

**TERO TAIMINEN**

LT, dosentti  
Turun yliopisto, psykiatria  
ylilääkäri, vastualuejohtaja  
TYKS, psykiatrian toimialue,  
neuropsykiatria ja psykiatriset  
neuromodulaatiohoidot

**SATU K. JÄÄSKELÄINEN**

LT, professori  
Turun yliopisto, kliininen  
neurofysiologia  
ylilääkäri, toimialuejohtaja  
TYKS, kuvantamisen toimialue

**KIRJALLISUUTTA**

- 1 Lefaucheur JP, André-Obadia N, Antal A ym. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). Clin Neurophysiol 2014;125:2150–206.
- 2 Lefaucheur JP, 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.
- 3 Vaalto S, Julkunen P, Säisänen L ym. Navigoitu TMS (nTMS) ja neuromodulaatio. Kirjassa: Mervaala E, Haaksiluoto E, Himanen S-L, Jääskeläinen S, Kallio M, Vanhatalo S, toim. Kliininen neurofysiologia. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2019:354–76.
- 4 Rossi S, Hallett M, Rossini PM, Pascual-Leone A; Safety of TMS Consensus Group. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. Clin Neurophysiol 2009;120:2008–39.

# Sarjamagneettistimulaation mahdollisuudet psykiatriassa ja tulevaisuuden näkymät

- Euroopallisessa näytönastekatsauksessa sarjamagneettistimulaatio (rTMS) on arvioitu varmasti tehokkaaksi masennuksen hoitomuodoksi (näytönaste A). Teho sijoittunee lääkehoidon ja sähköhoidon välille.
- rTMS on todennäköisesti tehokasta (näytönaste B) kaksisuuntaisen mielialahäiriön masennusjaksoissa, traumaperäisessä stressihäiriössä ja skitsofrenian negatiivissa oireissa.
- Menetelmän tekninen kehitys on nopeaa, ja lähitulevaisuudessa hoito todennäköisesti nopeutuu, tehostuu ja sen vaikuttavuus paranee edelleen.

Syksyllä 2019 valmistui eurooppalaisen suosituksen (1) päivitys sarjamagneettistimulaation (rTMS) käytöstä lääketieteessä (2). Kuvaamme seuraavassa rTMS-hoidon (3) käyttöä psykiatriassa ja hoidon tulevaisuudennäkymiä uuden suosituksen sekä oman tutkimustyömme ja kokemuksemme valossa. Eurooppalainen suositus pyrki arvioimaan tutkimusnäyttöä kriittisesti, vaikka sen kaikki kirjoittajat ovatkin rTMS-tutkijoita.

Uusia tehokkaita psykiatrisia hoitoja tarvitaan, koska vasteet lääkehoitoon ja psykoterapiaan ovat usein riittämättömiä. Masennuksessa sekä lääkityksen että psykoterapian vaikutuksen koko (Cohenin d tai Hedgesin g) on vain 0,4.

Nykyisiä turvasuosituksia (4) noudattaen rTMS:llä ei ole merkittäviä sivuvaikutuksia. Hyvän siedettävyyden takia rTMS-hoidolla on pyritty korvaamaan psykiatrista sähköhoitoa (ECT), joka edellyttää anestesiaa ja aiheuttaa osalle potilaista ohimeneviä, mutta kiusallisia muistihäiriöitä (5). Sivuvaikutukset, vasta-aiheet, tunnetut vaikutusmekanismit ja käytännön toteutus on kuvattu toisessa tämän lehden katsauksessa (6) (ks. Jääskeläinen ym., s. 2845–50).

keskussairaaloissa. rTMS-hoitoa antavat kliinisen neurofysiologian sekä menetelmään koulutetut psykiatrian yksiköt.

## Käyttö ja näytönaste psykiatrisissa häiriöissä

Eurooppalaisen suosituksen (1,2) näytönasteen arviointi perustui laatuluokiteltuihin, satunnaistettuihin ja lumekontrolloituihin (RCT) tutkimuksiin. Näytönasteluokittelu on sama kuin suomalaisissa Käypä hoito -suosituksissa: A = varmasti, B = todennäköisesti ja C = mahdollisesti tehokas. Taulukkoon on koottu eurooppalaisen suosituksen (1,2) arviot sarjamagneettistimulaation tehon näytönasteesta psykiatrisissa sairauksissa (taulukko 1).

Psykiatrilalle ovat tyypillisiä useat rinnakkais-häiriöt ja samanaikaiset somaattiset sairaudet. Tämä tekee rTMS-hoidon erityisen käyttökelpoiseksi, koska sillä voidaan hoitaa samanaikaisesti kahta tai jopa kolmea eri oirekokonaisuutta. Yhden rTMS-hoitokerran aikana voidaan hoitaa esimerkiksi masennusta, ahdistusta ja hermoperäistä kipua, stimulaatiopaikkaa pään pinnalla välillä vaihtaen.

## Masennus ja kaksisuuntainen mielialahäiriö

Aivojen toiminnalliset kuvantamistutkimukset osoittavat, että masennuspotilailla aivojen etuotsalohkojen (dorsolateral prefrontal cortex, DLPF) toiminta on epätasapainossa: oikean etuotsalohkon toiminta on kiihtynyt ja vasemman vaimentunut. Masennuksen rTMS-hoidossa pyritään korjaamaan tätä epätasapainoa aktivoimalla vasemman tai vaimentamalla oikean etuotsalohkon kuorikerrosta (7,8). Yleisimmin

*rTMS on vakiintunut masennuksen hoitoon yliopistosairaaloissa ja monissa keskussairaaloissa.*

Suomessa rTMS on vakiintunut masennuksen hoitoon yliopistosairaaloissa ja monissa



- 5 Taiminen T. Neuromodulaatiohoi-  
dot yleissairaala psykiatriassa.  
Kirjassa: Pesonen T, Aalberg V,  
Leppävuosi A, Räsänen S,  
Viheriälä L, toim. Yleissairaala psy-  
kiatria. Helsinki: Kustannus Oy  
Duodecim 2019:574–84.
- 6 Jääskeläinen SK, Taiminen T.  
Sarjamagneettistimulaation  
mahdollisuudet kivun ja  
neurologisten potilaiden  
hoidossa. Suom Lääkäril 2020;75:  
2845–50.
- 7 Slotema CW, Blom JD, Hoek HW  
ym. Should we expand the  
toolbox of psychiatric treatment  
methods to include repetitive  
transcranial magnetic stimulation  
(rTMS)? A meta-analysis of the  
efficacy of rTMS in psychiatric  
disorders. J Clin Psychiatry  
2010;71:873–84.
- 8 Trevizol AP, Blumberger DM.  
An update on repetitive  
transcranial magnetic stimulation  
for the treatment of major depres-  
sive disorder. Clin Pharmacol  
Therapeutics 2019;106:747–62.
- 9 Fitzgerald PB, Hoy K, McQueen S  
ym. A randomized trial of rTMS  
targeted with MRI based  
neuro-navigation in treatment-  
resistant depression. Neuro-  
psychopharmacology  
2009;34:1255–62.
- 10 Mutz J, Vipulanathan V, Carter B  
ym. Comparative efficacy of  
non-surgical brain stimulation for  
the acute treatment of major  
depressive episodes in adults:  
systematic review and network  
meta-analysis. BMJ  
2019;364:l1079. doi: 10.1136/bmj.  
l1079
- 11 Sehatzadeh S, Daskalakis ZJ, Yap  
B ym. Unilateral and bilateral  
repetitive transcranial magnetic  
stimulation for treatment-resis-  
tant depression: a meta-analysis  
of randomized controlled trials  
over 2 decades. J Psychiatry  
Neurosci 2019;44:151–63.
- 12 Taiminen T. Lääkeresistentin  
masennuksen hoito. Duodecim  
2013;129:2149–56.
- 13 Berlim MT, Van den Yende F,  
Daskalakis ZJ. Clinically  
meaningful efficacy and  
acceptability of low-frequency  
repetitive transcranial magnetic  
stimulation (rTMS) for treating  
primary major depression:  
a meta-analysis of randomized,  
double-blind and sham-controlled  
trials. Neuropsychopharmacology  
2013;38:543–51.
- 14 Brunoni AR, Chaimani A, Moffa AH  
ym. Repetitive transcranial  
magnetic stimulation for the  
acute treatment of major  
depressive episodes: A systema-  
tic review with network  
meta-analysis. JAMA Psychiatry  
2017;74:143–52.

stimulaatiokohteena masennuksen hoidossa on vasen tai oikea Broadmanin alueiden 46/9 rajapinta (2). Aivojen anatomia vaihtelee yksilöllisesti, joten magneettikuviin perustuvalla neuronavigoinnilla hoidon tulokset paranevat (2,9).

Meta-analyseissä rTMS-hoidon vaikutuksen koko (Cohenin d) masennuksessa yleensä on vaihdellut välillä 0,5–0,7 (7,10). Hoitoresistentissä masennuksessa vaikutuksen koko on 0,5 (11). Meta-analyysien perusteella sarjamagneettistimulaatio on masennuksen lääkehoitoa (d = 0,3–0,4) ja psykoterapiaa (d = 0,3–0,4) hieman tehokkaampaa, mutta vähemmän tehokasta kuin psykiatrinen sähköhoito (d = 0,9) tai laskimoon annettu ketamiini (d = 0,8–1,2) (12).

Vasemmanpuoleisen nopean ja oikeanpuoleisen hitaan rTMS-hoidon teho masennuksessa vaikuttaa samalta (2,13,14), mutta näyttö vasemmanpuoleisen stimulaation tehosta on vankempi. Eurooppalaisessa näytönastekatsauksessa vasemman puolen nopea rTMS sai arvion A ja oikean puolen hidas rTMS ja molempien menetelmien yhdistäminen arvion B (2). Kanadalainen hoitosuositus arvioi kuitenkin oikean puolen hitaan stimulaation tehokkaaksi masennuksen hoidossa parhaalla näytönasteella (15), ja tämä on myös meidän mielipiteemme. Vasemmanpuoleisen syvälle ulottuvan dTMS:n (deep TMS) näytönaste on eurooppalaisessa suosituksessa A (2). Vasemmanpuoleisen aktivoivan intermittoivan theeta-purskestimulaation (iTBS) ja molemminpuolisen TBS:n (vasemmalle iTBS, oikealle jatkuva inhiboiva cTBS) näytönaste masennuksessa on B, ja oikeanpuoleinen cTBS on arvioitu mahdollisesti tehottomaksi näytönasteella C (2).

Valtaosa masennuspotilaista on myös ahdistuneita. Oikeanpuoleinen hidas rTMS lievittää masennuksen ohella ahdistusta (16), ja se on nopeaa stimulaatiota paremmin siedettyä. Nopeassa stimulaatioissa on tavoitteena liikkelyyn kynnukseen verrattuna 110–120 %:n pulssivoimakkuus, joka voi aiheuttaa kivuliasta ohimolihas supistusta. Hitaalla stimulaatiolla jo 90–100 %:n pulssivoimakkuus on osoittautunut tehokkaaksi. Yhdellä hoitokerralla on annettu jopa 6 000 pulssia, mutta optimaalinen pulssimäärä hoitokertaa kohti on todennäköisesti pienempi, 1 200–1 500 pulssia (17). Synnä tähän on aivojen rajallinen kyky vastaanottaa muovavaa stimulaatiota; rajan ylittyttyä vaikutus heikkenee tai voi kääntyä jopa päinvastaiseksi (1).

**TAULUKKO 1.**

### Arviot näytönasteesta psykiatrisissa tiloissa

Eurooppalaisen suosituksen (2) arviot rTMS-hoidon näytönasteesta psykiatrisissa hoidonaiheissa käytettäessä tehokkainta rTMS-protokollaa. A = varma näyttö, B = todennäköinen näyttö, C = mahdollinen näyttö, – = ei arvioitu.

Häiriö	Näytönaste
Unipolaarinen masennus	A
Bipolaarinen masennus	B
Masennuksen uusiutumisen esto	–
Skitsofrenia	
positiiviset oireet	C
negatiiviset oireet	C
kognitiiviset oireet	–
Pakko-oireinen häiriö	C
Traumaperäinen stressihäiriö	B
Yleistynyt ahdistuneisuushäiriö	–
Nikotiiniriippuvuus	C

Sarjamagneettistimulaatiolla voidaan hoitaa kaksisuuntaisen mielialahäiriön masennusjaksoja. Riski manian kehittymiseen on silloin pienempi kuin masennuslääkitystä käytettäessä (18). Kaksisuuntaiseen mielialahäiriöön toisinaan myös eutyymisessä vaiheessa liittyviä neuropsykologisia puutosoireita voidaan lievittää vasemman etuotsalohkon kuorikerroksen nopealla rTMS-hoidolla (19). Tutkimuksia manian rTMS-hoidosta on tehty vähän, koska lääkehoito tehoa useimmiten hyvin ja levottomien potilaiden rTMS-hoito olisi haastavaa. Yhdessä satunnaistetussa vertailututkimuksessa havaittiin oikealle etuotsalohkoon annetun nopean stimulaation lievittävän maniaoireita (20). Toisessa, avoimessa tutkimuksessa oikeaan etuotsalohkoon kohdistuva hidas rTMS-stimulaatio lievitti 47 %:lla masennus- ja 15 %:lla maniaoireita sekamuotoisessa mielialahäiriössä (21).

Vaikeahoitoisella masennuksella on taipumus uusiutua. rTMS-hoitoa voidaan käyttää sähköhoidon tapaan estohoitoa uusiutumisen estämiseen. Estohoidossa on käytetty asteittain harvennevaa ylläpitohoitoa sekä ryvästettyä ylläpitohoitoa, jossa annetaan lyhyen ajan kuluessa useita rTMS-hoitokertoja. Näyttö masennuksen rTMS-estohoidosta on vielä puutteellista (22), mutta lupaavaa: toistaiseksi laajimmassa satunnaistetussa vertailututkimuksessa (n = 281) ylläpitohoito yhdistettynä masennuslääkkeeseen

- 15 Milev RV, Giacobbe P, Kennedy SH ym. CANMAT Depression Work Group. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder: Section 4. Neurostimulation Treatments. *Can J Psychiatry* 2016;61:561–75.
- 16 Cirillo P, Gold AK, Nardi AE ym. Transcranial magnetic stimulation in anxiety and trauma-related disorders: a systematic review and meta-analysis. *Brain Behav* 2019;9:e01284.
- 17 Teng S, Guo Z, Peng H ym. High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation over the left DLPFC for major depression: session-dependent efficacy: A meta-analysis. *Eur Psychiatry* 2017;41:75–84.
- 18 Wang H-N, Wang X-X, Zhang R-G ym. Clustered repetitive transcranial magnetic stimulation for the prevention of depressive relapse/recurrence: a randomized controlled trial. *Translational Psychiatry* 2017;7:1292.
- 19 Lin-Lin Y, Dong Z, Lan-Lan K ym. High-frequency repetitive magnetic stimulation (rTMS) improves neurocognitive function in bipolar disorder. *J Affective Disorders* 2019;246:851–6.
- 20 Prahara SK, Ram D, Arora M. Efficacy of high frequency (rapid) suprathreshold repetitive transcranial magnetic stimulation of right prefrontal cortex in bipolar mania: a randomized sham controlled study. *J Affective Disorders* 2009;117:146–50.
- 21 Pallanti S, Grassi G, Antonini S ym. rTMS in resistant mixed states: an exploratory study. *J Affective Disorders* 2014;157:66–71.
- 22 Fitzgerald PB. Is maintenance repetitive transcranial magnetic stimulation for patients with depression a valid therapeutic strategy? *Clin Pharmacol Therapeutics* 2019;106:723–5.

pienensi uudelleensairastumisen riskin alle puoleen verrattuna pelkkään lääkehoitoon (18). Eurooppalainen suositus (2) ei ottanut kantaa masennuksen estohoidon näytönasteeseen, mutta arvioimme sen olevan B.

Masennuksen rTMS-hoito on osoitettu kustannustehokkaaksi sekä kahden että yhden tehottoman lääkehoitoyrityksen jälkeen (23,24).

### Skitsofrenia

Sarjamagneettistimulaatiolla on pyritty lievittämään skitsofreniaan liittyviä kuuloharhoja, sekä kognitiivisia ja negatiivisia oireita. Kuuloharhoja on hoidettu vaimentamalla vasemmanpuoleisen temporoparietaalisen liitoskohdan (TPJ) toimintaa, mutta protokollissa on suurta vaihtelua (2,25). Vain vajaassa puolessa tutkimuksista kuuloharhat ovat vähentyneet (25). Ristiriitaiten tulosten takia näytönaste on vain C (2). Pienessä, vain kolme tutkimusta kattavassa meta-analyyssissä rTMS osoittautui tehottomaksi klotsapiiniresistentissä skitsofreniassa (26).

Skitsofrenian kognitiivisia ja negatiivisia oireita hoidetaan tavallisimmin samalla protokollalla kuin masennusta: nopealla rTMS-hoidolla vasemmalle etuotsalohkon kuorikerrokselle. Myös muita stimulaatiokohteita on käytetty, esimerkiksi kahdessa kontrolloidussa tutkimuksessa aktivoitiin pikkuaivojen vermistä (27). Tuoreessa 9 tutkimusta ja 351 potilasta kattavassa meta-analyyssissä rTMS lievitti skitsofrenian kognitiivisia oireita vaikutuksen koolla 0,34 (29). Kognitiivisista oirekokonaisuuksista lyhyellä aikavälillä eniten paranivat toiminnanohjaus ja työmuisti, pidemmällä aikavälillä kielellinen sujuvuus (28).

## Pakko-oireiden rTMS-hoidon teho ilmenee hitaasti usean kuukauden kuluessa.

Skitsofrenian negatiivisia oireita on vaikea erottaa sairauteen usein liittyvästä masennuksesta. Koska molempia hoidetaan samalla protokollalla, tutkimustulosten tulkinta vaikeutuu. Tutkimustulokset negatiivisten oireiden hoidosta ovatkin ristiriitaisia: kymmenestä uusimmasta satunnaistetusta vertailututkimuksesta neljä on negatiivisia (2,29,30). Koska myös toistaiseksi suurimman satunnaistetun monikeskustutkimuksen (n = 157) tulos oli negatiivinen

(31), eurooppalaisen näytönastekatsauksen päivityksessä arviota laskettiin B:stä C:hen (2). Oman arviomme mukaan näytönaste on kuitenkin edelleen B, koska tuoreimmassa meta-analyyssissä rTMS lievitti negatiivisia oireita vaikutuksen koolla 0,64 (32) ja myös samalle alueelle annettava aktivoiva tasavirtastimulaatio (tDCS) on tehonnut skitsofrenian negatiivisiin oireisiin (32,33).

### Pakko-oireinen häiriö

Pakko-oireet ovat usein resistenttejä lääkille ja psykoterapialle, joten niiden hoitoa rTMS:lla on tutkittu runsaasti. Vaihtelevat hoitoprotokollat vaikeuttavat tulosten tulkintaa (34).

Lupaavimmiksi ovat toistaiseksi osoittautuneet supplementaarisen motorisen liikeaivo kuoren vaimentaminen (34) ja nopea molemminpuolinen dTMS keskietuotsalohkoon ja pihtipoimun etuosaan (35). Kuten masennuksessa, myöskään pakko-oireiden hoidossa vaimentava theeta-purske (cTBS) ei näytä vastaavan teholtaan hidasta rTMS-hoitoa (36).

Pakko-oireiden rTMS-hoidon teho ilmenee hitaasti usean kuukauden kuluessa, kuten lääkehoitovaste (34). Vaikka kahdessa meta-analyyssissä rTMS on lievittänyt pakko-oireita vaikutuksen koolla 0,7–0,8 (34,37), negatiivisten tutkimusten suuren osuuden vuoksi pakko-oireiden hoidon näytönaste on vain C (2).

### Ahdistuneisuushäiriöt

Masennusta hoidettaessa havaittiin oikean etuotsalohkon kuorikerroksen hitaan stimulaation lievittävän myös ahdistusta (38,39). Monissa neuromodulaatioyksiköissä onkin käytäntönä antaa samanaikaisesta yleistyneestä ahdistuneisuushäiriöstä kärsiville masennuspotilaille hidasta rTMS-hoitoa oikealle etuotsalohkoon.

Yleistyneen ahdistuneisuushäiriön rTMS-hoidosta on valmistunut kolme pientä satunnaistettua vertailututkimusta, joihin osallistui yhteensä 101 potilasta (2). Kaikkien tulokset olivat positiivisia, mutta koska jokaisessa tutkimuksessa oli käytetty eri protokollaa, arvio näytönasteesta on toistaiseksi C (2).

Traumaperäisen stressihäiriön (PTSD) rTMS-hoidosta löytyy 7 satunnaistettua vertailututkimusta (n = 159). Tavallisin hoitoprotokolla on ollut oikean etuotsalohkon aktivoiminen joko nopealla rTMS- tai iTBS-stimulaatiolla (16,40,41). On kiinnostavaa, että yleistynyttä ah-

- 23 Nguyen KH, Gordon LG. Cost-effectiveness of repetitive transcranial magnetic stimulation versus antidepressant therapy for treatment-resistant depression. *Value Health* 2015;18:597-604.
- 24 Voigt J, Carpenter L, Leuchter A. Cost effectiveness analysis comparing repetitive transcranial magnetic stimulation to antidepressant medications after a first treatment failure for major depressive disorder in newly diagnosed patients - A lifetime analysis. *PLoS One* 2017;12:e0186950.

distuneisuushäiriötä hoidetaan oikeaa etuotsalohkoa vaimentamalla ja traumaperäistä stressihäiriötä samaa aluetta aktivoimalla. Tämä saattaa liittyä siihen, että yleistyneessä ahdistuneisuushäiriössä aivojen lepotilaverkosto on yliaktiivinen ja traumaperäisessä stressihäiriössä sen toiminta on heikentynyt (41).

Viidessä tutkimuksessa rTMS lievitti ainakin osaa traumaperäisen stressihäiriön oireista, tavallisimmin ylivireyttä. Tuoreimmassa meta-analyysissä rTMS-hoidon vaikutuksen koko oli 0,88 (16), ja sen jälkeen ilmestyneessä iTBS-tutkimuksessa 0,74 (41). Eurooppalaisessa katsauksessa näytönasteeksi on arvioitu B (2).

## *rTMS-hoitoa on kokeiltu lähes kaikkiin psykiatrisiin häiriöihin.*

- 25 Marzouk T, Winkelbeiner S, Azizi H ym. Transcranial magnetic stimulation for positive symptoms in schizophrenia: a systematic review. *Neuropsychobiology* 2020;79:384-96.
- 26 Siskind D, Honarparvar F, Hasan A ym. rTMS for clozapine refractory schizophrenia - a systematic review and pair-wise meta-analysis. *Schizophrenia Res (letter)* 2019;211:113-4.
- 27 Escelsior A, Murri MB, Calcagno P ym. Effectiveness of cerebellar circuitry modulation in schizophrenia: a systematic review. *J Nerv Ment Dis* 2019; 207: 977-86.
- 28 Jiang Y, Guo Z, Xing G ym. Effects of high-frequency transcranial magnetic stimulation for cognitive deficits in schizophrenia: a meta-analysis. *Frontiers in Psychiatry* 2019;10:135.
- 29 Zhuo K, Tang Y, Song Z ym. Repetitive transcranial magnetic stimulation as an adjunctive treatment for negative symptoms and cognitive impairment in patients with schizophrenia: a randomized, double-blind, sham-controlled trial. *Neuropsychiatric Dis Treatment* 2019;15:1141-50.
- 30 Wagner E, Wobrock T, Kunze B ym. Efficacy of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in schizophrenia patients with treatment-resistant negative symptoms treated with clozapine. *Schizophr Res* 2019;208:370-6.

### **Kehitykselliset neuropsykiatriset häiriöt**

Autismikirjon häiriöiden rTMS-hoidosta on ilmestynyt 34 pientä avointa tutkimusta, mutta vain yksi vähintään 10 potilaan satunnaistettu vertailututkimus. Avoimissa tutkimuksissa on tavallisimmin kohdistettu vaimentavaa stimulaatiota etuotsalohkoon vasemmalle, oikealle tai molemmin puolin (42). Ainoassa Aspergerin oireyhtymän satunnaistetussa vertailututkimuksessa stimuloitiin nopealla dTMS:llä dorso-mediaalista etuotsalohkoa, ja tämä lievitti sosiaalista ahdistuneisuutta (43).

Touretten oireyhtymää ja tic-oireita on tutkittu kuudessa avoimessa ja kahdessa satunnaistetussa vertailututkimuksessa (44). Tic-oireet esiintyvät usein samanaikaisesti pakko-oireiden ja tarkkaavaisuushäiriön kanssa, mikä vaikeuttaa tutkimustulosten tulkintaa. Hsun ym. (44) meta-analyysissä arvioitiin, että etenkin molemminpuolinen supplementaarisen motorisen kuorikerroksen vaimentaminen vähensi tic-oireita vaikutuksen koolla 0,61, mutta satunnaistetussa vertailututkimuksissa tulokset eivät olleet merkitseviä.

Tarkkaavaisuushäiriön rTMS-hoidosta on julkaistu 10 avointa ja yksi pieni kontrolloitu tutkimus (2,42). Avoimissa tutkimuksissa vasemman etuotsalohkon vaimentaminen ja oikean aktivoiminen paransivat tarkkaavaisuutta ja vähensivät impulsiivisuutta (42). Ainoassa satunnaistetussa vertailututkimuksessa etuotsa-

lohkoa aktivoitiin nopealla dTMS:llä molemmin puolin, mutta tulos oli negatiivinen (45).

Satunnaistettujen vertailututkimusten niukkuuden ja tulosten vaihtelevuuden vuoksi eurooppalainen näytönastekatsaus ei arvioinut kehityksellisten neuropsykiatristen häiriöiden rTMS-hoitoa (2).

### **Riippuvuudet ja syömishäiriöt**

rTMS-hoitoa on tutkittu alkoholi-, nikotiini-, peli- ja huumeriippuvuudessa. Julkaistuja tutkimuksia on tiedossamme 28, joukossa vain 9 satunnaistettua vertailututkimusta (2,46). Osa on ollut yhden hoitokerran kokeellisia tutkimuksia, joissa on arvioitu vaikutusta himoon riippuvuuden kohteesta (46), ja osassa tutkimuksia rTMS on yhdistetty käyttäytymisterapiaan tai lääkehoitoon. Tutkimusprotokollat vaihtelevat; tavallisimmin on käytetty masennuksen hoitoprotokollia (2,46). Nikotiiniriippuvuuden hoidosta on julkaistu kuusi satunnaistettua vertailututkimusta, joista viidessä tulos oli positiivinen, minkä vuoksi eurooppalainen suositus arvioi vasemman etuavokuooren nopean stimulaation mahdollisesti tehokkaaksi (C) nikotiiniriippuvuuden hoidossa (2).

Syömishäiriöiden rTMS-hoidosta on tiedossamme 22 tutkimusta, joukossa vain 3 satunnaistettua vertailututkimusta (2,46), joiden potilaat olivat kärsineet bulimiasta, ahmintahäiriöstä (binge-eating disorder) ja laihuushäiriöstä. Hoidossa on tavallisimmin käytetty masennuksen hoitoprotokollia. Ainoastaan yhden, laihuushäiriöpotilaisiin kohdistuvan tuloksen tulos oli positiivinen, ja hyöty ilmeni enemmän mielialan kuin painon kohoamisena (47). Satunnaistettujen vertailututkimusten niukkuuden takia eurooppalainen suositus ei arvioinut näytönastetta minkään syömishäiriön hoidossa (2).

### **Muut psykiatriset häiriöt**

rTMS-hoitoa on kokeiltu lähes kaikkiin psykiatrisiin häiriöihin. Kaksi pientä tutkimusta kohdistui kliinisesti poikkeuksellisen vaikeahoitoiseen potilasryhmään.

Broersma ym. (48) pyrkivät 8 potilaan satunnaistetussa vertailututkimuksessa lievittämään toispuolisen toiminnallisen halvauksen oireita nopealla stimulaatiolla kontralateraalille käden M1-alueelle. Aktiivinen stimulaatio paransi käden puristusvoimaa enemmän kuin lumehoito.

Cailhol ym. (49) pyrkivät 10 potilaan satun-

- 31 Wobrock T, Guse B, Gordes J ym. Left prefrontal high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of schizophrenia with predominant negative symptoms: a sham-controlled, randomized multicenter trial. *Biol Psychiatry* 2015;77:979–88.
- 32 Aleman A, Enriquez-Geppert S ym. Moderate effects of noninvasive brain stimulation of the frontal cortex for improving negative symptoms in schizophrenia: meta-analysis of controlled trials. *Neurosci Biobehavioral Rev* 2018;89:111–8.
- 33 da Costa Lane Valiengo L, Goerigk S, Gordon PC ym. Efficacy and safety of transcranial direct current stimulation for treating negative symptoms in schizophrenia: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry* 2020;77:121–9.
- 34 Rehn S, Eslick GD, Brakoulias. A meta-analysis of the effectiveness of different cortical targets in repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for the treatment of obsessive-compulsive disorder (OCD). *Psychiatr Q* 2018;89:645–65.
- 35 Carmi L, Tendler A, Bystritsky A ym. Efficacy and safety of deep transcranial magnetic stimulation for obsessive-compulsive disorder: a prospective multicenter randomized double-blind placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry* 2019;176:931–8.
- 36 Harika-Germaineau G, Rachid F, Chatard A ym. Continuous theta burst stimulation over the supplementary motor area in refractory obsessive-compulsive disorder treatment: a randomized sham-controlled trial. *Brain Stimul* 2019;12:1565–71.

naistetussa vertailututkimuksessa lievittämään epävakaan persoonallisuuden oireita oikeaan etuotsalohkoon kohdistuvalla nopealla stimulaatiolla. Potilaiden mielialan epävakaas ja aggressiivisuus lievittyivät.

### Sarjamagneettistimulaation tulevaisuus

rTMS-hoito on nykyisin käypää hoitoa masennukseen, neuropaattiseen kipuun ja aivohalvauksen kuntoutukseen. Näiden sairauksien yleisyyden takia on selvää, että laitetekniikan kehittyessä ja hinnan laskiessa rTMS-hoito yleistyy (5). Laitteiden määrän kasvaessa niillä tehtävä tutkimus lisääntyy, mikä todennäköisesti kasvattaa näytönastetta monissa tällä hetkellä epävarmoissa hoidonaiheissa lisäten edelleen hoidon kysyntää. rTMS-hoito soveltuu toteutettavaksi sairaaloiden ohella myös psykiatrian poliklinikoilla ja yksityisillä lääkäriasemilla.

Aivoverkkojen kuvantamisen ja geneettisten ilmaisimien avulla kyetään jo nyt jossain määrin ennustamaan, ketkä potilaat hyötyvät rTMS-hoidosta (2,50,51). Toistaiseksi rTMS-hoitoa on tutkittu nuorten hoidossa vain vähän, mutta aivoverkkojen suuren muovautumiskyvyn takia se saattaa sopia nuorten hoitoon erityisen hyvin. Navigoivien laitteiden ja niillä tehtävän tutkimuksen yleistyessä löydetään todennäköisesti monia nykyistä parempia stimulaatiokohteita. Magneettipulssin muotoa, suuntaa ja kestoa voidaan säätää tarkkaan uudella cTMS-laitteella (controlled TMS), jolla saadaan aiempaa paremmin vakioiduksi rTMS:n hoitovaikutukset ja vähennetyksi yksilöiden välistä vaihtelua (52,53).

## Laitetekniikan kehittyessä ja hinnan laskiessa rTMS-hoito yleistyy.

- 37 Zhou D-D, Wanf W, Wang G-M. An up-dated meta-analysis: short term therapeutic effects of repeated transcranial magnetic stimulation in treating obsessive-compulsive disorder. *J Affective Disorders* 2017;215:187–96.
- 38 Diefenbach GJ, Bragdon LB, Zertuche L ym. Repetitive transcranial magnetic stimulation for generalised anxiety disorder: a pilot randomised, double-blind, sham-controlled trial. *Br J Psychiatry* 2016;209:222–8.

Syvälle ulottuva dTMS-teknikka mahdollistaa kivun ja masennuksen kannalta tärkeiden syvien aivoalueiden stimuloimisen (etupihtipoi- mu, aivosaa- reke ja pikkuaivot), joihin tavanomaiset TMS-kelat eivät yllä. dTMS on toistaiseksi osoittautunut tehokkaaksi masennuksen ja pakko-oireisen häiriön hoidossa (2,35), mutta sille löytyy todennäköisesti uusia käyttöaiheita.

rTMS-hoidon tehoa voidaan mahdollisesti lisätä käyttämällä sitä samanaikaisesti aivojen muovautuvuutta lisäävän lääkeaineen, esimer-

kiksi ketamiiniin, kanssa (1,54). Lupaavia tuloksia on saatu myös samanaikaisesta psykoterapian toteuttamisesta masennuksen rTMS-hoidon aikana (55). Kivun hoidossa tuloksia voitaisiin todennäköisesti parantaa merkittävästi liittämällä fysioterapia tai toimintaterapia rTMS-hoitoon heti kipuoireiden lievittymisen salliessa tehokkaat kuntoutusinterventiot. Tämä on jo käytäntönä aivohalvauksenkuntoutuksessa.

rTMS-hoidon saatavuutta rajoittava tekijä on ylläpitohoitojen tiheys. Esimerkiksi masennuksen estohoidossa rTMS joudutaan antamaan useimmiten 1–2 viikon välein (22), kun sähköhoidossa tavanomainen hoitokertojen väli on 4–6 viikkoa. Kivun ja tinnituksen ylläpito- hoidossa hoitoväli vaihtelee yksilöllisesti, muuttamasta viikosta kahteen kuukauteen. TMS-hoito sitoo potilaan erikoissairaanhoidon, vaikka oireiden lievittyessä oikea hoitopaikka olisi usein perusterveydenhuolto. TYKS:n kokemusten perusteella ylläpitohoito voitaneen monissa sairauksissa korvata potilaan kotiin lainattavalla ja päivittäin käytettävällä tasavirtastimulaatio- laitteella (tDCS), mikä vähentää rTMS-ylläpito- hoidon tarvetta (56).

Vaikka rTMS on osoitettu kustannustehokkaaksi (23,24), sen saatavuutta on rajoittanut hoitokäynnin kesto (60 minuuttia). Theeta- pursorkestimulaatiohoitokerran (TBS) pituus on lyhimmillään noin 10 minuuttia, mutta se on saanut toistaiseksi parhaimmillaankin vain B-luokan näytönasteen MS-taudin ja masennuksen hoidossa (2). Jaksoittainen iTBS voi myös tehostaa sitä seuraavan nopean rTMS-hoidon analgeettista vaikutusta (2). Jos TBS osoittautuu lisätutkimuksissa tehokkaaksi useammassa hoidonaiheissa, se nopeuttaisi magneettistimulaatiohoitojen toteutusta, säästäisi henkilöstökustannuksia ja tehostaisi kalliiden navigoivien laitteiden käyttöä parantaen hoidon saatavuutta. TBS-teknikan avulla voidaan käyttää yhden päivän aikana hyvin suuria pulssimääriä, jotka saattavat tehostaa myös tavanomaiselle hoidolle resistentteihin potilaisiin (57).

Myös laitteiden robottiohjaustekniikka tulee nopeuttamaan rTMS-hoitojen toteutusta. Otaniemessä kehitteillä olevat monikelasovellukset ja Frankfurtissa tutkittavat EEG-signaalin avulla ohjautuvat TMS-laitteet mahdollistavat yksilöllisemmin räätälöidyn hoidon ja lisäävät todennäköisesti hoitojen vaikuttavuutta. ●

- 39 Chen L, Hudaib A-R, Hoy KE ym. Is rTMS effective for anxiety symptoms in major depressive disorder? An efficacy analysis comparing left-sided high-frequency, right-sided low-frequency, and sequential bilateral rTMS protocols. *Depress Anxiety* 2019;36:723–31.
- 40 Karsen EF, Watts BV, Holtzheimer PR. Review of the effectiveness of transcranial magnetic stimulation for post-traumatic stress disorder. *Brain Stimulation* 2014;7:151–7.
- 41 Philip NS, Barredo J, Aiken E ym. Theta-burst transcranial magnetic stimulation for posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry* 2019;176:939–48.
- 42 Masuda F, Nakajima S, Miyazaki T ym. Clinical effectiveness of repetitive transcranial magnetic stimulation treatment in children and adolescents with neurodevelopmental disorders: a systematic review. *Autism* 2019;23:1614–29.
- 43 Enticott PG, Fitzgibbon BM, Kennedy HA ym. A double-blind, randomized trial of deep repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for autism spectrum disorder. *Brain Stimul* 2014;7:206–11.
- 44 Hsu C-W, Wan F-L, Lin P-Y. Efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation for Tourette syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Brain Stimul* 2018;11:1110–8.
- 45 Paz Y, Friedwald K, Levkovitz Y ym. Randomised sham-controlled study of high-frequency bilateral deep transcranial magnetic stimulation (dTMS) to treat adult attention hyperactive disorder (ADHD): negative results. *World J Biol Psychiatry* 2018;19:561–6.
- 46 Song S, Zilverstand A, Gui W ym. Effects of single-session versus multi-session non-invasive brain stimulation on craving and consumption in individuals with drug addiction, eating disorder or obesity: a meta-analysis. *Brain Stimul* 2019;12:606–18.
- 47 Dalton B, Bartholdy S, McClelland J ym. Randomised controlled feasibility trial of real versus sham repetitive transcranial magnetic stimulation treatment in adults with severe and enduring anorexia nervosa: the TIARA study. *BMJ Open* 2018;8:e021531.
- 48 Broersma M, Koops EA, Vroomen PC ym. Can repetitive transcranial magnetic stimulation increase muscle strength in functional neurological paresis? A proof-of-concept study. *Eur J Neurol* 2015;22:866–73.
- 49 Cailhol L, Roussignol B, Klein R ym. Borderline personality disorder and rTMS: a pilot study. *Psychiatry Res* 2014;216:155–7.
- 50 Jääskeläinen SK, Lindholm P, Valmunen T ym. Variation in the dopamine D2 receptor gene plays a key role in human pain and its modulation by transcranial magnetic stimulation. *Pain* 2014;155:2180–7.
- 51 Drysdale AT, Grosenick L, Downar J ym. Resting-state connectivity biomarkers define neurophysiological subtypes of depression. *Nat Med* 2017;23:28–38.
- 52 Goetz SM, Luber B, Lisanby SH ym. Enhancement of neuromodulation with novel pulse shapes generated by controllable pulse parameter transcranial magnetic stimulation. *Brain Stimul* 2016;9:39–47.
- 53 Halawa I, Shirota Y, Neef A, Sommer M, Paulus W. Neuronal tuning: selective targeting of neuronal populations via manipulation of pulse width and directionality. *Brain Stimul* 2019;12:1244–52.
- 54 Best SRD, Pavel DG, Hastrup N. Combination therapy with transcranial magnetic stimulation and ketamine for treatment-resistant depression: a long-term retrospective review of clinical use. *Heliyon* 2019;5:e02187. doi: 10.1016/j.heliyon.2019.e02187
- 55 Donse L, Padberg F, Sack AT ym. Simultaneous rTMS and psychotherapy in major depressive disorder: clinical outcomes and predictors from a large naturalistic study. *Brain Stimul* 2018;11:337–45.
- 56 O'Neil F, Sacco P, Bowden E ym. Patient-delivered tDCS on chronic neuropathic pain in prior responders to TMS (a randomized controlled pilot study). *J Pain Res* 2018;11:3117–28.
- 57 Cole EJ, Stimpson KH, Bentzley BS ym. Stanford accelerated intelligent neuromodulation therapy for treatment-resistant depression. *Am J Psychiatry* 2020;177:716–26.

#### SIDONNAISUUDET

Tero Taiminen: Konsultointipalkkiot (Asianajotoimisto Jarkko Männistö, L Legal Oy, Vesa Laukkanen Oy, Orion Pharma, Janssen Cilag), apurahat laitokselle (Lundbeck, Sooma Oy), luontopalkkiot (Astra Zeneca, Bayer, Bristol-Myers-Squibb, Efeko, Eisai, GlaxoSmithKline, Janssen Cilag, Lilly, Lundbeck, Nexstim, Orion Pharma, Pfizer, Professio Finland, Schering-Plough, Mega Electronics, UCB), korvaus käsikirjoituksen valmistelusta (Lääketeollisuuden tutkimussäätiö), tekijänpalkkiot (Kustannus Oy Duodecim), korvaus koulutusaineiston tuottamisesta (Pfizer), matka-, majoitus- ja kokouskulut (Lundbeck, Pfizer, Servier).

Satu K. Jääskeläinen: Konsultointipalkkiot (Asianajotoimisto Vesa Laukkanen Oy), asiantuntijalausunto (Potilasvahinkolautakunta), apuraha laitokselle (Orion Pharma), luontopalkkiot (Orion Pharma, Pfizer), tekijänpalkkiot (Kustannus Oy Duodecim).

**TERO TAIMINEN,  
SATU K. JÄÄSKELÄINEN**

**TERO TAIMINEN**  
M.D., Ph.D., Docent, Head of  
Department  
Psychiatry, University of Turku,  
and Department of Psychiatry,  
Turku University Hospital

## Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in psychiatry and future visions

The updated European guidelines state that rTMS is definitely effective against major depression (level A evidence). It is probably effective in depression in bipolar disorder, posttraumatic stress disorder and negative symptoms of schizophrenia. Technical development in the area is rapid, and in the near future rTMS treatment will probably be faster and more efficient.