

**Selja Vaalto**

LT, Kliinisen neurofysiologian erikoislääkäri
HUS Diagnostiikkakeskus, HUS ja HY
Neurotieteen ja lääketieteellisen tekniikan laitos, Aalto yliopisto
selja.vaalto@hus.fi

Sarja-TMS kasvokivun ja neuropaattisen kivun hoidossa

Sarjoittainen transkraniaalinen magneettistimulaatio (sarja-TMS) kuuluu kroonisen neuropaattisen kivun hoitomenetelmiin. Hoidon näytönaste on A-luokkaa, kun hoito kohdistetaan kivuliaan kehonosan liikkeitä tuottavalle aivoalueelle. Tällä hetkellä tätä neuromodulaatiohoitoa käytetään silloin, kun lääkehoidolla ei ole saatu riittävää hoitovastetta tai lääkitys on aiheuttanut haittavaikutuksia. Hoidon vasteessa on runsasta yksilöllistä vaihtelua, jonka taustalla on ainakin geneettisiä tekijöitä. Tämä hoitomuoto kehittyy jatkuvasti, kun uusia laadukkaita tutkimuksia saadaan tehtyä. Hoito on kallista ja vaatii säännöllisiä käyntejä sairaalassa, minkä vuoksi kivun etiologian suhteen oikeaan potilasvalintaan ja potilaan hoitoon sitoutumiseen tulee kiinnittää huomiota pohdittaessa hoidon sopivuutta potilaalle.

Kallon läpäisevä eli transkraniaalinen magneettistimulaatiolaitteisto (TMS) esiteltiin vuonna 1985 (1). Tuolloin magneettistimulaatiolla annettiin yksittäisiä magneettipulsseja kallon pinnalle ja, jos pulssi osui liikeaivokuoren päälle, saatiin käsi tai jalka liikahtamaan. Verrattuna vastaavan vaikutuksen tuottavaan, kivuliaaseen, suuria virtoja vaativaan, kallon pinnalta annettavaan sähköstimulaatioon, magneettistimulaatio on kivuton. Aluksi, ja edelleenkin, magneettistimulaatiota käytetään liikehermoradaston toiminnan tutkimisessa. Sillä pystytään diagnosoimaan

pyramidiradan aksoni- tai myeliinivaurio, mikäli kuvantamistutkimuksella ei rakenteellista poikkeavaa ilmene. Magneettistimulaatiossa hermosolujen aktivaatio tapahtuu, kun pään päälle asetetussa magneettikelassa nopeasti syntyvä magneettikenttä läpäisee kallon ja indusoi aivo-kuorelle sähkökentän ja virran. Riittävän voimakas pulssi saa aikaan aivokuorella hermosolujen depolarisaation ja aktiopotentiaalien syntymisen. (Kuva 1.)

Sarja-TMS, jossa pulsseja annetaan valikoituilla taajuuksilla pitkinä sarjoina, mahdollistui hieman myöhemmin 1990-luvulla, kun laitetekniikka kehittyi. Saman vuosikymmenen alussa



Kuva 1. Magneettistimulaatiokela on asetettu pään pinnalle potilaan (kuvassa mallina erikoistuva lääkäri) istuessa tuolissa. Taustalla potilaan pään MRI-kuva, jota käytetään apuna magneettipulssien kohdentamisessa. Potilaan otsalla ja kelan siivekkeissä on heijastavia paikantimia, joista infrapunakameran (ei näy kuvassa) valo heijastuu takaisin kameraan ja tietokone saa tiedon potilaan pään asennosta ja kelan asennosta pään pinnalla. Hoitoja annettaessa kela kiinnitetään kiinnittimeen, jolloin hoitajan ei tarvitse kannatella kela. Kuva Antti Kinnunen, 2020.

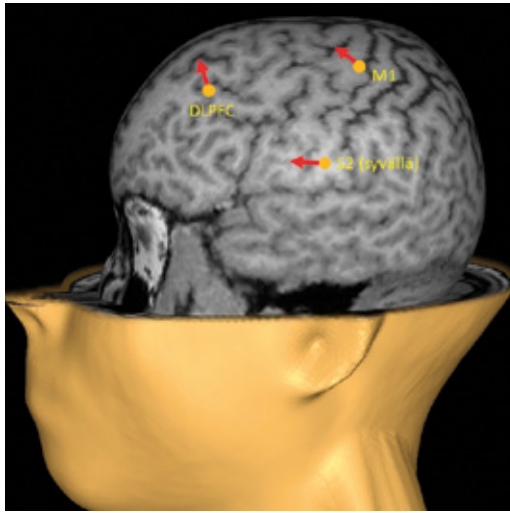
Julkaistiin lupaavia tuloksia talamusvaurioon liittyvän sentraalisen kivun hoidosta invasiivisella liikeaivokuorelle implantoidulla sähköstimulaattorilla. Liikeaivokuorelle suunnatulla sähköstimulaatiolla todettiin olevan suora estävä vaikutus talamuksen vaurioalueen ympärillä olevien hermosolujen hypereksitabiliteettiin, mutta lisäksi todettiin voimistumista talamuksen aineenvaihdunnassa, minkä pääteltiin johtuvan hermosolujen toiminnan muutoksista hermoverkkojen muovautumisen seurauksena. Objektiivisena vasteena todettiin kivuliaan raajan lämpötilan nousu ja lämpöpuolieron vähentyminen kivuliaan ja kivuttoman käden välillä. (2).

Sarja-TMS mahdollistui 1990-luvulla, kun laitetekniikka kehittyi.

Myöhemmin liikeaivokuorelle asennetun invasiivisen stimulaattorin todettiin tehoavan myös perifeeriseen neuropaattiseen kipuun (3).

Ensimmäiset kokeelliset tutkimukset liikeaivokuorelle suunnatusta sarja-TMS:stä terveille tutkittaville tehtiin myös 1990-luvulla. Näissä todettiin, että yksittäisen magneettipulssin synnyttämän lihasnykäyksen koko, eli amplitudi, muuttuu riippuen edeltävästi annetun TMS-pulssisarjan taajuudesta ja voimakkuudesta (4).

>>



Kuva 2. TMS-hoidon kohdealueita. Liikeaivokuorelle (M1) suunnattu hoito on kohdistettu kuvassa oikean käden liikkeitä tuottavalle alueelle. Punainen nuoli osoittaa aivoihin kohdistuvan voimakkaimman virran suunnan ja keltainen piste voimakkaimman sähkökentän alueen eli voimakkaimmin stimuloituvan alueen. S2 = sekundäärinen tuntoaivokuori, DLPFC = dorsolateraalinen prefrontaalinen aivokuori.

Sarja-TMS:stä on kehittynyt oma hoitomuotonsa neuropaattisesta kivusta kärsivillä potilailla.

Tämän lihasvasteen koon muutoksen pääteltiin johtuvan hetkellisestä aivokuoren eksitoivien synapsien toiminnan voimistumisesta pulssisarjan seurauksena.

Sarja-TMS:n teho kivun hoidossa todettiin 2000-luvun alussa, kun liikeaivokuorelle suunnattua stimulaatiota verrattiin sham- eli lume-stimulaatioon sentraalista tai perifeeristä kroonista neurogeenistä kipua sairastavilla potilailla (5). Aktiivista stimulaatiota annettiin kahdella eri taajuudella, matalalla 0,5 Hz taajuudella ja korkealla 10 Hz taajuudella. Kipua lievittävä vaikutus tuli esille korkeataajuisella 10 Hz stimulaatiolla. Tällä taajuudella hoidettuna osa potilaista hyötyi erinomaisesti, osa ei lainkaan. Sittemmin sarja-TMS todettiin hyväksi seulontamenetelmäksi valikoitaessa kipupotilaita implantoitavan liikeaivokuorelle asennettavan stimulaattorin laittoon. Kun huomioidaan n. 10 % lasku kivun intensiteetissä lumevaikutuksen seurauksena, pystytään valikoimaan potilaat, jotka erittäin todennäköisesti hyötyvät implantoidusta kipu-

stimulaattorista (6). Edelleenkin sarja-TMS:ää voidaan käyttää tällä tarkoituksella. Kuitenkin kajoamaton TMS-hoito näyttää osoittautuneen suositummaksi valinnaksi niin potilaiden kuin neurokirurgien keskuudessa. Sarja-TMS:stä on kehittynyt oma hoitomuotonsa pitkäkestoisesta, lääkeresistentistä neuropaattisesta kivusta kärsivillä potilailla.

Vuonna 2014 julkaistiin ensimmäinen yhteiseurooppalainen näytönastekatsaus sarja-TMS:stä, jota sittemmin päivitettiin vuonna 2020 (7,8). Molemmissa näytönastekatsauksissa todetaan A-luokan näyttö neuropaattisen kivun hoidossa, kun korkeataajuinen TMS-hoito kohdennetaan kivuliaan kehon osan suhteen vastakkaiselle liikeaivokuorelle eli kivuliaan raajan tai kasvojen motoriselle edustusalueelle. Kuten jo ensimmäisissä sarja-TMS:n tehoa selvittävässä tutkimuksissa todettiin, osa potilaista hyötyi hoidosta erinomaisesti, osa ei lainkaan. Eri tutkimuksissa on tuloksissa vaihtelua, mikä selittyy pulssisarjojen keston ja hoitokertojen määrän eroilla, sekä erilaisilla neuropaattisen kivun etiologioilla ja mahdollisesti myös kivun sijainnilla. Osassa tutkimuksista kasvo- ja yläraajakivun on todettu vastaavan hoitoon tehokkaammin kuin alaraajaan paikantuvan kivun. Näytönastekatsauksissa todetaan, että keskimäärin 46–62 % potilaista hyötyy, kun tehon kriteerinä on yli 30 %:n lasku kivun voimakkuudessa ja 29 %, kun tehon kriteerinä on yli 50 %:n lasku kivun voimakkuudessa (7). Teho tulee esille muutaman päivän viiveellä, mutta kuitenkin varsin nopeasti, tyypillisesti yhden hoitoviikon aikana, kun hoitoja annetaan päivittäin. Sarja-TMS -hoidon tutkimuksissa potilasmäärät ovat olleet pieniä, näytönastekatsauksiinkin on hyväksytty kaikki lumekontrolloidut tutkimukset, joissa on ollut vähintään 10 kroonista neuropaattista kipua sairastavaa potilasta. Suurimmissakin näytönastekatsauksiin hyväksytyissä tutkimuksissa potilaita on ollut vain n. 60. Tällä hetkellä tutkimusten laatua pyritäänkin parantamaan nimenomaan voimalaskentaan ja riittävään potilasmäärään panostaen. Tämän vuoksi monikeskustutkimukset ovat avainasemassa. Pitkäaikaishyödyistä on tehty huomattavasti vähemmän tutkimuksia. Sarja-TMS-hoidon teho säilyy tyypillisesti muutaman viikon, mikäli hoitoa ei jatketa. Jos hoitoa jatketaan harvennetusti, saadaan vaikutusaikea pidennettyä.

Sarja-TMS-hoidon kriteerinä korostetaan neuropaattista kipua. Kasvokivun osalta tutki-

mukset ovat osoittaneet sarja-TMS-hoidon tehoavan kolmoishermostörynnän ohella myös atyyppisessä kasvokivussa, sekä muissa kroonisissa suu- ja kasvokivussa (9,10). Kasvokipujen osalta hermovaaurion objektiivista todentamista esimerkiksi hermojohtonopeusmittauksin vaikeuttaa hermojen kulku kasvojen luisten rakenteiden sisällä, joten diagnosoimaton neurogeeninen tai neuropaattinen kivun komponentti voi olla osana atyyppiseksi kasvokivuksi luokiteltuja kipujakin. Mahdollinen neuropatia pystytään suun- ja kasvojen alueen kivussa todentamaan räpäysheijastetutkimuksen, tuntokynnysmittauksen ja herätevastemittauksen avulla, jolloin sarja-TMS-hoitoon voidaan valita nimenomaan niitä potilaita, joilla on osoitettavissa oleva neuropatia ja jotka kaikista todennäköisimmin hyötyvät sarja-TMS-hoidosta (9).

Sarja-TMS hoidon kipua lievittävästä vaikutusmekanismeista tiedetään, että korkeataajuisen liikeaivokuorelle kohdennetun pulssisarjan seurauksena aivorungon tumakkeista vapautuu endogeenisiä opioideja ja synapsien toiminta tehostuu stimulaatiokohdan alla olevissa hermosoluissa ja hermoverkoissa, joihin on yhteyksiä liikeaivokuorelta. Hermosolujen välisessä viestinnässä tapahtuu hermoverkkojen muovautumiseen liittyvä LTP-ilmiö (long-term potentiation). Lisäksi välittäjäaineista dopamiini, GABA, noradrenaliini ja serotoniini ovat todennäköisesti vaikuttamassa kipua tuottavaan vasteeseen. (11). Geneettiset erot vaikuttavat hermoverkkojen muovautumiskapasiteettiin, samoin välittäjäainereseptoreihin. Muun muassa nämä tekijät voivat selittää eroja TMS-hoidon vasteessa potilaiden välillä (12,13). Säännöllinen opiaattilääkitys todennäköisesti heikentää sarja-TMS-hoidon tehoa, koska tällöin endogeenisten opioidien vapautumisesta syntyvä kipua lievittävä vaikutus jää vähäisemmäksi. Jatkuva voimakas opiaattilääkitys olisikin hyvä purkaa pois tai ainakin vähentää minimitasolle ennen sarja-TMS-hoitojaksoa.

Kun sarja-TMS-hoidon vaikutusmekanismi selviävät, on hoitoa mahdollista suunnata alueille, joista saadaan mahdollisimman tehokas vaikutus kivun säätelystä vastaaviin aivojen osiin. Tämä ajatus on taustalla esimerkiksi parietaaliseen operculumiin eli sekundääriseen tuntoaivokuoren (S2) seutuun suunnatulla hoidolla. Tämä alue on osa laajempaa kivun prosessointiin vaikuttavaa verkostoa, johon kuuluvat myös syvemmällä aivoissa sijaitsevat insula ja striatum. Helsingin yliopistollisessa sairaalas-

sa tehdyssä lumekontrolloidussa tutkimuksessa, jossa verrattiin liikeaivokuorelle ja S2-alueelle suunnatun hoidon tehoa aivohalvauksen jälkeiseen kipuun, todettiin S2-alueen stimulaatiolla olevan pitkäkestoisin vaikutus kivun voimakkuuteen (14). Turun yliopistollisessa sairaalassa tehdyssä tutkimuksessa S2-alueen stimulaation todettiin olevan tehokas neuropaattisen suu- ja kasvokivun hoidossa (9). Huomioiden kroonisen kivun vaikutukset mielialaan ja kivun kroonistumiseen altistavat emotionaaliset ja kognitiiviset tekijät, ei ole lainkaan yllättävää, että osa potilaista voi hyötyä myös otsalohkon etuosan dorsolateraaliseen prefrontaaliseen aivokuorelle (DLPFC) suunnatusta hoidosta, jota käytetään masennuksessa TMS-hoidon kohdealueena. Otsalohkon etuosasta on yhteydet syviin aivojen tunnekeskuksiin. Toistaiseksi kivun TMS-hoidon ensisijaisena kohdealueena käytetään edelleen primääriä liikeaivokuorta mutta, mikäli hoitovastetta ei ilmene ensimmäisen hoitoviikon aikana, voidaan hoito suunnata toisella viikolla S2-alueelle. Osalle potilaista voisi olla hyödyllistä testata myös DLPFC-alueelle suunnattu hoito etenkin, jos kipuun yhdistyy masennus. Osassa sairaaloitamme tätäkin hoidon kohdealuetta käytetään myös kipupotilaille. (Kuva 2.)

Sarja-TMS-hoidon teho säilyy muutaman viikon, mikäli hoitoa ei jatketa.

Sarja-TMS-hoidon hoitojaksot koostuvat 1–2 viikkoa kestävästä ns. intensiivijaksosta ja sitä seuraavasta niin sanotusta ylläpitohoitojaksosta. Intensiivijaksion aikana potilaat saavat TMS-hoitoa päivittäin sairaalassa. Kipuhoidot suoritetaan pääasiassa kliinisen neurofysiologian yksiköissä. Hoidon kesto on noin 15 minuuttia päivässä. Hoito ei vaadi sairauslomaa, joskin päivittäiset käynnit sairaalassa tapahtuvat pääasiassa virkaajalla. Mikäli potilas hyötyy hoidosta, jatketaan hoitoa harvennetusti ylläpitohoitona. Ylläpitohoitojakson kesto voi vaihdella sairaaloittain. Helsingin yliopistollisessa sairaalassa se on kuusi kuukautta, joidenkin potilaiden kohdalla voidaan jatkaa pidempäänkin. Ylläpitojakson aikana hoitoväli räätälöidään hoitovasteen mukaisesti. Tyypillisesti aluksi hoitoja annetaan 1–2 kertaa viikossa, melko pian harvennetaan hoitoväli

>>

Kasvo- ja yläraajakivun on todettu vastaavan hoitoon tehokkaammin kuin alaraajaan paikantuvan kivun.

1–2 kertaan kuukaudessa. Hyvin olennaista on potilaiden itse suorittama oireseuranta, jotta hoitoa pystytään räätälöimään tarpeen mukaan ja toisaalta myös lopettamaan hoito, jos tehoa ei enää harvahoitajakson aikana ole osoitettavissa, eikä hoitojen tihentäminen tuota enää vastetta. Kipua lievittävän tehon lisäksi seuraamme vaikutusta kivun laajuuteen (oirekartta), unen laatuun ja uutena mittarina myös elämänlaatuun (15 D). Potilaille hoito on maksutonta, mutta hoitoja tullaavalle taholle kallista. Yhden hoitokerran hinta on noin 200–300 euroa, 10 päivän hoitajakson hinta siis noin 2 000–3 000 euroa. Tämän vuoksi sarja-TMS-hoitoon kannattaa valita mahdollisimman tarkasti ne potilaat, jotka todennäköisimmin hyötyvät hoidosta, eli potilaat, joilla on krooninen objektiivisesti osoitettu neuropaattinen kiputila ja jotka eivät ole hyötäneet muista hoitomuodoista tai niistä on tullut haittavaikutuksia. Tyypilliset potilasryhmät Helsingin yliopistollisessa sairaalassa ovat kasvokipupotilaat, aivohalvauksen jälkeistä kipusyndroomaa potevat potilaat (post stroke pain), haamusärkypotilaat ja monimuotoista kipuoireyhtymää (CRPS) sairastavat potilaat. CRPS-ryhmän potilaissa on sekä potilaita, joilla on todettu neuropatia (CRPS tyyppi II) että potilaita, joilla ei ole todettua ääreishermon neuropatiaa (CRPS tyyppi I). Myös heistä erittäin monet hyötyvät hoidosta, vaikka näytönaste tässä kiputilassa on toistaiseksi viimeisimmässä näytönastekatsauksessa C-luokkaa (8). Myös muita ääreishermoston neuropatioista johtuvia kiputiloja voidaan hoitaa, jos muilla hoitokeinoilla ei ole saatu riittävä vastetta. Sarja-TMS-hoitoon lähetetään potilaita pääasiassa kipupoliklinikalta, neurologian poliklinikalta ja neurokirurgian poliklinikalta. Hoidon vasta-aiheita ovat epilepsia (jos se on huonossa hoitotasapainossa), raskaus, aneurysmaklipsit, pään alueen shuntit, kaularangan alueen stimulaattori ja sydämen tahdistin. Monet vasta-aiheista ovat relatiivisia. Magneettipulssin aikana syntyvä magneettikenttä vaimenee nopeasti etäisyyteen nähden, joten klinikon kanssa voi olla tarpeen punnita hoidon riskit ja mahdolliset hyödyt. Käytössä olevat hoitosarjat, pulssien taajuus, voi-

makkuus ja kesto, on säädetty turvasuosituksien mukaisiksi ja epileptisten kohtausten provosoituminen on täten hyvin epätodennäköistä. Hoito on varsin haittavaikutuksetonta. Tyypillisimmät haittavaikutukset ovat päänsärky ja väsymys. Osalla migreenipotilaista hoito voi provosoida migreenikohtauksia.

Yksi sarja-TMS hoidon suurimmista haasteista on hoitovasteen ylläpitäminen. Stimulaattorit ovat isoja hankintoja hoitoja antaville yksiköille, hoitojonot pitenevät herkästi ja suuri osa potilaista vaatii pitkäkestoista hoitoa hoitovasteen ylläpitämiseksi. Monet potilaista palaavat uudelle hoitajaksolle muutaman kuukauden – vuoden hoitotaun jälkeen, jos hoito on tauotettu kuuden kuukauden kohdalla ja jääty seuraamaan, josko kivut pysyisivät lievinä ilman TMS-hoitoa. Muiden terapiamuotojen ylläpitäminen sarja-TMS-hoidon rinnalla on ehdottoman tärkeää. ■

Viitteet

1. Barker AT, Jalilous R, Freeston IL. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet* 1985;1:1106-1107.
2. Tsubokawa T, Katayama Y. Treatment of Thalamic Pain by Chronic Motor Cortex Stimulation. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1991;14(1):131-134.
3. Nguyen J-P, Lefaucheur J-P, Decq P ja kumpp. Chronic motor cortex stimulation in the treatment of central and neuropathic pain. Correlations between clinical, electrophysiological and anatomical data. *Pain* 1999;82:245-251.
4. Pascual-Leone A, Valls-Solé J, Wassermann EM, ym. Responses to rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex. *Brain* 1994;117(4):847-858.
5. Lefaucheur J-P, Drouot X, Keravel Y, ym. Pain relief induced by repetitive transcranial magnetic stimulation of precentral cortex. *Neuroreport* 2001;12(13): 2963-2965.
6. Lefaucheur J-P, Ménard-lefaucheur I, Goujon C, ym. Predictive value of rTMS in the identification of responders to epidural motor cortex stimulation therapy for pain. *J Pain* 2011; 12(10):1102-1111.
7. Lefaucheur J-P, André-Obadia N, Antal A, ym. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Clin Neurophysiol* 2014;125:2150-2206.
8. Lefaucheur J-P, Aleman A, Baeken C, ym. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): An update (2014–2018). *Clin Neurophysiol* 2020;131:474-528.
9. Lindholm P, Lamusuo S, Taiminen T ja kumpp. Right secondary somatosensory cortex—a promising novel target for the treatment of drug-resistant neuropathic orofacial pain with repetitive transcranial magnetic stimulation. *Pain* 2015; 156(7):1276-1283.
10. Herrero Babiloni A, guay S, Nixdorf DR, ym 2018. Non-invasive brain stimulation in chronic orofacial pain: a systematic review. *J Pain res* 2018;11:1445-1457.
11. Moisset X, de Andrade DC, Bouhassira D. From pulses to pain relief: an update on the mechanisms of rTMS-induced analgesic effects. *EJP* 2016;20: 689-700.
12. Jääskeläinen SK, Lindholm P, Valmunen T ym. Variation in the dopamine D2 receptor gene plays a key role in human. *Pain* 2014;155:2180-2187.
13. Pearson-Fuhrhop KM, Kleim JA, Cramer SC. Brain plasticity and genetic factors. *Top Stroke Rehabil*. 2009;16(4):282-299.
14. Ojala J, Vanhanen J, Harno H ym. A Randomized, Sham-Controlled Trial of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Targeting M1 and S2 in Central Poststroke Pain: A Pilot Trial. *Neuromodulation* 2022;25(4):538-548.