



TRANSKRANIAALINEN SARJAMAGNEETTISTIMULAATIO (rTMS) JA AIVOJEN
TASAVIRTASTIMULAATIO (tDCS) NEUROPAATTISEN KIVUN HOIDOSSA:
JÄRJESTELMÄLLINEN KATSAUS

Sirpa-Liisa Hovi, Pasi Aronen, Maija Saijonkari, Juho Joutsu, Neill Booth,
Kayleb Hagan, Jaana Isojärvi, Jani Ruotsalainen, Marjukka Mäkelä

11.2.2024

Arviointiryhmä

Pasi Aronen, VTM, tutkija, Summaryx Oy, ei sidonnaisuuksia

Neill Booth, FT, tutkija, Summaryx Oy, yliopistonlehtori, Tampereen yliopisto, kärsii lievästä ja ajoittaisesta neuropaattisesta kivusta, mutta ei ole käyttänyt minkäänlaista neuromodulaatiohoitoa

Kayleb Hagan, YTM, nuorempi tutkija, Summaryx Oy, ei sidonnaisuuksia

Sirpa-Liisa Hovi, FT (epidemiologia), THL, tutkija, Summaryx Oy, ei sidonnaisuuksia

Jaana Isojärvi, YTM, informaatikko, tutkija, Summaryx Oy, ei sidonnaisuuksia

Juho Joutsa, LT, el, Neurologic Finland Oy; neurologian professori, Turun yliopisto; ylilääkäri, TYKS Neurokeskus; sidonnaisuudet: osakeomistukset Neurologic Finland Oy, yrityksen kautta Suomen Neurolaboratorio Oy; konferenssimatkatukea Abbvie, Abbott, Insightec; luentopalkkioita Lundbeck, Novartis; konsulttipalkkioita Adamant Health, Summaryx Oy (tämä katsaus)

Marjukka Mäkelä, LKT, M.Sc. (Clin Epi), emeritaprofessori, senioritutkija, Summaryx Oy, ei sidonnaisuuksia

Jani Ruotsalainen, MSc, BSc, tutkija, Itä-Suomen yliopisto, ei sidonnaisuuksia

Maija Saijonkari, FM, tutkija, Summaryx Oy, ei sidonnaisuuksia

Kirjoittajien vastuunjako

PA, MS, NB, JJ, SLH, MM ja JI osallistuivat tutkimussuunnitelman laadintaan. JI suunnitteli ja toteutti kirjallisuushaun. SLH, KH ja MS vastasivat artikkelien valinnasta. SLH, PA, KH ja JR vastasivat laadunarvioinnista. SLH, MS, PA ja NB vastasivat tiedon uuttamisesta. MS johti kirjoitustyötä ja PA, NB, JJ, JR, JI, MM ja SLH osallistuivat kirjoittamiseen. Kaikki kirjoittajat tarkistivat raportin sisällön ja hyväksyivät lopullisen version 11.2.2024.

Kiitämme lämpimästi Palveluvalikoimaneuvoston sihteeristöä sekä Mielenterveys, päihteet ja kipu -jaostoa asiantuntevista neuvoista ja kommenteista katsausprosessin aikana. Raporttiin mahdollisesti jääneet virheet ovat kirjoittajien vastuulla.

Summaryx Oy

www.summaryx.eu

Summaryx Oy on yhteiskunnallinen yritys, joka tuottaa tietoa terveydenhuollon menetelmistä.

SISÄLLYSLUETTELO

TIIVISTELMÄ.....	1
1 JOHDANTO.....	5
1.1 Terveysongelma ja sen esiintyvyys.....	5
1.2 Kajoamaton stimulaatiohoito neuropaattisen kivun hoidossa	5
1.2.1 Transkraniaalinen magneettistimulaatio (TMS)	5
1.2.2 Aivojen tasavirtastimulaatio (tDCS).....	8
1.3 Nykykäytäntö ja tutkimuksen tarve.....	9
2 MENETELMÄT	12
2.1 Järjestelmällisen kirjallisuuskatsauksen tavoitteet	12
2.2 Aineisto	13
2.2.1 Järjestelmällinen kirjallisuushaku	14
2.2.2 Aineiston valinta	15
2.3 Aineiston käsittely	18
2.3.1 Harhan riskin arviointi	18
2.3.2 Vaikuttavuusanalyysi	19
3 TULOKSET	19
3.1 Harhan riskin arvio.....	19
3.1.1 Satunnaistetut kontrolloidut tutkimukset (RCT)	19
3.1.2 Havainnoivat tutkimukset	23
3.2 Kliininen vaikuttavuus	23
3.2.1 Aivojen sarjamagneettistimulaatio (rTMS).....	28
3.2.2 Aivojen tasavirtastimulaatio (tDCS).....	33
3.3 Haittavaikutukset	43
3.4 Taloudelliset seikat.....	45
4 POHDINTA.....	46
5 JOHTOPÄÄTÖKSET	49
LÄHTEET.....	51
LIITELUETTELO	59
LIITTEET.....	60
Liite 1. Järjestelmällinen kirjallisuushaku ja tietokantakohtaiset hakustrategiat.	60
Liite 2. Mittarit ja niiden tulkinta.....	68
Liite 3. rTMS ja tDCS: RCT:t päätaulukot	73
Liite 4. rTMS ja tDCS: Havainnoivat etenevät tutkimukset	98

TIIVISTELMÄ

Taustaa

Neuropaattinen kipu on kiputila, joka johtuu somatosensorisen hermojärjestelmän vauriosta tai sairaudesta ääreis- tai keskushermoston alueella. Krooninen neuropaattinen kipu on merkittävä terveysongelma, eikä lääkehoitojen teho ole riittävä kaikilla neuropaattisesta kivusta kärsivillä potilailla. Repetitiivinen transkraniaalinen magneettistimulaatio (rTMS) eli sarjamagneettistimulaatio ja aivojen heikko tasavirtastimulaatio (tDCS) ovat kajoamattomia aivoihin kohdennettuja neuromodulaatiomenetelmiä. Niitä on käytetty neuropaattisen kivun hoidossa ensisijaisesti silloin, kun perinteisillä hoitomuodoilla ei ole saavutettu hoitovastetta.

Tavoite

rTMS- ja tDCS-menetelmien vaikuttavuudesta kroonisen neuropaattisen kivun hoidossa ei ole tehty riittävää kansallista selvitystä Suomessa. Tämän Terveystieteiden tutkimuskeskuksen palveluvalikoimaneuvoston pyynnöstä tehdyn katsauksen tavoitteena oli selvittää transkraniaalisen magneettistimulaation (rTMS) ja aivojen tasavirtastimulaation (tDCS) vaikuttavuutta, turvallisuutta, kustannuksia ja kustannusvaikuttavuutta kroonisen neuropaattisen kivun hoidossa.

Tulokset

Katsaukseen hyväksyttiin 28 satunnaistettua ja viisi havainnoivaa tutkimusta, joihin osallistui yhteensä 1463 potilasta, sekä yksi taloudellinen tutkimus. rTMS:ää vertailtiin lumehoittoon 19:ssä ja tDCS:ää lumehoittoon kuudessa satunnaistetussa tutkimuksessa (randomized controlled trial, RCT). Muista kolmesta RCT:stä yhdessä verrattiin rTMS:ää jaksottaiseen thetapurskehoitoon (intermittent theta-burst stimulation, iTBS), yhdessä rTMS:ää tDCS:ään ja yhdessä kahta eri rTMS-protokollaa keskenään vaihtovuoroasetelmissa. Hoitoryhmien keskimääräinen koko tutkimuksen alussa oli 21 potilasta (mediaani 17, vaihteluväli 10–73). Havainnoivista tutkimuksista neljä käsitteli rTMS:ää ja yksi tDCS:ää.

Viidessä kahdeksasta 10 Hz:n liikeaivokuoren (M1) rTMS-hoitoa käsittelevästä tutkimuksesta kipu väheni aktiivihoitoryhmissä tilastollisesti merkitsevästi verrattuna lumehoittoon. Kaikissa kolmessa postherpeettistä neuralgiaa käsittelevässä tutkimuksessa ryhmien välinen ero oli tilastollisesti merkitsevä stimulaatiohoidon hyväksi. Seitsemään näistä kahdeksasta tutkimuksesta liittyi kuitenkin kohtalainen tai korkea harhan riski. Neuropaattisen kivun etiologiat ja tutkimuksissa käytetyt hoitoprotokollat olivat vaihtelevia. Harhan riski oli matala vain yhdessä tutkimuksessa (1), jossa aavesärky väheni kahden viikon seurannassa aktiivihoitoryhmässä tilastollisesti merkitsevästi enemmän (53 %) kuin lumeryhmässä (23 %). Neljän viikon kohdalla ryhmien

välillä ei enää ollut eroa. Myöskään 30 tai 50 prosentin kivun aleneman saavuttaneiden osuudessa ei ollut eroa ryhmien välillä kummassakaan aikapisteessä.

Seitsemästä M1-alueen 20 Hz:n rTMS -tutkimuksesta kuudessa asianmukaisesti raportoidussa kipu väheni aktiivihoitoryhmässä kahden viikon kohdalla tilastollisesti merkitsevästi verrattuna lumehoitoon. Vaikutus oli havaittavissa yhdessä tutkimuksessa vielä kolmen ja toisessa neljän viikon seurannassa, mutta kolmannessa tutkimuksessa neljän viikon seurannassa ei enää ollut eroa ryhmien välillä. Tutkimusten aineistot olivat pieniä ja tutkimuksista kahteen liittyi kohtalainen ja neljään korkea harhan riski.

Kahdessa kolmesta M1-alueen 5 Hz:n rTMS -tutkimuksesta aktiivihoidolla ei ollut vaikutusta kipuun kahden viikon ja kolmen kuukauden seurannassa verrattuna lumehoitoon. Tutkimuksiin liittyi kuitenkin korkea harhan riski. Yhdessä tutkimuksessa, jossa harhan riski oli kohtalainen, 5 Hz:n rTMS:llä havaittiin tilastollisesti merkitsevä ero aktiivihoidon hyväksi neljän viikon ja kahden kuukauden seurannoissa.

Sekundaariselle somatosensoriselle aivokuorelle (S2) kohdistettavasta rTMS:stä löytyi vain yksi, 10 Hz:n tutkimus. Dorsolateraalaiselle etuaivokuorelle (dorsolateral prefrontal cortex, DLPFC) tai premotoriseen kuorikerrokseen (premotor cortex, PMC) kohdennettuja rTMS- tutkimuksia löytyi kolme, ja niissä näyttö tehosta oli ristiriitainen. Vain yhdessä tutkimuksessa kohteena oli etummainen aivokuori (anterior cingulate cortex, ACC) tai aivosaaren takayläosa (posterior superior insula, PSI).

tDCS-hoidosta katsaukseen hyväksyttiin kuusi tutkimusta. Kahdessa tutkimuksessa M1-alueen kahden viikon ja 2 mA:n tDCS -hoidon aktiivihoitoryhmissä kipu väheni tilastollisesti merkitsevästi neljän viikon ajan, mutta neljässä eroa aktiivi- ja lumeryhmän välillä ei havaittu. Tutkimuksista kahteen liittyi kohtalainen ja neljään korkea harhan riski.

Johtopäätökset

Eniten tutkimusnäyttöä neuropaattisen kivun hoidon lyhytaikaisesta vaikuttavuudesta oli motoriselle kuorikerrokselle kohdennetun korkeataajuisen, erityisesti 10 Hz:n, rTMS:n suhteen. Näyttö hoidon vaikuttavuudesta jäi kuitenkin riittämättömäksi pääasiassa potilasaineistojen pienen koon, tutkimuksiin liittyvän harhan riskin sekä hoitoprotokollien vaihtelevuuden ja lyhyen keston vuoksi.

Näyttö pitkäaikaisesta vaikuttavuudesta (6 kk) perustuu yhteen tutkimukseen ja jäi epävarmaksi suuren potilaskadon ja siitä johtuvan kohtalaisen harhan riskin vuoksi. Tutkimusten perusteella rTMS vaikuttaa turvalliselta: haitat ovat olleet vähäisiä ja ohimeneviä. rTMS-hoidon vuosikustannukset tyyppillisellä hoitotiheydellä ovat arviolta 5 000–10 000 euroa vuodessa, mutta kustannusvaikuttavuudesta ei ole riittävästi tutkimustietoa. tDCS-hoitojen tehosta tai vaikuttavuudesta neuropaattisen kivun hoidossa ei ole vankkaa näyttöä.

TERMIT JA LYHENTEET

ACC (anterior cingulate cortex) = etummainen aivokuori

AFP (atypical facial pain) = epätyypillinen kasvokipu

aTMS (accelerated rTMS (aTMS)) = nopeutettu rTMS

BDI (Beck depression index) = Beckin masennuskysely, 21-osioinen (kliininen käyttö)

BDI-II (Beck depression inventory second version) = Beckin masennuskyselyn toinen versio

BPI (brief pain inventory) = lyhyt kipukartoitus

CGI (clinical global impression) = kliininen yleisvaikutelma

CGIC (clinical global impression of change) = kliininen yleisvaikutelma muutoksesta

CI (confidence interval) = luottamusväli

CH (cluster headache) = sarjoittainen päänsärky

CNP (central neuropathic pain) = sentraalinen eli keskushermostoperäinen neuropaattinen kipu

CPSP (central poststroke pain) = aivohalvauksen jälkeinen keskushermostokipu

CRPS (complex regional pain syndrome) = monimuotoinen paikallinen kipuoireyhtymä

DASS (depression anxiety stress scales) = masennuksen ja ahdistuneisuuden stressiasteikot

ctDCS (cerebellar transcutaneous direct current stimulation) = pikkuaivojen tasavirtastimulaatio

DLPFC (dorsolateral prefrontal cortex) = dorsolateraalinen etuaivokuori

drTMS (deep repetitive transcranial magnetic stimulation) = syvä sarjamagneettistimulaatio

dTMS (deep transcranial magnetic stimulation) = syvä magneettistimulaatio

FBSS (failed back surgery syndrome) = selkäleikkauksen jälkeinen krooninen vaikea alaraajaan säteilevä hermojuurikipu

HADS hospital anxiety and depression scale = ahdistuneisuuden ja masennuksen asteikot sairaalahoidossa oleville

HAMA tai HAMA-17 (Hamilton anxiety scale) tai HARS (Hamilton anxiety rating scale) = Hamiltonin ahdistuneisuusasteikko

HAMD tai HAMD-17 tai HAMD-24 HAMD (Hamilton scale for depression (17 items or 24 items)) = Hamiltonin masennuksen arviointiasteikko

HDRS (21) Hamilton depression rating scale (HAMD-21) = Hamiltonin masennuksen arviointiasteikko

Hz = hertsi

infTNP (inflammatory trigeminal neuropathic pain) = tulehduksesta johtuva kolmoishermostosärky

iTBS (intermittent theta burst stimulation) = jaksottainen thetapurskehoito

KNF = kliininen neurofysiologia

LEP (laser evoked potential) = laserilla herätetty potentiaali

M1 (primary motor cortex) = liikeaivokuori

mA = milliampeeri

MCS (motor cortex stimulation) = liikeaivokuoren stimulaatio

MEP (motor evoked potential) = motorinen herätepotentiaali

MOS sleep scale (medical outcomes study sleep scale) = MOS uniasteikko

MPQ McGill pain questionnaire = McGill kipukyselylomake (aff, affective = tunneperäinen; sens, sensory = aistiperäinen; eval, evaluative = arvioiva; tot, total = yhteensä)

MRI (magnetic resonance imaging) = magneettikuvaus

Neuromodulation = neuromodulaatio, hermoston toiminnan säätely

NNT (number needed to treat) = hoidettavien potilaiden määrä, jotta yksi potilaista hyötyisi hoidosta

NPQ (neuropathic pain questionnaire) = neuropaattisen kivun kyselylomake

NPS (neuropathic pain scale) = neuropaattisen kivun asteikko

NPSI (neuropathic pain symptom inventory) = neuropaattisen kivun oirekysely

NRS (numerical rating scale) = numeerinen arviointiasteikko

NSAID = steroideihin kuulumaton tulehduskipulääke

PGIC (patient global impression of change) = potilaan yleisvaikutelma muutoksesta

PMC (premotor cortex) = premotorinen kuorikerros

Primary motor cortex = motorinen liikeaivokuori

PSI (posterior superior insula) = aivosaaressa takayläosa

PSP (post stroke pain) = aivohalvauksen jälkeinen kipuoireyhtymä

PSQI (Pittsburgh sleep quality index) = Pittsburghin unenlaatuindeksi

rTMS (repetitive transcranial magnetic stimulation) = transkraniaalinen sarjamagneettistimulaatio

S2 (secondary somatosensory cortex) = sekundaarinen somatosensorinen aivokuori

SAS (Zung self-rating anxiety scale) = Zungin itsearvioitava ahdistuneisuusasteikko

SCI (spinal cord injury) = selkäydinvamma

SDS (Zung self-rating depression scale) = Zungin itsearvioitava masennusasteikko

SEP (somatosensory evoked potential) = somatosensorinen herätepotentiaali

SF 36 = 36-kohtainen lyhyt kyselylomake elämänlaadun mittaamiseksi

SF-MPQ2 = lyhyt McGill-kipukyselylomake 2

SQ (sleep quality) = unen laatu

TBS (theta-burst stimulation) = thetapurskehoito

tDCS (transcranial direct current stimulation) = aivojen tasavirtastimulaatio

tTNP (traumatic trigeminal neuropathic pain) = traumasta johtuva kolmoishermostosärky

VAS (visual analogue scale) = graafinen vertailuasteikko

VNS (visual numeric scale) = Visuaalinen numeerinen asteikko

Wash-out = puhdistusjakso, hoitajaksojen välinen aika, jonka avulla estetään aikaisempien hoitojen aiheuttamien muutosten tulkinta tutkittavan hoidon aiheuttamiksi

1 JOHDANTO

1.1 Terveysongelma ja sen esiintyvyys

Neuropaattinen kipu on kiputila, joka johtuu somatosensorisen hermojärjestelmän vauriosta tai sairaudesta ääreis- tai keskushermoston alueella (2). Tällainen kipu voi olla jatkuvaa, sykkivää, pistävää tai polttavaa, ja sitä voi olla vaikeaa hallita. Neuropaattisen kivun lääkehoito tehoaa vain osalla potilaista (3). Noin viiteen prosenttiin tuntohermoston vaurioista liittyy pysyvä, krooninen neuropaattinen kipu. Neuropaattisen kivun yleisimpiä syitä ovat ääreishermovauriot (esim. monihermosairaus (polyneuropatia), hermovammat ja -pinteet), lannerangan hermojuurivauriot, vyöruusun aiheuttama jälkipipu (postherpeettinen neuralgia), selkäydinvauriot ja paikalliset aivovauriot (4). Neuropaattiset kivut jaetaan vaurion sijainnin mukaan perifeerisiin eli ääreishermostoperäisiin ja sentraalisiin eli keskushermostoperäisiin kiputiloihin (5).

Neuropaattinen kipu on yleinen kiputila, jonka esiintyvyys vaihtelee eri väestöryhmissä. Se voi ilmentua kaikenikäisille ihmisille, mutta ikä ja useat perussairaudet, kuten diabetes tai multippeliskleroosi eli MS-tauti, lisäävät esiintyvyyttä. Suomessa neuropaattinen kipu on arvioitu ainakin osasyiksi 1,2 %:ssa terveyskeskuskäynneistä. Osuus saattaa olla suurempikin, sillä neuropaattisen kivun erottaminen muista kiputyypeistä on hankalaa (6). Suomalaiset potilaat saavat neuropaattisen kivun diagnoosin keskimäärin 2,5 vuoden viiveellä, koska perusterveydenhuollon lääkärit kokevat sen diagnostiikan vaikeaksi (7). Laajemmissa kansainvälisissä tutkimuksissa neuropaattisen kivun esiintyvyys väestössä on vaihdellut välillä 7–10 % (8–10).

1.2 Kajoamaton stimulaatiohoito neuropaattisen kivun hoidossa

Repetitiivinen transkraniaalinen magneettistimulaatio (rTMS) eli sarjamagneettistimulaatio ja aivojen heikko tasavirtastimulaatio (tDCS) ovat kajoamattomia (eli noninvasiivisia) neuromodulaatiohoitoja, joita käytetään neuropaattisen kivun hoidossa (11). Nämä aivoihin kohdennettavat neuromodulaatiohoidot ovat hoitovaihtoehtoja ensisijaisesti silloin, kun perinteisillä hoitomuodoilla ei ole saavutettu hoitovastetta. Muitakin kajoamattomia stimulaatiohoitoja on olemassa (ks. (12)).

1.2.1 Transkraniaalinen magneettistimulaatio (TMS)

TMS-menetelmässä tuotetaan aivokudokseen paikallinen sähkövirta pään päälle asetettavalla magneettikellalla nopeasti vaihtuvan magneettikentän avulla. Aivojen motoriselle kuorikerrokselle kohdennettuna ja riittävällä voimakkuudella saadaan aikaan pyramidiradan hermosolujen aktivaatio, mikä johtaa stimulaation

kohteena olevassa kehon osassa lihassupistukseen ja näkyvään liikkeeseen. On kuitenkin tärkeää huomioida, että tätä matalammillakin voimakkuuksilla on vaikutusta aivojen kuorikerroksen sisäisiin pienempiin hermosoluihin, jotka säätelevät pyramidiradan hermosolujen aktiopotentiaalin laukaisukynnystä. Pyramidiradan aktivaatioon vaadittava stimulaation voimakkuus on yksilöllinen ja määritetään jokaiselta potilaalta ennen hoidon aloittamista. Tämä yksilöllinen taso määritetään tyypillisimmin lepomotorisen kynnyksen (resting motor threshold, RMT) avulla. Lepomotorinen kynnys on määritelty pienimpänä stimulaation voimakkuutena, jolla saadaan kohdelihaksen supistus aikaan vähintään 50 % todennäköisyydellä. rTMS-hoidossa käytetty stimulaation voimakkuus skaalataan suhteessa lepomotoriseen kynnyskseen ja vaihtelee tyypillisesti 80–120 % välillä. Motoriselle kuorikerrokselle annetun rTMS:n voimakkuudet ovat käytännössä aina alle 100 % lihassupistusten välttämiseksi, mutta muilla alueilla voidaan käyttää korkeampia voimakkuuksia.

Toistettaessa magneettipulsseja eri taajuuksilla saadaan aikaan pidempikestoinen vaikutus aivokuoren hermosolujen toimintaan ja kohdealueeseen liittyvän hermoverkon toimintaan sekä välittäjäainejärjestelmiin. rTMS kohdistetaan valittuun iso-aivokuoren kohtaan ja sen vaikutukset aivoihin määrittyvät stimulaatiokohteen ja käytetyn stimulaatioprotokollan mukaan. Tyypillisesti käytettyjä stimulaatioprotokollia ovat esimerkiksi 1 Hz:n taajuudella ja 10–20 Hz:n taajuudella annettavat stimulaatiot. Uudempaan stimulaatioprotokollaan lukeutuu mm. thetapurskeprotokolla (theta-burst stimulation, TBS), jossa magneettipulsit annetaan thetataajudella toistuvina 50 Hz:n tripletteinä ja jota voidaan hyödyntää jaksottaisena (intermittent TBS, iTBS) tai jatkuvana (continuous TBS, cTBS) (13). Muita rTMS-protokollien säädettäviä parametreja ovat muun muassa stimulaation voimakkuus, pulssien määrä, pulssien tauotukset ja ryöstäminen, sekä hoitokertojen määrä ja ajoitus. Mahdollisten rTMS-protokollien määrä on käytännössä rajaton (13) eikä eri rTMS-protokollien vaikutuksia voida yleistää suoraan protokollasta toiseen. (14)

rTMS:n kohdennuksessa voidaan käyttää apuna henkilön aivojen magneettikuvaa (neuronavigaatio), mutta se ei ole välttämätöntä, jos kohde voidaan paikantaa muilla menetelmillä kuten esimerkiksi motorisen kuorikerroksen stimulaation aiheuttamilla lihasvasteilla. Neuronavigaatio lisää stimulaation tarkkuutta ja saattaa lisätä hoidon tehoa sekä masennuksessa (15) että neuropaattista kipua lievittävää vaikutusta (16), mutta neuronavigaation lisäarvon määrittäminen on haastavaa käytössä olevien hoitoprotokollien suuren määrän ja optimaalisiin hoitokohteisiin liittyvän epävarmuuden vuoksi. Hoidollisessa käytössä tarkoituksena on muovata stimulaation kohteena olevia hermosoluja paikallisesti ja myös niihin kytkeytyvien hermoverkkojen toimintaa (neuroplastinen vaikutus) laajalti molemmissa hemisfääreissä ja aivojen syvissä rakenteissa. rTMS:lla voidaan muokata useiden sisäsyntyisten välittäjäaineiden toimintaa (mm. GABA, dopamiini, endogeeniset opioidit, serotoniini); nämä vaikutukset riippuvat käytetystä stimulaatiokohteesta ja -protokollasta. Neuropaattisen kivun hoidossa rTMS-hoidolla pyritään muuttamaan aivojen toimintaa siten, että

neuroopaattisen kivun kokeminen vähentyy. rTMS:n kipua lievittävää mekanismia ei kuitenkaan vielä tunneta tarkkaan. Sen ajatellaan olevan monimuotoinen ja sisältävän neuroplastisia muutoksia useissa kivun prosessointiin liittyvissä aivojen järjestelmissä. rTMS-hoidon suorittaa yleensä lääkäri, bioanalyytikko, sairaanhoitaja tai koulutettu terapeutti. (17)

Kun tavoitteena on aktivoida hermosolujen toimintaa stimulaatiokohteessa, rTMS-hoitoa annetaan korkealla taajuudella (HF-TMS, ≥ 5 Hz) (14). Matalan taajuuden (LF-TMS, ≤ 1 Hz) stimulaatioilla tavoite on päinvastainen eli jarruttaa yliaktiivisen stimulaatiokohteen hermosolujen toimintaa. On kuitenkin syytä huomioida, että tutkimusnäyttö näistä taajuuksien vaikutuksista ei ole yhtenevä ja vasteeseen vaikuttavat muutkin tekijät kuten ikä, stimulaation voimakkuus ja pulssien määrät sekä hoitosession kesto (18, 19). Stimulaation vasteissa on myös huomattavaa vaihtelua yksilöiden ja stimulaatiokertojen välillä (19). rTMS:n vaikutusten luokittelu hermosoluja aktivoiviin tai jarruttaviin onkin nykykäsityksen mukaan todennäköisimmin liian yksinkertaistettu malli, mutta stimulaatioprotokollien neurobiologisissa vaikutuksissa on silti eroja (19). Kivun lievittyminen rTMS-hoidon myötä vaihtelee myös huomattavasti. Mielekkään hoitovasteen saavuttamiseen tarvitaan useita hoitokertoja, mutta optimaalisesta hoitokertojen määrästä ja tiheydestä ei ole varmaa tietoa. Siksi aihe on tänä päivänä tarkan tutkimuksen kohteena. rTMS-hoitoon liittyy myös voimakas lumevaiikutus, jonka vuoksi lume- tai kontrollistimulaation valinta on keskeisen tärkeää testattaessa hoitomenetelmän tehoa. rTMS aiheuttaa mm. sensorisen ja auditorisen ärsykkeen, joten hyvän lume- tai kontrollistimulaation kehittäminen on ollut haastavaa ja hyviä lumekeloja on ollut käytössä vasta hiljattain.

Terveystenhuollon menetelmien vaikuttavuutta arvioitaessa tutkimusasetelmissä on ensiarvoisen tärkeää, että koehenkilöt eivät pysty tunnistamaan, saavatko he aktiivisen hoidon vai lumehoidon, josta puuttuu aktiivihoidon vaikuttava elementti. Aivojen kajoamattomien stimulaatiohoitojen kohdalla lumehoidon onnistunut toteuttaminen on vaativaa. rTMS-hoidossa käytettävä magneettipulssi tuotetaan useimmiten kahdeksikon muotoisella kelalla, jonka magneettipulssin maksimivoimakkuus kahdeksikon keskikohdan alla kohdennetaan tarkkaan määritellylle alueelle. Stimulaatio aiheuttaa kovan äänen ja tuntoärsykkeen päänahan, sekä stimulaatiokohteesta ja -voimakkuudesta riippuen mahdollisesti myös paikallisen lihassupistuksen. Aidossa lumehoidossa täytyy simuloida ääniefekti ja päänahan tuntoärsyke, mutta se ei saa johtaa aivokuoren stimulaatioon. Lumekeloissa magneettikentän tulisi puuttua tai vaimentua aivokuorelle ulottuessa niin voimakkaasti, ettei aivostimulaatiota tapahdu. (20)

Varhaisimmat lumehoidot toteutettiin joko niin, että laite ei ollut päällä, jolloin sekä ääni- että ihotuntemus puuttuivat, tai kelan ääni tuotettiin ääninauhalta eikä ihotuntemuksia ollut. Myöhemmin alettiin käyttää tavallista kelaa säätäen magneettipulssi niin heikoksi, ettei sen oleteta tekevän mitään olennaista. Kelan tehon alentaminen kuitenkin myös kuuluu ja tuntuu tutkittavalle selvästi normaalia heikompana.

Kelan suuntaamista poispäin aivoista on myös käytetty, mutta tähän on todettu liittyvän noin 50 % luokkaa oleva sivuvuoto aivoihin (21). Aivojen stimulaatiota on yritetty estää myös asettamalla 7–8 cm paksuinen välikappale aivojen ja kelan väliin vaimentamaan magneettikenttä minimaaliseksi. Hoito kuulostaa oikealta, joskin muovilevy vie kelan kauemmas korvasta ja se vaimentaa kelan aiheuttamaa ääntä eikä tuota ihotuntemusta. On myös mahdollista käyttää kontrollistimulaatiota, jolloin stimulaatio on oikea, mutta se suunnataan jonnekin hoidon kannalta epäolennaiseksi katsotulle aivoalueelle, esimerkiksi vertexin alueelle.

Satunnaistettuihin rTMS-kokeisiin osallistuneiden vaikeaa masennusta sairastavien kykyä arvata oikein annettu hoito tutkimuksen lopussa tutkittiin järjestelmällisessä katsauksessa ja meta-analyysissä; lumehoidossa käytettiin kelan suuntaamista poispäin tai lumekelaa (22). Mukana oli seitsemän korkeataajuista lumekontrolloitua tutkimusta (396 osallistujaa) ja kaksi kahdenvälistä rTMSää (93 osallistujaa). rTMS:ää saaneista 52 % ja lumehoittoa saaneista koehenkilöistä 59 % pystyi arvaamaan oikein hoitojakauman, vastaavat luvut kahdenvälisen rTMSää tutkimuksissa olivat 63 % ja 58 % mutta ero ei ollut kummassakaan ryhmässä tilastollisesti merkitsevä. Yhteenvetona todettiin, että nykyiset lume-rTMS-interventiot näyttävät johtavan hyväksyttävään sokkouttamiseen hoidon kohdentamisen suhteen. Tutkimusjoukkona oli vain vaikeaa masennusta sairastavia potilaita, kipupotilailla vastaavaa tutkimusta ei ole tehty. Suurimmaksi puutteeksi todettiin tutkimusten huono raportointi. Potentiaalisista mukaan otettavista 85 tutkimuksesta hylättiin 68 siksi, että hoitomenetelmän salaamista ei ollut raportoitu. Tutkijat kannustavat tuloksesta huolimatta uusien ja optimoitujen rTMS-strategioiden, kuten sähkömagneettisen lumen (20), fokusoidun sähköisen stimulaation (23) tai suojattujen magneettikäämien (24) edelleen kehittämistä. (22)

1.2.2 Aivojen tasavirtastimulaatio (tDCS)

Aivojen tasavirtastimulaatio (tDCS) on menetelmä, jossa heikko sähkövirta kulkee ihon ja kallon läpi aivoihin. (25) tDCS:n aivokudokseen välittämä sähkövirta on huomattavasti heikompia kuin TMS:n eikä riitä laukaistamaan aktiopotentiaalia pyramidiradan hermosoluissa. Tuotettu sähkövirta sen sijaan vaikuttaa hermosolujen kalvopotentiaaleihin joko madaltaen tai nostaen niiden aktiopotentiaalin laukaisukynnystä, riippuen käytetystä virran määrästä ja suunnasta. Virran kulku ja siten hoidon kohteena olevat aivoalueet määräytyvät iholle kiinnitettävien elektrodien paikkojen mukaisesti (26). Syntynyt sähkövirta aivokuorella kulkee anodin alta (positiivinen napa) katodin (negatiivinen napa) suuntaan ja leviää yksilöllisen anatomian mukaisesti eri tavalla ja erisuuruusena melko laajalle alueelle, koska anodin ja katodin välillä tulee olla riittävä välimatka (26). Menetelmän edullisuuden ja helppouden vuoksi tDCS-tutkimuksia on paljon.

Kuten rTMS-hoito, myös tDCS-hoito annetaan tyypillisesti toistettuna useita kertoja vähintään päivien tai viikkojen ajan (27). Tyypillisesti yksittäinen tDCS-hoito kestää 20–30 minuuttia ja siinä käytetään 1–2 mA virranvoimakkuutta. tDCS-laite on yksinkertaisempi käyttää, edullisempi ja kooltaan pienempi kuin rTMS-

laitteistot, mikä mahdollistaa sen kotikäytön. Kuten rTMS-hoitoon, myös tDCS-hoitoon liittyy lumevasteita, mutta siihen ei liity ääntä ja sen aiheuttama sensorinen stimulaatio on vähäisempi, joten lumestimulaatio on ollut helpompi kehittää. Lumehoidossa kaikki järjestelyt ovat samanlaiset kuin aktiivihoidossa paitsi, että lumehoidon alussa annetaan vain lyhyt stimulaatio. Tällä ei ajatella olevan hoitovaikutusta, mutta potilas tuntee stimulaation päänahkaan kiinnitettyjen elektrodityynyjen alla. Hoito katkaistaan tavallisesti 30 sekunnin kuluttua.

1.3 Nykykäytäntö ja tutkimuksen tarve

Neuropaattisen kivun ensisijainen hoitolinja on syynmukainen hoito (esim. hermopinteen vapautus), silloin kun se on mahdollista. Lisäksi annetaan tarvittaessa oireenmukaista hoitoa, kuten lääkkeitä, fysio- tai toimintaterapiaa, jotta kipu saataisiin hallintaan ja potilas voisi elää mahdollisimman normaalia elämää oireista huolimatta. (<https://www.kaypahoito.fi/nix00086>) (28). Usein hoidossa käytetään yhdistelmää eri lääkkeistä ja lääkkeettömistä hoitomuodoista.

Oireenmukainen neuropaattisen kivun hoito alkaa yleensä suun kautta otettavalla lääkehoidolla. Ensi linjan lääkkeinä käytetään SNRI-ryhmän masennuslääkkeitä (kuten duloksetiini ja venlafaksiini), trisyklisiä masennuslääkkeitä (kuten amitriptyliini ja nortriptyliini) tai gabapentinoideja (kuten gabapentiini ja pregabaliini). Jos ensimmäisen linjan lääkkeet eivät tehoa, toisen linjan lääkkeitä ovat esimerkiksi tramadoli, kapsaisiini ja lidokaiini. Vahvempia opioideja voidaan käyttää, jos edellä mainitut hoidot eivät ole tehonneet. Parhaidenkin lääkehoitojen NNT-luvut ovat >3,5 (3). Kolmoishermosäryn hoito eroaa muun neuropaattisen kivun lääkkehoidosta ja siinä ensilinjan lääkkeinä käytetään karbamatsepiinia ja oksakarbatsapiinia (11).

Muita neuropaattiseen kipuun käytettyjä oireenmukaisia hoitomuotoja ovat muun muassa fysioterapia, transkutaaninen sähköinen hermostimulaatio (TENS), kipupsykologia ja kognitiivinen terapia, lämpöhoito ja fysikaalinen hoito, kirurgiset hoidot tai hermosolmuun tehtävä injektio, akupunktio, elämäntapamuutokset, paikallispuudute- ja kortisoni-injektiot hermojuuriin, ja tässä selvityksessä käsiteltävät neurostimulaatiohoitomenetelmät rTMS ja tDCS. (28)

Neuropaattisen kivun hoitoa ovat Suomessa ohjanneet sekä eurooppalaisten asiantuntijoiden konsensuslausumat (29-32), kivun Käypä hoito -suositus (28) että rTMS-menetelmästä tehty suomalainen järjestelmällinen katsaus (33). Näiden katsausten perusteella on olemassa näyttöä korkeataajuisen rTMS:n tehosta kivun hoidossa, kun hoitoa annetaan primaariselle motoriselle aivokuorelle (M1). Tutkimusnäyttö on kuitenkin rajallista, mikä johtuu tutkimusten pienuudesta ja niiden laadun vaihtelusta. On myös huomioitava, että katsauksissa todettu näyttö lyhytaikaisesta neuropaattista kipua lievittävästä vaikutuksesta ei vielä selaisenaan takaa menetelmän kliinistä relevanssia (30, 31, 34, 35). TDCS-menetelmästä tehoa koskeva näyttö

on heikkoa ja kirjoittajat peräänkuuluttavat parempilaatuisia tutkimuksia vastaamaan myös kysymyksiin ennustetekijöistä kuten kivun kesto, laatu ja vaikeus (29).

Verrattuna kirurgisiin hoitomuotoihin, rTMS- ja tDCS-hoitojen etuja neuropaattisen kivun hoidossa ovat kajoamattomuus eli hoidossa ei tehdä leikkaushaavaa tai muuta potilaaseen kajoavaa toimenpidettä, ja vakavat sivuvaikutukset ovat harvinaisia. Oikein käytettynä merkittävin rTMS:n mahdollinen haittavaikutus on yksittäinen epileptinen kohtaus, mutta epilepsian kehittymistä ei ole kuvattu tapahtuneen yhdellekään terveille vapaaehtoiselle tai potilaalle (20, 32). tDCS:n muita etuja on mahdollisuus tehdä hoito kotona kannettavalla tDCS-laitteella ja halvempi hinta verrattuna muihin neurostimulaatiomenetelmiin. Lisäksi tDCS:llä ei ole juurikaan haittavaikutuksia, lukuun ottamatta joillekin potilaille ilmaantuvaa ihon punoitusta tai kutinaa elektrodien kohdalla sekä hyvin harvoin ihottumaa, päänsärkyä tai väsymystä. On kuitenkin syytä huomioida, että koska näillä menetelmillä pyritään muovaamaan aivotoimintaa pitkäkestoisesti, niillä voi myös olla arvaamattomiakin haittoja, joten kliinisen käytön tulee perustua tutkittuun tietoon ja osoitettuun hyötyyn. rTMS:n ja tDCS:n hinnat ovat kuitenkin selvästi korkeammat kuin neuropaattisen kivun hoidossa käytettävien lääkkeiden (36). Nämä hoitomuodot vaativat lukuisia hoitokertoja, mikä erityisesti rTMS:n osalta sairaalassa toteutettavana hoitona aiheuttaa kuormitusta potilaalle.

Neuromodulaatiohoidot ovat yleistyneet viime vuosina Suomessa: THL:n tietokannan mukaan transkraniaalisia magneettistimulaatioita tehtiin 4 070 vuonna 2018 ja 9 698 vuonna 2022 (+138 %), kun taas annettujen transkraniaalisten tasavirtastimulaatioiden määrä lisääntyi samoina vuosina 877 hoitokerrasta 1 725 hoitokertaan (+197 %) (37). Yhdelle potilaallehan tulee käytännössä vähintään 10 hoitokertaa, ja jos hoidosta tuntuu olevan hyötyä, niin huomattavasti enemmän. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen (Palko) sairaanhoitopiireille tekemän kyselyn perusteella noin 10 %:ssa hoidoista neuropaattinen kipu oli ensisijainen diagnoosi (38). rTMS-hoidon ensikäynnin hinta Pohjois-Pohjanmaan hyvinvointialueella oli 512 € ja sen jälkeisten sarjahoitokertojen 444 €/käynti (39). Tampereen yliopistosairaalan tuotehinnaston mukaan vuonna 2017 transkraniaalisen magneettistimulaatiohoidon KNF-paketti, johon kuului alkukartoitus ja 15 hoitokertaa, maksoi 5 384 euroa; vuonna 2022 alkukartoitus ja 23 hoitokertaa maksoi 5 322 euroa. (40, 41). TMS-hoidon kertahinta näyttäisi halventuneen jonkin verran viidessä vuodessa Tampereella. Helsingin ja Uudenmaan sairaanhoitopiirin kipuklinikan ensikäynnin hinta oli 549 euroa ja jatkohoitoikäntien hinta oli 362 euroa. Vuonna 2017 kipupoliklinikan poliklinikan käynnin hinta oli 342 euroa (42, 43).

Helsingin ja Uudenmaan sairaanhoitopiirin psykiatrian toimialan suoriteperusteisen hinnaston mukaan lyhyen (0-9 minuuttia) tDCS-hoitokerran hinta oli 50 € ja pidemmän (50–59 minuuttia) 184 € vuonna 2021 (44). Pohjois-Pohjanmaan hyvinvointialueen (Pohde) hinnastossa tDCS:n hinta oli 321 €/käynti vuonna 2023.

Koska rTMS- ja tDCS-menetelmien vaikuttavuudesta kroonisen neuropaattisen kivun hoidossa ei ole tuoretta kansallista selvitystä Suomessa ja terveysongelma on merkittävä, Palveluvalikoimaneuvosto piti tarpeellisenä toteuttaa järjestelmällinen kirjallisuuskatsaus, jossa kootaan aiheesta julkaistut tutkimukset, arvioidaan niiden laatu ja tehdään yhteenveto tutkimustiedosta. Tutkimustietoa tarvitaan pohdittaessa, tulisiko rTMS- ja tDCS-menetelmät sisällyttää osaksi terveydenhuollon verovaroin kustannettua palveluvalikoimaa.

2 MENETELMÄT

2.1 Järjestelmällisen kirjallisuuskatsauksen tavoitteet

Katsauksen tavoitteena oli arvioida transkraniaalisen magneettistimulaation (rTMS) ja aivojen tasavirtastimulaation (tDCS) vaikuttavuutta, turvallisuutta, kustannuksia ja kustannusvaikuttavuutta kroonisen neuroopaattisen kivun hoidossa. Palveluvalikoimaneuvoston alaisen Mielenterveys, päihde ja kipu -jaoston (Miepäki-jaosto) antamaa alkuperäistä katsausaiheen arviointikysymyksen (PICO) rajausta tarkennettiin katsaustyöryhmän ja jaoston yhteistyönä.

Aiheen rajaus PICOT-muodossa:

P = Terveysongelma / potilasryhmä (Population):

- Potilaat, joilla krooninen neuropaattinen kipu (Taulukko 1);

I = Menetelmä (Intervention), jolla terveysongelmaan pyritään vaikuttamaan:

- Transkraniaalinen sarjamagneettistimulaatio (rTMS) ja aivojen tasavirtastimulaatio (tDCS)

C = Vertailumenetelmä (Comparator), johon arvioitavaa menetelmää verrataan:

- Tavanomainen hoito, odotuslista tai jonossa olo
- Toinen neuromodulaatiohoito
- Lumeneuromodulaatio

O = Tulosuuttajat (Outcome), menetelmän tuottamat terveystulokset, joita halutaan selvittää:

- Kipu, toimintakyky, haitat, kustannukset

t = Seuranta-aika (Time), tulosuuttajien mittauspisteet hoidon alusta lukien:

- Vähintään kaksi viikkoa intervention päättymisestä

Alkuperäisessä toimeksiannossa katsaus rajattiin englannin- ja suomenkielisiin tutkimuksiin, jotka on julkaistu vuonna 2012 tai sen jälkeen.

***Taulukko 1. Neuropaattisia kiputiloja.**

Neuropaattisen kivun tyypit	Selitys
Sentraalinen eli keskushermostoperäinen neuropaattinen kipu	
Central pain syndrome (CPS) Central neuropathic pain (CNP)	Aivotason kivut 1. Multippeliskleroosi (multiple sclerosis) 2. Aivohalvaus (stroke) 3. Aivovamma (traumatic brain injury) 4. Aivokasvaimet 5. Muut syyt Selkäytimen tason sentraaliset kivut 1. Selkäydinvammat (spinal cord injuries) 2. Aavesäryt (phantom limb pain (PLP))
Perifeerinen eli ääreishermostoperäinen neuropaattinen kipu:	
A. Mononeuropatia / multiplex / plexus / juurivauriot	1. Suupolte (burning mouth syndrome) 2. Selkäperäinen radikulaarikipu 3. Perifeeriseen hermovammaan liittyvä kipu 4. Neuriittien jälkitilaan liittyvät kivut 5. Vyöruusun jälkeinen kiputila (postherpetic pain)
B. Polyneuropatia	1. Diabeettinen neuropatia 2. Guillain-Barrén oireyhtymä 3. HIV-infektioon liittyvä neuropatia 4. Syöpälääkkeiden aiheuttama perifeerinen neuropaattinen kipu 5. Muut syyt: kuten lääkkeet, munuaisten vajaatoiminta, syöpä – para-neoplasia, tai fokaalinen hermovamma jne.
C. Erytyistapaukset	1. Klassinen kolmoishermostosärky 2. CRPS (Monimuotoinen paikallinen kipuoireyhtymä, tyyppi I tai tyyppi II) 3. Epäonnistuneen selkäleikkauksen jälkeinen kiputila (failed back surgery), jos kyseessä on neuropaattinen kipu.

2.2 Aineisto

Vuoden 2012 jälkeen julkaistujen tutkimusten löytämiseksi tehtiin järjestelmällinen kirjallisuushaku (Luku 2.2.1). Kirjallisuushaun toteuttamisen jälkeen toimeksiantaja laajensi aiheen rajausta niin, että mukaan otettaisiin vuodesta 2000 eteenpäin julkaistut satunnaistetut tutkimukset. Hyvien käytäntöjen mukaisesti tässä vaiheessa olisi tullut tehdä uusi kirjallisuushaku, mutta se ei ollut mahdollista projektin aikataulun puitteissa. Sen sijaan vuosina 2000–2011 julkaistut satunnaistetut tutkimukset etsittiin kirjallisuushaussa löytyneiden hoitosuosituksen ja järjestelmällisten katsausten sisältämien tutkimusten joukosta.

Menetelmien kustannuksista, taloudellista arvioinneista tai terveydenhuollon resurssien käytöstä ei tehty erillistä kirjallisuushakua, mutta hakustrategia oli toteutettu siten, että se piti sisällään myös kaikki mahdolliset taloudellisiin seikkoihin liittyvät tutkimukset. Lisäksi Miepäki-jaoston asiantuntijoita pyydettiin nimeämään tiedossaan olevia, aineistosta mahdollisesti puuttuvia julkaisuja.

2.2.1 Järjestelmällinen kirjallisuushaku

Järjestelmällinen kirjallisuushaku menetelmien vaikuttavuudesta, turvallisuudesta, kustannuksista ja kustannusvaikuttavuudesta toteutettiin 12.7.2023. Kirjallisuushaun suunnittelussa käytettiin SuRe Info-oppaassa kuvattuja, tutkimustietoon perustuvia HTA-kirjallisuushakujen parhaita käytäntöjä sekä keskeisimpiä tietokantoja (45).

Hakustrategia koostui aihetta kuvaavista Medical Subject Heading (MeSH) -asiasanoista (ns. asiasanahaku) sekä sellaisista termeistä, joiden voidaan olettaa esiintyvän artikkeleiden otsikoissa, abstrakteissa ja kirjoittajien antamissa avainsanoissa aiheesta puhuttaessa (ns. vapaasanahaku). Hakusanat yhdistettiin toisiinsa Boolean logiikan operaattoreilla ja läheisyysoperaattoreilla. Käsitteellisesti hakustrategia oli muotoa

neuropaattinen kipu JA

(transkraniaalinen magneettistimulaatio TAI tasavirtastimulaatio TAI thetapurskestimulaatio)

Hausta poistettiin mahdolliset eläinkokeet sekä sellaiset julkaisutyytit, jotka todennäköisesti eivät sisällä relevanttia tietoa (esimerkiksi uutiset, kirjeet päätoimittajalle). Toimeksiannon mukaisesti kirjallisuushaku kohdistui vuodesta 2012 eteenpäin julkaistuihin tutkimuksiin.

Kullekin tietokannalle suunniteltiin erillinen, sen hakuominaisuudet ja toiminnallisuus huomioon ottava hakustrategia. Kirjallisuushaun yksityiskohdat tietokannoittain on esitelty liitteessä 1. Kirjallisuushaku toteutettiin seuraavista kansainvälisistä tietokannoista ja hoitosuositusrekistereistä:

- Medline (OvidSP)
- Cochrane Library (Wiley)
- International HTA Database (INAHTA, <https://database.inahta.org/>)
- Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE, (Centre for Reviews and Dissemination, <https://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/>))
- NHS Economic Evaluations Database (Centre for Reviews and Dissemination, <https://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/>)
- Guidelines International Network, International Guidelines Library (G-I-N, <https://g-i-n.net/international-guidelines-library>)

Kirjallisuushaussa löytyi yhteensä 3093 julkaisua. Hakutulokset käsiteltiin EndNote -viitteidenhallintaohjelmalla (versio 20, Clarivate Analytics). Tuloksista poistettiin kaksoiskappaleet sekä konferenssijulkaisut ja jäljelle jääneet eläinkokeet. Arvioitavaksi jäi 1993 julkaisua, jotka siirrettiin järjestelmällisten katsausten laatimisprosessia tukevaan Covidence-ohjelmaan mukaanotto- ja poissulkuseulontaa varten (46).

2.2.2 Aineiston valinta

Kaksi tutkijaa kävi läpi kirjallisuushaun tulokset ja valitsi Covidence-ohjelmassa otsikon ja abstraktin perusteella jatkoon suomen- ja englanninkieliset artikkelit, jotka täyttivät ennalta määritellyt hyväksymiskriteerit (Taulukko 2. Tutkimusten mukaanotto- ja poissulkukriteerit). Jatkoon valittiin satunnaistetut kontrolloidut tutkimukset ja havainnoivat, etenevät tutkimukset. Pois suljettiin tapausselostukset sekä pelkästään etiologiaa käsittelevät tutkimukset. Kokotekstinä luettavaksi valittiin myös järjestelmälliset katsaukset, joita hyödynnettiin alkuperäistutkimusten lähteenä. Järjestelmällisinä katsauksina käsiteltiin myös meta-analyysejä ja hoitosuosituksia, jotka pohjautuivat järjestelmälliseen katsaukseen.

Seuraavaksi kaksi tutkijaa luki kokoteksteinä otsikon ja abstraktin perusteella valitut 157 tutkimusta, joista 34 täytti mukaanottokriteerit: 23 satunnaistettua kontrolloitua koetta (RCT) (1, 47-73), viisi etenevää havainnoivaa tutkimusta (55-57, 61, 67) ja yksi taloudellinen tutkimus (72). Lisäksi järjestelmällisistä katsauksista ja hoitosuosituksista (n = 60) tunnistettiin ja otettiin mukaan viisi mukaanottokriteerit täyttävää satunnaistettua tutkimusta (74-78), jotka oli julkaistu ennen vuotta 2012.

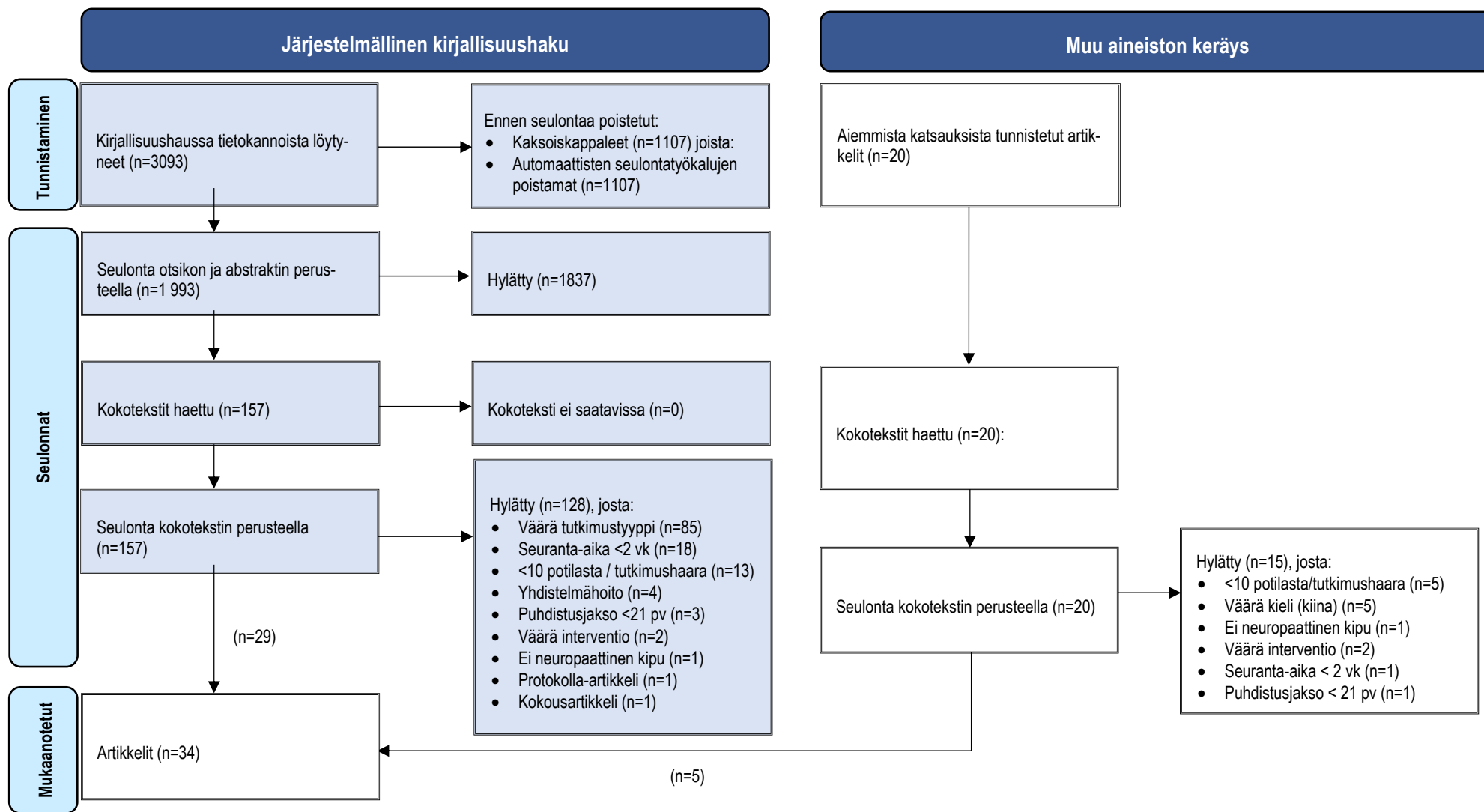
Tutkimuksia, jotka eivät täyttäneet jaoston täsmentämiä mukaanottokriteereitä oli yhteensä 128. Näistä 85 julkaisun tutkimustyyppi oli väärä, kuten järjestelmällinen katsaus, hoitosuositus tai retrospektiivinen tutkimus, 18 tutkimuksessa seuranta-aika viimeisestä interventtiosta oli alle kaksi viikkoa, 13 tutkimuksessa analyysissä ei ollut mukana vähintään 10 potilasta kussakin tutkimushaarassa, neljässä tutkimuksessa oli tutkitavaan interventioon yhdistettynä jokin muu hoito, kolmessa vaihtovuorokokeessa puhdistusjakso (engl. washout period) oli alle vaaditun 21 vuorokauden ja kahdessa tutkimuksessa oli väärä interventio. Lisäksi joukosta poistettiin yksi tutkimussuunnitelma-artikkeli, yksi kokousabstrakti sekä yksi tutkimus, jossa tutkittuilla ei ollut neuropaattista kipua.

Taulukko 2. Tutkimusten mukaanotto- ja poissulkukriteerit

	Mukaanottokriteerit	Poissulkukriteerit
Potilaat (P)	Potilaat, joilla krooninen neuropaattinen kipu: ääreishermostoperäinen eli perifeerinen tai keskushermostoperäinen eli sentraalinen*. Enemmistö potilaista 16-vuotiaita tai sitä vanhempia. RCT: vähintään 10 satunnaistettiin saamaan aktiivihoidtoa Muu kuin RCT: vähintään 10 sai aktiivihoidtoa	Päänsäryt (migreeni, tension neck, ja traumaperäiset päänsäryt) Muu kuin neuropaattinen kipu (nivelerikko, niveltulehdus, fibromyalgia) Akuutti kipu
Interventiot (I)	Repetitiivinen transkraniaalinen magneettistimulaatio (rTMS), thetapurskehoito (cTBS, iTBS), aTMS tai dTMS TAI Aivojen tasavirtastimulaatio (tDCS); rTMS ja tDCS: Vähintään kolme aktiivista hoitokertaa. Vaihtovuorokokeissa puhdistusjakso vähintään kolme viikkoa	Single-pulse TMS Paired pulse TMS Interventiota käytetään tutkimuksessa vain diagnostiikan menetelmänä Muu kuin rTMS tai tDCS (esim. Deep Brain Stimulation (DBS), spinal cord stimulation, peripheral nerve stimulation, tACS & tRNS) Yhdistelmähoito
Vertailumenetelmät (C)	Tavanomainen hoito, odotuslista tai hoidon jonotus Toinen neuromodulaatiohoito Lumeneuromodulaatio	
Tulosmuuttujat (O)	Kivun intensiteetti (VAS, NRS, tms.) Kivun häiritsevyys Kivun aiheuttama haitta Uni, toimintakyky, Global Impression of Change (GIC) (kliinikon tai potilaan arvioimana), BDI/MADRS (tai muu depressioseula), BAI/HAM-A, jos tehty Hoidon haittavaikutukset	Kivun mittaus positroniemissiotomografialla, PET
Seuranta-aika	Vähintään kaksi viikkoa intervention päättymisestä.	Seuranta-aika alle kaksi viikkoa.
Julkaisuvuosi	Vuodesta 2000 alkaen	Julkaistu ennen vuotta 2000
Julkaisutyypit	RCT:t vuosilta 2000–2023 Havainnoivat etenevät tutkimukset vuosilta 2012–2023	Tutkimusprotokollat ja konferenssiabstraktit Tapausselostukset Tapaussarjat Retrospektiiviset tutkimukset Ei-systemaattiset katsaukset Systemaattiset katsaukset (hyödynnettiin vain alkuperäistutkimusten lähteenä)
Julkaisun kieli	Englanti, suomi	Muu kieli

Aineiston valinta on esitetty vuokaaviona kuviossa 1.

Kuvio 1. Aineiston valinta. PRISMA 2020-vuokaavio (79) (ks. <http://www.prisma-statement.org>).



2.3 Aineiston käsittely

2.3.1 Harhan riskin arviointi

Kaksi tutkijaa arvioi itsenäisesti satunnaistettujen kontrolloitujen tutkimusten harhan riskin (**RoB, risk of bias**) Covidence-ohjelmassa käyttäen RoB2-kriteeristöä (80). Rinnakkaisten ryhmien asetelmaa käyttävien satunnaistettujen kontrolloitujen tutkimusten harhan riski arvioitiin käyttämällä Higginsin ym. vuonna 2019 julkaisemaa ohjeistusta (81) ja satunnaistettujen kontrolloitujen vaihtovuorotutkimusten käyttäen Higginsin vuoden 2021 ohjeistusta (82). Lopullisen harhan riskin arvion määrittämiseksi mielipide-eroihin haettiin yhteisymmärrys keskustelemalla.

Harhan riski arvioitiin RoB2-kriteerin viidellä osa-alueella tutkimuksissa, jotka vertailivat kahden intervention vaikuttavuutta satunnaistetussa asetelmassa. Jokaisen osa-alueen sisällä vastataan yhteen tai useampaan kysymykseen (engl. "signalling questions"), jotka ohjaavat kiinnittämään huomiota harhan riskin kanalta olennaisiin seikkoihin (80). RoB2-asteikolla harhan riski voi tutkimuksen ja tietyn tarkasteltavan lopputuloksen osalta olla matala (low risk), kohtalainen (some concerns) tai olla korkea (high risk).

Kun kaikki viisi osa-aluetta on arvioitu tällä asteikolla, tehdään kokonaisarvio harhan riskistä kyseisen tulosmuuttujan suhteen. Matala harhan riskin kokonaisarvio tarkoittaa, että tulosmuuttujan harhan riski on matala kaikilla viidellä osa-alueella. Jos yhden osa-alueen harhan riski on kohtalainen, mutta muut ovat kunnossa, antaa se myös kokonaisarvioksi kohtalaisen harhan riskin. Harhan riski arvioidaan kokonaisuutena korkeaksi, jos se on korkea edes yhdellä osa-alueella tai kohtalainen useammalla osa-alueella.

Kaksi tutkijaa arvioi itsenäisesti myös etenevien havainnoivien tutkimusten harhan riskin käyttäen ROBINS-I-kriteeristöä (83). Konsensus haettiin keskustelemalla.

ROBINS-I-kriteeristöllä (Risk Of Bias In Non-randomized Studies of Interventions) arvioidaan harhan riskiä tutkimuksissa, jotka vertailevat interventioiden vaikuttavuutta, mutta joissa potilaita ei ole jaettu hoitoryhmiin satunnaistamalla. ROBINS-I pyrkii tunnistamaan kohdat, joissa tutkimustulokset voivat poiketa systemaattisesti RCT:llä saatavista tuloksista.

ROBINS-I-työkalussa arvioitavat harhaa aiheuttavat tekijät ovat sekoittuneisuus, osallistujavalinta, interventiotatuksen luokittelu, aiotusta interventiosta poikkeaminen, puuttuva data, tulostulokset ja raportoitavien tulosten valikointi. Näiden seitsemän eri tekijän osalta vastataan tarkentaviin kysymyksiin myöntävästi tai kieltävästi (kyllä, mahdollisesti kyllä, mahdollisesti ei, ei, epäoleellinen tai ei tietoa). Vastausten perusteella harhan riski voi kunkin tekijän kohdalla olla matala (low risk of bias), kohtalainen (some concerns about

RoB), vakava (serious RoB), kriittinen (critical RoB), tai tieto voi puuttua (no information). Jos ROBINS-I:n mukaan tutkimus saa yhden tekijän kohdalla arvioksi kriittinen, myös kokonaisarvio harhan riskistä on kriittinen.

2.3.2 Vaikuttavuusanalyysi

Kaksi tutkijaa taulukoi rTMS ja tDCS-hoitojen vaikuttavuutta ja turvallisuutta arvioivista tutkimuksista uuteen tiedot (Liite 3. rTMS ja tDCS: RCT:t päätaulukot) ja kolmas tutkija tarkisti kirjaukset. Päätaulukkoon koottiin jokaisen tutkimuksen perustiedot, stimulaatio- ja hoitoprotokollaa koskevat tiedot sekä päätulosmuuttujien tulokset. Toissijaisista muuttujista taulukoitiin mukaan otetuissa tutkimuksissa yleisimmin käytetyt tulostulokset, kuten kipua, unen laatua, depressiota ja ahdistusta kuvaavat tulokset.

Päätaulukoiden pohjalta laadittiin yhteenvedotaulukot päätulosmuuttujista, jotka kuvasivat stimulaatiohoitojen vaikutusta kipuun (Luku 3.2, Taulukot 5–10). Tutkimuksissa raportoidut tiedot hoitoihin liittyvistä haittavaikutuksista koottiin taulukkoon 10 ja ne kuvataan luvussa 3.3.

Havainnoivien tutkimusten tiedot taulukoitiin Liitteeseen 4 taulukkoon. rTMS ja tDCS: Havainnoivat etenevät tutkimukset). Tutkimusten keskeisimmät tiedot ja tulokset esitetään luvuissa 3.2.1.6 ja 3.2.2.

3 TULOKSET

3.1 Harhan riskin arvio

3.1.1 Satunnaistetut kontrolloidut tutkimukset (RCT)

Kahden tutkimuksen harhan riski arvioitiin matalaksi (1, 48), kohtalainen harhan riski (joitain huolen aiheita) löydettiin kymmenestä tutkimuksesta (ks. taulukko 3), ja puolessa tutkimuksista riski arvioitiin korkeaksi (ks. taulukko 3). Hoitoryhmittäin harhan riskit jakautuivat luokkiin (Matala/Kohtalainen/Korkea) seuraavasti: 10 Hz:n rTMS (1/5/4), 20 Hz:n rTMS (0/3/4), 5 Hz:n rTMS (0/0/2), hoitomuotojen vertailut (1/1/1) ja tDCS (0/2/4). Harhan riskin arvioinnin tulokset on esitetty alla RoB2-kriteeristöllä taulukossa 3.

Satunnaistettujen tutkimusten (n=28) harhan riskin arviointiin liittyi joitakin seikkoja, jotka on tarpeen ottaa huomioon varsinaisen RoB2-riskiarvioinnin ohella. Uusi hoitomenetelmä tarjoaa onnistuessaan sitä tarjoaville laitevalmistajille mahdollisuuden uuteen liiketoimintaan. Nyt arvioiduissa satunnaistetuissa tutkimuk-

sisä kahdessa oli mukana kirjoittajina henkilöt, joilla oli laitteeseen liittyvä patentti. Yhden julkaisun yhdellä tutkijalla oli henkilökohtainen apuraha laitteita valmistavalta yritykseltä. Heidän roolejaan tutkimuksissa ei ollut eritelty. RoB2-työkalu ei sisällä sidonnaisuuksien arviointia. Alla on huomioita julkaisujen laadusta RoB2-työkalun arviointiulottuvuuksilla.

1. Satunnaistaminen. Raportoinnin perusteella oli usein vaikea tunnistaa, miten kokeessa oli toteutettu satunnaistaminen. Joissakin tutkimuksissa jako ryhmiin oli tehty niin alkeellisin menetelmin, ettei sitä voi pitää luotettavana, tai menetelmää ei ollut kuvattu lainkaan. Usein oli myös jätetty raportoimatta, miten oli varmistettu tutkimusryhmiin jakamisen pysyminen salattuna, tai miten tutkimustulosten riippumaton analysointi oli järjestetty. Kaikissa tutkimuksissa ei ollut raportoitu ryhmien perustietoja, joista olisi voinut varmistaa satunnaistamisen tuottaneen samanlaiset ryhmät.
2. Tutkimussuunnitelman toteutus. Oman haasteensa arviointiin toivat tutkittavat menetelmät. Erityisesti magneettistimulaation käyttöön liittyy potentiaalisesti tunnistettavia vaiheita, minkä vuoksi annettavan hoidon salaamisen onnistuminen oli epävarmaa. Vain kuudessa rTMS-tutkimuksessa oli käytössä laite, jossa oli valmiina ominaisuudet lumehoidon salaamiseksi. Näistä ainoastaan kolmessa oli jälkeenpäin kysytty, mitä hoitoa koehenkilöt arvelivat saaneensa. Yhdessä tutkimuksessa oikean vaihtoehdon valinnan todennäköisyys on saattanut olla enemmän kuin arvaus. Yhdessä keulan pois päin suuntaamisella toteutetussa lumehoidossa osallistujat eivät arvanneet käytettyä hoitoa.

Aineistossa oli myös 11 tutkimusta vaihtovuorokoeasetelmalla, joiden harhan riskin arvioinnissa käytettiin muunneltua RoB2-työkalua. Siinä arvioidaan puhdistusjakson riittävyyttä eli aiemman hoitojakson vaikutusten vaimenemista (engl. carryover) (82). Poissulkukriteerinä tutkimukseen mukaan otossa oli vähintään kolmen viikon väli hoitojaksojen välillä; tämä näyttäisi riittäneen vaimentamaan edellisen hoitojakson vaikuttavuutta päätulosmuuttujissa. Ainakin yhdessä tutkimuksessa osa potilaista ei täysin seurannut tutkimussuunnitelmaa.
3. Tietojen puute (puuttuneisuus). Puuttuvien mittaustulosten raportointi vaihteli tutkimuksien mukaan. Helpointa puuttuneisuuden määrää oli arvioida tutkimuksista, joissa tutkimuksen kulku oli esitelty vuokaaviona. Joka kolmannelta tutkimuksesta puuttui tällainen vuokaavio. Vain muutamassa tutkimuksessa oli raportoitu merkittävämpää puuttuneisuutta, ja useammassa tutkimuksessa puuttuneisuutta oli pyritty korvaamaan imputoimalla puuttuvia arvoja. Kahdessa (50, 84), tutkimuksessa ei ollut raportoitu lainkaan tietoja, joiden perusteella olisi voinut arvioida analyysissä mukana olevien lukumäärän.

4. Tulostuuttujen mittauksen arviointi. Tulostuuttujista harhan riskiä arvioitiin vain päätulostuuttujen kohdalla, joka liittyi kaikissa tutkimuksissa kipuun. Kolmessa (51, 71, 75) tutkimuksessa käytetyt tilastolliset menetelmät eivät olleet asianmukaisia.
5. Tulosten raportointi. Raportoinnin arviointia vaikeutti se, että useimmista julkaisuista puuttui tieto kliinisiltä tutkimuksilta edellytettävästä ilmoituksesta tutkimusrekisteriin, joka olisi sisältänyt seikkaperäisen tutkimussuunnitelman ja kuvauksen tulosten analyysissä käytettävistä tilastomenetelmistä. Ennakkorekisteröinnin tarkoitus on lisätä tutkimuksen luotettavuutta, mitä edistää päätulostuuttujan ja käytettävien tilastomenetelmien seikkaperäinen kuvaaminen etukäteen ja pitäytymisen näiden tulosten raportoinnissa. Joissakin tutkimusartikkeleissa raportoitii tutkimusrekisterin tunnistenumero, mutta vain yhdestä tutkimuksesta löydettiin yksityiskohtaisempi tutkimussuunnitelma. Muista tutkimuksista rekisteriin oli kirjattu vain tutkimuksen perustiedot, joita tarvitaan rekisteröitymisvaiheessa. Rekistereistä yksi oli japaninkielinen (58) ja yksi kiinankielinen (70), yhdessä artikkelissa oli raportoitu kaksi rekisterinumeroa, mutta kumpikaan ei viitannut nykyiseen tutkimukseen (47).

Kahden tutkimuksen kohdalla harhan riskiä lisäsi se, että tutkijalla oli patentti tutkittavana olevaan magneettistimulaatiolaitteeseen (58, 65). Tämä nostaa kokonaisarvomme harhan riskistä korkeaksi, vaikka sitä ei ole mainittu RoB2-kriteereissä.

Taulukko 3. Satunnaistettujen tutkimusten harhan riski
Harhan riskin lähteitä

	D1	D2	D3	D4	D5	Overall
Ahmed ym. 2011	✗	-	+	+	-	✗
Andre-Obadia ym. 2021	+	+	+	+	+	+
Andre-Obadia ym. 2023	-	+	+	+	+	-
Antal ym. 2010	-	+	+	✗	-	✗
Attal ym. 2021	+	+	-	+	+	-
Bocci ym. 2019	-	+	-	+	-	✗
Bursali ym. 2021	+	+	+	✗	-	✗
Cervigni ym. 2018	+	+	+	+	-	-
de Oliveira ym. 2014	-	+	+	+	+	-
Fricová ym. 2022	-	✗	✗	+	-	✗
Galhardoni ym. 2019	+	+	+	+	-	-
Hosomi ym. 2020	+	+	+	+	-	✗*
Kang ym. 2009	+	✗	+	+	-	✗
Khedr ym. 2005	-	+	+	+	-	✗
Khedr ym. 2015	+	+	+	+	-	-
Kim ym. 2013	+	+	+	+	-	-
Lewis ym. 2018	+	+	+	+	-	-
Ma ym. 2015	-	+	+	+	-	✗
Malavera ym. 2016	+	+	+	+	+	+
Ojala ym. 2022	+	-	+	+	+	-
Onesti ym. 2013	+	+	+	+	-	✗*
Pei ym. 2019	+	+	+	+	-	-
Picarelli ym. 2010	-	+	+	+	-	✗
Quesada ym. 2020	+	+	+	+	-	-
Säisänen ym. 2022	✗	+	+	+	-	✗
Wang ym. 2023	-	+	+	+	-	✗
Wrigley ym. 2013	+	+	+	✗	✗	✗
Young ym. 2020	-	+	+	+	-	✗

Tutkimus

Harhan riskin lähteitä:

- D1: Satunnaistamisen toteutuksesta johtuva harha
D2: Toimenpiteiden toteuttamispuutteista johtuva harha
D3: Tulosten puuttumisesta johtuva harha
D4: Tulosten mittaustavasta johtuva harha
D5: Raportoitujen tulosten valinnasta johtuva harha

Arvio harhan riskistä:

- ✗ Korkea
- Kohtalainen
+ Matala

* Huom! Onesti ym. (2013) ja Hosomi ym. (2020) artikkelien kirjoittajilla oli sidonnaisuuksia laitevalmistajiin, mikä nostaa arviomme harhan riskistä korkeaksi.

3.1.2 Havainnoivat tutkimukset

Kaikkien tässä katsauksessa tarkasteltujen etenevien havainnoivien tutkimusten (55-57, 61, 67) kokonaisuutena riski arvioitiin kriittiseksi tutkimusasetelman aiheuttaman merkittävän sekoittuneisuuden takia. Perustelu valitsemallemme lähestymistavalle ROBINS-I-työkalua käytettäessä prospektiivisten havainnoivien tutkimusten arviointiin nojaa pääosin kirjeenvaihtoon työkalun kehittäjien ja muiden kokeneiden järjestelmällisiä kirjallisuuskatsauksia toteuttavien tutkimusryhmien kanssa. Kirjeenvaihto voidaan tiivistää johtopäätökseen, että vaikka ROBINS-I on tehokkain saatavilla oleva työkalu tähän tarkoitukseen, on työkalulla silti haasteellista saavuttaa riittävä toistettavuustaso (engl. "inter-rater reliability") (85). Pyrimme huolellisesti soveltamaan koko ROBINS-I-kriteeristöä riippumatta sen haasteellisuudesta, koska mukaan otetuissa tutkimuksissa ei ole kontrolliryhmää. Päädyimme siihen, että kokonaisarvio näiden tutkimusten harhan riskistä on kriittinen, koska mahdollisten sekoittavien tekijöiden huomioon ottaminen ei ollut mahdollista ja pelkkä hoitotulosten mittaaminen ennen-jälkeen -asetelmassa ei anna tietoa menetelmien vaikutavuudesta (86).

Harhan riskin arviot on esitetty alla ROBINS-I kriteeristöllä taulukossa 4.

Taulukko 4. Havainnoivien tutkimusten harhan riski

		Harhan riskin lähteitä							
		D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	Overall
Tutkimus	Garcia-Larrea ym. 2019	!	!	+	+	+	X	X	!
	Hodaj ym. 2015	!	!	!	+	-	!	+	!
	Hodaj ym. 2020	!	!	X	?	+	X	?	!
	Lawson McLean ym. 2018	!	+	!	+	+	X	!	!
	Pommier ym. 2016	!	+	!	?	?	!	!	!

Harhan riskin lähteitä:

- D1: Sekoittavista tekijöistä johtuva harha
- D2: Potilasvalinnasta johtuva harha
- D3: Interventioiden määrittelystä johtuva harhan riski
- D4: Interventioiden poikkeavasta toteuttamisesta johtuva harha
- D5: Puuttuvista tiedoista johtuva harha
- D6: Tulosten mittaustavasta johtuva harha
- D7: Raportoitujen tulosten valikoivasta raportoinnista johtuva harha
- Yhteensä** (engl. Overall): kokonaisarvio harhan riskistä yhteensä

Arvio harhan riskistä:

- ! Kriittinen
- X Vakava
- Kohtalainen
- +
- Pieni
- ? Tietoa ei raportoitu

3.2 Kliininen vaikuttavuus

Tutkimus- ja stimulaatiotyyppi

Transkraniaalisen sarjamagneettistimulaation (rTMS) ja aivojen tasavirtastimulaation (tDCS) vaikuttavuuden ja turvallisuuden arviointi perustui 28 satunnaistettuun (1, 47-54, 58-60, 62-66, 68-71, 73-78, 84) ja viiteen havainnoivaan (55-57, 61, 67) tutkimukseen, joihin osallistui yhteensä 1 463 potilasta.

Satunnaistetuista tutkimuksista 22:ssa (1, 47-49, 51-54, 58, 59, 63-66, 68-70, 74-78, 84) käsiteltiin rTMS:ää. Kaikkiaan 19 tutkimuksessa (1, 49, 51-54, 58, 59, 63-66, 68, 70, 74, 76-78, 84) verrattiin rTMS:ää lumehoittoon ja niistä viisi oli vaihtovuorokokeita (52, 64, 65, 68, 76). Loput kolme olivat vaihtovuorokokeita, joista yhdessä verrattiin rTMS:ää iTBS:ään (48), yhdessä rTMS:ää tDCS:ään (47) ja kolmannessa, avoimessa satunnaistetussa kokeessa, kahta eri rTMS-protokollaa keskenään (69). Yhdessä tutkimuksessa uusien potilaiden rekrytointi keskeytettiin, koska aktiivi- ja lumeryhmien välillä ei havaittu eroa kymmenennen päivän mitauksessa (53).

tDCS:ää verrattiin lumehoittoon kuudessa satunnaistetussa tutkimuksessa (50, 60, 62, 71, 73, 75). Niistä kolme oli vaihtovuorokokeita (50, 71, 75).

Havainnoivista tutkimuksista neljä käsitteli rTMS:ää (56, 57, 61, 67) ja yksi tDCS:ää (55).

Tutkimukset jaettiin kuuteen eri alaryhmään ensisijaisen intervention mukaan, joita olivat 10 Hz:n M1 rTMS (kahdeksan tutkimusta), 20 Hz:n rTMS (seitsemän tutkimusta), 5 Hz:n rTMS (kaksi tutkimusta), muut protokollat (kolme tutkimusta) hoitomuotojen suorat vertailut (kolme tutkimusta) ja tDCS (kuusi tutkimusta).

Potilaat

Satunnaistetuissa tutkimuksissa oli yhteensä 1 248 potilasta, joista 160 jäi pois ennen hoitojen aloittamista ja 1 088 potilasta osallistui hoitoryhmiin. Otokoko yksittäisissä tutkimuksissa oli keskimäärin 45 potilasta (mediaani 30, vaihteluväli 10–152). Hoitoryhmien keskimääräinen koko tutkimuksen alussa oli 21 potilasta (mediaani 17, vaihteluväli 10–73) (Liite 3). Ainoastaan otoskooltaan suurimmassa tutkimuksessa (49) hoitoryhmän koko oli yli 50 potilasta, jota pienempiä aineistoja on esimerkiksi Cochrane-katsauksissa pidetty korkean harhan riskin tutkimuksina.

Otoskoolla painotettu naisten osuus koko aineistossa oli 43 % (vaihteluväli 7 % – 100 %). Tutkimusryhmitäin keskimääräiset osuudet olivat: 41 % (7 % – 61 %) 10 Hz:n rTMS-ryhmässä, 58 % (30 % – 100 %) 20 Hz:n

rTMS-ryhmässä, 49 % 5 Hz:n rTMS-ryhmässä (38 % – 70 %), 52 % hoitomuotojen suorat vertailut -ryhmässä (min.-maks.: 37 %–60 %) ja 48 % tDCS-ryhmässä (20 %–80 %).

Kivun taustasyyn suhteen RCT-tutkimukset olivat heterogeenisiä ja monissa tutkittiin useita erityyppisiä kipuja sisältäviä potilasryhmiä. Keskushermostoperäisiä neuropaattisia kiputiloja käsiteltiin yhteensä 21 tutkimuksessa: kuusi oli luokiteltu sentraaliseksi neuropaattiseksi kivuksi, kuusi oli selkäydinvammaa, neljä aivo-
halvausta, kolme aavesärkyä, yksi aiovamma ja yksi aivokasvain. Ääreishermostoperäisiä neuropaattisia kiputiloja oli kaikkiaan 24 tutkimuksessa, joista kahdeksan on luokiteltu mononeuropatioiksi: vyöruusun jälkeisiä kiputiloja viisi, kaksi selkäperäistä radikulaarikipua ja yksi plexusvaurio. Ääreishermostoperäisiä polyneuropatioita oli viidessä tutkimuksessa: kaksi diabeettista neuropatiaa, yksi syöpään liittyvä kiputila, yksi sensorinen polyneuropatia ja yksi virtsarakon kipuoireyhtymä. Ääreishermostoperäisiksi erityistapauksiksi luokiteltuja neuropaattisia kiputiloja oli 11 tutkimuksessa: kolmoishermostosärkyä neljä, viisi monimuotoista paikallista kipuoireyhtymää ja kaksi epäonnistuneen selkäleikkauksen jälkitilaa.

Keskimääräinen lumehoitoryhmän kipu lähtötilanteessa esitettynä asteikolla 0–10 oli koko aineistossa 6,4 (min.-maks.: 4,8–8,8), ja tutkimusryhmistä 10 Hz:n rTMS-ryhmässä 6,6 (4,8–8,8), 20 Hz:n rTMS-ryhmässä 6,7 (5,6–8,3), 5 Hz:n rTMS-ryhmässä 6,4 (5,9–6,6) ja tDCS-ryhmässä 5,6 (5–6,5). Ensimmäisen aktiivihoitoryhmän keskimääräinen kipu oli koko aineistossa 6,6 (min.-maks.: 5,0–9,3) ja tutkimusryhmistä 10 Hz:n rTMS-ryhmässä 6,6 (5,0–9,3), 20 Hz:n rTMS-ryhmässä 7,1 (5,8–8,5), 5 Hz:n rTMS-ryhmässä 6,8 (6,3–6,9) hoitomuotojen suorat vertailut-ryhmässä 6,6 (6,4–7,4) ja tDCS-ryhmässä 6,0 (5,6–6,6). Yhdeksässä tutkimuksessa oli lisäksi kaksi aktiivihoitoryhmää, joiden keskimääräinen kipu oli 6,5 (min.-maks.: 5,2–7,4).

Potilaiden tutkimuksen otoskoolla painotettu keskimääräinen keski-ikä koko aineistossa oli 57 vuotta (min.-maks.: 33,9–70,6), ja tutkimusryhmistä 10 Hz:n rTMS-ryhmässä 57 v (33,9–68,8), 20 Hz:n rTMS-ryhmässä 54,6 v (47,5–70,6), 5 Hz:n rTMS-ryhmässä 60,2 v (51,2–61,6), hoitomuotojen suorat vertailut -ryhmässä 56,4 v (52,4–58,6) ja tDCS-ryhmässä 58,5 v (50,6–61,6).

Tulosmuuttujat ja analysointi

Useimmissa tutkimuksissa päätulosmuuttujana oli kipu mitattuna VAS-mittarilla (19 tutkimusta); muita päätulosmittareita olivat NRS (seitsemän tutkimusta) ja BPI (kaksi tutkimusta). Tyypillisesti mittaustulokset oli kerätty potilaille jaetuilla kyselylomakkeilla.

Toissijaisten muuttujien määrä vaihteli tutkimuksesta toiseen. Tutkimuksissa oli käytössä yhteensä 27 eri mittaria (kun samojen mittareiden eri versiot on luokiteltu yhdeksi). Vain yhdessä tutkimuksessa käytettyjä mittareita oli yhteensä 13, kahdessa tutkimuksessa käytettyjä neljä ja kolmessa käytettyjä mittareita neljä.

Eniten oli käytetty depressio- ja ahdistusmittareita: 11 tutkimuksessa oli käytössä yhteensä 15 mittaria, kahdessa kaksi ja yhdessä kolme. Depression ja ahdistuksen mittaamisessa oli yleisimmin käytetty Hamiltonin mittareista eri versioita; kuudessa tutkimuksessa käytettiin kymmentä mittaria. Lisäksi viidessä eri tutkimuksessa oli käytössä kaksi eri depressiomittaria: kolmessa SDS, ja viidessä Beckin depressiomittari, BDI tai BDI-II, lisäksi yhdessä BAI, Beckin ahdistuneisuusmittari.

Primaarituloksen mittauksissa käytettyjen kivun voimakkuuden mittarien lisäksi kymmenessä tutkimuksessa käytettiin kuvailevaa kipumittaria (MPQ) eri muodoissa, tavallisimmin lyhyttä versiota SF-MPQ. Kivun kokemiseen liittyvää unen laatua oli mitattu kuudessa tutkimuksessa. Potilaiden yleistä vaikutelmaa muutoksesta mittaava PGIC/CGIC oli käytössä seitsemässä eri tutkimuksessa, joista viisi oli tehty Aasiassa.

Koska erilaisia sekundaarisia tulosuuttujia oli huomattavan paljon, katsauksessa on taulukoitu vain edellä mainittujen kipu-, depressio- ja ahdistus- sekä unimittareiden tulokset. Kaikkien taulukoitujen mittarien lyhenteet on selitetty Termi- ja lyhenteet -luettelossa (s.3). Mittarien kuvaukset esitetään liitteessä 2.

Hoitojen jälkeinen seuranta-aika viimeiseen päätulosmittarin mittausaikaan oli keskimäärin neljä viikkoa (mediaani kolme, vaihteluväli 2–12 viikkoa). Yleisimmin päätulosmuuttuja raportoitiin käyttäen keskiarvoa mittauspisteessä (14 tutkimusta), muita laskentatapoja olivat kivun alenema prosenttiyksiköinä (viisi tutkimusta), muutos alkutilanteeseen (neljä tutkimusta) ja hyvän hoitovasteen saaneiden osuus (kaksi tutkimusta).

Tulokset

Tutkimusrekistereihin (ClinicalTrials.gov, Australian New Zealand Clinical Trials Registry, UMIN Clinical Trials Registry ja Chinese Clinical Trial Register) oli viety tutkimussuunnitelma kymmenestä satunnaistetusta tutkimuksesta (1, 47, 49, 51, 54, 58, 62, 64, 68, 70), mutta yhdessäkään niistä ei ollut saatavilla datan analyysisuunnitelmaa. 10 Hz:n M1 rTMS -ryhmässä oli rekisteröity viisi (5/8) tutkimussuunnitelmaa, 10 Hz:n ACC/PSI rTMS -ryhmässä 1 (1/1), 20 Hz:n M1 rTMS -ryhmässä yksi (1/7), 5 Hz:n M1 rTMS -ryhmässä kaksi (2/2), tDCS-ryhmässä oli rekisteröity yksi tutkimussuunnitelma (1/6), samoin ainoa rTMS vs. tDCS -ryhmän tutkimus.

Tilastollisesti merkitsevä ero tutkimusryhmien välillä stimulaatiohoidon hyväksi löydettiin ainakin yhdessä mittauspisteessä 15 satunnaistetusta tutkimuksesta (Taulukot 5–10). Yhdestä tutkimuksesta (52) ei löytynyt yhtään raportoitua tilastoverailua. Hoitoryhmittäin tilastollinen merkitsevyys kivun vähenemisessä löydettiin viidestä 10 Hz:n M1 rTMS- (5/8), yhdestä 10 Hz:n S2 rTMS- (1/1), kuudesta 20 Hz:n M1 rTMS- (6/7), ja

kahdesta tDCS-tutkimuksesta (2/6) sekä yhdestä suorasta vertailusta (1/3). Kolmesta 5 Hz:n rTMS-tutkimuksesta kahdessa ei löydetty tilastollisesti merkitsevää vertailua, mutta yhdessä tutkimuksessa, jossa harhan riski oli kohtalainen, 5 Hz:n M1 rTMS:llä havaittiin tilastollisesti merkitsevä ero aktiivihoidon hyväksi verrattuna lumehoitoon neljän viikon ja kahden kuukauden seurannassa (1/3).

Tutkimuksen viimeisessä mittauspisteessä (jossa otoskoko ≥ 10 / tutkimushaara) seitsemässä satunnaistettussa tutkimuksessa raportoitiin tilastollisesti merkitsevä ero kivussa hoitoryhmien välillä (49, 59, 60, 63, 68, 70, 73). Alla olevassa taulukossa 11 on esitetty havainnot kuudesta aikapisteestä. Yhdessä tDCS-tutkimuksessa (50) tulos oli epäselvä, ja se on luokiteltu taulukossa luokkaan ei.

Taulukko 11. Tilastollisesti merkitsevä ero kivussa satunnaistettujen tutkimusten hoitoryhmien välillä.

Hoitoryhmä	Tilastollinen merkitsevyys	Mittauspisteet					
		2 vk	3 vk	4 vk	2 kk	3 kk	6 kk
rTMS M1 10 Hz (n=8)	Kyllä	3		3	1	1	1
	Ei	2		3	1	2	
rTMS M1 20 Hz (n=7)	Kyllä	3	2	1			
	Ei			1			
rTMS M1 5 Hz (n=3)	Kyllä			1	1		
	Ei	1		1	1	1	
Suorat vertailut (n=3)	Kyllä						
	Ei	2				1	
tDCS M1 (n=6)	Kyllä	2		2			
	Ei	2		3	1		
DLPFC (n=4)	Kyllä	1					
	Ei	3					
S2 (n=1)	Kyllä			1			
	Ei						
ACC (n=1)	Kyllä						
	Ei					1	
PSI (n=1)	Kyllä						
	Ei					1	

ACC = etummainen aivokuori; DLPFC = dorsolateraalinen prefrontaalikorteksi; Hz = hertsi; M1 = motorinen aivokuori; n = otoskoko; rTMS = transkraniaalinen sarjamagneettistimulaatio; S2 = sekundaarinen somatosensorinen aivokuori; tDCS = aivojen tasavirtastimulaatio; PSI = posterior superior insula

Tutkimuksista 11 oli vaihtovuorokokeita ja niistä neljässä löydettiin ainakin yhdestä mittauspisteestä tilastollisesti merkitsevä ero kipupisteissä. Loput 17 tutkimusta olivat satunnaistettuja kliinisiä kokeita, joista 11:ssä raportoitiin ainakin yksi tilastollisesti merkitsevä ero kipupisteissä aktiivihoitoryhmän hyväksi. Lumehoito oli ainakin yhtenä vertailuryhmänä 25 tutkimuksessa. Näissä lumekontrolloiduissa tutkimuksissa löytyi tilastollisesti merkitsevä ero ryhmien välillä ainakin yhdessä mittauspisteessä 14 tutkimuksesta, joista viisi oli 10 Hz:n M1 rTMS- (5/8), yksi 10 Hz:n S2 rTMS- (1/1), kuusi 20 Hz:n M1 rTMS- (6/7) ja kaksi tDCS-tutkimuksia (2/6).

3.2.1 Aivojen sarjamagneettistimulaatio (rTMS)

Sarjamagneettistimulaation vaikuttavuutta kroonisen neuropaattisen kivun vähentämisessä arvioitiin 22 satunnaistetussa tutkimuksessa (1, 47-49, 51-54, 58, 59, 63-66, 68-70, 74-78, 84) ja neljässä havainnoivassa tutkimuksessa (56, 57, 61, 67). Kaikki mukaan otetut tutkimukset käsittelivät korkeataajuisia, ≥ 5 Hz:n rTMS:ää.

Satunnaistetuista tutkimuksista kahdeksassa käsiteltiin 10 Hz:n stimulaatiota (1, 49, 63, 64, 66, 70, 76, 78), seitsemässä 20 Hz:n (52, 59, 65, 68, 74, 77, 84), kolmessa 5 Hz:n (51, 58, 66), viidessä muita protokollia (49, 53, 54, 64, 70) ja kolmessa stimulaatiohoitojen suoria vertailuja (47, 48, 69). Kaikkiaan satunnaistetuissa tutkimuksissa oli 1 011 osallistujaa. Tutkimusten keskeisimmät tiedot ja tulokset esitetään luvuissa 3.2.1.1–3.2.1.5 ja yksityiskohtaiset tiedot liitteessä 3 ja taulukoissa 5–10. Havainnoivat tutkimukset esitetään luvussa 3.2.1.6 ja niiden yksityiskohtaiset tiedot liitteessä 4.

Aitoa lumehoitoa (real sham) käytettiin kuudessa tutkimuksessa (1, 49, 54, 68, 70, 78). Lumeasetelmista kelan suuntaamista poispäin aivoista oli käytetty kymmenessä tutkimuksessa (52, 53, 58, 59, 63, 65, 74, 76, 77, 84). Tämä tuottaa aktiivistimulaatiota selvästi heikomman kentän voimakkuuden aivokudokseen, mutta myös heikomman ihotuntemuksen ja äänen. Yhdessä tutkimuksessa taas aivojen stimulaatiota pyrittiin estämään asettamalla 7–8 cm paksuinen muovilevy aivojen ja kelan väliin vaimentamaan magneettikenttä minimaaliseksi (64). Kahdessa tutkimuksessa (51, 66) käytettiin lumehoitoa, jossa laite ei ollut päällä, jolloin ihotuntemus puuttui ja kelan ääni tuotettiin ääninauhalta (51).

3.2.1.1 rTMS 10 Hz:n M1, RCT:t

10 Hz:n taajuudella M1:een kohdennetun sarjamagneettistimulaation vaikuttavuutta kroonisessa neuropaattisessa kivussa arvioitiin kahdeksassa lumekontrolloidussa satunnaistetussa tutkimuksessa (1, 49, 63, 64, 66, 70, 76, 78), joista kaksi oli vaihtovuorokokeita (64, 76). Tutkimuksiin osallistui yhteensä 349 potilasta. Tutkimuksissa käytetyt pulssimäärät olivat 1000–3000 ja stimulaation voimakkuudet 80–100 % leptomotorisesta kynnyksestä. Stimulaatiokertoja annettiin näissä tutkimuksissa 5–15 kertaa hoitojakson aikana, jotka kestivät 5 pv–6kk. Tutkimuskohtaiset tiedot löytyvät taulukosta 5 ja päätaulukosta 1 (liite 3).

Neljässä tutkimuksessa (1, 49, 70, 78) aktiivihoidon verrokkina oli aito lumehoito (joka sisälsi ääni- ja tuntoärsykkeen), ja näistä yhdessä (49) pyydettiin arvaamaan annettu hoito. Oikein arvanneiden välillä ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa. Yhdessä tutkimuksessa (66) lumehoito toteutettiin pelkällä ääniärsykkeellä, kahdessa (63, 76) suuntaamalla kela poispäin aivoista ja yhdessä (64) kelan etäisyyttä aivoista lisäävän välikappaleen avulla. (Taulukko 5)

Tutkimuksiin liittyvä harhan riski oli matala yhdessä (1), kohtalainen kolmessa (49, 64, 66) ja korkea neljässä tutkimuksessa (63, 70, 76, 78).

Malaveran ym. (2016) (1) tutkimuksessa, jossa satunnaistettiin 54 potilasta M1-alueen 10 Hz:n rTMS -aktiiviryhmään tai aitoon lumehoitoon, potilaiden aavesärky väheni kahden viikon seurannassa aktiivihoitoryhmässä $53,4 \pm 53,1$ %, ja lumeryhmässä $22,9 \pm 57,2$ %, eron ollessa tilastollisesti merkitsevä ($p = 0,03$). Neljän viikon kohdalla kivun alenemassa ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa ryhmien välillä. Myöskään 30 tai 50 prosentin kivun aleneman saavuttaneiden osuus ei eronnut ryhmien välillä kummassakaan aikapisteessä. (Taulukko 5)

Attalin ym. (2021) (49) kolmihaaraiseen RCT:hen osallistui 152 potilasta, joilla oli trauman tai leikkauksen jälkeinen hermovamma, sensorinen polyneuropatia, säteilykipu tai vyöruusun jälkeinen kiputila. M1-alueen 10 Hz:n rTMS -tutkimushaaran aktiiviryhmään satunnaistettiin heistä 49 ja aidon lumehoidon ryhmään 48. Kipu väheni aktiivihoitoryhmässä tilastollisesti merkitsevästi niin kuuden viikon kuin kuuden kuukauden seurannassa verrattuna aitoon lumehoitoon, mutta tiheään toteutettujen ensimmäisen viiden hoitokerran jälkeen merkitsevää eroa lumeeeseen ei ollut. Tutkimuksesta pois oli pudonnut tutkimuksen päätulosmuutujassa, 6 kk kohdalla aktiivihoitoryhmästä 20 %, mutta lumeryhmästä tilastollisesti merkitsevästi enemmän (48 %), minkä vuoksi tulokseen arvioidaan liittyvän kohtalainen harhan riski. (Taulukko 5 ja Liite 3)

Kahdessa tutkimuksessa M1 10 Hz:n rTMS näytti vähentävän (66, 70) vyöruusun jälkikipua verrattuna aitoon lumehoitoon 2 vk–3 kk seurannassa. Yhdessä (63) taas vyöruusun jälkikipu väheni verrattuna lumehoittoon, jossa käytettiin poispäin suunnattua kela. Pein ym. tutkimuksiin liittyi kuitenkin kohtalainen ja Wangin ja Ma:n tutkimuksiin korkea harhan riski. (Taulukko 5)

Kolmessa tutkimuksessa (63), joissa kussakin hoidettiin homogeenista potilasjoukkoa: CPSP-potilaita (central poststroke pain, aivohalvauksen jälkeinen keskushermostokipu) ($n = 21$), selkäydinvammapotilaita ($n = 13$) tai CRPS-potilaita (complex regional pain syndrome, monimuotoinen paikallinen kipuoireyhtymä) ($n = 23$), M1:lle kohdennetun 10 Hz:n rTMS:n ja lumehoidon välillä ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa. Yhdessä (78) käytettiin aitoa lumehoittoa. Ojalan ym. tutkimukseen (64) liittyi kohtalainen ja Kangin (76) ja Picarellin (78) tutkimuksiin korkea harhan riski. (Taulukko 5)

3.2.1.2 rTMS 20 Hz:n M1, RCT:t

20 Hz:n taajuudella annetun sarjamagneettistimulaation vaikuttavuutta kroonisessa neuropaattisessa kivussa arvioitiin seitsemässä satunnaistetussa lumekontrolloidussa tutkimuksessa (48, 52, 59, 65, 68, 74, 77,

84), joista kolme oli vaihtovuorokokeita (52, 65, 68). Tutkimuksiin osallistui yhteensä 212 potilasta. Tutkimuksissa käytetyt pulssimäärät olivat 720–2000 ja stimulaation voimakkuudet 80–110 % lepomotorisesta kynnyksestä. Stimulaatiokertoja annettiin näissä tutkimuksissa 4–10 kertaa hoitajakson aikana, jotka kestivät 5 pv–5 vk. Tutkimuskohtaiset tiedot löytyvät taulukosta 6. Tutkimuksista yhdessä (68) oli käytetty aitoa lumehoitoa eivätkä potilaiden oikeat arvaukset saamastaan hoidosta eronneet tilastollisesti merkitsevästi toisistaan. Lopuissa kuudessa (52, 59, 65, 74, 77, 84) käytettiin kelan suuntaamista pois päin aivoista. Tutkimuskohtaiset tiedot löytyvät taulukosta 6 ja päätaulukosta 2 (liite 3).

20 Hz:n sarjamagneettistimulaatio M1:lle näytti vähentävän kipua kuudessa tutkimuksessa (59, 65, 68, 74, 77, 84) verrattuna lumehoittoon. Tutkimuksista kahteen (59, 68) liittyi kohtalainen ja neljään (65, 74, 77, 84) korkea harhan riski. Seitsemännessä tutkimuksessa (52) ei raportoitu aktiivi- ja lumeryhmien hoitotulosten välistä eroa eikä riittäviä tietoja sen laskemiseksi. (Taulukko 6)

3.2.1.3 rTMS 5 Hz:n M1, RCT:t

M1:lle kohdennettua 5 Hz:n rTMS:ää arvioitiin Hosomin ym. (2020) 144 potilasta ja Bursalin ym. (2021) 23 potilasta käsittäneissä satunnaistetuissa tutkimuksissa (51, 58) sekä Pein (2019) tutkimuksen 22 potilasta sekä 23 lumeryhmän potilasta käsittäneessä tutkimushaarassa (66). Tutkimuksissa käytetyt pulssimäärät olivat 500–1500 ja stimulaation voimakkuudet 70–90 % lepomotorisesta kynnyksestä. Stimulaatiokertoja annettiin näissä tutkimuksissa 9–15 kertaa hoitajaksojen aikana, jotka kestivät 10 pv–5 vk. Tutkimuskohtaiset tiedot löytyvät taulukosta 7 ja päätaulukosta 3 (Liite 3).

Hosomin tutkimuksen potilailla oli hyvin monentyyppistä kipua, kuten aavesärkyä, CRPS:ää tai postherpeettistä neuralgiaa (58). Bursalin potilailla oli selkäleikkauksen jälkeinen krooninen kiputila ja Pein potilailla vyöruusun jälkipipu (51, 66). Lumehoito oli kaikissa kolmessa tutkimuksessa toteutettu ääninauhan avulla ja Hosomilla lisäksi päänahan tuntuman jäljittelyllä (58). (Taulukko 7)

Pein tutkimuksessa 15 päivän hoitajakso 1500 pulssin 5 Hz:n rTMS:llä näytti vähentävän vyöruusun jälkipipua neljän viikon ja kahden kuukauden seurannassa (66) (Taulukko 5). Sen sijaan Hosomin ym. (2020) 4 vk hoitajaksolla ja Bursalin ym. (2021) pienemmillä pulssimäärillä (500 ja 1000) toteutetuissa tutkimuksissa (51, 58) 5 Hz:n rTMS-hoidolla ei ollut tilastollisesti merkitsevää vaikutusta verrattuna lumehoittoon. Bursalin ja Hosomin tutkimuksiin liittyi korkea harhan riski. (Taulukko 7) Hosomin tutkimuksessa rTMS hoidosta hyötynneille (kipu lievenyi 0–100 millimetrin VAS-asteikolla keskimäärin vähintään 10 mm, n = 32) tarjottiin mahdollisuus jatkaa rTMS hoitoa viikoittain neljän viikon ajan avoimessa kokeessa, ilman lumekontrolliryhmää, ja 14 jatkoi hoitoja.

3.2.1.4 Muut rTMS-protokollat

Dorsolateraalaiselle etuaivokuorelle (dorsolateral prefrontal cortex, DLPFC) kohdennettua rTMS:ää verrattiin lumestimulaatioon de Oliveiran (2014) 23 CPSP-potilasta käsittävässä tutkimuksessa sekä Attalin (2021) 152 ja Wangin (2023) 60 potilasta käsittävien tutkimusten yhdessä tutkimushaarassa (49, 53, 70). S2-alueelle kohdennettua rTMS:ää arvioitiin Ojalan (2022) 21 potilasta käsittävän vaihtovuorokokeen toisessa tutkimushaarassa (64). Uudemmissa kelamalleilla ACC- ja PSI-alueille kohdennettua rTMS:ää verrattiin Galhardonin ym. (2019) lumekontrolloidussa tutkimuksessa, johon osallistui 100 potilasta (54). Tutkimuksissa käytetyt pulssimäärät olivat 1250–5050 ja stimulaation voimakkuudet 80–120 % lepomotorisesta kynnyksestä. Stimulaatiokertoja annettiin näissä tutkimuksissa 10–16 kertaa hoitajakson aikana, jotka kestivät 10 pv–6 kk. Tutkimuskohtaiset tiedot löytyvät taulukosta 8 ja päätaulukosta 4 (Liite 3).

Ojalan ym. (2022) vaihtovuorokokeen yhdessä tutkimushaarassa S2-alueen rTMS -hoitoryhmän potilailla hoidon jälkeinen CPSP-kipu ei vähentynyt tilastollisesti merkitsevästi verrattuna lumehoitoon. Kuukauden kuluttua kipu oli vähentynyt aktiiviryhmällä 0,9 (SD 1,3) mitattuna NRS-asteikolla (0–10) ja lumeryhmällä lisääntynyt 0,2 (SD 1,3). Ryhmien välillä havaittiin tilastollisesti merkitsevä ero aktiivihoidon hyväksi. Hoidosta hyötyjiä (30 % kivun aleneman saavuttaneita) oli S2-ryhmässä 18 % ja lumehoitoryhmässä 0 %. Tuloksiin liittyi kohtalainen harhan riski. (64)

DLPFC:lle kohdennettu yhden tai kahden viikon 10 Hz:n stimulaatiohoito ei vähentänyt kipua verrattuna aitoon lumehoitoon (49, 70) (Taulukko 5) eikä verrattuna lumehoitoon, jossa käytettiin poispäin suunnattua kelaa (53) (Taulukko 8). de Oliveiran (2014) (53) tutkimuksessa kipu lisääntyi kummassakin ryhmässä, joten tutkimus lopetettiin ennalta sovitun tarkastuspisteen kohdalla todetun hoitotehon puutteen takia. Attalin ym. tutkimuksessa viiden kuukauden 10 Hz:n ylläpitohoito DLPFC:lle ei vähentänyt heterogeenisen potilasryhmän neuropaattista kipua verrattuna aitoon lumehoitoon (Taulukko 5). Näiden kolmen tutkimuksen tuloksiin liittyy kuitenkin kohtalainen tai korkea harhan riski. (Taulukot 5 ja 8 sekä liite 3)

Galhardonin ym. (2019) tutkimuksessa (54) ACC- tai PSI-kohdennettu 10 Hz:n hoito ei vähentänyt aivoverenkiertohäiriöön tai selkäydinvammaan liittyvää kipua kolmen kuukauden seurannassa verrattuna aitoon lumehoitoon; PSI:lle kohdennettu stimulaatio näytti sen sijaan lisäävän kohtauksittaista kipua (NPSI) 12 viikon kohdalla. Tuloksiin liittyy kohtalainen harhan riski. (Taulukko 8 ja Päätaulukko 4)

3.2.1.5 Hoitojen suorat vertailut ilman lumeryhmää

Stimulaatiohoitoja verrattiin suoraan toisiinsa ilman lumeryhmää kolmessa tutkimuksessa (47, 48, 69). rTMS-hoitojen pulssimäärät olivat 600–2400 ja stimulaation voimakkuus oli kaikissa 90 % lepomotorisesta

kynnyksestä. tDCS-protokollana oli anodaalinen M1 2 mA:n voimakkuudella. Stimulaatiokertoja annettiin näissä tutkimuksissa 5 kertaa hoitajakson aikana, jotka kestivät 5pv. Tutkimuskohtaiset tiedot löytyvät taulukosta 9.

Yhdessä tutkimuksessa (48) verrattiin 20 Hz:n rTMS:n ja iTBS:n tehoa M1-alueella. Kolmen viikon kohdalla rTMS-hoito lievitti kipua paremmin kuin iTBS. Tulokseen liittyvä harhan riski on matala. (Taulukko 9 ja Päätaulukko 5)

Yhdessä tutkimuksessa (47) verrattiin rTMS:n ja tDCS:n tehoa potilailla, joilla neuropaattisen kivun taustalla oli erilaisia tekijöitä, kuten aivohalvaus, aivokasvain tai olkapunoksen vaurio. Viiden päivän ajan M1-alueelle annetun 10 Hz:n rTMS:n ja 2 mA:n tDCS:n välillä ei havaittu tilastollisesti merkitsevää eroa kivun alenemassa. Tutkimuksen menetelmälliseen laatuun liittyy kohtalainen harhan riskiä. (Taulukko 9)

Säisäsen ym. (2022) (69) tutkimuksen tuloksia ei ole mahdollista raportoida, sillä raportissa on merkittäviä puutteita eikä kirjoittajille lähetettyyn lisätietopyyntöön ei ole 16.1.2024 mennessä saatu vastausta. (Taulukko 9)

3.2.1.6 rTMS- Havainnoivat tutkimukset

rTMS-hoidon vaikutuksia kroonisessa neuropaattisessa kivussa arvioitiin neljässä etenevässä havainnointivassa tutkimuksessa (56, 57, 61, 67), joiden otoskoko vaihteli 40:stä 57:ään (Liite 4). Kaikkiaan tutkimuksiin osallistui 202 potilasta, joista 35–54 % oli naisia. Stimulaation kohdealueena oli kaikissa tutkimuksissa liekeivokuori (M1). Kahdessa tutkimuksessa (56, 57) käytettiin 10 Hz:n ja kahdessa (61, 67) 20 Hz:n taajuutta. (Liite 4)

Kolmessa tutkimuksessa (56, 57, 67) induktiovaiheessa hoitovasteen saaneiden hoito jatkui kuusi kuukautta tai kauemmin. Kahdessa niistä (56, 57) potilaiden kokema pysyvä kipu (VNS) lievittyi tilastollisesti merkitsevästi mitattuna visuaalisella numeerisella arteikolla (VNS). Kolmannessa (67) kipu lievittyi 10 hoitokerran (noin 10 kuukauden) jälkeen 45 % ja 16 hoitokerran jälkeen noin 55 %. Neljännessä, Lawson McLeanin ja kumppanien tutkimuksessa (61) 28/50 potilaasta sai hoitovasteen 11 päivän stimulaatiohoidon jälkeen ja kivun alenema oli tilastollisesti merkitsevä 6 viikon seurannassa. Kaikkiin neljään tutkimukseen liittyi kriittinen harhan riski, mikä tulee ottaa huomioon tuloksia tulkittaessa. (Liite 4)

3.2.2 Aivojen tasavirtastimulaatio (tDCS)

3.2.2.1 Satunnaistetut tutkimukset

tDCS:n vaikuttavuutta kroonisen neuropaattisen kivun vähentämisessä arvioitiin kuudessa satunnaistetussa lumekontrolloidussa tutkimuksessa (50, 60, 62, 71, 73, 75), joissa otoskoko mediaani oli 30 ja vaihteluväli 10–72 ja yhteensä 172 potilasta (Taulukko 10 ja Liite 3). Viidessä tutkimuksessa potilasjoukko oli homogeeninen kiputyyppin suhteen: diabeettinen polyneuropatia (60), MS-tauti (73), aavesärky (50), selkäydinvamma (71) tai yläraajan neuropaattinen kipu (62), mutta kuudennessa 12 potilasta käsittävässä RCT:ssä kivun taustalla oli kolmoishermostosärky, aivohalvaus, selkäkipu tai fibromyalgia (75). Tutkimuskohtaiset tiedot löytyvät taulukosta 10.

Kimin ym. (2013) ja Youngin ym. (2020) tutkimuksissa 2 mA:n tDCS 20 minuuttia päivässä viiden päivän ajan kohdistettuna M1-alueelle vähensi kipua kahden ja neljän viikon seurannassa verrattuna lumehoitoon (60, 73, 75). DLPFC-alueelle kohdistetun 2 mA:n tDCS:n ja lumehoidon välillä oli tilastollisesti merkitsevä ero vain kahden viikon kohdalla (Kim), mutta neljän viikon kohdalla ei sen sijaan havaittu eroa (60, 75). Boccin ym. (2019) ja Wrigleyn ym. (2013) 2 mA:n ja Lewisin tutkimuksissa 1 mA:n tDCS:llä ei ollut vaikutusta kipuun (50, 71). (Taulukko 10) Kimin ym. ja Lewisin ym. tuloksiin liittyi kohtalainen ja muihin tutkimuksiin korkea harhan riski, yhtäkään matalan harhan riskin tutkimusta ei ollut ja aineistokoot olivat pieniä (korkeintaan 20 potilasta hoitoryhmässä). Kokonaisuudessaan tutkimusnäytön luotettavuus tDCS:n osalta jää vähäiseksi. (Taulukko 10 ja Päätaulukko 6 (liite 3))

3.2.2.2 Havainnoivat tutkimukset

Aivojen tasavirtastimulaation vaikutuksia kroonisessa neuropaattisessa kivussa arvioitiin yhdessä havainnoivassa tutkimuksessa (55) (Liite 4), johon osallistui 12 iältään 25–71-vuotiaasta potilasta, joilla oli unilateraalinen sentraalinen neuropaattinen kipu. Potilaan omassa kodissaan itsenäisesti toteuttaman, viiden viikon päivittäisen anodaalisen M1:lle kohdistetun 2 mA:n 20 min hoidon jälkeen potilaiden keskimääräinen kipu aleni tilastollisesti merkitsevästi. Tulokseen liittyi kuitenkin kriittinen harhan riski.

Taulukko 5: rTMS 10 Hz:n M1, RCT:t

Yhteenvedo hoidon vaikutuksesta kipuun päätulosmuuttujan perusteella: + = vähensi kipua, 0 = ei vähentänyt kipua.

Tutkimus Maa Rekisterointi Harhan riski	Tutkimus- tyyppi Potilasmäärä (% naisia) Kivun tyyppi	Kivun kesto Kivun voimakkuus	Kelan tyyppi ja merkki	Stimulaation kohdealue Kohdistus- tapa	Stimulaatio- protokolla	Vertailu-interven- tio (≠Tunnisti)	Hoito-proto- kolla	N (akt/ver- tailu)	Hoidon pääty- essä	2 vk	4 vk	2 kk	3 kk
Malavera (2016) USA Kyllä 	RCT N=54 (27/27) (7 % naisia) Aavesärky	Akt 7,4 ± 5,6 v Lume 8,2 ± 6,3 v VAS (0–10): Akt 4,9 ± 1,9 Lume 4,8 ± 1,9	F8c, Magstim Rapid2 magnetic stimulator	M1	rTMS 10 Hz, 90% RMT, 1200 p, 20 min	Aito lume ≠Oikein arvaami- sen todennä- köisyys p = 0,704	10 peräk- käistä arkipäi- vää	27/27	ER	+	0		
								27/27		%R30 0	0		
								27/27		%R50 0	0		
Pei (2019) Kiina Ei 	RCT N=75 (40 % naisia) (25/25/25) Postherpeettinen neuralgia	10 Hz: 17,3 ± 24,1 kk 5 Hz: 16,5 ± 20,4 kk Lume: 15,7 ± 23,2 kk VAS (0–10): 10 Hz 6,8 ± 1,6 5 Hz 6,9 ± 1,1 Lume 6,8 ± 1,6	Pyöreä kela (6.5 cm hal- kaisija), Yiruide CCY-III	M1	rTMS 10 Hz 80% RMT, 1500p, 17,5 min	Lume vain ääniärsyke	15 peräk- käistä päivää	22/23			+	+	
					rTMS 5 Hz 80% RMT, 1500p, 17,5 min	Lume vain ääniärsyke		22/23			+	+	
Ma (2015) Kiina Ei 	RCT N=49 (24/25) (41 % naisia) Postherpeettinen neuralgia	Akt 17,3 ± 24,1 kk Lume 15,7 ± 23,2 kk VAS (0–10): Akt 6,3 ± 1,7 Lume 6,8 ± 1,6	nestetyyppi - jäädytetty pyöreä kela (B9076), Magnetic Stimulator (Yiruide CCY-III)	M1	10 Hz, 80% RMT, 1500 p, 30 min	Lume kela käännetty	10 peräk- käistä arkipäi- vää	20/20	+		+		+
Picarelli (2010) Brasi- lia Ei 	RCT N=23 (12/11) (61 % naisia) CRPS type 1, yläraa- jassa	10-180 kk VAS (0–10): Akt 9,3 ± 0,9 Lume 8,8 ± 1,0	F8c, MC-B70, MagVen- ture	M1	rTMS 10 Hz, 100% RMT, 2500 p	Aito lume ≠arvauksissa ei eroa ryhmien vä- lillä	10 peräk- käistä päivää	22					0
Kang 2009 Etelä-Korea Ei 	RCT vaihtovuorokoe PJ 12 vk N=13 (ER) Selkäydinvammaan liittyvä neuropaattinen kipu	≥15 kk NRS (0–10): Akt 6,4 ± 2,2 Lume 6,2 ± 1,8	Magstim 200 stimulator Fc8	M1 Manuaalinen kohdistus	rTMS 10 Hz, 80% RMT 1000 p	Lume kela käännetty	5 peräkkäistä päivää	11	0 (1 vk)	0 (3 vk)	0 (5 vk)	0 (7 vk)	

= Harhan riski on arvioitu matalaksi; = Harhan riski arvioitu kohtalaiseksi; = harhan riski on arvioitu korkeaksi; Hz = hertsi; kk = kuukausi; M1 = Motorinen liikeaivokuori; min = minuutti; N = otoskoko; NRS = Numerical rating scale; NS (not statistically significant) = Ei tilastollisesti merkitsevä; p = pulssi; PJ = puhdistusjakso; RMT = leptomotorinen kynnys; rTMS = Transkraniaalinen sarjamagneettistimulaatio.

Taulukko 5 (jatkuu). Yhteenveto hoidon vaikutuksesta kipuun päätulosmuuttujan perusteella: + = vähensi kipua, 0 = ei vähentänyt kipua.

Tutkimus Maa Rekisterointi Harhan riski	Tutkimus- tyyppi Potilasmäärä (% naisia) Kivun tyyppi	Kivun kesto Kivun voimakkuus	Kelan tyyppi ja merkki	Stimulaation kohdealue Kohdistus- tapa	Stimulaatio- protokolla	Vertailu-inter- ventio (Tunnisti)	Hoitoprotokolla	N (akt/ver- tailu)	Hoidon päät- tyessä	2 vk	4 vk	2 kk	3 kk	6 kk
Attal 2021 Ranska Kyllä 	RCT N=152 (49/52/48) (naisia 25–28 %) Trauman tai leik- kauksen jälkeinen hermovamma Sensorinen po- lyneuropatia Hermostojärjestelmäkipu Postherpeettinen neuralgia	72–98 kk BPI (0–10): M1 7,0 ± 1,6 DLPFC 6,5 ± 1,6 Lume 6,9 ± 1,3	F8c Cool-B65 A/P, MagVen- ture	M1	rTMS 10 Hz, 80% RMT, 3000 p, 15 min	Aito lume Oikein arvaami- sen todennäköi- syys Akt p=0,42 Lume p=0,33	vk. 1–2: 5 peräkkäistä pv, 1 vk ei stimul.	48/47	0					
				DLPFC				43/47	0					
				M1			Ylläpitohoitovk 3-5: 1 stimul./ vk vk 6-11 1 stimul./2 vk, vk 12-22: 1 stimul./3 vk vk 22–25: ei stimul.	121			+			
				DLPFC							0			
				M1					39/25 (pois jää- neet 18/47%)					+
				DLPFC				29/25						0
Wang 2023 Kiina Kyllä 	RCT N=60 (20/20/20) (naisia 45%) Postherpeettinen neuralgia	M1 18,5 ± 23,6 kk, DLPFC 5,6 ± 3,2 kk Lume 10,5 ± 14,7 kk VAS (0–10): M1 7,20 ± 0,83 DLPFC 7,1 ± 1,1 Lume 6,8 ± 0,9	F8c, RT-50 stimulation system	M1	rTMS 10 Hz, 100% RMT, 3000 p,	Oikea lume	10 peräkkäistä ar- kipv.	20/20	+	+	+		+	
				DLPFC				20/20	0	0	0		0	
Ojala 2022 Suomi Kyllä 	RCT vaihtovuoro- koe PJ >30 pv N=21 (10/11) (ER) CPSP	5,6 (SD 3,2) v NRS (0–10): 5,2 (SD 2,3)	F8c	M1 Navigoitu	rTMS 10 Hz 90% RMT 5050 p, 50 min	Lume	Arkipäivisin 2 vk ajan. Kullekin poti- laalle stimulaatio A ja B sekä lumehoito satunanistetussa järjestyksessä	Akt 17 Lume 21	0		0			
				S2 Navigoitu				Akt 17 Lume 21	0		+			

 = Harhan riski arvioitu kohtalaiseksi;  = harhan riski on arvioitu korkeaksi; DLPFC = dorsolateraalinen prefrontaalikorteksi; Hz = hertsi; kk = kuukausi; M1 = motorinen liikeaivokuori; min = minuutti; N = otoskoko; NS (not statistically significant) = ei tilastollisesti merkitsevä; p = pulssi; pv = päivä; PJ = puhdistusjakso; RMT = lepomotorinen kynnyks; rTMS = transkraniaalinen sarjamagneettistimulaatio; S2 = sekundaarinen somatosensorinen aivokuori; vk = viikko.

Taulukko 6: rTMS 20 Hz:n M1, RCT:t

Yhteenvedo hoidon vaikutuksesta kipuun päätulosmuuttujan perusteella: + = vähensi kipua, 0 = ei vähentänyt kipua.

Tutkimus Maa Rekisteröinti Harhan riski	Tutkimus- tyyppi Potilasmäärä (% naisia) Kivun tyyppi	Kivun kesto Kivun voimakkuus	Kelan tyyppi ja merkki	Stimulaation kohdealue Kohdistus- tapa	Stimulaatio- protokolla	Vertailu-interven- tio (≠Tunnisti)	Hoito-proto- kolla	N (akt/ver- tailu)	Hoidon päättö- essä	2 vk	4 vk	2 kk
Khedr (2015) Egypti Ei -	RCT N=34 (17/17) (91 % naisia) Maligniteetin aiheuttama neuro- paattinen kipu	Akt 15,4 ± 15,9 kk Lume 16,8 ± 16,3 kk VAS (0–10): Akt 6,3 ± 0,5 Lume 6,1 ± 0,6	F8c, ER	M1	rTMS 20 Hz, 80% RMT, 2000 p, 7 min	Lume	10 peräk- käistä arkipäi- vää	15/15	+	+	0	
Ahmed (2011) Egypti Ei X	RCT N=27 (17/10) (30 % naisia) Aavesärky (yläraaja n=11, alaraaja n=16)	Akt 33,4 ± 39,3 kk Lume 31,9 ± 21,9 kk VAS (0–10): Akt 7,4 ± 1,3 Lume 7,60 ± 0,84	F8c, Mag-Lite r25 stimu- lator	M1	rTMS 20 Hz, 80% RMT, 2000 p, 10 min	Lume: oikea kela mutta suunnattu poispäin	5 peräkkäistä päivää	17/10			+	+
Khedr (2005) Egypti Ei X	RCT N=48 (28/20) (46 % naisia) (TGN) (n=24); (PSP)(n=24)	TGN: 39 ± 31 kk PSP: 18 ± 17 kk VAS (0–10): Akt: TGN 8,5 / PSP 8,5 Lume:TGN 8,0 / PSP 8,5	F8c, Mag-Lite r25 stimulator	M1	rTMS 20 Hz, 80% RMT, 2000 p, 10 min	Lume	5 peräkkäistä päivää	28/20		+		
Onesti (2013) Italia Ei X	RCT vaihtovuorokoe PJ >35 pv N=23 (13/12) (39% naisia) Alaraajojen kivulias, lääkeresis- tentti diabeettinen polyneuropatia	>12 VAS (0–100): 66,2 ± 6,6	H-coil Magstim Rapid2 stimula- tor	M1	rTMS 20 Hz 100% RMT 1500 p, 20 min	Lume	5 peräkkäistä päivää	23 (Akt- Lume 11; Lume-Akt 12)		+	(3 vk)	
Fricová (2013) Tseki X	RCT N=23 (13/19) (70 % naisia) 33–65 v Kasvokipu (kolmoishermosärky, epätyypillinen suun ja kasvojen kipu, postherpeettinen neuralgia, hammassärky	ER VAS (0–10): Akt 5,6 Lume 5,7	70-mm coil Magstim Super Rapid stimulator	M1	rTMS 20 Hz, 95% RMT, 720 p	Lume	5 peräkkäistä päivää	13/10		+		

- = Harhan riski arvioitu kohtalaiseksi; X = harhan riski on arvioitu korkeaksi; Hz = herts; kk = kuukausi; M1 = motorinen liikeaivokuori; min = minuutti; N = otoskoko; PJ = puhdistusjakso; p = pulssi; PSP = aivohalvauksen jälkeinen kipuoireyhtymä; pv = päivä; RMT = lepomotorinen kynnys; rTMS = Transkraniaalinen sarjamagneettistimulaatio; RR = riskisuhde; TGN = kolmoishermosärky; vk = viikko.

Taulukko 6 (jatkuu). Yhteenveto hoidon vaikutuksesta kipuun päätulosmuuttujan perusteella: + = vähensi kipua, 0 = ei vähentänyt kipua.

Tutkimus Maa Rekisteröinti Harhan riski	Tutkimus- tyyppi Potilasmäärä (% naisia) Kivun tyyppi	Kivun kesto Kivun voi- makkuus	Kelan tyyppi ja merkki	Stimulaation kohdealue Kohdistus- tapa	Stimulaatio- protokolla	Vertailu-inter- ventio (Tunnisti)	Hoitoprotokolla	N	Hoidon pääty- essä	3 vk	4 vk	2 kk	3 kk	4 kk
Quesada 2020 Ranska Kyllä 	RCT vaihto- vuorokoe PJ 8 vk N=42 (21/12) (Naisia 43%) Selkäydin- tai aivovamman jälkeinen sent- raalinen neu- ropaattinen kipu	≥6 kk VAS (0–10): 6,43, 95% CI: [5,9; 6,97]	F8c MagPro stimu- lator	M1 Neuronaviga- tion	rTMS 20 Hz 80% RMT 1600 pulssia 27 min	Oikea lume Todennäköi- syys arvata oi- kein p=0,8	Neljä hoitokertaa (akt/lume) kolmen viikon välein 8 vk puhdistusjakso	42		+				
								42		%R30 +				
								42		%R50 +				
Cervigni 2018 Italia Ei 	RCT vaihto- vuorokoe PJ 6 vk N=15 (7/8) (Naisia 100%) Virtsarakon ki- puoireyhtymä/ Hoitoresis- tentti kystiitti> 6 vk	> 6 vk VAS (0–100): 79,1 ± 13,2	H-coil (Brains- way) Magstim Ra- pid2	M1	rTMS 20 Hz, 110 % RMT 1500 pulssia	Lume	Akt. tai lumestimulaatio arkipäivisin 5 pv ajan - 3 vk tauko - sama stim. arkipäivisin 5 pv ajan. 6 vk puhdistusjakso. Edellinen protokolla, mutta vastakkainen stimulaa- tio.	15		ER	ER			

 = Harhan riski arvioitu kohtalaiseksi; %R30 / %R50 = 30 %:n / 50 %:n kivun aleneman saavuttaneiden osuus; M1 = motorinen liikeaivokuori; NS (Not Statistically Significant) = ei tilastol-
lisesti merkitsevä; PJ = Puhdistusjakso; Hz = hertsi; kk = kuukausi; M1 = motorinen liikeaivokuori; min = minuutti; N = otoskoko; PJ = puhdistusjakso; pv = päivä; RMT = lepomotorinen
kynnys; rTMS = transkraniaalinen sarjamagneettistimulaatio; VAS = Visual analogue scale; vk = viikko.

Taulukko 7: rTMS 5 Hz:n M1, RCT:t

Yhteenvedo hoidon vaikutuksesta kipuun päätulosmuuttujan perusteella: + = vähensi kipua, 0 = ei vähentänyt kipua.

Tutkimus Maa Rekisteröinti Harhan riski	Tutkimus- tyyppi Potilasmäärä (% naisia) Kivun tyyppi	Kivun kesto Kivun voimakkuus	Kelan tyyppi ja merkki	Stimulaation kohdealue Kohdistus- tapa	Stimulaatio- protokolla	Vertailu-inter- ventio (≠Tunnisti)	Hoito-proto- kolla	N	Hoidon päättö- essä	2 vk	4 vk	2 kk	3 kk
Hosomi 2020 Japani Kyllä 	RCT, N=144 (73/71) (38 % naisia) Aivohalvaus (n=54), Selkäydinvamma (n=9), Postherpeettinen neuralgia (n=12), Aavesärky (n=2), CRPS (n=4), spinal root avulsion (n=9), muu (n=52)	>6 kk VAS (0–100): Akt 68,7 ± 14,5 Lume 66,1 ± 14,7	F8c, TEN-P11; Teijin Pharma Limited	M1	rTMS 5 Hz, 90% RMT, 500 p, Min ER	Lume (äänet ja päänahan tun- tuma jäljitely) ≠Arvaus osua oikein oli epäto- dennäköinen	5 peräkkäistä päivää	70/67			0		
	Avoin tutkimus 32 hoi- dosta hyötyjälle, 4 viik- koa stimulaatio viikot- tain						4 stimulaatiota viikon välein	16/15				0	
Bursali (2021) Turkki Kyllä 	RCT N=23, (12/11) (70 % naisia) Epäonnistuneen selkä- leikkauksen oireyhtymä	12–120 kk VAS (0–10): Akt 6,3 ± 2,8 Lume 5,9 ± 3,6	F8c MagVenture device MagPro X100	M1	rTMS 5 Hz, 70% RMT, 1000 p, 20 min	Lume (ääni- nauha)	10 peräkkäistä arkipäivää	10/10		0			0

 = Harhan riski on arvioitu korkeaksi; ER = ei raportoitu; Hz = hertsi; kk = kuukausi; M1 = motorinen liikeaivokuori; min = minuutti; N = otoskoko; pv = päivä; RMT = lepomotorinen kynnyks; rTMS = transkraniaalinen sarjamagneettistimulaatio; VAS = Visual analogue scale; vk = viikko.

HUOM! **Pei (2019) rTMS 5 Hz:n M1** > Ks. Taulukko 5

Taulukko 8: Muut rTMS-protokollat

Yhteenvedo hoidon vaikutuksesta kipuun päätulosmuuttujan perusteella: + = aktiivihoido vähensi kipua, 0 = ei vähentänyt kipua, – = lisäsi kipua verrattuna lumehoitoon.

Tutkimus Maa Rekisteröinti Harhan riski	Tutkimus- tyyppi Potilasmäärä (% naisia) Kivun tyyppi	Kivun kesto Kivun voimakkuus	Kelan tyyppi ja merkki	Stimulaation kohdealue Kohdistus- tapa	Stimulaatio- protokolla	Vertailu-inter- ventio (≠Tunnisti)	Hoido-protokolla	N Akt. / Vertailu	Hoidon päät- tyessä	2 vk	4 vk	2 kk	3 kk	6 kk
de Oliveira (2014) Brasilia Ei -	RCT N=23 (12/11) (48% naisia) CPSP	Akt 64,1 ± 49,2 kk Lume 50,1 ± 28,0 kk VAS (0–10): Akt 6,8 ± 1,7 Lume 6,8 ± 2,2	F8c MagPROX10 0	PMC/DLPFC	rTMS 10 Hz, 120% RMT, 1250 p, 12 min	Lume	10 perä- käistä arkipäi- vää	11/10	0	0*	0*			
Galhardoni (2019) Brasilia Kyllä -	RCT N=100 (33/34/33) (naisia 45%) Aivoverenkiertohäiri- öön tai selkäydin- vammaan liittyvä neuroopaattinen kipu ACC- tai PSI-alu- eella	93,8±74,7 kk BPI (0–10): drTMS-ACC: 6,3±1,7 drTMS-PSI: 6,4±1,9 Lume: 5,9±1,8	ACC-dTMS: H-6 coil, Magstim Ra- pid2	ACC Navigoitu	drTMS 10 Hz, 90% RMT 1500 pulssia	Oikea lume ±osa tunnisti hoidon Cra- mer's V: 0.157	vk 1: arkipäi- visin; vk 2–12: 1 sti- mulaatio/ vk	33/32	0				0	
			PSI-dTMS: a cooled DB-80 double-cone coil (Magven- ture Tonika- Elektronik)	PSI Navigoitu	drTMS 10 Hz, 90% RMT 1500 pulssia	Oikea lume ±osa tunnisti hoidon Cra- mer's V: 0.157	vk 1: arkipäi- visin; vk 2–12: 1 sti- mulaatio/ vk	33/32	1) 0 2) – ⁿ				0	

- = Harhan riski arvioitu kohtalaiseksi; ACC = Anterior cingulate cortex; BPI = Brief Pain Inventory; CPSP = aivohalvauksen jälkeinen keskushermostokipu; DLPFC = dorsolateraalinen prefrontaalikorteksi; drTMS = syvä transkraniaalinen sarjamagneettistimulaatio; Hz = hertsi; kk = kuukausi; N = otoskoko; PMC = premotorinen kuorikerros; PSI = posterior superior insula; p = pulssi; pv = päivä; RMT = lepomotorinen kynnyks; rTMS = transkraniaalinen sarjamagneettistimulaatio; VAS = Visual analogue scale; vk = viikko; v = vuosi. ±kipu lisääntyi kummassakin ryhmässä (tutkimus lopetettiin keskenaikaisesti hoitotehon puutteen takia; ⁿ 1) kipumittarin ulottuvuus 1, 2) ulottuvuus 2.

Huom! DLPFC: ks. myös Taulukko 5, Attal 2021 ja Wang 2023 sekä Taulukko 10, Kim 2013.

Huom! S2: ks. myös Taulukko 5, Ojala 2022

Taulukko 9: Hoitojen suorat vertailut ilman lumeryhmää

Yhteenveto hoidon vaikutuksesta kipuun päätulosmuuttujan perusteella: + = vähensi kipua, 0 = ei vähentänyt kipua.

Tutkimus Maa Rekisteröinti Harhan riski	Tutkimus- tyyppi Puhdistus-jakso Potilasmäärä (% naisia) Kivun tyyppi	Kivun kesto Kivun voimakkuus	Kelan tyyppi ja merkki	Stimulaation kohdealue Kohdistus- tapa	Stimulaatio- protokolla A	Stimulaatiopro- tokolla B	Hoito-protokolla	N	Hoidon päät- tyessä	2 vk	3 vk
rTMS vs. iTBS kohde M1											
Andre- Obadia 2021 Ranska Ei 	RCT vaihtovuoro- koe PJ >35 pv N=46 (42/43) (37% naisia) Aivohalvauksen ai- heuttama neuro- paattinen kipu (n=18), Kolmois- hermosärky (n=16), Selkäydin- tai hartiapunos- vamma (n=10) is- kiasvaurio (n=1)	1–21 v NRS (0–10): rTMS 6,5 ± 1,9 iTBS 6,2 ± 1,9	F8c Mag-Pro X100, Mag- Venture	M1	rTMS 20 Hz, 90% RMT, 1600 pulssia 26 min	iTBS, 90% RMT, 600 pulssia, 190 s	5 peräkkäistä pv rTMS tai iTBS - PJ 35 pv - 5 pe- räkkäistä pv iTBS tai rTMS	39			20 Hz-rTMS-hoito parempi kuin 20 Hz iTBS
											Hyötyjien osuus: (%) rTMS 52% vs iTBS 32 %, NS
rTMS 10 Hz ja 20 Hz											
Säisänen 2022 Suomi Ei 	RCT vaihtovuoro- koe, PJ 6 vk N=20 (10/10) (60% naisia) avoin tutkimus Traumanjälkeinen kolmoisher- mosärky (n=14) jat- kuva idiopaattinen kasvokipu (n=4), sekundaarinen kol- moishermosärky (n=2)	1–17 kk Päivittäinen pahin mahdollinen kipu, ka NRS (0–10): 7,4	Cool-B65-A/P	M1 Navigoitu 3T scanner (Phi- lips Achieva TX, Philips Healthcare)	rTMS 10 Hz 90% RMT, 2400 p, 20 min	rTMS 20 Hz 90% RMT 3600 p, 37 min	5 peräkkäistä pv 10 Hz tai 20 Hz stimulaatio - 6 vk PJ – 5 pe- räkkäistä pv sti- mulaatio 20 z tai 10 Hz.	19		0 (Huom! kirjoittajilta kysytty raportoin- tiin liittyvistä epä- selvyyksistä. Vas- tausta ei saatu.)	

 = Harhan riski on arvioitu matalaksi;  = harhan riski on arvioitu korkeaksi; Hz = hertsi; iTBS = jaksottainen thetapurskehoito; kk = kuukausi; min = minuutti; M1 = motorinen liikeaivo-
kuori; N = otoskoko; p = pulssi; pv = päivä; RMT = lepomotorinen kynnys; rTMS = transkraniaalinen sarjamagneettistimulaatio; vk = viikko; v = vuosi.

Taulukko 9 (jatkuu). Yhteenveto hoidon vaikutuksesta kipuun päätulosmuuttujan perusteella: + = vähensi kipua, 0 = ei vähentänyt kipua.

Tutkimus Maa Rekisteröinti Harhan riski	Tutkimus- Tyyppi Puhdistus-jakso (PJ) Potilasmäärä (% naisia) Kivun tyyppi	Kivun kesto Kivun voimakkuus (0–10)	Stimulaation koh- dealue Kohdistus-tapa rTMS-kelan tyyppi ja merkki	rTMS-stimu- laatio- protokolla	tDCS-stimu- laation koh- dealue Sti- mulaatiopro- tokolla Elekt- roodin pinta- ala	tDCS Refe- rence electrode .	Hoito-pro- tokolla	N	Hoi- don pääty- essä	3 vk
rTMS 10 Hz vs. tDCS Anodal 2 mA (M1 C3/C4)										
Andre- Obadia 2023 Ranska Ei 	RCT vaihtovuorokoe N=68 (32/36) (naisia 48%) PJ 28 pv	> 1 v; 5 ± 3,8 v	M1 Neuronavigation system with Visor	rTMS 10 Hz, 90% RMT, 1600 p, 17 min	tDCS Anodal M1 C3/C4 2 mA 20 min pa ER	Katodi, otsaloh- kon polaarialu- eella, kivun vas- takkaisella puo- lalla Fp1/Fp2.	5 peräk- käistä pv. rTMS tai tDCS - PJ 28 pv - 5 peräkkäistä pv. tDCS tai rTMS	24/22		Hoitojen välinen ero kivun alenemassa: NS
	CNP, jonka taustalla Hartiapunosvamma, Selkäydinvaurio, CPSP, Aivokasvain, Vaskulaari- tai muu kipu, Orofakiaalinen kipu	NRS (0–10): 6,4 ± 2,0	F8c Mag-Pro X100, MagVenture							Hoitojen välinen ero hyötyjien määrässä: NS

 = Harhan riski arvioitu kohtalaiseksi; CNP = krooninen neuropaattinen kipu; ER = ei raportoitu; Hz = hertsi; kk = kuukausi; mA = milliamperi; min = minuutti; M1 = motorinen liikeaivo-kuori; N = otoskoko; NS (Not Statistically Significant) = ei tilastollisesti merkitsevä; p = pulssi; pv = päivä; RMT = lepomotorinen kynnyks; rTMS = transkraniaalinen sarjamagneettistimulaatio; tDCS = tasavirtastimulaatio; vk = viikko; v = vuosi.

Taulukko 10: tDCS RCT:t

Yhteenveto hoidon vaikutuksesta kipuun päätulosmuuttujan perusteella: + = vähensi kipua, 0 = ei vähentänyt kipua.

Tutkimus Maa Rekisteröinti Harhan riski	Tutkimus- Tyyppi Potilasmäärä (% naisia) Kivun tyyppi	Kivun kesto Kivun voimakkuus	Stimulaation kohdealue	Referenssi- elektrodi	Stimulaatio- protokolla Elektrodin pinta-ala	Vertailu- proto- kolla	Hoito-proto- kolla	N	Hoidon päätyessä	2 vk	4 vk	7 vk
Kim 2013 Etelä-Korea Ei 	RCT N=72 (24/24/24) (naisia 45%) Kivulias diabeettinen polyneuropatia	2–5 v 48%, >5 v 52% VAS (0–10): M1 5,7±0,7, DLPFC 5,7±0,7, Lume 5,5±0,8	Anodal M1 (C3)	Katodi: vastakkaisen puolen supraor- bitaalialue	2mA, 20min 5x5 cm	Lume: 30 s sti- mulaatiohoidon alussa	5 peräkkäistä päivää	20/20	+	+	+	
			Left DLPFC (F3)					20/20		+	0	
Young 2020 Australia Ei 	RCT N=30 (15/15) (Naisia akt 73%, lume 86%); MS-tautiin liittyvä sentraalinen neuro- paattinen kipu	VAS (0–10): Akt 6,3 ± 2 Lume 5,8 ± 2	Anodal M1 (C3 tai C4)	Katodi: vastak- kaisen puolen supraorbitaali- alue	2 mA, 10 min stimul, 25 min tauko, 10 min stimul 5x7 cm	Lume: 30 s sti- mulaatiohoidon alussa	5 peräkkäistä päivää	15/15	+	+	+	
Bocci 2019 Italia Ei 	RCT vaihtovuorokoe N=14 (7/7) PJ 60 pv. Yläraajan aavesärky	≥2 kk VAS (0–10): Akt 6,6 ± 2,0 Lume 6,5 ± 2,3	Anodal, keskilinjassa 2 cm niskakyhmyän alapuolella ulkoreunat n. 1 cm medi- aalisesti kartiolisäkkeestä	Katodi: oikean olkapään yli	2 mA 20 min 35 m2	Lume, 5 s sti- mulaatiohoidon alussa	5 peräkkäistä päivää	14/14	1) 0 2) + ⁿ	1) 0 2) + ⁿ	1) 0 2) + ⁿ	
Wrigley 2013 Australia Ei 	RCT vaihtovuorokoe N=10 (5/5) (20 % naisia) PJ 28 pv 56,1 ± 14, 9 v Selkäydinvammaan liittyvä kipu	15,8 ± 11,3 v NPS (0–10): 5,6 ± 0,5	Anodal M1 (C3 tai C4)	Katodi: vastak- kaisen puolen supraorbitaali- alue	2 mA 20 min 5x7 cm2	Lume, 10 s sti- mulaatiohoidon alussa	5 peräkkäistä päivää	10/10	0		0	
Lewis (2018) Uusi Seelanti Kyllä 	RCT N=30 (13/17) (naisia 30%) Yläraajan neuropaattinen kipu	Akt 8,2 ± 10,1 v Lume 5,9 ± 4,9 v BPI (0–10): Akt 6,2 ± 2,6 Lume 5,0 ± 2,1	Anodal M1 (C3 tai C4)	Katodi: vastak- kaisen puolen supraorbitaali- alue	1mA, 20 min, 7x5 cm	Lume: 30 s sti- mulaatiohoidon alussa	5 peräkkäistä päivää	13/17	0	0		0
Antal 2010 Saksa Ei 	RCT vaihtovuorokoe PJ > 42 pv. N=12 (10/10) (naisia 77%) 41–70 v Kolmoishermosärky, Selkä- kipu, Aivohalvaukseen tai Fibromyal- giaan liittyvä kipu	> 18 kk VAS (0–10): Akt ensin: 5,8 ± 2,1 Lumehoito ensin: 5,9 ± 2,2	Anodal M1	Katodi: vastak- kaisen puolen orbitaalialue	1 mA 20 min 4x4 cm	Lume, 30 s sti- mulaatiohoidon alussa	5 peräkkäistä päivää	12/12			0	

 = Harhan riski arvioitu kohtalaiseksi;  = harhan riski on arvioitu korkeaksi; BPI = Brief Pain Inventory; DLPFC = dorsolateraalinen prefrontaalikorteksi; ka. = keskiarvo; kk = kuu-
kauti; M1 = motorinen liikeaivokuori; N = otoskoko; NS (Not Statistically Significant) = ei tilastollisesti merkitsevä; rTMS = transkraniaalinen sarjamagneettistimulaatio; VAS = Visual
analogue scale; vk = viikko; v = vuosi; ⁿ 1) päätulosmuuttuja 1, 2) päätulosmuuttuja 2.

3.3 Haittavaikutukset

rTMS:n haittavaikutuksista oli kysytty järjestelmällisesti kaikilta tutkittavilta yhdeksässä tutkimuksessa (47-49, 58, 63, 64, 66, 70, 78). Tavallisimmin heitä pyydettiin nimeämään mahdollisia tuntemuksia, kun taas joissakin tutkimuksissa kysyttiin suoraan päänsärystä, niskakivusta, suun kuivumisesta, huimauksesta tai muusta vaivasta stimulaation aikana. Vakavia interventiosta johtuvia haittavaikutuksia ei raportoitu yhdeksään tutkimuksessa. Eri kokeiden aikana sattuneet vakavat tapahtumat todettiin kaikissa tapauksissa muista kuin interventiosta johtuviksi. Yleisimmin koehenkilöt raportoivat päänsärkyä ja migreeniä sekä huimausta. Yhdessä tutkimuksessa stimulaatio etuotsalohkon (DLPFC) alueelle aiheutti tilastollisesti merkitsevästi enemmän ($p < 0,005$) kehon kipua stimulaation puolella verrattuna M1-alueen stimulointiin (49). Haittavaikutuksia raportoitiin melko tasaisesti sekä interventio- että lumehaarassa. (Taulukko 12)

TMS-laite on kovaääninen, ja siksi kaikilla potilailla käytetään korvatulppia hoidon aikana. Siitä huolimatta yhdessä tutkimuksessa (48) raportoitiin tutkittavasta, jolle laitteen melu ja päänsärky olivat niin kestävätkömät, että hän lopetti hoidon kesken. Haittavaikutuksia raportoitiin sekä aktiivihoitoryhmissä että lumeryhmissä.

Galhardoni ym. tutkivat ainoana syvää (d), toistuvaa (r) transkraniaalista sarjamagneettistimulaatiota (drTMS) (54). Myös he arvioivat haittavaikutukset järjestelmällisesti ja kipu, enimmäkseen päänsärky, oli tavallisin haitta. Muita haittoja ei raportoitu. Kivun voimakkuuden keskiarvo hoidon aikana oli numeerisella kipumittarilla NRS (0–10) mitattuna posterior superior insula (PSI) -ryhmässä $2,0 \pm 3,4$, anterior cingulate cortex (ACC) -ryhmässä $2,6 \pm 3,3$ sekä lumeryhmässä $2,0 \pm 3,3$.

tDCS:n haittavaikutuksia esiintyi tutkimuksissa harvoin. Kolmessa tutkimuksessa (47, 48, 60) raportoitiin yhteensä kahdeksan päänsärkytapausta, ja ihon ärsytystä tai kutinaa raportoi yhdeksän tutkittavaa.

Yhteenvetona voidaan todeta, että kumpikin menetelmä vaikuttaa katsauksen perusteella turvalliselta. Niiden haitat vaikuttavat olevan vähäisiä, eikä vakavia haittavaikutuksia näissä tutkimuksissa ole raportoitu.

Taulukko 12. rTMS- ja iTBS-tutkimuksissa raportoidut haittavaikutukset, n (%)

	rTMS	rTMS	rTMS	rTMS	rTMS	rTMS	rTMS	rTMS/iTBS	rTMS
	Attal 2011 M1 (49) DLPFC (53) Lume (48)	Ma 2015 Akt (20) Lume (20)	Pei 2019 5 Hz (20) 10 Hz (20) Lume (20)	Picarelli 2010 Akt (12) Lume (11)	Hosomi 2020 Akt (72) Lume (70)	Ojala 2022 M1 (17) S2 (17) Lume (21)	Wang 2023 M1 (20) DLPFC (20) Lume (20)	Andre-Obadia 2021 rTMS iTBS	Andre-Obadia 2023 rTMS
Päänsärky tai migreeni	17 (37,7) 23 (44,2) 13 (27,1)	2 (10) 0	1 (5) 2 (10) 1 (5)	6 (50) 4 (36)	2 (3) 4 (6)	1 3 2	(5) (15) (10)	1 2	3
Kipu stimulaa- tion puolella	5 (10,2) 13 (25)* 7 (14,5)								
Kehon kivun tai parestesian li- sääntyminen	4 (8,1) 2 (3,8)** 9 (18,7)					2 3 3			
Kivun hetkelli- nen lisääntymi- nen						1 3 2			
Väsymys	6 (12,2) 3 (5,8) 6 (12,5)					2 3 2		1 3	
Unihäiriöt	2 (4) 2 (3,8) 2 (4,2)							2	
Pahoinvointi	2 (4) 0 2 (4,2)								
Huimaus	1 (2,0) 1 (2,0) 2 (4,2)	1 (5) 1 (5)	0 1 (5) 1 (5)	1 (8,3) 1 (9,1)	2 (3) 1 (1)	0 0 1			
Ahdistus, ärty- neisyys, kogni- tiiviset vaivat	0 0 3 (6,2)								
Lihastuntemuk- set stimulaation aikana	2 (4) 0 0				1 (1) 3 (4)				
Muut haittavai- kutukset	2 (4) 1 (1,9) 2 (4,2)								
Vakavat haitta- tapahtumat	1 (2) 1 (1,9) 1 (2)								
Mikä tahansa haitta	26 (53) 30 (57,6) 23 (47,9)								
Kuiva suu		1 (5) 0	0 1 (5) 0						
Niskakipu		2 (19) 3 (15)	1 (5) 2 (10) 3 (15)	2 (16,6) 4 (36,4)					
Kivuton pääna- han tuntemus				4 (3,33) 2 (18,2)			(15) (20) (15)		
Raajakipu					2 (3) 7 (10)				
Hypoaesthesia					2 (3) 2 (3)				
Ihokipu					1 (1) 3 (4)				
Hankauma					1 (1) 2 (3)				
Romahtaminen					1 0 0				
Lisääntynyt spastisiteetti					0 2 0				

* P< 0.05 between DLPFC- and M1-rTMS groups; ** P< 0.05 between DLPFC-rTMS and sham-rTMS groups (Fisher's exact tests). rTMS/iTBS

3.4 Taloudelliset seikat

Kirjallisuushaussa löydettiin vain yksi tutkimus transkraniaalisen magneettistimulaation (TMS) ja aivojen tasavirtastimulaation (tDCS) käytön taloudellisista tekijöistä (72). Xi ym. tekemässä kustannus-utiliteetti-analyysissä arvioitiin, että kanadalaisten neuropaattista kipua sairastavien selkäydinpotilaiden hoitaminen tDCS:llä on 54 prosentin todennäköisyydellä kustannusvaikuttavaa, toisin sanoen 46 prosentin todennäköisyydellä hoito ei ole kustannusvaikuttavaa, kun kynnsarvona käytetään 40 000 Yhdysvaltain dollaria laatu-painotettua elinvuotta kohti (USD/QALY).

Leung ym. (2020) esittivät asiantuntijaneelin suosituksessa kustannuslaskelman TMS-hoidoista Yhdysvalloissa. Yksittäisen hoitokerran hinnaksi työryhmä arvioi noin 300 USD (noin 275 euroa, 4.12.2023) käyntiä kohti, jolloin vuositasolla jatkettun hoidon hinta-arvioksi tulisi 6 000–9 000 USD (noin 5 500–8 300 euroa, 4.12.2023) (87). Potilaille, jotka neuropatian lisäksi sairastavat hoitoresistenttiä masennusta, vuosikustannukseksi tulisi noin 24 000–31 000 USD (noin 22 000–29 000 euroa, 4.12.2023), jos käytetään 70 stimulaatiohoitokertaa vuodessa. Leungin artikkelissa esitetään karkea arvio rTMS-hoidon ja lääkehoidon ns. välittömistä tai suorista kustannuksista (87). Tämänkaltaisen rajattu suorien terveydenhuoltokustannusten vertailu voi olla hyvinkin harhaanjohtavaa. Esitetty tulos olisi todennäköisesti herkkä vertailtavan lääkehoidon ja rTMS-hoidon tyyppille ja sille, miten yleisiä ovat mahdolliset negatiiviset sivuvaikutukset tai muut vertailuista hoitomenetelmistä aiheutuvat seuraukset. Muissa tutkimuksissa (88-93) on myös arvioita joistakin neuropaattiseen kipuun liittyvistä kustannuksista eri ympäristöissä, mutta niissä ei ole luotettavia arvioita kivun stimulaatiohoitojen, kuten transkraniaalisen sarjamagneettistimulaation (rTMS) ja aivojen tasavirtastimulaation (tDCS) kustannusvaikuttavuudesta neuropaattisen kivun hoidossa. Vaikka neuropaattisen kivun lääkehoidoista (94) ja masennuksen neuromodulaatiohoidoista (95-97), on tehty useita taloudellisia arvioita, näyttö neuropaattisen kivun hoidon kustannusvaikuttavuudesta on tämän hetken tutkimuskirjallisuuden perusteella hyvin heikko. Koska neuropaattisen kivun muu hoito poikkeaa selvästi sekä depression hoidosta että lääkehoidoista ei johtopäätöksiä ole mahdollista tehdä myöskään em. hoitojen perusteella.

4 POHDINTA

Satunnaistettujen kliinisten tutkimusten tulosten pitäisi olla sekä yleistettäviä (ulkoinen validiteetti) että luotettavia (sisäinen validiteetti). Tulokset voivat olla yleistettäviä, jos tutkimuksessa ei ole käytetty liian tiukkoja poissulkukriteereitä tutkimusjoukon otannassa ja interventioiden toteutustavat ovat tarpeeksi joustavia (toteutettavissa yleisesti). Lisäksi olisi suositeltavaa, että hoidon vaikuttavuutta arvioidaan samoilla tulosmuuttujilla, jotka ovat käytössä arkipäivän rutiinihoidossa. Tutkimustulosten luotettavuutta parantavat hyvin toteutettu satunnaistaminen ja onnistunut tulosten havainnointien ja arvioijien sokkouttaminen. Käytännössä edellä mainittujen tavoitteiden samanaikainen saavuttaminen voi olla vaikeaa. rTMS-tutkimuksissa lumehoidon onnistuminen on ollut vaativaa mm. laitteiden tuottamien ääni- ja tuntoefektien vuoksi. Kehittyvä TMS-laitekanta tuonee tähän helpotusta, sillä uusimpiin laitteisiin on jo valmiiksi rakennettu todellista hoitoa jäljittelevä lumehoito.

Tässä raportissa esitettyjen tutkimusten tulosten arviointia hankaloitti erittäin vaihteleva tulosten raportointi: joissakin tutkimuksissa päätulosmuuttuja saatettiin raportoida vain sanallisesti ja/tai käyttäen tilastografiikkaa. Tämä raportointitapa ei anna tutkimuksen lukijalle mahdollisuutta itse arvioida tutkimuksen esittämiä tuloksia kattavasti. Tutkimusten tuloksiin saattavat hoitokohteen ja magneettisen tai sähköisen stimulaation taajuuden lisäksi vaikuttaa muut hoitoprotokollan parametrit (pulssimäärä, hoitokertojen määrä ja tiheys) sekä lukuisat muut potilaskohtaiset tekijät. Tämän vuoksi tuloksia ei voida yleistää muihin hoitoprotokolliin ja tuloksien yhdistäminen on haastavaa. Tässä katsauksessa noudatettiin tutkimuskentällä varsin yleistä käytäntöä käsitellä eri hoitoprotokollat stimulaatiokohteen ja käytetyn taajuuden mukaan (14, 31) sillä muuten tutkimukset tulisi käsitellä pitkälti yksittäinen tutkimus kerrallaan ja koska laajoja vähäisen harhan riskin tutkimuksia ei ollut, johtopäätösten teko olisi käytännössä mahdotonta. Tähänkin lähestymistapaan liittyy epävarmuutta, sillä jotkin stimulaatiotaajuudet saattavat vaikutuksiltaan olla samankaltaisia (kuten korkeataajuudet 5–20 Hz) ja toisaalta hoidon muillakin parametreilla saattaa olla keskeinen merkitys hoidon tehoon. Esimerkiksi M1-alueen 10 Hz:n rTMS:n osalta tilastollisesti merkitsevä teho tuli esiin yhtenevästi vasta kymmenen stimulaatiokerran jälkeen, mutta viiden stimulaatiokerran jälkeen merkittävää tehoa ei havaittu kahdessa sitä selvittäneessä tutkimuksessa (49, 76). Nämä näkökohdat on otettu huomioon katsausta kirjoitettaessa.

Kattavin tutkimusnäyttö rTMS:n osalta löytyi korkeataajuiseen (5–20 Hz) M1-stimulaation osalta (17 tutkimusta). Korkeataajuinen M1-alueen rTMS on viimeisimmässä näyttöön perustuvassa katsauksessa (vuoteen 2018 asti julkaistuista tutkimuksista) ainoa tehokkaaksi arvioitu rTMS-protokolla, kun taas muiden taajuuksien ja hoitokohteiden osalta näyttöä ei ollut riittävästi (31). Nyt tehtyyn katsaukseen sisällytetyistä lumekontrolloidusta tutkimuksista vain yhden tutkimuksen osalta harhan riski arvioitiin pieneksi (1) ja ainoan yli kahden viikon hoitajakson (10 peräkkäistä arkipäivää) sisältäneen tutkimuksen, johon liittyi vähintään kohtalainen harhan riski keskeyttäneiden tutkittavien vuoksi, aineistokoko oli lähellä Cochrane-katsauksissa

usein käytetyn korkean harhan riskin rajaa (50 tutkittavaa ryhmässä) (49). Tässä tutkimuksessa annettiin 10 Hz:n rTMS-hoitoa M1-alueelle yhteensä 15 kertaa harvanevin välein puolen vuoden aikana ja tutkittiin tehoa verrattuna aitoon lumestimulaatioon, jota tutkittavat eivät tunnistanee lumeeksi (49). Tämä tutkimus oli kestoltaan ylivoimaisesti pisin ja asetelmaltaan ainoa todellista kliinistä käyttöä vastaava kroonisen neuropaattisen kivun hoidossa. Se osoitti tilastollisesti merkitsevän tehon ensisijaisena vastemuuttujana olleeseen kivun voimakkuuteen stimulaatiolla verrattuna lumeeseen. Vaikutus ilmeni viivästetysti (ensimmäisten tiheään, joka arkipäivänä annetun viiden hoitokerran jälkeen ei tehoa) ja jatkui viimeiseen mittauspisteeseen kolme viikkoa viimeisestä stimulaatiosta. Ainoa vähäisen harhan riskin arvion saanut ja ennakkoon rekisteröity tutkimus (1) osoitti pienemmässä aineistossa (n=27 molemmissa ryhmissä) tilastollisesti merkitsevän tehon kymmenen hoitokerran (10 Hz:n rTMS M1-alueelle) jälkeen kaksi viikkoa hoidon päättymisen jälkeen. Tilastollisesti merkitsevää tehoa ei kuitenkaan enää todettu neljä viikkoa hoidon päättymisen jälkeen. Muista M1 10 Hz:n tutkimuksista suuri osa tuki hoidon tehoa neuropaattisen kivun vähentämisessä. Näin ollen 10 Hz:n rTMS-hoito M1-alueelle vaikuttaa katsaukseen sisällytettyjen tutkimusten perusteella tehokkaalta, mutta näyttö perustuu korkean tai kohtalaisen harhan riskin pieniin heterogeenisiin tutkimuksiin ja näyttö pitkäkestoisesta tehosta hoitoa jatkettaessa jäi yhden tutkimuksen varaan

Käytetyt M1-alueen 10 Hz:n rTMS -hoitoprotokollat kuitenkin vaihtelivat kivun etiologian ja stimulaatioprotokollien suhteen merkittävästi. Näillä seikoilla saattaa olla keskeinen merkitys vasteen suuruuteen. Koska tutkimusten laatu ja koko vaihtelivat myös paljon, tarkastelemme vasteen suuruuden osalta asetelmaltaan kliinistä käyttöä vastaavaa tutkimusta, jonka aineistoon oli sisällytetty useampi etiologia: Kivun voimakkuus tässä Attalin ym. (2021) tutkimuksen viimeisessä aikapisteessä oli vähentynyt hoitoryhmässä keskimäärin 1,5 pistettä (lumeryhmässä 0,8 pistettä) ja 44,7 %:lla kipu väheni vähintään 50 % (lumeryhmässä 12 %) (49). Vähintään 50 % aleneman kipupisteissä saavuttaneiden osuuden perusteella hoidon NNT oli 3,1. Näihin lukuihin liittyy kuitenkin suuri epävarmuustekijä, koska huomattava määrä potilaita keskeytti tutkimuksen eikä keskeyttäneiden tuloksia huomioitu analyysissä. Huomionarvoista on, että toissijaisissa, kivun tunneperäistä kokemusta, ahdistusta tai masennusta kuvaavissa vastemuuttujissa ei havaittu eroa lumeeseen verrattuna. Vertailun vuoksi mainittakoon, että amitriptyliinin NNT-luvuksi on arvioitu 3,6 (95 % CI 3,0-4,4) ja muiden neuropaattisen kivun ensilinjan lääkkeiden kohdalla arvio on hieman korkeampi (NNT >6) (3). On kuitenkin olennaista huomioda, että rTMS-hoitoa on arvioitu lähes yksinomaan lääkeresistenttiin neuropaattiseen kipuun, eli näissä tilanteissa rTMS ei ole ollut vaihtoehtoinen hoitomenetelmä lääkityksen kanssa vaan käytetty sen lisänä käytetty.

Toiseksi eniten näyttöä löytyi M1-alueen 20 Hz:n rTMS:n osalta. Tutkimusten ja hoidettujen potilaiden määrä oli kuitenkin vähäinen. Näistä tutkimuksista kolme arvioitiin harhan riskin osalta kohtalaiseksi ja loput neljä korkeaksi, vain yksi tutkimus oli rekisteröity ennakkoon. Kaikki tutkimukset osoittivat tilastollisesti merkitsevän kivun vähenemisen lumeeseen verrattuna. 20 Hz ja 10 Hz toimivat oletusarvoisesti samaan

tapaan korkeataajuisina aktivaatiota lisäävinä rTMS-protokollina, joten myös M1-alueen 20 Hz:n rTMS mahdollisesti tehokas neuropaattisen kivun vähentämisessä, mutta tutkimusnäyttö on vähäisempää kuin saman alueen 10 Hz:n rTMS-hoidolla. Kolmannen korkeataajuisen M1-alueen rTMS-protokollan (5 Hz) suhteen sen sijaan näyttö jäi heikoksi.

Myös iTBS mielletään yleisesti aktivoivaksi protokollaksi korkeataajuisen rTMS-protokollien tapaan, mutta katsauksessa ei tullut esiin yhtäkään tutkimusta, joka olisi verrannut tätä protokollaa lumeeseen. Sen sijaan M1-alueelle annettu iTBS oli tilastollisesti merkitsevästi heikkotehoisempi kuin 20 Hz:n rTMS yhdessä tutkimuksessa, jonka harhan riski arvioitiin vähäiseksi, joten näyttöä tämän uudemman stimulaatiotyypin tehosta neuropaattisen kivun hoidossa ei toistaiseksi ole. Käytetyillä hoitoprotokollilla vasemman dorsolateraalisen etuaivokuoren (DLPFC) 10 Hz:n rTMS-hoito ei vähentänyt kipua yhdessä tutkimuksessa lumeeseen verrattuna, mutta luonnollisesti ei voida sulkea pois sellaista vaihtoehtoa, jossa joillakin muilla vasemman DLPFC:n 10 Hz:n rTMS -protokollilla voisi olla tehoa. Näyttö S2-alueen 10 Hz:n hoidon vaikuttavuudesta perustuu yhteen pieneen lyhytkestoiseen tutkimukseen, jonka harhan riski arvioitiin kohtalaiseksi, ja on näin ollen riittämätöntä.

Yhteenvetona rTMS:n osalta voidaan todeta, että M1-alueen 10 Hz:n hoidon vaikuttavuudesta neuropaattisen kivun vähentämisessä arvioitiin tutkituista menetelmistä parhaimmaksi, mutta osoitus sen kliinisestä vaikuttavuudesta jää riittämättömäksi. Näyttö tehosta muiden hoitoprotokollien osalta oli erittäin heikkoa, mikä on todettu myös aiemmassa kansainvälisessä systemaattisessa katsauksessa neuropaattista kipua lievittävästä vaikutuksesta yleensä (31), eivätkä tässä katsauksessa käsitellyt uudemmat tutkimukset muuta tätä johtopäätöstä.

Aiemmassa kansainvälisessä katsauksessa motorisen kuorikerroksen anodaalisen tDCS:n on arvioitu mahdollisesti lievittävän selkäydinvammaan liittyvää neuropaattista kipua (Lefaucherin ym. käyttämän luokituksen mukaan, näytön aste C) (34). Toiseen, myöhemmin ilmestyneeseen katsaukseen sisällytettiin myös muita kuin lumekontrolloituja tutkimuksia ja tämän katsauksen perusteella motorisen kuorikerroksen anodaalinen tDCS arvioitiin todennäköisesti tehokkaaksi (Fregnin ym. käyttämän luokituksen mukaan, näytönaste B) (30). Arvio koski kuitenkin tDCS-menetelmien kipua lievittävää lyhytaikaista vaikutusta eikä kliinistä vaikuttavuutta. Katsauksen kirjoittajat korostavat, että menetelmän vaikutuksen suuruus ja tutkittu tehon kesto ovat usein vähäisiä, joten kliinistä vaikuttavuutta ei niiden perusteella voida arvioida vaan tarvitaan lisätutkimuksia. Muiden tDCS-protokollien osalta vastaavaa näyttöä neuropaattisen kivun vähentämisessä ei todettu kummassakaan katsauksessa.

tDCS:n osalta RCT-tutkimusten määrä oli vähäinen, otoskoot hyvin pieniä (10–20 potilasta hoitoryhmissä) ja kaikkiin näihin tutkimuksiin liittyi kohtalainen tai korkea harhan riski. Vain yksi tutkimus oli rekisteröity ennakoon, eikä siinä havaittu tilastollisesti merkitsevää vähenemää neuropaattisessa kivussa lumeeseen ver-

rattuna. Kaikissa tDCS-tutkimuksissa käytettiin motorisen kuorikerroksen alueelle kohdennettua anodaalista stimulaatiota. Tutkimusten tulokset olivat ristiriitaisia: kahdessa tutkimuksessa raportoitiiin tilastollisesti merkitsevä lyhytaikainen (korkeintaan neljä viikkoa) vähenemä kivun voimakkuudessa lumehoitoon verrattuna, yhdessä tulos oli epäselvä ja kolmessa ei havaittu tilastollisesti merkitsevää eroa todellisen ja lumestimulaation välillä. Viiden päivän ajan annetun M1-alueelle kohdennetun 2 mA:n tDCS:n teho ei eronnut tilastollisesti merkitsevästi viiden päivän M1-alueen 10Hz:n rTMS:stä, jolla ei esimerkiksi Kangin ym. (2009) ja Attalin ym (2021) tutkimuksissa todettu eroa lumeeseen verrattuna (76).

Tähän katsaukseen sisällytettyjen tutkimusten perusteella tDCS:n vaikuttavuudesta ei löydetty riittävää näyttöä. Raportoidut haitat olivat hyvin vähäisiä, eikä vakavia haittoja esiintynyt, joten käytettävissä olevan informaation perusteella menetelmä vaikuttaa turvalliselta. Kustannusvaikuttavuuden osalta käytettävissä oleva tieto on erittäin vähäistä.

5 JOHTOPÄÄTÖKSET

Neuropaattisen kivun hoitoon Suomessa ja maailmalla on käytetty rTMS- ja vähäisemmässä määrin tDCS-hoitoja, mutta näiden hoitomuotojen kliinisestä vaikuttavuudesta ei ole tehty riittävää arviota Suomessa. Tähän katsaukseen hyväksyttiin rTMS-hoidosta 19 lumekontrolloitua RCT:tä ja neljä havainnoivaa tutkimusta, tDCS-hoidosta vastaavasti kuusi RCT:tä ja yksi havainnoiva tutkimus. Myös kolme suoraa vertailua eri stimulaatiomenetelmien tai -protokollien välillä hyväksyttiin katsaukseen. Vaikuttavuuden arvio näiden tutkimusten perusteella oli haastavaa tutkimusten heterogeenisyyden ja monien tutkimusten heikon laadun vuoksi. Menetelmien vaikutukset aivoihin ja hoidon teho nykytiedon valossa määrittyvät hoitokohteen ja stimulaatioprotokollan mukaan, joten eri tutkimusten tulokset on käsiteltävä näiltä osin erillään.

Vahvinta tutkimusnäyttöä löytyi motorisen kuorikerroksen 10 Hz:n rTMS:n vaikuttavuudesta neuropaattisen kivun lievittämisessä lyhytaikaisesti, mutta se jäi riittämättömäksi: viidessä tutkimuksessa hoito alensi kipua ja kolmessa ei ja yhtä lukuun ottamatta näissä tutkimuksissa oli kohtalainen tai korkea harhan riski. Riittävää näyttöä pitkäaikaisesta yli kuukauden kestoisesta hoidon tehosta hoitoa jatkettaessa tai tehon säilymisestä hoidon päättymisen jälkeen ei katsauksen perusteella ole. Näyttö ylläpito-hoidon vaikuttavuudesta kuuteen kuukauteen saakka perustui yhteen tutkimukseen ja jäi epävarmaksi suuren potilaskadon vuoksi.

Motorisen kuorikerroksen 20 Hz:n rTMS saattaa myös olla vaikuttava hoitomuoto, mutta näyttö oli heikompa kuin 10 Hz:n osalta ja perustuu kohtalaisen tai korkean harhan riskin pieniin tutkimuksiin, joissa hoitoaika ja seuranta olivat melko lyhyet. Motorisen kuorikerroksen korkeataajuinen (10–20 Hz) rTMS siis saattaa alentaa neuropaattista kipua ainakin lyhytkestoisesti, mutta toistaiseksi näyttö kliinisesti mielekkäästä

pitkäaikaisvaikuttavuudesta jää riittämättömäksi. Muita stimulaatiokohteita ja -taajuuksia käyttävien rTMS-hoitojen vaikuttavuusnäyttö on selvästi riittämätöntä.

Julkaistujen RCT-tutkimusten heterogeenisten potilasmateriaalien perusteella ei voida tehdä luotettavia johtopäätöksiä eroista motorisen kuorikerroksen 10–20 Hz:n rTMS-hoitojen vaikuttavuudesta eri neuroopaattisten kiputilojen välillä. rTMS-hoidon kustannusvaikuttavuudesta ei löytynyt tutkimustietoa.

tDCS:n osalta kuudesta RCT-tutkimuksesta neljässä harhan riski arvioitiin korkeaksi, kahdessa kohtalaiseksi ja vain toinen näistä oli ennakkoon rekisteröity tutkimus. Kaikki tutkimukset olivat aineistoltaan hyvin pieniä, suurimmassakin tutkimuksessa aktiivihoidtoa saaneen ryhmän koko oli vain 20 potilasta. Tutkimusnäyttö tDCS:n tehosta raportoiduilla hoitokohteilla ja stimulaatioprotokollilla jäi riittämättömäksi ja tulokset tutkimusten välillä olivat ristiriitaisia. Katsauksen perusteella näyttöä tDCS:n vaikuttavuudesta neuropaattisen kivun hoidossa ei ole.

rTMS- ja tDCS-menetelmät vaikuttavat katsauksen perusteella turvallisilta. Niiden haitat näyttävät olevan vähäisiä, eikä mukaan otetuissa tutkimuksissa raportoitu yhtään vakavaa haittavaikutusta.

LÄHTEET

1. Malavera A, Silva FA, Fregni F, Carrillo S, Garcia RG. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Phantom Limb Pain in Land Mine Victims: A Double-Blinded, Randomized, Sham-Controlled Trial. *J Pain*. 2016;17(8):911-8.
2. Finnerup NB, Haroutounian S, Kamerman P, Baron R, Bennett DLH, Bouhassira D, ym. Neuropathic pain: an updated grading system for research and clinical practice. *Pain*. 2016;157(8):1599-606.
3. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, McNicol E, Baron R, Dworkin RH, ym. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Neurology*. 2015;14(2):162-73.
4. Scholz J, Finnerup NB, Attal N, Aziz Q, Baron R, Bennett MI, ym. The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic neuropathic pain. *PAIN*. 2019;160(1):53-9.
5. Smith BH, Torrance N. Epidemiology of neuropathic pain and its impact on quality of life. *Curr Pain Headache Rep*. 2012;16(3):191-8.
6. Mäntyselkä P, Kumpusalo E, Ahonen R, Kumpusalo A, Kauhanen J, Viinamäki H, ym. Pain as a reason to visit the doctor: a study in Finnish primary health care. *Pain*. 2001;89(2-3):175-80.
7. Harris Interactive. Global Neuropathic Pain Survey (Pfizerin tilaama). 2007.
8. Yawn BP, Wollan PC, Weingarten TN, Watson JC, Hooten WM, Melton LJ, 3rd. The prevalence of neuropathic pain: clinical evaluation compared with screening tools in a community population. *Pain Med*. 2009;10(3):586-93.
9. Bouhassira D. Neuropathic pain: Definition, assessment and epidemiology. *Rev Neurol (Paris)*. 2019;175(1-2):16-25.
10. Baskozos G, Hébert HL, Pascal MM, Themistocleous AC, Macfarlane GJ, Wynick D, ym. Epidemiology of neuropathic pain: an analysis of prevalence and associated factors in UK Biobank. *Pain Rep*. 2023;8(2):e1066.
11. Haanpää M. Neuropaattisen kivun päivitettyt lääkehoidon suositukset. *Kipuviesti* 2/2015. 2015:9-15.
12. Camacho-Conde JA, Gonzalez-Bermudez MDR, Carretero-Rey M, Khan ZU. Brain stimulation: a therapeutic approach for the treatment of neurological disorders. *CNS Neurosci Ther*. 2022;28(1):5-18.
13. Huang Y-Z, Edwards MJ, Rounis E, Bhatia KP, Rothwell JC. Theta Burst Stimulation of the Human Motor Cortex. *Neuron*. 2005;45(2):201-6.
14. Hallett M. Transcranial Magnetic Stimulation: A Primer. *Neuron*. 2007;55(2):187-99.
15. Fitzgerald PB, Hoy K, McQueen S, Maller JJ, Herring S, Segrave R, ym. A randomized trial of rTMS targeted with MRI based neuro-navigation in treatment-resistant depression. *Neuropsychopharmacology*. 2009;34(5):1255-62.
16. Ayache SS, Ahdab R, Chalah MA, Farhat WH, Mylius V, Goujon C, ym. Analgesic effects of navigated motor cortex rTMS in patients with chronic neuropathic pain. *European Journal of Pain*. 2016;20(9):1413-22.
17. Vaalto S, Säisänen L. Transkraniaalinen magneettistimulaatio osana kivunhoitoa. *Kipuviesti*. 2019;22(1):24-8.

18. Corp DT, Bereznicki HGK, Clark GM, Youssef GJ, Fried PJ, Jannati A, ym. Large-scale analysis of interindividual variability in theta-burst stimulation data: Results from the 'Big TMS Data Collaboration'. *Brain Stimul.* 2020;13(5):1476-88.
19. Goldsworthy MR, Hordacre B, Rothwell JC, Ridding MC. Effects of rTMS on the brain: is there value in variability? *Cortex.* 2021;139:43-59.
20. Rossi S, Ferro M, Cincotta M, Olivelli M, Bartalini S, Miniussi C, ym. A real electro-magnetic placebo (REMP) device for sham transcranial magnetic stimulation (TMS). *Clin Neurophysiol.* 2007;118(3):709-16.
21. Lisanby SH, Gutman D, Luber B, Schroeder C, Sackeim HA. Sham TMS: intracerebral measurement of the induced electrical field and the induction of motor-evoked potentials. *Biol Psychiatry.* 2001;49(5):460-3.
22. Berlim MT, Broadbent HJ, Van den Eynde F. Blinding integrity in randomized sham-controlled trials of repetitive transcranial magnetic stimulation for major depression: a systematic review and meta-analysis. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2013;16(5):1173-81.
23. Arana AB, Borckardt JJ, Ricci R, Anderson B, Li X, Linder KJ, ym. Focal electrical stimulation as a sham control for repetitive transcranial magnetic stimulation: Does it truly mimic the cutaneous sensation and pain of active prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation? *Brain Stimulation.* 2008;1(1):44-51.
24. Sommer J, Jansen A, Dräger B, Steinsträter O, Breitenstein C, Deppe M, ym. Transcranial magnetic stimulation--a sandwich coil design for a better sham. *Clin Neurophysiol.* 2006;117(2):440-6.
25. Rogers L. Transcranial direct current stimulation (tDCS) emerging uses, safety and neurobiological effects. United States: Nova Science Publishers, Incorporated; 2016.
26. Woods AJ, Antal A, Bikson M, Boggio PS, Brunoni AR, Celnik P, ym. A technical guide to tDCS, and related non-invasive brain stimulation tools. *Clin Neurophysiol.* 2016;127(2):1031-48.
27. Sydänmaanlakka S. Transkraniaalinen tasavirtastimulaatio - selvitys menetelmän soveltamisesta. Aalto yliopisto 2013.
28. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin Suomen Anestesiologiayhdistyksen ja Suomen Yleislääketieteen asettama työryhmä. Kipu. Käypä hoito -suositus 2017 Saatavissa: <https://www.kaypahoito.fi/hoi50103>
29. Cruccu G, Garcia-Larrea L, Hansson P, Keindl M, Lefaucheur JP, Paulus W, ym. EAN guidelines on central neurostimulation therapy in chronic pain conditions. *Eur J Neurol.* 2016;23(10):1489-99.
30. Fregni F, El-Hagrassy MM, Pacheco-Barrios K, Carvalho S, Leite J, Simis M, ym. Evidence-Based Guidelines and Secondary Meta-Analysis for the Use of Transcranial Direct Current Stimulation in Neurological and Psychiatric Disorders. *International Journal of Neuropsychopharmacology.* 2021;24(4):256-313.
31. Lefaucheur JP, Aleman A, Baeken C, Benninger DH, Brunelin J, Di Lazzaro V, ym. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): An update (2014-2018). *Clin Neurophysiol.* 2020;131(2):474-528.
32. Lefaucheur JP, Andre-Obadia N, Antal A, Ayache SS, Baeken C, Benninger DH, ym. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Clin Neurophysiol.* 2014;125(11):2150-206.
33. Hagelberg N, Harno H, Saijonkari M, Isojärvi J, Mäkelä M, Sihvo S, ym. Transkraniaalinen magneettistimulaatio neuropaattisen kivun hoidossa (HALO-katsaus). *Suomen lääkirilehti.* 2017;72:214.

34. Lefaucheur JP, Antal A, Ayache SS, Benninger DH, Brunelin J, Cogiamanian F, ym. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of transcranial direct current stimulation (tDCS). *Clin Neurophysiol.* 2017;128(1):56-92.
35. O'Connell NE, Marston L, Spencer S, DeSouza LH, Wand BM. Non-invasive brain stimulation techniques for chronic pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;3(3):Cd008208.
36. Wurzman R, Hamilton RH, Pascual-Leone A, Fox MD. An open letter concerning do-it-yourself users of transcranial direct current stimulation. *Ann Neurol.* 2016;80(1):1-4.
37. THL. Toimenpiteiden lukumäärä vuosittain: Neuromodulaatiohoidot, mielenterveys- ja päihdehäiriö (THL kuutio- ja tiivistekäyttöliittymä) 2023 Saatavissa: https://sampo.thl.fi/pivot/prod/fi/thil/perus01/fact_thil_perus01?row=operation_type-434197&column=time-6656
38. Palkon sihteeristö. Kysely sairaanhoitopiireille rTMS ja tDCS -menetelmien käytöstä (julkaisematon). 2022.
39. Pohde. Palveluhinnasto 2023. 2023.
40. Tampereen yliopistollinen sairaala (Tays). Tuotteet ja hinnat 2017. 2017.
41. Tampereen yliopistollinen sairaala (Tays). Tuotteet ja hinnat 2022. 2022.
42. HUS. Palveluhinnasto 2017: Osa 1 Tuotteistetut sairaanhoidolliset palvelut. 2017.
43. HUS. Palveluhinnasto 2022: Osa 1 Tuotteistetut sairaanhoidolliset palvelut. 2022.
44. HUS. Palveluhinnasto 2021: Osa 2 Suoriteperusteiset sairaanhoidolliset palvelut. 2021.
45. The SuRe Info team. SuRe Info: Summarized Research in Information Retrieval for HTA. Updated 5 October 2023. Saatavissa: <https://www.sure-info.org>. 2023.
46. Veritas Health Innovation. Covidence systematic review software. 2023.
47. Andre-Obadia N, Hodaj H, Hodaj E, Simon E, Delon-Martin C, Garcia-Larrea L. Better Fields or Currents? A Head-to-Head Comparison of Transcranial Magnetic (rTMS) Versus Direct Current Stimulation (tDCS) for Neuropathic Pain. *Neurother.* 2023;20(1):207-19.
48. Andre-Obadia N, Magnin M, Garcia-Larrea L. Theta-burst versus 20 Hz repetitive transcranial magnetic stimulation in neuropathic pain: A head-to-head comparison. *Clin Neurophysiol.* 2021;132(10):2702-10.
49. Attal N, Poindessous-Jazat F, De Chauvigny E, Quesada C, Mhalla A, Ayache SS, ym. Repetitive transcranial magnetic stimulation for neuropathic pain: a randomized multicentre sham-controlled trial. *Brain.* 2021;144(11):3328-39.
50. Bocci T, De Carolis G, Ferrucci R, Paroli M, Mansani F, Priori A, ym. Cerebellar Transcranial Direct Current Stimulation (ctDCS) Ameliorates Phantom Limb Pain and Non-painful Phantom Limb Sensations. *Cerebellum.* 2019;18(3):527-35.
51. Bursali C, Ozkan FU, Kaysin MY, Dortcan N, Aktas I, Kulcu DG. Effectiveness of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in Patients With Failed Back Surgery Syndrome: A Double-Blind Randomized Placebo-Controlled Study. *Pain physician.* 2021;24(1):E23-E30.
52. Cervigni M, Onesti E, Ceccanti M, Gori MC, Tartaglia G, Campagna G, ym. Repetitive transcranial magnetic stimulation for chronic neuropathic pain in patients with bladder pain syndrome/interstitial cystitis. *Neurourol Urodyn.* 2018;37(8):2678-87.
53. de Oliveira RA, de Andrade DC, Mendonca M, Barros R, Luvisoto T, Myczkowski ML, ym. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the left premotor/dorsolateral prefrontal cortex does not have analgesic effect on central poststroke pain. *J Pain.* 2014;15(12):1271-81.

54. Galhardoni R, Aparecida da Silva V, Garcia-Larrea L, Dale C, Baptista AF, Barbosa LM, ym. Insular and anterior cingulate cortex deep stimulation for central neuropathic pain: Disassembling the percept of pain. *Neurology*. 2019;92(18):e2165-e75.
55. Garcia-Larrea L, Perchet C, Hagiwara K, André-Obadia N. At-Home Cortical Stimulation for Neuropathic Pain: a Feasibility Study with Initial Clinical Results. *Neurotherapeutics*. 2019;16(4):1198-209.
56. Hodaj H, Alibeu JP, Payen JF, Lefaucheur JP. Treatment of Chronic Facial Pain Including Cluster Headache by Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation of the Motor Cortex With Maintenance Sessions: A Naturalistic Study. *Brain Stimul*. 2015;8(4):801-7.
57. Hodaj H, Payen JF, Hodaj E, Dumolard A, Maindet C, Cracowski JL, ym. Long-term treatment of chronic orofacial, pudendal, and central neuropathic limb pain with repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex. *Clin Neurophysiol*. 2020;131(7):1423-32.
58. Hosomi K, Sugiyama K, Nakamura Y, Shimokawa T, Oshino S, Goto Y, ym. A randomized controlled trial of 5 daily sessions and continuous trial of 4 weekly sessions of repetitive transcranial magnetic stimulation for neuropathic pain. *Pain*. 2020;161(2):351-60.
59. Khedr EM, Kotb HI, Mostafa MG, Mohamad MF, Amr SA, Ahmed MA, ym. Repetitive transcranial magnetic stimulation in neuropathic pain secondary to malignancy: a randomized clinical trial. *Eur J Pain*. 2015;19(4):519-27.
60. Kim YJ, Ku J, Kim HJ, Im DJ, Lee HS, Han KA, ym. Randomized, sham controlled trial of transcranial direct current stimulation for painful diabetic polyneuropathy. *Ann Rehabil Med*. 2013;37(6):766-76.
61. Lawson McLean A, Frank S, Zafar N, Waschke A, Kalff R, Reichart R. Time course of the response to navigated repetitive transcranial magnetic stimulation at 10 Hz in chronic neuropathic pain. *Neurol Res*. 2018;40(7):564-72.
62. Lewis GN, Rice DA, Kluger M, McNair PJ. Transcranial direct current stimulation for upper limb neuropathic pain: A double-blind randomized controlled trial. *Eur J Pain*. 2018;22(7):1312-20.
63. Ma SM, Ni JX, Li XY, Yang LQ, Guo YN, Tang YZ. High-Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Reduces Pain in Postherpetic Neuralgia. *Pain Med*. 2015;16(11):2162-70.
64. Ojala J, Vanhanen J, Harno H, Lioumis P, Vaalto S, Kaunisto MA, 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):538-48.
65. Onesti E, Gabriele M, Cambieri C, Ceccanti M, Raccach R, Di Stefano G, ym. H-coil repetitive transcranial magnetic stimulation for pain relief in patients with diabetic neuropathy. *Eur J Pain*. 2013;17(9):1347-56.
66. Pei Q, Wu B, Tang Y, Yang X, Song L, Wang N, ym. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation at Different Frequencies for Postherpetic Neuralgia: A Double-Blind, Sham-Controlled, Randomized Trial. *Pain Physician*. 2019;22(4):E303-E13.
67. Pommier B, Creac'h C, Beauvieux V, Nuti C, Vassal F, Peyron R. Robot-guided neuronavigated rTMS as an alternative therapy for central (neuropathic) pain: Clinical experience and long-term follow-up. *Eur J Pain*. 2016;20(6):907-16.
68. Quesada C, Pommier B, Fauchon C, Bradley C, Creac'h C, Murat M, ym. New procedure of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation for central neuropathic pain: a placebo-controlled randomized crossover study. *Pain*. 2020;161(4):718-28.
69. Säisänen L, Huttunen J, Hyppönen J, Nissen M, Kotiranta U, Mervaala E, ym. Efficacy and tolerability in patients with chronic facial pain of two consecutive treatment periods of rTMS applied over the facial motor cortex, using protocols differing in stimulation frequency, duration, and train pattern. *Neurophysiol Clin*. 2022;52(2):95-108.

70. Wang H, Hu Y, Deng J, Ye Y, Huang M, Che X, ym. A randomised sham-controlled study evaluating rTMS analgesic efficacy for postherpetic neuralgia. *Frontiers in Neuroscience*. 2023;17:1158737.
71. Wrigley PJ, Gustin SM, McIndoe LN, Chakiath RJ, Henderson LA, Siddall PJ. Longstanding neuropathic pain after spinal cord injury is refractory to transcranial direct current stimulation: a randomized controlled trial. *Pain*. 2013;154(10):2178-84.
72. Xi M, Shen X, Guliyeva K, Hancock-Howard R, Coyte PC, Chan BCF. Cost-utility analysis of transcranial direct current stimulation therapy with and without virtual illusion for neuropathic pain for adults with spinal cord injury in Canada. *J Spinal Cord Med*. 2021;44(sup1):S159-S72.
73. Young J, Zoghi M, Khan F, Galea MP. The Effect of Transcranial Direct Current Stimulation on Chronic Neuropathic Pain in Patients with Multiple Sclerosis: Randomized Controlled Trial. *Pain Med*. 2020;21(12):3451-7.
74. Ahmed MA, Mohamed SA, Sayed D. Long-term antalgic effects of repetitive transcranial magnetic stimulation of motor cortex and serum beta-endorphin in patients with phantom pain. *Neurol Res*. 2011;33(9):953-8.
75. Antal A, Terney D, Kuhn S, Paulus W. Anodal transcranial direct current stimulation of the motor cortex ameliorates chronic pain and reduces short intracortical inhibition. *J Pain Symptom Manage*. 2010;39(5):890-903.
76. Kang BS, Shin HI, Bang MS. Effect of repetitive transcranial magnetic stimulation over the hand motor cortical area on central pain after spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil*. 2009;90(10):1766-71.
77. Khedr EM, Kotb H, Kamel NF, Ahmed MA, Sadek R, Rothwell JC. Longlasting antalgic effects of daily sessions of repetitive transcranial magnetic stimulation in central and peripheral neuropathic pain. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005;76(6):833-8.
78. Picarelli H, Teixeira MJ, de Andrade DC, Myczkowski ML, Luvisotto TB, Yeng LT, ym. Repetitive transcranial magnetic stimulation is efficacious as an add-on to pharmacological therapy in complex regional pain syndrome (CRPS) type I. *J Pain*. 2010;11(11):1203-10.
79. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, ym. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372:n71.
80. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, ym. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2019;366:l4898.
81. Higgins J, Savović J, Page M, Sterne J, on behalf of the RoB2 Development Group. Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2) 2019 Saatavissa: https://docs.google.com/uc?export=download&id=19R9savfPdCHC8XLz2iiMvL_71IPJERWK
82. Higgins J, Li T, Sterne J, on behalf of the RoB 2 working group on crossover trials. Revised Cochrane risk of bias tool for randomized trials (RoB 2): Additional considerations for crossover trials 2021 Saatavissa: <https://docs.google.com/uc?export=download&id=11LFgCuDpWk5-BvBNbHtNzbJv5-qVpTWb>
83. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, ym. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ*. 2016;355:i4919.
84. Fricová J, Klirova M, Masopust V, Novak T, Verebova K, Rokyta R. Repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of chronic orofacial pain. *Physiol Res*. 2013;62(Suppl 1):S125-34.
85. Thomson H, Craig P, Hilton-Boon M, Campbell M, Katikireddi SV. Applying the ROBINS-I tool to natural experiments: an example from public health. *Systematic Reviews*. 2018;7(1):15.
86. Malmivaara A. Vaikuttavuus sosiaali- ja terveydenhuollossa. Helsinki: Duodecim; 2022.

87. Leung A, Shirvalkar P, Chen R, Kuluva J, Vaninetti M, Bermudes R, ym. Transcranial Magnetic Stimulation for Pain, Headache, and Comorbid Depression: INS-NANS Expert Consensus Panel Review and Recommendation. *Neuromodulation*. 2020;23(3):267-90.
88. Machado-Duque ME, Gaviria-Mendoza A, Machado-Alba JE, Castaño N. Evaluation of Treatment Patterns and Direct Costs Associated with the Management of Neuropathic Pain. *Pain Research and Management*. 2020;2020:9353940.
89. Nielsen CS. Assessing the societal cost of chronic pain. 2022;22(4):684-5.
90. Berger A, Dukes EM, Oster G. Clinical characteristics and economic costs of patients with painful neuropathic disorders. *J Pain*. 2004;5(3):143-9.
91. Gordoís A, Scuffham P, Shearer A, Oglesby A, Tobian JA. The health care costs of diabetic peripheral neuropathy in the US. *Diabetes Care*. 2003;26(6):1790-5.
92. McCarberg BH, Billington R. Consequences of neuropathic pain: quality-of-life issues and associated costs. *Am J Manag Care*. 2006;12(9 Suppl):S263-8.
93. Sicras-Mainar A, Rejas-Gutiérrez J, Pérez-Páramo M, Navarro-Artieda R. Cost of treatment of peripheral neuropathic pain with pregabalin or gabapentin in routine clinical practice: impact of their loss of exclusivity. *Journal of Evaluation in Clinical Practice*. 2017;23(2):402-12.
94. Ruiz-Negrón N, Menon J, King JB, Ma J, Bellows BK. Cost-Effectiveness of Treatment Options for Neuropathic Pain: a Systematic Review. *Pharmacoeconomics*. 2019;37(5):669-88.
95. Zhao W, Huang H, Liu K, Wang S, Lin S, Long W, ym. Acupuncture and Moxibustion for Peripheral Neuropathic Pain: A Frequentist Network Meta-Analysis and Cost-Effectiveness Evaluation. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2022;2022:6886465.
96. 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(10):e0186950.
97. Simpson KN, Welch MJ, Kozel FA, Demitrack MA, Nahas Z. Cost-effectiveness of transcranial magnetic stimulation in the treatment of major depression: a health economics analysis. *Advances in Therapy*. 2009;26(3):346-68.
98. Beck AT, Epstein N, Brown G, Steer RA. An inventory for measuring clinical anxiety: Psychometric properties. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*. 1988;56(6):893-7.
99. Beck A, Rush A, Shaw B, Emery G. *Cognitive therapy of depression*. New York: Guilford Press New York; 1979.
100. Beck AT, Steer RA, Brown GK. BDI-II, Beck depression inventory: manual. Second edition ed. San Antonio, Tex.: Psychological Corp.; Harcourt Brace San Antonio, Tex.; 1996.
101. Cleeland CS, Ryan KM. Pain assessment: global use of the Brief Pain Inventory. *Ann Acad Med Singap*. 1994;23(2):129-38.
102. National Institute of Mental Health. Psychopharmacology Research Branch. ECDEU assessment manual for psychopharmacology. Rev ed. Rockville, Md.: U.S. Dept. of Health, Education, and Welfare, Public Health Service, Alcohol, Drug Abuse, and Mental Health Administration, National Institute of Mental Health, Psychopharmacology Research Branch, Division of Extramural Research Programs Rockville, Md.; 1976.
103. González-Rivera JA, Pagán-Torres OM, Pérez-Torres EM. Depression, Anxiety and Stress Scales (DASS-21): Construct Validity Problem in Hispanics. *European Journal of Investigation in Health, Psychology and Education*. 2020;10(1):375-89.

104. Lovibond PF, Lovibond SH. The structure of negative emotional states: Comparison of the Depression Anxiety Stress Scales (DASS) with the Beck Depression and Anxiety Inventories. *Behaviour Research and Therapy*. 1995;33(3):335-43.
105. Zigmond AS, Snaith RP. The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 1983;67(6):361-70.
106. Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating. *British Journal of Medical Psychology*. 1959;32(1):50-5.
107. Carrozzino D, Patierno C, Fava Giovanni A, Guidi J. The Hamilton Rating Scales for Depression: A Critical Review of Clinimetric Properties of Different Versions. *Psychotherapy and Psychosomatics*. 2020;89(3):133-50.
108. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1960;23(1):56-62.
109. Hamilton M. The Hamilton Rating Scale for Depression. Teoksessa: Sartorius N, Ban TA, (toimittajat). *Assessment of Depression*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 1986. p. 143-52.
110. Ostelo RW, de Vet HC. Clinically important outcomes in low back pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2005;19(4):593-607.
111. van der Roer N, Ostelo RW, Bekkering GE, van Tulder MW, de Vet HC. Minimal clinically important change for pain intensity, functional status, and general health status in patients with nonspecific low back pain. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2006;31(5):578-82.
112. Stewart AL, Hays RD, Ware JE, Jr. The MOS Short-form General Health Survey: Reliability and Validity in a Patient Population. *Medical Care*. 1988;26(7).
113. Viala-Danten M, Martin S, Guillemin I, Hays RD. Evaluation of the reliability and validity of the Medical Outcomes Study sleep scale in patients with painful diabetic peripheral neuropathy during an international clinical trial. *Health and Quality of Life Outcomes*. 2008;6(1):113.
114. Melzack R. The McGill Pain Questionnaire: Major properties and scoring methods. *PAIN*. 1975;1(3).
115. Krause SJ, Backonja M-M. Development of a Neuropathic Pain Questionnaire. *The Clinical Journal of Pain*. 2003;19(5).
116. Benzon HT. The neuropathic pain scales. *Reg Anesth Pain Med*. 2005;30(5):417-21.
117. Fishbain DA, Lewis JE, Cutler R, Cole B, Rosomoff HL, Rosomoff RS. Can the Neuropathic Pain Scale Discriminate Between Non-neuropathic and Neuropathic Pain? *Pain Medicine*. 2007;9(2):149-60.
118. Lape EC, Selzer F, Davis AM, Collins JE, Losina E, Katz JN. Psychometric properties of the Neuropathic Pain Scale (NPS) in a knee osteoarthritis population. *Osteoarthritis Cartilage*. 2020;28(1):100027.
119. Bouhassira D, Attal N, Fermanian J, Alchaar H, Gautron M, Masquelier E, ym. Development and validation of the Neuropathic Pain Symptom Inventory. *PAIN*. 2004;108(3).
120. Hawker GA, Mian S, Kendzerska T, French M. Measures of adult pain: Visual Analog Scale for Pain (VAS Pain), Numeric Rating Scale for Pain (NRS Pain), McGill Pain Questionnaire (MPQ), Short-Form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ), Chronic Pain Grade Scale (CPGS), Short Form-36 Bodily Pain Scale (SF-36 BPS), and Measure of Intermittent and Constant Osteoarthritis Pain (ICOAP). *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63 Suppl 11:S240-52.
121. Ferguson L, Scheman J. Patient global impression of change scores within the context of a chronic pain rehabilitation program. *The Journal of Pain*. 2009;10(4, Supplement):S73.
122. Buysse DJ, Reynolds CF, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh sleep quality index: A new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Research*. 1989;28(2):193-213.
123. Zung WWK. A Rating Instrument For Anxiety Disorders. *Psychosomatics*. 1971;12(6):371-9.

124. Zung WWK. A Self-Rating Depression Scale. *Archives of General Psychiatry*. 1965;12(1):63-70.
125. Malavera A, Silva FA, Fregni F, Carrillo S, Garcia RG. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Phantom Limb Pain in Land Mine Victims: A Double-Blinded, Randomized, Sham-Controlled Trial. *The Journal of Pain*. 2016;17(8):911-8.
126. Dunstan DA, Scott N, Todd AK. Screening for anxiety and depression: reassessing the utility of the Zung scales. *BMC Psychiatry*. 2017;17(1):329.
127. Ware JE, Jr., Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care*. 1992;30(6):473-83.
128. Melzack R. The short-form McGill pain questionnaire. *PAIN*. 1987;30(2).
129. Dworkin RH, Turk DC, Revicki DA, Harding G, Coyne KS, Peirce-Sandner S, ym. Development and initial validation of an expanded and revised version of the Short-form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ-2). *PAIN*. 2009;144(1).
130. Maruo T, Nakae A, Maeda L, Kenrin S, Takahashi K, Morris S, ym. Validity, Reliability, and Assessment Sensitivity of the Japanese Version of the Short-Form McGill Pain Questionnaire 2 in Japanese Patients with Neuropathic and Non-Neuropathic Pain. *Pain Medicine*. 2014;15(11):1930-7.
131. Kato T. Development of the Sleep Quality Questionnaire in healthy adults. *Journal of Health Psychology*. 2014;19(8):977-86.
132. Culyer AJ. *The Dictionary of Health Economics* (third edition). London: Edward Elgar; 2014.
133. HTAi, INAHTA and other partner organizations. HTA Glossary 2013 Saatavissa: <http://htaglossary.net/>
134. Ritter PL, González VM, Laurent DD, Lorig KR. Measurement of pain using the visual numeric scale. *J Rheumatol*. 2006;33(3):574-80.

LIITELUETTELO

Liite 1: Kirjallisuushakustrategiat.

Liite 2: Mittarit ja niiden tulkinta

Liite 3: rTMS ja tDCS: Päätaulukot (RCT:t)

Liite 4. rTMS ja tDCS: Havainnoivat etenevät tutkimukset

LIITTEET

Liite 1. Järjestelmällinen kirjallisuushaku ja tietokantakohtaiset hakustrategiat.

1. Ovid MEDLINE(R) ALL

Kattavuus: 1946 to July 11, 2023

Käyttöliittymä: OvidSP

Haun päivämäärä: 12.7.2023

Hakutulosten määrä: 1815

Hakustrategia:

1	Pain/ or Chronic Pain/ or exp Back Pain/ or exp Neuralgia/ or Trigeminal Neuralgia/ or Burning Mouth Syndrome/ or Guillain-Barre Syndrome/ or Phantom Limb/ or exp Complex Regional Pain Syndromes/	254610
2	(pain or neuralgia\$ or neuropathy or neuropathic or neuropathies or burning mouth or Guillain Barre or phantom limb).ti,ab,kf.	872324
3	or/1-2	928274
4	Transcranial Magnetic Stimulation/ or Transcranial Direct Current Stimulation/	19064
5	((transcranial or trans-cranial or theta-burst) adj3 (magnetic or direct current or stimulation)).ti,ab,kf.	27749
6	((repetitive or navigated or accelerated or deep) adj3 (magnetic or stimulation or TMS)).ti,ab,kf.	27770
7	((cathodal or anodal or dual or bipolar or bi-polar or high-definition or repetitive) adj3 (direct current or tDCS)).ti,ab,kf.	3136
8	((TMS or aTMS or dTMS or nTMS or rTMS or TDCS or HD-tDCS or TBS or cTBS or iTBS) and (magnetic or direct current or stimulation)).ti,ab,kf.	20107
9	or/4-8	50532
10	3 and 9	3239
11	(news or comment or letter or editorial or case reports).pt. or case report.ti.	4537704
12	exp Animals/ not Humans/	5138594
13	(rats or mice or animal model\$).ti.	752792
14	10 not (or/11-13)	2616
15	limit 14 to yr="2012-current"	1817
16	remove duplicates from 15	1815

2. Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)

Kattavuus: Issue 7 of 12, July 2023

Käyttöliittymä: Wiley

Haun päivämäärä: 12.7.2023

Hakutulosten määrä: 1259

HUOM: Hakutulokset rajattiin Source-rajauksella Embase, Pubmed/MEDLINE, Cinahl

Hakustrategia:

ID	Search	Hits
#1	[mh ^Pain]	19854
#2	[mh ^"Chronic Pain"]	4196
#3	[mh "Back Pain"]	7241
#4	[mh Neuralgia]	2223
#5	[mh ^"Trigeminal Neuralgia"]	207
#6	[mh ^"Burning Mouth Syndrome"]	101
#7	[mh ^"Guillain-Barre Syndrome"]	81
#8	[mh ^"Phantom Limb"]	177
#9	[mh "Complex Regional Pain Syndromes"]	368
#10	(pain or neuralgia* or neuropathy or neuropathic or neuropathies or "burning mouth" or "Guillain Barre" or "phantom limb")	249039
#11	{or # 1-# 10}	249156
#12	[mh ^"Transcranial Magnetic Stimulation"]	2338
#13	[mh ^"Transcranial Direct Current Stimulation"]	1747
#14	((transcranial or "trans-cranial" or "theta-burst") near/3 (magnetic or "direct current" or stimulation))	12979
#15	((repetitive or navigated or accelerated or deep) near/3 (magnetic or stimulation or TMS))	6320
#16	((cathodal or anodal or dual or bipolar or "bi-polar" or "high-definition" or repetitive) near/3 ("direct current" or tDCS))	2407
#17	((TMS or aTMS or dTMS or nTMS or rTMS or TDCS or "HD-tDCS" or TBS or iTBS or cTBS) and (magnetic or "direct current" or stimulation))	10722
#18	{or #12-#17}	15453
#19	#11 and #18	1854
#20	#11 and #18 with Publication Year from 2012 to 2023, in Trials	1259

3. Cochrane Database of Systematic Reviews

Kattavuus: Issue 7 of 12, July 2023

Käyttöliittymä: Wiley

Haun päivämäärä: 12.7.2023

Hakutulosten määrä: 7

Hakustrategia:

ID	Search	Hits
#1	[mh ^Pain]	19854
#2	[mh ^"Chronic Pain"]	4196
#3	[mh "Back Pain"]	7241
#4	[mh Neuralgia]	2223
#5	[mh ^"Trigeminal Neuralgia"]	207
#6	[mh ^"Burning Mouth Syndrome"]	101
#7	[mh ^"Guillain-Barre Syndrome"]	81
#8	[mh ^"Phantom Limb"]	177
#9	[mh "Complex Regional Pain Syndromes"]	368
#10	(pain or neuralgia* or neuropathy or neuropathic or neuropathies or "burning mouth" or "Guillain Barre" or "phantom limb"):ti,ab,kw	240098
#11	{or # 1-# 10}	240219
#12	[mh ^"Transcranial Magnetic Stimulation"]	2338
#13	[mh ^"Transcranial Direct Current Stimulation"]	1747
#14	((transcranial or "trans-cranial" or "theta-burst") near/3 (magnetic or "direct current" or stimulation)):ti,ab,kw	12550
#15	((repetitive or navigated or accelerated or deep) near/3 (magnetic or stimulation or TMS)):ti,ab,kw	6047
#16	((cathodal or anodal or dual or bipolar or "bi-polar" or "high-definition" or repetitive) near/3 ("direct current" or tDCS)):ti,ab,kw	2366
#17	((TMS or aTMS or dTMS or nTMS or rTMS or TDCS or "HD-tDCS" or TBS or iTBS or cTBS) and (magnetic or "direct current" or stimulation)):ti,ab,kw	10463
#18	{or # 12-# 17}	15090
#19	#11 and #18	1717
#20	#11 and #18 in Cochrane Reviews	7

4. Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (DARE)

Centre for Reviews and Dissemination, University of York

Kattavuus: arkistoitu tietokanta, päättyy vuoteen 2014

Haun päivämäärä: 12.7.2023

Hakutulosten määrä: 9

Hakustrategia:

Line	Search	Hits
1	(MeSH DESCRIPTOR Pain)	793
2	(MeSH DESCRIPTOR Chronic Pain)	159
3	(MeSH DESCRIPTOR Back Pain EXPLODE ALL TREES)	668
4	(MeSH DESCRIPTOR Neuralgia EXPLODE ALL TREES)	167
5	(MeSH DESCRIPTOR Trigeminal Neuralgia)	24
6	(MeSH DESCRIPTOR Burning Mouth Syndrome)	5
7	(MeSH DESCRIPTOR Guillain-Barre Syndrome)	7
8	(MeSH DESCRIPTOR Complex Regional Pain Syndromes EXPLODE ALL TREES)	35
9	(MeSH DESCRIPTOR Phantom Limb)	3
10	(pain OR neuralgia* OR neuropathy OR neuropathic OR neuropathies OR burning mouth OR Guillain Barre OR Phantom Limb)	7265
11	(#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10)	7285
12	(MeSH DESCRIPTOR Transcranial Magnetic Stimulation)	104
13	(MeSH DESCRIPTOR Transcranial Direct Current Stimulation)	3
14	((transcranial OR trans-cranial OR theta-burst) NEAR3 (magnetic or direct current OR stimulation)) 154	
15	((repetitive OR navigated OR accelerated OR deep) NEAR3 (magnetic OR stimulation OR TMS))	173
16	((cathodal OR anodal OR dual OR bipolar OR bi-polar OR high-definition OR repetitive) NEAR3 (direct current OR tDCS))	4
17	((TMS OR aTMS OR dTMS OR nTMS OR rTMS OR TDCS OR HD-tDCS OR TBS OR iTBS OR cTBS) AND (magnetic OR direct current OR stimulation))	78
18	#12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17	232
19	#11 AND #18	23
20	#11 AND #18 in DARE FROM 2012 TO 2023	9

5. NHS Economic Evaluations Database (NHS EED)

Centre for Reviews and Dissemination, University of York

Kattavuus: arkistoitu tietokanta, päättyy vuoteen 2014

Haun päivämäärä: 12.7.2023

Hakutulosten määrä: 0

Hakustrategia:

Line	Search	Hits
1	(MeSH DESCRIPTOR Pain)	793
2	(MeSH DESCRIPTOR Chronic Pain)	159
3	(MeSH DESCRIPTOR Back Pain EXPLODE ALL TREES)	668
4	(MeSH DESCRIPTOR Neuralgia EXPLODE ALL TREES)	167
5	(MeSH DESCRIPTOR Trigeminal Neuralgia)	24
6	(MeSH DESCRIPTOR Burning Mouth Syndrome)	5
7	(MeSH DESCRIPTOR Guillain-Barre Syndrome)	7
8	(MeSH DESCRIPTOR Complex Regional Pain Syndromes EXPLODE ALL TREES) 35	
9	(MeSH DESCRIPTOR Phantom Limb)	3
10	(pain OR neuralgia* OR neuropathy OR neuropathic OR neuropathies OR burning mouth OR Guillain Barre OR Phantom Limb)	7265
11	(#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10)	7285
12	(MeSH DESCRIPTOR Transcranial Magnetic Stimulation)	104
13	(MeSH DESCRIPTOR Transcranial Direct Current Stimulation)	3
14	((transcranial OR trans-cranial OR theta-burst) NEAR3 (magnetic or direct current OR stimulation)) 154	
15	((repetitive OR navigated OR accelerated OR deep) NEAR3 (magnetic OR stimulation OR TMS))	173
16	((cathodal OR anodal OR dual OR bipolar OR bi-polar OR high-definition OR repetitive) NEAR3 (direct current OR tDCS))	4
17	((TMS OR aTMS OR dTMS OR nTMS OR rTMS OR TDCS OR HD-tDCS OR TBS OR iTBS OR cTBS) AND (magnetic OR direct current OR stimulation))	78
18	#12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17	232
19	#11 AND #18	23
20	#11 AND #18 in NHSEED FROM 2012 TO 2023	0

6. Health Technology Assessment (HTA)

Centre for Reviews and Dissemination, University of York

Kattavuus: arkistoitu tietokanta, päättyy vuoteen 2014

Haun päivämäärä: 12.7.2023

Hakutulosten määrä: 3

Hakustrategia:

Line	Search	Hits
1	(MeSH DESCRIPTOR Pain)	793
2	(MeSH DESCRIPTOR Chronic Pain)	159
3	(MeSH DESCRIPTOR Back Pain EXPLODE ALL TREES)	668
4	(MeSH DESCRIPTOR Neuralgia EXPLODE ALL TREES)	167
5	(MeSH DESCRIPTOR Trigeminal Neuralgia)	24
6	(MeSH DESCRIPTOR Burning Mouth Syndrome)	5
7	(MeSH DESCRIPTOR Guillain-Barre Syndrome)	7
8	(MeSH DESCRIPTOR Complex Regional Pain Syndromes EXPLODE ALL TREES) 35	
9	(MeSH DESCRIPTOR Phantom Limb)	3
10	(pain OR neuralgia* OR neuropathy OR neuropathic OR neuropathies OR burning mouth OR Guillain Barre OR Phantom Limb)	7265
11	(#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10)	7285
12	(MeSH DESCRIPTOR Transcranial Magnetic Stimulation)	104
13	(MeSH DESCRIPTOR Transcranial Direct Current Stimulation)	3
14	((transcranial OR trans-cranial OR theta-burst) NEAR3 (magnetic or direct current OR stimulation)) 154	
15	((repetitive OR navigated OR accelerated OR deep) NEAR3 (magnetic OR stimulation OR TMS))	173
16	((cathodal OR anodal OR dual OR bipolar OR bi-polar OR high-definition OR repetitive) NEAR3 (direct current OR tDCS))	4
17	((TMS OR aTMS OR dTMS OR nTMS OR rTMS OR TDCS OR HD-tDCS OR TBS OR iTBS OR cTBS) AND (magnetic OR direct current OR stimulation))	78
18	#12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17	232
19	#11 AND #18	23
20	#11 AND #18 in HTA FROM 2012 TO 2023	3

7. International HTA Database

URL: <https://database.inahta.org/>

Haun päivämäärä: 12.7.2023

Hakutulosten määrä: 0

Hakustrategia:

Tietokannan toiminnallisuuden takia haku toteutettiin keskeisimmillä hakusanoilla useassa erässä. Tietoasiantuntija seuloi tulokset, ja vain relevantit tulokset hyväksyttiin.

Haku 1:

MeSH-hakutoiminto

"Transcranial Magnetic Stimulation"[mh]

rajaus vuodet 2012–2023

24 tulosta, joista 1 käsitteli kokaiiniriippuvuuksien hoitoa, 1 aivokasvainten "presurgical planning", 1 aivohalvauspotilaan kuntoutusta muttei aivohalvaukseen liittyvää kipua, 21 käsitteli masennusta.

Ei ladattuja tuloksia

Haku 2:

MeSH-hakutoiminto

"Transcranial Direct Current Stimulation"[mh]

ei tuloksia

Haku 3:

Oletushakutoiminto

"transcranial magnetic stimulation" OR "transcranial direct current stimulation" OR "theta-burst stimulation"

rajaus vuodet 2012–2023

28 tulosta, joista 23 käsitteli masennusta, 1 aivohalvauspotilaan kuntoutusta muttei aivohalvaukseen liittyvää kipua, 1 kokaiiniriippuvuuksien hoitoa, 1 aivokasvainten "presurgical planning", 1 afasiaa, 1 hoitolaitosten ulkopuolella annettavaa sähköshokkihoitoa. Ei ladattuja tuloksia

8. International Guidelines Library

URL: <https://guidelines.ebmportal.com/>

Haun päivämäärä: 4.7.2023

Hakutulosten määrä: 0

Hakustrategia:

Tietokannan toiminnallisuuden takia haku toteutettiin keskeisimmillä hakusanoilla kahdessa erässä. Tietoasiantuntija seuloi tulokset, ja vain relevantit tulokset hyväksyttiin.

Haku 1:

transcranial magnetic stimulation

1 tulos, joka käsitteli migreenin lääkehoitoa. Ei tallennettu.

Haku 2:

transcranial direct current stimulation

ei tuloksia

Haku 3:

theta-burst stimulation

ei tuloksia

Liite 2. Mittarit ja niiden tulkinta

BAI = Beckin ahdistuneisuuskysely on 21-osiainen kliiniseen käyttöön tarkoitettu itse täytettävä kysymyssarja, johon potilas vastaa edeltävän viikon aikana esiintyneiden oireiden perusteella. Sen antama pistemäärä voidaan luokitella seuraavasti: 1–9 = ”ei ahdistuneisuus”, 10–18 = ”lievä ahdistuneisuus”, 19–29 = ”keskivaikea ahdistuneisuus”, 30–63 = ”ahdistuneisuus”. (98)

BDI = (Beck depression index) Beckin depressiokysely. Beckin depressiokysely on 21-osiainen kliiniseen käyttöön tarkoitettu itse täytettävä kyselylomake, joka on kehitetty alun perin masennusoireiden vaikeusasteen arviointiin kliinisessä tilanteessa. Beckin depressiokyselystä on olemassa useita kansainvälisiä versioita, joista vakiintuneessa kliinisessä käytössä Suomessa on 21-osiainen, Terveysportista löytyvä versio (Beck ym. 1979). Sen antama pistemäärä voidaan luokitella seuraavasti: 1–9 = ”ei masennusta”, 10–18 = ”lievä masennus”, 19–29 = ”keskivaikea masennus”, 30–63 = ”vaikea masennus”.

<https://www.terveysportti.fi/apps/dtk/tmi/article/tmm00157>. BDI:n käytön ongelmana ovat erilaiset käännösversiot, vaihtelevat seularajat ja tarkastelujaksot. (99)

BDI-II = Beck Depression Inventory Second Version. Beckin depressiokyselyn toinen versio on 21 kysymyksestä koostuva itseraportointiväline, joka on kehitetty arvioimaan masennusoireiden vakavuutta sekä nuorilla että aikuisilla. BDI-II on Aaron T. Beckin mukaan nimetty päivitetty versio alkuperäisestä Beck Depression Inventory -mittarista. Vastaajia ohjataan pohtimaan kokemuksiaan kahden viikon ajalta, mikä laajentaa sen soveltamisalaa verrattuna edeltäjänsä käyttämään yhden viikon aikajaksoon. Luettelo kattaa masennusoireiden kirjon, johon kuuluvat muun muassa surullisuus, syyllisyys, ärtyneisyys ja muutokset unirytmisissä. BDI-II antaa tietoa yksilöiden tunnetilasta, ja se auttaa lääkäreitä ja tutkijoita arvioimaan masennusoireiden vaikutusta ja vakavuutta. (100)

BPI = Brief Pain Inventory. Lyhyt kipukartoitus. BPI-mittarilla arvioidaan kipua kahdella tavalla: aistimusulottuvuudella mitataan kivun voimakkuutta, kun taas reaktiivisella ulottuvuudella selvitetään, miten kipu häiritsee potilaan elämää. Lisäksi kyselylomakkeessa tarkastellaan sellaisia näkökohtia kuin kivunlievitys, kivun laatu ja potilaan käsitys kivun syystä. BPI:ssä arvioidaan kivun voimakkuutta sen ”pahimman”, ”vähiten”, ”keskimääräisen” ja ”nykyisen” tilan mukaan. Kliinisissä tutkimuksissa joko ”pahinta” tai ”keskimääräistä” osa-aluetta on käytetty erikseen kivun vaikeusasteen osoittamiseen. BPI:llä arvioidaan kivun häiritsevyyttä seitsemässä päivittäisessä toiminnassa (yleinen toiminta, kävely, työ, mieliala, elämänilo, suhteet muihin ihmisiin ja uni). Pistemäärä on näiden osioiden keskiarvo, jota voidaan soveltaa, jos vähintään neljä osiota seitsemästä on täytetty. (101)

CGIC/CGI = (Clinical Global Impression) Kliininen yleisvaikutelma on psykiatriassa laajalti käytetty arviointiväline, joka on suunniteltu kolmen kohdan mittaiseksi asteikoksi, ja jolla voidaan arvioida potilaan mielenterveyden eri puolia. Ensimmäinen osa, Clinical Global Impression of Severity (CGIS) sisältää klinikon arvion potilaan sairauden vakavuudesta. Kliinikko arvioi 7-pisteisen asteikon avulla potilaan tilaa suhteessa kokemuksiinsa muiden saman diagnoosin saaneiden kanssa, ja asteikko vaihtelee 1:stä (normaali tila) 7:ään (vakava sairaus). Toisessa osassa, Clinical Global Impression of Change (CGIC) -mittarissa tarkastellaan potilaan tilan yleistä paranemista tai muuttumista ajan myötä. Samoin kuin CGIS:ssä, tässä osassa käytetään 7-portaista asteikkoa, jossa 1 tarkoittaa ”erittäin paljon parantunut” ja 7 ”erittäin paljon huonontunut”. Kolmas osa-alue koskee hoitovastetta, ja siinä arvioidaan sekä hoidon tehoa että hoitoon liittyviä haittavaikutuksia. Tämän asteikon arviot vaihtelevat 0:sta (mikä merkitsee merkittävää paranemista ilman sivuvaikutuksia) 4:ään (mikä merkitsee tilan pysymistä ennallaan tai huonontumista, jolloin sivuvaikutukset ovat suuremmat kuin terapeuttiset vaikutukset). Lääkäreiden on arvioitava kukin osatekijä erikseen, eikä mittarilla anneta yhtenäistä kokonaispistemäärää. (102)

DASS = (The Depression Anxiety Stress Scales) Masennuksen ja ahdistuneisuuden stressiasteikot on itseraportointiväline, joka on suunniteltu arvioimaan masennukseen, ahdistukseen ja stressiin liittyvää oireilua. Alun perin Lovibondin ja Lovibondin suunnittelema mittari syntyi masennukselle ja ahdistuneisuudelle ominaisten kliinisten ja diagnostisten oireiden tarkoituksellisen valinnan tuloksena, pois lukien yhteiset ilmenemismuodot. Tästä huolimatta DASS:n ensimmäisissä validoinneissa saatiin kolmas tekijä, stressi, joka kuvastaa rentoutumisvaikeuksiin, hermostuneisuuteen, ärtyneisyyteen ja levottomuuteen liittyviä oireita. DASS-42, mittarin alkuperäinen versio, koostuu kolmesta erillisestä asteikosta - masennus, ahdistus ja stressi - joista kukin on huolellisesti suunniteltu mittaamaan negatiivisten tunnetilojen ainutlaatuisia puolia. DASS-21, joka on tiivistetty versio, sisältää seitsemän valittua kohtaa kustakin asteikosta, on saanut laajan tunnustuksen tehokkaana ja käyttökelpoisena välineenä, jota tutkijat ja lääkärit käyttävät maailmanlaajuisesti. (103, 104)

HADS = (Hospital Anxiety and Depression Scale) Ahdistuneisuuden ja masennuksen asteikot sairaalahoidossa oleville on luotettava kyselylomake, jota käytetään yleisesti sekä kliinisissä että tutkimusympäristöissä. Sen ensisijaisena tarkoituksena on arvioida ahdistuneisuus- ja masennusoireiden vakavuutta lääketieteellisessä hoidossa olevilla henkilöillä. Asteikko koostuu 14 kysymyksestä, jotka on jaettu tasaisesti kahteen osa-asteikkoon, joissa kummassakin on 7 kysymystä ahdistuksesta ja masennuksesta. Kukin kysymys pisteytetään yleensä Likertin asteikolla, jossa vastaajat antavat numeerisen arvon osoittaakseen oireidensa voimakkuuden tietyn ajanjakson aikana. Ahdistuneisuuden ja masennuksen osa-asteikkojen pisteet lasketaan sitten erikseen, jolloin saadaan erilliset mittarit kummallekin tunnealueelle. Korkeammat pistemäärät viittaavat oireiden suurempaan vakavuuteen, mikä osoittaa mahdollisen lisäarvioinnin tai -tuen tarpeen. Tämän jälkeen vastaajat arvioivat kokemuksiaan tietyn ajanjakson aikana, ja tuloksena saadut pisteet antavat mitattavissa olevan osoituksen emotionaalisesta hyvinvoinnista. (105)

HAMA = Hamilton Anxiety Scale, Hamiltonin ahdistuneisuusasteikko. Hamiltonin ahdistuneisuusasteikko (HAMA-17) on standardoitu, kliinikon käyttämä mittari, jota käytetään tutkimuksessa yksilöiden ahdistusoireiden vakavuuden arviointiin ja kvantifiointiin. Asteikko koostuu 17 kohdasta, joilla arvioidaan kattavasti ahdistuneisuuden eri ulottuvuuksia, mikä antaa vivahteikkaan käsityksen potilaan tilasta. Kliinikot käyttävät HAMA-17-mittaria havainnoimalla ja kuultelemalla vastaajaa järjestelmällisesti ja antamalla kullekin kohdalle pisteitä oireiden havaitun vakavuuden perusteella. Tuloksena saadut pistemäärät tarjoavat objektiivisen mittarin tutkijoille, jotka tutkivat ahdistuneisuutta eri väestöryhmissä, mikä auttaa ymmärtämään tarkemmin ahdistukseen liittyviä ilmiöitä tutkimuksissa. (106)

HAMD-17 and HAMD-24: HAMD = Hamilton Scale for Depression (17 items or 24 items), Hamiltonin masennusarviointiasteikko (HAMD) on laajalti käytössä oleva kliinisen lääkärin käyttämä arviointiväline kliinisissä ja tutkimuksellisissa yhteyksissä. Sen ensisijaisena tarkoituksena on mitata yksilöiden masennusoireiden vakavuutta. Se koostuu masennuksen eri ulottuvuuksia käsittelevistä kysymyksistä, ja lääkärit käyttävät erityisiä kysymyksiä ja havaintoja arvioidakseen potilaiden vastauksia. Pisteytysjärjestelmässä arvot vaihtelevat 0:sta 2:een tai 0:sta 4:ään. 0 tarkoittaa oireiden puuttumista ja korkeammat pisteet merkitsevät oireiden vakavuuden lisääntymistä. Alemmat HAMD-pisteet viittaavat lievempiin masennusoireisiin, kun taas korkeammat pisteet osoittavat voimakkaampia ja laajempia oireita. Tuloksena saadut pistemäärät ovat objektiivinen mittari masennusoireiden voimakkuuden arvioimiseksi. HAM-D-24 ja HAM-D-17 ovat samankaltaisia, mutta HAM-D-24 sisältää lisäksi avuttomuutta, toivottomuutta ja arvottomuutta arvioivia kohtia. (107, 108)

HARS = Hamilton Anxiety Rating Scale Hamiltonin ahdistuneisuusasteikko Ks. edellä HAMA: Hamilton Anxiety Scale

HDRS (21) = The Hamilton Depression Rating Scale (HAMD-21) Hamiltonin masennuksen arviointiasteikko on työkalu, jolla voidaan arvioida yksilöiden masennusoireiden vakavuutta. Siinä on 21 kohtaa, mutta vain 17 kohtaa käytetään kokonaispisteytyksen laskemiseen. Asteikko keskittyy sairauteen liittyvien oireiden arviointiin eikä niinkään persoonallisuuspiirteiden tarkasteluun. Kokonaispistemäärästä jätetään pois kolme kohtaa, jotka

esiintyvät harvoin, vaikka niillä onkin merkitystä tietyissä tilanteissa. Toinen poissuljettu oire on oireiden vuorokausivaihtelu sillä perusteella, että se on ominaista muille oireille eikä se ole potilaalle lisätaakka. Asteikon kohdat jakautuvat kahteen luokittelumenetelmään. Ne, joilla on kolme arvosanaa, arvioidaan puuttuviksi (0), epäilyttäviksi tai vähäpätöisiksi (1) ja esiasteisiksi (2). Viisiportaisten kohtien osalta viimeinen taso jaetaan edelleen kolmeen luokkaan: lievä (2), kohtalainen (3) ja vaikea (4). Pohjimmiltaan HAMD-21:llä pyritään tarjoamaan perusteellinen arviointi masennusoireista noudattamalla erityisiä luokittelukriteerejä ja sulkemalla pois kohteita niiden esiintymistiheyden ja yleisen merkityksen perusteella masennuksen vakavuuden kannalta. (109)

Kipujanat NRS (numerical rating scale) tai VAS (visual analogue scale). Yksisuuntainen mittari, jonka avulla mitataan kivun intensiteettiä. Useita versioita, mutta useimmiten käytetään 11 pisteen numeerista asteikkoa (0–10). VAS-mittarina toimii 10 cm pitkä jana, jolle potilas merkitsee kokemansa kivun voimakkuuden. Vasen reuna eli 0 tarkoittaa tilannetta, jolloin potilas on kivuton, oikea reuna eli 10 pahinta mahdollista kipua. Kliinisesti merkittäväksi muutokseksi kivussa on katsottu 35 mm 0–100 mm VAS janalla (110, 111).

MOS = The MOS Sleep Scale. MOS unimittari on laajempaan MOS-kehukseen (Medical Outcome Study) kuuluva väline, jolla arvioidaan unen laadun ja häiriöiden eri näkökohtia. Se sisältää kuusi keskeistä ulottuvuutta: unihäiriöt, kuorsaus, herääminen hengenahdistukseen tai päänsärkyyn, unen riittävyys, päiväväsytys (somnolenssi) ja unen laatu. Asteikko tallentaa vastaajien arviot kustakin ulottuvuudesta ja antaa näin arvokasta tietoa yksilöllisistä unikokemuksista. Asteikko koostuu 12 kohdasta ja lukuun ottamatta kohtia 2, 10 ja 11, lasketaan uniongelmiä indeksiluku. Erityisesti "unen määrä" -ulottuvuus kuvastaa keskimääräistä yössä nukuttujen tuntien määrää, kun taas "optimaalinen uni" perustuu 7 tai 8 tunnin kriteeriin. Kysymyksissä 3–10 käytetään Likertin asteikkoa 1–6. Näin saatu kokonaispistemäärä muunnetaan asteikolle 0–100, mikä parantaa standardointia. Suuremmat pisteet asteikolla osoittavat ulottuvuuksien nimien sisältämiä ominaisuuksia, kuten lisääntynyttä unihäiriötä tai riittävyyttä. Pienempi kokonaispistemäärä on osoitus paremmasta unen laadusta, kun taas suurempi pistemäärä on osoitus voimakkaammista uneen liittyvistä haasteista. Tämä lähestymistapa tarjoaa kvantitatiivisen arvioinnin erilaisia tutkimus- ja kliinisiä sovelluksia varten. (112, 113)

MPQ = McGill Pain Questionnaire. McGillin kipukysely mittaa koettua kivun laatua ja intensiteettiä sekä kivun aiheuttamaa tunnetilaa. Mittarissa on kolme osaa: kivun laadun sanallinen kuvaus neljällä osa-alueella: aisti-peräinen (1–10), tunneperäinen (11–15), arvioiva (16), muut (17–20), toiseen osaan edellä mainituista vastauksista lasketaan kivun aiheuttamien seurausten luokittelu (Pain Rating Index, PRI). Kipu arvioidaan 1–5 portaisella asteikolla. Skaala 0–78 pistettä, suurempi pistemäärä kertoo kovemmasta kivusta. Kolmas osa, nykyhetken kivun intensiteetti (Present pain intensity, PPI) arvioidaan asteikolla 0 ei kipua – 5 sietämätön kipu. Lisäksi sanavalinnoista saadaan laadullista tietoa kivun luonteesta. Mittarista on kehitetty myös lyhyt, 15 kysymystä sisältävä versio, jossa kivun intensiteetti arvioidaan 4-portaisella asteikolla. Valikoitujen kipua kuvaavien sanojen lukumäärä, skaala 0–20. (114)

NPQ= Neuropathic Pain Questionnaire Neuropaattisen kivun kyselylomaketta voidaan käyttää neuropaattista kipua sairastavien potilaiden alkuseulonassa. Sillä voidaan myös mitata määrällisesti neuropaattisen kivun diagnosoinnissa ja arvioinnissa tärkeitä kuvaajia. Näin ollen sitä voidaan käyttää neuropaattisen kivun hoitojen seurannassa ja tulostittarina. (115)

NPS = The Neuropathic Pain Scale (NPS) Neuropaattisen kivun asteikko. Galerinin ja Jensenin suunnittelema neuropaattisen kivun asteikko (NPS) käsittää 10 kysymystä, joista seitsemässä on erityisesti sellaisia kuvaajia kuin voimakas, terävä, kuuma, tylsä, kylmä ja kutiava kipu, jotka kuvaavat potilaan kipua. Lisäksi termiä herkkä käytetään kuvaamaan potilaan kipuvastetta kevyeen kosketukseen tai vaatteisiin. Toisessa kohdassa tutkitaan kivun ajallista ulottuvuutta ja erotetaan toisistaan jatkuva ja ajoittainen kipu. Yhdeksännessä kohdassa arvioidaan kivun yleistä epämukavuutta, ja viimeisessä kohdassa mitataan sekä syvän että pinnallisen kivun voimakkuutta. Vastaajat arvioivat kokemuksiaan asteikolla, jossa otetaan huomioon muun muassa kivun voimakkuus ja esiintymistiheys. Pienempi pistemäärä voi viitata lievempään tai harvemmin esiintyvään kipuun, kun taas

suurempi pistemäärä viittaa voimakkaampaan tai useammin esiintyvään kipuun. Kymmenen kipua kuvaavan kohdan pisteet lasketaan yhteen, ja kukin kohta arvioidaan asteikolla 0–10. Pistemäärä 100 NPS:ssä merkitsee neuropaattisten oireiden voimakkainta esiintymistä. (116-118)

NPSI = The Neuropathic Pain Symptom Inventory (NPSI) Neuropaattisen kivun oirekysely on neuropaattisen kipukokemuksen arviointiin suunniteltu tutkimusväline. Kyselylomake sisältää eri osa-alueita neuropaattisen kivun kattavaan arviointiin. Näitä ovat kivun voimakkuus, aistimusulottuvuudet (pistely, kirvely, kirvely, pistely, puutuminen, kutina), allodynia (tuntohäiriö), painekipu ja lämpötilakipu. Kullakin osa-alueella käytetään numeerisia asteikkoja, jotka vaihtelevat välillä 0–10 tai 0–100, mikä helpottaa oireiden vakavuuden kvantifiointia. Neuropaattisen kivun vaikeusasteen kattavan mittauksen saamiseksi tutkijat laskevat kokonaisintensiiteettipistemäärän laskemalla yhteen kaikkien kymmenen kuvaajan pistemäärät. Korkea pistemäärä neuropaattisen kivun oirekartoituksessa (NPSI) viittaa neuropaattisen kivun oireiden vakavuuteen, kun taas matala pistemäärä viittaa lievempiin tai vähemmän voimakkaisiin oireisiin arvioiduilla osa-alueilla. (119)

NRS = Numeric rating scale. Numeerinen luokitteluasteikko. Yksisuuntainen mittari, jonka avulla mitataan kivun intensiteettiä aikuisilla. Mittarista on useita versioita, mutta useimmiten käytetään 11 pisteen numeerista asteikkoa. Korkeammat pisteet kertovat kovemmasta kivusta. (120)

PGIC = Patient Global Impression of Change Potilaan yleinen vaikutelma muutoksesta on 7-pisteinen asteikko, jonka avulla potilaat voivat arvioida terveydentilansa yleistä muutosta. Se on subjektiivinen mittari, jonka vastaukset vaihtelevat "erittäin paljon parantunut (1)" ja "erittäin paljon huonontunut (7)" välillä. Tämä asteikko antaa arvokasta tietoa siitä, miten potilas kokee muutokset tilassaan, ja tarjoaa laadullisen näkökulman objektiivisempien kliinisten arviointien rinnalle. Tutkijat ja terveydenhuollon ammattilaiset käyttävät PGIC-asteikkoa usein arvioidakseen hoitojen tai toimenpiteiden kokonaisvaikutusta potilaan näkökulmasta. (121)

PSQI = The Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) Pittsburghin unenlaatuindeksi on tutkimusväline, jota käytetään yksilöiden unenlaadun arviointiin ja kvantifiointiin. Siihen sisältyy muuttujia, kuten unen kesto, latenssi ja häiriöt, jotka mitataan järjestelmällisesti keräämällä itse ilmoitettuja tietoja määritellyn ajanjakson aikana. Tutkijat suosivat PSQI:tä, koska sen avulla pystytään puolueettomasti ymmärtämään eri väestöryhmien nukkumistottumuksia ja -häiriöitä eri tavoin tutkimusten yhteydessä. (122)

SAS = Zung Self-Rating Anxiety Scale. SAS Zungin itsearviointin ahdistuneisuusasteikko on kyselylomake. Asteikkoa käytettäessä potilasta pyydetään arvioimaan kutakin 20 kohtaa sen mukaan, miten se on koskenut häntä viimeisen viikon aikana, seuraavilla neljällä määrällisellä aikavälillä: Ei lainkaan TAI vähän aikaa, Jonkin verran aikaa, Suurimman osan aikaa, Useimmiten TAI koko ajan. SAS-asteikko on rakennettu siten, että vähemmän ahdistunut potilas saa asteikolla alhaisen pistemäärän ja enemmän ahdistunut potilas korkeamman pistemäärän. SAS:n pisteytyksessä vastaukselle annetaan arvo 1, 2, 3 ja 4 sen mukaan, onko kohta muotoiltu myönteisesti vai kielteisesti. SAS:n (ja tarkkailijan arvioiman ahdistuneisuusmittarin (Anxiety Status Inventory, ASI)) indeksi saadaan jakamalla 20 kohdasta saatujen arvojen (raakapistemäärien) summa 80 mahdollisella enimmäispistemäärällä, joka muunnetaan desimaaliluvuksi ja kerrottiin 100:lla. (123)

SDS= Zung Self-Rating Depression Scale. SDS Zungin itsearviointin masennusasteikko on kyselylomake, jonka tarkoituksena on arvioida masennusta arvioimalla neljää vallitsevaa ominaispiirrettä: läpitunkevia tunteita, fysiologisia vastineita, muita häiriöitä ja psykomotorisia toimintoja. Kyselyssä on 20 kohtaa, ja osallistujat antavat kullekin kohdalle arvosanan 1–4 sen mukaan, kuinka usein he kohtaavat kuvattuja tunteita tai käyttäytymistä. Asteikon pistemäärä vaihtelee vähintään 20:stä enintään 80:een. Kumulatiivinen pistemäärä luokitellaan sitten neljään eri luokkaan, jotka vaihtelevat "normaalista" "vakavasti masentuneeseen". (124-126)

SF 36 = 36-kohtainen lyhyt kyselylomake elämänlaadun mittaamiseksi (SF-36) on usein käytetty, hyvin tutkittu, itse raportoitu terveyden mittari. Se on peräisin Medical Outcomes Study -nimisestä tutkimuksesta [1]

elämänlaadun objektiivista mittaamista varten. Se koostuu 36 kysymyksestä, jotka kattavat kahdeksan terveyden osa-aluetta [2]:

1) Terveysongelmista johtuvat fyysisen toiminnan rajoitukset. 2) Rajoitukset sosiaalisessa toiminnassa fyysisten tai emotionaalisten ongelmien vuoksi. 3) Rajoitukset tavanomaisissa roolitoiminnoissa fyysisten terveysongelmien vuoksi. 4) Ruumiillinen kipu 5) Yleinen mielenterveys (psykologinen stressi ja hyvinvointi). 6) Rajoitukset tavanomaisissa roolitoiminnoissa tunne-elämän ongelmien vuoksi. 7) Elinvoima (energia ja väsymys). 8) Yleinen käsitys terveydestä. SF-36-mittaria käytetään usein henkilön tai väestön elämänlaadun (QOL) mittaamina. (127)

SF-MPQ = Short-Form McGill Pain Questionnaire McGillin kipukyselylomake on suunniteltu yksilön kipukokemuksen nopeaan ja kattavaan selvittämiseen. Siinä on 15 kuvaajaa, jotka kattavat aisti- ja tunneulottuvuudet. Osallistujat arvioivat kunkin kuvaajan voimakkuutta asteikolla 0–3, mikä mahdollistaa kivun eri näkökohtien standardoidun arvioinnin. Tutkijat ja lääkärit pitävät tätä kyselylomaketta hyödyllisenä, koska sen avulla voidaan kartoittaa ja kvantifioida kivun eri ulottuvuuksia. (128)

SF-MPQ2 = Lyhyt McGill-kipukyselylomake 2 (SF-MPQ-2) on alkuperäisen McGill-kipukyselylomakkeen parannettu versio, joka on suunniteltu arvioimaan ja mittaamaan kivun eri ulottuvuuksia. Tutkijat, kuten Melzack, kehittivät SF-MPQ-2:n päivitettyinä ja kattavampana työkaluna, ja se tarjoaa vivahteikkaan käsityksen kipukokemuksista ja niiden vaikutuksesta yksilöihin. Laajennettu valikoima aisti- ja tunneperäisiä kuvaajia auttaa kuvaamaan kivun ominaisuuksia ja tunneulottuvuuksia entistä vivahteikkaammin. Kvantitatiivisen pisteytysjärjestelmän käyttöönotto lisää tarkkuutta kivun voimakkuuden ja luonteen arviointiin. Vaikka SF-MPQ-2:ssa on säilytetty PPI-asteikko (Present Pain Intensity, kivun voimakkuus), siinä otetaan käyttöön kivun visuaalinen analoginen asteikko (VAS), joka tarjoaa vastaajille yksityiskohtaisen keinon ilmoittaa kivun voimakkuus. Näillä parannuksilla pyritään korjaamaan alkuperäisessä versiossa havaittuja rajoituksia, ja yleisenä tavoitteena on tarjota parannettu ja standardoitu lähestymistapa kivun arviointiin. (129, 130)

SQ = Sleep Quality Unen laatua (SQ) arvioidaan asteikolla 1–10. Se on subjektiivinen mittari, jota käytetään arvioimaan yksilön kokemaa unen laatua. Vastaaja pyydetään yleensä arvioimaan yleistä unen kokemustaan eri tekijöiden perusteella, kuten unen kesto, unen syvyys, nukahtamisen helppous ja levollisuuden tunne heräämisen jälkeen. Pistemäärä 1 SQ-asteikolla voi merkitä huonoa unenlaatua, jota kuvaavat nukahtamisvaikeudet, tiheät heräämiset ja yleinen levottomuuden tunne. Kun pistemäärä nousee arvoon 10, se viittaa parantuneeseen unenlaatuun, joka heijastaa pidempiä ja levollisempia unijaksoja, vähäisiä häiriöitä yön aikana ja yleisesti ottaen myönteistä unikokemusta. (131)

VAS = Visual Analogue Scale. VAS-janoista on useita versioita, esim. yleisesti käytetty 10-portainen visuaalinen kipujana, jossa korkeammat pisteet kertovat kovemmasta kivusta. VAS-janat ovat kuvallinen menetelmä, jonka avulla vastaaja voi arvioida kysyttävän asian voimakkuutta. Riippuen tarpeesta sen avulla arvioidaan terveydentilaa, kivun intensiteettiä tai kivun haittaavuutta. VAS-kipujana on 10 cm pituinen, janan vasen pää vastaa tilannetta, jossa ei ole kipua (0) ja oikea pää pahinta kuviteltavissa olevaa kipua (10). Arvo saadaan mittamalla merkin kohta. VAS-mittarin asteikko voi myös olla 1–100 (mm). EQ-5D-VAS-mittarin janan yläpää vastaa tilannetta, jossa terveydentila on paras mahdollinen kuviteltavissa oleva terveydentila ja alapää pahinta kuviteltavissa olevaa terveydentilaa. (120, 132, 133)

VNS = Visual Numeric Scale Visuaalinen numeerinen asteikko VNS yhdistää numeerisen asteikon ominaisuuksia ja vahvan visuaalisen näytävyyden kuten koko ja varjostus. Se on pylväsdiagrammi, jossa pylvään korkeus lisääntyy ja pylvään tummuus lisääntyy siirryttäessä asteikolla ei kipua (1) suuntaan sietämätön kipu (10). (134)

Liite 3. rTMS ja tDCS: RCT:t päätaulukot

Päätaulukko 1: rTMS 10 Hz:n M1, RCT:t

Tutkimus Maa Rekisteröinti Harhan riski	Tutkimus- tyyppi Potilasmäärä (% naisia) Ikä	Kivun tyyppi Kivun kesto	Kipulääkitys (%)	Kelan tyyppi ja merkki	Stimulaation kohdealue Kohdistus- tapa	Stimulaatio- protokolla	Vertailu- interventio (¹ Tunnisti)	Hoito-pro- tokolla	Seu- ranta- aika	Tulosmuuttuja	Poti- las- määrä (A/V)	Aktiiviryhmä (rTMS) (ryhmän sisäi- nen muutos)	Vertailu- ryhmä (Lume- stimulaatio) (ryhmän sisäi- nen muutos)	Tilastollinen merkitsevyys (ryhmien välinen ero; ANOVA)
Malavera (2016) USA Kyllä 	RCT N=54 (27/27) (7 % naisia) 33,9 ± 8,4 v	Aavesärky Akt 7,4 ± 5,6 v Lume 8,2 ± 6,3 v	Tulehduskipu- lääkkeet (28,5 % vs 37,0 %, p=0,12)	F8c, Magstim Rapid2 magnetic stimulator	M1 ER	rTMS 10 Hz, 90% RMT, 1200 p, 20 min	Aito lume ¹ Oikein ar- vaamisen todennäköi- syys p = 0,704	10 peräkk arkipv	Lähtöti- lanne	Kivun intensiteetti, ka. VAS	27/27	4,98 ± 1,97	4,82 ± 1,98	NS
									15 pv	Kivun intensiteetti, ka. VAS	27/27	2,28 ± 2,51	3,71 ± 2,97	1,42, 95% CI [-0,07; 2,93] p=0,06
										ΔVAS	27/27	-53,4% ± 53,1%	-22,9% ± 57,2% n=11	MD 30,4%; 95% CI: [0,30; 60,58] p=0,03
										Hyötyjien (>30%) osuus, n (%)	27/27	19 (70,3%)	11 (40,7%)	NS RR 1,72, 95% CI: [1,03; 2,89]
										Hyötyjien (>50%) osuus, n (%)	27/27	17 (62,9%)	9 (33,3%)	NS RR 1,88, 95% CI: [1,02; 3,46]
									30 pv	Kivun intensiteetti, ka. VAS	27/27	3,02 ± 2,64	3,88 ± 2,68	NS 0,86, 95% CI [-0,59; 2,31]: p=0,24 RM-ANOVA: yhdysvaikutus F(2,104)=3,25; p=0,04
										ΔVAS, ka.	27/27	-37,7 ± 52,4%	-15,0 ± 53,9%	NS MD 22,8%; 95% CI: [-6,25; 51,79]; p=0,12
										Hyötyjien (>30%) osuus, n (%)	27/27	15 (55,5%)	9 (33,3%)	RR 1,66; 95% CI: [0,88; 3,13]
										Hyötyjien (>50%) osuus, n (%)	27/27	13 (48,1%)	6 (22,2%)	RR 2,16; 95% CI: [0,96; 4,85]
										Kivun intensiteetti, ka. VAS	27/27			RM ANOVA: Päävaikutus rTMS: F=7,54, p<0,1 time F=19,49 p<0,0001
										15 pv SDS, ka.	27/27	25,1 ± 65,87	24,2 ± 4,39	
										15 pv SAS, ka.	27/27	25,8 ± 7,02	25,1 ± 5,52	
										30 pv SDS, ka.	27/27	24,9 ± 9,05	23,2 ± 2,99	NS RM ANOVA: time F= 4,55, p = ,01
										30 pv SAS, ka.	27/27	23,8 ± 7,27	24,4 ± 4,24	NS RM ANOVA: time: F=7,91, p<,0001

 = Harhan riski on arvioitu matalaksi; CI = luottamusväli; Hz = hertsi; kk = kuukausi; M1 = motorinen liikeaivokuori; N = otoskoko; NS (not statistically significant) = ei tilastollisesti merkitsevä; p = pulssi; pv = päivä; RMT = lepomotorinen kynnyks; rTMS = sarjamagneettistimulaatio; RR = riskisuhde; SAS = Zung Self-Rating Anxiety Scale; SDS = Zung Self-Rating Depression Scale; VAS = Visual analogue scale; v = vuosi.

Päätaulukko 1 (jatkuu)

Tutkimus Maa Rekisteröinti- Harhan riski	Tutkimus- tyyppi Potilasmäärä (% naisia) Ikä	Kivun tyyppi Kivun kesto, kk	Kipulääkitys (%)	Kelan tyyppi ja merkki	Stimulaation kohdealue Kohdistus- tapa	Stimulaatio- protokolla	Vertailu-in- terventio ([#] Tunnisti)	Hoito-pro- tokolla	Seu- ranta- aika	Tulosmuuttuja	Potilas- määrä (A/V)	Aktiiviryhmä (rTMS)	Vertailuryhmä (Lume-stimulaa- tio)	Tilastollinen merkit- sevyys (ryhmien välinen ero; ANOVA)
Ma (2015) Kiina Ei 	RCT N=49 (24/25) (41 % naisia) Akt /Lume 65,4 ± 10,5 v/ 67,3 ± 11,9 v	Posther- peettinen neuralgia Akt / Lume 17,3 ± 24,1 kk /15,7 ± 23,2 kk	Akt/Lume (%) Gabapentiini 80/90 Tramadoli 25/40 Methylcobala- miini 30/35 Aseta- minofeeni 10/15 Oksycodoni 10/15	Pyöreä kela (B9076), Magnetic Stimula- tor (Yiruide CCY-III, Wuhan, China)	M1	rTMS 10 Hz, 80% RMT, 1500 p, 30 min	Lume kela suun- nattu sivuun	10 peräkk arkipv	Lähtöti- lanne	Kivun intensi- teetti, VAS	20/20	6,3 ± 1,7	6,8 ± 1,6	p=0,399
									10 pv	VAS	20/20	3,7 ± 0,9 [#]	6,3 ± 0,9 [#]	p=0,001
									10 pv	Kivun alenema, ka., VAS (%).	8, joilla ki- pua <6 kk	51,9% 95% CI: [30,7: 73,1]		
									10 pv	Kivun alenema, ka., VAS (%)	12, joilla ki- pua ≥6 kk.	32,3% 95% CI: [16,9; 47,7] p=0,106		
									1 kk	VAS	20/20	3,6 ± 0,9*	5,8 ± 1,1*	p=0,001
									3 kk	VAS	20/20	3,2 ± 0,9 [#] p=0,001	5,6±1,0 [#]	p=0,001
									10 pv	PGIC	20/20	3,2 ± 0,4 [#]	4,0 ± 0,35 [#]	p=0,003 F=2,348, p=0,003
									1 kk		20/20	3,4 ± 0,4 [#]	4,2 ± 0,35 [#]	p=0,011; F=2,387, p=0,011
									3 kk		20/20	3,6 ± 0,55 [#]	4,4 ± 0,4 [#]	p=0,029; F=2,182, =0,029
									1 kk	SQ	20/20	3,6 [#]	4,8 [#]	p=0,032; F=0,171, p=0,032
									3 kk	SQ	20/20	3,4 [#]	4,5 [#]	p=0,078; F=1,350, p=0,235
									3 kk	SF-MPQ	20/20			F=1,350, p=0,235
									3 kk	SDS	20/20			F=1,121, p=0,296

 = Harhan riski on arvioitu korkeaksi; [#]Arvo mitattu kuviosta; CI = luottamusväli; Hz = herts; kk = kuukausi; M1 = motorinen liikeaivokuori; MD = keskimääräinen ero; N = otoskoko; NS (not statistically significant) = ei tilastollisesti merkitsevä; PGIG = Patient Global Impression of Change; p = pulssi; pv = päivä; RMT = lepomotorinen kynnys; rTMS = sarjamagneettistimulaatio; RR (Risk Ratio) = riskisuhde; SDS = Zung Self-Rating Depression Scale; SF-MPQ = Short McGill Pain Questionnaire; SQ = Sleep quality; VAS = Visual analogue scale; v = vuosi.

Päätaulukko 1 (jatkuu)

Tutkimus Maa Rekisteröinti Harhan riski	Tutkimus- tyyppi Potilasmäärä (% naisia) Ikä	Kivun tyyppi Kivun kesto, kk	Kipulääkitys (%)	Kelan tyyppi ja merkki	Stimulaation kohdealue Kohdistus- tapa	Stimulaatio- protokolla	Vertailu-in- terventio ([†] Tunnisti)	Hoido-pro- tokolla	Seu- ranta- aika	Tulosmuut- tuja	Poti- las- määrä (A/V)	Aktiiviryhmä (rTMS)	Vertailu- ryhmä (Lume- stimulaatio)	Tilastollinen merkitsevyys (ryhmien välinen ero; ANOVA)
Picarelli (2010) Brasilia Ei 	RCT N=23 (12/11) (61 % naisia) 42,1 ± 11 v	Tyypin 1 CRPS ylä- raajassa 10–180 kk	Vakioitu lää- kehoito: Naprokseeni 250 mg, Amitriptyliini 50 mg, Karbamatse- piini 200 mg	F8c, MC- B70, MagVen- ture To- nika Elektronik	M1	rTMS 10Hz, 100% RMT, 2500 p	Aito lume [‡] arvauk- sissa ei eroa ryh- mien väillä	10 peräkk arkipv	Lähtöti- lanne	Kipu, VAS	12/11	9,3 ± 0,9	8,8 ± 1,0	p=0,504
									Hoidon pääty- essä	Δ VAS Alenema %	11/11	-5,2 (56,9%) p=0,001	-2,4 (27,4%) p=0,0009	
									3 kk	Δ VAS Alenema %	11/11	-1,17 (13,7%) p=0,836	-1,91 (21,7%) p=0,0069	95% CI [-0,26; -2,36] (RM-ANOVA: F=3,58 p<0,0001)
									3 kk	Δ MPQ	11/11	ER	ER	
									3 kk	Δ HDRS	11/11	ER	ER	
									3 kk	Δ HARS	11/11	ER	ER	

 = Harhan riski on arvioitu korkeaksi; CI = luottamusväli; CRPS = monimuotoinen paikallinen kipuoireyhtymä; ER = ei raportoitu; HARS = The Hamilton Anxiety Rating Scale; HDRS = The Hamilton Depression Rating Scale; Hz = hertsi; kk = kuukausi; M1 = motorinen liikeaivokuori; N = otoskoko; p = pulssi; pv = päivä; RMT = lepomotorinen kynnyks; rTMS = sarjamagneettistimulaatio; MPQ = McGill Pain Questionnaire; VAS = Visual analogue scale; v = vuosi.

Päätaulukko 1 (jatkuu)

Tutkimus Maa Rekisteröinti Harhan riski	Tutkimus- tyyppi Potilas- määrä (% naisia) Ikä	Kivun tyyppi Kivun kesto	Kipulääkitys (%)	Kelan tyyppi ja merkki	Stimu-laation kohdealue Kohdistus- tapa	Stimulaatio- protokolla	Vertailu- interven- tio ([#] Tunnisti)	Hoito- proto- kolla	Seu- ranta- aika	Tulos- muuttuja	Potilas- määrä (A/A/V)	Aktiiviryhmä 10Hz (*arvot mitattu taulukosta)	Aktiiviryhmä 5 Hz (*arvot mitattu taulukosta)	Vertailu- ryhmä (Lume-sti- mulaatio) (*arvot mi- tattu taulu- kosta)	Tilastollinen merkit- sevyys (ryhmien välinen ero; ANOVA: yhdysvaiku- tus)
Pei (2019) Kiina Ei 	RCT N=75 (25/25/25) (40 % nai- sia) Akt 10Hz 65,4 ± 10,5v Akt 5Hz 65,9 ± 12,3v Lume 67,3 ± 11,9v	Postherpeetti- nen neuralgia Akt 10Hz 17,33 ± 24,1kk Akt 5 Hz 16,5 ± 20,4kk Lume 15,7 ± 23,2kk	Viikottain her- moblokki (2,5 ml 2% Li- docain), lii- säksi Gabapentiini, Tramadoli, Mekobala- miini	pyöreä kela (6,5 cm hal- kaisija), Yiruide CCY-III	M1	rTMS 10 Hz 80% RMT, 1500p, 17,5 min rTMS 5 Hz 80% RMT, 1500 p 17,5 min	Lume, vain ää- niärsyke	15 pe- räkk pv	Lähtöti- lanne	Kivun va- kavuus VAS	25/25/25	6,3 ± 1,7	6,9 ± 1,1	6,8 ± 1,6	p= 0,395
									Hoidon päättö- essä	VAS	20/20/20	3,2 ± 0,3 [#]	4,2 ± 0,3 [#]	6,7 ± 0,5 [#]	x
										PGIC	25/25/25	3,2 ± 0,3 [#]	4,0 ± 0,4 ^{**}	4,1 ± 0,3 [#]	
									1 kk	VAS	22/22/23	3,1 ± 0,4 [#]	4 ± 0,4 [#]	6,8 ± 0,5 [#]	10Hz vs 5Hz p=0,013 10Hz vs Lume: p=0,001 5Hz vs Lume: p=0,001
									1 kk	PGIC	20/20/20	3,0 ± 0,45 [#]	3,6 ± 0,3 [#]	4,3 ± 0,2 [#]	
									2 kk	VAS	20/20/20	3 ± 0,5 [#]	4,2 ± 0,4 [#]	6 ± 0,8 [#]	10Hz vs 5Hz: p=0,007 10Hz vs Lume: p=0,001 5Hz vs Lume: p=0,001
									2 kk	PGIC	20/20/20	3,0 ± 0,4 [#]	3,6 ± 0,4 [#]	4,5 ± 0,2 [#]	
									2 kk	SF-MPQ	20/20/20				3 ryhmän ero F=0,935, p=0,338
									2 kk	SQ	20/20/20	3,0 ± 0,8	3,6 ± 0,6	4,5 ± 1,05	10Hz vs 5Hz F=2,228, p=0,0247 3 ryhmän ero: NS 10Hz vs Lume: F=8,264, p=0,011 5Hz vs Lume: F=6,352, P=0,024
									2kk	SDS	20/20/20				3 ryhmän ero F=1,121, p=0,3551

 = Harhan riski arvioitu kohtalaiseksi; [#]Arvo mitattu kuviosta; Hz = hertsi; kk = kuukausi; M1 = motorinen liikeaivokuori; N = otoskoko; NS (not statistically significant) = ei tilastolli-
sesti merkitsevä; PGIC = Patient Global Impression of Change; p = pulssi; pv = päivä; RMT = lepomotorinen kynnys; rTMS = sarjamagneettistimulaatio; SDS = Zung Self-Rating Depres-
sion Scale ; SF-MPQ = Short Form McGill Pain Questionnaire; SQ = Sleep quality; VAS = Visual analogue scale; v = vuosi.

Päätaulukko 1 (jatkuu)

Tutkimus Maa Rekisteröinti Harhan riski	Tutkimus- tyyppi Potilas- määrä (% naisia) Ikä	Kivun tyyppi Kivun kesto	Kipulääki- tys (%)	Kelan tyyppi ja merkki	Stimulaa- tion kohde- alue Kohdistus- tapa	Stimulaa- tio- protokolla	Vertailu- interven- tio (¹⁸ Tunnisti)	Hoito-pro- tokolla	Seuranta- aika	Tulosmuuttuja	Potilas- määrä (A/A/V)	Aktiiviryhmä (M1, *mitattu kuvioista)	Aktiivi- ryhmä (DLFPC)	Vertailu- ryhmä (Lume-sti- mulaatio)	Tilastollinen merkitsevyys (ryhmien välinen ero, seka- mallin ryhmä*aika -yhdysvai- kut)
Attal (2021) Ranska Kyllä 	RCT N=152 (49/52/48) (25–28 % naisia) Akt-M1 56,7 ± 12,3, Akt-DLPFC- 56,5 ± 11,6, Lume 52,9 ± 11,9	Trauman tai leik- kauksen jälkeinen hermo- vamma Sensorinen polyneuro- patia , Hermo- juurikipu , Posther- peettinen neuralgia 72–98 kk	Ryhmä M1/DFPFC/Lu- me Antidep- resantti 35/37/46 Anti-epilepti 43/50/55 Heikko opioidi 37/42/40 Vahva opioidi 12/19/15 Lidokainvoide 10/15/19 Ensiliinjan ki- pulääke 57/60/56 Ei kipulää- kettä 10/8/6	F8c Cool- B65 A/P, Mag- Venture	M1 (n=49) DLFPC (=52) (Lume (n=48) Neuronavi- gaatio	rTMS 10 Hz , 80% RMT, 3000 p, 15 min	Aito lume ¹⁸ Oikein arvaami- sen toden- näköisyys Akt p=0,42 Lume p=0,33	YLLÄPITO 21 vk/ 10 stimul vk 2–4: 1 stimul vii- kossa vk 5–10 1stimul joka 2 vk vk 11–22 1 stimul joka 3 vk vk 23–25: ei stimul.	Lähtötilanne	Kivun intensiteetti, ka., BPI	49/52/48	7,0 ± 1,4	6,5 ± 1,6	6,9 ± 1,3	
									5 pv	ΔBPI Alenema %	49/43/47	-0,8 ± 1,4 -29,6 ± 23,6	-0,7 ± 1,7 -29,3 ± 26,0	-0,7 ± 1,4 -28,9 ± 26,6	NS
									6 vk (2 vk edellisestä sti- mulaatiosta)	ΔBPI	n=121 (81%)	-1,2 ± 1,6	-0,6 ± 1,7	-0,4 ± 1,34	
									25 vk (3 vk viimei- sen stimulaa- tion jälkeen)	ΔBPI	39/29/25	-1,5 ± 1, 8	-0,9 ± 2,2	-0,8 ± 1,5	M1 vs. Lume: -0,048 ± 0,01, 95 % CI: [-0,09, -0,01], p= 0,01 DLFPC vs. Lume: -0,003 ± 0,01, 95 % CI: [-0,04; 0,03], p=0,87
									0→6 vk	Kivun alenema (0–100%)	n=121 (81%)	39,8 ± 26,7	31,2 ± 28,1	23,4 ± 26,1	
									0→25 vk	Kivun alenema (0–100%)	39/29/25	40,5 ± 32,5	28,6 ± 30,4	24,4 ± 24,3	
									6 vk	PGIC (%parantunut)	121 (81%)	66,7	61,8	41,9	
									6 vk	CGIC (%parantunut)	121 (81%)	61,0	60,0	35,7	
									25 vk	PGIC (%parantunut)	39/29/25	64,1	55,2	44,0	
									25 vk	CGIC (%parantunut)	39/29/25	64,1	53,6	41,7	
									25 vk	ΔMPQ tunne	39/29/25	-4,1± 6,9	-1,5 ± 6,7	0,1± 6,8	M1 vs Lume p=0,02 DLFPC vs Lume p=0,18
									25vk	ΔHADS masennus	39/29/25	-0,6 ± 3,1	-0,9 ± 3,0	-1,4 ± 3,0	M1 vs Lume p=0,43 DLFPC vs Lume p= 0,82
									25 vk	ΔHADS ahdistus	39/29/25	-2,1 ± 3,7	-2,1 ± 2,7	-2,0 ± 2,9	M1 vs Lume p=0,79 DLFPC vs Lume p=0,67
									25 vk	ΔBDI	39/29/25	-1,4 ± 5,7	-2,2 ± 2,6	-1,6 ± 2,5	M1 vs Lume p=0,53 DLFPC vs Lume p=0,81

 = Harhan riski arvioitu kohtalaiseksi; BDI = Beck Depression Index; CI = luottamusväli; CGIC = Clinical Global Impression of Change; DLPFC = dorsolateraalinen prefrontaalikorteksi; HADS = Hospital Anxiety and Depression Scale; Hz = herts; kk = kuukausi; M1 = motorinen liikeaivokuori; MD = keskimääräinen ero; N = otoskoko; NS (Not Statistically Significant), ei tilastollisesti merkitsevä; PGIG = Patient Global Impression of Change; p = pulssi; pv = päivä; RMT = lepomotorinen kynnys; rTMS = sarjamagneettistimulaatio; RR = riskisuhde; SDS = Zung Self-Rating Depression Scale; MPQ = McGill Pain Questionnaire; SQ = Sleep quality; VAS = Visual analogue scale; v = vuosi; vk = viikko.

Päätaulukko 1 (jatkuu)

Tutkimus Maa Rekisteröinti Harhan riski	Tutkimus- Tyyppi Puhdistus- jakso (PJ) Potilasmäärä (% naisia) Ikä	Kivun tyyppi Kivun kesto	Kipulääkitys (%)	Kelan tyyppi ja merkki	Stimulaation kohdealue Kohdistus- tapa	Stimulaatio- protokolla	Vertailu-in- terventio (^{RT} Tunnisti)	Hoito-proto- kolla	Seu-ranta- aika	Tulosmuuttuja	Poti- las- määrä	Aktiiviryhmä (rTMS)	Vertailu- ryhmä (Lume- stimulaatio)	Tilastollinen mer- kitsevyys (ryhmien välinen ero; ANOVA)
Kang (2009) Etelä-Korea Ei 	RCT Vaihto- vuorokoe PJ 84 pv N=13 (ER) 54,8±13,7 v	Selkäydin- vammaan liit- tyvä neuro- paattinen kipu ≥15 kk	Antikonvulsantti, NSAID tuleh- duskipulääke, antidepressantti	Magstim 200 sti- mulator Fc8	M1 Manuaalinen kohdistus	rTMS 10 Hz, 80% RMT 1000 p	Lume kela suun- nattu pois- päin	Akt. tai lumesti- mulaatio arkipäi- visin 5 pv ajan - 12 vk puhdistus- jakso – Lume- tai akt. stimulaatio arkipäivisin 5 pv ajan.	Lähtötilanne	24 h keskim. kipu, NRS	11	6,45 ± 2,25	6,18 ± 1,83	
									1 vk	24 h keskim. kipu, NRS, (% muutos)		5,45 ± 1,81 (-15,5 %)	5,91 ± 2,07 (-0,43 %)	NS
									3 vk	24 h keskim. kipu, NRS (% muutos)	11	5,91 ± 2,43 (-8,4 %)	6,18 ± 1,99 (0 %)	NS 95 % CI: [-2,13;1,59]
									5 vk	24 h keskim. kipu, NRS (% muutos)		5,36 ± 2,06 (-16,9 %)	6,45 ± 1,97 (-0,43 %)	NS 95 % CI: [-2,77; 0,59]
									7 vk	24 h keskim. kipu, NRS (% muutos)		5,7 ± 2,05 (-11,6 %)	5,91 ± 2,12 (0,43 %)	NS 95 % CI: [-1,95; 1,53]
									Lähtötilanne	Pahin mahdollinen kipu, NRS		7,91 ± 1,45	7,18 ± 1,72	
									1 vk	Pahin mahdollinen kipu, NRS (% muutos)		6,73 ± 1,86 (-14,1%)	7,36 ± 1,29 (6,85%)	
									3 vk	Pahin mahdollinen kipu, NRS (% muutos)	11	6,27 ± 1,85 (-20,7%)	7,27 ± 0,79 (7,89%)	95 % CI: [-2,19; 0,19]
									5 vk	Pahin mahdollinen kipu, NRS (% muutos)		6,91 ± 2,43 (-13,5)	7,64 ± 0,67 (12,2)	95 % CI: [-2,22; 0,76]
									7 vk	Pahin mahdollinen kipu, NRS (% muutos)		7,00 ± 2,05 (-12,0)	7,64 ± 0,81 (11,4)	95 % CI: [-1,94; 0,66]
									Lähtötilanne	Kivun häiritsevyys, BPI		40,1 ± 11,8	35,5 ± 12,1	
									1 vk	BPI (% muutos)		35,5 ± 8,89 (-11,5%)	37,9 ± 11,5 (+6,76%)	
									3 vk	BPI (% muutos)	11	37,3 ± 11,3 (-6,98)	38,0 ± 11,9 (7,04)	95 % CI: [-10,40; 9,00]
									5 vk	BPI (% muutos)		33,5 ± 11,5 (-16,5)	38,3 ± 10,2 (7,89)	95 % CI: [-13,88; 4,28]
									7 vk	BPI (% muutos)		36,6 ± 12,3 (-8,73)	36,4 ± 10,6 (2,54)	95 % CI: [-9,40; 9,80]

 = Harhan riski on arvioitu korkeaksi; CI = luottamusväli; Hz = herts; kk = kuukausi; M1 = motorinen liikeaivokuori; MD = keskimääräinen ero; N = otoskoko; NRS = Numerical rating scale; NS (not statistically significant) = ei tilastollisesti merkitsevä; PJ = puhdistusjakso; p = pulssi; pv = päivä; RMT = lepomotorinen kynnys; rTMS = sarjamagneettistimulaatio; RR = riskisuhde; v = vuosi; vk = viikko.

Päätaulukko 1 (jatkuu)

Tutkimus Maa Rekisteröinti Harhan riski	Tutkimus- tyyppi Puhdistus- jakso (PJ) Potilasmäärä (% naisia) Ikä	Kivun tyyppi Kivun kesto	Kipulääkitys (%)	Kelan tyyppi ja merkki	Stimulaation kohdealueet Kohdistus- tapa	Stimulaatio- protokolla	Vertailu-in- terventio ([†] Tunnisti)	Hoito-pro- tokolla	Seu- ranta- aika	Tulosmuut- tuja	Poti- las- määrä (A/V)	Aktiiviryhmä A (rTMS M1)	Aktiiviryhmä B (rTMS S2)	Vertailu- ryhmä (Lume- stimulaatio)	Tilastollinen merkittävyys (ryhmien välinen ero; ANOVA)
Ojala (2022) Suomi Kyllä 	RCT vaihto- vuorokoe PJ >30 pv N=21 (10/11) (ER) 55,8 (SD 7,1) v.	CPSP 5,6 v (SD 3,2)	Aiempi lääkitys, ei vahvoja opi- oideja	F8c	M1 S2 Navigoitu, NBS 4 (Nexstim Ltd., Helsinki)	rTMS 10 Hz 90% RMT 5050 p, 50 min	Lume pään ja ke- lan välissä 7,5 cm eris- tävä muovi- levy	10 peräkk arkipv Kul- lekin poti- laalle sti- mulaatio A ja B sekä lumehoito satunanis- tetussa jär- jestyk- sessä. Vä- leissä PJ.	Lähtöti- lanne	Kivun intensi- teetti, NRS (1-10)	17	5,0 (2,3)	5,2 (2,5)	5,4 (2,1)	
									Hoidon jälkeen	Kivun intensi- teetti, NRS (1-10)	17	4,2	4,2	4,5	RM ANOVA in- teraction "Treat- ment" x "Time," p = 0.92
										%R30		41	24	41	
									4 vk	ΔNRS	M1 17 S2 17 Lume 21	-0,2 (SD 1,0) 95% CI: [-0,8; 0,3] 4% P>0,99	-0,9 (SD 1,3) 95% CI: [-1,5; -0,2] 15% P=0,042	0,2 (SD 1,3) 95% CI: [-0,4; 0,9] -4% P>0,99	M1 vs Lume: -0,4 (95% CI: [-1,23; 0,43] S2 vs Lume: -1,1 95% CI: [-2,02; -0,18]
										%R30		6	0	18	
									Lähtöti- lanne	BDI	17	15,4 (SD 8,8)	14,1 (8,5)	14,4 (9,0)	
									4 vk	BDI	M1 17 S2 17 Lume 21	15,0 (9,3)	14,6 (9,5)	13,3 (10,0)	RM ANOVA in- teraction 'Treat- ment' x 'Time': p = 0.60

 = Harhan riski arvioitu kohtalaiseksi; %R30 = 30 %:n kivun aleneman saavuttaneiden potilaiden osuus; BDI = Beck Depression Index; CI = luottamusväli; CPSP = aivohalvauksen jälkeinen keskushermostokipu; Hz = hertsi; M1 = motorinen liikeaivokuori; NRS = Numerical rating scale; NS (not statistically significant), ei tilastollisesti merkitsevä; PJ = puhdistusjakso; p = pulssi; pv = päivä; RMT = lepomotorinen kynnyks; rTMS = sarjamagneettistimulaatio; S2 = sekundaarinen somatosensorinen aivokuori; vk = viikko.

Päätaulukko 1 (jatkuu)

Tutkimus Maa Rekisteröinti Harhan riski	Tutkimus- tyyppi Potilas- määrä (% naisia) Ikä	Kivun tyyppi Kivun kesto, kk	Kipulääkitys (%)	Kelan tyyppi ja merkki	Stimulaa- tion koh- dealue Kohdistus- tapa	Stimulaatio- protokolla	Vertailu- interven- tio (*Tunnisti)	Hoito- proto- kolla	Seu- ranta- aika	Tulosmuut- tuja	Potilas- määrä (A/A/V)	Aktiivi-ryhmä (M1, *mitattu kuvioista)	Aktiivi-ryhmä (DLPFC) *mi- tattu kuvioista	Vertailu- ryhmä (Lume-sti- mulaatio)	Tilastollinen merkit- sevyys (ryhmien välinen ero; ANOVA: yhdysvaikutus)
Wang (2023) Kiina Kyllä X	RCT N=60 (20/20/20) (naisia 45%) M1 68,50 ± 8,9 v DLPFC 70,80 ± 9,05 v, Lume 67,05 ± 7,67 v	Postherpeettinen neuralgia M1 18.50 ± 23.57kk DLPFC 5.65 ± 3.22 kk Lume 10.55 ± 14.67kk	M1/DLPFC/ Lume (%) Pregabaliini 80/75/75 Gabapentiini 15/25/15 Muu 5/0/10	F8c, RT-50 stimula- tion system	M1 DLPFC,	rTMS 10 Hz, 100% RMT, 3000 p,	Aito lume	10 pe- rääkäistä arkipv	Lähtöti- lanne	Kivun intensi- teetti, VAS	20/20/20	7,20 ± 0,83	7,10 ± 1,12	6,85 ± 0,88	
									Hoidon päätyt- essä	ΔVAS Hyötyjien (>30%) osuus	20/20/20	4,30 65%	5,82 10%	5,66 10%	M1 vs DLPFC: p=0.001 M1 vs Lume: p=0.002 DLPFC vs Lume: p>0,05
									2 vk	ΔVAS Hyötyjien (>30%) osuus	20/20/20	4,45 55%	5,5 30%	6,10 5%	M1 vs DLPFC: p=0.049 M1 vs Lume: p=0.001 DLPFC vs Lume: p>0,05
									4 vk	ΔVAS Hyötyjien (>30%) osuus	20/20/20	4,15 65%	5,49 30%	6,04 0%	M1 vs DLPFC: p=0.005 M1 vs Lume: p=0.001 DLPFC vs Lume: p>0,05
									3 kk	ΔVAS Hyötyjien (>30%) osuus	20/20/20	4,25 65%	5,54 30%	6,18 0%	F(5.13, 146.19) = 8,93; p = 0,001; η²p = 0,24 M1 vs Lume: p=0.001 DLPFC vs Lume: p>0,05
									2 vk	SF-MPQ	20/20/20	7,70	11,20	11,22	M1 vs Sham p=0,001 DLPFC vs Sham p=0,001
									4 vk	SF-MPQ	20/20/20	7,70	11,20	11,22	M1 vs Sham p=0,001 DLPFC vs Sham p=0,001
									3 kk	SF-MPQ	20/20/20	7,75	11,21	11,44	M1 vs Sham P=0,001 DLPFC vs Sham p=0,003 RM ANOVA F=9,81, p=0,001
									2 vko	PSQI (Mean)	20/20/20	4,65	9,14	9,14	M1 vs Sham p=0,0001 DLPFC vs Sham p=0,001
									4 vk	PSQI (Mean)	20/20/20	4.15,	5,49	6,04	M1 vs Sham P=0,001 DLPFC vs Sham p=0,005
									3 kk	PSQI (Mean)	20/20/20	4.55,	9,20	9,20	M1 vs Sham P=0,001 DLPFC vs Sham p=0,001 RM ANOVA F=13,46, p=0,001
									2 vk	HAMD-24	20/20/20	4,2 ± 0,35#	3,95 ± 0,35#	3,9 ± 0,25#	p>0,05
									2 vk	HAMA-17	20/20/20	4,2 ± 0,25#	4,1 ± 0,35#	4,5 ± 0,25#	p>0,05
									3 kk	HAMD-24	20/20/20	4,3 ± 0,35#	4,1 ± 0,25#	4,0 ± 0,25#	p>0,05
									3 kk	HAMA-17	20/20/20	4,2 ± 0,35#	4,3 ± 0,3#	4,5 ± 2,25#	p>0,05

X = Harhan riski on arvioitu korkeaksi; #Arvo mitattu kuvioista; BDI = Beck depression index; CI = luottamusväli; CGIC = Clinical global impression of change; CPSP (central poststroke pain) = sentraalinen aivoverenkiertohäiriön jälkeinen kipu; HAMA = Hamilton anxiety scale; HAMD = Hamilton scale for depression; Hz = hertsi; kk = kuukausi; M1 = motorinen lii-
keavokuori; MPQ = McGill pain questionnaire; N = otoskoko; NS (Not Statistically Significant), ei tilastollisesti merkitsevä; PSQI = Pittsburgh sleep quality index; p = pulssi; pv = päivä;
RMT = lepomotorinen kynnyks; rTMS = sarjamagneettistimulaatio; VAS = Visual analogue scale; vk = viikko; v = vuosi.

Päätaulukko 2: rTMS 20 Hz:n M1, RCT:t

Tutkimus Maa Rekisteröinti Harhan riski	Tutkimus- tyyppi Potilasmäärä (% naisia) Ikä	Kivun tyyppi Kivun kesto, kk	Kipulääkitys (%)	Kelan tyyppi ja merkki	Stimulaation kohdealue Kohdistus- tapa	Stimulaatio- protokolla	Vertailu-in- terventio (^{RT} Tunnisti)	Hoito-pro- tokolla	Seu- ranta- aika	Tulosmuut- tuja	Potilas- määrä (A/V)	Aktiiviryhmä (rTMS)	Vertailu- ryhmä (Lume- stimulaatio)	Tilastollinen merkitsevyys (ryhmien välinen ero; ANOVA)
Khedr (2015) Egypti Ei 	RCT N = 34 (17/17) (91 % naisia) Akt/lume 47 ± 9,2/ 48 ± 9,7v	Malignitee- tin aiheut- tama neuro- paattinen kipu Akt/lume 15,4 ± 15,9 kk/ 16,8 ± 16,3 kk	2 x päivässä: Tramadoli 100 mg, Pregabaliini 75 mg, Gabapentiini 400 mg, Amitriptyliini 25 mg	F8c, Magstim super rapid magnetic sti- mulator	M1	rTMS 20 Hz, 80% RMT, 2000 p, 7 min	Lume kela suun- nattu pois- päin	10 peräkk arkipv	Lähtöti- lanne	Kipu, VAS	15/15	6,3 ± 0,5	6,1 ± 0,6	NS
									Hoidon päättö- essä	Kipu, VAS				p<0,001
									2 vk	Kivun ale- nema % VAS	15/15	35,5 ± 20,8%	18,4 ± 11,8%	p=0,01
									1 kk	Kivun ale- nema % VAS	15/15	22,7 ± 16,3%	15,9 ± 10,0%	F =8,07 p=0,182
									2 vk	ΔHAM-D [#]	15/15	-23,6 ± 10,9%	-9,7 ± 12,3%	p=0,003
									1 kk	ΔHAM-D [#]	15/15	-15,7 ± 9,1%	-7,9 ± 10,4%	p=0,038

 = Harhan riski arvioitu kohtalaiseksi; [#]Arvo mitattu kuviosta; HAM-D = Hamilton Scale for Depression; Hz = hertsi; kk = kuukausi; M1 = motorinen liikeaivokuori; min = minuutti; N = otoskoko; NS (Not Statistically Significant), ei tilastollisesti merkitsevä; PJ = puhdistusjakso; p = pulssi; pv = päivä; RMT = lepomotorinen kynnys; rTMS = sarjamagneettistimulaatio; RR = riskisuhde; VAS = Visual analogue scale; vk = viikko.

Päätaulukko 2 (jatkuu)

Tutkimus Maa Rekisteröinti Harhan riski	Tutkimus- tyyppi Potilasmäärä (% naisia) Ikä	Kivun tyyppi Kivun kesto, kk	Kipulääkitys (%)	Kelan tyyppi ja merkki	Stimulaation kohdealue Kohdistus- tapa	Stimulaatio- protokolla	Vertailu-in- terventio (^{RT} Tunnisti)	Hoito-pro- tokolla	Seuranta-aika	Tulosmuut- tuja	Poti- las- määrä (A/V)	Aktiiviryhmä (rTMS)	Vertailu- ryhmä (Lume- stimulaatio)	Tilastollinen merkit- sevyys (ryhmien välinen ero; ANOVA)
Khedr (2005) Egypti Ei 	RCT N=48 (46 % naisia) (28/20) TGN/ PSP 51,5 ± 10,7v/ 53,2 ± 10,3v	TGN (n=24) PSP (n=24) TGN: 39 ± 31 kk PSP: 18 ± 17 kk	NR	F8c, Mag-Lite r25 sti- mulator	M1	rTMS 20 Hz , 80% RMT, 2000 p, 10 min	Lume kela suun- nattu pois- päin	5 peräkk pv	Lähtötilanne	VAS	28/20	TGN:8,5* PSP: 8,5*	TGN: 8,0* PSP 8,5*	
									2 vk	Kivun ale- nema, VAS %	28/20	TGN:5,0 ± 0,6* PSP:5,2 ± 0,5* - 40 %	TGN:6,5 ± 0,6* PSP:7 ± 0,3* - 2 %	p<0,001; TGN: F =4,7 p=0,025 PSP: F =26,6 p<0,001
Onesti (2013) Italia Ei 	RCT vaihto- vuorokoe PJ >35 pv N=23 (13/12) (39% naisia) 70,6±8,5 v.	Kivulias, lääkeresis- tentti ala- raajojen diabeetti- nen po- lyneuropat- tia >12 kk	Gabapentiini 900– 3600 mg, Duloxetiini 60–120 mg Tramadoli 200 mg, Oksikodoni 30–120 mg Pregaba- liini 300–600 mg, Amitriptyliini 25–100 mg, Venlafaksiini75– 225 mg	H-coil Magstim Rapid2 stimulator	M1 (motor corti- cal lower-limb representa- tion)	rTMS 20 Hz 100% RMT 1500 p, 20 min	Lume kela suun- nattu pois- päin	Akt. tai lue- mestimu- laatio arki- päivisin 5 pv ajan - 5 vk puhdis- tusjakso – Lume- tai akt. stimu- laatio arki- päivisin 5 pv ajan	Lähtötilanne	Kivun intensi- teetti, VAS (0–100)	23 (Akt- Lume 11; Lume- Akt 12)	68,6 ± 5,5	63,7 ± 7,6	p>0,05
									3 vk	Kivun ale- nema, VAS %	23 (Akt- Lume 11; Lume- Akt 12)	T2 (Aktiivi- hoidon jäl- keen): -43% T5 (Aktiivi- hoidon jäl- keen): -71%	T2 (Lumehoi- don jälkeen): -7% T5 (Lumehoi- don jälkeen): -17 %	T2: P=0,005 T5: P=0,01

 = Harhan riski on arvioitu korkeaksi; CI = luottamusväli; Hz = herts; kk = kuukausi; M1 = motorinen liikeaivokuori; N = otoskoko; p = pulssi; pv = päivä; PJ = puhdistusjakso; PSP = aivohalvauksen jälkeinen kipuoireyhtymä; RMT = lepomotorinen kynnyks; rTMS = sarjamagneettistimulaatio; RR = riskisuhde; TGN = kolmoishermostö; T2 / T5 = mittausaika; VAS = Visual analogue scale; v = vuosi.

Päätaulukko 2 (jatkuu)

Kirjoittaja (vuosi) Maa Rekisteröinti Harhan riski	Tutkimus- tyyppi Potilasmäärä (% naisia) Ikä	Kivun tyyppi Kivun kesto, kk	Kipulääkitys (%)	Kelan tyyppi ja merkki	Stimulaation kohdealue Kohdistus- tapa	Stimulaatio- protokolla	Vertailu-in- terventio ([#] Tunnisti)	Hoito-pro- tokolla	Seu- ranta- aika	Tulosmuut- tuja	Poti- las- määrä (A/V)	Aktiiviryhmä (rTMS)	Vertailu- ryhmä (Lume-stimu- laatio)	Tilastollinen merkitsevyys (ryhmien välinen ero; ANOVA)
Ahmed (2011) Egypti Ei 	RCT N=27 (17/10) (30 % naisia) Akt / Lume 52,01 ± 12,7v / 53,3 ± 21,9v	Aavesärky (yläraaja n=11 alaraaja n=16) Akt /Lume 33.4 ± 39.3 kk /31.9 ± 21.9 kk	ER	F8c, Mag-Lite r25 sti- mulator	M1	rTMS 20 Hz, 80% RMT, 2000 p, 10 min	Lume kela suun- nattu pois- päin	5 peräkk pv	Lähtö- tilanne	Kipu, VAS	17/10	7,4 ± 1,3	7,60 ± 0,84	NS
									5 pv	VAS Kivun ale- nema %	17/10	3,4 ± 1,2 p=0,110 55% (Yläraaja 55% Alaraaja 55%)	7,40 ± 0,84 7%	
									1 kk	VAS Kivun ale- nema %	17/10	3,4 ± 1,7, p=0,001 52% (Yläraaja 56% Alaraaja 51%)	7,30 ± 0,82, p=0,46 (2%)	95% CI: [-4.84; -2,94]
									2 kk	VAS Kivun ale- nema %	17/10	4,5. ± 2,2 p=0,001 39% (Yläraaja 60% Alaraaja 24%)	7;60 ± 0,96 p=1,0 2%	
Quesada (2020) Ranska Kyllä 	RCT vaihto- vuorokoe PJ 8 vk N=42 (21/12) (Naisia 43%) 55,5 (27–82) v	Selkäydin- tai aivovamman jälkeinen sentraalinen neuroopaatti- nen kipu ≥6 kk	Klomipramiini, Essitalo- praami, Sitalopraami, Amitriptyliini, Athymiili, Venlafaksiini, Dulokse- tiini	F8c MagPro stimulator	M1 Neuronavi- gaatio, Vi- sor2; ANT	rTMS 20 Hz 80% RMT 1600 pulssia 27 min	Aito lume [#] todennä- köisyys ar- vata oikein p=0,8	Neljä hoi- tokertaa (akt/lume) kolmen vii- kon välein. 8 vk puh- distus- jakso. Neljä hoi- tokertaa (lume tai akt.) kol- men viikon välein.	Lähtöti- lanne	VAS	42	6,43, 95% CI: [5,9; 6,97]		
									3 vk	Kivun ale- nema, %R	42 (Akt/lu me 21/21)	33,8 95% CI: [24,0; 43,7] p=0,006 (95% CI kes- kimääräinen ero [0,27; 1,98])	13,0, 95% CI: [6,64; 19,8] NS	P<0,001, d=0,78
									ER	%R30		54% (n=23)	21% (n=8)	95% CI: [13%; 53%]
									ER	%R50		35% (n=15)	12% (n=5)	95% CI: [6%; 40%]
									3 vk	gNPSI				NS
									3 vk	ssNPSI				NS

 = Harhan riski on arvioitu korkeaksi;  = Harhan riski arvioitu kohtalaiseksi; %R = subjektiivisesti arvioitu kivun lievittyminen (relief) jatkuvalla skaalalla (0% = ei lievittymistä, 100% = täydellinen kivun lievittyminen); %R30 / %R50 = 30 %:n / 50 %:n kivun aleneman saavuttaneiden potilaiden osuus; CI = luottamusväli; gNPSI = Neuropathic Pain Symptom Inventory, yhteensä; Hz = herts; kk = kuukausi; M1 = motorinen liikeaivokuori; N = otoskoko; p = pulssi; pv = päivä; PJ = puhdistusjakso; PSP = aivohalvauksen jälkeinen kipuoireyhtymä; RMT = lepomotorinen kynnyks; rTMS = sarjamagneettistimulaatio; ssNPSI = Neuropathic Pain Symptom Inventory, alaryhmät; v = vuosi.

Päätaulukko 2 (jatkuu)

Tutkimus Maa Rekisteröinti Harhan riski	Tutkimus- Tyyppi Puhdistus- jakso Potilasmäärä (% naisia) Ikä	Kivun tyyppi Kivun kesto	Kipulääkitys (%)	Kelan tyyppi ja merkki	Stimulaation kohdealue Kohdistus- tapa	Stimulaatio- protokolla	Vertailu-in- terventio (^{RT} Tunnisti)	Hoito-proto- kolla	Seu- ranta- aika	Tulos- muuttuja	Potilas- määrä	Aktiiviryhmä (rTMS)	Vertailu-ryhmä (Lume-stimulaa- tio)	Tilastollinen merkitsevyys (ryhmien väli- nen ero; ANOVA)
Cervigni (2018) Italia Ei 	RCT vaihto- vuorokoe PJ 6 vk N=15 (7/8) (Naisia 100%) Ikä 52,6 ± 12,6 v	Virtsarakon ki- puoireyhtymä/ Hoitoresis- tentti kystiitti> 6 vk	Vakiintunut lää- kitys. Lähtöti- lanteessa ka 0,3 ± 0,3/pv	H-coil (Brains- way) Magstim Rapid2	M1	rTMS 20 Hz, 110 % RMT 1500 p, 20 min	Lume kela suun- nattu pois- päin	Akt. tai lumesti- mulaatio arkipäi- visin 5 pv ajan - 3 vk tauko - sama stim. arki- päivisin 5 pv ajan. 6 vk puh- distusjakso. Edellinen proto- kolla, mutta vas- takkainen stimu- laatio.	Lähtöti- lanne	VAS (0- 100)	13	79,1 ± 13,2		
									3 vk 5 stim. jäl- keen	ΔVAS	13	P = 0,026	NS	ER
									3 vk 10 stim.jäl- keen	ΔVAS	13	P = 0,002	NS	ER
									6 vk 10 stim.jäl- keen	ΔVAS	13	P = 0,021	NS	ER
Fricová (2013) Tsekki 	RCT N=23 (13/19) (70 % naisia) 33–65 v	Kasvokipu (kolmoisher- mosärky, epä- tyypillinen suun ja kas- vojen kipu, postherpeetti- nen neuralgia, hammas- särky) ER	Antikonvulsantit tai benzodiatse- piinit ja muut unilääkkeet: 52% masennuslääk- keet: 23%; opioideit: 22% tuleduskipulääk- keet ja lihasre- laksantit: 17%	70-mm coil Magstim Super Rapid sti- mulator	M1	rTMS 20 Hz, 95% RMT, 720 p	Lume, inaktiivi rTMS-laite	5 peräkk. päi- vänä	0	Kivun inten- siteetti, VAS	13/10	5,6	5,7	ER
									2 vk	ΔVAS	13/10	ER	ER	p<0,05

 = Harhan riski arvioitu kohtalaiseksi.  = Harhan riski on arvioitu korkeaksi; Hz = hertsi; M1 = motorinen liikeaivokuori; N = otoskoko; NS (Not Statistically Significant), ei tilastolli-
sesti merkitsevä; p = pulssi; pv = päivä; PJ = puhdistusjakso; RMT = lepomotorinen kynnyks; rTMS = sarjamagneettistimulaatio; VAS = Visual analogue scale; vk = viikko; v = vuosi.

Päätaulukko 3: rTMS 5 Hz:n M1, RCT:t

Tutkimus Maa Rekisteröinti Harhan riski	Tutkimus- tyyppi Potilasmäärä (% naisia) Ikä	Kivun tyyppi Kivun kesto, kk	Kipulääkitys (%)	Kelan tyyppi ja merkki	Stimulaation kohdealue Kohdistus- tapa	Stimulaatio- protokolla	Vertailu-in- terventio ([†] Tunnisti)	Hoito-pro- tokolla	Seu- ranta- aika	Tulosmuuttuja	Potilas- määrä (A/V)	Aktiiviryhmä (rTMS)	Vertailu- ryhmä (Lume- stimulaatio)	Tilastollinen merkitsevyys (ryhmien välinen ero; ANOVA)
Hosomi (2020) Japani Kyllä  (jatkuu seu- raavalla si- vulla)	I. RCT N=144 (73/71), vk 1-4 (38 % naisia) Ikä: Akt/Lume 63,0 ± 10,0/v 60,8 ± 12,1v II. n=32, Avoin jatkokut- kimus hyöty- jille** vk 5-8	Aivohalvaus (54), Selkä- ydinvamma (9), Posther- peettinen neuralgia (12), Aa- vesärky (2), CRPS (4), spinal root avulsion (9) + muu (52) ER	ER Aiempaa lää- kitystä ei muutettu,	F8c, TEN-P11; Teijin Pharma Limited	M1	rTMS 5 Hz, 90% RMT, 500 p, Min ER	Lume: oikea kela mutta suun- nattu pois- päin [†] Todennä- köisyys ar- vata oikein: p=0.4129	I. RCT: vk 1-4: 5 peräkk pv II. Hyöty- jille Jatko vk 5-8: 1/vk	Lähtöti- lanne	Kivun intensiteetti, VAS (0-100)	72/70	68,7 ± 14,5	66,1 ± 14,7	
									5 pv	VAS alenema (ka)	72/70	8,0 ± 12,1	9,2 ± 13,6	-1,2 95% CI: [-5,5;3,1] p=0,58
									5 pv	VAS alenema ≥10mm, n (%)	72/70	22 (31%)	26 (37%)	0,7, 95% CI: [0,4; 1,5] p=0,58
									5 pv	VAS alenema ≥20mm, n (%)	72/70	11 (15%)	14 (20%)	0,7, 95% CI: [0,3; 1,7] p=0,48
									5 pv	VAS alenema ≥30mm, n (%)	72/70	10 (14%)	12 (17%)	0,8, 95% CI: [0,3; 1,9] p=0,65
									5 pv	PGIC ≥Vähäinen parannus, n (%)	72/70	29 (41%)	23 (33%)	1,4, 95% CI: [0,7; 2,7] p=0,39
									5 pv	PGIC ≥Suuri parannus, n (%)	72/70	7 (10%)	4 (6%)	1,8, 95% CI: [0,5; 6,4] p=0,53
									4 vk	VAS (0-100) Kivun alenema, ka.	70/67	6,9 ± 18,4	7,3 ± 13,6	-0,4, 95% CI: [-6,7; 5,8] p=0,90
									4 vk	VAS (0-100) Kivun alenema, %	70/67	10,8 ± 29,6	10,3 ± 31,2	0,5, 95% CI : [-9,7; 10,8] p=0,92
									4 vk	SF-MPQ2, Kivun alenema, ka.	70/67	13,1 ± 32,9	8,0 ± 30,4	5,1, 95% CI [-5,6; 15,8] p=0,35
									4 vk	SF-MPQ2, Kivun alenema, %	70/67	20,5 ± 48,2	13,6 ± 46,7	6,8, 95% CI [-9,2; 22,9] p=0,40

 = Harhan riski on arvioitu korkeaksi; **≥10 mm VAS-muutos; BDI = Beck Depression Inventory second version; CRPS = monimuotoinen paikallinen kipuoireyhtymä; FBSS = selkäleikkauksen jälkeinen krooninen vaikea alaraajaan säteilevä hermojuurikipu; NS (not statistically significant) = ei tilastollisesti merkitsevä; Hz = hertsi; ka. = keskiarvo; kk = kuukausi; N = otoskoko; M1 = motorinen liikeaivokuori; MPQ = McGill Pain Questionnaire; NS (not statistically significant) = ei tilastollisesti merkitsevä; p = pulssi; pv = päivä; RMT = lepomotorinen kynnys; rTMS = sarjamagneettistimulaatio; VAS = Visual analogue scale; v = vuosi; vk = viikko.

Päätaulukko 3 (jatkuu)

Tutkimus Maa Rekisteröinti Harhan riski	Tutkimus- tyyppi Potilasmäärä (% naisia) Ikä	Kivun tyyppi Kivun kesto, kk	Kipulääkitys (%)	Kelan tyyppi ja merkki	Stimulaation kohdealue Kohdistus- tapa	Stimulaatio- protokolla	Vertailu-in- terventio ([†] Tunnisti)	Hoito-pro- tokolla	Seu- ranta- aika	Tulosmuuttuja	Potilas- määrä (A/V)	Aktiiviryhmä (rTMS)	Vertailu- ryhmä (Lume- stimulaatio)	Tilastollinen merkitsevyys (ryhmien välinen ero; ANOVA)
(jatkuu edelli- seltä sivulta)														
Hosomi (2020) Japani Kyllä 	I. RCT N=144 (73/71), vk 1-4 (38 % naisia) Ikä: Akt/Lume 63,0 ± 10,0/v 60,8 ± 12,1v II. n=32, Avoin jatkotut- kimus hyöty- jille** vk 5-8	Aivohalvaus (54), Selkä- ydinvamma (9), Postther- peettinen neuralgia (12), Aa- vesärky (2), CRPS (4), spinal root avulsion (9) + muu (52) ER	ER Aiempaa lää- kitystä ei muutettu,	F8c, TEN-P11; Teijin Pharma Limited	M1	rTMS 5 Hz, 90% RMT, 500 p, Min ER	Lume: oikea kela mutta suun- nattu pois- päin [†] Todennä- köisyys ar- vata oikein: p=0.4129	I. RCT: vk 1-4: 5 peräkk pv II. Hyöty- jille Jatko vk 5-8: 1/vk	4 vk 8 vk ER 8 vk 8 vk 8 vk 8 vk 8 vk	BDI-II alenema, ka. BDI-II alenema % Hyötyjien osuus, n (%) VAS (0-100) Kivun alenema, ka. VAS (0-100) Kivun alenema % SF-MPQ2, Kivun alenema, ka. SF-MPQ2, Kivun alenema, % BDI-II alenema, ka. BDI-II alenema, %	70/67 70/67 16/15 Hyötyjät 16/15 Hyötyjät 16/15 Hyötyjät 16/15 Hyötyjät 16/15 Hyötyjät	0,4 ± 5,3 1,5 ± 86,9 22 (31 %) 24,7 ± 22,6 40,9 ± 36,8 37,6 ± 31,5 57,4 ± 43,8 1,1 ± 5,1 15,9 ± 73,8	0,9 ± 5,9 -0,2 ± 113,1 26 (37%) 21,4 ± 23,5 32,5 ± 36,3 15,1 ± 33,8 30,0 ± 58,6 0,9 ± 4,6 -10,7 ± 169,9	95% CI, -0,6 [-2,4; 1,3] p=0,56 95% CI 1,6 [-35,4; 38,7] p=0,93 NS 3,3, 95% CI: [-13,6; 20,2] p=0,69 8,4, 95% CI: [-18,4; 35,5] p=0,53 95% CI 22,5: [-1,5; 46,5] p=0,07 95% CI 31,2: [-6,4; 69,3] p=0,10 95% CI, -0,2: [-3,4; 3,8] p=0,91 95% CI 26,7: [-76,6; 129,9] p=0,60

 = Harhan riski on arvioitu korkeaksi; **≥10 mm VAS-muutos; BDI = Beck Depression Inventory second version; CRPS = monimuotoinen paikallinen kipuoireyhtymä; FBSS = selkäleikkauksen jälkeinen krooninen vaikea alaraajaan säteilevä hermojuurikipu; NS (not statistically significant) = ei tilastollisesti merkitsevä; Hz = hertsi; ka. = keskiarvo; kk = kuukausi; N = otoskoko; M1 = motorinen liikeaivokuori; MPQ = McGill Pain Questionnaire; NS (not statistically significant) = ei tilastollisesti merkitsevä; p = pulssi; pv = päivä; RMT = lepomotorinen kynnys; rTMS = sarjamagneettistimulaatio; VAS = Visual analogue scale; v = vuosi; vk = viikko.

Päätaulukko 3 (jatkuu)

Tutkimus Maa Rekisteröinti Harhan riski	Tutkimus- tyyppi Potilasmäärä (% naisia) Ikä	Kivun tyyppi Kivun kesto, kk	Kipulääkitys (%)	Kelan tyyppi ja merkki	Stimulaation kohdealue Kohdistus- tapa	Stimulaatio- protokolla	Vertailu-in- terventio (^H Tunnisti)	Hoito-pro- tokolla	Seu- ranta- aika	Tulosmuut- tuja	Potilas- määrä (A/V)	Aktiiviryhmä (rTMS)	Vertailu- ryhmä (Lume- stimulaatio)	Tilastollinen merkitsevyys (ryhmien välinen ero; ANOVA)
Bursali (2021) Turkki Kyllä 	RCT N=23 (12/11) (70 % naisia) Akt /lume 48,2 ± 9,53v/ 54,4 ± 10,04v	FBSS 12–120 kk	ER	F8c Mag- Venture device MagPro X100	M1	rTMS 5 Hz, 70% RMT, 1000 p, 20 min	Lume vain ää- niefekti	10 peräkk arkipv	Lähtöti- lanne	VAS (lepo) (Mediaani)		6,3 ± 2,83 (7)	5,9 ± 3,6 (6,5)	p=1,000
									2 vk	VAS (lepo) (Mediaani)		2,2 ± 1,99 (2,5)	4,1 ± 2,77 (5)	p=0,116
									1kk	VAS (lepo) (Mediaani) p: 1 kk- 0 pv	10/10	3,3 ± 2,41 (4,5) p=0,018	5,3 ± 3,47 (5,5) p=0,083	p=0,122
									3kk	VAS (lepo) (Mediaani) p: 3kk-0kk	10/10	3,3 ± 2,91 (3) p=0,016	4,7 ± 3,2 (5) p=0,042	p=0,284
									1 kk	PSQI (Mediaani) p: 1kk-0 pv	10/10	4,5 ± 2,42 (3,5) p=0,011	8,7 ± 7,45 (6) p=0,831	p=0,195
									3 kk	PSQI (Mediaani) p: 3kk-0 pv	10/10	5,1 ± 4,2 (3) p=0,017	8,9 ± 7,36 (7) p=0,831	p=0,195
									1 kk	BDI (medi- aani) p: 1kk-0 pv	10/10	8,4 ± 5,89 (6,5) p=0,012	18,6 ± 12,08 (16) p=0,172	p=0,017
									3 kk	BDI (medi- aani) p: 3 kk-0 pv	10/10	9,3 ± 6,55 (6,5) p=0,008	18,6 ± 12,0 (16) p=0,171	p=0,044

 = Harhan riski on arvioitu korkeaksi; BDI = Beck depression index; CRPS=Complex regional pain syndrome; FBSS = epäonnistuneen selkäleikkauksen oireyhtymä; NS (not statistically significant) = ei tilastollisesti merkitsevä; Hz = hertsi; kk = kuukausi; M1 = motorinen liikeaivokuori; N = otoskoko; NS (Not Statistically Significant) = ei tilastollisesti merkitsevä; p = pulssi; PSQI = Pittsburgh Sleep Quality Index; pv = päivä; RMT = lepomotorinen kynnys; rTMS = sarjamagneettistimulaatio; VAS = Visual analogue scale; v = vuosi; vk = viikko.

HUOM! **Pei (2019) rTMS 5 Hz:n M1 > Ks.** Taulukko 5

Päätaulukko 4: Muut rTMS-protokollat

Tutkimus Maa Rekisteröinti Harhan riski	Tutkimus- tyyppi Potilasmäärä (% naisia) Ikä	Kivun tyyppi Kivun kesto	Kipulääkitys (%)	Kelan tyyppi ja merkki	Stimulaa- tion koh- dealue Kohdistus- tapa	Stimulaatio- protokolla	Vertailu-in- terventio (^H Tunnisti)	Hoito-pro- tokolla	Seu- ranta- aika	Tulosmuut- tuja	Potilas- määrä (A/V)	Aktiiviryhmä (rTMS)	Vertailu-ryhmä (Lume-stimulaa- tio)	Tilastollinen merkit- sevyys (ryhmien välinen ero; ANOVA)
de Oliveira (2014) Brasilia Ei 	RCT N=23 (12/11) (48% naisia) 56 ± 10,59 v	CPSP Akt 64.1 ± 49.2 kk Lume 50.1 ± 28.0 kk	Akt/Lume (%) Antidepressantti 73/60 Antikolvasantti 73/80 Muu lääkitys 18/10	F8c MagPROX1 00	PMC/DLPF C	rTMS 10 Hz, 120% RMT, 1250 p, 12 min	Lume kela suun- nattu pois- päin	10 peräkk arkipv	Lähtöti- lanne	Kipu, VAS	12/11	6,8 ± 1,7	6,8 ± 2,2	
									10 pv	ΔVAS	11/10	0,07 ± 2,4	0,10 ± 0,37	NS (Huom. kummassakin ryh- mässä korkeampi kipu)
									2 vk	ΔVAS	11/10	0,68 ± 0,21;	1,55 ± 0,82	Δ -0,87 95 % CI: [-1,39; -0,34]
									4 vk	ΔVAS	11/10	0,45 ± 0,03	1,30 ± 0,12	Δ -0,85 95 % CI: [-0,93; -0,77]
									2 vk	ΔHAMD	11/10	-1,73 ± 1,15	-2,30 ± 0,92	
									4 vk	ΔHAMD	11/10	-1,45 ± 0,23	-0,80 ± 1,61	
									2 vk	ΔHAMA	11/10	-3,55 ± 0,13	-2,70 ± 0,93	
									4 vk	ΔHAMA	11/10	-2,73 ± 1,30	-1,40 ± 2,58	
									2 vk	ΔMPQ aisti	11/10	0,18 ± 0,12	-2,30 ± 0,19	
									4 vk	ΔMPQ aisti	11/10	-0,18 ± 0,68	-0,90 ± 1,25	
									2 vk	ΔMPQ tunne	11/10	-0,45 ± 0,46	-1,10 ± 0,57	
									4 vk	ΔMPQ tunne	11/10	0,27 ± 0,86	-0,60 ± 0,79	
									2 vk	ΔMPQ arvio	11/10	-0,55 ± 0,08	-0,10 ± 0,03	
									4 vk	ΔMPQ arvio	11/10	-0,55 ± 0,23	0,00 ± 0,15	
									2 vk	ΔMPQ muu	11/10	-0,82 ± 0,74	1,20 ± 0,94	
									4 vk	ΔMPQ muu	11/10	-1,09 ± 0,46	1,30 ± 0,92	
									2 vk	ΔMPQ yht	11/10	-1,82 ± 0,52	-3,00 ± 1,20	
									4 vk	ΔMPQ yht	11/10	-2,55 ± 1,22	-2,90 ± 1,44	

 = Harhan riski arvioitu kohtalaiseksi; BDI = Beck Depression Index; CI = luottamusväli; CGIC = Clinical Global Impression of Change; CPSP = aivohalvauksen jälkeinen keskushermostokipu; DLPFC = dorsolateraalinen prefrontaalikorteksi; HAMD = Hamilton Scale for Depression; Hz = hertsi; kk = kuukausi; MPQ = McGill Pain Questionnaire; NS (Not Statistically Significant), ei tilastollisesti merkitsevä; PMC = Premotorinen kuorikerros; p = pulssi; pv = päivä; RMT = lepomotorinen kynnyks; rTMS = sarjamagneettistimulaatio; VAS = Visual analogue scale; vk = viikko; v = vuosi.

Päätaulukko 4 (jatkuu)

Tutkimus Maa Rekisteröinti Harhan riski	Tutkimus- tyyppi Potilas- määrä (% naisia) Ikä	Kivun tyyppi Kivun kesto	Kipulääkitys (%)	Kelan tyyppi ja merkki	Stimulaation kohdealue Kohdistus- tapa	Stimulaatio- protokolla	Vertailu-in- terventio (¹⁸ Tunnisti)	Hoito-pro- tokolla	Seu- ranta- aika	Tulos- muuttuja	Potilas- määrä (A/V)	Aktiiviryhmä A1	Aktiiviryhmä A2	Vertailu- ryhmä (V) (Lume-stimu- laatio)	Tilastollinen merkitsevyys (ryhmien välinen ero; ANOVA)
Galhardoni (2019) Brasilia Kyllä 	RCT N=100 (33/34/33) (naisia 45%) 55.02 ± 12.13 v	Aivoveren- kiertohäiriöön tai selkäydin- vammaan liit- tyvä neuro- paattinen kipu ACC- tai PSI-alueella 93,8±74,7 kk	A1/A2/Lume: Trisykliset an- tideprisantit 13/9/6 Opioidit 13/15/15 Neuroleptit 0/3/3 Antikolvasan- tit 34/33/36 Selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät (SSRI) 0/3/3 NSAID tuleh- duskipulääk- keet 0/6/0 Lihasselak- santit 9/6/9	A1. drTMS ACC: H-6 kela, Magstim Ra- pid2 A2. drTMS- PSIjäähdy- tetty DB-80 kaksoiskarto- kela (Magven ture Tonika- Elektronik)	A1: ACC A2: PSI T1- MRI neu- ronavigaati- olla (Brain- sight, Rogue Research, Montreal)	drTMS 10 Hz, 90% RMT 1500 p.	Aito lume osa tunnis- tanut hoi- don Cra- mer's V: 0.157	vk 1: 5 pv pe- räkkäin vk 2-12: 1 stimulaa- tio/ vk	Lähtö- tilanne	24 h kes- kim. kipu, NRS	A1/A2/V 33/33/32	6,3±1,7	6,4±1,9	5,9±1,8	
									Hoidon jälkeen	24 h kes- kim. kipu, NRS					NS
									12 vk	24 h kes- kim. kipu NRS	A1/V: 33/16 A2/V: 33/16	5,59 (4,91– 6,27)	5,77 (5,2– 6,35)	5,08 (4,31 - 5,86)	dTMS-PSI vs Lume: 0,69 (95% CI:[-0,23; 1,61]) dTMS-ACC vs Lume: 0,51 (95 % CI:[-0,48; 1,50])
										NPSI, yh- teensä					NS
										NPSI, koh- tauksittai- nen kipu					dTMS-PSI vs Lume: Akt. sti- mulaatio lisäsi kipua dTMS-ACC vs Lume: NS
										NPSI, muut alaluokat					NS
										PGIC					NS
										CGIC					NS
										MPQ					NS
									12 vk	HADS, ahdistus	33/33/32	5,5 ± 4,2 Muutos -2,96, 95% CI: [-4,1; -1,7]	8,6 ± 5,6 Muutos 0,15, 95% CI: [-1,0; 1,3]	7,0 ± 4,8 Muutos -0,78, 95% CI: [-1,9; 0,3]	erot 3 ryhmän välillä p=0,001 PSI-dTMS vs lume-dTMS: p=0,134 ACC-dTMS vs lume-dTMS: p=0,018 PSI-dTMS vs ACC-dTMS: p=0,0001
									12 vk	HADS, masennus	33/33/32	6,4 ± 5,5	8,2 ± 5,0	7,1 ± 4,0	erot 3 ryhmän välillä p=0,913 PSI-dTMS vs lume-dTMS: p=0,684 ACC-dTMS vs lume-dTMS: p=0,793 PSI-dTMS vs ACC-dTMS: p=0,782

 = Harhan riski arvioitu kohtalaiseksi; ACC = Anterior cingulate cortex; CI = luottamusväli; CGIC = Clinical global impression of change; drTMS = syvä sarjamagneettistimulaatio; HADS = Hospital Anxiety and Depression Scale; Hz = herts; kk = kuukausi; MPQ = McGill pain questionnaire; MRI = magneettikuvaus; N = otoskoko; NPSI = Neuropathic pain symptom inventory; NS (Not statistically significant), ei tilastollisesti merkitsevä; NRS = Numerical Rating Scale; PGIC = Patient Global Impression of Change; PSI = posterior superior insula; PSQI = Pittsburgh Sleep Quality Index; p = pulssi; pv = päivä; RMT = lepomotorinen kynny; vk = viikko; v = vuosi.

DLPFC: ks. myös Päätaulukko 1, Attal 2021 ja Wang 2023 sekä Päätaulukko 6, Kim 2013. S2: ks. myös Päätaulukko 1, Ojala 2022

Päätaulukko 5: Hoitojen suorat vertailut ilman lumeryhmää

Tutkimus Maa Rekisteröinti Harhan riski	Tutkimus- tyyppi Puhdistus- jakso Potilasmäärä (% naisia) Ikä	Kivun tyyppi Kivun kesto	Kipulääkitys (%)	Kelan tyyppi ja merkki	Stimulaa- tion koh- dealue Kohdistus- tapa	Stimulaatio- protokolla A	Stimulaatio- protokolla B	Hoito-proto- kolla	Seu- ranta- aika	Tulos- muuttuja	Potilas- määrä (rTMS/i TBS)	rTMS	iTBS	Tilastollinen merkitsevyys (ryhmien välinen ero; ANOVA)
Andre- Obadia (2021) Ranska Ei 	RCT vaihto- vuorokoe PJ >35 pv N=46 (42/43) (37% naisia) 31–81 v, ka. 52,4 v	Aivohalvauk- sen aiheut- tama neuro- paattinen kipu (n=18), Kol- moishermo- särky (n=16), Selkäydin- tai hartiapunos- vamma (n=10) iskias- vaurio (n=1) 1–21 v	Opioidit 12, Trisykliset ma- sennuslääkkeet 24, Antiepileptit 13 Tramadoli 10, Paracetamoli 8, Ketamiini 7, SRI 11, Paikalli- nen lidokaiini 4,	F8c Mag-Pro X100, Mag- Venture	M1	rTMS 20 Hz, 90% RMT, 1600 p 26 min	iTBS, 90% RMT, 600 p., 190 s	5 peräkkäistä pv. rTMS tai iTBS - PJ 35 pv - 5 peräkkäistä pv. iTBS tai rTMS	Lähtöti- lanne	NRS	42/43	6,46 ± 1,95	6,21 ± 1,92	p=0,4
									3 vk	Kivun ale- nema, ΔNRS	39	1,52	1,09	20 Hz-rTMS vs iTBS - RM-ANOVA: (F(1,38) = 4.645; p = 0,037). 20 Hz-rTMS-hoito parempi
									3 vk	Unen laatu	28			NS
									≥1 vk			22 (52%)	14 (32%)	RR=1,62; 95% CI:[0,095; 3,27] p=0,06
										Hyötyjiä* n (%)		52 %	32%	

 = Harhan riski on arvioitu matalaksi; *Kivun alenema vähintään 2 standardideviaatiota (SD) lähtötilanteen keskiarvosta; CI = luottamusväli; Hz = hertsi; iTBS = intermittent theta burst stimulation; M1 = motorinen liikeaivokuori; N = otoskoko; NS (Not Statistically Significant), ei tilastollisesti merkitsevä; PJ = puhdistusjakso; p = pulssi; pv = päivä; RMT = lepomo-
torinen kynnyks; rTMS = sarjamagneettistimulaatio; s = sekunti; vk = viikko; v = vuosi.

Päätaulukko 5 (jatkuu)

Tutkimus Maa Rekisteröinti Harhan riski	Tutkimus- tyyppi Puhdistus- jakso (PJ) Potilasmäärä (% naisia) Ikä	Kivun tyyppi Kivun kesto	Kipulääkitys (%)	Stimulaa- tion kohde- alue Kohdistus- tapa rTMS- kelan tyyppi ja merkki	rTMS-stimu- laatio- protokolla	tDCS-sti- mulaation kohdealue Stimulaatio- protokolla Elektrodin pinta-ala	tDCS-refe- rence electrode	Hoito-proto- kolla	Seu- ranta- aika	Tulosmuut- tuja	Potilas- määrä (A/V)	rTMS	tDCS	Tilastollinen merkit- sevyys (ryhmien välinen ero; ANOVA)	
rTMS 10 Hz vs. tDCS Anodal 2 mA (M1 C3/C4)															
Andre- Obadia (2023) Ranska ⊖	RCT vaihto- vuorokoe PJ 28 pv N = 68 (32/36) (naisia 48%) Ikä 58,6 ± 13,2 v	CNP, jonka taustalla Hartiapunosvamma, Selkäydinvaurio, CPSP, Aivokasvain, Vaskulaari- tai muu kipu, Orofakiaalinen kipu 5 ± 3,8 v	rTMS/tDCS Antiepileptit 69/70 Antideprisantit 65/63 Vahvat opioidit 8/13 Heikot opioidit 42/37 Ei-opioidiset analgeetit 35/20	M1 Neuronavi- gaatio Visor F8c Mag-Pro X100, Mag- Venture	rTMS 10 Hz, 90% RMT, 1600 p, 17 min	tDCS Anodal M1 C3/C4 2 mA 20 min pa 6,2 tai 1 cm	Katodi, ot- salohkon polaarialu- eella, kivun vastakkai- sella puo- lella Fp1/Fp2.	5 peräkkäistä pv. rTMS tai tDCS - PJ 28 pv - 5 perä- kkäistä pv. tDCS tai rTMS	LT	Kipu NRS	32/36	6,4 ± 2,0		Interaktiotermin Hoito- ryhmä*aika: P=0,35, rTMS vs tDCS: P=0,46 NS	
									3 vk	Kivun ale- nema, NRS 0–10	24/22				
									1 vk	Hyötyjiä* n (%)		21 (42,0%)	22 (42,3%)		95% CI: [-25,1; 24,4%] NS
									3 vk	unen laatu, NRS 0–10	24/22				NS

 = Harhan riski arvioitu kohtalaiseksi; *kivun alenema vähintään 2 standardideviaatiota (SD) lähtötilanteen keskiarvosta; CI = luottamusväli; CNP = chronic neuropathic apin; CPSP = aivohal-
vauksen jälkeinen keskushermostokipu; Hz = hertsi; iTBS = intermittent theta burst stimulation; M1 = motorinen liikeaivokuori; N = otoskoko; NRS = Numeric rating scale; NS (Not Statistically
Significant), ei tilastollisesti merkitsevä; PJ = puhdistusjakso; p = pulssi; pv = päivä; RMT = lepomotorinen kynnys; rTMS = sarjamagneettistimulaatio; s = sekunti; tDCS = aivojen tasavirtastimu-
laatio; vk = viikko; v = vuosi.

Päätaulukko 5 (jatkuu)

Tutkimus Maa Rekisteröinti Harhan riski	Tutkimus- Tyyppi Potilasmäärä (% naisia) Ikä	Kivun tyyppi Kivun kesto, kk??	Kipulääkitys (%)	Kelan tyyppi ja merkki	Stimulaation kohdealue Kohdistus- tapa	Stimulaatio- protokolla A	Stimulaatio- protokolla B	Hoito-proto- kolla	Seuranta- aika	Tulosmuuttuja	Poti- las- määrä	Stimulaatio A+ stimulaatio B	Tilastollinen merkitsevyys (ryhmien välinen ero; ANOVA)
Säisänen (2022) Suomi Ei 	Avoimen tutkimusasetelman vaihtovuorokoe eli potilaat saavat aktiivihoidon kaikilla hoito-kerroilla. RCT PJ 6 vk open label N=20 (10/10) (Naisia 60%) 57,7 v (35–82 v)	Trauman jälkeinen kolmoishermostosärky (n=14) jatkuva idiopaattinen kasvokipu (n=4), sekundaarinen kolmoishermostosärky (n=2) 1–17 kk? (Huom, artikkelissa ei sanota, kestikö kipu vuosia vai kuukausia)	Antikonvulsantit (n=12), Psykotooppiset lääkkeet (n=13) Bentsodiatsepiinit (n=4) Morfiini (n=8)	Cool-B65-A/P	M1 Navigoitu 3T scanner (Philips Achieva TX, Philips Healthcare)	rTMS 10 Hz 90% RMT, 2400 p, 20 min	rTMS 20 Hz 90% RMT 3600 p, 37 min	5 peräkk. stimulaatio A tai B - 6 vk PJ – stim B tai A. Poikkeama protokollaan: n=2	Lähtötilanne	Päivittäinen pahin mahdollinen kipu, NRS	19	7,4	Otettu yhteyttä spostilla ja kysytty Comparison of the 10Hz and 20Hz protocols – kappaleen tuloksista (p=0.001 vs fig.3)
									2 vk	Päivittäinen pahin mahdollisen kivun ka., ΔNRS	19	-1,5	Vaihtovuorokoe, jossa ryhmät on yhdistetty analyyseissa. Huom! Ainoastaan kvalitatiivisia vertailuja raportoitu ryhmien välillä. RR=1,62; 95% CI: [0,095; 3,27] p=0,06
									Lähtötilanne	30 viime pv kipu, NRS		7,1	
									2 vk	30 viime pv kipu, ΔNRS	19	-1,3	0,017
									Lähtötilanne	PainDETECT, kokonaispisteet		20,2	
									2 vk	ΔPainDETECT, kokonaispisteet	19	-2,0	0,015
									1 vk	ΔPGIC	19		r = -0,427, p=0,060
									1 vk	ΔBAI	19	-3	p=0,082
									1 vk	ΔBDI	19	-4	p=0,061

 = Harhan riski on arvioitu korkeaksi; BAI = Beck anxiety index; BDI = Beck depression index; CI = luottamusväli; Hz = hertsi; M1 = motorinen liikeaivokuori; N = otoskoko; PGIC = Patient Global Impression of Change; PJ = puhdistusjakso; p = pulssi; pv = päivä; RMT = lepomotorinen kynnyks; rTMS = sarjamagneettistimulaatio; s = sekunti; tDCS = aivojen tasavirtastimulaatio; vk = viikko; v = vuosi.

Päätaulukko 6: tDCS RCT:t

Tutkimus Maa Rekisteröinti Harhan riski	Tutkimus- tyyppi Potilasmäärä (% naisia) Ikä	Kivun tyyppi Kivun kesto	Kipulääkitys (%)	Target patients (groups)	Referenssi- elektrodi	Stimulaatio- protokolla Electrodin pinta-ala	Vertailu- protokolla	Hoito- proto- kolla	Seu- ranta- aika	Tulos-muut- tuja	Potilas- määrä (A/V)	Aktiiviryhmä (M1)	Aktiiviryhmä (DLPFC)	Vertailu- ryhmä (Lume- stimulaatio)	Tilastollinen merkit- sevyys (ryhmien välinen ero; ANOVA)
Kim (2013) Etelä-Korea 	RCT, 72 (24/24/24) (naisia 45%) M1 59,6 ± 13,2 v; DLPFC 63,5 ± 8,8 v; Lume 61,6 ± 10,3 v	Kivulias diabeet- tinen po- lyneuro- patia 2–5 v 48%, >5v 52%	Gabapentiini 7%, Pregaba- liini 27%, Amitriptyliini 23%, Nortrip- tyliini 18%, Tioktiinihappo 20%	Anodal: M1 (C3) DLPFC (F3) Aito lume (20)	Katodi vastakkainen supraorbitaa- lialue	tDCS 2mA, 20min 5x5 cm	Lume kuten aktii- viryhmä, mutta sti- mulaatio vain 30 s	5 peräkk pv	Lähtöti- lanne	Kipu, VAS	20/20/20	5,75 ± 0,71	5,70 ± 0,73	5,55 ± 0,78	
									5 pv	Kivun ale- nema, VAS (0–10)	20/20/20	3,8 ± 0,2 [#]	4,4 ± 0,2 [#]	4,8 ± 0,1 [#]	M1 vs lume p=0,001 M1 vs DLPFC p=0,001 DLPFC vs lume: ?
									2 vk	Kivun ale- nema, VAS (0–10)	20/20/20	4,2 ± 2,5 [#]	4,9 ± 2,5 [#]	4,9 ± 2,5 [#]	M1 vs lume: t=4.07, p<0.001 DLPFC vs Lume: t=5.39, p<0.001 M1 vs DLPFC: t=3.64, p=0.002
									4 vk	Kivun ale- nema, VAS	20/20/20	4,8 ± 0,2 [#]	5,2 ± 0,15 [#]	5,3 ± 0,25 [#]	M1 vs Lume t=3.17, p=0.007 DLPFC vs Lume, NS M1 vs DLPFC t=3.64, p=0.002 RM-ANOVA: (F _(6,57))=8.96, p<0.001)
									2 vk	CGI	20/20/20	3,0 ± 0,35	3,3 ± 0,25	4,1 ± 0,15	M1 vs Lume, t=2.87, p=0.02
									4 vk	CGI	20/20/20	3,1 ± 0,35	3,7 ± 0,35	4,4 ± 0,15	M1 vs Lume, t=3.16, p=0.008 F=2.96, p=0.01
									4 vk	SQ (koko uni- aika)	20/20/20				F=0.86, p=0.53
									2 vk	Ahdistus	20/20/20				M1 vs Lume p=0,005, t=3,28
									4 vk	Ahdistus	20/20/20				M1 vs Lume p=0,003, t=2,62 F=2,84 p=0,02
									4 vk	BDI	20/20/20				F=0,03 p=0,97

 = Harhan riski arvioitu kohtalaiseksi; [#]Arvo mitattu kuviosta; BDI = Beck depression index; DLPFC = dorsolateraalinen prefrontaalikorteksi; M1 = motorinen liikeaivokuori; N = otos-
koko; PGIC = Patient Global Impression of Change; PJ = puhdistusjakso; pv = päivä; s = sekunti; tDCS = aivojen tasavirtastimulaatio; VAS = Visual analogue scale; vk = viikko; v = vuosi.

Päätaulukko 6 (jatkuu)

Tutkimus Maa Rekisteröinti Harhan riski	Tutkimus- tyyppi Potilasmäärä (% naisia) Ikä	Kivun tyyppi Kivun kesto, kk	Kipulääkitys (osuus potilaista)	Target patients (groups)	Referenssi-elekt- rodi	Stimulaatio- protokolla Electrodiin pinta-ala	Vertailu- protokolla ([†] Tunnisti)	Hoito-pro- tokolla	Seuranta- aika	Tulos-muut- tuja	Poti- las- määrä (A/V)	Aktiiviryhmä	Vertailu- ryhmä (Lume- stimulaatio)	Tilastollinen merkitsevyys (ryhmien välinen ero; ANOVA)
Young (2020) Australia Ei 	RCT N=30 (15/15) (Naisia akt 73%, lume 86%); Ikä: Akt/Lume: 51,2 ± 9,3 v/ 49,9 ± 12,9 v	MS-tau- tiin liit- tyvä sentraa- linen neuro- paatti- nen kipu	Antiepileptit (20%), Masennuslääkkeet (7%), Opioidit (3%), Yhdistelmä (33%), Ei kipulääkitystä (37%)	Anodal M1 (C3 tai C4)	Katodi: vastakkai- sen puolen sup- raorbitaalialue	tDCS 2 mA, 10 min stimul, 25 min tauko, 10 min stimul 5x7 cm	Lume: ku- ten aktiivi- ryhmä, mutta sti- mulaatio vain 30s [‡] 56% ar- vasi ryhmän oikein	5 peräk- käistä päi- vää	0 = Lähtöti- lanne	Kipu, VAS	15/15	6,3 (SD2)	5,8 (SD2)	
									5 pv	Kipu, VAS	15/15	3 ± 0,3 [#]	5,1 ± 0,3 [#]	Akt vs. lume F _{4,51} = 5, p=0.00
									2 vk	Kipu, VAS	15/15	3,2 ± 0,2 [#]	5,0 ± 0,3 [#]	Akt vs lume: p=0,01
									4 vk	Kipu VAS	15/15	3,7 ± 0,3(3) P = 0,001	5,3 ± 0,3 (3) P = 0,59	-2,1 (95% CI: [-3,9; -0,3])
									0→4 vk	SF-MPQ aisti	15/15	8,4 (6) →7,4 (6) p=0,4	14,1 (6) →11,3 (6) p=0,08	95% CI: [1,5; 3,5]
									0→4 vk	SF-MPQ tunne	15/15	4,6 (5) →3,3 (3) p = 0,2	7,1 (1) →5,1 (1) p = 0,16	95% CI: [0,9; 3,4]
									0→4 vk	DASS ma- sennus.	15/15	6,9 (9,6) →6,6 (6,2) p=0,91	12,8 (10) →12,5 (12) p=0,84	95% CI: [5; 5,5]
									0→4 vk	DASS ahdis- tus	15/15	7,9 (7) →7,1 (7) p=0,48	12,1 (8) →11,7 (10) p=0,78	95% CI:[1,5; 3,1]
									0→4 vk	DASS stressi	15/15	11,6 (10) →10,1 (8) p=0,44	16,7 (9) →17,1 (11) p = 0,69	95% CI: [2,5; 5,4]

 = Harhan riski on arvioitu korkeaksi; [#]Arvo mitattu kuviosta; BDI Beck depression index; DASS = Depression anxiety stress scales; M1 = motorinen liikeaivokuori; MPQ = McGill Pain Questionnaire; N = otoskoko; pv = päivä; s = sekunti; tDCS = aivojen tasavirtastimulaatio; VAS = Visual analogue scale; vk = viikko; v = vuosi.

Päätaulukko 6 (jatkuu)

Tutkimus Maa Rekiste- röinti Harhan riski	Tutkimus- tyyppi Puhdistus- jakso Potilas- määrä (% naisia) Ikä	Kivun tyyppi Kivun kesto, kk	Kipulää- kitys (%)	Stimulaation kohdealue	Referens- sielekt- rodi	Stimulaa- tio- proto- kolla Electro- din pinta- ala	Vertailu- proto- kolla	Hoito- proto- kolla	Seuranta-aika	Tulosmuuttuja	Potilas- määrä (A/V)	Aktiiviryhmä (ctDCS)	Vertailu-ryhmä (Lume-sti- mulaatio)	Tilastollinen merkit- sevyys (ryhmien välinen ero; ANOVA)
Bocci (2019) Italia Ei 	RCT vaihto- vuorokoe PJ 60 pv N=14 (7/7)	Yläraajan aa- vesärky ≥2 kk	ER	Pikkuaivot Anodal, keskilinjassa 2 cm niska- kyhmyä ala- puolella ulko- reunat n. 1 cm mediaali- sesti kartioli- säkkeestä	Katodi: oi- kean ol- kapään yli	ctDCS 2 mA 20 min 35 m2	Lume sama in- terventio kuin aktii- viryh- mässä mutta sti- mulaatio vain 5 s	5 peräk- käistä päi- vää	Lähtötilanne	Jatkuva kipu VAS (0–10)	14/14	6,6 ± 2,0	6,5 ± 2,3	NS
									Hoidon pääty- essä					NS
									2 vk			5,9 ± 2,1	6,1 ± 1,8	NS
									4 vk			5,5 ± 2,2	6,4 ± 2,4	NS
									Lähtötilanne	kohtausittainen kipu, VAS (0–10)	14/14	7,8 ± 1,8	7,9 ± 1,7	
									Hoidon pääty- essä					p<0,0001
									2 vk			4,5 ± 1,8	7,7 ± 1,7	p<0,0001
									4 vk			4,2 ± 2,1	6,4 ± 2,4	p<0,0001
									Lähtötilanne	tyngän kipu VAS (0–10)	14/14	6,4 ± 2,2	6,5 ± 2,3	
									Hoidon pääty- essä					NS
									2 vk			5,5 ± 2,0	6,1 ± 2,3	NS
									4 vk			4,4 ± 2,2	6,0 ± 2,2	NS
									Lähtötilanne	Haamuliikkeet VAS (0–10)	14/14	6,9 ± 2,0	6,9 ± 2,0	
									Hoidon pääty- essä					p=0,0009
									2 vk			4,6 ± 1,9	6,2 ± 2,5	p=0,011
									4 vk			3,9 ± 1,9	5,9 ± 2,3	p<0,0001
									Lähtötilanne	Haamuaistimuk- set, VAS (0–10)	14/14	9,2 ± 1,0	9,5 ± 0,8	
									Hoidon pääty- essä					p<0,0001
									2 vk			5,4 ± 2,2	8,6 ± 1,1	p<0,0001
									4 vk			5,4 ± 2,0	8,4 ± 1,0	p<0,0001

 = Harhan riski on arvioitu korkeaksi; ctDCS = pikkuaivojen tasavirtastimulaatio; ER = ei raportoitu; kk = kuukausi; N=otoskoko; NS (Not Statistically Significant) = ei tilastollisesti merkitsevä; PJ = Puhdistusjakso; pv = päivä; s = sekunti; VAS = Visual analogue scale; vk = viikko.

Päätaulukko 6 (jatkuu)

Tutkimus Maa Rekisteröinti Harhan riski	Tutkimus- tyyppi Puhdistus- jakso Potilasmäärä (% naisia) Ikä	Kivun tyyppi Kivun kesto, kk	Kipulääkitys (%)	Stimulaa- tion kohde- alue	Referenssi- elektrodi	Stimulaatio- protokolla Electrodin pina-ala	Vertailu- protokolla	Hoito-pro- tokolla	Seu- ranta- aika	Tulosmuuttuja	Poti- las- määrä (A/V)	Aktiiviryhmä (tDCS)	Vertailu- ryhmä (Lume- stimulaatio)	Tilastollinen merkitsevyys (ryhmien välinen ero; ANOVA)
Wrigley (2013) Australia Ei 	RCT vaihto- vuorokoe PJ 28 pv N=10 (5/5) (20 % naisia) 56,1 ± 14,9 v	Selkäydin- vammaan liit- tyvä neuro- paattinen kipu 15,8 ± 11,3 v	Oksikodoni, Meta- doni, Morfiini, Amitriptyliini, Gabapentiini, Pre- gabaliini, Trama- doli, Klonat- sepaami	Anodal M1 (C3 tai C4)	Katodi: Vas- takkainen supraorbitaa- linen alue	tDCS 2 mA 20 min 35 cm ²	Lume, ku- ten aktiivi- ryhmä mutta sti- mulaatio vain 10 s	5 peräkk pv	Lähtöti- lanne	Kivun intensi- teetti, ka. (± SEM), NPS (0– 10)	10	5,6 ± 0,5		
									Hoidon päättö- essä	Kivun intensi- teetti, ka. (± SEM), NPS (0– 10)	10	5,9 ± 0,8, p = 0,66	5,0 ± 0,9, p = 0,32	p=0,11
									4 vk	Kivun intensi- teetti, ka. (± SEM), NPS	10	6,0 ± 0,6, p=0,22	5,8 ± 0,8, p=0,5	p=0,76
									6 kk		10	5,9 ± 0,5, p=0,43		
									4 vk	Kivun epämiellyt- tävyys, ka. (± SEM), NPS	10	6,0 ± 0,8, p=0,10	5,9 ± 0,7, p=0,07	
									6 kk		10	5,8 ± 0,5, p=0,13		

 = Harhan riski on arvioitu korkeaksi; ka. = keskiarvo; N = otoskoko; NS (Not Statistically Significant), ei tilastollisesti merkitsevä; NPS = Neuropathic Pain Scale; PJ = Puhdistus-
jakso; pv = päivä; s = sekunti; SEM = standard error of mean; tDCS = aivojen tasavirtastimulaatio; vk = viikko; v = vuosi.

Päätaulukko 6 (jatkuu)

Tutkimus Maa Rekisteröinti Harhan riskin arvio	Tutkimus- tyyppi Potilasmäärä (% naisia) Ikä	Kivun tyyppi Kivun kesto	Kipulääkitys (%)	Target patients (groups)	Referenssi- elektrodi	Stimulaa- tio- protokolla Elektrodin pinta-ala	Vertailu- protokolla	Hoito- proto- kolla	Seu-ranta- aika	Tulos-muuttuja	Potilas- määrä (A/V)	Aktiiviryhmä	Vertailu-ryhmä (Lume-stimulaa- tio)	Tilastollinen merkit- sevyys (ryhmien välinen ero; ANOVA)
Lewis (2018) Uusi See- lanti Kyllä 	RCT N=30 (13/17) (naisia 30%) Akt /Lume 59 ± 17 v/ 60 ± 16 v	Yläraajan neu- ropaattinen kipu Akt/Lume 8,2 ± 10,1 kk/ 5,9 ± 4,9 kk	Gabapentiini 23%, Parasetamoli 25% Trisykliset masennus- lääkkeet 18% Opioidit 22,5% NSAID 8% Ei mitään 20%	Anodal M1 (C3 tai C4)	Katodi: vas- takkaisen puolen sup- raorbitaalialue	tDCS 1mA , 20 min, 7x5 cm	Lume, sama inter- ventio kuin aktiiviryh- mässä sti- mulaatio vain 30 s	5 peräkk. päivänä	Lähtötilanne	BPI average	13/17	6,2 ± 2,6	5,0±2,1	
									7 pv = Hoi- don päättö- essä	BPI average		4,9 ± 2,3	4,8 ± 2,3	NS
										Hoitovaste >30% (osuus poti- laista)	13/17	31 %	12 %	NS
									2 vko	BPI [#] average	13/17	5,1 ± 2,3	4,7 ± 2,1	95% CI: [-1,2; 2,0]
									7 vk	BPI [#] average	13/17	4,5 ± 2,5 0 → 7 vk: r = -0,58; p=0,04	4,7 ± 2,0	95% CI: [-1,9; 1,5]
									7 vk	Hoitovaste >30% (osuus poti- laista)	13/17	38 %	6 %	p=0,03
									2 vk	SF-MPQ2	13/17	68 ± 62	64 ± 64	NS
									7 vk	SF-MPQ2	13/17	50 ± 39	55 ± 33	NS
Antal (2010) Saksa Ei 	RCT vaihto- vuorokoe PJ > 42 pv. N=12 (10/10) (naisia 77 %) 41–70 v (ka. 58,7v)	Kolmoisherma- särky, Selkä- kipu, Aivohal- vaukseen tai Fibromyalgiaan liittyvä kipu > 18 kk	Pregabaliini (n=2), NSAID (n=2), Mor- fiini(n=2), Ei mitään (n=7)	Anodal M1	Katodi: vas- takkaisen puolen orbi- taalialue	tDCS 1 mA 20 min 4x4 cm	Lume, sama inter- ventio kuin aktiiviryh- mässä sti- mulaatio vain 30 s	5 peräkkäisenä päivänä	Lähtötilanne	Kipu VAS	12	5,8 ± 2,1	Lumehoito en- sin 5,95 ± 2,2	
									4 vk	Kivun alenema ΔVAS	12	p=0,02	NS	NS F(8,176)=0,35; p=0,9
									5 pv	Hyötyjien osuus n (%) (≥ 30 % kivun alenema)	12	8 (63 %)	4 (16 %)	
									4 vk	Hyötyjät VAS	12	4 (33 %)	1 (8 %)	NS 95 % CI: [6 %; 56 %]

 = Harhan riski arvioitu kohtalaiseksi;  = harhan riski on arvioitu korkeaksi; #Arvo mitattu kuviosta; BPI = Brief Pain Inventory; ka. = keskiarvo; kk = kuukausi; NSAID = steroideihin kuulumaton tulehduskipulääke; SF-MPQ = Short Form McGill Pain Questionnaire; N = otoskoko; NS (Not Statistically Significant) = ei tilastollisesti merkitsevä; PJ = puhdistusjakso; pv = päivä; s = sekunti; tDCS = aivojen tasavirtastimulaatio; VAS = Visual analogue scale; vk = viikko; v = vuosi.

Liite 4. rTMS ja tDCS: Havainnoivat etenevät tutkimukset

Kirjoittaja (vuosi) Maa	Tutkimus- tyyppi Potilasmäärä	Kivun tyyppi	Kivun kesto Kivun voimak- kuus	Kipulääkitys (%)	Kelan tyyppi ja merkki	Stimulaation kohdealue Kohdistustapa	Stimulaatioproto- kolla	Hoito-pro- tokolla	Seuranta-aika (n)	Tulosmuuttujat	Tulos
Hodaj (2015) Ranska 	Avoin, natura- listinen tutki- mus N=55 (45 % naisia)	Krooninen kasvokipu Lähtötilanteessa (n=55): CH 35 % (n=19); tTNP 18 % (n=10); infTNP 20% (n=11); AFP 27% (n=15). Hyötyjät 6 kk (n=22): CH 23 %; tTNP 9 %; infTNP 32 %; AFP 36%.	>6 kk Jatkuva kipu (n=39): CH 4.8 ± 1.6 vs. 5.3 ± 1.6 Kohtausittainen kipu: 8.5 ± 1.8 vs. 8.6 ± 1.3	ER (tutkimuk- sen aikaista ki- pulääkitystä)	F8c MagPro (MagVenture, Fa- rum, Denmark)	M1 TMS navigointi (n=22); ei navigointia (n=33)	rTMS 10 Hz, 80 % RMT, 2000 pulssia, 20 min (n=22) 10 min (n=33)	26 vk: vk 1 ja 2 ar- kipäivisin, vk 3: 2 hoi- toa, vk 4 ja 6: 1 hoito, vk 7–26: 1 hoito/kk	3 kk (n=35)	Hyötyjien määrä (Kivun alenema >30%, VNS), % (n)	91 % (32),
									6 kk (n=32):		69% (22), poisjääneitä 19 % (6).
									Lähtötilanne vs 6 kk: (Hyötyjät, n=22)	Jatkuva kipu, VNS	P=0,02
										Kohtausittainen kipu, VNS	P=0,0163
										Kipukohtausten lkm.	P=0,0019
Hodaj (2020) Ranska 	Havainnoiva tutkimus N=57 (35 % naisia) 6 kk: N=37	Hyötyjät induktiovaiheen lopussa (n = 37): Kasvokipu (n = 16); Häpyluun neuralgia (n = 12) Neuropaattinen raajakipu (n = 9); Suupolte (n=2)	> 12 kk	Induktiovaiheen alussa! Antikon- vulsantit (68% of potilaista), Masennuslääk- keet (77%), and Opi- oidit (58%).	Flat B65c tai B70 F8c, MagVenture	M1 neuronavigaatio muilla paitsi B70 kelan hoidoissa	rTMS 10 Hz, 80% RMT, 2000 pulssia, 20 min	24 vk: vk 1 ja 2 ar- kipäivisin, vk 3: 2 hoi- toa, vk 4: 1 hoito, vk 5–24: 2 hoito/kk	Hoidon päätyttyä (6 kk) (n=39)	Kivun alenema, % VNS	≥70% n=10; 50–69% n=8; 30–49% n= 9; <30% n=10
									Hoidon päätyttyä → 6 kk hoitojakson jäl- keen (Hyötyjät n=27)	Jatkuva kipu,VNS	$2,9 \pm 2,3 \rightarrow 2,4 \pm 2,0$, $p = 0,059$
									Lähtötilanne → 6 kk hoitojakson jälkeen (Hyötyjät, n=27)	Jatkuva kipu, VNS	$5,7 \pm 2,0 \rightarrow 2,4 \pm 2,0$ $p < 0,001$
										Kipukohtausten lkm./ pv	$8,8 \pm 1,3 \rightarrow 2,5 \pm 2,7$ $p < 0,001$
										Pahin päivittäinen kipu, VNS	$8,4 \pm 7,2 \rightarrow 2,0 \pm 3,3$ $p < 0,001$

 = Harhan riski on arvioitu kriittiseksi, eli korkein mahdollinen luokitus; AFP = epätyypillinen kasvokipu; CH = sarjoittainen päänsärky; infTNP = infektiosta johtuva kolmoisher-
mösärky; ka. = keskiarvo; kk = kuukausi; N = otoskoko; NS (Not Statistically Significant) = ei tilastollisesti merkitsevä; rTMS = sarjamagneettistimulaatio; tTNP = Traumasta johtuva kolmois-
hermosärky; VNS = Visual numerical scale; vk = viikko; v = vuosi.

Liite 4. rTMS ja tDCS: Havainnoivat etenevät tutkimukset (jatkuu)

Kirjoittaja (vuosi) Maa	Tutkimus- tyyppi Potilas- määrä	Kivun tyyppi	Kivun kesto Kivun voimak- kuus	Kipulääkitys (%)	Laitteen tyyppi ja merkki Elektrodin pinta-ala	Stimulaation kohde- alue Kohdistustapa	Stimulaatioprotokolla	Hoito-protokolla	Seuranta- aika	Tulos- muuttujat	Tulos
Garcia-Larrea (2019) Ranska 	Etenevä ha- vainnoiva tut- kimus N = 13 Pois jäänyt: (n=1)	Unilate- raalinen sentraali- nen neu- ropaatti- nen kipu	>1 v NPS >4/10	Potilaita pyydettiin ole- maan lisäämättä me- neillään olevaa lääke- hoitoa stimulaatiojak- son aikana. Jos lääki- tyksen tarve lisääntyi H-tDCS:n aikana, tutki- mus keskeytettiin. Lää- kityksen vähentäminen oli sallittua, jos potilaat kokivat, että tDCS:n ai- heuttama kivun vähe- neminen oli perustel- tua. Lääkkeet satun- naiseen läpilyöntiki- puun sallittiin ilman tut- kimuksen keskeyttä- mistä.	DC stimulator, Velcro® and headcap (NIC- Starstim®, Neu- roelectrics®, Barcelona, Spain) Elektrodin pa 8 cm2 tai 3,14 cm2	H-tDCS M1 Anodi C3/C4 Yläraajan kipu C1/C2 alaraajan kipu C5/C6 kasvokipu Katodi Anodin vastakkaiselle puolelle /F1/F2) Oikeaan korvalehteen kiin- nitettiin maadoituselektrodi. Kotona: neopreenilmyssy, jossa on kiinteät elektro- dien paikat, pari stimuloivia elektrodeja.	Aluksi 2 mA ja jos se tuntui poti- laalle epämukavalta, vähennettiin 1.5:een mA 20 min Lumehoito ensimmäisen viikon ai- kana, kuten aktiivihoidon, mutta vain 30 s hoidon alussa ja lopussa.	5 täyttä viikkoa: ensim- mäisellä viikolla sekä ak- tiivihoidon, sitten 4 viikkoa vain aktiivihoidon 5 arkipäivän viikossa. Ensimmäinen viikko hoito an- nettiin sairaalassa	5 vk hoito- jakson jäl- keen:	Potilaan ar- vio kivusta, muutos verrattuna lähtötilan- teeseen	Kaikki potilaat (n=12): -2 SD Hyötyjät (n=6): (-4,5 SD) Ei-hyötyjät (n=6): (+1 SD) Hyötyjät vs Ei-hyötyjät: F(2,18) = 12.3; p = 0.0004
										Haitat	Vakavia haittavaikutuksia ei todettu. Pinnallinen palovamma elektrodin kohdalla (n=2) pa- hoinvointi/pääsärky (n=2)

 = Harhan riski on arvioitu kriittiseksi, eli korkein mahdollinen luokitus; cm = senttimetri; H-tDCS = kotikäyttöinen aivojen tasavirtastimulaatio; mA = milliamperi; N = otoskoko; pa = pinta-
ala; pv = päivä; s = sekunti; SD = keskihajonta; v = vuosi; vk = viikko.