä tiedon käsittelyssä ja havaitsemiseen ja tiedon käsitteelyyn sekä muistiin liittyviä mekanismeja (Chung ym. 2015, 1017; Farzan ym. 2016, 16).

TMS–EEG:llä on tutkittu lisääntyvästi myös aivojen dynaamisen tilan vaikutusta aivotoimintaan. Esimerkiksi edeltävä aivojen oskilloiva aktiviteetti voi vaikuttaa TMS:n seurauksiin kuten aivokuoren eksitaatioon. (Farzan ym. 2016, 15; Kraus ym. 2016, 415.) TMS–EEG:llä havaitut tiettyihin sairauksiin liittyvät aivotoiminnan muutokset voivat hyödyttää hoidon suunnittelussa. Skitsofreniaan liittyvät paikkaspesifit gammaoskillaatiot (>30 Hz) voivat esimerkiksi auttaa kehittämään rTMS-hoitoja. Massenuksen TMS-hoidossa voidaan hyödyntää stimulaation synkronointia yksilölliseen alfarytmiin. (Farzan ym. 2016, 17.) Tulevaisuudessa TMS–EEG:tä saatetaan hyödyntää neurokuntoutuksessa ja -terapiassa magneettistimulaatiolaitteella, joka tunnistaa tietyn aivojen tilan, esimerkiksi epileptisen kohtauksen, ja laukaisee hoidollisen stimulaation. Tämä vaatii onnistuakseen kuitenkin toimivan ja reaaliaikaisen artefaktakorjauksen ja optimoidun detektiojärjestelmän. (Farzan ym. 2016, 18.)

TMS–EEG:n avulla voidaan tutkia erilaisten neuromodulaatiokeinojen, kuten sarja-TMS:n vaikutuksia kortikaalisiin toimintoihin mittaamalla TEP:jä ja aivo-oskillaatioita ennen, jälkeen ja TMS–neuromodulaation aikana (Chung ym. 2015, 1010). Eniten on tutkittu sarja-TMS:n vaikutuksia. Eri neuromodulaatiokeinojen on osoitettu aiheuttavan muutoksia TEP:ihin erityisesti noin 30, 45 tai 100 ms kohdalla stimuloitaessa liikeaivokuorta. (Chung ym. 2015, 1017.) Chung ym. (2017) tutkivat thetapurskestimulaation (TBS), sekä iTBS että cTBS, vaikutuksia DLPFC-alueelle hyödyntäen TMS–EEG:tä. iTBS lisäsi N120 amplitudia, thetaoskillaatiota ja thetaoskillaation LIC1:ä (long-interval intracortical inhibition). Jarruttava cTBS taas vähensi thetaoskillaatiota. Chung ym. totesivat TBS:n vaikuttavan suoraan aivokuoren reaktiivisuuteen ja TMS–EEG:n saattavan olla hyvä keino optimoida stimulaatiomuuttujia.

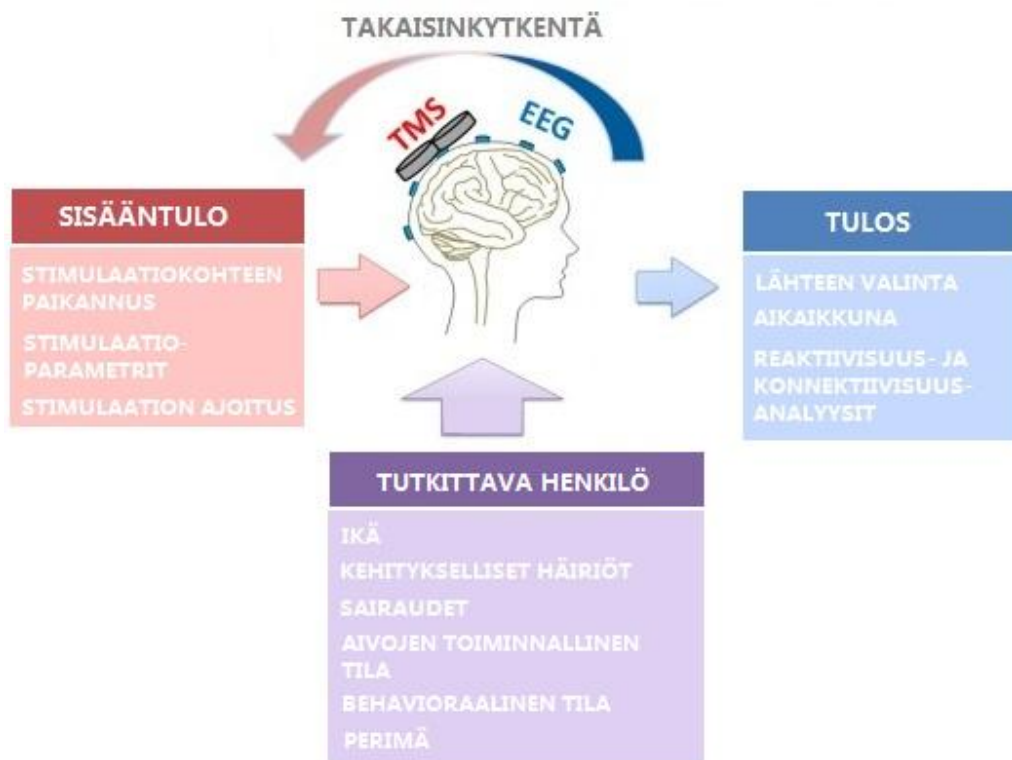
Kognitiivisessä neurotieteessä TMS–EEG:llä on tutkittu aivoverkoston välisen dynamiikan vaikutusta toimintaan ja käyttäytymiseen. TMS–EEG:llä voidaan ensin tutkia aivokuoren konnektiivisuutta tietyn kognitiivisen toiminnan aikana. Tämän jälkeen aktivoitunutta aluetta voidaan erilaisilla TMS-pulsseilla tai -pulsisarjoilla esimerkiksi häiritä tai fasilitoita ja tutkia vaikutuksia aivojen dynamiikkaan sekä käyttäytymiseen. Lisäksi erilaisten tehtävien suorittamisen aikana voidaan tutkia muutosta aivokuorten osien välisissä yhteyksissä. (Farzan ym. 2016, 16.)

Nopeataajuiset sarja-TMS-hoidot voimakkailla pulsseilla lisäävät hieman epileptisen kohtauksen saamisen riskiä (Mervaala ym. 2009, 1982). Sarja-TMS-hoidon aikaista EEG-monitorointia suositellaan potilailla, joilla on suurentunut riski epileptiseen kohtaukseen (Rossi ym. 2009, 2020). Esimerkiksi epilepsia- ja aivohalvauspotilaille annetun TMS:n turvallisuutta voidaan parantaa monitoroimalla aivotoimintaa samanaikaisesti EEG-laitteella (Ilmoniemi ja Kičić 2010, 234). Epilepsiaan liittyen TMS–EEG:tä on toisaalta käytetty myös epileptogeenisen alueen paikantamiseen paikallisalkuisessa epilepsiassa. Lisäksi sarja-TMS:llä on pystytty katkaisemaan epileptinen purkaus, mikä saattaisi tulevaisuudessa toimia biomarkkerina invasiivisille neuromodulaatiohoidoille epilepsian hoidossa. (Kimiskidis 2016, 123.) Epileptogeeniselle aivokuorialueelle annetulla hitaalla sarja-TMS:llä on pystytty myös hoitamaan paikallisalkuista epilepsiaa (Sun ym. 2012, 1782).

5.3 TMS–EEG-tutkimuksessa huomioitavat tekijät

TMS–EEG-tutkimuksia on tehty laajasti eri stimulaatioasetuksin ja -tekniikoin. TMS–EEG-tutkimuksen suorittamisen ja signaaliprosessoinnin yhtenäisemmät vakioidut menetelmät lisäävät tutkimusten vertailukelpoisuutta. (Chung ym. 2015, 1017.) TMS–EEG-tutkimusten suunnittelemisessa ja toteuttamisessa tulee huomioida useita tutkimukseen vaikuttavia asioita (kuva 3). TMS–EEG-tutkimusta suunniteltaessa tulee päättää kuinka stimulaatiokohde paikannetaan, minkälaista stimulaatioprotokollaa käytetään ja kuinka stimulaatio ajoitetaan. Tutkittavan henkilön ominaisuudet, kuten kehityksellinen ja behavioraalinen tila sekä mahdolliset sairaudet ja aivojen toiminnallinen tila vaikuttavat TMS–EEG-tuloksiin. Ennen tutkimusta tulee päättää millaisia koehenkilöitä tarvitaan ja mikä on potilaan aivotoiminnan tila stimulaation aikana. Tutkittava voi olla esimerkiksi hereillä, levossa tai suorittaa aktiivista tehtävää tutkimuksen aikana. Lisäksi tulee valita mitä suureita mitataan ja mitkä ovat

mielenkiinnon kohteena olevat sensorit tai lähteet. Latenssia voidaan mitata esimerkiksi suhteessa ärsykkeiden ajoitukseen tai aivojen tilaan. (Farzan ym. 2016, 5.)



KUVA 3. TMS–EEG-tutkimuksessa huomioitavia asioita. (mukaiillen Farzan ym. 2016, 5.)

TMS–EEG:llä on voitu osoittaa, että eri aivoalueilla on eroa sekä toiminnassa että yhteyksissä muihin alueisiin (Farzan ym. 2016, 15). Esimerkiksi Komssi, Kähkönen ja Ilmoniemi (2004) havaitsivat, että etuotsalohkon ja liikeaivokuoren reaktiivisuudessa on eroja tutkittavan ollessa levossa. Komssi ym. (2002) havaitsi, että myös tunto- ja liikeaivokuoren konnektiivisuudessa on eroja. Keskiarvoistettujen TEP:ien on todettu olevan hyvin toistettavia, jos TMS-kelan asettelu vakioidaan ja stimulointiasetukset kuten paikka, kelan asento sekä pulssien voimakkuus pidetään vakaana mittauksen aikana sekä tutkimusten välillä (Ilmoniemi ja Kičić 2010, 235). Stimulointipaikka voidaan määrittää anatomisten maamerkkien, MRI:n, EEG-elektrodipaikkojen tai esimerkiksi fMRI:n perusteella. Liikeaivokuorta stimuloitaessa paikka voidaan valita määrittämällä kohdelihaksen motorinen heräteväste. Liikeaivokuorella käytettävä stimulaatiovoimakkuus valitaan yleensä käyttämällä tiettyä prosenttimäärää lepoliikekynnystä (Resting Motor Threshold, RMT). Kun stimuloidaan muuta aluetta kuin motorista aivokuorta, tutkimuksessa käytettävä stimulaatiointensiiteetti voidaan valita kuten motorisen alueen stimuloinnissa tai määrittää tutkittavalle aivoalueelle laskennallisesti indusoituneen sähkökentän voimakkuuden (V/m) perusteella. Tällöin mitataan ensin motoriselle aivokuorelle valitulla prosenttimäärällä motorisesta kynnyksestä aiheutuva sähkökentän voimakkuus, jonka jälkeen samaan voimakkuuteen pyritään muilla stimulaatioalueilla. (Farzan ym. 2016, 6–7.) TMS–EEG:tä rekisteröitäessä tulee ottaa huomioon, että elektrodimyssy nostaa merkittävästi stimulaatiointensiiteettinä mitattua motorista kynnystä, koska etäisyys aivokuorelle kasvaa (Julkunen, Säisänen, Sarasti ja Könönen 2009, 225). Myös artefaktanpoistotarkoituksessa käytettävä vahtomuovi kelan ja tutkittavan henkilön pään pinnan välillä nostaa motorista kynnystä merkittävästi (ter Braack, de Vos ja van Putten

2015, 524). Jos TMS–EEG-tutkimuksessa käytettävä intensiteetti määritetään lepoliikekynnyksen perusteella, tulee elektrodimyssy ja vaahtomuovi olla asetettuina ennen lepoliikekynnyksen määrittystä (Farzan ym. 2016, 7).

Stimulaatiointensiteetin voimakkuuden on todettu vaikuttavan TEP:n amplitudiin. Esimerkiksi M1-alueen vasteen on todettu kasvavan epälineaarisesti stimuloitaessa voimakkuuksilla 60–120 % RMT. Erityisesti korkeammilla intensiteeteillä on todettu olevan voimakkaampi vaikutus amplitudiin. Prefrontaalialueen stimuloinnissa stimulaatiointensiteetin vaikutus amplitudiin on korkeilla intensiteeteillä vähäisempi kuin M1-alueella. (Komssi ja Kähkönen 2006, 187.) Vaikka stimulaatiointensiteetti vaikuttaa TEP:ihin kasvattamalla niiden amplitudeja, vasteen muoto pysyy samankaltaisena. Stimulaatiovoimakkuutta nostamalla voidaan aiheuttaa myös motorinen herätepotentiaali, joka saattaa vaikuttaa TEP:ihin. (Petrichella, Johnson ja He 2017, 13.) Petrichella, Johnson ja He (2017) tutkivat TEP:ejä ja aivojen konnektiivisuutta tilanteissa, joissa TMS aiheuttaa motorisen herätepotentiaalin ja niissä, joissa MEP:ä ei synny ja vertasivat näitä keskenään. TMS annettiin 100 % RMT:n voimakkuudella. He havaitsivat, että tutkimusasetelmien välillä vain somatosensoriseksi tulkitun 60 ms vasteen amplitudi vaihteli. Konnektiivisuuskuvioon eli yhteysanalyysiin eli MEP:n ilmeneminen ei vaikuttanut. Fecchio ym. (2017) havaitsivat M1-alueen stimulaatiolla saatavan TEP-amplitudin olevan korkeampi kuin samalla intensiteetillä (120 V/m) stimuloitujen prefrontaalisen, premotorisen ja parietaalisen aivokuoren todentaen näin aiemman käsityksen M1-alueen korkeammasta aktivoitumisherkyydestä muihin aivokuorialueisiin verrattuna.

Tavallisessa aikuisen EEG-rekisteröinnissä hallitsevina normaaleina EEG-rytmeinä ovat alfa- ja beta-jaksoiset toiminnot. Alfarytmin amplitudi on 20–50 μV suurimmalla osalla aikuisista ja vaimeampi betatoiminta on yleensä alle 20 μV . (Tolonen ja Lehtinen 2006, 109–113.) TEP:n komponenttien amplitudit taas voivat olla esimerkiksi muutamia mikrovoltteja (Rogasch ym. 2017, 945; Chung ym. 2015, 1012). Jotta TEP-vasteet saadaan esille, tulee useita vasteita keskiarvoistaa. TMS-pulssien määrä yhtä TMS–EEG-mittausta kohden vaihtelee yleensä 50 ja 200 välillä. Optimaalinen ärsyke määrä vaihtelee esimerkiksi rekisteröinnin laadusta ja mittausasetelmasta riippuen. (Farzan ym. 2016, 7.)

Tutkittavan henkilön ominaisuuksien, esimerkiksi iän ja vireystilan, on todettu vaikuttavan TEP:ihin (Farzan ym. 2016, 9). Koska TMS–EEG-mittaus kestää huomattavan esivalmistelu- ja järjestelymäärän takia yleensä selvästi kauemmin kuin tavallinen EEG-mittaus tai TMS-sessio, tutkittavan vireystila saattaa helposti mittauksen aikana vaihdella (Rogasch ym. 2017, 939). Myös tarkkaavaisuuden, lääkkeiden, mahdollisen tehtävien suorittamisen ja aiempien magneettistimulaatioiden on raportoitu vaikuttavan TMS–EEG-tuloksiin (Ilmoniemi ja Kičić 2010, 234). Lisäksi aivojen reaktiivisuus muuttuu esimerkiksi liikettä suunniteltaessa (Nikulin ym. 2003, 1206). Aivojen konnektiivisuuskuvioon voi lisäksi vaikuttaa muun muassa alkoholi (Komssi ja Ilmoniemi 2006, 2505). Massimini ym. (2005) havaitsivat TMS–EEG:n avulla, että aivojen hermoverkkojen konnektiivisuus romahtaa non-REM-unen aikana. Paikallinen TMS:n aiheuttama EEG-vaste oli tutkittavilla henkilöillä unessa voimakkaampi kuin hereillä, mutta aktivaatio ei levinnyt stimulaatioalueelta muille aivokuorialueille.

TMS–EEG-tutkimuksissa tarvitaan yleensä kontrollimittauksia, erilaisia lumekeinoja, joilla arvioidaan esimerkiksi artefaktoja tai mittausten luotettavuutta (Ilmoniemi ja Kičić 2010, 233). Lumekeinoja voivat olla esimerkiksi TMS-kelan asettelu epäoptimaalisesti tai lumekelan käyttö (Bonato, Miniussi ja Rossini 2006). Ongelmana lume-TMS:ssä on usein, että se ei aiheuta tutkittavalle samanlaista ihotuntemusta ja ääntä kuin aktiivinen TMS. Kun TMS–EEG mitataan esimerkiksi tehtävää suoritettaessa, tulee tehdä varsinaisen tutkimusasetelman lisäksi kontrollimittaus, jossa voidaan käyttää esimerkiksi stimulaation eri ajoitusta, taajuutta tai intensiteettiä. (Farzan ym. 2016, 11.)

5.4 Potilastapaus – TMS–EEG sarja-TMS-hoidon turvallisuuden parantamiskeinona

Potilastapauksena esitellään edeltävästi hyväkuntoinen, normaalisti kehittynyt 9-vuotias henkilö, jolla symmetrisen tajuttomuus-kouristuskohtauksen jälkeen MRI-tutkimuksella havaittiin oikealla frontoparietaalisesti 3–4 cm läpimittainen kasvain. EEG:ssä havaittiin oikean temporaalialueen kulmikas hidasaaltopesäke. Kahden tajuttomuus-kouristuskohtauksen lisäksi oireena oli toisinaan esiintyvää huimausta ja huonoa oloa sekä vasemman käden tunnottomuutta. Patologisanatomisessa diagnossissa (PAD) löydöksen arvioitiin olevan dysembryonaalinen neuroepitelialinen (DNET), gradus I tuumori.

Potilaalle tehtiin ennen leikkausta liikeaivokuoren kartoitus TMS:llä, jossa todettiin, että vasemman käden motoriikka ei ole vaarassa tuumorin poiston yhteydessä. Sen sijaan käden sensoriikan todettiin voivan kärsiä, koska tuumori rajautui etuosistaan käden ja kasvojen primaarille somatosensoriselle edustusalueelle (S1). Tuumorin poisto suoritettiin, jonka jälkeen MRI-tutkimuksella havaittiin pieni jäännöskasvain, mutta suurin osa tuumorista oli saatu poistettua.

Postoperatiivinen toipuminen oli ongelmaton, nukahtamis- ja heräämisvaiheeseen liittyviä säpsähelyitä lukuun ottamatta. Noin puolen vuoden kuluttua leikkauksesta oireena oli unenaikaiset lihasnykinät poskissa ja raajoissa sekä vasemman käden puutumisoire. Vasemman käden puutumisoiretta hoidettiin erilaisin epilepsialääkkein, mutta oire kuitenkin jatkui vaihtelevasti, välillä jopa päivittäin. Vuoden kuluttua leikkauksesta epilepsiakirurgisessa työryhmässä todettiin, että epilepsia olisi kirurgisesti parannettavissa, mutta hintana olisi suurella todennäköisyydellä merkittävä tuntohäiriö vasemmassa kädessä. Epilepsiaoireiden arvioitiin olevan niin lieviä, ettei uuteen epilepsiakirurgiseen hoitoon ollut indikaatiota. Leikkausta seuraavien muutaman vuoden aikana oireina olivat yksi kouristuskohtaus, vasemman käden maksimissaan muutaman minuutin puutumiskohtaukset, huimaus, päänsärky sekä oikealle painottuva tinnitus-tyyppinen ääni. Tinnitus voimistui käden puutumiskohtauksen alussa. Oireet vaikuttivat pärjäämiseen epäsuotuisasti. Reilu kolme vuotta leikkauksen jälkeen päätettiin aloittaa sarja-TMS-hoito jatkuvan tinnitustyyppisen auraoireen hoitamiseksi.

Ennen ensimmäistä rTMS-hoitokertaa määritettiin lepoliikekynnys, joka tarvitaan hoitopulssien voimakkuuden määrittämiseen. Lepoliikekynnyksen määrittämisen ja ensimmäisen TMS-hoidon yhteydessä rekisteröitiin EEG:tä 60-kanavaisella elektrodimyssyllä TMS–EEG-laitteen avulla, jotta nähtiin provosoiko TMS epileptisiä purkauksia potilaalle. Lepoliikekynnys oli 71 % laitteen maksimista, kun potilaalla oli EEG-myssy päässä ja kelaan oli asetettu ohut vaahtomuovi häiriöiden vähentämiseksi.

Ensimmäisellä hoitokerralla sarja-TMS kokeiltiin antaa vasemman ohimolohkon superiorisen gyruksen (STG) alueelle. Stimulaatiossa ilmaantui kuitenkin potilaan vasempaan käteen kohtaustyyppisiä tuntemuksia, joten tämän alueen hoidosta pidättäytyttiin vaikkakaan EEG:ssä ei epileptisiä muutoksia havaittu. Hoitokohteeksi valittiin tämän jälkeen parietaalinen kuuloassosiaatioalue takatemporo-parietaalisten EEG-elektrodien T4 ja T6 välissä oikealla, lähellä aiempaa leikkausalueetta. Tämä alue oli myös ennen tuumoriresektiota tehdyssä EEG-rekisteröinnissä ilmenneiden interiktaalisten piikkien negatiivisen maksimin alueella ja noin 2 cm etäisyydellä resektioalueen takalateraalireunasta. EEG:ssä ei nähty interiktaalisia piikkejä eikä epileptisiä purkauksia motorisen kynnyksen määrittämisen ja ensimmäisen hoitokerran aikana, joten hoitosarja koettiin olevan turvallista aloittaa.

Sarja-TMS-hoito päädyttiin antamaan 80 %:n voimakkuudella lepoliikekynnyksestä, jona käytettiin arvoa 61. Korkeammat voimakkuudet olivat potilaalle kivuliaita. Hoidoissa rTMS:n taajuutena käytettiin hidasta, jarruttavaa 0,8 Hz taajuutta. Pulssimäärä yhdellä hoitokerralla oli keskimäärin 1800 ja se annettiin kahdessa erässä, joiden välissä pidettiin kymmenen minuutin tauko. Ensimmäiset kymmenen hoitokertaa annettiin intensiivisesti eli noin kolmen viikon aikana. Tämän jälkeen hoitoa harvennettiin annettavaksi kerran viikossa, seitsemän viikon ajan. Tämän jälkeen hoito annettiin kolmen viikon välein. Tätä harvempaan annettuna hoitovaste ei enää pysynyt, joten kolmen viikon välin todettiin olevan optimaalinen. Potilaan epilepsialääkitys pidettiin sarja-TMS-hoitajakson aikana muuttumattomana.

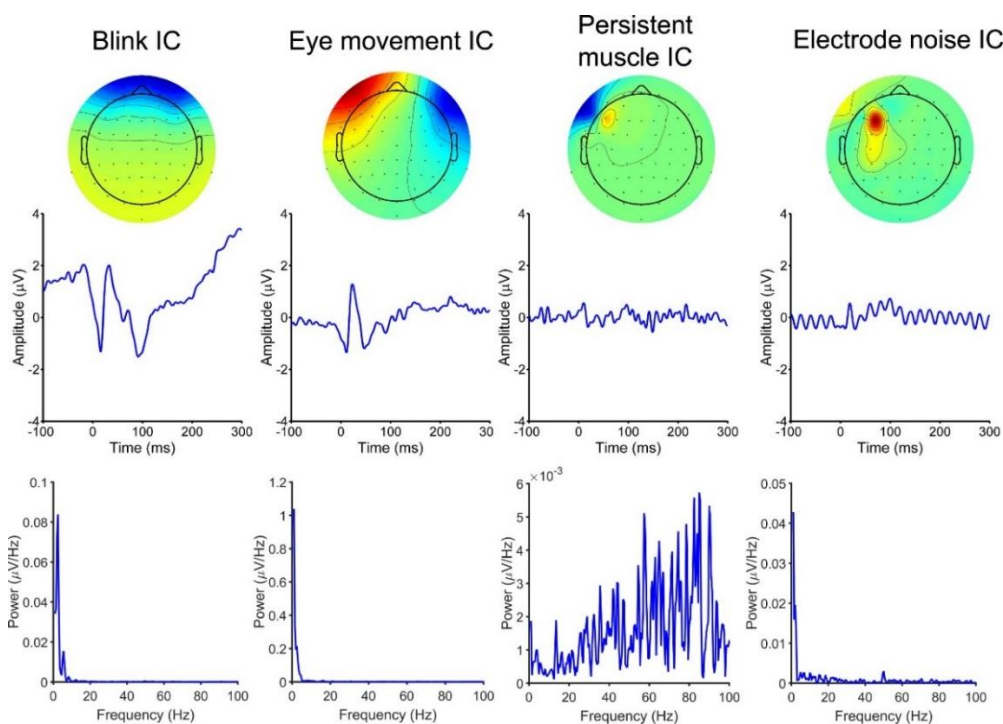
Ennen sarja-TMS-hoitajaksoa tinnitusaura oli päivittäistä ja tyypiltään jatkuvaa korkeaa ininää oikean korvan tienoilla. Ensimmäisen hoitokerran jälkeen tinnitus muuttui hieman matalataajuisemmaksi ja seuraavien hoitokertojen jälkeen taajuus edelleen madaltui. Potilas koki tinnituksen voimakkuuden kipujanalla (Visual Analogue Scale, VAS) arvioituna olevan 3,9/10 ennen sarja-TMS-hoitoja ja haitan 2,6/10. Intensiivisen sarja-TMS-hoitajakson jälkeen VAS-lukemat olivat 0,3/10 sekä voimakkuuden että haitan osalta. Kolmen viikon välein annetun sarja-TMS-ylläpito-hoidon aikana tinnituksen voimakkuus vaihteli 0–0,2/10 välillä ja haitta 0–0,3/10. Sarja-TMS-hoitajakson aikana ilmeni kerran tyyppillinen kohtausta, jossa oli hyvin lyhytkestoinen käden puutumisoire. Potilas koki hyötynsä sarja-TMS-hoidosta erittäin paljon, global impression of change (GIC) -asteikolla +3.

5.5 TMS–EEG:n signaalinkäsittely

TMS–EEG aivojen reaktiivisuus- ja konnektiivisuustutkimuksena on teknisesti haastava menetelmä (Rogasch ym. 2017, 934; Hernandez-Pavon ym. 2012, 144; Komssi ja Ilmoniemi 2006, 2507). Haastavaksi TMS–EEG-tutkimuksen tekee rekisteröinnin aikana ja analyysivaiheessa muodostuvat artefaktat (Rogasch ym. 2017, 934; Atluri ym. 2016, 1; Hernandez-Pavon ym. 2012, 144). TEP:ien on osoitettu olevan toistettavia, kun kelan ja tätä kautta stimulaation kohdistus on tarkka ja vakaa stimulusten sekä eri mittauksien välillä (Rossini ym. 2015, 1092; Ilmoniemi ja Kičić 2010, 235). TEP:ien alkuperä tulee kuitenkin varmistaa, sillä useat artefaktat ja fysiologiset ilmiöt voivat summuttaa mukaan muodostuviin vasteisiin (Ilmoniemi ja Kičić 2010, 235–236; Komssi ja Ilmoniemi 2006, 2507). Artefaktat voivat myös peittää alleen TEP:t. TMS–EEG-signaalin prosessointihaasteet ovat heikentäneet TMS–EEG:n käytön leviämistä (Atluri ym. 2016, 1). Joitakin artefaktoja voidaan

estää tai minimoida rekisteröinnin aikana, mutta aina se ei ole mahdollista. Artefaktujen poisto erilaisten analyysivaiheen signaalinkäsittelykeinoin onkin aktiivisen tutkimuksen kohteena oleva aihe. (Rogasch ym. 2017, 937.) Artefaktujen poistaminen signaalista kokonaan on kuitenkin osoittautunut vaikeaksi (Hernandez-Pavon ym. 2012, 144).

TMS–EEG:n analyysissa on käytetty usein ICA-analyysia (Independent Component Analysis), jolla voidaan erotella data itsenäisiksi komponenteiksi (Independent Component, IC) (Metsomaa, Sarvas ja Ilmoniemi 2014, 15; Hernandez-Pavon ym. 2012, 144). ICA on tilastollinen monimuuttujamenetelmä, jonka avulla voidaan löytää toisistaan riippumattomia piilossa olevia komponentteja (kuva 4). Toisin kuin muut perinteiset tilastolliset monimuuttujamenetelmät, kuten PCA (Principal Component Analysis), ICA:ssa oletus on, että muuttujat eivät ole normaalisti jakautuneita. (Hyvärinen 2013, 1–2.) FastICA on yksi TMS–EEG:n analysoinnissa yleisesti käytetyistä ICA:n algoritmeista (Rogasch ym. 2017, 946). TMS–EEG-datan artefaktat voivat kuitenkin vääristää ICA-erottelua (Hernandez-Pavon ym. 2012, 144). Signaalin prosessoinnin vaiheisiin ja niiden järjestykseen tuleekin kiinnittää huomiota, jotta vältetään vääristymiltä ja lisähäiriöiltä (Rogasch ym. 2017, 944; Atluri ym. 2016, 5).

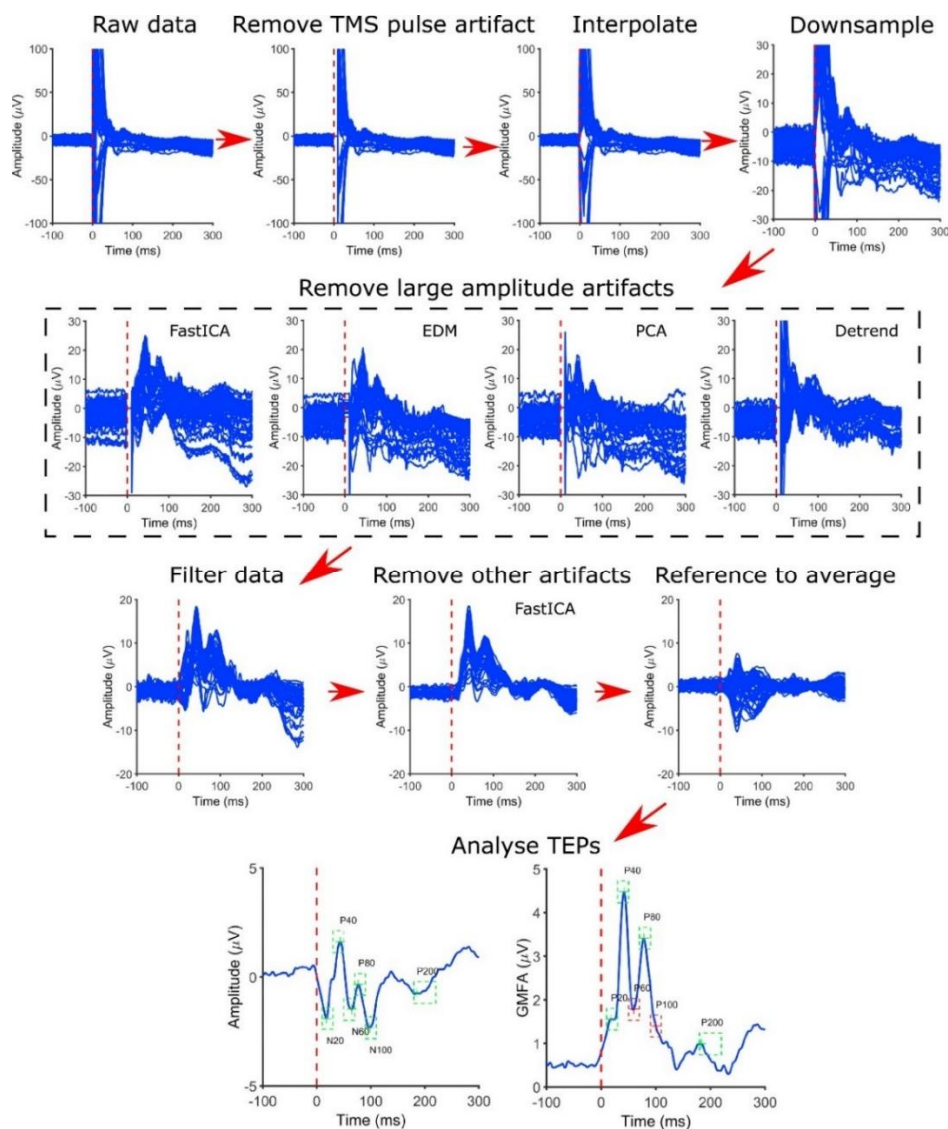


KUVA 4. Artefaktat eroteltuina itsenäisiksi komponenteiksi. (Rogasch ym. 2017, 937: CC-BY: [https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/.](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/))

Metsomaa, Sarvas ja Ilmoniemi (2014) ovat esittäneet oletuksen, että TEP-vasteet eivät vastaa ICA-menetelmän oletusta komponenttien riippumattomuudesta. Tämän takia he esittelivät uuden esikäsittelykeinoon, jonka he totesivat tehostavan muun muassa TMS–EEG-datan ICA-erottelua. Esikäsittelyssä EEG-vasteiden keskiarvo vähennetään yksittäisistä vasteista. Tämän jälkeen FastICA pystyy erottelamaan piilossa olevat komponentit huomattavasti paremmin, kuin perinteinen FastICA.

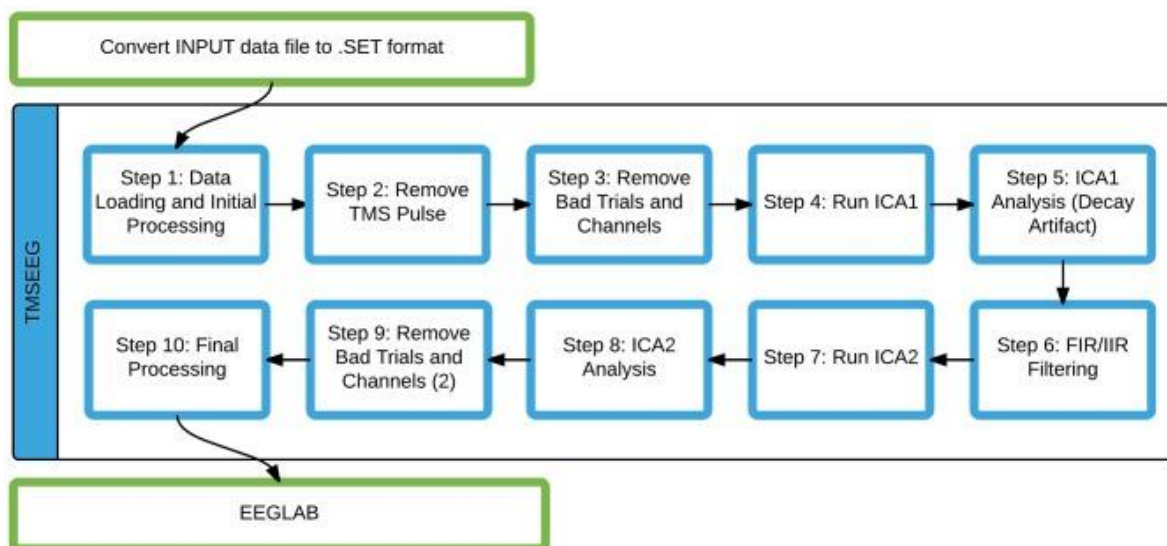
TMS–EEG-datan jälkikäsittelyyn ja analysointiin on käytettävä erillistä ohjelmistoa (Rogasch ym. 2017, 934). MATLAB on matemaattinen tietojenkäsittelyohjelmisto, jota voidaan käyttää tieteellisiin ja teknillisiin analyysihin ja suunnitteluun. Sitä käytetään muun muassa signaalin- ja kuvankäsittelyssä esimerkiksi terveydenhuollon ja teknologiateollisuuden aloilla. Ohjelmisto sisältää oman ohjelmointikielen sekä valmiita matemaattisia komentoja ja työkaluja, joita on mahdollista hyödyntää. Dataa voidaan havainnollistaa grafiikalla ja mukautetuilla kuvaajilla. Ohjelmisto on yhteensopeltuva muun muassa Javan, SQL:n, Microsoftin ja Excelin kanssa. (MathWorks 2017, 2.) MATLAB toimii käyttäjän määrittämien matriisien ja moniulotteisten taulukoiden avulla (MathWorks 2017, 5).

Rogasch ym. (2017) ovat kehittäneet erityisesti TMS–EEG:n analysointiin tarkoitettua avoimen lähdekoodin ohjelmiston, TMS–EEG signal analyser:n (TESA) sekä julkaisseet vaihelistan eri työvaiheista. TESA on laajennus MATLAB-alustan EEGLAB-ohjelmistolle ja toimii graafisen käyttöliittymän EEGLAB GUI:n (Graphical user interface) kautta. Sen avulla voidaan esimerkiksi poistaa tai minimoida artefakteja sekä analysoida TEP-herätevasteita. TESA:n käyttö ei vaadi edeltävää ohjelmointi- ja koodausosaamista. (Rogasch ym. 2017, 934–935.) Signaalinkäsittelyvaiheiden järjestyksellä on suuri merkitys tulosten luotettavuuteen. TESA:lla TMS–EEG:n signaaliprosessointi on hyvin monivaiheinen (kuva 5). Artefaktanpoisto aloitetaan poistamalla raakadatasta TMS-pulssiartefakta ja tämä signaalista poistettu osa korvataan interpoloidulla datalla. Suuriamplitudiset artefaktat kuten sähkövaurausartefaktat voidaan poistaa useilla vaihtoehtoisilla signaalinkäsittelykeinoilla. Näitä keinoja ovat esimerkiksi ICA (Independent Component Analysis), EDM (Enhanced Deflation Method) ja PCA (Principal Component Analysis). Kolmannessa artefaktanpoistovaiheessa suodatetaan muut artefaktat, kuten silmänliikeartefaktat. Liian häiriöisinä poistetut elektrodit korvataan interpoloidulla datalla ja signaalit verrataan uudelleen keskiarvoreferenssiin. TEP:t analysoidaan valitun alueen (Region Of Interest, ROI) vasteena tai aivokuoren kokonaisvasteena (Global Mean Field Amplitude, GMFA). TESA:n avulla siistityn TMS–EEG-datan voi halutessaan siirtää myös muuhun avoimen lähdekoodin ohjelmistoon analysointia varten. (Rogasch ym. 2017, 944–949.) TESA-ohjelmiston avulla pyritään kehittämään ja vakioimaan TMS–EEG-mittausten analysointia. Artefaktujen poistamisen eri keinojen tehokkuudesta on vaihtelevasti näyttöä ja TESA:n käytön toivotaankin lisäävän niiden vertailua, mikä lopulta johtaisi validoitujen menetelmien kehittymiseen. (Rogasch ym. 2017, 934–935.)



KUVA 5. TEP-vasteiden signaalinkäsittely- ja analysointitoimintojen pääkohdat TESA-ohjelmistolla. Huomaa skaalauksen vaihtelu. (Rogasch ym. 2017, 945: CC-BY: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>.)

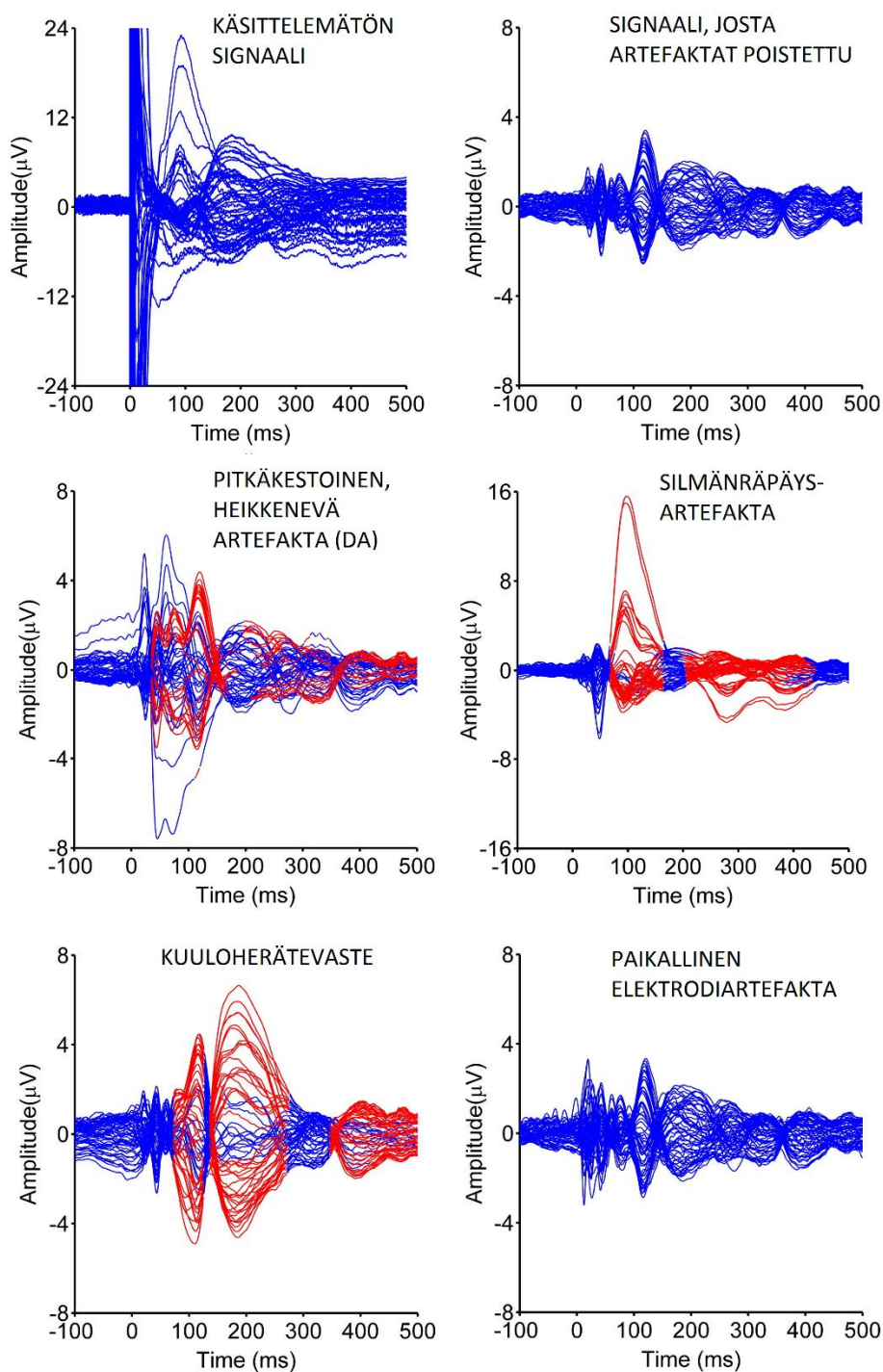
Myös Atluri ym. (2016) ovat kehittäneet MATLAB-alustalle GUI:n kautta toimivan avoimen lähdekoodin ohjelmiston, TMSEEG:n. TMSEEG:llä pyritään tarjoamaan standardoidut ja selkeät työvaiheet TMS–EEG-datan artefaktien poistoon ja analyysiin eri tasoille käyttäjille (kuva 6). TMSEEG-ohjelmistossa on yksinkertaistettu käyttöliittymä ja helppokäyttöisiä visualisointikeinoja. Algoritmeja voi myös lisätä työvaiheisiin itse. Ohjelmiston julkaisuvaiheessa artefaktien poisto suoritettiin lähinnä FastICA:n avulla. Tulevaisuuden tavoitteena on lisätä erilaisia artefaktienpoistoalgoritmeja sekä tehdä yhteensoveltuvuus muiden MATLAB-työkalujen kanssa helppokäyttöisemmäksi.



KUVA 6. Työnkulku MATLAB:n TMSEEG-ohjelmistolla. Osa TMS–EEG:n analyysistä tehdään EEGLAB:n toimintojen avulla. (Atluri ym. 2016, 5: CC-BY: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>.)

5.5.1 TMS–EEG:n artefaktat ja niiden poisto

TMS–EEG-mittausta häiritseviä artefaktoja voi rekisteröintivaiheessa muodostua magneettikentän ja rekisteröintivälineistön välisistä interaktioista tai fysiologisten ilmiöiden aktivoinnista (kuva 7) (Rogasch ym. 2017, 935). Kun näitä artefaktoja poistetaan valmiista TMS–EEG-datasta signaalinkäsittelyvaiheessa, voidaan aikaansaada uusia artefaktoja, erityisesti käytettäessä perinteisiä EEG:n suodatus- tai signaalinkäsittelykeinoja. Artefaktat saattavat vaikuttaa analyysin luotettavuuteen. Erityisesti suuriamplitudisia sähkövarauksesta tai elektrodien liikkumisesta johtuvia artefaktoja sekä TMS:n aiheuttamia lihasartefaktoja on vaikea poistaa jälkeenpäin. Niitä voi olla myös vaikea erottaa toisistaan, sillä ne kaikki muodostavat hitaasti heikkenevän signaalimuodon. Erotteluvaikeus ei välttämättä haittaa signaalinkäsittelyä. Toistaiseksi ei ole konsensusta siitä, mikä on paras keino näiden suuriamplitudisten artefaktojen poistoon. (Rogasch ym. 2017, 937–946.)



KUVA 7. Artefaktoiden vaikutus TEP:ihin. Stimulaatio on annettu DLPF-alueelle ja artefaktoiden erotteluun on käytetty ICA:a. Perhoskuvaajassa kaikkien elektrodien TEP:t, keskiarvoistettu usean henkilön mittauksista. Huomaa skaalauksen vaihtelu. (mukaan Rogasch ym. 2014, 434.)

TMS-pulssin laukaisua seuraava voimakas ja lyhyt magneettipulssi aiheuttaa neuronien aktiiviteettiin verrattuna 4–5-kertaisen piikin eli TMS-pulssiartefaktin EEG-rekisteröintiin. Tavalliseen EEG-vahvistimeen tämä aiheuttaa saturoitumisen, josta palautuminen kestää useita satoja millisekunteja. (Rogasch ym. 2017, 935.) Saturoituminen vältetään käyttämällä esimerkiksi sample-and-hold circuit-vahvistinta, joka eristää vahvistimen TMS-pulssin ajaksi (Rogasch ym. 2017, 935; Ilmoniemi ym. 1997, 3538). Saturoituminen voidaan estää myös muilla tavoin, esimerkiksi käyttämällä DC-vahvistinta, jossa näytteistystaajuus on korkea ja rekisteröinti voi jatkua koko stimulaation ajan (Veniero,

Bortoletto ja Miniussi 2009, 1393; Bonato, Miniussi ja Rossini 2006, 1700). Vaikka vahvistin ei satu-roituisi, jää EEG-rekisteröintiin kuitenkin TMS-pulssia seuraava laaja pulssi- tai sointiartefakta (Rogasch ym. 2017, 935; Sekiguchi, Takeuchi, Kadota, Kohno ja Nakajima 2011, 984). EEG-signaali palautuu TMS-pulssin jälkeen perustasolle 5–10 ms kuluessa, kun käytetään vahvistinta, joka estää saturoitumisen ja mittaustilanne on optimaalinen (Rogasch ym. 2017, 935). Veniero ym. (2009) tutkivat eri mittausasetelmien vaikutusta TMS-pulssiartefaktaan ja totesivat, että TEP-herätevasteita pystytään mittaamaan noin 5 ms TMS-pulssin jälkeen. Korkeat elektrodi-impedanssit pidensivät TMS-pulssiartefaktaa seuraavan pitkäkestoisen artefaktan (Decay artefact, DA) kestoja 15–20 ms:iin. TMS-pulssiartefaktaa pystyttiin pienentämään asettelemalla elektrodijohtimet pois päin kelasta ja niin, ettei johtimiin muodostunut silmukoita. TMS-pulssiartefakta poistetaan yleensä analyysivaiheessa ja se korvataan interpoloidulla datalla. TMS-pulssin jälkeen TMS-laitteen kondensaattori latautuu, mikä saattaa aiheuttaa TMS-EEG-rekisteröintiin TMS-pulssiartefaktaa seuraavan pienen piikkimäisen tai porrasmaisen artefaktan. Kondensaattorin latautumisesta aiheutuva artefakta näkyy erityisesti TMS-kelan läheisyydessä olevissa elektrodeissa. Tämän artefaktan voimakkuutta saattaa joissain tapauksissa pienentää elektrodijohdinten optimaalinen asettelu sekä matalat elektrodi-impedanssit. (Rogasch ym. 2017, 935–936.) Joissain TMS-laitteissa kondensaattorin latautumisen ajankohdan voi määrittää itse. Latautumisaikajohdan määrittäminen hitaammaksi saattaa poistaa artefaktan. Artefaktan voimakkuuden häiritsevyydessä on myös laitekohtaisia eroja. (Veniero, Bortoletto ja Miniussi 2009, 1397–1398.) TMS-EEG:n signaalinkäsittelyssä kondensaattorin latautumisesta aiheutuva artefakta käsitellään yleensä samoin kuin TMS-pulssiartefakta (Rogasch ym. 2017, 936).

Muuttuva magneettikenttä vaikuttaa elektrodijohtimiin, elektrodeihin ja pään ja elektrodin rajapintaan aiheuttaen sähkövarauksen kasautumista. Tämä saattaa aiheuttaa millisekunneista sekunteihin kestävä laajan ja hitaasti heikkenevän artefaktan EEG-rekisteröinnissä. Näitä sähkövarauksesta johtuvia artefaktoja voidaan minimoida rekisteröinnin aikana käyttämällä TMS:n kanssa yhteensopivia elektrodeja ja käsittelemällä iho hyvin, niin että elektrodi-impedanssit ovat alle 5 k Ω . (Rogasch ym. 2017, 936.) Elektrodikontaktit tulisi tarkistaa säännöllisesti myös erityisesti pitkäkestoisen mittausistunnon aikana. Elektrodien kuumenemisestä ja sähkövarauksesta aiheutuvia häiriöitä voidaan välttää käyttämällä elektrodeja, joissa on pienempi halkaisija tai matalampi sähkönjohtokyky kuin tavallisissa EEG-elektrodeissa. Käytetyimmät elektrodit TMS-EEG:ssä ovat pienet hopea/hopeakloridi-elektrodit. (Ilmoniemi ja Kičić 2010, 235–237.) Jos elektrodit ovat käännettävissä, ne kannattaa kääntää niin, että johdinten kulkusuunta on kohtisuoraan indusoituneen sähkövirran kanssa (Sekiguchi ym. 2011, 988). Elektrodijohtimet tulisi asettaa pois päin stimulaatiokelasta tai kelakaapelista ja niputtaa kulkemaan kohti vahvistinta (Veniero, Bortoletto ja Miniussi 2009, 1398). Kierteisten tai koaksiaalisten kaapeleiden käyttö auttaa vähentämään silmukoiden muodostumista elektrodijohtimiin (Ilmoniemi ja Kičić 2010, 235–237). Jos elektrodeihin epäillään indusoituneen sähkövirtaa, joka aiheuttaa rekisteröintiin artefaktan, voidaan asia testata johtavaa ainetta olevalla mallipäällä, esimerkiksi vesimelonilla, johon elektrodit asetellaan ja stimulaatio suoritetaan kuten oikea mittaus (Mutanen, Mäki ja Ilmoniemi 2013, 373). Hedelmien ja kasvien kuorella on todettu olevan samankaltaisia dielektrisiä ominaisuuksia, kuin iholla (Veniero, Bortoletto ja Miniussi 2009, 1393). Sähköva-

rauksesta johtuva artefakta voidaan analyysivaiheessa yrittää poistaa erilaisten signaalinkäsittelykeinojen kuten PCA:n (Principal Component Analysis), ICA:n (Independent Component Analysis), EDM:n (Enhanced Deflation Method) tai tiettyjen suodatusten avulla. Elektrodi saattaa liikkua esimerkiksi TMS:n aiheuttaman lihasnykäyksen tai stimulaatiokelan liikuttamisen tai painamisen vaikutuksesta. Jälkimmäisestä aiheutuvaa artefakta voidaan rekisteröintivaiheessa välttää käyttämällä ohutta vaahtomuovia kelan ja elektrodin välissä. Analyysivaiheessa elektrodin liikkumisesta aiheutuva artefakta voidaan useimmiten poistaa kuten sähkövarauksesta johtuva artefakta. Sähköiset laitteet, kuten sähkösäätöinen sänky, saattavat aiheuttaa EEG-rekisteröintiin verkkovirtahäiriötä. (Rogasch ym. 2017, 936–939.) Maadoituselektrodi tulee olla hyvin kiinnitettynä (Farzan ym. 2010, 10). Jos verkkovirtahäiriö on jatkuva, myös sen poistamiseen voidaan analyysivaiheessa käyttää esimerkiksi ICA:aa, PCA:ta tai tiettyjä suodatuksia. (Rogasch ym. 2017, 936–939.)

TMS saattaa aiheuttaa lihasartefaktaa EEG-rekisteröintiin joko stimuloimalla suoraan kasvojen tai päänahan lihaksia tai aktivoimalla liikehermoa (Rogasch ym. 2017, 936; Mutanen, Mäki ja Ilmoniemi 2013, 371). Lihasten stimulaatio aiheuttaa EEG-rekisteröintiin bifaasisen signaalin, jonka huiput ovat esimerkiksi 4–5 ms ja 7–10 ms (Rogasch ym. 2017, 936) tai 4–10 ja 8–20 ms (Mutanen, Mäki ja Ilmoniemi 2013, 371) stimulaation jälkeen. Huippujen tarkka ajoitus riippuu näytteistystaajuudesta ja suodatuksista. Artefakta muodostuu stimulaation puoleiselle aivopuoliskolle ja muistuttaa perifeerisistä lihaksista mitattuja vasteita. TMS:n aiheuttaman lihasartefaktan jälkiosa saattaa näkyä yli 50 ms ajan EEG-rekisteröinnissä, mikä häiritsee voimakkaasti mitattavan signaalin rekisteröintiä. Päänahan lihasten aktivaatiota voi vähentää asettamalla stimulaatiokela lähelle keskilinjaa ja stimuloimalla matalammalla intensiteetillä. (Rogasch ym. 2017, 936.) Lihasantefaktan on todettu olevan voimakasta erityisesti ohimolihasen päältä stimuloitaessa. Lisäksi lihasartefakta voidaan vähentää kallistamalla kela hieman ($< 10^\circ$) optimaalisesta asennosta. (Mutanen, Mäki ja Ilmoniemi 2013, 371.) Keinot, joilla analyysivaiheessa poistetaan sähkövarauksesta tai elektrodin liikkumisesta aiheutuvia artefaktoja, sopivat useimmiten myös TMS:n aiheuttaman lihasartefaktan poistoon. Lihaskäynnityksestä, kuten leuan kiristyksestä tai kasvojen ilmehdinnästä voi aiheutua rekisteröintiin joko jatkuvaa tai purskemaista korkeataajuisia signaalia. Tämä kasvolihasten käynnityksestä aiheutuva lihaskäynnitysartefakta poikkeaa TMS:n aiheuttamasta lihasartefaktasta. Jos koehenkilö ei ole pystynyt rentouttamaan kasvolihaksiaan mittauksen aikana, tulee häiriö käsitellä jälkeinpäin. Mittausdatasta, jossa lihasartefakta on harvakseltaan, yleisimmin poistetaan kyseiset mittaukset. Jos lihasartefakta on jatkuvaa, sen poistamiseen analyysivaiheessa voidaan käyttää esimerkiksi ICA:aa PCA:ta tai tiettyjä suodatuksia. (Rogasch ym. 2017, 936–939.)

Silmänliikkeet ja silmäluomen räpytys aiheuttavat TMS–EEG-mittaukseen artefaktan. TMS saattaa, erityisesti frontaalista aivokuorta stimuloitaessa, aiheuttaa räpäsheijasteen. (Rogasch ym. 2017, 939.) Silmänliikkeet tai räpytykset voivat lisääntyä myös, jos tutkittava säikähtää ääntä tai tuntemusta, tai jos stimuloidaan silmän toimintaan vaikuttavia aivoalueita. TMS–EEG:n aikana olisi hyvä mitata silmänliikkeitä silmän lähelle asetetuilla elektrodeilla. (Ilmoniemi ja Kičić 2010, 238–239.) Yleisin tapa poistaa silmänliikeartefakta analyysivaiheessa on hylätä mittaus, jossa artefakta ilmenee (Rogasch ym. 2017, 939). Myös silmänliike- ja räpytysartefaktaa on joissakin tapauksissa poistettu ICA:n avulla (Rogasch ym. 2017, 946; Farzan ym. 2016, 9).

TMS-pulssin laukaisu aiheuttaa naksahdusäänen, joka aiheuttaa kuuloherätevasteen. Ilman kautta kulkevan äänen lisäksi vasteeseen vaikuttaa luun kautta johtuva ääni. (Ilmoniemi ja Kičić 2010, 238–239; Nikouline, Ruohonen ja Ilmoniemi 1999, 1325.) Kuuloherätevasteen merkittävimmät huiput näkyvät noin 100 ms ja 200 ms TMS-pulssin jälkeen. Analyysivaiheessa kuuloherätevastetta voi yrittää poistaa esimerkiksi ICA:n avulla. Toinen mahdollinen vaihtoehto on aiheuttaa kuuloherätevaste stimuloimatta aivokuorta ja vähentää tämä syntyvä vaste mitattavasta signaalista (Rogasch ym. 2017, 939). Ter Braack, de Vos ja van Putten (2015) tutkivat TMS:n aiheuttaman kuuloherätevasteen osallisuutta TEP:iin sekä testasivat eri keinoja poistaa kuuloherätevaste rekisteröintivaiheessa. Heidän testaamistaan vaihtoehtoista paras oli yhdistelmä, jossa peiteääntä johdettiin tutkitavan korviin ja stimulaatiokelan sekä tutkitavan välissä pidettiin ohutta vaahtomuovia. Peiteäänän todettiin voivan olla joko valkoista kohinaa tai TMS-naksahduksesta muokattua ääntä. Voimakkuudeltaan peiteääni oli kaikilla tutkitavilla 95 dB. He totesivat N100–P180 vasteiden syntyvän TMS:n aiheuttamasta kortikaalisesta aktivaatiosta, mutta vasteiden amplitudeihin vaikuttaa myös TMS:n tuottama ääni. He totesivat myös, että vaahtomuovin käyttäminen kelan ja tutkitavan välillä nosti liikekynnystä merkittävästi, noin kymmenellä prosenttiyksiköllä. Vaahtomuovin paksuus oli litistettynä noin 2 mm.

TMS-pulssi aktivoi somatosensorista järjestelmää todennäköisesti päänahan lihasten tai afferenttien hermosäikeiden stimulaation kautta. Päänahan stimuloinnin aiheuttaman somatosensorisen herätevasteen huiput näkyvät 100 ms ja 200 ms TMS-pulssin jälkeen stimulaation kontralateraalilla puolella. Lisäksi somatosensorinen herätevaste saattaa syntyä noin 50–60 ms TMS-pulssin jälkeen, jos stimulaatiointensiteetti ylittää motorisen kynnyksen ja aiheuttaa perifeerisessä lihaksessa lihasnykäyksen. Somatosensorista herätevastetta voi välttää käyttämällä mahdollisimman pientä stimulaatiovoimakkuutta. Analyysivaiheessa tämän artefaktan poistamiseen ei vielä ole keinoja. (Rogasch ym. 2017, 939.) 100 millisekunnin kohdalla ilmenevä N100-komponentti saadaan esiin useilla erilaisilla keinoilla, kuten ääni-, näkö- ja tuntoaärsykkeillä tai käyttäymiseen ja tajuntaan liittyvillä tehtävillä. N100 saattaakin ilmaista aivokuoren yleistä ominaisuutta ja vastetta aktivaatiolle, ei niinkään vain tiettyä stimulaatiotavasta ja -paikasta riippuvaista ominaisuutta. (Du ym. 2017, 69.) Kaarre ym. (2018) tutkivat TMS–EEG:llä N100-komponentin amplitudia keskittymiseen liittyen. He havaitsivat pienemmän N100-amplitudin olevan yhteydessä parempaan suoriutumiseen keskittymistä vaativassa tehtävässä ja totesivat N100-komponentin saattavan kuvata aivokuoren laajempaa inhibitiota. N100:n osakomponentti päälaen alueella saattaa kuvastaa myös aivojen orientaatioreaktiota.

Perinteiset EEG-analyyseissä käytettävät suodatukset ja signaalinkäsittelykeinot aiheuttavat TMS–EEG-signaaliin artefaktaa. Suodatuksia ei tulisi käyttää rekisteröinti- eikä signaalinkäsittelyvaiheessa ennen kuin TMS-pulssiartefakta on poistettu signaalista, sillä suodatus aiheuttaa TMS-pulssiartefaktan jälkeen ilmenevää sointi- ja vaellusartefaktaa. TMS-pulssiartefaktan ja TMS:n aiheuttaman lihasartefaktan poistamisen jälkeenkin käytetty kaistanpäästösuodatin saattaa jäännösartefaktojen vuoksi aiheuttaa esimerkiksi vaellusartefaktaa. Siksi on hyvin tärkeää poistaa kaikki suuriamplitudiset artefaktat ennen signaalin suodatusta. (Rogasch ym. 2017, 939–941.) Veniero, Borto-

letto ja Miniussi (2009) mainitsevat, että suodatinten käyttö ja matalat näytteistystaajuudet aiheuttavat signaaliin aaltoilua ja suosittelvat käyttämään korkeaa näytteistystaajuutta ja jopa 1000 Hz alipäästösuodatinta. ICA:n avulla tehdyn artefaktanpoiston luotettavuuteen vaikuttavat monet seikat. Käsittelyvaiheiden valinta ja niiden järjestys sekä datan määrä vaikuttaa tulosten tarkkuuteen ja luotettavuuteen. Artefaktujen hallintaan ICA:n avulla on kehitetty automaattisia ja puoli-automattisia järjestelmiä, jotka saattavat parantaa ICA:n avulla tehdyn artefaktanpoiston luotettavuutta. Myös suuriamplitudiset artefaktat saattavat heikentää ICA:n avulla tehtävää analyysia. (Rogasch ym. 2017, 939–943.) Hernandez-Pavon ym. (2012) tutkivat TEP:eissä esiintyvien artefaktujen vaikutusta ICA-erotteluun ja mahdollisuutta välttää artefaktujen aiheuttama vääristymä artefaktujen poistamisen sijaan vaimentamalla ne signaalista. He totesivat, että voimakkaat artefaktat eivät vaikuta ICA:lla eroteltuihin komponentteihin ajallisesti, mutta niiden topografiat saattoivat vääristyä voimakkaastikin. Tutkimuksessa todettiin artefaktujen vaimentamisen, esimerkiksi PCA:lla ennen ICA-erottelua parantavan EEG:n lähdepaikannusta. Tutkimuksessa esiteltiin kolme eri vaimennuskeinoa (Principal components suppression, Wavelet suppression, Whitening).

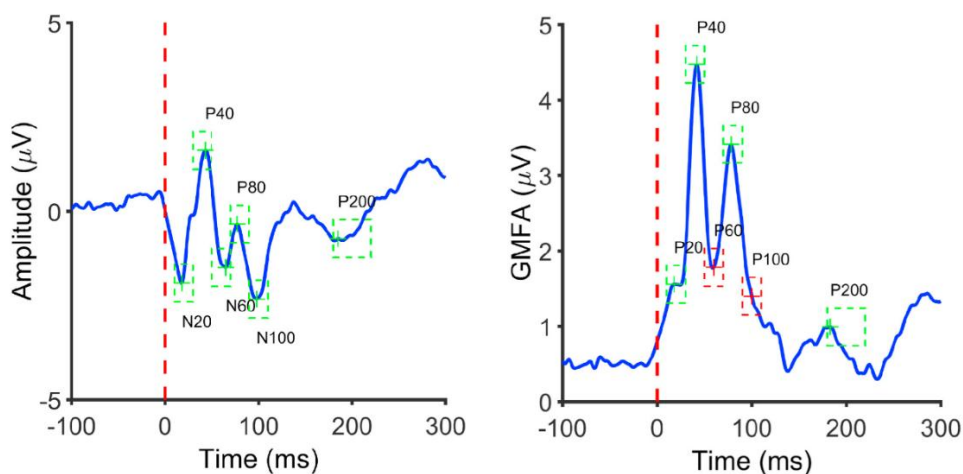
5.5.2 TMS–EEG:n analysointi ja tulkinta

EEG-analyysi perustuu yleensä olettamukseen, että EEG-signaali edustaisi lineaarista dynaamista siniaaltotoimintaa. Tällöin EEG-signaali voidaan jaotella Fourier-sarjoiksi eli sinimuotoisiksi signaaleiksi, jotka kuvataan amplitudin, taajuuden ja vaiheen mukaan. (Farzan ym. 2016, 8.) Mikä tahansa signaali voidaan esittää siniaaltojen summana (Laitinen 2004, 1). Jotta taajuus- ja vaihekomponentit saadaan selville, tulee EEG-aikasarja kertoa siirtofunktiolla kuten nopealla Fourier'n muunnoksella (Fast Fourier Transform, FFT) tai diskreetillä aallokemuunnoksella (Discrete Wavelet Transform, DWT). EEG-signaali voidaan tulkita myös epälineaariseksi, stokastiseksi eli sattumanvaraiseksi tai deterministiseksi eli syy-seuraussuhteeseen perustuvaksi ajallisesti muuttuvaksi järjestelmäksi. Epälineaarisia EEG-analyseja on käytetty kuvaamaan epälineaarista synkronisaatiota aivoalueiden tai verkostojen välillä. Periaatteessa mitä tahansa EEG-ominaispiirteiden erottelukeinoa voidaan käyttää myös TMS–EEG-datan havainnollistamiseen. Lähteenpaikannuksen avulla aivojen toiminnasta saadaan havainnollistettua kolmiulotteinen esitysmuoto. (Farzan ym. 2016, 8.) TMS–EEG-analyysissa voidaan käyttää esimerkiksi MATLAB-pohjaisia ohjelmistoja, kuten TMS–EEG:n signaalinkäsittelyä varten kehitettyä TESA:a. Lisäksi voidaan käyttää esimerkiksi EEGLAB:n edistyneempiä analyysikeinoja, kuten aika-taajuusanalyysia. Myös muita avoimen lähdekoodin ohjelmistoja, kuten SPM:ää tai FieldTrip:iä voidaan käyttää. (Rogasch ym. 2017, 949.) FieldTrip on MATLAB:n magnetoencefalografia- (MEG) ja EEG-analyysia varten koottu työkalu, jossa ei ole omaa graafista käyttöjärjestelmää (FieldTrip 2017).

TMS–EEG-tutkimusta suunniteltaessa tulee päättää, mitä EEG-ominaisuuksien mittaria käytetään. Mittari valitaan analyysimenetelmän ja kiinnostuksen kohteena olevien sensoreiden tai lähteiden mukaan. Lisäksi valitaan, halutaanko EEG:tä kuvata suhteessa TMS:n antoaikaan tai aivojen tilan muutokseen. TMS–EEG:n analyysi voi sisältää EEG-signaalin amplitudin, taajuuden, vaiheen tai niiden vuorovaikutuksen määrittämistä. Lisäksi voidaan analysoida dynamiikkaa esimerkiksi ajallisesti tai

paikallisesti ja hermoverkoissa. TMS–EEG:n analyysi voidaan jakaa kahteen yleiskategoriaan, reaktiivisuusanalyysiin ja konnektiivisuus- eli yhteysanalyysiin. (Farzan ym. 2016, 7–8.) TMS–EEG-tuloksia tarkasteltaessa tulee aina huomioida käytetyt signaalinkäsittely- ja analysointimenetelmät sekä käsittelyvaiheiden järjestys, sillä ne vaikuttavat tulosten luotettavuuteen (Rogasch ym. 2017, 942–943).

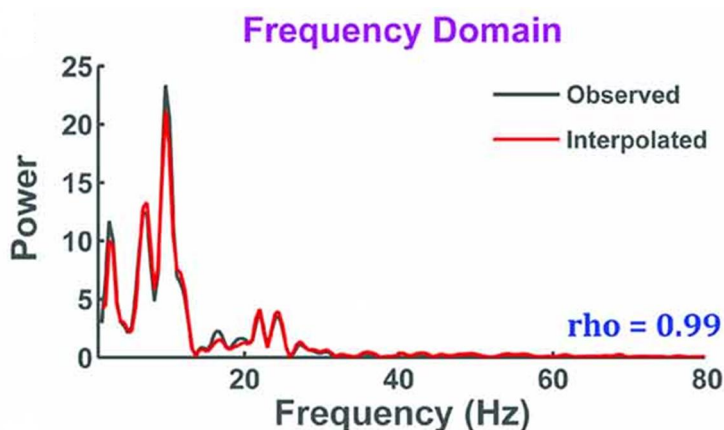
Aivokuoren reaktiivisuutta analysoitaessa pyritään määrittämään aivojen paikallinen tai yleinen vaste tapahtumaan tai aivojen tilan muutokseen. Reaktiivisuutta voidaan mitata aikatasossa (Time domain) eli ajan funktiona määrittämällä tapahtuma- tai herätepotentiaalain sekä aivojen kokonaisvasteen latenssi ja amplitudi. (Farzan ym. 2016, 8.) Analysointiin voidaan käyttää esimerkiksi MATLAB:n ROI- (Region Of Interest) tai GMFA- (Global Mean Field Amplitude) analyyseja (kuva 8). ROI-analyysiin voi valita yhden tai useamman elektrodin, joiden signaalit keskiarvoistetaan. (Rogasch ym. 2017, 949.) Jos reaktiivisuutta haluaa tarkastella paikallisella alueella, kannattaa elektrodien määrä ROI-analyyseissa pitää pienenä, esimerkiksi 1–4 elektrodia, kun taas laajempaa aktivaation ulottuvuuden tarkastelua varten elektrodeja voi valita useampia (Ilmoniemi ja Kičić 2010, 241). Kiinnostuksen kohteena olevien huippujen latenssit merkitään TMS-herätevasteeseen (Rogasch ym. 2017, 949).



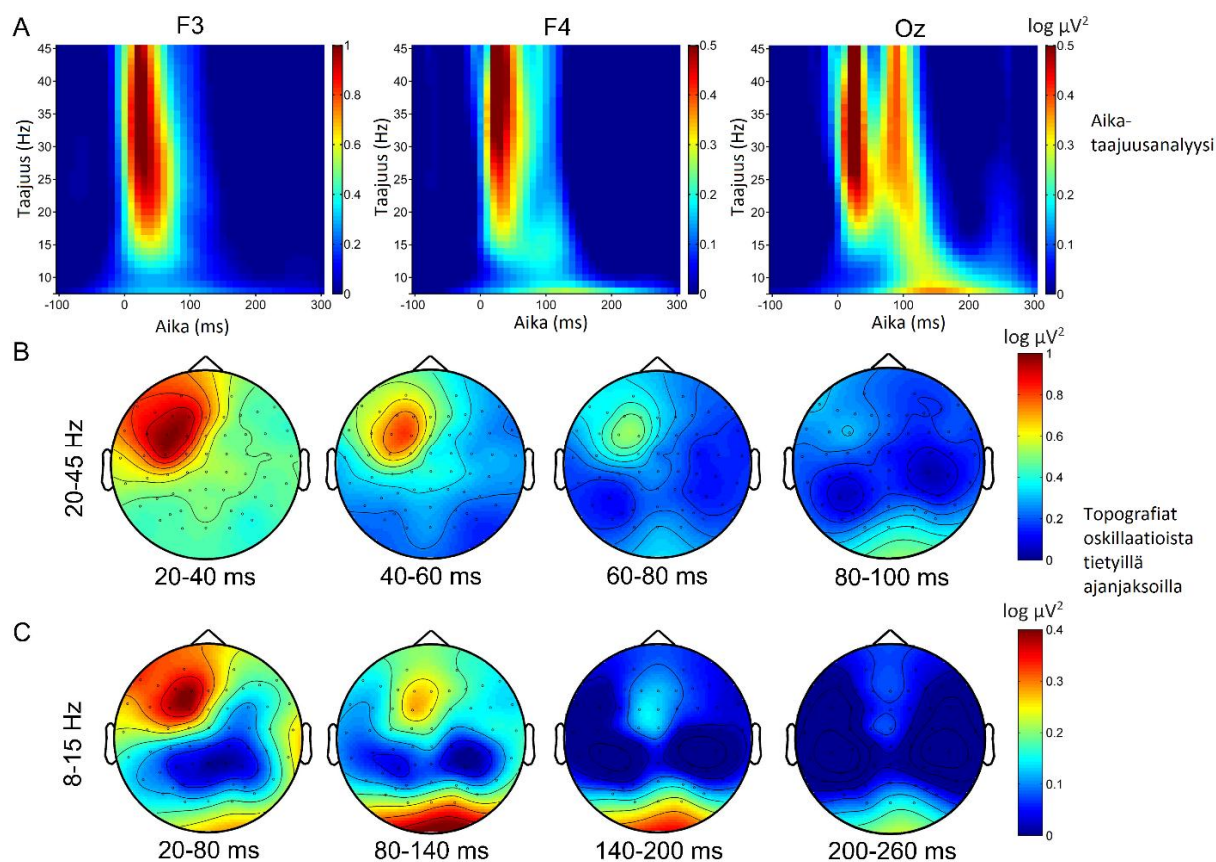
KUVA 8. Aivokuoren reaktiivisuuden mittaaminen aikatasossa. Vasemmalla ROI- ja oikealla GMFA-analyysin tulos. (Rogasch ym. 2017, 945: CC-BY: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>.)

Reaktiivisuutta voidaan tutkia myös taajuustasossa (Frequency domain) (kuva 9) esimerkiksi erottamalla aikasarja-analyysin signaalit taajuusalueisiin kuten gamma-, beta-, alfa-, theta- ja deltajaksoihin oskillaatioihin (Farzan ym. 2016, 8; Chung ym. 2015, 1013). Signaalin taajuussisältöä kutsutaan myös spektriin (Laitinen 2004, 6). Tutkimalla TMS–EEG-dataa taajuustasossa, tulokset voidaan määrittää esimerkiksi tapahtumasidonnaisen synkronisaation (Event-related synchronization, ERS) tai -desynkronisaation (Event-related desynchronization, ERD) avulla (Farzan ym. 2016, 8). Aivokuoren reaktiivisuutta voidaan lisäksi havainnoida esimerkiksi aika-taajuusanalyysillä (Time-frequency analysis) (kuva 10) tai vaihetasossa (Phase domain) tiettyyn ajankohtaan tai tapahtumaan liittyen (Farzan ym. 2016, 8). Pigorini ym. (2011) tutkivat TMS:n tuottamien oskillaatioiden analysointia. He

kehittivät Hilbert-Huang Transform (HHT) -perustaisen algoritmin ja vertasivat sitä aallokemuunnos-perustaiseen algoritmiin. He totesivat HHT:n avulla muodostetun aika-taajuusspektrin olevan parempi keino TMS:n tuottamien oskillaatioiden tutkimiseen kuin aallokemuunnoksen.



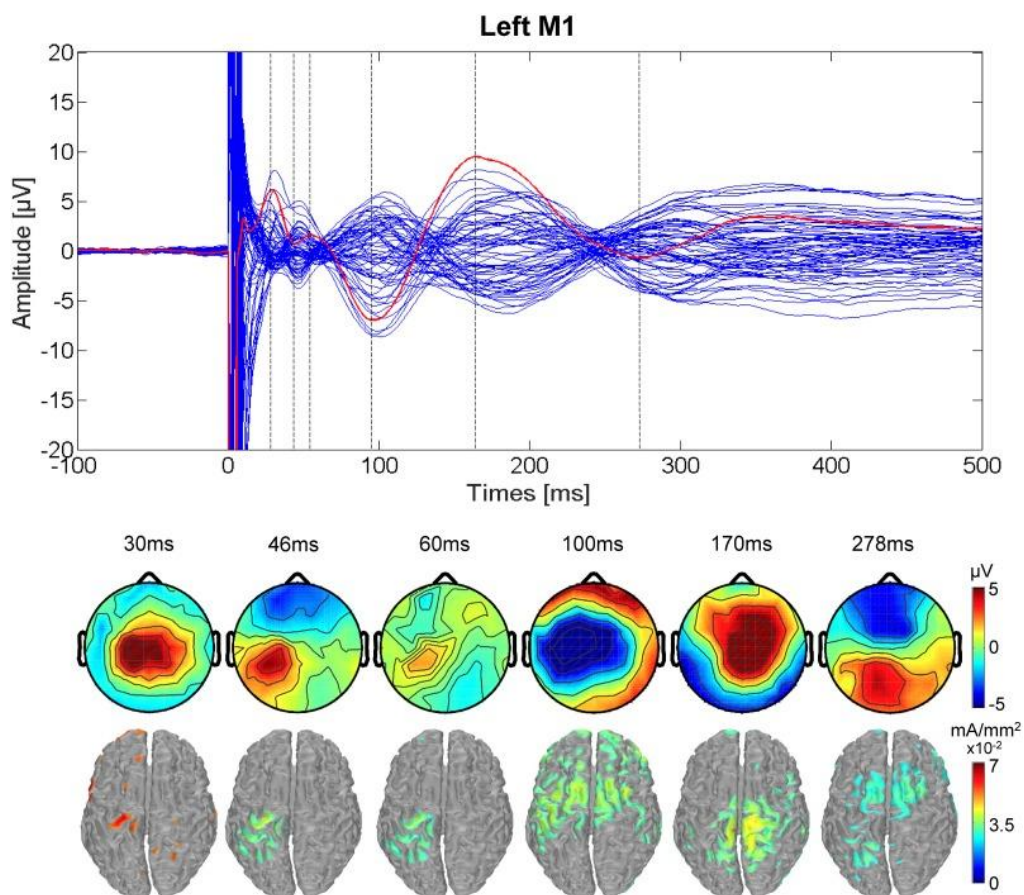
KUVA 9. TMS–EEG-data FC3-elektrodin alueelta kuvattu taajuustasossa. EEG-epokki on valittu kahden sekunnin ajalta: 1 sekunti ennen ja jälkeen TMS:n. Y-akselilla EEG:n teho ($\mu\text{V}^2/\text{Hz}$). Musta kuvaaja alkuperäisestä ja punainen interpoloidusta datasta. Korrelaatio signaalien välillä on korkea. (Atluri ym. 2016, 12: CC-BY: [https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/.](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/))



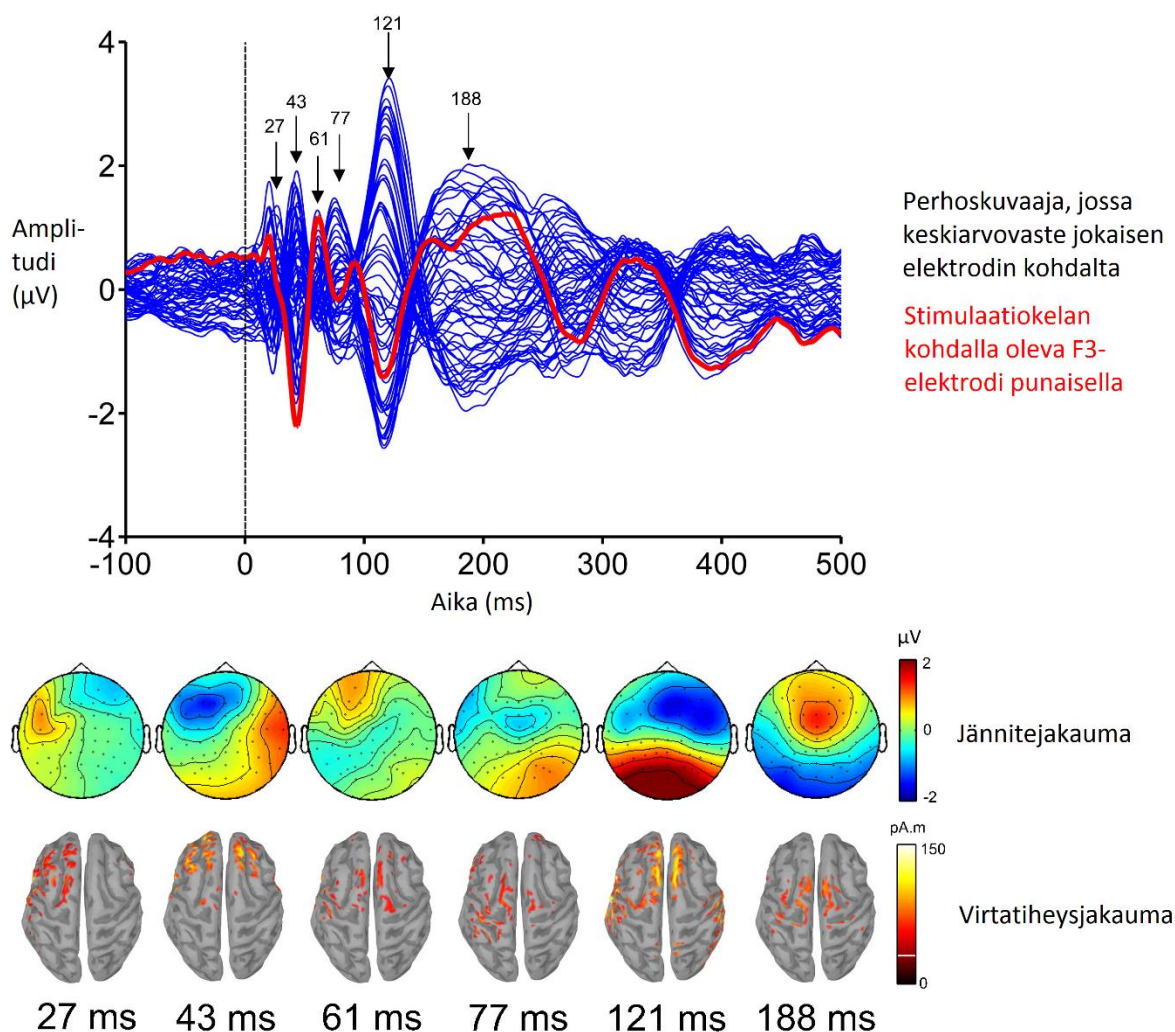
KUVA 10. Vasemmalle DLPF-alueelle annetun TMS:n aiheuttamat aivo-oskillaatiot. Keskiarvoistettu usean tutkittavan signaaleista. A: Aika-taajuusanalyysi F3, F4 ja Oz-elektrodeista. B: Topografiat 20–45 Hz taajuuksista 100 ms ajalta TMS-pulssin jälkeen. C: Topografiat 8–15 Hz taajuuksista 260 ms ajalta TMS-pulssin jälkeen. (mukaillen Rogasch ym. 2014, 435.)

Analysoimalla TEP:ien latensseja ja jakaumaa aivokuorella tai käyttämällä lähteenpaikannusta, voidaan tutkia aktiivisuuden leviämistä eli aivojen konnektiivisuutta (Chung ym. 2015, 1013). Aivokuoren aktiivisuuden on todettu ipsilateraalaisella puolella leviävän aivokuoren eri osien välillä hemisfäärin eri osia yhdistävien aksonien (association fibre) välityksellä (Chung ym. 2015, 1013). Projektioneuronien välityksellä aktivaatio leviää subkortikaalisille eli aivokuoren alapuolisille alueille (Ilmoniemi ja Kičić 2010, 241). Aivojen vastakkaiselle puolelle aktivaatio leviää aivokurkiaisien ja subkortikaalisten rakenteiden kautta (Chung ym. 2015, 1013). Aktivaation subkortikaalista leviämistä tapahtuu esimerkiksi talamokortikaalisia ja pikkuaivojen ja aivokuoren välisiä ratoja pitkin (Farzan ym. 2016, 4). TMS–EEG:llä on havaittu liikealueen TMS:n aktivoivan alueita stimulaatiokohdalla, vastakkaisella liikeaivokuorella, tuntoaivokuorella, premotorisella ja frontaalaisella alueella (Petrichella, Johnson ja He 2017, 2). Konnektiivisuutta tutkittaessa pyrkimyksenä on osoittaa, kuinka kaksi tai useampi toiminnallinen yksikkö tai aivojen dynamiikka kuten oskilloiva aktiviteetti ovat vuorovaikutuksessa keskenään tiettyssä aivojen tilassa. Konnektiivisuutta voidaan analysoida esimerkiksi mitattujen signaalien amplitudien, taajuuden tai vaiheen korrelaatiota, koherenssia tai synkroniaa määrittämällä. (Farzan ym. 2016, 8.) Lisäksi konnektiivisuusanalyysissä voidaan käyttää laskennallisesti haastavampia Granger-kausalisuuteen perustuvia toisiinsa yhteydessä olevien rakenteiden vuorovaikutuksen voimakkuuden mittareita (Baccalá ja Sameshima 2001, 465). Niillä pystytään osoittamaan tietovirran suuntaa ja voimakkuutta ROI:den välillä (Petrichella, Johnson ja He 2017, 2; Farzan ym. 2016, 8). Granger-kausalisuuteen perustuvia analyyseja tulisi tutkia verraten simuloituun dataan, sillä on arvioitu, että joitakin näistä analyyseista saattaa häiritä tilavuusjohtuminen ja ne ovat herkkiä suodatuksille sekä lähderekonstruktioille (Farzan ym. 2016, 8). Osittainen suunnattu koherenssi (partial directed coherence, PDC) on Baccalán ja Sameshiman (2001) esittelemä Granger-kausalisuuteen perustuva analyysikeino neuraalisten rakenteiden määrittämiseen taajuustasossa. Petrichella, Johnson ja He (2017) analysoivat aivokuoren konnektiivisuutta käyttämällä MATLAB:n eConnectome:n aDTF:ää (adaptive Directed Transfer Function), joka myös on Granger-kausalisuuteen perustuva analyysikeino, jolla pyritään arvioimaan aktivoituneiden ROI:den dynaamisia yhteyksiä.

EEG:n lähteenpaikannuksen avulla saavutetaan parempi aktivaation paikanerotuskyky kuin aivokuoren topografioilla (Zanon, Battaglini, Jarmolowska, Pizzolato ja Busan 2013, 4). Lähteenpaikannus voidaan tehdä esimerkiksi MATLAB:n eConnectome-työkalun avulla (kuva 11) (Petrichella, Johnson ja He 2017, 17). Vaihtoehtoisesti voidaan käyttää esimerkiksi Brainstorm-ohjelmistoa (kuva 12) (Rogasch ym. 2014, 428). Lähteenpaikannusta häiritsee käänteisongelma, joka johtuu siitä, että EEG:ssä mitattava jännitejakauma syntyy monen eri aivolähteen jännitteen summana. Erilaiset lähdekonfiguraatiot voivat aiheuttaa samankaltaisen kortikaalisen jännitejakaman. Ongelman ratkaisemiseksi on olemassa erilaisia estimointimenetelmiä. (Ebersole 2014a, 31–35.) Käänteisongelma voidaan ratkaista esimerkiksi minimum norm estimation (MNE) -metodilla, jonka tuloksena saadaan virtatiheysjakauma (Fieldtrip 2017).



KUVA 11. Vasemman M1-alueen stimulaation TEP:t ja aktivaation leviäminen. Perhoskuvaaja aikata-
sossa jokaisen elektrodin keskiarvosta, punaisella vaste Cz-elektrodin kohdalta. Huippujen latenssit
merkitty pystysuorilla katkoviivoilla. Keskellä jännitejakauma ja alimpana lähteenpaikannuksen tulok-
sena virtatiheysjakauma (MNE). Virtatiheysjakaumat on normitettu siten, että suurin aktiviteetti saa-
daan näkyviin jokaisessa TEP-huipussa. Maksimaalinen virrantiheys on havaittavissa presentraalialu-
eella käden M1-alueella ja superiorisella frontaalialueella premotorisella aivokuorella. (Petrichella,
Johnson ja He 2017, 5–6: CC-BY: <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.)



KUVA 12. Vasemman DLPF-alueen stimulaation TEP:t ja aktivaation leviäminen. Alimpana kuvassa lähteenpaikannuksen tuloksena saatu virtatiheysjakauma (MNE). (mukaillen Rogasch ym. 2014, 433.)

Ferreri ym. (2017) tutkivat aivokuoren ärtyvyyden ja konnektiivisuuden eroja nuorilla (ka 24,5 v.) ja iäkkäämillä (ka 67,6 v.) koehenkilöillä TMS–EEG:n avulla. He stimuloivat yhteensä 24 koehenkilön vasenta M1-aluetta ja totesivat ryhmien välillä eroja TEP:ien amplitudeissa sekä konnektiivisuuskuvioissa. Iäkkäämillä koehenkilöillä havaittiin 30 ms kohdalla voimakkaampi ärtyvyys prefrontaalialueella ja heikentynyt ärtyvyys 44 ms kohdalla M1-alueella. Lepoliikekynnnyksessä ja MEP:n koossa ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa ryhmien välillä. Myöskään TEP-komponenttien (P30, N44, P60, N100, P180, N280) latensseissa ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa.

TMS–EEG:n tulosten analysoinnissa tulee ottaa huomioon, että pään ja kudoksen morfologia sekä aivo-selkäydinnesteen jakautuminen ja paksuus vaikuttavat mittauksiin. Tämä tulee ottaa huomioon potilaiden ja kontrollimittausten välisiä vertailuja tehtäessä. Kudosten ominaisuuksien vuoksi TMS:n aiheuttama voimakas aktivaatio ei myöskään aina ole kohdassa, joka on lähinnä stimulaatiokelaa. (Farzan ym. 2016, 9.) Aivo-selkäydinnesteen johtavuus on selvästi suurempi kuin aivokudoksen, jo-

ten TMS:n aiheuttama virtatihentymä on gyruksen huipulla, jossa likvortila on kapein ja likvorin virtaus suurin (Bijsterbosch, Barker, Lee ja Woodruff 2012, 678). Eri aivokuoren alueita stimuloitaessa TEP:ien amplitudit, latenssit ja topografiat voivat vaihdella ja vasteiden neurofysiologiset mekanismit voivat olla erilaiset (Chung ym. 2015, 1017). Tulee myös muistaa, että kelan asento sekä tutkittavan vireystila ja muut tutkittavan tilaan liittyvät seikat voivat vaikuttaa vasteisiin (Rossini ym. 2015, 1094).

Ensisijaiselle liikeaivokuorelle (M1) annettujen TMS-pulssien tuottamista TEP:eistä on löydetty tiettyjä toistuvia komponentteja. Toistettavimpia ovat olleet N7, P30, N44, P60, N100 ja P180, joissa N on negatiivinen ja P on positiivinen polariteettihiippu ja numero kuvaa viipymää millisekunneina. Näiden lisäksi komponenteista P13, N18, P190 ja N280 on raportoitu. Vasteiden on todettu kestävän maksimissaan 300 ms asti. (Rossini ym. 2015, 1092–1094.) Raportoidut latenssit sisältävät hieman vaihtelua, esimerkiksi Komssi, Kähkönen ja Ilmoniemi (2004) esittivät TMS–EEG-tutkimuksessaan motorisen aivokuorialueen stimulaation aiheuttavan aivojen kokonaisvasteeseen komponentit N15, P30, N45, P55, N100, P180. He tutkivat seitsemää 22–32-vuotiasta henkilöä; kuutta miestä ja yhtä naista. Bonato, Miniussi ja Rossini (2006) taas raportoivat polariteettihiipuista N10, P14, N18, P30, N40, P60, N100 ja P190. He tutkivat TEP:ihin liittyviä artefaktoja stimuloimalla kuuden tutkimushenkilön M1-alueita TMS:llä. Tutkimushenkilöistä kolme oli naisia ja kolme miehiä, ikä keskimääräisesti 29 vuotta. P14-komponentti rekisteröitiin myös lume-TMS:llä, joten sen todettiin olevan mahdollisesti artefakta. N40-komponentin mainittiin sopivan myös somatosensoriseksi herätevasteeksi ajankohdansa vuoksi. Se ilmeni kuitenkin myös mittausasetelmassa, jossa kelan suunta oli eri ja samanaikaisia MEP:iä ei rekisteröity. Lyhytlatenttien potentiaalien, P5 ja P8, neuraalisesta alkuperästä on vielä eriäviä mielipiteitä. Osassa tutkimuksista niiden on todettu olevan lihasartefaktaa. (Chung ym. 2015, 1013.) Mutanen, Mäki ja Ilmoniemi (2013) testasivat eri TMS-muuttujien vaikutusta lyhytlatenttiseen bifaasiseen EEG-signaalin osaan. He totesivat kelan kallistamisen, kääntämisen ja stimulaatiointensiteetin laskun vaikuttavan selvästi lyhytlatenttisen signaalin amplitudiin, mistä he päättelivät kyseisen signaalin osan johtuvan pääasiassa päänahan lihasten aktivaatiosta.

TMS tuottaa toistettavin latenssein TEP:ejä, mutta komponenttien täsmälliset neurofysiologiset syntymekanismit ovat vielä selvittämättä (Bonato Miniussi ja Rossini 2006, 1700, 1706). Liikeaivokuoren stimulaatiossa N15–P30 komponenttien on ehdotettu kuvaavan paikallista eksitatorista aktiviteettia TEP-amplitudin korreloidessa MEP-amplitudiin. TEP-amplitudin on myös todettu vaihtelevan kelan suunnan mukaan. N45-komponentin on ehdotettu välittyvän inhibitoristen GABA_A-reseptoreiden kautta. (Chung ym. 2015, 1013.) Petrichella ym. (2017) kuvaavat lähes samalla latenssilla havaitsemansa N44-komponentin voivan liittyä myös eksitatoriseen aktiviteettiin ja he toteavat P60-komponentin saattavan liittyä myöhäiskomponenttina somatosensoriseen vasteeseen. Useissa tutkimuksissa on todettu N100-komponentin olevan yhteydessä inhibitorisiin kortikaalisiin toimintoihin ja sen on ehdotettu muodostuvan GABA_B-aktiivisuudesta. Myös prefrontaalialueen N100 on ehdotettu liittyvän GABA_B-välitteiseen inhibitioon. (Chung ym. 2015, 1013.) DU ym. (2017) tutkivat TMS–EEG:llä N100-komponenttien eroavuuksia stimuloiden viittä eri aivokuorialuetta 24 tutkimushenkilöltä. Tutkimushenkilöistä 15 oli miehiä ja 9 naisia, iältään 20–62-vuotiaita. Du ym. havaitsivat, että jokainen stimulaatiokohta aiheutti TEP-vasteen, jossa oli havaittavissa N100-komponentti pääläen alueella.

TMS-stimulaatiopaikka ei merkitsevästi vaikuttanut N100-komponentin amplitudiin. He totesivat N100-komponentin saattavan toimia elektrofysiologisena markkerina yleisemmälle aivokuoren ja mahdollisesti aivokuoren alla olevien rakenteiden toiminnalle.

Zanon ym. (2013) tutkivat vasemman puolen dorsaaliseen premotoriselle aivokuorelle annettua TMS:n aiheuttaman aktivaation leviämistä TMS-EEG:n avulla tutkittavan ollessa silmät kiinni. He tutkivat aktivaatiota 45 ja 200 ms välillä TMS-pulssin jälkeen ja havaitsivat TEP-vasteessa pääkomponentit P60, N95 ja P160. Aktivaation todettiin leviävän pääosin kontralateraaliseen sensomotoriselle ja frontaaliseen aivokuorelle noin 130 ms kohdalla. Eri analyysimenetelmät osoittivat aktivaatiota myös taka-alueilla 70–130 ms kohdalla. He käyttivät analyysissa lähteenpaikannusta ja sLORETA- (Standardized low resolution brain electromagnetic tomography) algoritmia luodakseen kolmiulotteisen jakauman neuraalisesta aktiivisuudesta.

6 KEHITTÄMISPROSESSIN KUVAUS

Tämän opinnäytetyön tekijä on työskennellyt yliopistollisen sairaalan kliinisen neurofysiologian yksikössä, jonka toimeksiantamana tämä opinnäytetyö tehdään, noin yhdeksän vuoden ajan. Kyseisessä terveydenhuollon yksikössä käytetään transkraniaalista magneettistimulaatiota sekä motorisen radaston tutkimisessa että sarja-TMS-hoitokeinona. Yksikössä tehdään myös preoperatiivisia liikeaivo-kuoren kartoitustutkimuksia TMS:n avulla. Yksikössä on käytettävissä TMS–EEG-laite, jota on testattu pienen henkilöstöryhmän kesken. TMS–EEG-menettelyn käyttöönotto on kuitenkin vielä vaillinaisen, esimerkiksi työohjeiden ja perehdytyksen osalta, ja tämän vuoksi laite ei ole rutiinikäytössä.

6.1 Kehittämistyön tarkoitus ja tavoitteet

Tämän opinnäytetyön tarkoituksena oli kehittää kliinisen neurofysiologian yksikön menetelmävalikoimaa ja hyödyntää paremmin olemassa olevien laitteiden käyttöpotentiaalia. Tarkoituksena oli viimeistellä ja dokumentoida kyseisessä terveydenhuollon yksikössä käytettävissä olevan TMS–EEG-laitteen asianmukainen käyttöönotto. Tarkoituksena oli selvittää mitä terveydenhuollon laitteen käyttöönotolta edellytetään ja toteuttaa käyttöönotto niiltä osin, joilta se oli vaillinaisen. Tavoitteena oli tätä kautta tuottaa turvallisempia ja laadukkaampia tutkimuksia ja hoitoja potilaille sekä edistää tieteellisen tutkimuksen mahdollisuuksia yksikössä.

Tämän opinnäytetyön oli tarkoitus tuottaa TMS–EEG-menettelmälle yksikössä hyödynnettävä työohje. TMS–EEG-laite on tarkoitus ottaa kliiniseen käyttöön, epileptisen aivosähkötoiminnan havaitsemiseksi rTMS:n aikana. Lisäksi laitteen muita ominaisuuksia tullaan käyttämään tieteellisessä tutkimuksessa. TMS–EEG:n käyttöönoton etuja ja tutkimusindikaatioita selvitettiin tutkimuksen teoreettisessa viitekehityksessä tutkittuun ja näyttöön perustuvaan tietoon perustuen.

6.2 Toiminnallinen opinnäytetyö kehittämismenetelmänä

Toiminnallinen opinnäytetyö on kehittämistoimintaa, toiminnan kokonaisuuden ymmärtämistä ja työskentelyä, jonka perusteella syntyy uusi asia. Siinä missä tutkimuksellisen opinnäytetyön tuotteena syntyy uutta tietoa eli tutkimustulos, toiminnallisen opinnäytetyön tuotteena syntyy tuotos. Tuotos voi olla esimerkiksi malli, perehdytyskansio tai prosessikuvaus. Toiminnallisen opinnäytetyön vaiheissa otetaan huomioon mukana olevat toimijat ja vaiheissa korostuu vuorovaikutussuhde toimintaympäristöön. (Salonen 2013, 5–7.) Tutkimuksellinen kehittämistoiminta ei sinällään ole tieteen tekemistä, mutta voi sisältää tutkimuksellisia elementtejä. Tiedonhakumenetelmät ovat pääasiassa samoja kuin tieteellisissä tutkimuksissa käytetyt menetelmät. Kehittämistoimintaa kuvaavat käsitteet käytettävyys, toimintavetoisuus, käsitteisiin sitoutuva, näkyvä toiminta, konkreettinen tuotos sekä aika- ja paikkasidonnaisuus. (Salonen 2013, 9–16.)

Toiminnallinen tutkimus on tutkimus, joka tuottaa uutta tietoa käytännön keinoin. Uusien ideoiden ja tekniikoiden kehittäminen on myös osa arkipäivän käytänteitä. Arkipäiväistä kehittämistä kuitenkin

leimaavat henkilön sen hetkiset henkilökohtaiset tavoitteet. Toiminnallinen tutkimus eroaa arkiajattelun kehittämisestä, koska pyrkimyksenä on tuottaa tietoa yleisemmällä tasolla, niin että tieto on uutta ja käytettävissä olevaa myös muille kuin tekijälle itselle. Tutkimus jaetaan kaikkien käyttöön ja on jäsennelty ja rakennettu tieteenalansa sääntöjen mukaan. (Candy 2006, 1–2.)

Menetelmän käyttöönotto on kehittämistoimintaa ja näin ollen tässä opinnäytetyössä käytettäväksi menetelmäksi sopi toiminnallinen opinnäytetyö. Tämän opinnäytetyön tuotteena syntyi laaja kirjallisuuskatsaus sekä käytännön työohje TMS–EEG-tutkimuksen suorittamista varten. Teoreettinen viitekehys toimii itsenäisenä oppimis- ja perehdytysmateriaalina ja sen pohjalta opinnäytetyön tekijä tulee kokoamaan myös luonnoksen menetelmäkuvaukselle. Opinnäytetyön tuote on konkreettinen tuotos, jonka tekemisessä on otettu huomioon työympäristö, jossa ohje tulee käyttöön. Työohje julkaistaan tämän opinnäytetyön liitteenä (liite 3), jolloin se on käytettävissä ja sovellettavissa myös muissa yksiköissä, joissa käytetään TMS–EEG:tä.

6.3 Kehittämistyön toteuttaminen

Kehittämistyön toteuttaminen alkoi materiaalinkeruulla. Opinnäytetyön tekijä perehtyi aihetta koskeviin tieteellisiin julkaisuihin ja kirjallisuuteen sekä kirjoitti teoreettista viitekehystä, jonka keskeisiä termejä olivat TMS, TMS–EEG sekä terveydenhuollon laitteen käyttöönotto. Kun teoreettista tietoa oli karttunut opinnäytetyön tekijälle riittävästi ja tutkimuslupa oli saatu (2/2017), aloitti hän työohjeen työstämisen. Kirjallisena materiaalina käytettiin tieteellisten julkaisujen lisäksi Nexstim Oyj:n eXimia EEG -laitteen ja NBS-järjestelmän käyttöohjeita. Opinnäytetyön tekijä suoritti benchmarkingin Kuopion yliopistollisen sairaalan (KYS) kliinisen neurofysiologian (KNF) yksikössä, jossa TMS–EEG on kliinisessä ja tutkimuskäytössä. Opinnäytetyön teoreettiseen viitekehykseen lisättiin oma potilastapaus TMS–EEG:n käytön havainnollistamiseksi. Opinnäytetyön tekijä selvitti, mitä vaiheita TMS–EEG-laitteen käyttöönotosta puuttui ja huolehti niiden lisäämisestä käyttöönottokaavakkeelle ja suorittamisesta soveltuvin osin. Teoreettisen viitekehyksen kirjoittaminen ja työohjeen täydentäminen jatkuivat limittäin opinnäytetyön kirjoittamisen loppusuoralle asti. Kun TMS–EEG:n työohjeet olivat valmiit, niitä testattiin käytännössä. Kommentteja työohjeiden korjausehdotuksiksi kerättiin työohjeen testaajilta ja ohjetta muokattiin näiden kommenttien pohjalta.

Tässä opinnäytetyöprosessissa havaittiin, että TMS–EEG-laitteen käyttöönottoon liittyvät puutteet kohdeyksikössä koskivat lähinnä henkilökunnan osaamisen varmistamista. Laitteessa oli vaadittavat merkinnät ja laitevalmistaja oli toimittanut laitteen englanninkieliset käyttöohjeet. Laite oli CE-hyväksytty ja sähköturvallisuus ja viranomaisten vaatimusten täyttyminen oli tarkistettu sairaanhoitopiirin teknisten palveluiden henkilökunnan toimesta laitteen saapuessa. Laitteen käyttöpaikka oli turvalliseen käyttöön soveltuva. (vrt. Laki terveydenhuollon laitteista ja tarvikkeista 2010, §24.) Laitteiden toiminnan seuraamiseksi oli olemassa sähköinen seurantajärjestelmä (vrt. Laki terveydenhuollon laitteista ja tarvikkeista 2010, §26). Henkilökunta oli saanut käyttökoulutusta laitteelle ja TMS–EEG-laitetta oli myös käytännössä testattu. Koska asianmukaisia työohjeita ei ollut tehty, olisi kuitenkin epätodennäköistä, että kaikki testauksessa mukana olleet osaisivat sitä käyttää. Kaikkia työvaiheita ei myöskään ollut vielä tarkkaan sovittu laitteen rutiinikäyttöön liittyen. Terveydenhuollon laitetta ei

voida käyttää ilman riittävän osaamisen omaavaa henkilökuntaa. Työohjeet ovat olennainen osa osaamisen kehittämistä ja ylläpitämistä. Opinnäytetyön edetessä jouduttiin pohtimaan käytännön resurssien kannalta järkeviä ja ajankohtaisia käyttöönoton vaiheita ja osaamisen tason tarvetta. Koska tutkimusprojekteja, jossa TMS–EEG:tä hyödynnetään, ei ole vielä aloitettu, ei syvällistä osaamista TEP:ien mittaamisesta vielä koettu tarvittavan. Perehdytystä ei kannata tehdä, ennen kuin tiedetään ketkä tutkimusta tulevat suorittamaan. Lisää yksikön henkilökuntaa tulisi kuitenkin perehdyttää TMS–EEG:n käyttöön aivotoiminnan monitorointikeinona esimerkiksi sarja-TMS-hoidon aloituksessa. Muut puutteet, joita käyttöönotossa havaittiin, koskivat kyseisen yksikön laatukäsikirjassa määritettyjä, eivät lainsäädännöllisiä seikkoja. Laatukäsikirjan mukaiseen menetelmän käyttöönotto-kaavakkeeseen kirjattiin suoritettut käyttöönoton vaiheet sekä puutteet, joihin tulisi vielä tulevaisuudessa kiinnittää huomiota.

6.3.1 Potilastapaus

Tapauselostus on lääketieteellisen kirjoituksen alatyyppejä, jonka julkaisussa tulee ottaa huomioon potilaan yksityisyyden suoja (Suomen Lääkäriliitto 2013, 1). Potilastapauselostukset ovat usein opettavaisia ja mielenkiintoisia. Potilaan yksityisyys varmistetaan muun muassa huolehtimalla, ettei potilasta pysty tunnistamaan valokuvasta ja tarvittaessa muuttamalla tekstin yksityiskohtia. Vähintään silloin, jos on olemassa riski potilaan tunnistamiseen, tulee potilaalta pyytää kirjallinen lupa. (Lääkärilehti 2018.) Suositeltavaa on pyytää potilaalta joka tapauksessa lupa hänen tietojensa käyttämiseen (Suomen Lääkäriliitto 2013, 1).

Tämän opinnäytetyön teoreettisessa viitekehyksessä esitetään potilastapaus TMS:n yhteydessä tehtävän EEG-monitoroinnin käytön havainnollistamiseksi. TMS–EEG:tä voidaan käyttää, kun halutaan monitoroida potilaan EEG:tä esimerkiksi ensimmäisen sarja-TMS-hoidon aikana (vrt. Määttä ym. 2012, 2922; Rossi ym. 2009, 2020). Potilaan henkilötietoja, kuten nimeä ja henkilötunnusta tai kuvaa ei käytetty, joten potilas ei ole tunnistettavissa tai jäljitettävissä. Potilaalle annettiin kuitenkin kirjallinen tiedote opinnäytetyöstä (liite 1) ja pyydettiin kirjallinen suostumus potilastietojen käyttöön opinnäytetyössä (liite 2). Tiedotteessa kerrottiin opinnäytetyön tarkoitus, tietojen luottamuksellisuutta koskevat asiat, kuten potilastapauksessa esitettävät asiat, sekä suostumuksen antamisen hyödyt ja haitat. Potilastapauksista ei olisi esitetty tässä opinnäytetyössä, jos lupaa ei olisi saatu potilaalta. Potilasta ei millään tavoin painostettu, vaan suostumuksen antaminen perustui täysin vapaaehtoisuuteen. Opinnäytetyön tekijä arvioi kyseisen henkilön olevan pätevä päätöksentekoon. Tiedot kerättiin potilastietojärjestelmästä tutkimussuunnitelmassa ja potilaalle annettussa tiedotteessa mainittuna ajanjaksona (kevällä 2017). Tiedot kirjattiin alusta asti ilman tunnistetietoja. Suostumuksen antaminen ei aiheuttanut potilaalle ylimääräisiä käyntejä sairaalassa eikä muuta haittaa. Se ei aiheuttanut myöskään muutoksia hänen hoitoonsa. Potilaalle annettiin mahdollisuus pyytää tiedot tarkistettavaksi ja mahdollisuus perua suostumus ennen opinnäytetyön julkaisua. Tutkimuksesta kerrottiin neutraaliin sävyyn, tietoja ei vääristelty eikä potilasta millään tavoin painostettu suostumuksen antamiseen.

6.3.2 Työohje

Työohjeen (liite 3) laatimisen perustaksi opinnäytetyön tekijä perehtyi TMS–EEG:tä koskevaan teoriatietoon ja näyttöön perustuvaan tietoon. Opinnäytetyön tekijälle TMS:n käyttö hoitomuotona oli entuudestaan tuttu, sillä sarja-TMS-hoidon antaminen oli usean vuoden ajan ollut osana hänen työnsä kuvaansa. Lisäksi hän oli päässyt mukaan TMS–EEG:n testaustilanteisiin, suorittanut joitakin työvaiheita testaustilanteissa itse ja ollut testimittauksissa koehenkilönä. Hän oli myös osallistunut TMS–EEG:tä koskeville luennoille. Aihe vaati tästä huolimatta runsaasti perehtymistä. Työohjeen tekoprosessiin kuului teoreettisen perehtymisen lisäksi TMS–EEG- ja TMS-laitteiden käyttöohjeiden lukeminen, jotta varmistettiin, että käyttö on valmistajan ohjeiden mukaista (vrt. Laki terveydenhuollon laitteista ja tarvikkeista 2010, §24). Työohjeen laatiminen edellytti myös TMS–EEG-laitteen testausta. Testaus tapahtui itsenäisesti sekä yksikön sairaalafyysikon kanssa yhdessä. Sairaalafyysikko kertoi myös pääpiirteitä signaalinkäsittelystä MATLAB:n avulla.

Osana tätä opinnäytetyötä tehtiin tutustumiskäynti ja benchmarking Kuopion yliopistollisen sairaalan (KYS) kliinisen neurofysiologian (KNF) yksikköön, jossa TMS–EEG on jo useita vuosia ollut käytössä. Lupa benchmarkingiin kysyttiin ja saatiin KYS:n KNF-yksikön osastonhoitajalta. Käytännön asioista ja aikataulusta sovittiin KYS:n KNF:n TMS–EEG-tutkimusta suorittavien henkilöiden kanssa. Benchmarking on oppimistarkoituksessa tai toiminnan arviointiin liittyen suoritettavaa toimintaa, jossa vertaillaan metodeita tai toimintaa prosessien välillä (Slack, Chambers ja Johnston 2004, 770). Benchmarkingin laajan levinneisyyden perustana on havainto, että haasteet, joita toiminnanjohtamisessa kohdataan, eivät yleensä ole ainutlaatuisia, vaan muissa toimintaympäristöissä on kohdattu samankaltaisia ongelmia. Lisäksi on todennäköistä, että jossain on löydetty parempi keino asioiden hoitamiseen. Benchmarking on käytännönläheinen oppimis- ja omaksumisprosessi, jossa tavoitteena on oppia toisilta. Benchmarking-prosessin kannalta oleellisen tärkeää on suunnittelu, jossa määritetään tavoiteltavissa oleva ja realistinen kohde oppimisprosessille. Benchmarking-prosessia helpottaa, jos etukäteen on perehdytty julkisesti saatavilla olevaan tietoon asiaa koskien. (Chambers ja Johnston 2004, 644–646.) Ennen benchmarking-käyntiä opinnäytetyön tekijä oli perehtynyt TMS–EEG:tä koskevaan näyttöön perustuvaan tietoon sekä laitteiden käyttöohjeisiin. Opinnäytetyön tekijä teki edeltävästi tarkistuslistan asioista, jotka benchmarkingin aikana tulisi selvittää. Benchmarking toteutettiin havainnoimalla TMS–EEG:n käyttöä aidossa tutkimustilanteessa KYS:ssä toukokuussa 2017. Opinnäytetyön tekijä seurasi ja havainnoi tutkimuksen tekemistä sekä kysyi aiheeseen liittyviä kysymyksiä yksikön asiantuntijoilta. Opinnäytetyön tekijälle esiteltiin myös TMS-herätevasteiden signaalinkäsittelyä.

Ohjeen laatimisessa otettiin huomioon kohderyhmä, jonka käyttöön ohje kyseisessä yksikössä tulee (vrt. Hirsjärvi, Remes ja Sajavaara 2008, 273–292). Haasteena ohjeen teossa oli, että laitetta tullaan käyttämään sekä TMS:n aikana tehtävässä EEG-monitoroinnissa kliinisessä potilastyössä että TMS-herätepotentiaalien mittauksessa kliinisessä tutkimustyössä. Kliinisessä potilastyössä laitteen käyttäjänä tulee todennäköisesti toimimaan lääkäri-hoitajatyöpari ja tutkimustyössä mahdollisesti tutkijalääkäri tai -fyysikko yhdessä fyysikon ja/tai hoitajan kanssa. Laitteen käyttäjinä on keskenään hyvin

erilaisen kokemuspohjan omaavia henkilöitä. Sekä laitteen käytöstä että elektrodien kiinnittämiseen liittyvistä asioista pyrittiin tekemään tämän vuoksi mahdollisimman kattava ohjeistus.

Työohjeessa pyrittiin luettavuuteen ja ymmärrettävyyteen. Työvaiheiden järjestys mietittiin tarkoin ja sen mukaan määritettiin kappaleiden järjestys, jotta ohje etenisi loogisessa järjestyksessä. Lauseet pyrittiin muotoilemaan täsmällisesti ja termejä käytettiin johdonmukaisesti. (vrt. Hirsjärvi, Remes ja Sajavaara 2008, 273–292.) Englanninkielisen TMS–EEG-laitteen käyttöohjeen termit suomennettiin mahdollisimman ymmärrettävällä tavalla ja mahdollisuuksien mukaan käytettiin suomenkielisessä TMS-laitteen käyttöohjeessa käytettäviä termejä. Osa termeistä, esimerkiksi erilaiset suodatusyökalut, selitettiin, mutta osan oletettiin olevan ohjeen käyttäjille tuttuja (vrt. Pyhälähti 2002). Ohjeessa käytettiin runsaasti luetteloita, jotta työvaiheet saatiin selvästi eroteltua, vaikkakin tämä saattaa antaa viimeistelemättömän kuvan lukijalle (vrt. Pyhälähti 2002). Työohjeeseen sisällytettiin tekstin lomaan kuvia. Opinnäytetyön tekijä otti työohjeessa käytettävät kuvat ja kuvakaappaukset itse ja pyrki niiden avulla selkeyttämään ja havainnollistamaan työohjetta. Työohje on melko pitkä (21 sivua), joten siihen lisättiin sisällysluettelo ja pikaohjeet. Pikaohjeita seuraa laitteen kuvaus. (vrt. Pyhälähti 2002.)

TMS–EEG:n mittauksen jälkeen suoritettavaa signaalinkäsittelyä käsiteltiin työohjeessa vain pääpiirteittäin, sillä sitä ei tarvita TMS-hoidon yhteydessä tehtävässä EEG-monitoroinnissa ja TEP-vasteita mitattaessa käytettävistä signaalinkäsittelykeinoista päättää vastuussa oleva tutkija. Lisäksi opinnäytetyön tekijä kokee signaalinkäsittelyn olevan hänen osaamisalueensa ulkopuolella; se kuuluu yleensä fyysikoille tai tutkijalääkäreille. Työohjeet tehtiin toimintayksikön virallisiin pohjiin sähköisessä muodossa sekä tulostettiin tutkimushuoneeseen. Näin ne ovat helpoiten hyödynnettävissä ja tarpeen vaatiessa muokattavissa toimintayksikössä.

Terveystieteiden laitteen käyttöönotossa sekä TMS–EEG-laitteen käytössä monet ammattiryhmät tekevät yhteistyötä. Näistä seikoista johtuen oli tärkeää, että työohjeen muokkaamisessa ja muihin käyttöönottoon liittyvissä asioissa opinnäytetyön tekijä sai apua kyseisen toimintayksikön sairaalafyysikolta. Myös yksikön ylilääkäri luki opinnäytetyön ja työohjeen sekä antoi korjausohjeita. Yksikön ylilääkäri on viime kädessä vastuussa laitteen käyttöönotossa vaadittavista toimenpiteistä, kuten perehdytyksen tarpeesta. Työohjeen teon lisäksi opinnäytetyön tekijä tarkisti käytettävien välineiden riittävyyden ja tulosti laitteelle muun muassa sessiolistan tutkimusten nimeämisen helpottamiseksi, sekä silmänliikeartefaktin ennaltaehkäisyssä käytettävän katseenkohdistusrastin. Välineisiin myös lisättiin selkeyttäviä tekstejä.

Työohjetta testattiin käytännössä (4/2018). Testauksessa oli mukana lääkäri, hoitaja sekä sairaalafyysikko. Opinnäytetyön tekijä oli laatinut mittausasetelman, jota voitiin hyödyntää TMS-herätepotentiaalien mittauksessa testitilanteessa. Mittausasetelma tässä tapauksessa käsittää tutkittavan behavioraalisen tilan, stimulaatiomuuttujat kuten stimulaatiopaikan ja stimulaation voimakkuuden (vrt. Farzan ym. 2016, 5). Lisäksi mittausasetelma käsitti EEG-laitteen asetukset. Työohjeen testaajilta kerättiin testauksen jälkeen korjausehdotuksia kirjallisesti ja suullisesti. Ohjetta muokattiin näiden

kommenttien pohjalta. Työohjeen testaamisen jälkeen ohjeeseen lisättiin kuva, joka toimii esimerkkinä laitteiden keskinäisestä asettelusta. Ohjeeseen lisättiin myös kaksi kuvaa EEG-ohjelman käyttöön liittyen, minkä koettiin testaustilanteessa selventävän ohjetta. Työohjeesta poistettiin joitakin rutiinikäyttöön liittymättömiä ohjeita.

7 POHDINTA

7.1 Opinnäytetyön eettisyys ja luotettavuus

Opetus- ja kulttuuriministeriön asettama tutkimuseettinen neuvottelukunta on määritellyt ja julkaisut ohjeistuksen hyvästä tieteellisestä käytännöstä ja sen käsittelemisestä Suomessa (2012). Tämän opinnäytetyön tekijä vakuuttaa toimineensa hyvän tieteellisen käytännön mukaisesti kaikissa opinnäytetyöprosessin vaiheissa. Tutkimuslupa haettiin asianmukaisesti sairaanhoitopiiriltä ja lupa saatiin (2/2017). Tämä opinnäytetyö ei ole lääketieteellinen tutkimus, joten eettisen toimikunnan puolta ei tarvinnut hakea. Asia varmistettiin sairaanhoitopiirin kliinisestä tutkimuskeskuksesta. Tämä opinnäytetyö ei tuo uutta tutkimustietoa, vaan hyödyntää ja kokoaa jo olemassa olevaa tieteellistä tietoa liittyen transkraniaaliseen magneettistimulaatioon (TMS), TMS-laitteistoon yhdistettävään elektroenkefalografiaan (TMS–EEG) sekä terveydenhuollon laitteen käyttöönottoon. Opinnäytetyön tekijä noudatti rehelliisyyttä ja huolellisuutta opinnäytetyön jokaisessa vaiheessa sekä noudatti kriittisyyttä lähteiden valinnassa. TMS–EEG-tutkimuksien luotettavuuteen liittyy kuitenkin monia asioita, kuten käytetyt signaalinkäsittelymenetelmät ja niiden järjestys, joiden suhteen opinnäytetyön tekijä kokee osaamistasonsa ja arviointikykynsä olevan heikkoa (vrt. Rogasch ym. 2017, 942–943). Kaikki käytetyt lähteet on merkitty asianmukaisella tavalla ja rehelliisyyttä noudattaen. Opinnäytetyön vaiheista on raportoitu rehelliisesti. Tämän opinnäytetyön raportti sekä opinnäytetyön tuotoksena syntynyt työohje julkaistaan sähköisessä muodossa ja ne ovat näin ollen kenen tahansa asiasta kiinnostuneen hyödynnettävissä. Työohje on kuitenkin aina kohderyhmälleen räätälöity ja toimintayksikön käytöjen mukainen, joten sen käyttöönotossa tulee myöskin noudattaa kriittisyyttä. Opinnäytetyön tekijä työskentelee yksikössä, jonka toimeksiannosta tämä opinnäytetyö on tehty. Opinnäytetyön ohjaajana toimi kyseisessä yksikössä toimiva sairaalafysikko ja opinnäytetyön tarkisti loppuvaiheessa myös yksikön ylilääkäri. Opinnäytetyön laatimisen edellyttämästä TMS–EEG-laitteen testauksesta ja yksikön henkilökunnan antamasta edellä mainitusta tuesta sovittiin tutkimuslupaa haettaessa.

Ihmisen itsemääräämisoikeutta ja ihmisarvon kunnioittamista tulee pyrkiä noudattamaan kaikessa tutkimuksessa. Tutkimukseen osallistuvilta henkilöiltä tulee yleensä pyytää suostumus ja sen antamisen tulee olla vapaaehtoista eli täysin pakottomatonta. Henkilön tulee olla riittävästi perehdytetty tutkimuksen kulkuun ja siihen mitä tutkimuksesta saattaa seurata. Suostumus on pätevä, kun henkilö on kykenevä ymmärtämään tämän tutkimukseen liittyvän tiedon sekä kun hänen on arvioitu olevan kypsä ja pätevä päätöksentekoon. (Hirsjärvi, Remes ja Sajavaara 2008, 25.) Tässä opinnäytetyössä ei käytetty koehenkilöitä eikä kyseessä ollut ihmiseen kohdistuva tutkimus. Opinnäytetyössä esiteltiin kuitenkin potilastapaus. Potilaalta, jonka tietoja käytettiin, kysyttiin asianmukainen kirjallinen suostumus potilastietojen käyttöön ja julkaisuun opinnäytetyö yhteydessä. Tietoja käytettiin

niin, että potilas ei ole tunnistettavissa tästä opinnäytetyöstä. Potilasasiakirjoja tai potilaan tunnistetietoja ei viety sairaala-alueen ulkopuolelle missään työvaiheessa.

Opinnäytetyöhön liittyi benchmarking Kuopion yliopistollisen sairaalan (KYS) klinisen neurofysiologian (KNF) yksikköön. Benchmarkingiin liittyvien henkilöiden nimiä ei mainita tässä opinnäytetyössä eikä heidän toimintaansa arvioitu. Myöskään tutkittavaan liittyviä tietoja tai tuloksia ei käytetty eikä julkaista. Opinnäytetyön tekijä kertoi benchmarking-tilanteesta, kuinka benchmarkingista saatua tietoa tulitaisiin käyttämään. Benchmarking oli opinnäytetyön tekijälle oppimisprosessi ja keino parantaa opinnäytetyön tuotoksena syntyneitä työohjetta ja sen luotettavuutta. Opinnäytetyön tekijä kokee saaneensa useita hyviä vinkkejä TMS–EEG:n käytännön suorittamiseen. Toimintatapoja ei kopioitu suoraan ohjeeseen, vaan asioita pohdittiin opinnäytetyön tekijän työyksikössä ja KYS:n toimintatapoja käytettiin soveltavin osin ohjeessa. Opinnäytetyön tekijä kokee benchmarkingin parantaneen tämän opinnäytetyön ja sen tuotoksena syntyneen ohjeen laatua ja lisänneen opinnäytetyön teon mielekkyyttä. Benchmarking oli opinnäytetyön tekijän mielestä tärkeä lisä opinnäytetyössä käytettäviin materiaalinkeruumenetelmiin. Opinnäytetyön tekijä kokee hahmottaneensa myös TMS–EEG:tä koskevaa teoretietoa paremmin benchmarkingin jälkeen. Koska EEG:n signaalinkäsittely oli ennen tämän opinnäytetyön tekoa täysin vierasta opinnäytetyön tekijälle, oli benchmarkingin kautta saatu opastus oleellisen tärkeää kokonaisuuden ymmärtämisen kannalta.

Opinnäytetyön tekijällä oli entuudestaan kokemusta sarja-TMS-hoidon antamisesta sekä EEG-rekisteröinnistä. Opinnäytetyön tekijä oli myös saanut käyttöopastusta TMS–EEG-laitteelle ja ollut mukana laitteen testauksessa sekä toiminut koepotilaana TMS–EEG-mittauksissa. Opinnäytetyön tekijä kokee koepotilaana toimimisen laajentavan tutkimuksen suorittajan näkökulmaa. Sillä voidaan edistää potilaan kokemaa turvallisuudentunnetta tutkimuksen aikana sekä tutkimuksen laadukkuutta esimerkiksi potilaan rentoutumisen ja oikenalaisen ohjaamisen kautta. Opinnäytetyön tekijän ymmärtämys koskien TMS-herätepotentiaaleja oli kuitenkin hyvin suppeaa ennen opinnäytetyöprosessin aloittamista. Opinnäytetyön tekijä kokeekin aihepiirin haastavuuden ja edeltävät tiedolliset puutteet TMS-herätepotentiaaleja ja signaalinkäsittelyä koskien opinnäytetyön luotettavuutta heikentävänä tekijänä. Tätä luotettavuutta heikentävää tekijää opinnäytetyön tekijä kuitenkin pyrki minimoimaan perehtymällä laajasti aiheeseen liittyvään tieteelliseen tietoon. Tärkeänä luotettavuutta parantavana tekijänä opinnäytetyön tekijä kokee sen, että opinnäytetyön ohjaajana toimi kyseisessä yksikössä toimiva sairaalafyysikko ja korjausehdotuksia saatiin myös ylilääkäriltä, joka tarkasti kirjallisen työn ja työohjeen. Koska TMS–EEG-laitetta käyttävät useat eri ammattiryhmät, myös opinnäytetyön tuotoksena syntynyt työohje tuli tarkistaa ja testata moniammatillisesti.

Tässä opinnäytetyössä käytettyjen kuvien valinta tehtiin tarkoin harkitsemalla. Pyrkimyksenä oli havainnollistaa tekstiä ja lisätä ymmärrettävyyttä. Kaikki käytetyt kuvat mainitaan myös tekstissä. Jokaisessa kuvassa on mainittu kuvan alkuperäinen lähde. Kuvien tekijänoikeuksien ymmärtäminen ei ollut jokaisessa tapauksessa täysin yksiselitteistä. Julkistetusta teoksesta saa ottaa kuvia tieteelliseen esitykseen, jos ne liittyvät tekstiin (Tekijänoikeuslaki 1995, §25). Kun teos tai sen osa julkaistaan, tulee tekijä ilmoittaa hyvän tavan vaatimalla tavalla. Teosta ei saa muuttaa tekijän kirjallista tai tai-

teellista arvoa loukkaavalla tavalla. (Tekijänoikeuslaki 2015, §3.) Useassa tässä opinnäytetyössä käytettävässä kuvassa on kirjoittajan antama rajoittamaton käyttöluva Creative Commons Attribution Licensen kautta. Linkki käyttölupaan on merkitty kyseisiin kuviin. Rajoittamaton käyttö edellyttää, että alkuperäinen kirjoittaja ja lähde mainitaan. Osa kuvista on opinnäytetyön tekijän muokkaamia niin sanotuiksi uusiksi teoksiksi. Näihin kuviin on lähinnä lisätty selventäviä tekstejä ja jokaiseen on merkitty mistä alkuperäisestä lähteestä kuva on mukailtu. Muokkaus on tehty tekijää kunnioittavalla tavalla.

Opinnäytetyön tuotoksena syntyneen työohjeen julkaiseminen ei ollut itsestäänselvää, sillä ohjeessa oli kuvakaappauksia ohjelmistosta ja sen tekemiseen käytettiin laitevalmistajan käyttöohjeita. Käyttöohjeessa kiellettiin tietojen luovutus kolmansille osapuolille ilman valmistajan lupaa. Lupa työohjeen julkaisemiseen ja kuvien käyttöön kysyttiin Nexstim Oyj:n edustajalta. Lupa kuvien käyttöön ja ohjeen julkaisuun saatiin (5/2018). Ohjeen sisältöön ja sen oikeellisuuteen ei otettu kantaa Nexstim Oyj:stä, koska ohje on työyksikköön tehty oma ohje.

7.2 Työohjeen tarkastelu

Opinnäytetyön tuotoksena syntynyt TMS–EEG-työohje (liite 3) käsittää ohjeet sekä sarja-TMS-hoidon tai preoperatiivisen kartoitustutkimuksen aikana tehtävään EEG-monitorointiin että TMS-herätepotentiaalien (TEP) mittaukseen. Työohje on jaoteltu pääotsikoin:

- Sisällys
- Pikaohje: TEP-mittaus
- Pikaohje: EEG-valvonta
- Laitteet
- Välineet
- Laitteiden asettelu
- Laitteen ja ohjelman käynnistys
- Vasta-aiheiden tarkistus potilaalta
- Rekisteröinnin tietojen kirjaaminen EEG-laitteelle
- Kalibrointi
- Elektrodiin kiinnitys ja impedanssien tarkistus
- EEG-rekisteröinnin asetukset
- Nexstim TMS -laitteen käyttö
- EEG-tallennuksen aloittaminen ja näyttöasetukset
- Istunnon lopettaminen
- Välineiden puhdistus
- Tulosten tarkastelu ja istuntotietojen muokkaus EEG-laitteella
- Ohjelman sulkeminen
- Mittaustulosten käsittely

Ohje etenee tutkimuksen suorittamisen kannalta loogisessa aikajärjestyksessä. Ohjeeseen on lisätty linkkejä muihin ohjeisiin kuten vasta-aiheluetteloon ja lepoliikekynnyksen määrittämisen työohjeeseen. TMS–EEG-työohje on tarkoitettu kyseiseen menetelmään perehdytetyille henkilölle, joka saattaa olla esimerkiksi hoitaja, lääkäri tai sairaalafyysikko. Useimmiten sama henkilö ei tee kaikkia ohjeessa mainittuja työvaiheita, vaan yhteistyötä tekee muutama henkilö. Elektrodien kiinnittämisestä voi huolehtia esimerkiksi hoitaja ja stimuloinnin ja analyysin suorittaa lääkäri tai sairaalafyysikko. Ohjeeseen on liitetty tekstin lomaan kuvia. Opinnäytetyön tekijän mielestä ohjeen selkeyttä kuitenkin heikentää saman ohjeen käyttö useammassa eri tarkoituksessa. Työvaiheita on paljon enemmän TEP-mittauksessa kuin EEG-monitoroinnissa. Tämän vuoksi EEG-monitorointia tehtäessä kyseinen työohje saattaa tuntua liian raskaalta ja yksityiskohtaiselta. Työohjeeseen lisättiin siksi pikaohjeet kumpaankin eri käyttötarkoitukseen, jotta käyttö olisi sujuvampaa ja ohjetta voitaisiin käyttää myös nopeaan työvaiheiden silmäilyyn. Kun halutaan mitata TEP:ejä, tulee etukäteen tietää, mitä mittaus- ja analysointiasetuksia käytetään. TEP-mittauksen mittaussasetuksista, kuten stimulointipaikasta, stimuloinnin aikavälistä ja tutkittavan tilasta päättää vastuussa oleva tutkija. Tämän vuoksi täysin tyhjentäviä ohjeistuksia ei voitu laittaa tähän käytännön työohjeeseen. TMS–EEG:n signaalinkäsittely on kehittyvä ja muuttuva aihealue, johon uusia ja parempia keinoja löydetään jatkuvasti. Signaalinkäsittelyyn ei ole yhtä ainoaa toimintatapaa, ja käytettävistä keinoista päättää aina tutkija. Tämän ja opinnäytetyön tekijän rajallisen tietopohjan vuoksi työohjeessa käsiteltiin signaalinkäsittelyä vain pääpiirteittäin.

Työohjeet ovat työntekoa helpottavia ja työn tuloksen laatua parantavia yksikkökohtaisia ohjeistuksia, joita voidaan hyödyntää työntekijän perehdytyksessä sekä osaamisen ylläpitämisessä. Terveystieteiden tutkimusten menetelmien tulee olla ajantasaisia ja laadukkaita (Terveystieteiden tutkimuslaki 2010, §8). Ohjeet tulee pitää ajantasalla ja niiden päivittämiseen tulee määrittää vastuhenkilö. Tämän opinnäytetyön tuotoksena syntynyt työohje on tehty yksikön viralliseen dokumenttipohjaan ja siihen on kirjattu vaadittavat ylä- ja alatunnisteet. Ohjetta tulee pitää ajantasalla yksikössä nimetty menetelmän vastuhenkilö.

Tämän opinnäytetyön tuotoksena syntyneen työohjeen hyödyllisyys tulee selviämään tulevaisuudessa, kun nähdään kuinka aktiiviseen käyttöön laite vakiintuu. Toisaalta työohjeen merkitys korostuu silloin, kun tutkimuksia tulee tiettyjen henkilöiden kohdalle vain harvoin. Laite ei ole enää kovin uusi, ja kuten kaikkien laitteiden kohdalla, jossain vaiheessa tulee ajankohtaiseksi hankkia korvaavia laitteita. Tällöin tämän opinnäytetyön tuotoksena syntynyt työohje erityisesti ohjelmiston käytön suhteen tulee uudistaa. TMS–EEG-menetelmä on myös jatkuvasti kehittyvä, erityisesti signaalinkäsittelyn osalta, joten menetelmän uusinta tutkittua tietoa tulee pitää silmällä (vrt. Rogasch ym. 2017, 937). Tämä koskee erityisesti TMS-herätevästeiden mittausta ja tieteellistä tutkimusta.

7.3 Ammatillinen kehittyminen opinnäytetyöprosessin aikana

Tämän opinnäytetyön aiheen valinta perustui käytännön tarpeeseen suorittaa loppuun asianmukainen TMS–EEG-laitteen käyttöönotto kliinisen neurofysiologian yksikössä, jossa opinnäytetyön tekijä työskentelee. Aihe tuntui opinnäytetyön tekijästä luontevalta, sillä osa aihepiiristä oli opinnäytetyön

tekijälle entuudestaan tuttua. Opinnäytetyön tekijälle ei tullut yllätyksenä, että TMS–EEG:n avulla mitattavien TMS-herätepotentiaalien ymmärtäminen vaatisi syvällistä perehtymistä, sillä se erosi huomattavasti opinnäytetyön tekijän aiemmasta osaamis pohjasta. Opinnäytetyön tekijälle oli opinnäytetyöprosessin aikana haasteellista rajata teoreettiseen viitekehykseen tuleva tieto. Opinnäytetyön tekijä päätyi kirjoittamaan asiasta melko laajasti, sillä teoreettista viitekehystä voitaisiin hyödyntää perehdytysmateriaalina haasteellisena koettuun TMS–EEG-menetelmään liittyen kyseisessä toimintayksikössä.

Menetelmän käyttöönotto terveydenhuollon toimintayksikössä edellyttää laissa säädettyjen asioiden huomioimista sekä kyseisen toimintayksikön toimintatapojen noudattamista. Toimintayksikön toimintatapoihin ja laatuvaatimuksiin vaikuttavat käytössä olevat standardit ja toimintayksikön tai menetelmän akkreditointi. Menetelmän käyttöönotto on kliinisen neurofysiologian yksikössä moniammatillista yhteistyötä, jossa tarvitaan usein sairaalafysikkoja, erikoislääkäreitä, laboratorio- tai sairaanhoitajaa sekä testimittauksien koehenkilöitä (vrt. VSSHP, TYKS, kuvantamisen toimialue, kliininen neurofysiologia 2016). Tämän opinnäytetyön suunnitteluvaiheessa ensimmäisenä tarkoituksena oli laatia työohje TMS–EEG-tutkimuksen suorittamiselle. Koska huomattiin, että menetelmän käyttöönotosta ei ollut vielä aloitettu laatimaan asianmukaista käyttöönottokaavaketta, lisättiin opinnäytetyön tarkoitukseen TMS–EEG:n käyttöönoton laajempi tarkastelu ja viimeistely. Opinnäytetyön tekijä oli aiemmin osallistunut laitteiden käyttöönottoon kliinisen neurofysiologian yksikössä. Tämän opinnäytetyön myötä opinnäytetyön tekijä kuitenkin ensimmäistä kertaa perehtyi käyttöönoton kokonaisuuteen ja luki aiheeseen liittyvää lainsäädäntöä. Menetelmän tai laitteen käyttöönotto on tärkeä osa kliinisen neurofysiologian yksikön toimintaa, sillä käytettävien laitteistojen tulee olla toimivia ja menetelmien tulee olla ajantasaisia ja tutkitun tiedon mukaisia.

Opinnäytetyön tekijä kokee tämän opinnäytetyöprosessiin tukeneen opinnäytetyön tekijän asiantuntijuutta koskien terveydenhuollon menetelmän käyttöönottoa, transkraniaalista magneettistimulaatiota (TMS) sekä TMS–EEG:tä. Opinnäytetyön tekoprosessi lisäsi teoreettisen tietämyksen ja kyseisten laitteiden käyttöosaamisen lisäksi opinnäytetyön tekijän ammatillista kehittymistä tiedonhankinnassa sekä terveydenhuollon yksiköiden välisen yhteistyön tärkeyden ymmärtämisessä. Tiedon hankinta ja jako ovat nykyaikaisten tiedonhankinta- ja viestintäkeinojen, kuten videovälitteisten koulutusten, kautta lisääntyneet myös kliinisen neurofysiologian alalla. Opinnäytetyön tekijä kokee viestinnän olevan olennainen osa terveydenhuollon tason ylläpitämistä ja yhtenäisten käytäntöjen saavuttamista. Benchmarking edisti opinnäytetyön tekijän asiantuntijuutta koskien TMS–EEG:tä, sillä edeltävästi hänen tietonsa olivat lähinnä teoretiedon ja TMS–EEG-laitteen testaustilanteiden varassa. Benchmarking helpotti suuresti menetelmän ja sen käyttöaiheiden ymmärrystä. Opinnäytetyön tekijä kokee kehittyneensä menetelmän käyttöönoton hallinnassa ja dokumentoinnin osaamisessa. Opinnäytetyön tekijän tiedonhankintataidot ovat kehittyneet sekä menetelmiin että yleisiin säädöksiin liittyen. Uusien kansainvälisten suositusten seuraaminen on terveydenhuollon alalla tärkeää ja yleensä omasta aktiivisuudesta riippuvaisia. Tietoa on saatavilla runsaasti, mikä luo myös haasteita olennaisen ja oikeellisen tiedon löytämiseen. Tieteelliset tutkimukset ovat usein hyvin erikoistuneita ja laajemman kuvan saaminen saattaa vaatia pidempää perehtymistä aiheeseen.

TMS–EEG:llä aikaansaattavia TEP:ejä mitataan toistaiseksi vain tutkimustarkoituksessa, ei kliinisessä diagnostiikassa. Menetelmä on haastava sekä rekisteröinnin aikana syntyvien artefaktojen että jälkeinpäin tehtävän signaalinkäsittelyn vuoksi. Näiden seikkojen vuoksi TMS–EEG-laitteen käyttöasteesta ei tulevaisuudessa ole takeita. Tämä on asia, joka opinnäytetyön tekovaiheessa aiheutti opinnäytetyön tekijälle hetkellisesti haasteita motivaation ylläpitämisessä. Opinnäytetyön aihe oli kuitenkin mielenkiintoinen ja tekijäänsä haastava, minkä vuoksi kiinnostus opinnäytetyön tekoon säilyi. Lääketieteellinen tutkimus on hoidon ja diagnostiikan lisäksi osa yliopistosairaalan toimintaa ja sen palveluksessa olevat ammattihenkilöt ovatkin velvollisia osallistumaan sovittuun tutkimustoimintaan. TMS–EEG antaa mahdollisuuden aivojen toiminnan monimuotoiseen tutkimiseen ja esimerkiksi neuromodulaatiohoitojen vaikutuksen arviointiin (Farzan ym. 2016, 13–17). Opinnäytetyön tekijä kokee tutkimustoiminnan tuovan mielenkiintoista vaihtelua ja sisältöä työtehtäviin ja toivoo, että TMS–EEG:n käyttöpotentiaali hyödynnettäisiin tutkimustoiminnassa myös kyseisessä kliinisen neurofysiologian yksikössä. Jotta TMS–EEG:tä voidaan käyttää aivotoiminnan monitoroimiseen sarja-TMS-hoidon aloituksissa, tulee laitteen käyttöön perehdyttää lisää henkilökuntaa. Opinnäytetyön tekijä kokee olevansa soveltuva perehdyttämään henkilökuntaa kyseiseen tehtävään.

7.4 Jatkotutkimusaiheet

Luonnollinen jatkotutkimusaihe tähän opinnäytetyöhön liittyen on TMS–EEG:llä tehtävät kliiniset tutkimukset esimerkiksi eri sairauksiin liittyen tai neuromodulaatiohoitojen arviointiin liittyen. Kun TMS:n aikaista EEG-monitorointia on tehty rutiininomaisemmin potilaille, joilla on korostunut riski epileptiseen kohtaukseen TMS:n aikana, voitaisiin myös tutkia kuinka monessa monitoroinnissa on ollut poikkeavia EEG-löydöksiä ja onko monitorointi vaikuttanut sarja-TMS-hoidon toteuttamiseen. Jos TMS–EEG yleistyy tai sen käyttömahdollisuudet konkretisoituvat, saattaa tulla tarve viitearvojen keräämiselle. Tämä on lähitulevaisuudessa aiheellinen jatkotutkimusaihe.

LÄHTEET JA TUOTETUT AINEISTOT

- AMICO, E, BODART, O, ROSANOVA, M, GOSSERIES, O, HEINE, L, VAN MIERLO, P, MARTIAL, C, MAS-SIMINI, M, MARINAZZO, D, LAUREYS, S 2017. Tracking dynamic interactions between structural and functional connectivity: A TMS/EEG-dMRI study. *Brain Connect* 7 (2017) 84–97.
- ATLURI, Sravya, FREHLICH, Matthew, MEI, Ye, GARCIA DOMINGUEZ, Luis, ROGASCH, Nigel, C, WONG, Willy, DASKALAKIS, Zafiris, J, FARZAN, Faranak 2016. TMSEEG: A MATLAB-based graphical user interface for processing electrophysiological signals during transcranial magnetic stimulation. *Frontiers in Neural Circuits* 10 (2016) 1–20. [Viitattu 2017-11-27.] Saatavissa: <https://doi.org/10.3389/fncir.2016.00078>
- BACCALÁ, Luiz, A, SAMESHIMA, Koichi 2001. Partial directed coherence: a new concept in neural structure determination. *Biological Cybernetics* 84 (2001) 463–474.
- BARKER, A, T, JALINOUS, R, FREESTON, I, L 1985. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *The Lancet*. May 11;1 (1985) 1106–1107.
- BIJSTERBOSCH, Janine, D, BARKER, Anthony, T, LEE, Kwang-Hyuk, WOODRUFF, P, W, R 2012. Where does transcranial magnetic stimulation (TMS) stimulate? Modelling of induced field maps for some common cortical and cerebellar targets. *Med Biol Eng Comput* 50 (2012) 671–681.
- BONATO, C, MINIUSSI, C, ROSSINI, P, M 2006. Transcranial magnetic stimulation and cortical evoked potentials: A TMS/EEG co-registration study. *Clinical neurophysiology* 117 (2006) 1699–1707.
- CANDY, Linda. 2006. Practice Based Research: A Guide. Creativity & Cognition Studios. CCS report: 2006-V1.0 November. Sydney: University of Technology. Saatavissa: <http://www.creativityandcognition.com/resources/PBR%20Guide-1.1-2006.pdf>
- CHUNG, Sung, Wook, LEWIS, Benjamin, P, ROGASCH, Nigel, C, SAEKI, Takashi, THOMSON, Richard, H, HOY, Kate, E, BAILEY, Neil, W, FITZGERALD, Paul, B 2017. Demonstration of short-term plasticity in the dorsolateral prefrontal cortex with theta burst stimulation: A TMS-EEG study. *Clinical Neurophysiology* 128 (2017) 1117–1126. [Viitattu 2017-12-02.] Saatavissa <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinph.2017.04.005>
- CHUNG, Sung, Wook, ROGASCH, Nigel, C, HOY, Kate, E, FITZGERALD, Paul, B 2015. Measuring brain stimulation induced changes in cortical properties using TMS–EEG. *Brain stimulation* 8 (2015) 1010–1020.
- CIRILLO, G, DI PINO, G, CAPONE, F, RANIERI, F, FLORIO, L, TODISCO, V, TEDESCHI, G, FUNKE, K, DI LAZZARO, V 2017. Neurobiological after-effects of non-invasive brain stimulation. *Brain Stimulation* 10 (2017) 1–18. [Viitattu 2017-12-06.] Saatavissa <http://dx.doi.org/10.1016/j.brs.2016.11.009>
- CRACCO, Roger, Q, AMASSIAN, Vahe, E, MACCABEE, Paul, J, CRACCO, Joan, B 1989. Comparison of human transcallosal responses evoked by magnetic coil and electrical stimulation. *Electroencephalogr Clinical Neurophysiology* 74 (1989) 417–24.
- DENG, Z, D, LISANBY, S, H, PETERCHEV, A, V 2013. Electric field depth-focality tradeoff in transcranial magnetic stimulation comparison of 50 coil designs. *Brain stimulation* 6 (2013) 1–13. [Viitattu 2017-29-11.] Saatavissa: <http://dx.doi.org/10.1016/j.brs.2012.02.005>
- DEPRESSIO: KÄYPÄ HOITO -SUOSITUS 2016. Depressio. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Psykiatriayhdistys ry:n asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim [Viitattu 2017-01-01.] Saatavissa: <http://www.kaypahoito.fi/web/kh/suosituksset/suositus?id=hoi50023>
- DU, Xiaoming, CHOA, Fow-Sen, SUMMERFELT, Ann, ROWLAND, Laura, M, CHIAPPELLI, Joshua, KOCHUNOV, Peter, HONG, Elliot 2017. N100 as a generic cortical electrophysiological marker based on decomposition of TMS-evoked potentials across five anatomic locations. *Exp Brain Res* 235 (2017) 69–81.

EBERSOLE, John, S 2014a. Cortical generators and EEG voltage fields. Teoksessa: Current practice of clinical electroencephalography. 4. painos. 28–44. Toim Ebersole John S, Aatif M Husain, Douglas R Nordli Jr. Philadelphia: Wolters Kluwer Health.

EBERSOLE, John, S 2014b. EEG voltage topography and dipole source modeling of epileptiform potentials. Teoksessa: Current practice of clinical electroencephalography. 4. painos. 338–364. Toim Ebersole John S, Aatif M Husain, Douglas R Nordli Jr. Philadelphia: Wolters Kluwer Health.

FARZAN, Faranak, VERNET, Marine, SHAFI, MOUHSIN, M, D, ROTENBERG, Alexander, DASKALAKIS, Zafiris, J, PASCUAL-LEONE, Alvaro 2016. Characterizing and modulating brain circuitry through transcranial magnetic stimulation combined with electroencephalography. Review. *Frontiers in Neural Circuits*. 10 (2016) 1–24. [Viitattu 2017-11-29.] Saatavissa:

<https://doi.org/10.3389/fncir.2016.00073>

FECCHIO, Matteo, PIGORINI, Andrea, COMANDUCCI, Angela, SARASSO, Simone, CASAROTTO, Silvia, PREMOLI, Isabella, DERCHI, Chiara-Camilla, MAZZA, Alice, RUSSO, Simone, Resta, Federico, FER-RARELLI, Fabio, MARIOTTI, Maurizio, ZIEMANN, Ulf, MASSIMINI, Marcello, ROSANOVA, Mario 2017. The spectral features of EEG responses to transcranial magnetic stimulation of the primary motor cortex depend on the amplitude of the motor evoked potentials. *PLoS ONE* 12 (2017) artikkeli 9 1–15. [Viitattu 12-12-06.] Saatavissa: <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0184910>

FERRERI, Florinda, GUERRA, Andrea, VOLLERO, Luca, PONZO, David, MAATTA, Sara, MERVAALA, Esa, IANNELLO, Giulio, DI LAZZARO, Vincenzo 2017. Age-related changes of cortical excitability and connectivity in healthy humans: non-invasive evaluation of sensorimotor network by means of TMS-EEG. *Neuroscience* 357 (2017) 255–263.

FIELDTRIP 2017. FieldTrip – The MATLAB toolbox for MEG and EEG analysis. Internetsivusto. [Viitattu 2017-12-06.] Saatavissa: www.fieldtriptoolbox.org

GROPPA, S, OLIVIERO, A, EISEN, A, QUARTARONE, A, COHEN, L, G, MALL, V, KAELIN-LANG, A, MIMA, T, ROSSI, S, THICKBROOM, G, W, ROSSINI, P, M, ZIEMANN, U, VALLS-SOLÉ, J, SIEBNER, H, R 2012. A practical guide to diagnostic transcranial magnetic stimulation: Report of an IFCN committee. *Clinical Neurophysiology* 123 (2012) 858–882.

HAGELBERG, Nora, HARNON, Hanna, SAIJONKARI, Maija, ISOJÄRVI, Jaana, MÄKELÄ, Marjukka, SIHVO, Sinikka, JÄÄSKELÄINEN, Satu 2017. Transkraniaalinen magneettistimulaatio neuropaattisen kivun hoidossa. *Suomen lääkirilehti* 72 (2017) 214.

HAMADA, Masashi, TERAOKA, Yasuo, UGAWA, Yoshikazu 2008. Bidirectional long-term motor cortical plasticity and metaplasticity induced by quadripulse transcranial magnetic stimulation. *The Journal of Physiology* 15 (2008) 3927–3947.

HARI, Riitta 2006. Hermoston biosähköiset ja biomagneettiset perusilmiöt. Teoksessa: Kliininen neurofysiologia. 1. painos. 26–34. Toim. Partanen Juhani, Falck Björn, Hasan Joel, Jäntti Ville, Salmi Tapani, Tolonen Uolevi. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim.

HEIKKINEN, Esa, PÄLVIMÄKI, Esa-Pekka 2008. Neuromodulaatio. *Lääketieteellinen Aikakauskirja Duodecim*. 2008;124(20):2392–8.

HERNANDEZ-PAVON, Julio, C, METSOMAA, Johanna, MUTANEN, Tuomas, STENROOS, Matti, MÄKI, Hanna, ILMONIEMI, Risto, J, SARVAS, Jukka 2012. Uncovering neural independent components from highly artifactual TMS-evoked EEG data. *Journal of Neuroscience Methods* 209: 144–157.

HIRSJÄRVI, Sirkka, REMES, Pirkko, SAJAVAARA, Paula 2008. Tutki ja kirjoita. Helsinki: Kustannusosakeyhtiö Tammi. 13.–14., osin uudistettu painos.

HOLI, Matti, RUOHONEN, Jarmo, AHLGREN, Aulikki, NAUKKARINEN, Hannu ja RIMPILÄINEN, Ilpo 1999. Aivojen magneettistimulaatio neuropsykiatriassa. *Duodecim* 1999; 115: 2335-43. [Viitattu 2016-05-05.] Saatavissa: <http://www.terveysportti.fi/xmedia/duo/duo91095.pdf>

- HUANG, Ying-Zu, LU, Ming-Kue, ANTAL, Andrea, CLASSEN, Joseph, NITSCHKE, Michael, ZIEMANN, Ulf, RIDDING, Michael, HAMADA, Masashi, UGAWA, Yoshikazu, JABERZADEH, Shapour, SUPPA, Antonio, PAULUS, Walter, ROTHWELL, John 2017. Plasticity induced by non-invasive transcranial brain stimulation: A position paper. Review. *Clinical Neurophysiology* 128 (2017) 2318–2329.
- HYVÄRINEN, Aapo 2013. Independent component analysis: recent advances. Royal Society Publishing. 371: 20110534. [Viitattu 2017-11-22.] Saatavissa: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3538438/pdf/rsta20110534.pdf>
- ILMONIEMI, Risto, J, VIRTANEN, Juha, RUOHONEN, Jarmo, KARHU, Jari, ARONEN, Hannu, J, NÄÄTÄNEN, Risto, KATILA, Toivo 1997. Neuronal responses to magnetic stimulation reveal cortical reactivity and connectivity. *NeuroReport* 8, 3537–3540 (1997). [Viitattu 2017-11-14.] Saatavissa: <http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.386.2132&rep=rep1&type=pdf>
- ILMONIEMI, Risto, KIČIĆ, Dubravko 2010. Methodology for Combined TMS and EEG. *Brain Topogr* (2010) 22:233–248.
- ISOMETSÄ, Erkki 2014a. Transkraniaalinen magneettistimulaatio depression akuuttihoidossa. Näytönastekatsaukset. *Duodecim*. 2014-06-30.
- ISOMETSÄ, Erkki 2014b. Transkraniaalinen magneettistimulaatio (TMS) lääkeresistentissä depressiossa. Näytönastekatsaukset. *Duodecim*. 2014-06-04.
- JOKELA, Kari 2006. Biosähkömagneetiikan fysikaalisia perusteita. Teoksessa: Ionisoimaton säteily – Sähkömagneettiset kentät. 27–57. Toim Nyberg Heidi ja Jokela Kari. Hämeenlinna: Säteilyturvakeskus. [Viitattu 2017-11-15.] Saatavissa: <http://docplayer.fi/18310191-Biosahkomagneetiikan-fysikaalisia-perusteita.html>
- JOKELA, Kari, KORPINEN, Leena, HIETANEN, Maila, PURANEN, Lauri, HUURTO, Laura, PÄTTIKANGAS, Harri, TOIVO, Tim, SIHVONEN, Ari-Pekka, NYBERG, Heidi 2006. Säteilylähteet ja altistuminen. Teoksessa: Ionisoimaton säteily – Sähkömagneettiset kentät. 359–452. Toim Nyberg Heidi ja Jokela Kari. Hämeenlinna: Säteilyturvakeskus. [Viitattu 2017-11-15.] Saatavissa: http://www.stuk.fi/documents/12547/494524/6_9.pdf/d583d48c-c914-4593-a7bc-4d0e93415f85
- JULKUNEN, Petro, JAUHIAINEN, Anne, M, KÖNÖNEN, Mervi, PÄÄKKÖNEN, Ari, KARHU, Jari, SOININEN, Hilikka 2011. Combining transcranial magnetic stimulation and electroencephalography may contribute to assess the severity of Alzheimer's disease. *International Journal of Alzheimer's Disease* 2011 (2011) 1–9. [Viitattu 2017-12-05.] Saatavissa: <http://dx.doi.org/10.4061/2011/654794>
- JULKUNEN, Petro, SÄISÄNEN, Laura, SARASTI, Maria, KÖNÖNEN, Mervi 2009. Effect of electrode cap on measured cortical motor threshold. *Journal of Neuroscience Methods* 176 (2009) 225–229.
- KAARRE, Outi, ÄIKIÄ, Marja, KALLIONIEMI, Elisa, KÖNÖNEN, Mervi, KEKKONEN, Virve, HEIKKINEN, Noora, KIVIMÄKI, Petri, TOLMUNEN, Tommi, MÄÄTTÄ, Sara, LAUKKANEN, Eila 2018. Association of the N100 TMS-evoked potential with attentional processes: A motor cortex TMS–EEG study. *Brain and Cognition* 122 (2018) 9–16.
- KIMISKIDIS, Vasilios 2016. Transcranial magnetic stimulation (TMS) coupled with electroencephalography (EEG): Biomarker of the future. General review. *Revue Neurologique* 172 (2016) 123–126.
- KLEIN, Max, M, TREISTER, Roi, RAIJ, Tommi, PASCUAL-LEONE, Alvaro, PARK, Lawrence, NURMIKKO, Turo, LENZ, Fred, LEFAUCHEUR, Jean-Pascal, LANG, Magdalena, HALLETT, Mark, FOX, Michael, CUDKOWICZ, Merit, COSTELLO, Ann, CARR, Daniel, B, AYACHE, Samar, S, OAKLANDER, Anne Louise 2015. Transcranial magnetic stimulation of the brain: guidelines for pain treatment research. *International Association for the Study of Pain. Pain* 156 (2015) 1601-1614.
- KOBAYASHI, Masahito, PASCUAL-LEONE, Alvaro 2003. Transcranial magnetic stimulation in neurology. *The Lancet, Neurology* Vol 2 March (2003) 145–156.

KOIVU, Marja, ESKOLA, Hannu, TOLONEN, Uolevi 2006. EEG:n rekisteröinti, aktivaatiot ja lausunto. Teoksessa: Kliininen neurofysiologia. 1. painos. 65–83. Toim Partanen Juhani, Falck Björn, Hasan Joel, Jäntti Ville, Salmi Tapani, Tolonen Uolevi. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim.

KOMSSI, Soile, ARONEN, Hannu, J, HUTTUNEN, Juha, KESÄNIEMI, Martti, SOINNE, Lauri, NIKOULINE, Vadim, V, OLLIKAINEN, Marko, ROINE, Risto, O, KARHU, Jari, SAVOLAINEN, Sauli, ILMONIEMI, Risto, J 2002. Ipsi- and contralateral EEG reactions to transcranial magnetic stimulation. *Clinical Neurophysiology* 113 (2002) 175–184.

KOMSSI, Soile, ILMONIEMI, Risto, J 2006. Uutta tietoa aivoista magneettistimulaatiolla ja elektroencefalografialla. Katsaus. *Läketieteellinen Aikakauskirja Duodecim* 122 (2006) 2499–2508.

KOMSSI, Soile, KÄHKÖNEN, Seppo 2016. The novelty value of the combined use of electroencephalography and transcranial magnetic stimulation for neuroscience research. Review. *Brain research reviews* 52 (2006) 183–192.

KOMSSI, Soile, KÄHKÖNEN, Seppo, ILMONIEMI, Risto, J 2004. The effect of stimulus intensity on brain responses evoked by transcranial magnetic stimulation. *Human Brain Mapping* 21 (2004) 154–164.

KRAUS, Dominic, NAROS, Georgios, BAUER, Robert, KHADEMI, Fatemeh, LEÃO, Maria, Teresa, ZIEMANN, Ulf, GHARABAGHI, Alireza 2016. Brain state-dependent transcranial magnetic closed-loop stimulation controlled by sensorimotor desynchronization induces robust increase of corticospinal excitability. *Brain stimulation* 9 (2016) 415–424.

LAITINEN, Jyrki 2004. Signaaliteoria. [Viitattu 2017-01-13.] Saatavissa: <http://www.oamk.fi/~jyrkila/0405/tl5231/tl5231.fourier.pdf>

LAKI TERVEYDENHUOLLON LAITTEISTA JA TARVIKKEISTA. 24.6.2010/629. Finlex. Lainsäädäntö. [Viitattu 2016-05-06.] Saatavissa: [http://www.finlex.fi/fi/laki/ajantasa/2010/20100629?search\[type\]=pika&search\[pika\]=laki%20terveydenhuollon%20laitteista%20ja%20tarvikkeista](http://www.finlex.fi/fi/laki/ajantasa/2010/20100629?search[type]=pika&search[pika]=laki%20terveydenhuollon%20laitteista%20ja%20tarvikkeista)

LAMUSUO, S, HIRVONEN, J, LINDHOLM, P, MARTIKAINEN, I, K, HAGELBERG, N, PARKKOLA, R, TAIMINEN, T, HIETALA, J, HELIN, S, VIRTANEN, A, PERTOVAARA, A, JÄÄSKELÄINEN, S, K 2017. Neurotransmitters behind pain relief with transcranial magnetic stimulation – positron emission tomography evidence for release of endogenous opioids. *European Journal of Pain* 21 (2017) 1505–1515.

LEFAUCHEUR, J, P, ANDRÉ-OBADIA, N, ANTAL, A, AYACHE, S, S, BAEKEN, C, BENNINGER, D, H, CANTELLO, R, M, CINCOTTA, M, DE CARVALHO, M, DE RIDDER, D, DEVANNE, H, DI LAZZARO, V, FI-LIPOVIĆ, S, R, HUMMEL, F, C, JÄÄSKELÄINEN, S, K, KIMISKIDIS, V, K, KOCH, G, LANGGUTH, B, NYFFELER, T, OLIVIERO, A, PADBERG, F, POULET, E, ROSSI, S, ROSSINI, P, M, ROTHWELL, J, C, SCHÖNFELDT-LECUONA, C, SIEBNER, H, R, SLOTEMA, C, W, STAGG, C, J, VALLS-SOLE, J, ZIEMANN, U, PAULUS, W, GARCIA-LARREA, L 2014. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). Elsevier. *Clinical Neurophysiology* 125 (2014) 2150–2206. Saatavissa: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S138824571400296X>

LEGATT, Alan, D, EMERSON, Ronald, G, EPSTEIN, Charles, M, MACDONALD, David, B, DELETIS, Vedran, BRAVO, Ricardo, J, LÓPEZ, Jaime, R 2016. ACNS Guideline: Transcranial electrical stimulation motor evoked potential monitoring. *J Clin Neurophysiol* 33 (2016) 42–50.

LINDHOLM, P, LAMUSUO, S, TAIMINEN, T, PESONEN, U, LAHTI, A, VIRTANEN, A, FORSELL, H, HIETALA, J, HAGELBERG, N, PERTOVAARA, A, PARKKOLA, R, JÄÄSKELÄINEN, S 2015. Right secondary somatosensory cortex – a promising novel target for the treatment of drug-resistant neuropathic orofacial pain with repetitive transcranial magnetic stimulation. *Pain* 156 (2015) 1276–1283.

LÄÄKÄRILEHTI 2018. Tapauselostus. Internetsivusto. [Viitattu 2018-01-22.] Saatavissa: <http://www.laakarilehti.fi/kirjoitusohjeet/tapausselostus/>

- MASSIMINI, M, FERRARELLI, F, HUBER, R, ESSER, S, K, SINGH, H, TONONI, G 2005. Breakdown of cortical effective connectivity during sleep. *Science* 309 (2005) 2228–2232.
- MathWorks 2017. MATLAB® Primer [Ohjekirja.] 28. painos. r2017a. [Viitattu 2017-04-28.] Saatavissa: https://www.mathworks.com/help/pdf_doc/matlab/getstart.pdf
- MERVAALA, Esa, JULKUNEN, Petro, MÄÄTTÄ, Sara, KÖNÖNEN, Mervi 2009. Transkraniaalinen magneettistimulaatio. Yleiskatsaus. *Suomen Lääkärilehti*. 64 (2009) 1979–1984.
- METSOMAA, Johanna, SARVAS, Jukka, ILMONIEMI, Risto, J 2014. Multi-trial evoked EEG and independent component analysis. *Journal of Neuroscience Methods* 228 (2014) 15–26.
- MRENA, Roderik, YLIKOSKI, Jukka, MÄKITIE, Antti 2012. Aivotutkimuksesta avain tinnituksen hoitoon. Yleiskatsaus. *Suomen Lääkärilehti* 67 (2012) 237–242.
- MUTANEN, Tuomas, MÄKI, Hanna, ILMONIEMI, Risto, J 2013. The effect of stimulus parameters on TMS–EEG muscle artifacts. *Brain Stimulation* 6 (2013) 371–376.
- MÄÄTTÄ, Sara, VAALTO, Selja, KÖNÖNEN, Mervi, SÄISÄNEN, Laura 2012. Navigoitu magneettistimulaatio – uusi apu moneen sairauteen. Yleiskatsaus. *Suomen lääkäri-lehti*. 67 (2012) 2919–2922.
- NIENSTEDT, Walter, HÄNNINEN, Osmo, ARSTILA, Antti, BJÖRKQVIST, Stig-Eyrik 2004. Ihmisen fysiologia ja anatomia. 15. uudistettu painos. Helsinki: Werner Söderström Osakeyhtiö.
- NIKOULINE, V, RUOHONEN, Jarmo, ILMONIEMI, Risto, J 1999. The role of the coil click in TMS assessed with simultaneous EEG. *Clinical neurophysiology* 110 (1999) 1325–1328.
- NIKULIN, V, V, KICIC, D, KÄHKÖNEN, S, ILMONIEMI, R, J 2003. Modulation of electroencephalographic responses to transcranial magnetic stimulation: evidence for changes in cortical excitability related to movement. *Eur J Neurosci* 18 (2003) 1206–1212.
- NYRKE, Timo 2006. Herätepotentiaalien fysiologiset ja metodiset perusteet. Teoksessa: *Kliininen neurofysiologia*. 1. painos. 242–257. Toim Partanen Juhani, Falck Björn, Hasan Joel, Jäntti Ville, Salmi Tapani, Tolonen Uolevi. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim.
- PAUS, T, SIPILÄ, P, K, STRAFELLA, A, P 2001. Synchronization of neuronal activity in the human primary motor cortex by transcranial magnetic stimulation: an EEG study. *J Neurophysiol* 86 (2001) 1983–1990.
- PETRICHELLA, Sara, JOHNSON, Nessa, HE, Bin 2017. The influence of corticospinal activity on TMS-evoked activity and connectivity in healthy subjects: A TMS-EEG-study. *PLoS One* 12 (2017) 1–18. [Viitattu 2017-12-02.] Saatavissa: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0174879>
- PIGORINI, Andrea, CASALI, Adenauer, G, CASAROTTO, Silvia, FERRARELLI, Fabio, BASELLI, Giuseppe, MARIOTTI, Maurizio, MASSIMINI, Marcello, ROSANOVA, Mario 2011. Time–frequency spectral analysis of TMS-evoked EEG oscillations by means of Hilbert–Huang transform. *Journal of Neuroscience Methods* 198 (2011) 236–245.
- PYHÄLAHTI, Minna 2002. Käyttö- ja kokoamisohjeet – haaste tekstintekijälle. *Kielikello* 3 (2002). Saatavissa: <https://www.kielikello.fi/-/kaytto-ja-kokoamisohjeet-haaste-tekstintekijalle>
- RACHID, Fady 2018. Maintenance repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for relapse prevention in with depression: A review. *Psychiatry Research* 262 (2018) 363–372. Saatavissa: [http://www.psy-journal.com/article/S0165-1781\(17\)30473-0/pdf](http://www.psy-journal.com/article/S0165-1781(17)30473-0/pdf)
- RAEVAARA, Liisa 2016. Ohjeita asiakkaille – tilannetajua ja lukijan huomioimista. *Kotimaisten kielten keskus. Virallinen lehti* (10) 2016. Saatavissa: https://www.kotus.fi/nyt/kolumnit/hyvaa_virkakielta/hyvaa_virkakielta_2016/ohjeita_asiakkaille_tilannetajua_ja_lukijan_huomioimista.19937.news
- RIEHL, Mark 2008. TMS stimulator design. Teoksessa: *The Oxford Handbook of transcranial stimulation*. 13-24. Toim Wassermann Eric, Epstein Charles, Ziemann Ulf, Walsh Vincent, Paus Tomáš, Lisanby Sarah. New York: Oxford University Press.

- ROGASCH, Nigel, C, SULLIVAN, Caley, THOMSON, Richard, H, ROSE, Nathan, S, BAILEY, Neil, W, FITZGERALD, Paul, B, FARZAN, Faranak, HERNANDEZ-PAVON, Julio, C 2017. Analysing concurrent transcranial magnetic stimulation and electroencephalographic data: A review and introduction to the open-source TESA software. *NeuroImage* 147 (2017) 934–951. Saatavissa: <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2016.10.031>
- ROGASCH, Nigel, C, THOMSON, Richard, H, FARZAN, Faranak, FITZGIBBON, Bernadette, M, BAILEY, Neil, W, HERNANDEZ-PAVON, Julio, C, DASKALAKIS, J, Zafiris, FITZGERALD, Paul, B 2014. Removing artefacts from TMS-EEG recordings using independent component analysis: Importance for assessing prefrontal and motor cortex network properties. *NeuroImage* 101 (2014) 425–439. Saatavissa: <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2014.07.037>
- ROSANOVA, M, CASALI, A, BELLINA, V, RESTA, F, MARIOTTI, M, MASSIMINI, M 2009. Natural frequencies of human corticothalamic circuits. *J Neurosci* 29 (2009) 7679–7685.
- ROSSI, Simone, HALLETT, Mark, ROSSINI, Paolo, M, PASCUAL-LEONE, Alvaro, THE SAFETY OF TMS CONSENSUS GROUP 2009. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. International Federation of Clinical Neurophysiology. Elsevier: *Clinical Neurophysiology* 120 (2009) 2008–2039.
- ROSSINI, P, M, BURKE, D, CHEN, R, COHEN, L, G, DASKALAKIS, Z, DI IORIO, R, DI LAZZARO, V, FERRERI, F, FITZGERALD, P, B, GEORGE, M, S, HALLETT, M, LEFAUCHEUR, J, P, LANGGUTH, B, MATSUMOTO, H, MINIUSSI, C, NITSCHKE, M, A, PASCUAL-LEONE, A, PAULUS, W, ROSSI, S, ROTHWELL, J, C, SIEBNER, H, R, UGAWA, Y, WALSH, V, ZIEMANN, U 2015. Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord, roots and peripheral nerves: Basic principles and procedures for routine clinical and research application. An updated report from an I.F.C.N. Committee. International Federation of Clinical Neurophysiology. Elsevier: *Clinical Neurophysiology* 126 (2015) 1071–1107.
- SAKREIDA, Katrin, LANGE, Inga, WILLMES, Klaus, HEIM, Stefan, BINKOFSKI, Ferdinand, CLUSMANN, Hans, NEULOH, Georg 2017. High-resolution language mapping of Broca's region with transcranial magnetic stimulation. *Brain Struct Funct* 7 (2017). [Viitattu 201711-30.] Saatavissa: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00429-017-1550-8>
- SALONEN, Kari. 2013. Näkökulmia tutkimukselliseen ja toiminnalliseen opinnäytetyöhön – opas opiskelijoille, opettajille ja TKI-henkilöstölle. Turun ammattikorkeakoulun puheenvuoroja 72. Turun ammattikorkeakoulu. Turku. Saatavissa: <http://julkaisut.turkuamk.fi/isbn9789522163738.pdf>
- SANEI, Saeid, CHAMBERS, Jonathon 2009. EEG Signal Processing. Uusittu painos. Englanti: John Wiley & Sons Ltd.
- SCHEVON, Catherine, A, TREVELYAN, Andrew, J 2014. The cellular basis of EEG. Teoksessa: Current practice of clinical electroencephalography. 4. painos. 1–27. Toim Ebersole John S, Aatif M Husain, Douglas R Nordli Jr. Philadelphia: Wolters Kluwer Health.
- SEKIGUCHI, Hirofumi, TAKEUCHI, Shigeki, KADOTA, Hiroshi, KOHNO, Yutaka, NAKAJIMA, Yasoichi 2011. TMS-induced artifacts on EEG can be reduced by rearrangement of the electrode's lead wire before recording 2011. *Clinical Neurophysiology* 122 (2011) 984–990.
- SLACK, Nigel, CHAMBERS, Stuart, JOHNSTON, Robert 2004. Operations Management. 4. painos. Financial Times, Prentice hall: Pearson Education Limited.
- SUN, W, MAO, W, MENG, X, WANG, D, QIAO, L, TAO, W, LI, L, JIA, X, HAN, C, FU, M, TONG, X, WU, X, WANG, Y 2012. Low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of refractory partial epilepsy: a controlled clinical study. *Epilepsia* 53 (2012) 1782–1789.
- SUOMEN LÄÄKÄRILIITTO 2013. Lääketieteellinen julkaisutoiminta. Lääkärin etiikka, 7. painos. [Viitattu 2018-02-09.] Saatavissa: <http://www.terveysportti.fi/dtk/let/koti>
- SUOMEN STANDARDISOIMISLIITTO SFS RY. [Viitattu 2016-05-22.] Saatavissa: http://www.sfs.fi/julkaisut_ja_palvelut/standardi_tutuksi/standardien_suhde_muihin_asiakirjoihin

SUOMEN SÄHKÖTEKNILLINEN STANDARDOIMISYHDISTYS RY 2010. Terveysthuollon laitteiden testaukset. [Viitattu 2016-05-22.] Saatavissa:

http://www.sesko.fi/viestit_ja_vinkit/lisaa_uutisia/arkisto_2010/huhti-kesakuu_2010/terveydenhuollon_laitteiden_testaukset.582.news

SÄISÄNEN, I, PIRINEN, E, TEITTI, S, KÖNÖNEN, S, JULKUNEN, P, MÄÄTTÄ, S, KARHU, J 2008. Factors influencing cortical silent period: optimized stimulus location, intensity and muscle contraction. *J Neurosci Methods* 169 (2008) 231–238.

TEKIJÄNOIKEUSLAKI. 22.5.2015/607. Finlex. Lainsäädäntö. [Viitattu 2018-05-06.] Saatavissa: <https://www.finlex.fi/fi/laki/ajantasa/1961/19610404#L1P1>

TEKIJÄNOIKEUSLAKI. 24.3.1995/446. Finlex. Lainsäädäntö. [Viitattu 2018-05-06.] Saatavissa: <https://www.finlex.fi/fi/laki/ajantasa/1961/19610404#L1P1>

TER BRAACK, Esther, M, DE VOS, Cecile, C, VAN PUTTEN, Michael, J, A, M 2015. Masking the auditory evoked potential in TMS–EEG: A comparison of various methods. *Brain Topography* 28 (2015) 520–528.

TERVEYDENHUOLTOLAKI. 30.12.2010/1326. Finlex. Lainsäädäntö. [Viitattu 2016-05-06.] Saatavissa:

[http://www.finlex.fi/fi/laki/ajantasa/2010/20101326?search\[type\]=pika&search\[pika\]=terveydenhuoltolaki](http://www.finlex.fi/fi/laki/ajantasa/2010/20101326?search[type]=pika&search[pika]=terveydenhuoltolaki)

TERVEYDENHUOLTOLAKI. 30.12.2013/1202. Finlex. Lainsäädäntö. [Viitattu 2016-05-06.] Saatavissa:

[http://www.finlex.fi/fi/laki/ajantasa/2010/20101326?search\[type\]=pika&search\[pika\]=terveydenhuoltolaki](http://www.finlex.fi/fi/laki/ajantasa/2010/20101326?search[type]=pika&search[pika]=terveydenhuoltolaki)

TOLONEN, Uolevi, LEHTINEN, Ilkka 2006. Aikuisen normaali EEG. Teoksessa: *Kliininen neurofysiologia*. 1. painos. 109–128. Toim Partanen Juhani, Falck Björn, Hasan Joel, Jäntti Ville, Salmi Tapani, Tolonen Uolevi. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim.

TUTKIMUSEETTINEN NEUVOTTELUKUNTA 2012. Hyvä tieteellinen käytäntö ja sen loukkausepäilyjen käsitteleminen Suomessa. Saatavissa: http://www.tenk.fi/sites/tenk.fi/files/HTK_ohje_2012.pdf

TYÖ- JA ELINKEINOMINISTERIÖ 2015. Markkinavalvonta. [Viitattu 2016-05-06.] Saatavissa: <http://tem.fi/markkinavalvonta>

VALMUNEN, T, PERTOVAARA, A, TAIMINEN, T, VIRTANEN A, PARKKOLA R, JÄÄSKELÄINEN S.K. Modulation of facial sensitivity by navigated rTMS in healthy subjects. *Pain* 142 (2009) 149–158.

VALVIRA 2008-12-12. Valvira. [Viitattu 2016-05-23.] Saatavissa: <http://www.valvira.fi/valvira>

VENIERO, Domenica, BORTOLETTO, Marta, MINIUSI, Carlo 2009. TMS-EEG co-registration: On TMS-induced artifact. *Clinical Neurophysiology* 120 (2009) 1392–1399.

VSSH, TYKS, KUVANTAMISEN TOIMIALUE, KLIININEN NEUROFYSIOLOGIA 2016-11-21. Laatudokumentti. Uusien laitteiden tai menetelmien käyttöönotto.

VSSH, TYKS, KUVANTAMISEN TOIMIALUE, KLIININEN NEUROFYSIOLOGIA 2018-03-08. Laatudokumentti. Laatuksikirjan runko-osa.

ZANON, Marco, BATTAGLINI, Piero, P, JARMOLOWSKA, Joanna, PIZZOLATO, Gilberto, BUSAN, Pierpaolo 2013. Long-range neural activity evoked by premotor cortex stimulation: a TMS/EEG co-registration study. *Frontiers in Human Neuroscience* 7 (2013) 803 1–20. [Viitattu 2017-12-03.] Saatavissa: <https://doi.org/10.3389/fnhum.2013.00803>

ZIEMANN, Ulf 2008. Pharmacology of TMS measures. Teoksessa: *The Oxford Handbook of transcranial stimulation*. 131-151. Toim Wassermann Eric, Epstein Charles, Ziemann Ulf, Walsh Vincent, Paus Tomáš, Lisanby Sarah. New York: Oxford University Press.

LIITE 1: TIEDOTE OPINNÄYTETYÖSTÄ

TIEDOTE OPINNÄYTETYÖSTÄ

TMS-EEG

Opinnäytetyön tarkoitus

Tämä tiedote koskee opinnäytetyötä, jonka aiheena on transkraniaaliseen magneettistimulaatioon (TMS) yhdistetyn elektroencefalografialaitteen (EEG-laite) käyttöönotto. Tämä tiedote on tehty, koska potilastietojesi käyttöön pyydetään suostumusta tähän opinnäytetyöhön liittyen. Opinnäytetyö koskee TMS-EEG:n ohjeistusten tekoa kliinisen neurofysiologian yksikössä. Laite on jo hankittu ja tarkistettu, mutta käyttöönotossa on vielä puutteita, esimerkiksi viralliset työohjeet on tekemättä ja vain muutama henkilö on perehtynyt laitteen käyttöön, minkä takia laite ei ole vielä aktiivisessa rutiinikäytössä. Laitteen käyttö parantaa potilasturvallisuutta, sillä sen avulla voidaan havaita epileptiset purkaukset ja ennakoita ja vähentää epileptisen kohtauksen riskiä TMS:n aikana. Opinnäytetyön tarkoituksena on toteuttaa TMS-EEG-laitteen asianmukainen käyttöönotto niiltä osin, joilta se on vaillinaisen. Opinnäytetyön tuotoksena syntyy mm. työohje laitteelle. Potilastietojasi käytettäisiin potilastapausmerkkinä tässä opinnäytetyössä. Potilastapaus havainnollistaisi TMS-EEG:n käyttöä ja sen sovellettavuutta.

Tietojen luottamuksellisuus sekä suostumuksen antamisen hyödyt ja haitat

Potilastapaus esitetään vain, jos annat siihen suostumuksesi. Osallistuminen on täysin vapaaehtoista ja suostumuksen peruminen ei vaikuta hoitoosi. Henkilötietojasi, kuten nimeäsi ja henkilötunnustasi ei käytetä, joten et ole tunnistettavissa opinnäytetyöstä. Potilastapaus sisältäisi potilaan sukupuolen, iän, esitiedot, hoidon syyn, syyn EEG:n mittaamiseen rTMS:n aikana, rTMS:ssä käytetyt laiteasetukset (hoitopiste, stimulaatiointensiteetti, pulssien määrä), TMS-EEG-tutkimuksen vaiheet sekä rTMS-hoidon vaikutuksen pääpiirteittäin. Tiedot kerätään potilastietojärjestelmästä vuoden 2017 keväällä, jos suostumus saadaan. Tämä ei vaadi sinulta ylimääräisiä käyntejä sairaalassa eikä aiheuta muuta vaivaa eikä haittaa. Toisaalta osallistumisesta ei koidu sinulle myöskään suoranaista hyötyä. Sinulla on oikeus tarkistaa opinnäytetyöhön tulevat tiedot ja pyytää niihin korjauksia. Tämä pyyntö tulee kuitenkin esittää hyvissä ajoin ennen opinnäytetyön valmistumista, sinulle ei lähetetä automaattisesti tietoja, jollet niitä pyydä. Kaikissa vaiheissa tietojasi käsitellään luottamuksellisesti. Jos perut suostumuksesi ennen kuin opinnäytetyö on valmis, potilastietojasi ei käytetä millään lailla opinnäytetyössä. Opinnäytetyön on tarkoitus valmistua kevään 2017 aikana. Jos sinulla on kysyttävää opinnäytetyöhön liittyen, ota yhteyttä opinnäytetyön tekijään milloin tahansa.

Opinnäytetyön tekijä:

laboratoriohoitaja Anniina Tamminen, *yhteystiedot poistettu*.

LIITE 2: SUOSTUMUS POTILASTIETOJEN KÄYTTÖÖN OPINNÄYTETYÖSSÄ

SUOSTUMUS POTILASTIETOJEN KÄYTTÖÖN OPINNÄYTETYÖSSÄ

TMS-EEG

Potilastietojeni käyttöön on pyydetty lupaa koskien TMS-EEG:hen liittyvää opinnäytetyötä.

Olen lukenut ja ymmärtänyt opinnäytetyötä koskevan tiedotteen ja sisältö on kerrottu minulle myös suullisesti. Olen saanut riittävän tiedon opinnäytetyöstä ja sen yhteydessä suoritettavasta tietojen keräämisestä. Minulla on ollut riittävästi aikaa harkita suostumuksen antamista ja annan suostumuksen vapaaehtoisesti ilman painostusta.

Annan luvan itseäni koskevien, opinnäytetyön kannalta tarpeellisten tietojen keräämiseen. Potilastapauksen ymmärtämisen kannalta tarvittavien TMS-hoitoa, yleisterveyttä ja lääkehoitoa koskevien tietojeni saantiin voidaan käyttää sairaskertomustani. Kaikki opinnäytetyön tekemisen aikana minusta kerättävät tiedot käsitellään ja julkaistaan nimettöminä ja niin, että henkilötietoni pysyvät salassa.

Voin missä tahansa opinnäytetyön tekovaiheessa peruuttaa suostumukseni potilastietojeni käyttöön ilmoittamalla opinnäytetyön tekijälle.

Allekirjoituksellani annan suostumukseni potilastietojeni käyttöön kyseisessä opinnäytetyössä.

Paikka	Aika	Potilaan allekirjoitus	Nimenselvennys
_____	____ / ____	_____	_____

Henkilötunnus

Huoltajan allekirjoitus	Huoltajan nimenselvennys
_____	_____

Tietojen antaja ja suostumuksen vastaanottaja

Paikka	Aika	Allekirjoitus	Nimenselvennys
_____	____ / ____	_____	_____

Tästä suostumuksesta annetaan kopio suostumuksen antajalle.

Opinnäytetyön tekijä:

laboratoriohoitaja Anniina Tamminen, *yhteystiedot poistettu*.

LIITE 3: TMS–EEG-TYÖOHJE

TMS–EEG-työohje

Tässä työohjeessa käsitellään TMS–EEG:n käytössä tarvittavia laitteita ja välineitä, mittauksen kulkua, laitteiden käyttöä ja tulosten käsittelyä. TMS–EEG:n käytöllä käsitetään tässä sekä TEP (TMS evoked potential) -mittaus että rTMS-hoidon aikana tai preoperatiivisen kartoituksen aikana tehtävä EEG-valvonta. Ohjeen alussa on pikaohjeet erikseen TEP-mittaukselle sekä EEG-valvonnalle. Lue koko ohje, ennen kuin perehdytyksen jälkeen käytät laitetta ensimmäistä kertaa. Työohjeesta löytyy lisäksi linkkejä muihin tarvittaviin ohjeisiin. Tämä työohje on tehty opinnäytetyönä Tyksin kliinisen neurofysiologian yksikön käyttöön eikä se korvaa laitteiden mukana tulleita käyttöohjeita.

Sisällys

Pikaohje: TEP-mittaus	2
Pikaohje: EEG-valvonta	3
Laitteet	4
Välineet	5
Laitteiden asettelu	6
Laitteen ja ohjelman käynnistys	7
Vasta-aiheiden tarkistus potilaalta	7
Rekisteröinnin tietojen kirjaaminen EEG-laitteelle	8
Kalibrointi	9
Elektrodien kiinnitys ja impedanssien tarkistus	10
EEG-rekisteröinnin asetukset	13
Nexstim TMS -laitteen käyttö	15
Nexstim TMS -laitteen käyttö TEP-mittauksessa	15
EEG-tallennuksen aloittaminen ja näyttöasetukset	18
Istunnon lopettaminen	19
Välineiden puhdistus	20
Tulosten tarkastelu ja istuntotietojen muokkaus EEG-laitteella	20
Ohjelman sulkeminen	20
Mittaustulosten käsittely	20
Mittaustietojen kopiointi ja EEG-laitteen sulkeminen	20
EEG-valvonta rTMS-hoidon tai kartoituksen aikana	21
TEP-mittaus	21

Pikaohje: TEP-mittaus

1. Ota tarvittavat välineet esille ja asettele laitteet sopivaan asentoon.
2. Kiinnitä eXimia EEG -laitteen virtajohto pistorasiaan sekä yhdistinkaapeli TMS-laitteeseen. **Laitteen käynnistys tulee tehdä 30 minuuttia ennen mittausa.**
3. Tarkista, että oikea kela on kiinnitettynä TMS-laitteeseen (usein kartoituskela).
4. Käynnistä TMS-laite ja EEG-laite.
5. Seuraa näytön ohjeita eli valitse EEG-laitteelta toimintanäppäin F1.
6. Kirjaudu Windowsiin.
7. Avaa EEG-laitteelta eXimia EEG -ohjelma.
8. Tarkista vasta-aiheet potilaalta.
9. New session: kirjaa rekisteröinnin tiedot.
10. Liitä kalibraatiokaapeli EEG-laitteen EEG-puolelle ja kalibroi laite.
11. Kiinnitä mittauselektrodien liittimet laitteen Impedance-puolelle.
12. Kiinnitä maa (oik. otsalle) ja referenssi (Fpz alapuolelle) potilaaseen, tarkista niiden impedanssit.
13. Kiinnitä EOG-elektrodit (vihreä: oik. silmän sivuun; valkoinen: oik. silmän alapuolelle) ja elektrodimyssy potilaalle, tarkista niiden impedanssit.
14. Suojaa ja niputa johdot.
15. Suojaa elektrodimyssy muovikelmulla.
16. Vaihda mittauselektrodien liittimet EEG-laitteen EEG-puolelle.
17. Settings: tarkista mittausasetukset. Muista valita keskiarvoistus käyttöön (Averaging enabled). Valitse myös Gate ja Rising.
18. Filtering: määritä suodatusasetukset.
19. Channel: valitse kanavat, jotka haluat EEG-näkymään.
20. Tarkista potilaan asento ja irrota tuolin virtajohto pistorasiasta.
21. Kiinnitä tarraelektrodit mitattaviin lihaksiin.
22. Aseta head tracker -panta potilaalle.
23. Aseta stimulaatiokelaan Sponge Disk -tyyny.
24. Tee pään digitointi ja tarvittaessa potilaan lepoliikekynnyksen määrittäminen.
25. Pidä kela stimuloinnin aikana vakaasti päätä vasten, älä paina.
26. Merkitse stimulaatiopiste (Navigation → Add stimulation target).
27. Valitse Stimulation → New exam.
28. Voit stimuloida joko yksittäisillä pulsseilla tai sarjapulsseilla.
29. Valitse oikeat stimulaatioasetukset.
30. Ohjaa potilasta tutkimusasetelman mukaisesti (yleensä potilaan silmät auki).
31. Jätä äärimmäiset pulssit rekisteröimättä, eli aloita stimulointi → n. 5 pulssin jälkeen aloita EEG:n tallennus → lopeta EEG:n tallennus → lopeta stimulointi.
32. EEG-laitteen Start aloittaa EEG-tallennuksen
33. Stop: lopeta EEG-tallennus.
34. Kirjaa avautuneeseen lisätieto-ikkunaan mittauksen kannalta tärkeät tiedot.
35. Yhden istunnon aikana voit tehdä useita mittauksia.
36. Close session: sulje istunto.
37. Irrota elektrodiliittimet laitteesta ja tämän jälkeen irrota elektrodit potilaasta.

Pikaohje: EEG-valvonta

1. Ota tarvittavat välineet esille ja asettele laitteet sopivaan asentoon.
2. Kiinnitä eXimia EEG -laitteen virtajohto pistorasiaan sekä yhdistinkaapeli TMS-laitteeseen. **Laitteen käynnistys tulee tehdä 30 minuuttia ennen mittausta.**
3. Tarkista, että oikea kela on kiinnitettynä TMS-laitteeseen.
4. Käynnistä TMS-laite ja EEG-laite.
5. Seuraa näytön ohjeita eli valitse EEG-laitteelta näppäin F1.
6. Kirjautu windowsiin.
7. Avaa EEG-laitteelta eXimia EEG -ohjelma.
8. Tarkista vasta-aiheet potilaalta.
9. New session: kirjaa rekisteröinnin tiedot EEG-laitteelle.
10. Liitä kalibraatiokaapeli EEG-laitteen EEG-puolelle ja kalibroi laite.
11. Kiinnitä mittauselektrodien liittimet laitteen Impedance-puolelle.
12. Kiinnitä maa (oik. otsalle) ja referenssi (Fpz alapuolelle) potilaaseen, tarkista niiden impedanssit.
13. Kiinnitä EOG-elektrodit (vihreä: oik. silmän sivuun; valkoinen: oik. silmän alapuolelle) ja elektrodimyssy potilaalle, tarkista niiden impedanssit.
14. Suojaa ja niputa johdot.
15. Suojaa elektrodimyssy muovikelmulla.
16. Vaihda mittauselektrodien liittimet EEG-laitteen EEG-puolelle.
17. Settings: tarkista mittausasetukset.
18. Filtering: määritä suodatusasetukset. HUOM Jos käytät vain osaa myssyn elektrodeista, käytä referenssinä erillistä elektrodia.
19. Channel: valitse kanavat, jotka haluat EEG-näkymään.
20. Tarkista potilaan asento ja irrota tuolin virtajohto pistorasiasta.
21. Kiinnitä tarraelektrodit mitattaviin lihaksiin.
22. Aseta head tracker -panta potilaalle.
23. Ohjaa potilasta olemaan rentona.
24. Aloita motorisen kynnyksen määrittäminen.
25. EEG-laitteen Start aloittaa EEG-tallennuksen
26. Stop: lopeta EEG-tallennus.
27. Close session: sulje istunto.
28. Irrota elektrodiliittimet laitteesta ja tämän jälkeen irrota elektrodit potilaasta.

Laitteet

- eXimia EEG-laite (kuva 1.)
 - o 60 EEG-kanavaa
 - o maa/referenssielektrodi
 - o silmänliikekanava
 - o näytteistystaajuus 1450 Hz
 - o EEG-vahvistimen gain-arvo 2000
 - o kaistanleveys n. 0,1–350 Hz
- Nexstim TMS-laite (kuva 2.)
- Vain TEP-mittauksessa: Viking select maskiäänien tuottoon + Tiptrode/Eartip



KUVA 1. eXimia EEG-laite



KUVA 2. Nexstim TMS-laite

Välineet

- TMS–EEG:ssä tarvittavat välineet (kuva 3.):
 - o kalibrointikaapeli
 - o elektrodimyssy, jossa maa (G) ja referenssi (ref)
 - o EOG-elektrodit + johdot
 - o muovikelmu ja tarvittaessa joustinsidosmyssy
 - o ihonkäsittelypasta Nuprep
 - o kontaktipastat OneStep ja Electro-Gel
 - o 5 ml ruisku
 - o pumpulitikkua
 - o ihon desinfektioaine A12t
 - o harsotaitokset
 - o ihoteippi
 - o sideharsorulla
 - o vaahtomuovityyny Sponge Disk
 - o mieto pesuaineliuos Ivory
- Lepoliikekynnyksen määrittämisessä tarvittavat välineet löytyvät ohjeesta [TMS-perehdytysopas.doc](#).



KUVA 3. TMS–EEG-välineet

Laitteiden asettelu

- Asettele laitteet niin, että näet EEG-laitteen monitorin stimuloinnin aikana ja elektrodien johtimet yltävät potilaasta EEG-laitteelle. (kuva 4.)
- EEG-laitetta ei tule siirtää kalibroinnin jälkeen, joten asettele laitteet optimaalisesti viimeistään ennen kalibrointia.



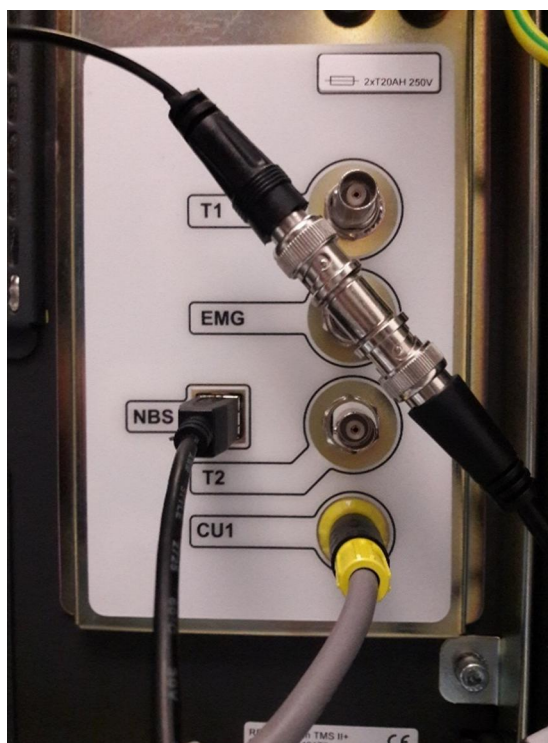
KUVA 4. Esimerkki laitteiden asettelusta

Laitteen ja ohjelman käynnistys

- Laitteen käynnistys tulee tehdä **30 minuuttia ennen mittausta**.
- Kiinnitä EEG-laitteen virtajohto pistorasiaan.
- Irrota TMS-laitteen takapaneelin EMG-paikasta (pulse trigger) siinä kiinni oleva EMG-laitteen kaapeli ja laita tilalle T-liitin, jonka toiseen liittimeen kytket irrottamasi EMG-laitteen kaapelin. Kiinnitä EEG-laitteen Gate IN -sisäänmenosta (kuva 5.) kaapeli TMS-laitteen EMG-paikassa olevan T-liittimen viimeiseen vapaana olevaan liittimeen. (kuva 6.)
- Kytke virta EEG-laitteen takana olevasta vihreästä kytkimestä.
- Tietokone käynnistyy itsestään.
- Seuraa näytön ohjeita eli valitse näppäimistöltä F1.
- Kirjautu Windowsiin laitekohtaisella käyttäjätunnuksella.
- Laitetta ei kytketä verkkoon ja automaattiset päivitykset on kytketty pois päältä. Kellonaika ja päivämäärä eivät pidä paikkaansa, mutta se ei haittaa mittausten tekoa.
- Avaa eXimia EEG -ohjelma tuplaklikkaamalla EEG.exe -kuvaketta



KUVA 5. EEG-laitteen takapaneeli



KUVA 6. TMS-laitteen takapaneeli

Vasta-aiheiden tarkistus potilaalta

- Tarkista vasta-aiheet [Vasta-aiheet rTMS.doc](#) -tarkistuslistan mukaisesti.
- Lääkärin tulee arvioida vasta-aiheet.

Rekisteröinnin tietojen kirjaaminen EEG-laitteelle

- Valitse *New session* näytön vasemmasta alakulmasta.
- Kirjaa avautuvaan ikkunaan (kuva 7.):
 - o *Session name*: istunnon nimi (v-kk-pvä-juokseva numero, esim. 170421-1)
 - o *Name*: potilaan nimi ja henkilötunnus (ääkköset eivät ole käytössä)
 - o *Age*: potilaan ikä
 - o potilaan sukupuoli
 - o potilaan kätsisyys
 - o rekisteröijän nimi.
- Valitse *OK*.

New session

General

Session name:
171022-1

Session folder:
C:\Nexstim\EximiaEEG\DATA\171022-1\

Patient \ Subject

Name:
Essi Esimerkki 010101-222A

Age:
16

Male Left-handed
 Female Right-handed

Physician \ Researcher

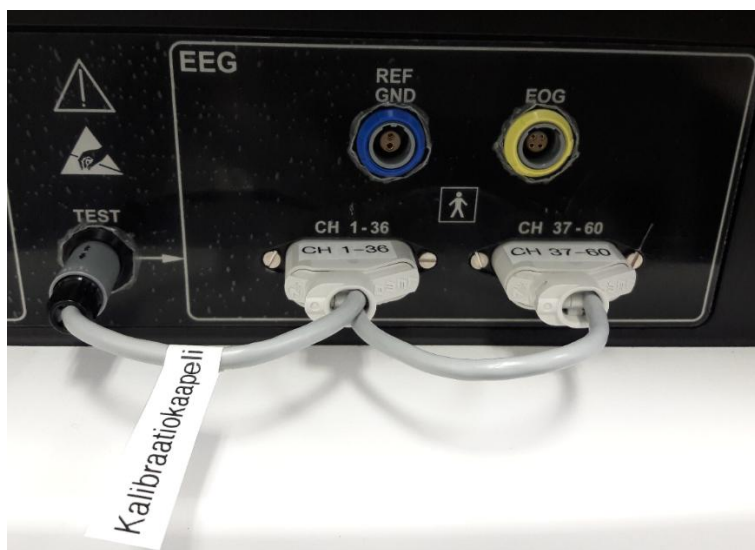
Name:
Rekisteröijan Nimi

OK Cancel

KUVA 7. Esimerkki istunnon tietojen kirjaamisesta EEG-laitteelle

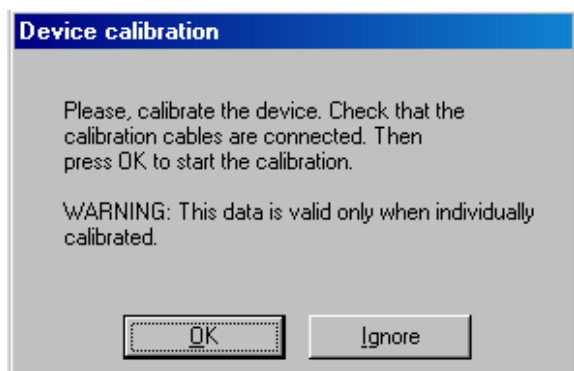
Kalibrointi

- Seuraa näytön ohjeita eli liitä kalibraatiokaapeli EEG-laitteen kyljen *EEG*-puolelle. (kuva 8.) Kalibraatiokaapelissa on kolme liitintä: test, CH 1–36 ja CH 37–60.



KUVA 8. Kalibraatiokaapeli liitetty kalibraatiota varten

- Liitinten kiinnittämisen jälkeen valitse *OK*, kalibrointi alkaa. (kuva 9.)

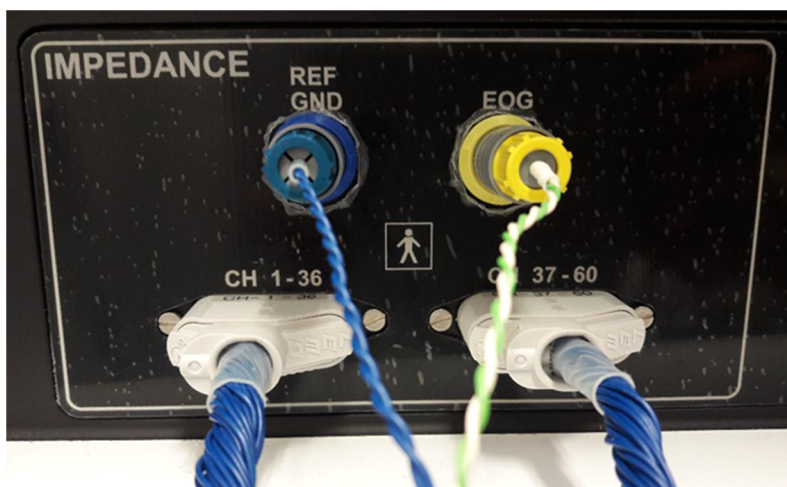


KUVA 9. Kalibroinnin aloittaminen

- Kalibrointi kestää n. 30 sekuntia (*Calibrating, please wait*).
- Kun kalibraatio onnistuu (*Ready*), impedanssimittaus alkaa automattisesti.
- Ohjelma antaa ilmoituksen, jos kalibrointi ei mene läpi. Ilmoituksesta näet kanavakohtaiset tulokset. Kalibraatiossa epäonnistunut kanava on listalla punaisella. Jos kalibraatio ei mene läpi:
 - o tarkista, että johtimet on hyvin kiinnitetty
 - o uusi kalibrointi valitsemalla *Calibration*
 - o älä käytä kalibraatiossa epäonnistunutta kanavaa tulosten analysoinnissa eli kirjaa nämä kanavat ylös.
- Jos joudut siirtämään laitetta, tee kalibraatio uudestaan. Tällöin aloita ensin uusi sessio.
- Irrota kalibraatiokaapeli, sitä et tarvitse mittaussvaiheessa.

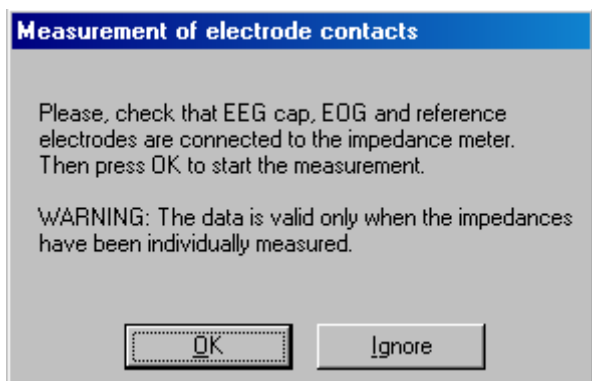
Elektrodien kiinnitys ja impedanssien tarkistus

- Kiinnitä elektrodimyssyn sekä Ref/G- ja EOG-johdinten liittimet EEG-laitteen kyljen IMPEDANCE-puolelle. (kuva 10.)



KUVA 10. Elektrodit liitetty EEG-laitteeseen impedanssimittausta varten

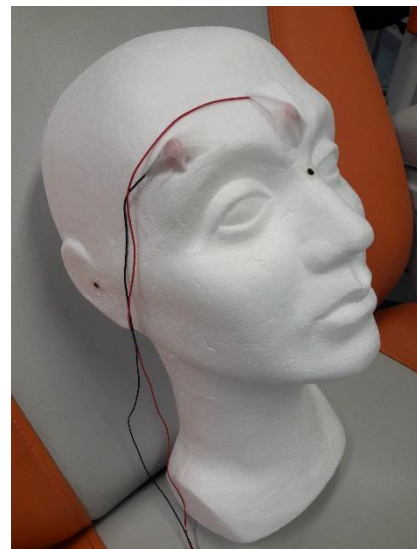
- EEG-laitteen monitorilla on ilmoitus liittinten kiinnityksen tarkistamisesta, valitse *OK*, impedanssi-ikkuna avautuu. (kuva 11.)



KUVA 11. Impedanssimittauksen aloittaminen

- Klikkaamalla yksittäistä elektrodiä voit päivittää kyseisen elektrodin impedanssin.
- *Start updating* päivittää kaikki elektrodit yksitellen, kunnes valitset *Stop updating*.
- *Update* päivittää kaikki impedanssit kerralla.
- Impedanssien värikoodit:
 - o musta: ei kontaktia
 - o punainen >15 k Ω
 - o keltainen 5-15 k Ω
 - o vihreä <5 k Ω

- Tarkista, että elektrodit ovat ehjät ja elektrodimyssy on puhdas, kuiva ja ehjä.
- Käsittele elektrodeja varoen, vastaavia ei ole laitevalmistajalla enää tilattavissa.
- Puhdista potilaan pää A12t:llä.
- Kiinnitä maa ja referenssi potilaaseen.
 - o Rapsuta ihoa Nuprepiin kastetulla pumpulitikulla, kuppiin OneStep-pastaa ja kiinnitys ihoteipillä.
 - o Maa (elektrodimyssyyn liitetty musta johdin) otsaan oikealle puolelle (kuva 12.)
 - o Referenssi (elektrodimyssyyn liitetty punainen johdin) keskelle otsaa, Fpz-elektrodipaikan alapuolelle
- Tarkista referenssin ja maan impedanssit (näytöllä NZ) ennen kuin laitat elektrodimyssyn, silloin niiden kontaktit on tarvittaessa helpompi korjata.



KUVA 12. Vertailu- ja maaelektrodien kiinnitys

- Kiinnitä EOG-johtimet potilaan oikean silmän sivuun (vihreä) ja vasemman silmän alapuolelle (valkoinen).
- Laita elektrodimyssy potilaalle:
 - o Mittaa potilaan pää nasionista inioniin sekä korvakäytävästä korvakäytävään ja merkitse Fpz:n ja Cz:n paikka tussilla potilaan ihoon.
 - o Laita elektrodimyssy potilaan päähän niin, että johdot ovat myssyn ulkopuolella ja kerääntyvät niskaan. Kiinnitä leukahihna tiiviisti.
 - o Tee hiuksiin jakauksia puutikulla, laita elektrodeihin OneStep-pastaa ruiskulla, rapsuta puutikulla ja lisää Electro-Gel-pastaa tarvittaessa. EEG-valvonnassa riittää useimmiten 10–20-järjestelmän elektrodit, jolloin riittää, että kontaktit ovat hyvät siihen kuuluvissa elektrodeissa.
 - o Joskus elektrodikontaktit ovat paremmat hetken odottelun jälkeen, joten voit pitää tarvittaessa pienen tauon rapsutuksessa.
- Suojaa ja niputa johdot esimerkiksi sideharsolla. Elektrodijohtimet voivat aiheuttaa häiriötä rekisteröintiin. Voit joutua mittauksen aikana siirtämään johdinten kulkusuuntaa esimerkiksi pois päin kelasta ja kelakaapelista.
- Tarkista, että kaikkien elektrodien impedanssit ovat hyvät eli vihreät. Ennen impedanssimittauksen sulkemista kannattaa valita *Update*, jotta kaikkien elektrodien impedanssit päivittyvät. Valitse *Close*, kun haluat sulkea impedanssimittauksen.
- Laita elektrodimyssyn suojaksi ja elektrodipastan kuivumisen ehkäisemiseksi myssyn päälle muovikelmaa. Aseta tämän jälkeen potilaan otsalle head tracker -panta. (kuva 13.)



KUVA 13. Muovikelmulla suojattu elektrodimyssy, EOG-elektrodit sekä head tracker -panta aseteltu potilaalle

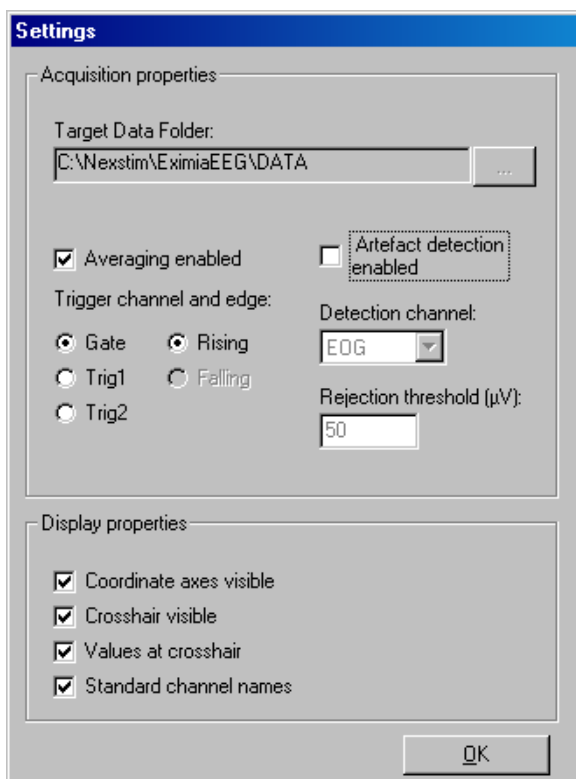
EEG-rekisteröinnin asetukset

- Impedanssimittauksen sulkemisen jälkeen ohjelma kehottaa vaihtamaan elektrodimyssyn sekä Ref/G- ja EOG-johdinten liittimet EEG-laitteen kyljen EEG-puolelle. Siirrä liittimet (kuva 14.) ja valitse *OK*.



KUVA 14. Elektrodijohdot liitetty EEG-laitteeseen mittauksen aloittamista varten

- Online-EEG-näkymä avautuu, mutta tallennus ei vielä ole käynnissä.
- Huomioi, että TMS-stimulointiasetukset valitaan aina potilaskohtaisesti tai tutkimusasetelman mukaisesti.
- Tarkista mittauksen asetukset kohdasta *Settings*, asetusvalikko avautuu. (kuva 15.)



Target data folder kertoo istunnon tallennuspaikan (C:\Nexstim\EximiaEEG\DATA).

Averaging enabled: valitse, jos haluat keskiarvoistuksen käyttöön. TEP-mittauksessa tämä tulee valita. Valitse myös Gate ja Rising.

Artefact detection enabled: valitse, jos haluat artefaktantunnistuksen käyttöön. Tällöin tulee valita myös tunnistuskanava ja hylkäämiskriteeri. Näitä ei yleensä tarvita, sillä tulokset käsitellään jälkepäin.

Display properties: voit valita näyttöasetuksia.

Valitse Close, kun olet valinnut oikeat asetukset.

KUVA 15. Esimerkki asetusvalinnoista

- Määritä suodatusasetukset kohdasta **Filtering**, suodatusasetusten valikko avautuu. (kuva 16.) Asetukset tulee määrittää sekä keskiarvonäkymälle (Average Data) että EEG-näkymälle (Raw Data).

Filtering

Raw Data

Filter type: Cut-off frequencies:

None

Low pass 70

Band pass 45 90
(5 - 350Hz) (15 - 360Hz)

Band stop

Average Data

Data zeroing after trigger (ms): 0

Filter type: Cut-off frequency:

None 100

Low pass (5 - 350Hz)

Reference potential:

Acquisition electrode

Common reference
(average of displayed electrodes)

Close

None: ei suodatusta käytössä

Low pass: alipäästösuo-datin, suodattaa arvoa korkeammat signaalit

Band pass: kaistanpäästösuo-datin, päästää läpi määritetyn taajuusalueen signaalit

Band stop: kaistanestosuodatin, suodattaa määritetyn taajuusalueen signaalit

Data zeroing after trigger: nolaa datan määritetyltä (0-100 ms) ajalta (esim. estää alipäästösuo-dattimen käytön aiheuttamaa soimista)

Reference potential: voit valita referenssiksi erillisen elektrodin (*Acquisition electrode*) tai keskiarvoreferenssin (*Common reference*). Useimmiten käytössä keskiarvoreferenssi. Jos käytät vain osaa elektrodimyssyn elektrodeista, et voi käyttää keskiarvoreferenssiä.

Valitse *Close*, kun olet valinnut oikeat suodatusasetukset.

KUVA 16. Esimerkki suodatusvalinnoista safety-EEG-monitoroinnissa

- Valitse kanavat, joiden haluat näkyvän rekisteröintivaiheessa, kohdasta **Channels**. Kanavavalikko avautuu.
 - o Hiiren vasemmalla korvalla valitset elektrodin.
 - o Hiiren oikealla korvalla piilotat elektrodin.
 - o Voit myös valita valmiin setin, esimerkiksi 10–20-järjestelmän. Huomioi, että tässä 10–20-järjestelmään eivät kuulu Fp1 ja Fp2, mutta Fpz kuuluu. Voit muokata myös valmiita settejä.
 - o EEG-valvonnassa riittävät useimmiten 10–20-järjestelmän elektrodit.
 - o Kanavien järjestykseen ei voi vaikuttaa.
 - o Valitse *Close*, kun olet valinnut tarvittavat kanavat.

Nexstim TMS -laitteen käyttö

- Käynnistä TMS-laitteen keskusyksikkö, TMS-stimulaattori ja EMG-laite sekä aukaise potilaan MRI-kuvat TMS-laitteella.
- Tarkista potilaan asento ja irrota tuolin virtajohto pistorasiasta.
- Tee pään digitointi ja tarvittaessa potilaan lepoliikekynnyksen määrittäminen erillisen ohjeen [Motorisen kynnyksen määrittäminen työhje.pdf](#) mukaisesti.
- Pienennä stimulaatiosta aiheutuvaa tärähdystä esimerkiksi stimulaatiokelaan kiinnitettyillä Sponge Disk -vaahtomuovityynyillä. (kuva 17.)
- Pidä kela stimuloinnin aikana kiinni potilaan päätä vasten, älä kuitenkaan paina kela.
- Lepomotorinen kynnyksiarvo on korkeampi, kuin tavallisessa TMS-sessiossa, sillä elektrodimyssy ja vaahtomuovi kasvattavat kelan välimatkaa kohdealueesta.



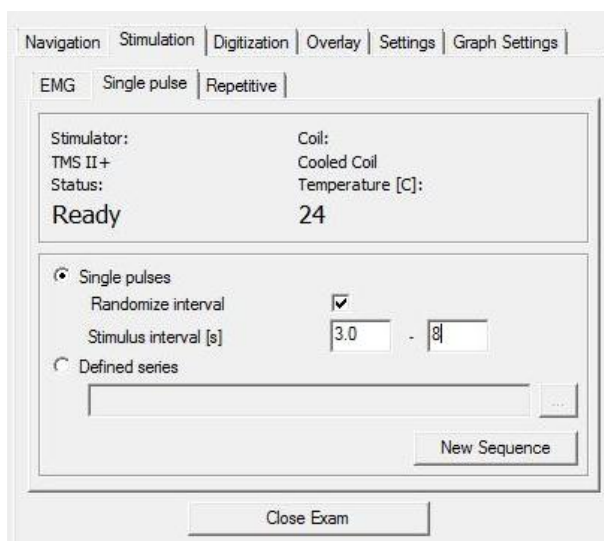
KUVA 17. TMS-kela, jossa vaahtomuovityynyt

Nexstim TMS -laitteen käyttö TEP-mittauksessa

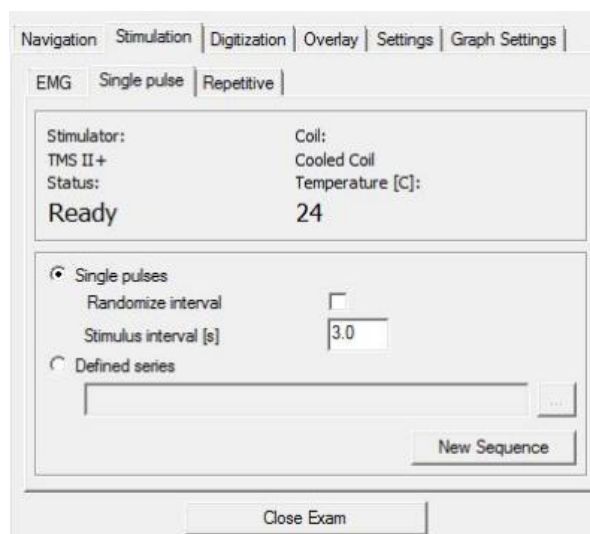
- Voit käyttää stimuloinnissa myös jäähdytysletkullista kela ja hyödyntää tuoliin kiinnitettyä kelanpidintä kelan paikallaan pysymisessä. Vaihtoehtoisesti voit käyttää motorisen kynnyksen määrittämisessä käytettävää jäähdytysletkutonta kartoituskelaa, jolloin kela tulee pitää paikallaan käsin kelan kannatinvartta hyödyntäen. Muista, että kela ei saa irrottaa stimulaatioyksiköstä, jos keltainen merkkivalo palaa.
- Merkitse stimulaatiopiste (*Navigation* → *Add stimulation target*).
- Jätä aina ensimmäiset pulssit rekisteröimättä, eli aloita stimulointi → n. 5 pulssin jälkeen aloita EEG:n tallennus → lopeta EEG:n tallennus → lopeta stimulointi.
- Voit stimuloida joko yksittäisillä pulsseilla tai sarjapulsseilla:

- **Yksittäisten pulssien käyttö:**

- Tarkista EMG-signaali: *Start EMG*
- Valitse *Stimulation*-välilehdeltä *Single pulse* -välilehti ja siitä *Single pulses*. Valitse tarkemmin joko satunnaistettu stimuloinnin aikaväli (*Randomize interval*) (kuva 18.) tai vakioaikaväli (*Stimulus interval*). (kuva 19.) Määritä aikaväli sekunteina (1–10 s) tutkimusasetelman mukaisesti.
- Valitse *Single pulse* -välilehdeltä *New Sequence*.
- Aseta kela oikeaan pisteeseen kiinni potilaan päähän. Nuolen tulee osoittaa oikeaan suuntaan ja olla kirkas.
- Aloita stimulointi. Helpointa on käyttää jalkakytöntä (vasen poljin stimuloi, keskimmäinen laskee intensiteettiä, oikea nostaa intensiteettiä, vasen pohjassa pidettynä antaa stimuloinnin määritetyn aikavälin mukaisesti).
- Valitse *Stop sequence*, kun haluat lopettaa sarjan.
- Avautuu ikkuna *Sequence description*, valitse *OK*.



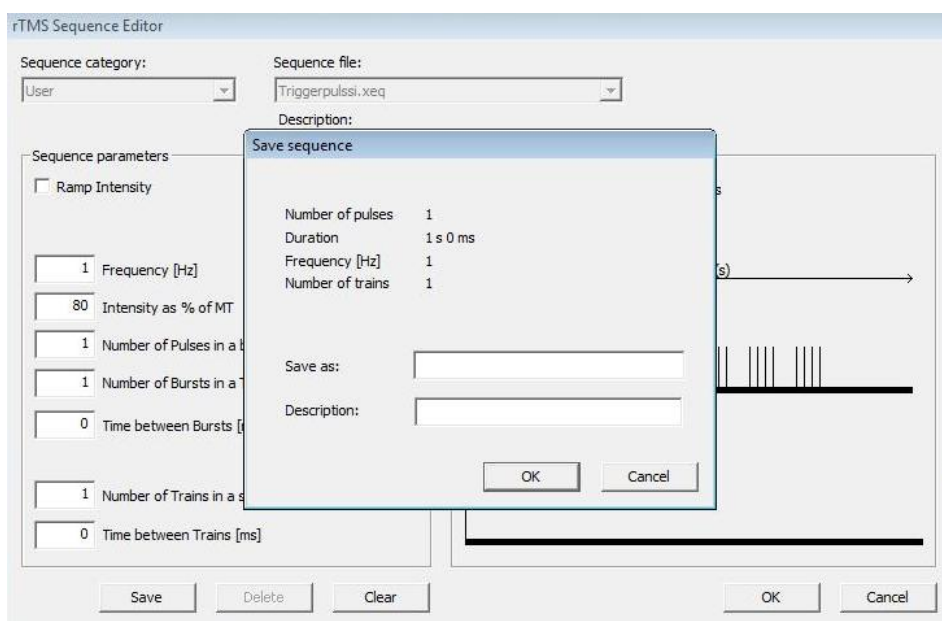
KUVA 18. Satunnainen aikaväli



KUVA 19. Vakioaikaväli

- **Sarjapulssien käyttö:**

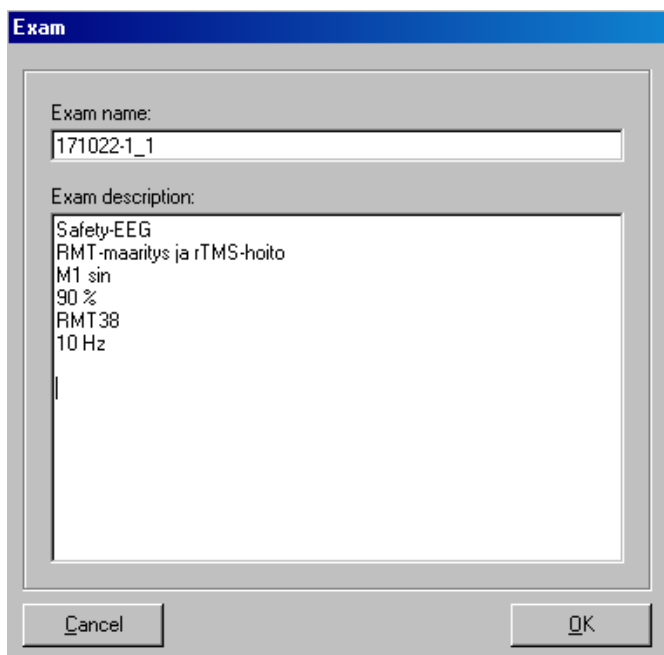
- Valitse *Repetitive* -välilehdeltä *New sequence*.
- Voit tallentaa etukäteen sekvenssin, jotta asetuksia ei tarvitse jokaisella mittauskerralla määrittää kokonaan uudelleen (kuva 20.): Valitse *Sequence category* -alavetovalikkoon *User*. Valitse haluamasi parametrit. Valitse *Save*. Nimeä protokolla. Valitse *OK*.
- Valitse haluamasi protokolla valitsemalla *Sequence category* -alavetovalikkoon *User* ja oikea sekvenssi kohdasta *Sequence file*. Voit vielä vaihtaa parametreja, jonka jälkeen valitse *OK*.
- Kirjaa motorisen kynnyksen arvo *Repetitive*-välilehden *MT*-kenttään
- Valitse *Repetitive*-välilehdeltä *New rTMS Sequence*. Siirrä avautunut rTMS Run -ikkuna oikean puoleiseen näyttöön ja aseta kela oikealle paikalle. Valitse *Start*, kun olet valmis aloittamaan sarjastimulaation.



KUVA 20. Uuden rTMS-protokollan teko

EEG-tallennuksen aloittaminen ja näyttöasetukset

- Anna potilaalle tarvittava ohjeistus. Ohjeistus toteutetaan aina tutkimusasetelman mukaisesti. Esi-merkkejä potilasohjauksesta:
 - o TEP-mittauksessa: Pyydä potilasta olemaan paikallaan rentona, pitämään silmät auki, räpyttelemään mahdollisimman vähän, kiinnittämään katse tiettyyn pisteeseen (voit käyttää esim. laminoitua rastia) ja pitämään suu rentona. Anna potilaalle kuulosuojaimet tai kuulokkeet, joista kuuluu maskiääni. Maskiääni voidaan toteuttaa esim. Viking select- tai EDX-laitteiston avulla.
 - o EEG-valvonnassa: pyydä potilasta pitämään suu mahdollisimman rentona.
- Valitsemalla **Start** aloitat tallennuksen, jolloin vihreä valo näkyy EEG-laitteen näytön vasemmassa ylälaudassa.
- Voit seurata joko raaka-dataa (safety-EEG-monitoroinnissa) tai keskiarvoja (TEP-mittauksessa):
 - o **Show raw**: Seuraa raaka-dataa eli EEG-näkymää. Kytkeä ei pysty vaihtamaan: näkymässä aivojen takaosat ylimpänä ja etuosat alhaalla. Huomioi, että kanavat voivat vaelttaa näkymässä väärille paikoille. Kanavan nimen voit tarkistaa valitsemalla **Hold screen** ja tämän jälkeen viemällä hiiren osoittimen haluamaasi kohtaan.
 - o **Show average**: Seuraa EEG-kanavista muodostuvia keskiarvoja 100 ms ennen TMS-pulsia ja 500 ms TMS-pulssin jälkeen. Näyttää hyväksytyt ja hylätyt kanavat, jos olet valinnut automaattisen hylkäämiskriteerin asetuksista.
- **Hold screen**: pysäyttää näytön.
- **Release screen**: jatkaa online-EEG:n katsomista.
- **Vertical scale**: Voit säätää sensitiivisyyttä nuolista raahaamalla.
- Valitsemalla alla luetelluista painikkeista voit tarkastella muodostuvia vasteita tarkemmin. Voit käyttää painikkeita myös EEG-näkymässä, mutta sitä ennen tulee valita **Hold screen**.
 - o **Measure**: EEG:n mittatyökalu, klikkaa haluamaasi kohtaan.
 - o **Zoom**: Suurena haluamasi alue raahaamalla, tuplaklikkaamalla näkymä palautuu.
 - o **Pan**: Raahaa näkymää pitämällä hiiren osoitinta pohjassa, tuplaklikkaamalla näkymä palautuu.
 - o **Actual size**: näkymä palautuu.
- Aloitettua tallennusta ei voi tauottaa.
- **Stop** lopettaa tallennuksen. Nimeä tallennus päivämäärän mukaan esim. 171022-1_1, jossa viimeinen numero on mittaukselle annettu juokseva numero. Älä käytä oletusnimeä. Kirjaa avautuneeseen lisätietoikkunaan kaikki mittauksen kannalta tärkeät tiedot esim. (kuva 21.)
 - o EEG-valvonta tai TEP
 - o stimulointipaikka
 - o stimulointivoimakkuus (% RMT)
 - o potilaan silmät auki/kiinni
 - o poikkeamat, kuten kalibraatio-ongelmat tai potilaan tilassa tapahtuneet muutokset
 - o artefaktat
 - o kelan asento
 - o stimuloinnin aikaväli.



KUVA 21. Esimerkki täytetystä lisätietoikkunasta

- Kirjattuasi tiedot valitse *OK*, jolloin mittaus tallentuu. Jos et halua tallentaa mittausta, valitse *Cancel*, jolloin laite vielä varmistaa haluatko varmasti sulkea mittauksen tallentamatta sitä.
- Yhden istunnon aikana voit tehdä useita mittauksia, jotka näkyvät näytöllä istuntopuuna aikajärjestyksessä. (kuva 22.) Huomioi, että päivämäärät ja kellonajat eivät pidä paikkaansa.

```

171022-1: 29/03/2007 00:29:20
----- Subject name: Essi Esimerkki 010101-222A
----- Subject age: 16
----- Subject gender: Female
----- Subject handedness: Right
----- Researcher name: Rekisteröijan Nimi
[-] Exam: 29/03/2007 02:39:14
      ----- Data file: 171022-1_1.nxe
      ----- Description: ...
      ----- Exam length: 00:14:02
[+] Exam: 29/03/2007 02:40:00
[+] Exam: 29/03/2007 02:40:38
  
```

KUVA 22. Istuntopuu

Istunnon lopettaminen

- Irrota elektrodien liittimet EEG-laitteesta.
- *Close session* sulkee istunnon. Ohjelma varmistaa haluatko sulkea session, valitse *Yes*.
- Irrota elektrodit potilaalta ja puhdista iho esim. veteen kostutetulla harsolapulla.

Välineiden puhdistus

- Puhdista elektrodimyssy huuhdellen sitä hanan alla haalealla vedellä. Anna myssyn liota hetki haaleassa vedessä, jonka jälkeen harjaa varovasti loput elektrodipastat pois. Voit käyttää puhdistuksessa mietoa saippuaa esim. Ivorya. Huuhtelee myssy haalealla vedellä ja jätä kuivumaan ilmastavasti.
- Puhdista Ref/G- ja EOG-elektrodit vedellä ja pumpulitikulla sekä tämän jälkeen A12t:llä.
- Irrota TMS-kelasta vaahtomuovityyny, puhdista kela ApoWIPE-puhdistusliinalla. Älä koske heijastaviin merkkipalloon.
- Puhdista laite, digitointikyna, otsapanta ja tuoli ApoWIPE-puhdistusliinalla. Älä koske heijastaviin merkkipalloon.

Tulosten tarkastelu ja istuntotietojen muokkaus EEG-laitteella

- Ennen kuin suljet ohjelman, voit halutessasi tarkastella tuloksia tai muokata istuntotietoja EEG-laitteella:
 - o Valitse Open browser.
 - o Valitse avautuvasta ikkunasta oikea kansio.
 - o Valitse istuntopuusta istunto, jota haluat tarkastella.
 - o Voit selata EEG-näkymää *Prev*, *Next* tai *File position* -painikkeilla
 - o Voit tarkastella keskiarvoja valitsemalla istuntopuusta *Average*.
 - o Istuntotietoja voi muuttaa käyttämällä hiiren oikeaa painiketta ja valitsemalla *Show/Edit description*.
 - o Lopeta tarkastelu valitsemalla *Close browser*.

Ohjelman sulkeminen

- *Quit* sulkee eXimia EEG -ohjelman. Ohjelma varmistaa haluatko sulkea sen, valitse *Yes*.
- Avautuu ilmoitus laitteiston sulkemisen tärkeydestä, valitse *OK*.

Mittaustulosten käsittely

Mittaustietojen kopiointi ja EEG-laitteen sulkeminen

- Ennen mittaustietojen kopiointia tulee eXimia EEG -ohjelma olla suljettu.
- Voit kopioida mittaukset muistitikulle tai CD-levylle. Kopiointi CD-levylle tapahtuu CD-writer -ohjelman kautta.
- Mittaustiedot tallentuvat antamallasi nimellä kansioon C:\Nexstim\EximiaEEG\DATA.
- Tallentuneet tiedot tunnustat päätteestä:
 - o raaka-data: .nxe
 - o keskiarvo-data: .nxa
 - o rekisteröinnin tiedot: .nxi.
- Sulje tietokone Käynnistä-valikosta.
- Kun tietokone on sulkeutunut, sulje laite virtakytkimestä. Huomioi, että virtakytkintä ei saa sulkemisen jälkeen laittaa uudelleen päälle yhteen minuuttiin.
- Ota EEG-laitteen virtapistoke pois pistorasiasta ja yhdistinkaapeli sekä T-liitin irti TMS-laitteen takapaneelistä. Kiinnitä Nexstim EMG -laitteen kaapeli takaisin TMS-laitteen EMG-paikkaan.

EEG-valvonta rTMS-hoidon tai kartoituksen aikana

- Lääkäri tarkkailee online-EEG:tä mittauksen aikana. Rekisteröinti tallennetaan varmuuden vuoksi, mutta sitä ei lausuta jälkikäteen. Havainnot esim. epileptiset purkaukset tai havaitut kliiniset koh-
taukset kirjataan TMS-lausunnon yhteyteen.

TEP-mittaus

- TEP-mittauksista häiritseviä artefakteja voi rekisteröintivaiheessa muodostua magneettikentän ja rekisteröintivälineistön välisistä interaktioista, fysiologisten ilmiöiden aktivoinnista tai suodatuksesta:
 - o TMS-pulssiartefakta tai sitä seuraava laaja pulssi- tai sointiartefakta
 - o kondensaattorin latautumisesta aiheutuva piikki- tai porrasmainen artefakta
 - o elektrodijohdinten, elektrodien sekä pään ja elektrodin rajapinnan välisestä sähkövarauksesta johtuvat laajat ja hitaasti heikkenevät artefaktat
 - o elektrodin liikkumiseen liittyvä artefakta
 - o verkkovirtahäiriö (muista irrottaa sängyn virtajohto pistorasiasta)
 - o pään ja kasvojen alueen lihasten stimulaation aiheuttama bifaasinen artefakta
 - o jatkuva tai purskemainen kasvo- ja purentalihasten jännityksestä aiheutuva lihasjännitysartefakta
 - o silmänliikkeet
 - o silmänräpäytys tai räpäysheijaste
 - o kuuloheräteväaste noin 100 ms ja 200 ms TMS-pulssin jälkeen
 - o somatosensorinen heräteväaste 100 ms ja 200 ms TMS-pulssin jälkeen ja mahdollisesti noin 50–60 ms pulssin jälkeen, jos stimulaatiointensiteetti ylittää motorisen kynnyksen
 - o perinteiset EEG-suodatukset aiheuttavat esimerkiksi vaellusartefakttaa
- TEP-mittaukset voidaan siirtää esimerkiksi Matlab-alustan EEGLAB-käyttöliittymään signaalinkäsittelyä ja -analysointia varten.
- Jälkianalysoinnin hoitaa fyysikko tai tutkija tutkimusprojektin suunnitelman mukaisesti.