

**rTMS:n VAIKUTUS TUPAKOINNIN LOPETTAMISEEN JA VÄHENTÄMISEEN
PSYKOOSIIN SAIRASTUNEILLA POTILAILLA**
Meta-analyysi

Tornberg, Tiia
Syventävien opintojen tutkielma
Lääketieteen tutkinto-ohjelma
Lääketieteellinen tiedekunta
Elinikäisen terveyden tutkimus-
keskus
Oulun Yliopisto
12/2018
Ohjaaja Matti Penttilä

TIIVISTELMÄ

Tornberg, Tiia: rTMS:n VAIKUTUS TUPAKOINNIN LOPETTAMISEEN JA VÄHENTÄMISEEN PSYKOOSIIN SAIRASTUNEILLA POTILAILLA
Meta-analyysi

Syventävien opintojen tutkielma: 47 sivua, 2 liitettä

Tupakointi on edelleen 2010-luvulla merkittävä sairastavuutta ja kuolleisuutta aiheuttava tekijä maailmanlaajuisesti. Tupakoinnista vieroitukseen on kehitetty useita lääkkeellisiä ja lääkkeettömiä hoitomuotoja, joilla on saatu hyviä tuloksia väestötasolla. Psykoosiin sairastuneiden ja skitsofreniaa sairastavien osalta hoitotulokset ovat kuitenkin jääneet huomattavasti muuta väestöä vaatimattomimmaksi. Tässä taustalla on vaikuttamassa mm. psykoosiin sairastuneiden muita voimakkaampi nikotiiniriippuvuus, jonka taustalla vaikuttaa ympäristötekijöiden lisäksi aivojen toimintaan liittyvät bioloiset tekijät, mm. välittäjäainejärjestelmien ja hermoratojen toimintahäiriöt. Tulevaisuudessa on tarve kehittää tälle potilasryhmälle soveltuvia aiempaa vaikuttavampia interventioita tupakoinnin lopettamiseksi. Sarjahoitona annettavalla transkraniaalisella magneettistimulaatiolla (sarja-TMS, rTMS) on saatu alustavasti lupaavia tuloksia tupakoinnin lopettamisessa ja vähentämisessä niin psykoosiin sairastuneiden kuin terveidenkin tutkittavien osalta. Tekniikkaa on kehitetty aktiivisesti 2000-luvulta alkaen. Tämän syventävän tutkielman tutkimusongelmana oli arvioida olemassa olevaa tietoa rTMS:n vaikuttavuudesta tupakoinnin lopettamisessa ja vähentämisessä psykoosiin sairastuneilla potilailla. Tutkimusongelmaan vastattiin tekemällä meta-analyysi aiheesta tehdyistä satunnaistetuista kontrolloiduista tutkimuksista (RCT), joita löytyi systemaattisen kirjallisuushaun tuloksena lopulta kolme kappaletta. Systemaattinen kirjallisuushaku suoritettiin tietokannoista EMBASE, MEDLINE/Pubmed, PsycINFO ja Scopus. Aineisto analysoitiin STATA v. 13.1 -ohjelmalla. Meta-analyysin perusteella korkeataajuisella (10 Hz) rTMS-hoidolla dorsolateraalille prefrontaalikorteksille on tilastollisesti merkittävä vaikutus tupakoinnin vähenemiseen skitsofreniaa sairastavilla potilailla ainakin lyhyellä aikavälillä. Tuloksia ei saatu tupakoinnin lopettamisesta eikä myöskään pitkäaikaistuloksia tupakoinnin vähenemisestä, sillä yksittäisten tutkimusten seuranta-ajat olivat lyhyitä, 3–12 viikkoa. Tulokseen liittyy useita rajoituksia, keskeisenä mm. sukupuolijakauma; lähes kaikki tutkittavat olivat miehiä. Näytön vahvuus tekniikan toimivuudesta ei ole vielä riittävällä tasolla, jotta rTMS:aa voisi soveltaa kliniseen käyttöön. Jatkossa tarvitaankin lisää RCT-tutkimuksia suuremmilla tutkittavien joukoilla, tasaisemmalla sukupuolijakaumalla ja motivaatiotekijät huomioiden tulosten analysoinnissa. Lisäksi optimaalisten stimulaatioparametrien löytämiseksi ja intervention keston määrittämiseksi tarvitaan lisää tutkimusta, jotta pitkäaikaistuloksia saataisi aikaan. rTMS-tekniikka tarjoaa todennäköisesti tulevaisuudessa käyttökelpoisen hoitovaihtoehdon tupakasta vieroittamiseen psykoosiin sairastuneilla potilailla. Vahvuutena on hoitomuodon lääkkeettömyys, mutta toisaalta haasteena suuret käyttökustannukset tekniikan osalta.

Avainsanat: psykoosi, rTMS, sarja-TMS, skitsofrenia, TMS, transkraniaalinen magneettistimulaatio, tupakointi

SISÄLLYSLUETTELO

1. JOHDANTO.....	4
2. TRANSKRANIAALINEN MAGNEETTISTIMULAATIO.....	9
2.1. Historiaa.....	9
2.2. Transkraniaalisen magneettistimulaation toimintaperiaate.....	9
2.3. rTMS:n käyttö hoidossa.....	10
2.4. rTMS:n käyttö tupakan vieroituksessa.....	11
2.4.1. rTMS-tutkimukset tupakoinnin vieroituksessa psyykkisesti terveillä tutkittavilla.....	12
2.5. rTMS:n käyttö tupakan vieroituksessa psykoosiin sairastuneilla	15
2.5.1. rTMS-tutkimukset tupakoinnin vieroituksessa psykoosiin sairastuneilla potilailla	16
2.6. rTMS:n kliinisen käytön haasteet.....	17
3. TUTKIMUKSEN TARKOITUS JA TUTKIMUSONGELMAT	19
4. TUTKIMUSAINESTO JA TUTKIMUSMENETELMÄT	20
4.1. Aineiston keruu kirjallisuushaulla.....	20
4.2. Aineiston käsittely ja artikkelien valintakriteerit.....	21
4.3. Aineiston analysointi.....	22
4.4. Valittujen tutkimusten harhan riskiarvio	24
5. TULOKSET	25
5.1. Tutkimukset ja osallistujat.....	25
5.2. Interventioiden vaikuttavuus.....	27
5.3. Interventioiden turvallisuus ja siedettävyys	28
5.4. Meta-analyysiin valittujen tutkimusten tutkimusharhat	29
6. POHDINTA.....	32
6.1. rTMS:n vaikuttavuus tupakoinnin lopettamisessa ja vähentämisessä muihin interventioihin verrattuna psykoosia sairastavilla potilailla.....	32
6.2. rTMS:n vaikuttavuus tupakoinnin lopettamiseen psykoosia sairastavilla potilailla verrattuna terveisiin tupakoitsijoihin	35
6.3. Meta-analyysin vahvuudet ja heikkoudet.....	37
6.3.1. Heterogeenisuus.....	38
6.4. Kliiniset johtopäätökset.....	40
LÄHDELUETTELO	43

1. JOHDANTO

Tupakointi on edelleen 2010-luvulla merkittävä sairastavuuden ja kuolleisuuden aiheuttaja sekä kehittyneissä maissa että globaalisti. Tupakointi lisääntyy matala- ja keskituloisissa maissa ja vähenee, mutta hitaasti, monissa korkean tulotason maissa. WHO:n vuoden 2009 Global Health Risks -raportin mukaan tupakointi aiheuttaa maailmanlaajuisesti noin 71 % keuhkosityövistä, 42 % kroonisista hengityselinten sairauksista ja lähes 10 % sydän- ja verisuonitaudeista. (1) Vuonna 2016 Yhdysvalloissa tupakka yksinään aiheutti 480 000 ennenaikaista kuolemaa (2). Suomessa vuonna 2012 vastaava luku oli noin 4300–4500 kuolemaa vastaten 8,5 % kaikista kuolemista (3). Yhdysvaltalaisessa aineistossa suurin osa tupakka-kuolemista johtui eri elinten syövästä, sydän- ja verisuonisairauksista sekä kroonisista keuhkosairauksista (4). Suomessa vastaavasti 47 % tupakan aiheuttamista kuolemista johtui pahanlaatuisista kasvaimista, 48 % hengityselinten sairauksista ja 8 % verenkiertoelinten sairauksista (3). Tupakka on tärkein yksittäinen vältettävissä oleva syöpää aiheuttava tekijä (4).

Keuhkosityöpäkuolleisuuden kehitys 1950-luvulta alkaen kuvastaa hyvin tupakoinnin vaikutusta sairastavuuteen väestötasolla; naisten tupakoinnin lisääntyä 1940-luvulta 1960-luvun alkuun aiheutti Yhdysvalloissa 600 % kasvun naisten keuhkosityöpäkuolleisuudessa (5). Viimeisen 30 vuoden aikana tupakointi on kokonaisuudessaan vähentynyt, mutta paljon nopeammin miehillä kuin naisilla. Tupakoinnin lopettaminen ennen 50 ikävuotta vähentää kuolemanriskiä puolella verrattuna tupakoinnin jatkamiseen. Lopettaminen jopa ennen 70 ikävuotta vähentää kuolemanriskiä. (4)

Tupakointi on Suomessa vakavia mielenterveyden häiriöitä sairastavien keskuudessa huomattavasti yleisempää kuin terveen väestön keskuudessa (6). Vuonna 2016 suomalaisista 20–64-vuotiaista tupakoi päivittäin noin 15 % (7). Terveys 2011 -tutkimuksen aineiston mukaan kaikista 30–64-vuotiaista suomalaisista 27 % tupakoi, mutta vastaavan ikäisistä skitsofreniaa sairastavista jopa 43,8 % (6). Kansainvälistä aineistoa käsittelevässä meta-analyysissään de Leon et al. (2005) toteaa, että jopa 62 % skitsofreniaa sairastavista tupakoi. Myös tupakoinnin lopettaminen on vähäisempää tässä ryhmässä muuhun väestöön verrattuna maailmanlaajuisesti. (8) Viimeisimpien arvioiden mukaan jopa 72 % yhdysvaltalaisista skitsofreniaspektrin potilaista tupakoi säännöllisesti (9).

Skitsofreniaa sairastavien todennäköisyys onnistua tupakoinnin lopettamisessa on huomattavasti heikompi kuin tupakoitsijoiden, joilla ei ole mielenterveyden häiriöitä (Lasser et al. 2000) (10). Skitsofreniaan liittyy useita geneettisesti ohjelmoituja ja ympäristön vaikutuksesta syntyneitä muutoksia tietyissä aivojen osissa, jotka todennäköisesti saavat aikaan kliinisesti havaitun muuta väestöä voimakkaamman tupakkariippuvuuden. Hermovälittäjäaineista erityisesti dopamiinin, gamma-aminovoihapon (GABA) ja glutamiinin toimintahäiriöt sekä nikotiiniasetyylikoliinireseptorin toimintahäiriö prefrontaalikorteksilla (PFC), striatumissa ja hippokampusessa johtavat skitsofreniaan sairastuneilla kognitiivisiin puutteisiin ja oireisiin, joita ovat muun muassa ajattelun prosessointinopeuden, keskittymiskyvyn ja työmuistin heikkeneminen sekä reagointinopeuden ja päätöksentekokyvyn heikentyminen. Nikotiinin vaikutus tasapainottaa ja korjaa oireita, jolloin suotuisa vaikutus johtaa lopulta riippuvuuskäyttäytymiseen itselääkinnällisessä tarkoituksessa oireiden helpottamiseksi. (Wing et al. 2012) (11) Skitsofreniaa sairastavien runsaan tupakoinnin ja nikotiiniriippuvuuden taustalla on ajateltu myös olevan nikotiinin mahdollinen suotuisa vaikutus sairauden negatiivisten oireiden, ahdistuksen ja depression lievittäjänä sekä myös antipsykoottien aiheuttamien haittavaikutusten, kuten ekstrapyramidaalioireiden, lievittäjänä (Winterer 2010) (12).

Biologisten tekijöiden lisäksi skitsofreniaa sairastavien tupakoinnin lopettamista vaikeuttavat useat psykologiset ja sosiaaliset tekijät, kuten taloudelliset tekijät ja mahdollisesti läheisten vähäinen tuki. Myös terveydenhuollon järjestämiseen liittyvät tekijät, kuten mielenterveyden häiriöitä sairastaville kohdistetun tupakoinnin vieroitushoidon puutteet ja laiminlyönnit vaikeuttavat tupakoinnin lopettamista. Tupakkaa on aiemmin käytetty psykiatrisessa sairaanhoidossa jopa palkitsemistapana toivotusta käytöksestä. Tupakointi on ollut myös perinteisesti hyväksyttyä psykiatrisissa sairaaloissa osana sosiaalista aktiviteettia potilaiden keskuudessa. (Williams & Ziedonis 2004) (13)

Muuta väestöä runsaampi tupakointi johtaa skitsofreniaa sairastavilla merkittävään sairastavuuteen ja kuolleisuuteen. Suomessa Suvisaari et al. (2013) mukaan muuhun väestöön verrattuna kuolleisuusriski on 2–3-kertainen johtuen tupakoinnin lisäksi myös tyypin 2 diabeteksestä (6). Olfson et al. (2015) mukaan muuta väestöä suuremman tupakan kulutuksen vuoksi skitsofreniapotilaiden kuolleisuusriski Yhdysvalloissa olisi jopa yli 3,5-kertainen. Potilaat kuolevat muuta väestöä enemmän sydän- ja verisuonisairauksiin, syövästä erityisesti keuhkosityöpään sekä hengityselinten sairauksiin, erityisesti keuhkoah-

taumatautiin ja influenssaan. (14) Kotimaisessa psykiatrisiin pitkäaikaispotilaisiin kohdistuneessa tutkimuksessa kuolleisuus hengityselinsairauksiin oli yli 9-kertainen, sydän- ja verisuonisairauksiin 3,6-kertainen ja pahanlaatuisiin kasvaimiin yli kaksinkertainen muuhun väestöön verrattuna (15).

1990-luvulta alkaen mielenterveyden häiriötä sairastavien potilaiden tupakointiin ja sen aiheuttamiin terveysongelmiin on vähitellen herätty (13) (16). Jo tuolloin skitsofreniapotilaiden tupakoinnin lopettamista koskevissa tutkimuksissa oli saatu positiivisia tuloksia Yhdysvalloissa muun muassa tälle potilasryhmälle suunnattujen tupakoinnin lopettamisryhmien avulla (Addington 1998) (17). Kuitenkin edelleen 2000-luvun alkupuolella suomalaiset psykiatrit ovat suhtautuneet varauksellisesti skitsofreniapotilaiden tupakoinnin lopettamiseen ja tupakkavalistuksen antamiseen. Taustalla tässä on ollut vaikuttamassa muun muassa pelko potilas-lääkärisuhteen häiriintymisestä, hoidon vaikeutumisesta sekä myös mahdollisesta häiriökäyttäytymisen lisääntymisestä potilailla. (Alakoski et al. 2004) (18)

2000-luvun alkupuolelta alkaen on tehty lukuisia satunnaistettuja kontrolloituja tutkimuksia (randomised controlled trial, RCT), joiden tarkoituksena on ollut löytää aiempaa parempia interventioita tupakoinnin lopettamisessa vakavaa mielenterveyden häiriötä sairastavien keskuudessa (19) (20) (21) (22). Evins et al. (2005) osoitti bupropionin olevan plaseboa tehokkaampi tupakoinnin lopettamisessa skitsofreniapotilailla 12 viikkoa kestäneessä interventiossa (19). George et al. (2008) puolestaan havaitsi bupropionin ja transdermaalisen nikotiinilaastarin (transdermal nicotine patch, TNP) olevan tehokkaampi tupakoinnin lopettamisessa verrattuna plaseboon ja TNP:hen 10 viikon interventiossa. Yhdistelmähoito oli hyvin siedetty ja selkeästi paransi lyhyen aikavälin tupakoinnin lopettamisen tuloksia skitsofreniapotilailla verrattuna pelkkään laastarihoitoon. (20) Williams et al. (2012) osoitti varenikliinin plaseboa paremman tehon tupakoinnin lopettamisessa skitsofreniaa sairastavilla lyhyellä aikavälillä eli 12 viikon intervention aikana. Varenikliini oli myös hyvin siedetty eikä pahentanut potilaiden oireita. (21) Evins et al. (2014) puolestaan totesi, että ylläpito-hoidon pidentäminen 12 viikosta 52 viikkoon paransi skitsofreniaa ja bipolaarihäiriötä sairastavien potilaiden tupakoinnin lopettamistuloksia (22).

Lääkehoidon lisäksi on tutkittu keskenään hyvin vaihtelevilla tutkimusasetelmilla muun muassa erilaisten kognitiivis-behavioraalisten terapioiden, ryhmäterapioiden ja palkitse-

mismenetelmien vaikutusta psykoosipotilaiden tupakoinnin lopettamiseen, joko yhdistettynä lääkehoitoon tai ilman lääkehoitoa (23) (24). Baker et al. (2006) osoitti selkeän annosvaste-suhteen yksilölliseen kognitiivis-behavioraaliseen terapiaan osallistumisen ja tupakoinnin vähentämisen välillä verrattuna rutiininomaiseen tupakoinnin vieroitusohjelmaan. Vaikutus säilyi koko seuranta-ajan eli 12 kuukautta. (23) Gilbody et al. (2015) osoitti, että vakavaa mielenterveyden häiriötä sairastaville erityisesti suunniteltu tupakoinnin lopettamisohjelma on tavanomaista vieroitusohjelmaa tehokkaampi tässä potilasryhmässä. Tulos säilyi vielä 12 kuukauden seurannan jälkeenkin. (24)

Yhteenvetoja on tehty tupakoinnin lopettamisen interventioista skitsofreniaa sairastavilla ja näissä tulokset ovat olleet osin ristiriitaisia (25) (26). Tsoi et al. (2013) kokoamassa Cochrane-katsauksessa todettiin bupropionin lisäävän tupakoinnin lopettamista skitsofreniaa sairastavilla vaarantamatta sairauden hoitotasapainoa. Varenikliinin todettiin myös lisäävän lopettamisen astetta, mutta hoidon aiheuttamia psyykkisiä haittavaikutuksia ei voitu sulkea pois tutkimusnäytön perusteella. Nikotiinikorvaushoidosta tai psykososiaalisista interventioista ei todettu tässä katsauksessa olevan apua tupakoinnin lopettamisessa tai vähentämisessä. Ehdollinen vahvistaminen (palkitseminen rahalla) voi auttaa skitsofreniapotilaita vähentämään tupakointia lyhyellä tähtäimellä. (25) Kishi & Iwata (2015) tekivät meta-analyysin varenikliinin tehosta skitsofreniapotilaiden tupakoinnin lopettamisessa ja vähentämisessä. Sen mukaan varenikliinihoito on hyvin siedetty, mutta ei kuitenkaan teholtaan parempi kuin plasebo. (26)

Tupakoinnin lopettamiseen tähtäävien interventioiden vaikuttavuudesta ja turvallisuudesta psykoosiin sairastuneille ei ole vuoden 2013 Cochrane-katsauksen jälkeen tehty kattavaa yhteenvetoa, jossa käsiteltäisi erilaisten interventioiden vaikuttavuutta, mukaan lukien myös ei-lääkkeelliset menetelmät, kuten psykososiaaliset interventiot sekä transkraniaalinen magneettistimulaatio (TMS). Tarve päivitetylle kattavalle katsaukselle on olemassa tutkimustiedon jatkuvasti lisääntyessä. Penttilä et al. (2018) on tehnyt vielä julkaisemattoman systemaattisen katsauksen ja meta-analyysin lääkkeellisistä ja ei-lääkkeellisistä interventioista tupakoinnin lopettamiseksi tai vähentämiseksi psykoosiin sairastuneilla potilailla. Työ julkaistaan nimellä Systematic review and meta-analysis on interventions for smoking cessation in psychosis. (27) Tämä syventävien opintojen tutkielma pohjautuu Penttilä et al. työhön; tutkielmassa hyödynnetään samaa kirjallisuushakua, mutta toisaalta sitä myös täydennetään lisähaulla.

Tutkielmassa keskitytään tarkastelemaan pelkästään transkraniaalisen magneettistimulaation vaikutuksia tupakasta vieroitukseen psykoosiin sairastuneilla. Kirjallisuushaun ja lisähaun artikkeleista tehtiin lisäksi meta-analyysi. Tutkielman kirjallisuuskatsauksessa käydään läpi, miten transkraniaalisen magneettistimulaation tekniikka on kehittynyt ja miten sitä on tähän mennessä hyödynnetty tupakan vieroituksessa sekä psykoosiin sairastuneilla että psyykkisesti terveillä henkilöillä. Pääasiassa 2010-luvulla tehdyt tutkimukset ovat tarjonneet alustavasti lupaavia tuloksia kyseisen tekniikan vaikuttavuudesta (mm. Wing et al. 2012, Prikyl et al. 2014 ja Huang et al. 2016), tosin lisätutkimusta tarvitaan vielä ennen TMS:n laajemmin käytäntöön soveltamista ja hoitosuosituksen tekemistä (28) (29) (30). Tutkielma kokoaa yhteen tällä hetkellä olemassa olevan tiedon tekniikan vaikuttavuudesta tupakoinnin lopettamisessa ja vähentämisessä psykoosiin sairastuneilla.

Jo nyt olemassa olevan tutkimusnäytön perusteella voidaan sanoa, että tulevaisuudessa on mahdollista ja jopa todennäköistä, että transkraniaalinen magneettistimulaatio tulee vakiinnuttamaan asemansa tupakasta vieroituksen hoitomuotona tällä hetkellä käytössä olevien hoitojen rinnalla. Uusi tupakasta vieroituksen hoitomuoto on tervetullut erityisesti psykoosiin sairastuneiden käyttöön, sillä heidän osaltaan perinteisten lääkehoitojen ja psykososiaalisten hoitojen tulokset ovat jääneet toistaiseksi vaatimattomiksi etenkin pitkissä seurannoissa (25) (27). Uusi lääkkeetön hoitomuoto voi parhaimmillaan tarjota hyvän lisän muiden pääasiallisesti lääkkeellisten tupakan vierotushoitojen rinnalle sekä tarjota vaihtoehdon myös lääkehoitoon syystä tai toisesta soveltumattomille tai haluttomille potilaille. Tavoitteena on lopulta tupakasta vieroituksen tekniikoita kehittämällä ja soveltamalla edistää elinikäistä terveyttä sekä vähentää sairastavuutta ja kuolleisuutta monella tavalla terveydentilan suhteen haavoittuvassa psykoosin sairastuneiden potilaiden ryhmässä.

2. TRANSKRANIAALINEN MAGNEETTISTIMULAATIO

2.1. Historiaa

Barker et al. kuvasi vuonna 1985 ensimmäisen kerran aivojen kajoamattoman magneettistimulaatiotekniikan (31). Tätä aiemmin aivokuoren stimulaatiota oli tehty useamman vuosikymmenen ajan aluksi stimuloimalla aivokuorta suoraan, mikä oli edellyttänyt kallon avauksen leikkaussaliolosuhteissa. Potilas oli joko valveilla tai nukutettuna ilman lihasrelaksaatiota, jotta motoriset vasteet stimulaatiolle saatiin rekisteröidyksi. Vuonna 1980 kuvattiin transkraniaalinen aivojen sähköstimulaatio, joka oli merkittävä edistysaskel aiempaan nähden, sillä se ei edellyttänyt kallon avaamista eli oli kajoamaton tekniikka. (32) Tekniikan ongelmana oli sen kivuliaisuus potilaalle, minkä vuoksi Barker et al. kehittikin vastaavanlaisen magneettipulssia käyttävän tekniikan eli transkraniaalisen magneettistimulaation (TMS) (31) (32). Se todettiin turvalliseksi ja kivuttomaksi sähköstimulaatioon verrattuna ja se myös mahdollisti aivokuoren toiminnan ja laskevien liikeratojen tutkimisen tutkittavan ollessa hereillä (32). Transkraniaalisen sähköstimulaation (transcranial direct current stimulation, tDCS) tekniikka on sittemmin kehittynyt Barkerin ajoista; nykyisin laajasti tutkittu ja käytetty tDCS on myös kivuton ja turvallinen hoitomuoto potilaille (33) (34).

Transkraniaalista magneettistimulaatiota on viimeisen vuosikymmenen ajan käytetty laajasti erilaisissa kliinisissä sovelluksissa sekä hyödynnetty myös perustutkimuksessa (35). Sillä on nykyisin vakiintunut asemansa neurofysiologisessa diagnostiikassa sekä hoitomuotona muun muassa masennuksen ja neuropaattisen kivun hoidossa sekä aivohalvauksen kuntoutuksessa (32).

2.2. Transkraniaalisen magneettistimulaation toimintaperiaate

Motorisia vasteita tutkittaessa asetetaan tutkittavan päälle liikeaivokuoren kohdalle kuparikela, johon kondensaattoriin varattu sähkövaraus purkautuu luoden voimakkaan paikallisen jopa 2,5 Teslan magneettikentän, joka on kestoaltaan noin 200–300 μ s ja läpäisee kallon luut sekä kudokset. Magneettikentän seurauksena syntyy sähkökenttä, joka induoi stimuloivan pyörrevirran aivokudokseen paikallisesti. Stimuloitu alue on muutamien neliö-

senttimetrien kokoinen ja kohdistuu voimakkaammin aivojen pintaan heiketen nopeasti mennessään kohti subkortikaalisia syvempiä rakenteita. (32) (36) Pyörrevirta saa motoneuroneissa aikaan aktiopotentiaalin, joka etenee kortikospinaalirataa pitkin selkäyttimeen ja sieltä alfa-motoneuronin välityksellä lihassupistukseksi. Lihaksessa syntyy näin mitattava vaste eli motorinen herätepotentiaali (motor evoked potential, MEP). Vastaavasti voidaan myös stimuloida selkäytimen hermojuuria motorisen vasteen saamiseksi. (32) (31) (36)

Alkuun aivojen magneettistimulaatiota annettiin yksittäisinä pulsseina, kunnes havaittiin, että sarjoittaisilla stimuluksilla sekä niiden antovälin muutoksilla oli mahdollista tutkia aivokuoren kiihdyttäviä ja jarruttavia mekanismeja. Tämän havainnon pohjalta kehitettiin muun muassa terapeuttiseen tarkoitukseen nykyisin käytössä oleva sarja-TMS (repetitive TMS, rTMS), jossa magneettistimulaatiota annetaan tasaisella taajuudella sarjoina. Matalataajuinen alle 1 Herzin sarjastimulus vaikuttaa inhibitorisesti ja tätä korkeampitaajuinen rTMS puolestaan toimii eksitatorisena stimuluksena. (32)

rTMS:n vaikutuksen on pitkään ajateltu perustuvan hermovälittäjäaineiden muutoksiin aivoissa (32). Toisaalta viimeaikainen tutkimusnäyttö osoittaa, että rTMS:n hoidolliset vaikutukset perustuvat myös aivojen muovautuvuuden eli plastisiteetin lisääntymiseen synapsitasolla. rTMS-tekniikalla on mahdollista saada aikaan hermosolujen välisten synapsien toiminnassa pitkäaikainen vahvistuminen (long-term potentiation, LTP) tai pitkäaikainen heikkeneminen (long-term depression, LTD) muun muassa stimuluksen taajuudesta riippuen ja näin saavuttaa pitkäaikaisia vasteita. (35)

2.3. rTMS:n käyttö hoidossa

Aivojen hoidollisen stimulaation pitkään käytetty ja edelleen aktiivisessa käytössä oleva sovellus on sähköshokkihoito. Se on tehokas hoito lääkehoitoon reagoimattomaan masennukseen ja annetaan yksittäisten sähköshokkien hoitosarjana muutaman viikon aikavälillä. Hoitovaste edellyttää koko aivoihin leviävän sähköisen purkauksen aikaan saamista eli käytännössä potilaalle aiheutetaan epileptinen kohtaus. Toimenpide on tehtävä siksi anestesian suojassa. (32) (37) Muitakin aivostimulaatiotekniikoita on käytössä, muun muassa sähköinen vagushermostimulaatio vaikean epilepsian hoidossa sekä vaikean Parkinsonin tautiin käytetty syväaivostimulaatio. Näiden stimulaatiotekniikoiden tarkkoja vaikutusmekanismeja ei edelleenkään tunneta. (32)

rTMS voidaan toteuttaa ilman anestesiaa tai kehonsisäisiä laitteita, joten se tarjoaa merkittävän parannuksen ja edun suhteessa edellä mainittuihin kajoaviin stimulaatiotekniikoihin. rTMS-hoidolla on haettu vastetta erityisesti psyykkisten sairauksien hoidossa. (32) Akuutissa masennuksessa rTMS-hoidon tehon on todettu vastaavan masennuslääkkeen tehoa ja lisäksi sillä on vastetta myös lääkeresistenttiin masennukseen (38). Hoitokertoja tarvitaan tavallisesti 10–16 vasteen saamiseksi (37). Vasteen toisaalta ei ole todettu kestävän pitkään hoitajakson jälkeen ilman ylläpitohoitoa (39). Lisäksi rTMS:lla on osoitettu olevan tehoa skitsofreniaspektrin sairauksia sairastavien kuuloharjojen hoidossa sekä myös skitsofrenian negatiivisten oireiden lievittämisessä, tosin hoidon vaste on heikompi pitkään sairastaneilla (40) (41).

rTMS on toimiva hoitomuoto muun hoidon ohella radikulaariseen neuropaattiseen kipuun sekä trigeminusneuralgiaan (42). Lisäksi lupaavia tuloksia on saatu aivohalvauksen jälkeisen puhekyvyn kuntoutuksessa afasiapotilailla sekä myös motoristen toimintojen kuntoutuksessa, tosin hoitoprotokollien standardoimisessa ja yhdenmukaistamisessa on vielä kehitettävää (43) (44).

Huolimatta transkraniaalisen magneettistimulaation lisääntyvästä kliinisestä käytöstä, ei edelleenkään ole tarkkaa tietoa stimulaatiofrekvenssien suhteesta hermosoluvaiikutuksiin (45). Toistaiseksi TMS-tekniikoiden suurin ongelma on ollut vasteen vaihtelevuus yksilöiden välillä ja jopa samalla potilaalla eri hoitokerroilla. TMS:aa hyödyntävissä tekniikoissa vasteen saa yleensä alle 70% potilaista. Tekniikka vaatii edelleen kehittämistä tehokkuuden ja vaikuttavuuden parantamiseksi. Edellytyksenä kehittämislle jatkossa on ymmärtää TMS-tekniikoiden taustalla olevat toimintamekanismit aiempaa paremmin. (35)

2.4. rTMS:n käyttö tupakan vieroituksessa

Nikotiiniriippuvuus, kuten monet muutkin riippuvuudet, assosioituvat aivojen mesolimbisen dopamiinijärjestelmän ja palkitsemisalueiden, kuten ventraalisen tegmentumin (VTA), prefrontaalikorteksin (PFC), nucleus accumbensin (NAc), mantelitumakkeen ja hippokampuksen epänormaaliin toimintaan, joka johtuu kroonisen tupakoinnin eli pitkäaikaisen nikotiinialtistuksen aiheuttamasta nikotiiniasetyylikoliinireseptoreiden (nAChR) up-regulaatiosta näillä aivoalueilla. Nikotiini sitoutuessaan nACh-reseptoreihin saa aikaiseksi

epänormaalien dopamiiniaktiivisuuden edellä mainituilla aivoalueissa stimuloimalla mesolimbistä dopamiinirataa, joka lähtee ventraalisesta tegmentumista ja ulottuu edellä mainituille palkitsemiseen liitetuille aivoalueille. Vähentynyt aktiivisuus eli nikotiinin puute palkitsemisradastoissa, joissa on ylimäärin nACh-reseptoreita, johtaa vieroitusoireisiin eli tupakan himoon ja lopulta tupakointiin. Erityisesti dorsolateraalisen prefrontaalikorteksin (DLPFC) vajaatoiminta assosioituu tupakointivihjeiden provosoimaan tupakanhimoon, mikä on tupakoinnin uudelleen aloittamisen eli relapsin ensisijainen aiheuttaja. (45) (46) (47)

Yksi mahdollisuus manipuloida tätä kehää on rTMS-hoito, jonka avulla voidaan saavuttaa pitkäaikaisia muutoksia neuronien ärtyvyydessä. Muun muassa DLPFC:n stimuloinnin vaikutus on laajasti tunnustettu eri riippuvuuksien hoidoissa. DLPFC:n stimulointi johtaa hermosolujen toiminnan muutokseen ja sitä kautta hermovälittäjäaineiden, kuten dopamiinin ja gamma-aminovoihapon, vapautumiseen kortikaalisilla ja subkortikaalisilla aivoalueilla. Näiden vaikutuksen on todettu johtavan havaittaviin muutoksiin käytöksessä, kuten lisääntyneeseen impulssikontrolliin (kyky vastustaa tupakointia) ja parantuneeseen päätöksentekoon, sekä myös tupakanhimon vähenemiseen. Nämä vaikutukset voivat lopulta vähentää tupakan käyttömääriä ja auttaa tupakoitsijoita riippuvuudesta vieroittautumisessa. (45) (46) (48)

2.4.1. rTMS-tutkimukset tupakoinnin vieroituksessa psyykkisesti terveillä tutkittavilla

2000-luvun alkupuolella tehtiin pääasiassa kokeellisia yhden tai kahden stimulaatiokerran tutkimuksia TMS:n vaikuttavuudesta tupakanhimoon ja tupakoinnin määrään. Muun muassa Johann et al. (2003) sai pilottitutkimuksessaan lupaavia tuloksia tupakanhimon vähentämisessä ja Eichhammer et al. (2003) tupakoinnin määrän vähentämisessä. (49) (50)

2000-luvun loppupuolelta alkaen TMS-tutkimuksia on tehty suuremmille tutkittavien joukoille sekä useammilla stimulaatiokerroilla, jolloin voidaan puhua rTMS:sta (45) (47) (51) (52) (53). Amiaz et al. (2009) antoivat RCT-tutkimuksessaan tupakoinnin lopettamiseen halukkaille terveille aikuisille (N=48) korkeataajuista (10 Hz) rTMS-stimulaatiota tai plasebostimulaatiota vasemmanpuoleiselle DLPFC:lle 10 päivän ajan 2 viikon sisällä. Lisäksi annettiin ylläpitohoitoja yhteensä kuukauden ajan; ensimmäisellä viikolla kolme hoi-

toa joka toinen päivä ja kolmen seuraavan viikon aikana yksi hoito viikossa. Tutkittavien tupakointia ei rajoitettu tutkimuksen aikana. Tutkimuksessa todettiin merkittävä tupakoinnin ja tupakkariippuvuuden väheneminen rTMS-ryhmässä plaseboon verrattuna. Lisäksi rTMS vähensi vihjeiden provosoimaan tupakan himoa, jota aiheutettiin näyttämällä tupakointiin liittyviä kuvia rTMS stimulaatiota edeltävästi osalle interventoryhmään osallistuneista. Saavutetut tulokset menetettiin suurelta osin 6 kuukauden seurannassa, mutta selkeästi muita ryhmiä vähäisempi tupakan kulutus säilyi kuitenkin vielä 6 kuukauden seurannassa ryhmällä, jolle oli näytetty tupakointiin liittyviä kuvia. 12,5 % aktiivista stimulaatiota saaneista tutkittavista onnistui lopettamaan tupakoinnin, tosin 60 % näistä käytti tukena myös muita menetelmiä. (51)

Dinur-Klein et al. (2014) satunnaistivat RCT-tutkimuksessaan tupakoivia aikuisia (N=115), jotka olivat halukkaita lopettamaan tupakoinnin ja epäonnistuneet aiemmin korkeilla menetelmillä, saamaan korkeataajuista (10 Hz) tai matalataajuista (1 Hz) rTMS stimulaatiota tai plasebostimulaatiota 10 hoitokertaa kahden viikon sisällä. Stimulaatio annettiin lateraalille prefrontaalikorteksille (PFC) ja insulaan molemminpuolisesti. Tutkittavien tupakointia ei rajoitettu tutkimuksen aikana. Myös tässä tutkimuksessa osalle tutkittavien ryhmästä ja plaseboryhmästä näytettiin tupakointiin liittyviä kuvia rTMS stimulaatiota edeltävästi. Tutkimuksessa havaittiin, että korkeataajuinen rTMS (ei matalataajuinen) vähensi merkittävästi poltettujen savukkeiden määrää ja nikotiiniriippuvuutta tutkittavilla. 44 % korkeataajuista rTMS:aa saaneista, joille oli näytetty tupakointiin liittyviä kuvia, lopettivat tupakoinnin hoidon seurauksena ja 33 % näistä tutkittavista oli vielä puolen vuodenkin päästä tupakoimattomia. Korkeataajuista rTMS:aa ilman tupakointikuvia saaneista 25 % lopetti tupakoinnin ja 23 % oli vielä 6 kuukauden päästä tupakoimattomia. Matalataajuista stimulaatiota saaneiden tulokset eivät poikenneet tilastollisesti merkittävästi plasebostimulaatiota saaneista. Noin 13–14,3 % näistä tutkittavista oli lopettanut tupakoinnin tutkimuksen loppuun mennessä ja puolen vuoden päästä savuttomia oli vain 9–14 % tutkittavista. (45)

Tupakointikuvien näyttämisen taustalla oli ajatus herättää potilaissa tupakointivihjeiden provosoima tupakanhimo, minkä jälkeen rTMS:lla häirittiin tupakointiin liittyvien muistijälkien uudelleen aktivoitumista, jolloin tupakanhimo väheni verrattuna niihin tutkittaviin, joille kuvia ei näytetty (45). Teoria on saanut tukea posttraumaattisen stressireaktion hoi-

dosta TMS:lla, jolloin traumaattisia kuvia ennen stimulaatiota saaneet toipuivat traumasta nopeammin kuin verrokkiryhmä, joka sai TMS-hoitoa ilman edeltäviä kuvia (54).

Trojak et al. (2015) RCT-tutkimukseen osallistui aikuisia tupakoitsijoita (N=37), jotka olivat motivoituneet lopettamaan tupakoinnin, mutta aiemmin epäonnistuneet vähintään kahdessa yrityksessä muilla menetelmillä. Osallistujat satunnaistettiin saamaan joko aktiivista rTMS-hoitoa ja nikotiinikorvaushoitoa (NRT, nicotine replacement therapy, 21 mg laastari) tai plasebostimulaatiota yhdistettynä NRT:hen. Stimulaatio annettiin aiemmista tutkimuksista poiketen oikealle DLPFC:lle matalalla taajuudella (1 Hz). Tutkittavat saivat yhteensä 10 hoitoa 2 viikon aikana. Tutkittavat lopettivat tupakoinnin ja aloittivat NRT:n käytön stimulaatioita edeltävästi. rTMS-hoitojen jälkeen lopettamisen tukena jatkettiin NRT:ta pienemmällä pitoisuudella. Tupakoinnin lopettamisen astetta arvioitiin 12 viikon kuluttua intervention alusta. Intervention lopussa lähes kaikki aktiivista stimulaatiota olivat tupakoimattomia (16/18), mutta vain puolet plasebostimulaatiota saaneista oli tässä vaiheessa tupakoimattomia. Eroja tupakoimattomuudessa ryhmien välillä ei ollut enää viikolla 6 ja 12 (viikolla 12 molemmissa ryhmissä tupakoimattomia oli 27,7 %), joten aktiivisella stimulaatiolla ei saavutettu pitkäaikaisia muutoksia aivoihin. (54)

Sheffer et al. (2018) RCT-tutkimuksessa aikuiset tupakoitsijat (N=29), jotka olivat olleet tupakoimatta 24 tuntia ja olivat motivoituneet lopettamaan tupakoinnin, saivat korkeataajuista (20 Hz) rTMS-hoitoa vasemmalle DLPFC:lle tai vastaavasti plasebostimulaatiota. Hoitoa annettiin 4 päivänä viikossa kahden viikon ajan. Lisäksi kaikki tutkittavat saivat kognitiivis-behavioraaliset itsehoito-ohjeet tupakoinnista vieroitukseen. Aktiivista rTMS:aa saaneista 50 % oli tupakoimattomia vielä 12 viikon kuluttua tupakoinnin lopettamisesta, kun taas plaseboryhmässä tupakoimattomia oli vain 15,4 %. Keskimääräinen viive relapsiin oli aktiiviryhmässä 45,2 päivää ja plaseboryhmässä 20,5 päivää. (53)

Chang et al. (2018) pilottitutkimukseen osallistui aikuisia tupakoitsijoita (N=14), jotka olivat motivoituneita lopettamaan tupakoinnin. Kaikki tutkittavat saivat korkeataajuista (20 Hz) rTMS hoitoa vasemmalle DLPFC:lle sekä superioriselle mediaaliselle frontaalikorteksille (SMFC). SMFC:n on osoitettu olevan aktiivinen henkilön vastustaessa päihteen käyttämisen himoa ja siten sen stimulaation ajateltiin vähentävän tupakanhimoa. Tutkimushypoteesin mukaan siis yhdistämällä kahden edellä mainitun aivoalueen stimulaatio, saataisi aiempaa parempia tuloksia tupakoinnin lopettamisessa. Stimulaatio toteutettiin ensin

DLPFC:lle ja sen jälkeen SMFC:lle joka hoitokerralla. Hoidon aloitusta edeltävästi tutkittavat olivat tupakoimatta 24 tuntia. Tutkittavat saivat 10 päivän aikana 10 hoitokertaa, minkä jälkeen vaste arvioitiin 25 vuorokauden päästä intervention loppumisesta. Tutkittavista 10/14 kävivät läpi ohjelman ja heistä 90 % ei tupakoinut ollenkaan tutkimusjakson eli 35 vuorokauden aikana. Tupakanhimo ja vieroitusoireet vähenivät hoidon myötä huomattavasti alkutilanteeseen nähden ja oireissa ei ollut merkittävää eroa intervention ja seuranta-ajan lopussa. (47)

Tutkimusasetelmissä on havaittavissa merkittäviä keskinäisiä eroja. Kolmessa tutkimuksesta tutkittavien oli täytynyt lopettaa tupakointi jo ennen intervention alkua (Trojak et al., Sheffer et al. ja Chang et al.) kun taas kahdessa tupakointi sai jatkua vapaasti intervention ja seurannan ajan (Amiaz et al. ja Dinur-Klein et al.) Alussa lopettaneilla seurattiin abstinenssia tai relapsin viivettä, kun taas tutkimuksissa, joissa tupakointia ei määrätty alussa lopettettavan, seurattiin tupakoinnin vähenemistä sekä omaehtoista lopettamista. Eroja oli myös aktiivisen rTMS:n taajuudessa, stimulaation kohdealueessa ja hoitokertojen lukumäärissä. Tutkimuksista saatiin keskenään poikkeavia tuloksia, mikä selittynee osittain edellä mainituilla tutkimusasetelmien eroavaisuuksilla. Kokonaisuudessaan kuitenkin rTMS-tutkimukset osoittivat intervention hyödyllisyyden tupakoinnin lopettamisessa ja vähentämisessä. (45) (47) (51) (52) (53)

2.5. rTMS:n käyttö tupakan vieroituksessa psykoosiin sairastuneilla

Skitsofreniaa sairastavien tupakkariippuvuutta hoidetaan pääsääntöisesti samanlaisin menetelmin kuin terveiden. Käytetyimpiä hoitoja ovat nikotiinilaastarit ja -purukumit, varenikliini, bupropioni sekä psykoterapeuttiset menetelmät. (28) Hoitotulokset ovat kaikkien näiden hoitomuotojen osalta heikompia kuin terveillä potilailla, joten mitään hoitovaihtoehtoa ei tulosten valossa voida pitää optimaalisena skitsofreniaa sairastaville (55). Lopettamisasteen on arvioitu olevan psykoosisairauksia sairastavilla 10–27,2 %, mikä jää huomattavasti jälkeen psyykkisesti terveiden 42,5 prosentin keskimääräisestä lopettamisasteesta (Wing et al. 2012) (11). Tarvitaan uusia lähestymistapoja psykoosipotilaiden nikotiiniriippuvuuden hoitamiseen. Neuromodulaatiotekniikat, kuten rTMS ja tDCS, vaikuttavat lupaavimmilta uusilta hoitomuodoilta tämän potilasryhmän tupakkariippuvuuden hoitoon (28) (48).

2.5.1. rTMS-tutkimukset tupakoinnin vieroituksessa psykoosiin sairastuneilla potilailla

Toistaiseksi RCT-tutkimuksia rTMS:n vaikuttavuudesta tupakoinnin lopettamisessa skitsofreniaa tai psykoosia sairastavilla on tehty vähän (28) (29) (30) (56). Wing et al. (2012) sovelsi rTMS:aa ensimmäistä kertaa tupakoinnin lopettamisinterventiona pienelle joukolle (N=15) 18–60-vuotiaita tupakoivia skitsofreniapotilaita. Kyseessä oli 10 viikkoa kestänyt RCT-tutkimus, jossa potilaille annettiin aluksi rTMS-hoitoa tai plasebostimulaatiota 4 viikon ajan 5 kertaa viikossa eli yhteensä 20 hoitokertaa. Stimulaatio annettiin molemminpuolisesti DLPFC-kortekseille korkealla 20 Hz taajuudella. Lisäksi potilaat osallistuivat viikoilla 3–9 ryhmäterapiaan ja käyttivät nikotiinilaastarihoitoa (21 mg). Tupakoinnin lopettamispäivä asetettiin viikon 3 alkuun. Tulokset osoittivat, että rTMS vähensi selkeästi tupakanhimoa interventioryhmässä ensimmäisen hoitoviikon aikana verrattuna plaseboryhmään, mutta vaikutus ei enää lisääntynyt hoitoviikkojen 2–4 aikana. rTMS ei lisännyt tupakoinnin lopettamista. Tutkittavilla ei esiintynyt hoidosta johtuvia haittavaikutuksia tai psyykkisten oireiden pahenemista. (29)

Prikryl et al. (2014) arvioi RCT-tutkimuksessaan rTMS:n vaikutusta tupakoinnin väheneeseen miespuolisilla skitsofreniapotilailla (N=35). Potilaat saivat 5 kertaa viikossa 3 viikon aikana joko rTMS-hoitoa tai plasebostimulaatiota. Korkeataajuinen (10 Hz) stimulaatio annettiin vasemmalle DLPFC:lle. Potilaiden tupakointia ei tutkimusasetelmassa rajoitettu millään tavalla. Intervention aikana aktiivista rTMS-hoitoa saaneiden potilaiden poltettujen savukkeiden määrä väheni 13 % lähtötasosta, kun taas plaseboryhmässä muutosta ei tapahtunut. Vaikutus näkyi jo ensimmäisen rTMS-hoitoviikon aikana ja säilyi ainakin kolme viikkoa rTMS-hoitojen loputtua. Haittavaikutuksia ei ilmaantunut tässäkään tutkimuksessa eikä muutosta myöskään tapahtunut potilaiden kokemissa skitsofrenian oireissa tai depressiivisissä oireissa. (28)

Huang et al. (2016) tutki RCT-tutkimuksessaan rTMS:n vaikutusta tupakoinnin vähenemiseen miespuolisilla skitsofreniapotilailla (N=37) melko samanlaisin asetelmin kuin Prikryl et al. Potilaille annettiin korkeataajuisia (10 Hz) rTMS-hoitoa vasemmalle DLPFC:lle tai plaseboa 3 viikon ajan, yhteensä 21 hoitokertaa. Havaittiin tilastollisesti merkittävä poltettujen savukkeiden määrän väheneminen jo ensimmäisellä hoitoviikolla interventioryhmäs-

sä verrattuna plaseboryhmään ja tämä tulos säilyi koko hoitojakson ajan sekä myös 3 viikon seurannan ajan. (30)

Kamp et al. (2018) teki sekundäärianalyysin Wobrock et al. (2015) RCT-tutkimuksen aineistosta tarkoituksena tutkia rTMS:n vaikutusta skitsofreniapotilaiden tupakointikäyttäytymiseen (56) (57). Alkuperäisessä tutkimuksessa tutkittiin rTMS:n vaikutusta skitsofrenian negatiivisiin oireisiin (57). Kamp et al. analysoi korkeataajuisen (10 Hz) rTMS:n vaikutusta poltettujen savukkeiden lukumäärään skitsofreniapotilailla (N=67) 3 viikon tutkimusasetelmassa, jossa rTMS-hoitoa annettiin vasemmalle DLPFC:lle 5 kertaa viikossa tai vastaavasti plaseboa. Intervention jälkeen potilaita seurattiin 12 viikkoa. Analyysissä ei havaittu eroa ryhmien välillä poltettujen savukkeiden lukumäärissä 3 viikon intervention tai seurannan jälkeen. Tutkijoiden mukaan tulos voisi selittyä sillä, että tutkimuspotilaiden skitsofrenian oireet painoutuivat pääasiassa negatiivisiin oireisiin. (56)

Kozak et al. (2018) tutkimuksessa oli edellä mainittuihin nähden erilainen tutkimusasetelma. Kyseessä oli kaksoissokkoutettu cross-over-tutkimus, jossa annettiin tupakoville skitsofreniapotilaille (N=13) ja tupakoiville terveille kontrollihenkilöille (N=14) ensin aktiivista korkeataajuisista (20 Hz) stimulaatiota tai plasebostimulaatiota molemmalle DLPFC:lle kaksi kertaa päivässä kolmen vuorokauden ajan. Jokainen tutkittava sai sekä aktiivisen että plasebostimulaation ja näiden välillä pidettiin viikon tauko. Tutkittavat olivat tupakoimatta 16 tuntia kolmannen tutkimuspäivän aikana. Stimulaatiolla ei todettu olevan vaikutusta tupakasta pidättäytymisen aiheuttamaan tupakanhimoa tai vieroitusoireisiin skitsofreniapotilaille tai kontrollihenkilöillä. Kozak et al. mukaan intervention kesto oli todennäköisesti liian lyhyt muutosten aikaansaamiseksi tupakointikäyttäytymisessä. (55)

2.6. rTMS:n kliinisen käytön haasteet

rTMS-hoidon käyttöä tupakasta vieroitukseen on tutkittu jo 2000-luvun alusta alkaen (muun muassa Eichhammer et al. 2003 (50), Amiaz et al. 2009 (51), Wing et al. 2012 (29), Dinur-Klein et al. 2014 (45) ja Prikryl et al. 2014 (28)). Vaikka tekniikka vaikuttaakin lupaavalta, toistaiseksi ei ole olemassa riittävää näyttöä sen soveltamiseksi tupakoinnista vieroittamisen hoitona johtuen mm. vähäisestä tutkimuksen määrästä melko pienillä tutkittavien joukoilla. Tähän mennessä ei myöskään ole saatu kehitettyä standardisoitua protokollaa hoidon toteuttamiseksi. Säädettäviä parametreja ovat muun muassa stimulaatiopaik-

ka, stimulaation intensiteetti ja taajuus, annettavien pulssien pituus ja aika niiden välillä. Parametrien säädöt ovat vaihdelleet tähän mennessä tehtyjen tutkimusten välillä. (46)

3. TUTKIMUKSEN TARKOITUS JA TUTKIMUSONGELMAT

Syventävien opintojen tutkielman tarkoituksena oli koota yhteen tämänhetkinen tietämys transkraniaalisen magneettistimulaation vaikuttavuudesta tupakoinnin lopettamisessa ja vähentämisessä sekä tarkastella tekniikan tehokkuutta tupakoinnin lopettamisinterventiona erityisesti psykoosiin sairastuneilla ja skitsofreniaa sairastavilla potilailla.

Tutkimusongelmana oli systemaattisesti ja kriittisesti arvioida olemassa olevaa tietoa transkraniaalisen magneettistimulaation vaikuttavuudesta tupakoinnin lopettamisessa ja vähentämisessä psykoosiin sairastuneilla potilailla. Tutkimusongelmaan etsittiin vastaus teke-mällä meta-analyysi aiheesta tehdyistä satunnaistetuista kontrolloiduista tutkimuksista (randomised controlled trials, RCT).

4. TUTKIMUSAINEISTO JA TUTKIMUSMENETELMÄT

4.1. Aineiston keruu kirjallisuushaulla

Systemaattinen kirjallisuushaku tehtiin vuonna 2017 Penttilä et al. (2018) katsausartikkeliä varten (27). Haun tavoitteena oli löytää artikkeleita, joissa käsitellään tupakoinnin lopettamisen interventioita psykoosia sairastavilla potilailla. Haku suoritettiin seuraavista tietokannoista: EMBASE, MEDLINE/Pubmed, PsycINFO ja Scopus. Hakusanoina käytettiin sanoja smoking cessation (tupakoinnin lopettaminen) ja psychosis (psykoosi) sekä näiden synonyymeja. MESH alanimikkeitä käytettiin aina kun se oli mahdollista. Hakutermit on kuvattu taulukossa 1. Tuloksena hausta saatiin yhteensä 830 artikkelia päällekkäisten hakutulosten poistamisen jälkeen.

Syventävää tutkielmaa varten hakua vielä laajennettiin, sillä tarkoitus oli löytää lisää transkraniaalista magneettistimulaatiota käsitteleviä artikkeleita tähän kohdistetummilla hakusanoilla. Lisähaun suorittiin Pubmedista keväällä 2018 seuraavilla hakutermeillä: schizophrenia, rTMS, smoking sekä lisäksi MESH alanimikkeet. Haun tuloksena löytyi 5 artikkelia, joista yksi sisältyi myös edellä mainittuun hakutulokseen. Lisähaun hakutermit on kuvattu myös taulukossa 2.

Taulukko 1. Esimerkki käytetyistä hakutermeistä

Tietokanta: PubMed

((("smoking cessation"[MeSH Terms] OR ("smoking"[All Fields] AND "cessation"[All Fields]) OR "smoking cessation"[All Fields]) OR ("tobacco use cessation"[MeSH Terms] OR ("tobacco"[All Fields] AND "cessation"[All Fields]) OR "tobacco use cessation"[All Fields] OR ("tobacco"[All Fields] AND "cessation"[All Fields]) OR "tobacco cessation"[All Fields])) AND ((("psychotic disorders"[MeSH Terms] OR ("psychotic"[All Fields] AND "disorders"[All Fields]) OR "psychotic disorders"[All Fields] OR "psychosis"[All Fields]) OR ("schizophrenia"[MeSH Terms] OR "schizophrenia"[All Fields])).

Taulukko 2. Lisähaussa käytetyt hakutermit

Tietokanta: PubMed

((("schizophrenia"[MeSH Terms] OR "schizophrenia"[All Fields]) OR ("psychotic disorders"[MeSH Terms] OR ("psychotic"[All Fields] AND "disorders"[All Fields]) OR "psychotic disorders"[All Fields] OR "psychosis"[All Fields])) AND rTMS[All Fields]) AND ("smoking"[MeSH Terms] OR "smoking"[All Fields])

4.2. Aineiston käsittely ja artikkelien valintakriteerit

Kirjallisuushaun hakutuloksista valittiin artikkelit Penttilä et al. systemaattiseen katsaukseen ja meta-analyysiin ennalta määriteltyjen kriteerien mukaisesti. Artikkelin tuli olla englannin kielellä kirjoitettu. Mukaan hyväksyttiin vain satunnaistetut kontrolloidut tutkimukset (RCT) katsausartikkelin mahdollisimman korkean laadun varmistamiseksi sekä tuloksia sekoittavien tekijöiden minimoimiseksi. Tutkimusasetelman ollessa samanlainen kaikissa mukaan otetuissa tutkimuksissa, tulosten keskinäinen vertailu on helpompaa. Artikkelin julkaisuajankohdan suhteen ei ollut rajoituksia. (27)

Systemaattiseen katsaukseen ja meta-analyysiin valitun artikkelin tuli olla alkuperäistutkimus, jossa tutkittiin minkä tahansa tupakoinnin lopettamiseen tähtäävän intervention (muun muassa lääkehoidot, psykososiaaliset hoitomuodot ja näiden yhdistelmät sekä TMS) vaikutusta psykoosipotilaiden tupakoinnin lopettamiseen tai vähentämiseen. Psykoosisairaudeksi määriteltiin skitsofrenia, skitsoaffektiivinen häiriö tai muu psykoosi. Tutkimuksessa vähintään 50 %:lla tutkittavista täytyi olla skitsofreniadiagnoosi, lopuilla tuli olla joko skitsoaffektiivinen häiriö, bipolaarihäiriö tai jokin muu psykoosi. Mukaan valitussa tutkimuksessa tuli olla vähintään 10 osallistujaa. (27)

Edellä mainittujen kriteerien mukaan käsiteltiin myös lisähaun tuloksia. Lisäksi ehtona oli, että tupakoinnin lopettamiseen tai vähentämiseen tähtäävänä interventiona oli käytetty transkraniaalista magneettistimulaatiota (TMS, sarja-TMS, rTMS).

Tupakoinnin lopettaminen ja vähentäminen määriteltiin kuten alkuperäisissä tutkimuksissa. Yleisin määritelmä tupakoinnin lopettamiselle oli seitsemän vuorokautta kestänyt yhtä-

jaksoinen tupakoimattomuus arviointihetkellä tai jatkuva tupakoimattomuus (vähintään 30 vuorokautta). Tupakoinnin vähentäminen ilmoitetaan yleensä joko vertailemalla interventiota ennen poltettujen savukkeiden lukumäärää intervention jälkeiseen tilanteeseen tai ilmoittamalla, kuinka moni tutkittava onnistuu vähentämään tupakointia 50 % alkutilanteeseen nähden. (27)

4.3. Aineiston analysointi

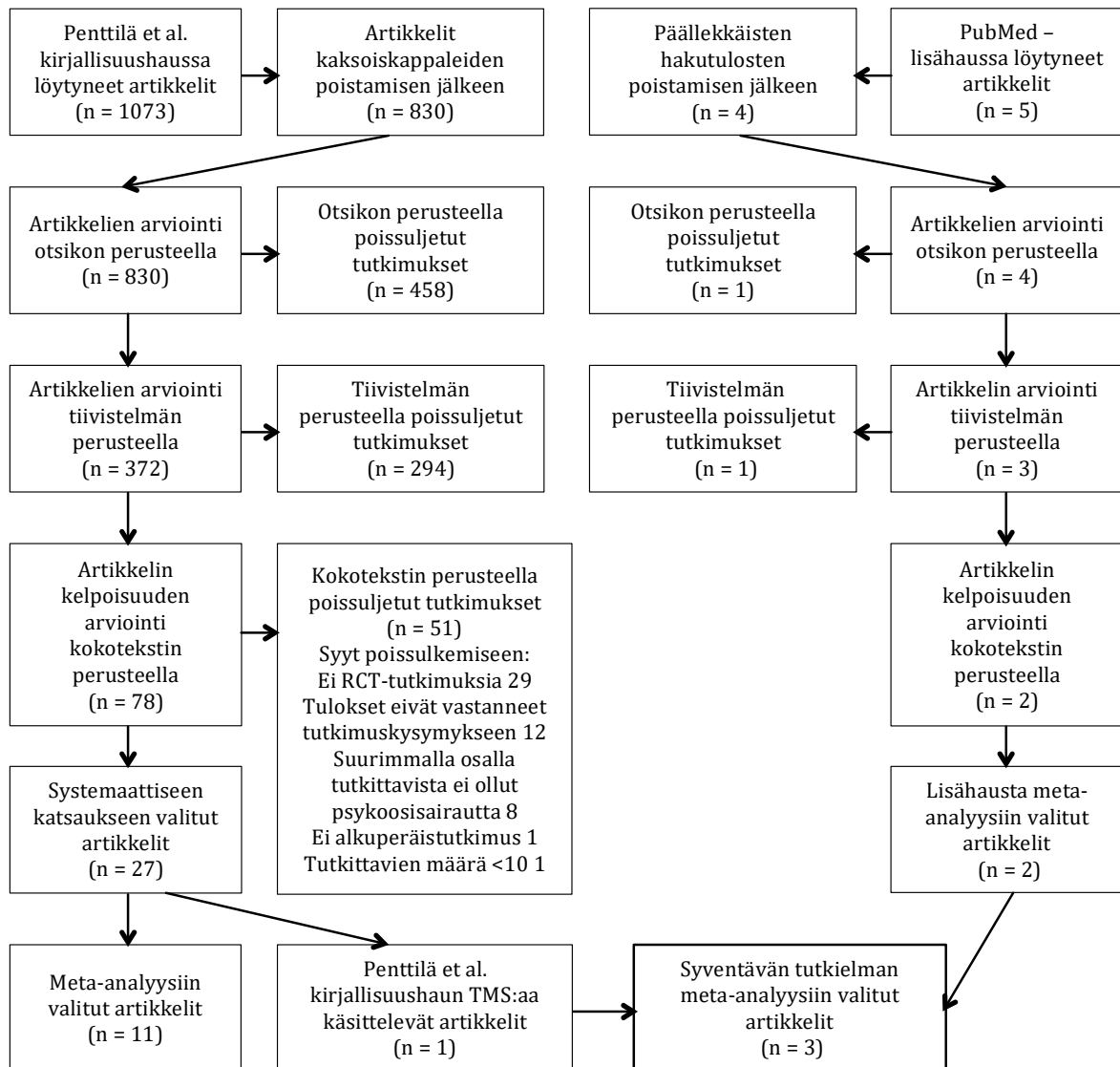
Systemaattisen kirjallisuushaun kautta saatiin Penttilä et al. systemaattista katsausta varten 830 artikkelia, joista 458 pois suljettiin otsikon ja 294 tiivistelmän perusteella. 78 artikkelia luettiin kokonaan ja niistä pois suljettiin 51 artikkelia eri syiden vuoksi; muun muassa osa näistä artikkeleista ei ollut RCT-tutkimuksia, osassa ei tutkittu tupakoinnin lopettamisen interventioiden tehokkuutta eli artikkeli ei vastannut tutkimuskysymykseen tai suurimmalla osalla tutkittavista ei ollut psykoosisairautta. Lopulta systemaattiseen kirjallisuuskatsaukseen valittiin 27 artikkelia ja meta-analyysiin 11 artikkelia. Lisähaun tuloksena saaduista 5 artikkelista yksi pois suljettiin otsikon perusteella (ei käsittele skitsofreniapotilaita) ja toinen tutkimusasetelman perusteella (skitsofreniapotilaiden vertailu terveisiin kontroleihin). Yksi artikkeli sisältyi jo alkuperäiseen hakuun. Kaksi artikkelia viidestä läpäisivät valintakriteerit ja päätyivät jatkoanalyysiin. (27)

Transkraniaalista magneettistimulaatiota käsittelevistä valintakriteerit täyttävistä artikkeleista tehtiin uusi meta-analyysi, johon valittiin mukaan yhteensä kolme artikkelia. Ensimmäisestä kirjallisuushausta mukaan valittiin artikkeli Prikryl et al. (2014) (28). Tässä haussa löytyi myös toinen rTMS-tutkimus (Wing et al. 2012 (29)), joka jätettiin pois sekä Penttilä et al. systemaattisesta katsauksesta että rTMS:aa käsittelevästä meta-analyysistä, sillä kyseisessä tutkimuksessa ei mitattu rTMS:n vaikutusta poltettujen savukkeiden lukumäärään kuten muissa meta-analyysiin valituissa tutkimuksissa vaan siinä mitattiin rTMS:n vaikutusta tupakanhimoon (27). Lisähausta valittiin mukaan artikkelit Huang et al. (2016) (30) ja Kamp et al. (2018) (56).

Tutkimusten valikointiprosessi kokonaisuudessaan on esitetty Kuviossa 1 sisältäen eri vaiheissa pois suljetut tutkimukset, lopulliset poissulkukriteerit sekä lopullisiin analyysihin päätyneet tutkimukset sekä Penttilä et al. systemaattisen katsauksen ja meta-analyysin osal-

ta että tämän syventävän tutkielman osalta (27). Taulukossa 3 (Liite 1) on esitetty syventävän tutkielman meta-analyysiin valittujen tutkimusten tarkemmat tiedot.

Kuvio 1. Flow-kaavio artikkelien valintaprosessista systemaattiseen katsaukseen ja meta-analyysiin, mukailleen Penttilä et al. (2018).



Apuna tutkimusten systemaattisessa arvioinnissa ja valikoimisessa meta-analyysiin käytettiin The Cochrane Public Health Group Data Extraction and Assessment Template -lomaketta (Liite 2). Tulosten analysointi tehtiin STATA v. 13.1 -ohjelmalla meta-analyysin tilastollisia menetelmiä käyttäen.

4.4. Valittujen tutkimusten harhan riskiarvio

Syventävän tutkielman meta-analyysiin valittujen tutkimusten harhan riskinarvio tehtiin Downs ja Blackin (1998) kehittämän arviointityökalun avulla (58). Harhan riskinarvio tehtiin erikseen jokaiselle kolmelle tutkimukselle raportoinnin, ulkoisen validiteetin, sisäisen validiteetin ja tutkimuksen näytön vahvuuden (power) osalta. Sisäisen validiteetin tarkastelu sisältää Downs ja Blackin mukaan kaksi osiota, tutkimusharhan ja sekoittavat tekijät. Tässä syventävien opintojen tutkielmassa päädyttiin jättämään tekemättä harhan riskinarvio sekoittavien tekijöiden osalta. (58)

Raportoinnin osalta tarkasteltiin muun muassa, että onko tutkimushypoteesi ja tulokset selkeästi esitetty sekä onko haittavaikutuksia ja seurannassa tippuneita tutkittavia raportoitu. Ulkoisen validiteetin arvion tarkoituksena puolestaan oli muun muassa arvioida, miten hyvin tutkittavat edustivat sitä potilasryhmää, josta heidät oli valittu tutkimukseen ja oliko tutkimuksen henkilökunta ja ulkoiset puitteet kaikille potilaille riittävän samankaltaiset. Sisäisen validiteetin arvioon kuului muun muassa tutkimusharhan arviointi, joka piti sisälleen arvion kaksoissokkoutuksen ja seuranta-ajan toteutumisesta. Arvio päätuloksen analysoinnin tilastollisten menetelmien tarkoituksenmukaisuudesta jätettiin pois sisäisen validiteetin tarkastelusta, sillä se on liian vaativa syventävän tutkielman osaamis- ja vaatimustasoon nähden. Tutkimuksen näytön vahvuuden kannalta oli keskeistä arvioida, ylittääkö tutkimusnäyttö kliinisesti merkittävälle tasolle eli onko alle 5 % mahdollisuus sille, että tutkimustulokset selittyvät sattumalla. Tämän arvion perusteena toimi tutkimuksen ryhmäko. (58)

Harhan riski arvioitiin matalaksi (low), keskitasoiseksi (medium) tai korkeaksi (high) neljässä ensin mainitussa kategoriassa. Tutkimuksen näytön vahvuuden osalta harhan riski arvioitiin pelkästään matalaksi tai korkeaksi. Harhan riskiä voitiin pitää matalana tietyssä kategoriassa, mikäli korkeintaan 19 % arvioiduista harhan lähteistä toteutui tutkimuksessa. Vastaavasti harhan riskiä voitiin pitää keskitasoisena, mikäli 20-39 % arvioiduista harhan lähteistä toteutui ja korkeana, mikäli vähintään 40 % harhan lähteistä toteutui tietyssä kategoriassa. Mikäli tarvittavaa tietoa riskinarvioon ei ollut tutkimusraportista saatavilla, tulkittiin tiedon puute riskiksi harhan olemassa oloon arvioitavan osa-alueen osalta. (58)

5. TULOKSET

Syventävää tutkielmaa varten tehtiin meta-analyysi rTMS-tutkimuksista, joita edellä esitettyjen valintakriteerien perusteella löytyi kolme kappaletta (Prikryl et al. 2014 (28), Huang et al. 2015 (30) ja Kamp et al. 2018 (56), Taulukko 3). Meta-analyysin tarkoituksena oli tarkastella rTMS-hoidon vaikuttavuutta plasebo-rTMS:aan verrattuna tupakoinnin lopettamisessa tai vähentämisessä psykoosiin sairastuneilla potilailla. Meta-analyysissä yksittäisten tutkimusten tulokset kootaan yhteen ja niistä tehdään synteesi, joka antaa intervention vaikuttavuudesta vahvemman näytön kuin mitä voidaan päätellä vain yksittäisiä tutkimuksia tarkastelemalla (59). Meta-analyysin numeeriset tulokset on esitetty Taulukossa 4 ja graafisesti Kuviossa 2.

5.1. Tutkimukset ja osallistujat

Prikryl et al. tutkimuksen sekä interventio- että plaseboryhmään satunnaistettiin alun perin 20 henkilöä (yhteensä 40 henkilöä), jotka kaikki olivat psykiatrisessa osastohoidossa olevia skitsofreniaa sairastavia miehiä. Interventioryhmästä lopulta 18 potilaan tulokset päätyivät lopulliseen analyysiin ja vastaavasti plaseboryhmästä 17 potilaan tulokset analysoitiin. (28) Huang et al. tutkimuksen interventio- ja plaseboryhmät olivat saman tyyppiset. Psykiatrisessa sairaalassa potilaina olleet 41 miestä satunnaistettiin interventioryhmään (21 potilasta) ja kontrolliryhmään (20 potilasta). Molemmasta ryhmästä putosi pois 2 henkilöä, joten interventioryhmästä analysoitiin 19 potilaan ja plaseboryhmästä 18 potilaan tulokset. (30)

Kolmannen meta-analyysiin mukaan otetun tutkimuksen eli Kamp et al. osalta potilaista ja tutkimuksesta oli käytettävissä muita tutkimuksia vähemmän taustatietoa, sillä analyysissä käytetty potilasaineisto perustui Wobrock et al. (2015) monikeskustutkimuksen aineistoon ja Kamp et al. julkaisi aineistoon perustuvat omat tuloksensa suppeana kirjemuotoisena Letter to Editor -tutkimusraporttina, johon meta-analyysissä käytettävät tiedot perustuvat. Alkuperäisessä Wobrock et al. RCT-tutkimuksessa tutkittiin vasemmalle DLPFC:lle annettavan rTMS hoidon vaikutusta skitsofrenian negatiivisiin oireisiin. Osa tutkittavista potilaista tupakoi, joten Kamp et al. työ perustui tämän datan sekundäärianalyysiin. (56) (57) Tutkimusaineiston perusteella voidaan olettaa, että Kamp et al. tutkimuksen potilaat olivat sairauden tilansa suhteen poikkeavia verrattuna Prikryl et al. ja Huang et al. tutkimuspotilaisiin. Kamp et al. tutkimuksessa potilaiden skitsofrenian oireet olivat pääasiassa negatiiv-

visia. Tutkimuspotilaita päätyi lopullisiin analyysihin intervention osalta 32 potilasta, joista 4 oli naista. Plaseboryhmään päätyi 35 potilasta, joista 8 oli naisia. Prikryl et al. ja Huang et al. tutkimuksissa puolestaan kaikki osallistujat olivat miehiä. Kamp et al. tutkimuksen potilaat olivat avohoitopotilaita ja tässäkin suhteessa potilasmateriaali poikkeaa Prikryl et al. ja Huang et al. potilaista, jotka olivat osastohoitoisia potilaita. (28) (30) (56)

Prikryl et al. tutkimuksessa tutkittavat olivat keskimäärin nuorempia kuin muissa tutkimuksissa ja heillä skitsofrenia oli kestänyt keskimäärin vähemmän aikaa kuin muiden tutkimusten tutkittavilla. Keskimääräinen ikä interventioryhmässä oli 30,4 vuotta (SD 6,6) ja plaseboryhmässä 34,6 vuotta (SD 10,7). Sairauden kesto interventioryhmässä oli keskimäärin 3,8 vuotta (SD 3,4) ja plaseboryhmässä 4,1 (SD 5,7). (28) Kamp et al. tutkimuksessa interventioryhmän keskimääräinen ikä oli 36,2 vuotta (SD 10,5) ja plaseboryhmän 37,9 (SD 9,0). Sairauden kesto oli interventioryhmässä keskimäärin 8,4 vuotta (SD 5,6) ja plaseboryhmässä 12,0 vuotta (SD 7,2). (56) Huang et al. tutkimuksen osallistujat olivat keskimäärin vanhempia kuin muissa tutkimuksissa; interventioryhmässä 40,6 vuotta (SD 3,0) ja plaseboryhmässä 39,4 vuotta (SD 3,0). Tutkittavien sairauden kestoa ei raportoitu. (30)

Kaikissa tutkimuksissa potilaat jatkoivat antipsykoottilääkitystään normaaliin tapaan. Prikryl et al. tutkittavilla oli ollut sama lääkitys vähintään 6 viikon ajan. Vain lievät positiiviset oireet olivat sallittu tutkimukseen osallistuneille. Huang et al. tutkittavilla skitsofrenia oli ollut stabiilina viimeisten 6 kuukauden ajan. Kamp et al. tutkimuksen potilaiden lääkityksen tuli olla tasapainossa 2 viikkoa ennen osallistumista ja potilaiden skitsofrenian oireet olivat pääasiassa negatiivisia. Prikryl et al. ja Huang et al. tutkimusten potilaat olivat tupakoineet 10 savuketta tai enemmän päivässä vähintään 2 vuoden ajan. Yhdessäkään kolmesta tutkimuksesta tutkittavilla ei ollut edeltävästi halukkuutta tai motivaatiota lopettaa tupakointia. (28) (30) (56)

Kaikissa tutkimuksissa interventio- tai plasebohoito kesti 3 viikon ajan ja potilaat saivat Prikryl et al. ja Kamp et al. tutkimuksissa yhteensä 15 hoitoa ja vastaavasti Huang et al. tutkimuksessa 21 hoitoa. Toisaalta Prikryl et al. tutkimusraportin mukaan jäi epäselväksi, oliko hoitoja 15 vai 21 kappaletta. Kaikissa tutkimuksissa hoito ja plasebohoito annettiin vasemmalle DLPFC:lle taajuudella 10 Hz (Taulukko 3). Prikryl et al. tutkimuksessa seuranta-aika oli 3 viikkoa ja päivinä 14-21 stimulaation jälkeen potilailta kerättiin tietoa pol-

tettujen savukkeiden määrästä eli yhteensä viikon ajan. Huang et al. tutkimuksen seuranta-aika oli hieman lyhyempi, yhteensä 17 vuorokautta (2,4 viikkoa) ja tieto päivittäin poltettujen savukkeiden lukumäärästä kerättiin päivinä 14-17 stimulaation jälkeen eli yhteensä 4 päivän ajalta. Toisaalla tutkimusraportissa kuitenkin tuotiin esille, että seuranta-aika olisi ollut 3 viikkoa ja tieto poltettujen savukkeiden määrästä olisi kerätty päivinä 14-21 yhteneväisesti Prikryl et al. tutkimuksen kanssa. Kamp et al. tutkimuksen seuranta-aika oli pisin. Intervention jälkeen potilaiden seuranta kesti 12 viikkoa; tupakoinnin määrää mitattiin päivinä 28 (4 viikkoa), 45 (6,4 viikkoa) ja 105 (15 viikkoa) intervention alusta laskien. (28) (30) (56)

Prikryl et al. ei rajoittanut tutkittavien tupakointia tutkimuksen ja seurannan aikana (28). Myöskään Kamp et al. tutkimuksessa tupakointiin ei puututtu millään tavalla, sillä siihen liittyviä asioita ei alkuperäisessä Wobrock et al. aineistossa edes tutkittu (56) (57). Huang et al. tutkimuksessa sen sijaan tutkittavien tuli päättää etukäteen poltettavien savukkeiden lukumäärä vuorokaudessa ja se ei saanut olla enempää kuin mitä potilas on polttanut ennen tutkimusta. Tutkimuksen aikana potilaiden oli sallittu tupakoida vain tietyssä paikassa tietyinä kellonaikoina. (30)

5.2. Interventioiden vaikuttavuus

Kolmen tutkimuksen meta-analyysin perusteella korkeataajuisella (10 Hz) rTMS-hoidolla DLPFC:lle on tilastollisesti merkittävä vaikutus tupakoinnin vähenemiseen skitsofreniaa sairastavilla potilailla ainakin lyhyellä aikavälillä plasebostimulaatioon verrattuna (RR = 0,59 95 % CI 0,22–0,97, p = 0,002) (Taulukko 4 ja Kuvio 2).

Taulukko 4. Meta-analyysin tulokset

Tutkimus	SMD	95 % luottamusväli (CI)		Painoarvo (%)
Prikryl et al. 2014	0.559	-0.117	1.235	30.11
Huang et al. 2016	1.887	1.105	2.669	22.55
Kamp et al. 2018	0.000	-0.539	0.539	47.35
I-V pooled SMD	0.594	0.223	0.965	100.00

SMD = Standardized Mean Difference, vakioitu keskiarvojen erotus

I-V pooled SMD = yhdistetty vakioitu keskiarvojen erotus

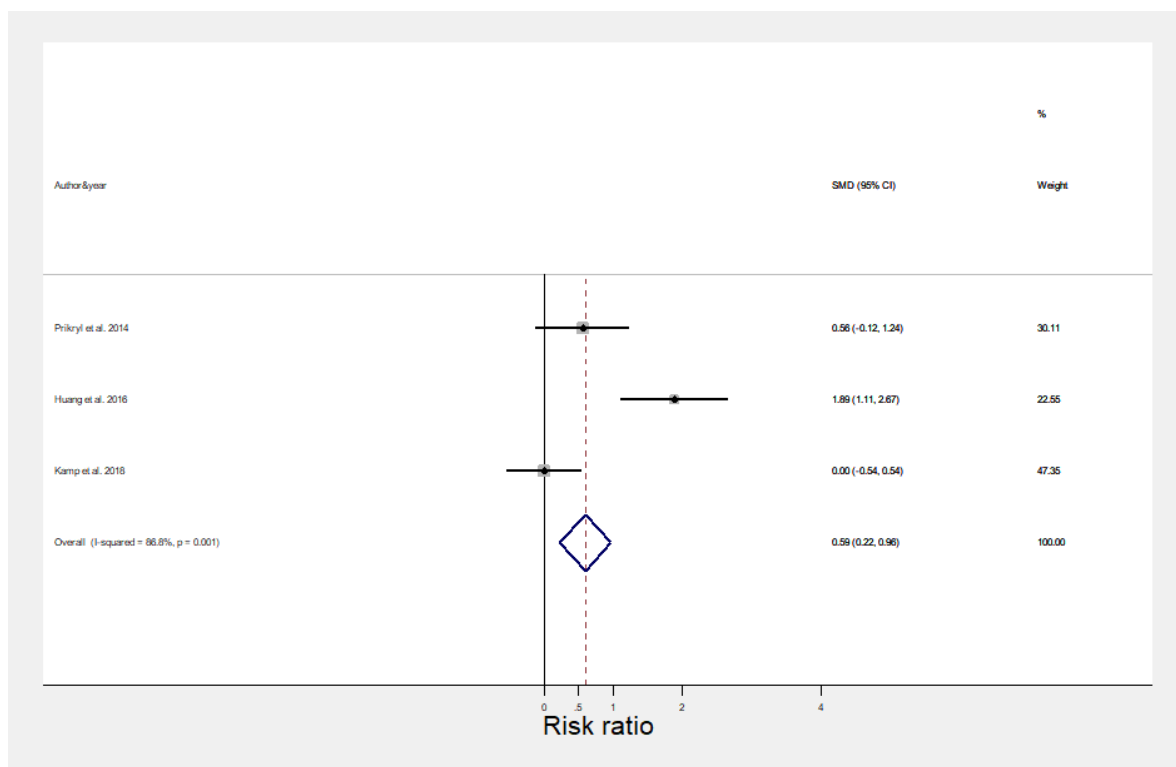
Heterogeneity chi-squared, heterogeenisuus khiin neliö = 15.18 (d.f. = 2) $p = 0.001$

I-squared (variation in SMD attributable to heterogeneity), I-neliö (SMD:n vaihtelu, joka johtuu heterogeenisuudesta) = 86.8%

SMD:n tilastollinen merkitsevyys = 0: $z = 3.14$ $p = 0.002$

Tutkimustulosten heterogeenisuus oli varsin suuri tässä aineistossa (I-squared = 86,8 %). Lisäksi heterogeenisuus on tilastollisesti merkittävää ($p = 0,001$) eli on hyvin epätodennäköistä, että satunnainen virhe tai sattuma selittäisi tutkimustulosten keskinäistä hajontaa. Nämä seikat heikentävät meta-analyysistä saadun tilastollisesti merkittävän tuloksen luotettavuutta. (59)

Kuvio 2. Meta-analyysin tulokset



5.3. Interventioiden turvallisuus ja siedettävyys

rTMS hoitomuotona on meta-analyysiin valittujen tutkimusten mukaan hyvin siedetty ja turvallinen (28) (30) (57). Prikryl et al. tutkimuksessa ilmeni haittavaikutuksena päänsärky

yhdellä potilaalla aktiivi-rTMS-ryhmässä, joka hoitui tavanomaisella kipulääkityksellä. Päänsärky johti kuitenkin kyseisen potilaan osalta tutkimuksen keskeyttämiseen. Lisäksi ko-operaation puutteen vuoksi yksi plaseboryhmän potilas keskeytti tutkimuksen. (28) Myös Huang et al. tutkimuksessa tuli esille haittavaikutuksena ainoastaan lievä itsestään ohi mennyt päänsärky kahdella aktiivista stimulaatiota ja yhdellä plasebostimulaatiota saaneella. Nämä eivät johtaneet potilailla tutkimuksen keskeytykseen. Verikokeiden, virtsakokeiden ja EKG:n osalta ei tapahtunut mitään muutoksia stimulaation jälkeen verrattuna tilanteeseen ennen stimulaatiota. (30)

Kamp et al. tutkimuksen aineisto perustui Wobrock et al. suurempaan aineistoon, joten siinä rTMS:n aiheuttamia mahdollisia haittavaikutuksia esiintyi myös hieman enemmän (56) (57). Tässä aineistossa 157 potilasta sai joko aktiivisen tai plasebostimulaation. Stimulaation aikana yleisin haittavaikutus oli päänsärky, jota koki 12 aktiivista ja 4 plasebostimulaatiota saanutta. Lisäksi 6 potilasta koki kasvolihasen nykimistä. Tutkimusaineistossa esiintyi haittavaikutuksina myös väsymystä, epämukavuutta stimulaatioalueella sekä yleistä epämukavuutta. Vakavia sairaalahoitoon johtaneita haittavaikutuksia, muun muassa psykoottisten oireiden pahenemisia, esiintyi stimulaatiovaiheen aikana yhdellä aktiiviryhmän potilaalla ja kahdella plasebostimulaatiota saaneella, mikä johti tutkimuksen keskeyttämiseen näiden potilaiden osalta. Myös seurannassa 2 aktiiviryhmäläistä ja 4 plaseboryhmän potilasta joutivat keskeyttämään tutkimuksen vakavien, pääasiassa psyykkisten haittavaikutusten vuoksi. Koko tutkimuksen aikana esiintyneistä vakavista haitoista kolme olivat suisidaalisuuteen liittyviä vaikutuksia, mutta ne ilmenivät ainoastaan plasebostimulaatiota saaneilla. Kokonaisuudessaan Wobrock et al. mukaan tutkimus oli hyvin siedetty; mitään kohtauksia tai henkeä uhkaavia haittatapahtumia ei esiintynyt. (57) Kamp et al. tutkimusraportista ei tule esille, kuinka monella tupakoivalla aktiivi tai plaseboryhmään kuuluneella potilaalla oli esiintynyt yllä mainittuja haittavaikutuksia (56).

5.4. Meta-analyysiin valittujen tutkimusten tutkimusharhat

Meta-analyysiin valittujen tutkimusten harhan riskinarvio on esitetty Taulukossa 5. Prikryl et al. ja Huang et al. tutkimuksissa havaittiin keskitasoinen riski raportointiharhaan, minkä lähteinä molemmissa tutkimuksissa oli päätuloksia mahdollisesti sekoittavien tekijöiden kuvailun puute sekä epäselvyys interventioiden kuvaamisessa (28) (30). Prikryl et al. tutkimuksen osalta jäi epäselväksi, kuinka monta aktiivista tai plasebostimulaatiota tutkimus-

potilaat lopulta saivat. Tutkimusraportissa esitettiin stimulaatioille kaksi lukumäärää, 15 ja 21 (28). Huang et al. tutkimusraportissa puolestaan oli epäselvyyttä intervention jälkeisen seuranta-ajan pituudesta, raportoitiin kaksi eri pituutta, 2,4 ja 3 viikkoa (30). Kamp et al. tutkimuksen raportointiharha on korkea johtuen pääasiassa siitä, että tutkimusraportti on Letter To Editor -muodossa, jossa ei ole tarkkaan raportoitu tutkimuksen kulkua (56). Osa tarvittavista raportointiin liittyvistä tiedoista löytyi kuitenkin Wobrock et al. julkaisemasta artikkelista (57).

Taulukko 5. Valittujen tutkimusten tutkimusharhan arviointi (Downs & Black 1998)

Tekijä ja vuosi	Raportointi	Harhan riski ja prosenttiosuus		
		Ulkoisen validiteetti	Sisäinen validiteetti – tutkimusharha	Näytön vahvuus (power), pisteet
Prikryl et al. 2014	Keskitaso 30 %	Korkea 66,7%	Matala 16,7 %	Korkea 0
Huang et al. 2016	Keskitaso 20 %	Korkea 66,7%	Matala 16,7 %	Korkea 0
Kamp et al. 2018	Korkea 50 %	Korkea 100 %	Matala 16,7 %	Korkea 1

Matala harhan riski: kategoriassa korkeintaan 19 % harhan lähteitä

Keskitasoinen harhan riski: kategoriassa 20–39 % harhan lähteitä

Suuri harhan riski: kategoriassa vähintään 40 % harhan lähteitä

Näytön vahvuus: 1–5 pistettä, matala tai korkea harhan riski

Kaikissa kolmessa tutkimuksessa harhan riski ulkoisen validiteetin osalta on korkea, sillä yhdessäkin tutkimuksesta tutkittavat eivät täysin edustaneet viiteryhmäänsä eli tupakoivia psykoosipotilaita. Prikryl et al. ja Huang et al. tutkimuksessa tutkittavat olivat pelkästään miehiä ja Kamp et al. tutkimuksessa suurin osa oli miehiä ja lisäksi tutkittavien skitsofrenian oireet olivat negatiivispainotteisia (28) (30) (56). Kamp et al. osalta lisäksi ei ole varmuutta, että tutkimuksen aikana henkilökunta ja ulkoiset puitteet olisivat olleet samanlaiset kaikille tutkittaville, sillä kyseessä oli monikeskustutkimus, joka toteutettiin neljän vuoden aikavälillä ja tutkimusolosuhteita ei oltu kuvailtu myöskään alkuperäisessä Wobrock et al. raportissa (56) (57).

Sisäisen validiteetin osalta tarkasteltiin tutkimusharhaa ja jätettiin pois sekoittavien tekijöiden tarkastelu. Kaikissa kolmessa tutkimuksessa tutkimusharhan riski on matala, 16,7 %. Lievä tutkimusharhan riski tutkimuksissa johtuu päätuloksen mittausmenetelmästä, joka perustuu potilaan omaan raportointiin poltettujen savukkeiden lukumäärästä. Koska kyseessä ei ole objektiivinen tutkijan tekemä mittaus, virheellinen raportointi on potilaiden osalta mahdollinen vaikuttaen lopullisiin tutkimustuloksiin. (28) (30) (56)

Tutkimusten näytön vahvuuden osalta harhan riski on korkea Prikryl et al. ja Huang et al. tutkimuksissa, mikä johtuu pienistä osallistujamääristä. Molemmassa tutkimuksissa osallistujia sekä aktiivistimulaatioon että plasebostimulaatioon oli alle 20 (28) (30). Kamp et al. tutkimuksessa osallistujia oli yli 20 sekä aktiivi- että plaseboryhmissä ja siten kyseinen tutkimus sai näytön vahvuudesta yhden pisteen. Harhan riski näytön vahvuuden suhteen on kuitenkin suuri tässäkin tutkimuksessa. (56)

6. POHDINTA

Tämän syventävän tutkielman tarkoituksena on koota yhteen olemassa oleva tieto rTMS-hoidon vaikuttavuudesta tupakoinnin lopettamiseen ja vähentämiseen psykoosiin sairastuneilla potilailla. Tutkimusongelmaan vastattiin tekemällä kaksivaiheisen systemaattisen kirjallisuushaun pohjalta meta-analyysi intervention vaikuttavuuden osoittamiseksi. Systemaattisessa kirjallisuushaussa löydettiin kolme RCT-tutkimusta, jotka läpäisivät meta-analyysiin valittaville tutkimuksille asetetut kriteerit. Meta-analyysin perusteella aktiivinen 15-21 hoitokerran rTMS-hoito vasemmanpuoleiselle dorsolateraalille prefrontaalikorteksille vähentää tupakointia ainakin lyhyellä aikavälillä psykoosiin sairastuneilla potilailla plaseboon verrattuna. Tulos on tilastollisesti merkittävä, vaikka siihen liittyy tulkinnan osalta useita rajoituksia muun muassa mukana olevien tutkimusten vähäisen määrän, meta-analyysin heterogeenisuuden ja yksittäisten tutkimusten tutkimusharjojen riskin vuoksi.

Kyseessä on ensimmäinen meta-analyysi, joka on tehty rTMS:n vaikuttavuudesta tupakoinnin lopettamiseksi ja vähentämiseksi psykoosiin sairastuneilla potilailla. Satunnaistettuja kontrolloituja tutkimuksia on tehty tai julkaistu vähän (kirjallisuushaun perusteella löytyi neljä) aiheeseen liittyen ja tähän meta-analyysiin otettiin mukaan kolme neljästä julkaisusta RCT-tutkimuksesta. Wing et al. julkaisi vuonna 2012 ensimmäisen aiheeseen liittyvän RCT-tutkimuksen (5 aktiivista rTMS-hoitoa vs. plasebostimulaatiota 4 viikon aikana), joka jätettiin meta-analyysistä pois, sillä siinä mitattiin eri muuttujaa (tupakanhimon väheneminen ja hengitysilman CO-pitoisuus vrt. poltettujen savukkeiden lukumäärä meta-analyysiin valituissa tutkimuksissa) kuin mukaan valituissa tutkimuksissa ja näin ei ollut mahdollista liittää tätä analyysiin mukaan. Wing et al. tutkimuksessa havaittiin tupakan himon väheneminen ensimmäisen stimulaatioviikon aikana, mutta vaikutusta ei todettu enää kolmen seuraavan viikon aikana eikä aktiivinen stimulaatio myöskään lisännyt tupakoinnin lopettamista. (29)

6.1. rTMS:n vaikuttavuus tupakoinnin lopettamisessa ja vähentämisessä muihin interventioihin verrattuna psykoosia sairastavilla potilailla

Tupakoinnin lopettamista ja vähentämistä on tutkittu psykoosiin sairastuneilla potilailla melko paljon muiden interventioiden kuin rTMS:n osalta ja näyttöä on kertynyt eri menetelmien vaikuttavuudesta sekä lyhyellä että pitkällä aikavälillä. Tämä meta-analyysi ei

anna vastausta pitkän aikavälin tuloksiin, sillä analyysissä mukana olleiden tutkimusten seuranta-ajat olivat lyhyitä, 3–15 viikkoa intervention jälkeen.

Penttilä et al. (2018) meta-analyysi ja Tsoi et al. (2013) Cochrane-katsaus osoittivat, että vaikuttavin interventio tupakoinnin lopettamiseksi psykoosiin sairastuneilla on bupropioni annoksella 300 mg vuorokaudessa. Penttilä et al. mukaan bupropionihoidon 300 mg/vrk lisäsi todennäköisyyttä abstinenssiin intervention lopussa plaseboon verrattuna, mutta toisaalta annoksella 150 mg/vrk ei saatu näyttöä vaikuttavuudesta. Tsoi et al. mukaan interventioiden lopussa havaittiin merkittävää tupakoinnin vähenemistä myös niillä potilailla, jotka eivät lopettaneet tupakointia kokonaan, tosin vaikutusta ei ollut havaittavissa enää seurannassa 6 kuukauden kuluttua. Penttilä et al. mukaan 3–6 kuukauden seurannassa ei löytynyt vahvaa näyttöä sille, että bupropioni 300 mg/vrk olisi plaseboa tehokkaampi tupakoinnin lopettamisessa. Tsoi et al. mukaan puolestaan bupropioni lisäsi abstinenssin todennäköisyyttä 6 kuukauden kohdalla lähes kolminkertaiseksi plaseboon verrattuna. (25) (27) Bupropionihoidon tuloksiin verrattuna rTMS:n hoitotulokset jäivät selkeästi vaatimatommaksi lyhyellä seurantavälillä, sillä rTMS:lla ei saavutettu yhdessäkään interventiossa täydellistä abstinenssia tupakoinnista. Selittävänä tekijänä tässä ei ole pelkästään intervention tehokkuus vaan myös potilaiden motivaatio tupakoinnin lopettamiseen, jota rTMS-tutkimuksiin osallistuneilla ei ollut eikä sitä ei vaadittukaan. Suurimmassa osassa Penttilä et al. meta-analyysin ja Tsoi et al. Cochrane-katsauksen bupropioni-tutkimuksissa puolestaan potilailla oli olemassa motivaatio lopettaa tupakointi ja sitä pidettiin tutkimuksiin osallistumisen edellytyksenä (25) (27).

Toinen lääkkeellinen hoito eli varenikliini lisäsi Penttilä et al. mukaan abstinenssin todennäköisyyttä intervention lopussa plaseboon verrattuna, mutta 1 ja 3 kuukauden seurannoissa vaikutusta ei ollut enää havaittavissa. Tutkittavat olivat lähtökohtaisesti joko motivoituneet lopettamaan tupakoinnin tai vähentämään sitä. (27) Tsoi et al. mukaan interventioiden lopussa varenikliinihoitoa saaneiden todennäköisyys abstinenssiin oli plaseboryhmään verrattuna lähes 5 kertaa suurempi, mutta 6 kuukauden seurannassa ryhmien välillä ei havaittu enää tilastollisesti merkittävää eroa (25). Varenikliini vaikuttaisi olevan rTMS:aa tehokkaampi hoitovaihtoehto tupakoinnista vierottamisessa lyhyellä tähtämellä, koska sen avulla saatiin tupakoinnin lopettamisia aikaan, mitä taas rTMS:lla ei saavutettu. Toisaalta varenikliinin käytöllä todettiin yhteys lisääntyneeseen haittavaikutusten todennäköisyyteen psykoosia sairastavilla potilailla muihin interventioihin verrattuna (27), muun muassa sui-

sidaalisuutta havaittiin kahdella potilaalla Tsoi et al. katsauksen mukaan (25). Mainittakoon, että Kamp et al. tutkimusaineistossa (Wobrock et al. 2015) yhteensä kolmella potilaalla todettiin suisidaalisuutta aktiivisen rTMS:n ja seurannan aikana, mutta nämä potilaat olivat saaneet plasebostimulaatiota (57).

Penttilä et al. meta-analyysissä käsiteltiin myös psykososiaalisten interventioiden vaikuttavuutta tupakoinnin lopettamiseen ja vähentämiseen psykoosia sairastavilla potilailla. Motivoivalla haastattelulla yhdistettynä lääkkeelliseen interventioon (nikotiinikorvaushoito, transdermaalinen laastari) oli vaikutusta tupakoinnin lopettamiseen ja merkittävään tupakoinnin vähenemiseen vielä 2–3 kuukautta intervention jälkeen. Vaikutusta lopettamiseen ei näkynyt enää 6 kuukauden kohdalla. (27) Tsoi et al. katsauksessa havaittiin, että ehdollinen vahvistaminen eli rahalla palkitseminen voi auttaa psykoosia sairastavia potilaita lopettamaan tupakointi lyhyellä aikavälillä (36 viikkoa = intervention kesto aika, ei seuranta), vaikka vain kolmasosalla tutkittavista oli lähtötilanteessa motivaatiota lopettamiseen (25). rTMS-hoidon vaikuttavuus ilman taustalla olevaa halua lopettaa tai vähentää tupakointia jää heikommaksi kuin motivoivan haastattelun ja lääkkeellisen intervention yhdistelmä tai rahalla palkitseminen. Motivointi ja motivaation lisääminen tupakoinnin lopettamiseksi psykososiaalisin keinoin tai rahallisesti ovatkin todennäköisesti selittämässä parempaa onnistumista, vaikka suurimmassa osassa tutkimuksia osallistumisvaatimuksena ei ollut potilaan motivaatio lopettamiselle lähtötilanteessa.

Edellä mainittujen lääkkeellisten ja motivaatioon perustuvien interventioiden vaikuttavuutta ei voi suoraan vertailla meta-analyysin tulokseen, sillä tuloksiin vaikuttavia sekoittavia tekijöitä on olemassa sekä lääkkeellisten että motivaatioon perustuvien interventioiden ja rTMS:n välillä. Yksi keskeisimmistä ja tärkeimmistä on todennäköisesti tupakoinnin lopettamisen motivaatio, joka oli jo lähtökohtana varenikliini- ja bupropionitutkimuksissa ja psykososiaalisissa interventioissa puolestaan sitä pyrittiin intervention keinoin kokoajan kasvattamaan (27).

Muitakin interventioita on tutkittu ja niiden vaikuttavuutta tarkasteltu muun muassa Penttilä et al. meta-analyysissä, mutta selkeää näyttöä niiden vaikuttavuudesta ei ole osoitettu, joten niiden tuloksiin ei ole mielekästä verrata tämän meta-analyysin tuloksia. Muita interventioita olivat muun muassa nikotiinikorvaushoito transdermaalisella nikotiinilaastarilla, erilaiset muut psykososiaaliset interventiot, muun muassa ryhmäterapia ja kotikäynnit. (27)

6.2. rTMS:n vaikuttavuus tupakoinnin lopettamiseen psykoosia sairastavilla potilailla verrattuna terveisiin tupakoitsijoihin

rTMS-hoitoa tupakoinnin lopettamisessa on tutkittu psyykkisesti terveillä potilailla enemmän kuin psykoosipotilailla. Pääasiallisesti tutkimukset ovat olleet RCT-tutkimuksia, joista tärkeimmät ovat toteutettu viimeisen 10 vuoden aikana (Amiaz et al. 2009 (51), Dinur-Klein et al. 2014 (45), Trojak et al. 2015 (52) ja Sheffer et al. 2018 (53)). Psyykkisesti terveiden tutkimukset ovat jossain määrin olleet heterogeenisempiä keskenään kuin tähän meta-analyysiin mukaan otetut psykoosipotilailla tehdyt vastaavat tutkimukset, jotka stimulaatioprotokollan ja tutkimusasetelmien suhteen olivat melko samankaltaisia (intervention pituus, stimulaatioiden taajuus ja lukumäärä, stimuloitava aivoalue ja tutkimusten päätetapahtumat).

Psyykkisesti terveille tehtyjen rTMS-tutkimusten tutkimusasetelmia on ollut kahdenlaisia: tutkittavat ovat joko ovat lopettaneet tupakoinnin interventioon osallistumista edeltävästi, jolloin on tutkittu tupakoinnin lopettamisen pysyvyyttä ja relapsiastetta (Trojak et al. ja Sheffer et al.) tai lopettamista ei ole etukäteen vaadittu ja päätetapahtumana on ollut spontaani tupakoinnin lopettaminen tai väheneminen (Amiaz et al. ja Dinur-Klein et al.). Hoitojen lukumäärät ja hoitoajat olivat lähes yhtä pitkät kaikissa edellä mainituissa tutkimuksissa (8–10 kertaa 2 viikon ajan), mutta stimulaatioalueet aivoissa ja stimulaation taajuus vaihtelivat tutkimusten välillä huomattavasti. (45) (51) (52) (53) Psykoosiin sairastuneiden rTMS-tutkimuksissa stimulaatiokertoja oli keskimäärin enemmän (15–21 kertaa 3 viikon ajan) ja ne annettiin kaikissa tutkimuksissa samalle aivoalueelle ja samalla taajuudella (vasen DLPFC, 10 Hz) (28) (30) (55). Meta-analyyseja ei ole tehty rTMS:n vaikuttavuudesta tupakoinnin lopettamiseen psyykkisesti terveillä tutkittavilla.

Kaikissa edellä mainituissa rTMS-tutkimuksissa tupakoinnin lopettamisen motivaatio on ollut kriteerinä osallistumiseen ja tämä poikkeaa psykoosiin sairastuneiden rTMS-tutkimuksista, joissa yhdessäkään meta-analyysiin valituista tutkimuksista ei osallistumisen edellytyksenä ollut tupakoinnin lopettamisen halukkuus tai motivaatio. Tällainen asetelmien ero todennäköisesti vaikuttaa saavutettuihin tuloksiin lopettamisen suhteen, sillä tupakoinnin lopettamisessa motivaatio on aina keskeinen tekijä onnistumista ajatellen (60).

Amiaz et al. tutkimuksessa saatiin samansuuntaisia tuloksia kuin tässä meta-analyysissä tupakoinnin vähenemisen suhteen. Tutkimuksessa stimulaatioalue ja -taajuus olivat samat kuin tämän meta-analyysin tutkimuksissa. Amiaz et al. tutkimuksessa lisäksi annettiin ylläpitostimulaatioita 4 viikon ajan. Seuranta-aika oli selkeästi pidempi Amiaz et al. tutkimuksessa kuin meta-analyysin tutkimuksissa ja 6 kk seurannassa tulokset oli suurelta osin menetetty. (51)

Dinur-Klein et al. saavuttivat tutkimuksessaan selkeästi parempia tuloksia tupakoinnin lopettamisessa ja vähentämisessä korkeataajuisella rTMS:lla kuin mitä tämän meta-analyysin tutkimuksissa saavutettiin keskimäärin. Intervention jälkeen interventioryhmästä riippuen 25 % tai 44 % tutkittavista oli lopettanut tupakoinnin kokonaan ja vielä 6 kk päästä savuttomina olivat 23 % ja 33 %. Paremmat tulokset saivat ne tutkittavat, joille oli näytetty tupakointiin liittyviä kuvia stimulaatiota edeltävästi, mutta ero ei ollut tilastollisesti merkittävä. Toisaalta osa plaseboryhmässäkkin onnistui tupakoinnin lopettamisessa, 6 kuukauden päästä savuttomia oli 9 %. Havaittiin kuitenkin, että matalataajuisella rTMS-hoidolla ei saavutettu plaseboa parempia tuloksia tupakoinnin lopettamisessa tai vähentämisessä. Savuttomia näistä tutkittavista oli 14 % 6 kuukauden kuluttua. Stimulaatioalueet poikkesivat jonkin verran meta-analyysin tutkimusten stimulaatioalueista; Dinur-Klein et al. antoivat stimulaatiota molemmille lateraalisille prefrontaalikorteksille sekä insulaan molemmin puolin. Paremmat tulokset tässä tutkimuksessa verrattuna meta-analyysin tuloksiin voivat selittyä stimulaatioalueiden poikkeavuuksilla sekä tutkimusprotokollan eroavaisuuksilla, mutta toisaalta todennäköinen selitys heikommille tuloksille meta-analyysissä on kuitenkin tupakoinnin lopettamisen motivaation puuttuminen tutkittavilla sekä psykoosisairaus, joka aiempien tutkimusten ja havaintojen mukaan heikentää tupakoinnin lopettamisen tuloksia. (45)

Trojak et al. ja Sheffer et al. tutkimusten tuloksia ei suoraan voi vertailla meta-analyysin tuloksiin, sillä näissä tutkittavat olivat lopettaneet tupakoinnin ennen interventiota ja tutkimuksissa tarkasteltiin rTMS:n vaikuttavuutta tupakoimattomuuden ylläpitohoitona. Sheffer et al. tutkimuksessa stimulaatio annettiin samalle alueelle aivoissa (DLPDC) kuin meta-analyysin tutkimuksissa. Pitkäaikaisia tuloksia saavutettiin tässä tutkimuksessa. Trojak et al. tutkimuksen stimulaatioalue aivoissa oli poikkeava meta-analyysiin nähden ja lisäksi stimulaatio oli matalataajuisista. Tässä tutkimuksessa ei saavutettu pitkäaikaisia tuloksia. (52) (53)

6.3. Meta-analyysin vahvuudet ja heikkoudet

Tämä meta-analyysi on ensimmäinen, joka on tehty rTMS:n vaikuttavuudesta tupakoinnin vähentämiseen ja lopettamiseen psykoosiin sairastuneilla potilailla, mikä on työn keskeisin vahvuus. Meta-analyysin tulos on positiivinen vaikuttavuuden suhteen, vaikka näyttö onkin vielä rajallista. Tulos antaa kuitenkin uutta toivoa ja näkökulmaa vieroitushoidon suhteen psykoosiin sairastuneiden osalta, jotka yleisesti ovat tupakan vieroituksen suhteen haastava potilasryhmä.

Arvioitaessa harhan riskiä näytön vahvuuden (power) osalta, se osoittautui suureksi meta-analyysin yksittäisten tutkimusten pienten osallistujamäärien vuoksi. Myös ulkoisen validiteetin osalta harhan riski on suuri, mikä käytännössä tarkoittaa sitä, että meta-analyysin tutkimusten potilaat eivät optimaalisesti edustaneet kaikkia psykoosiin sairastuneita tupakoitsijoita. Tämä taas puolestaan heikentää tutkimustulosten yleistettävyyttä laajempaan joukkoon. Erityisesti täytyy nostaa esille tutkittavien sukupuolijakauman vinouma; vain Kamp et al. tutkimuksessa oli naisia mukana ja siinäkin vähemmistönä. Tämä vaikuttaa mahdollisesti suoraan tutkimustuloksiin (Huber et al. 2003) niiden yleistettävyyden lisäksi (61). Tulosten yleistettävyyttä kaikkiin tupakoiviin psykoosiin sairastuneisiin käsitellään vielä lisää kliinisten johtopäätösten yhteydessä. Toisaalta meta-analyysin vahvuutena on sisäinen validiteetti eli tutkimusharhan riski oli matala kaikissa meta-analyysin tutkimuksissa.

Heikkoutena voidaan pitää interventioiden seuranta-aikojen lyhyttä kaikissa kolmessa tutkimuksessa, tosin Kamp et al. tutkimuksessa seuranta oli kahta muuta tutkimusta selkeästi pidempi, yhteensä 12 viikkoa vs. 3 viikkoa muissa tutkimuksissa. Lyhyt seuranta-aika johtaa muun muassa siihen, että positiivisiakaan tutkimusten tuloksia ei voida eikä kannata vielä soveltaa käytäntöön, sillä pitkäaikaista näyttöä vaikuttavuudesta ei ole olemassa. Rajoituksena ja heikkoutena tässä meta-analyysissä on myös vähäinen tutkimusten lukumäärä, tosin kolmenkin tutkimuksen voidaan ajatella olevan riittävästi meta-analyysin tekemiseksi (Valentine et al. 2010) (62).

6.3.1. Heterogeenisuus

Meta-analyysissä ilmeni, että mukana olevien tutkimusten tulosten keskinäinen heterogeenisuus on suuri. Heterogeenisuutta aiheuttavat tekijät ovat osaltaan myös tutkimuksen heikkouksiin ja rajoituksiin liittyviä tekijöitä. Heterogeenisuutta tuloksiin aiheuttaa todennäköisesti useat tekijät, joita tarkastellaan seuraavissa kappaleissa.

Huang et al. oli rajoittanut tutkittavien tupakointia intervention aikana, mikä on voinut johtaa vähäisempään savukkeiden kulutukseen ja siten muita tutkimuksia parempaan tulokseen. Tässä tutkimuksessa annettujen stimulaatioiden lukumäärä oli ilmeisesti suurempi kuin muissa tutkimuksissa ja seuranta-aika lyhyempi, jotka puolestaan ovat voineet tilastollisesti parantaa tuloksia. Toisaalta jää epäselväksi, onko seuranta-aika ollut Huang et al. tutkimuksessa 2,4 vai 3 viikkoa. Asia on raportoitu ristiriitaisesti tutkimusraportissa ja tätä on käsitelty edellä kappaleessa 5.4. (30)

Tulosten heterogeenisuuden taustalla on todennäköisesti myös Kamp et al. tutkimuksen muita tutkimuksia selkeästi pidempi seuranta-aika (12 viikkoa vs. 2,4–3 viikkoa), mikä mahdollisesti heikensi tämän tutkimuksen tuloksia tupakoinnin vähenemisen suhteen. Toisaalta merkittävää vaikutusta tupakoinnin vähenemiseen interventioryhmässä ei havaittu edes tutkimuksen lopussa päivänä 21, mutta viitteitä oli siihen suuntaan, että runsaasti tupakoivien savukkeiden kulutus olisi tuolloin ollut vähäisempää kuin ennen interventiota. (55)

Kamp et al. tutkimuksessa oli mukana naisia (12/67 potilaasta) ja kaikki tutkittavat olivat avohoitopotilaita. Prikryl et al. ja Huang et al. tutkimuksissa puolestaan kaikki potilaat olivat osastohoidossa olevia miespotilaita. Kamp et al. tutkimustulokset olivat selkeästi poikkeavat suhteessa keskenään samansuuntaisiin Prikryl et al. ja Huang et al. tuloksiin aiheuttaen merkittävästi heterogeenisyyttä meta-analyysiin. Kamp et al. tulosten poikkeavuutta voisi olla osaksi selittämässä tutkimuksen erilainen sukupuolijakauma sekä tutkittavien avohoidossa oleminen. (28) (30) (55)

Kamp et al. pohtivat tutkimusraportissaan, että rTMS:n vaikuttamattomuus tupakoinnin vähenemiseen voisi johtua tutkimuspotilaiden negatiivispainotteisesta oirekuvasta. Vaikka Kamp et al. potilaiden oirekuva painottuikin negatiivisiin oireisiin, ei pelkästään niiden

määrä selitä kyseisen tutkimuksen nollatulosta rTMS:n vaikuttavuuden osalta ja meta-analyysin tulosten heterogeenisyyttä, sillä Huang et al. tutkimuksen potilaat saivat keskimäärin suuremmat PANSS-pisteet negatiivisten oireiden osalta kuin Kamp et al. potilaat (keskimäärin 29,5–30,3 pistettä vs. 25,9–26,7 pistettä). Prikryl et al. potilaiden negatiivisten oireiden PANSS-pistemäärät puolestaan olivat pienimmät näissä kolmesta tutkimuksessa, keskimäärin 20,7–23,6 pistettä. Tutkittavien psykoosisairauden oireet PANSS-pisteillä (negatiiviset ja positiiviset oireet, yleinen psykopatologia) mitattuna vaihtelevat tutkimuksen sisällä sekä myös tutkimusten välillä ja tällä voi olla merkitystä tulosten heterogeenisyyden kanssa. (28) (30) (55)

Potilaiden psykoosilääkityksissä oli eroavaisuuksia klooripromatsiiniekvivalentteina mitattuna tutkimusten välillä sekä merkittävästi myös tutkimusten sisällä. Tämäkin voi olla selittämässä heterogeenisyyttä tuloksissa. Klooripromatsiiniekvivalentteina mitattuna Kamp et al. potilaat käyttivät keskimäärin eniten psykoosilääkkeitä, 621,4 mg (SD 446,6) aktiivisen stimulaation ryhmässä ja 593,9 mg (SD 424,3) plaseboryhmässä. Hajonta lääkityksessä oli suurta. Huang et al. tutkimuksessa, jossa saatiin parhaat tulokset tupakoinnin vähentämisessä, lääkkeiden käyttö oli kaikkein vähäisintä, klooripromatsiiniekvivalentteina keskimäärin 184,2 mg (SD 83,4) aktiiviryhmässä ja 197,2 mg (SD 91,5) plaseboryhmässä. Tässä tutkimuksessa myös keskihajonta annostuksen suhteen oli vähäisin. Prikryl et al. sijoittuu lääkityksen suhteen lähelle Huang et al. tutkimusta, keskimääräinen annos klooripromatsiiniekvivalentteina oli 214,2 mg (SD 177,3) aktiiviryhmässä ja 264,0 mg (SD 148,5) plaseboryhmässä. Tässäkin hajonta lääkityksessä oli merkittävää. Vähäisemmän psykoosilääkityksen ja rTMS:n vaikuttavuuden välillä vaikuttaisi olevan korrelaatiota, mutta sen osoittaminen vaatisi lisätutkimuksia. (28) (30) (56)

Tiedonkeruumenetelmä päätuloksen analysoimiseksi on mahdollisesti ollut epätarkka aiheuttaen satunnaista virhettä tuloksiin ja lisäten siten heterogeenisyyttä tutkimustulosten välillä. Erityisesti pienissä tutkittavien joukoissa, kuten tämän meta-analyysin tutkimuksissa, vähäiselläkin epätarkkuudella mittausmenetelmissä on suuri merkitys lopputuloksen kannalta. (58) Prikryl et al. ja Huang et al. tutkimuksessa tieto poltettujen savukkeiden määrästä tutkimuksen aikana ja seuranta-aikana kerättiin itseraportoinnin kautta, mikä on voinut johtaa tutkittavilla todennäköisemmin puutteelliseen kuin liialliseen raportointiin (28) (30). Kamp et al. tutkimuksen osalta ei ole tiedossa, millä tavalla tieto poltettujen savukkeiden määrästä on kerätty (55).

Yllättäen merkittäviä eroavaisuuksia ei löytynyt tutkimusten välillä päivittäin poltettujen savukkeiden lukumäärissä, joten tutkimusten sisäinen hajonta huomioiden ei ole todennäköistä, että tupakoinnin määrä eri tutkimuksissa selittäisi meta-analyysin tuloksen heterogeenisyyttä, ellei tiedonkeruumenetelmän epätarkkuus ja virheellinen raportointi olisi tilannetta selittämässä. Nikotiiniriippuvuuden voimakkuutta ei ole pisteytetty tutkimusraporteissa. Huang et al. tutkittavat tupakoivat keskimäärin 22,4 (SD 3,9) savuketta vuorokaudessa aktiiviryhmässä ja 22,5 (SD 5,0) savuketta plaseboryhmässä ennen interventiota. Prikryl et al. tutkimuksen aktiiviryhmä tupakoi ennen interventiota keskimäärin 18,6 (SD 6,7) savuketta ja plaseboryhmä 19,1 (SD 8,6) savuketta vuorokaudessa eli hieman vähemmän, mutta suuremmalla vaihtelulla. Kamp et al. tutkimuksen aktiiviryhmä tupakoi keskimäärin 19,9 (SD 9,9) ja plaseboryhmä 22,5 (SD 11,2) savuketta vuorokaudessa. (28) (30) (55)

6.4. Kliiniset johtopäätökset

Tällä hetkellä ei ole näyttöä sille, että rTMS olisi interventiona edes lyhyellä tähtämellä tehokkaampi tupakoinnin lopettamisessa ja vähentämisessä kuin bupropioni, varenikliini, motivoiva haastattelu nikotiinikorvaushoitoon liitettynä tai ehdollinen vahvistaminen. Edellä mainittujen interventioiden kautta on saatu aikaiseksi tupakoinnin lopettamista vähintään lyhyellä tähtämellä psykoosia sairastavien tupakoitsijoiden keskuudessa verrattuna rTMS:aan, jonka avulla tupakointia saatiin vähenemään, mutta yksikään tutkittava ei kokonaan lopettanut tupakointia. (25) (27) Psykoosipotilaiden tupakanvieroituksen kannalta uusien hoitomuotojen kehittäminen (mm. TMS ja muut aivostimulaatiomenetelmät) ja tutkiminen sekä myös aiempien interventioiden tehostaminen on tärkeää, sillä perinteisillä hoitomuodoilla, mukaan lukien tehokkaimmaksi todettu bupropioni, on kuitenkin vaatimaton vaikutus tupakoinnin lopettamiseen ja vähentämiseen pitkässä yli 6 kk seurannassa (27).

Tämän meta-analyysin tulos on osoittanut, että rTMS-hoidolla on tulevaisuudessa potentiaalia tupakan vieroituksessa psykoosiin sairastuneilla potilailla, vaikka tulosta ei vielä suoraan voidakaan soveltaa käytäntöön rajallisen näytön vuoksi, mikä ilmenee mm. korkeana harhan riskinä ulkoisen validiteetin ja tutkimusten näytön vahvuuden (power) osalta. Vaikutuksen osoittamiseksi ja lopulta standardisoidun hoitoprotokollan kehittämiseksi tarvi-

taan jatkossa uusia RCT-tutkimuksia suuremmilla potilasmäärillä, tasaisemmalla sukupuolijakaumalla ja motivaatiotekijät myös huomioiden tutkimuksiin rekryointivaiheessa ja tulosten analysoinnissa. Interventioiden jälkeistä seuranta tulisi jatkaa vähintään 6 kuukautta ja pidempäänkin, jotta nähtäisi, onko tutkimuksissa sovelletuilla stimulaatioparametreilla mahdollista saavuttaa pitkäaikaisia tuloksia psykoosiin sairastuneilla tupakoitsijoilla. Lisäksi ylläpitostimulaatiota tulisi harkita otettavaksi osaksi interventioita jatkossa, sillä psyykkisesti terveillä potilailla yhden kuukauden ylläpito hoidolla saatiin plaseboa parempia pitkäaikaistuloksia Amiaz et al. tutkimuksessa (51). Pidempi interventio ja ylläpito hoito voisivat olla hyödyllisiä erityisesti psykoosiin sairastuneille, joilla riippuvuus tupakkaan on keskimäärin terveitä vahvempi ja lopettamisen tulokset terveitä heikommat (10) (11).

Alustavasti lupaavalta vaikuttava lisä tulevien tutkimusten tutkimusprotokollaan voisi olla Dinur-Klein et al. tutkimuksessa käytetty tekniikka, jossa näytettiin tupakointikuvia osalle tutkittavista stimulaatiota edeltävästi. Kuvien näyttäminen vaikutti positiivisesti tupakoinnin lopettamistuloksiin, vaikka vaikutus ei yltänyt tilastollisesti merkittävälle tasolle (45). Tulevaisuudessa tätä tekniikkaa olisi hyödyllistä tutkia lisää sekä psykoosiin sairastuneilla että psyykkisesti terveillä tutkittavilla mahdollisen suotuisan vaikutuksen osoittamiseksi, jolloin parhaassa tapauksessa saataisi melko yksinkertaisella tavalla tehostettua rTMS-hoidon vaikuttavuutta tupakkariippuvuuden hoidossa.

Stimulaatioparametreista ei ole olemassa selkeää konsensusta, mutta suurimmassa osassa tutkimuksista rTMS:aa on annettu vasemmanpuoleiselle DLPFC:lle korkealla taajuudella (10-20 Hz). Wing et al. (2013) katsausartikkelin mukaan aivostimulaatiomenetelmistä tutkituin tupakoinnin lopettamiseen on rTMS kohdistettuna DLPFC:lle. Myös tDCS (transcranial direct current stimulation) kohdistettuna DLPFC:lle on antanut lupaavia tuloksia. (48)

Toisaalta Dinur-Klein et al. (2014) sai jopa muita tutkijoita parempia tuloksia tupakoinnin lopettamisessa kohdistamalla stimulaation DLPFC:n lisäksi syvemmälle aivoihin insulaan saakka, minkä arvellaan johtuvan siitä, että syvämpi stimulaatio voisi tavoittaa paremmin riippuvuutta säätelevät hermoverkot (45). Lisäksi syvä stimulaatio mahdollisesti lisää prefrontaalikorteksin välittämän kognition paranemista eli työmuistia ja toiminnanohjausta, joilla on ennusteellinen merkitys tupakoinnin lopettamisen onnistumisessa (63). Myös

Chang et al. pilottitutkimuksessaan saivat alustavasti aiempaa lupaavampia tuloksia yhdistämällä korkeataajuiseen (20 Hz) DLPFC:n stimulaatioon sekventiaalisesti SMFC:n stimulaation, jonka tutkijat ajattelivat suoraan vähentävän tupakanhimoa siinä missä DLPFC:n stimuloimisen pääasiallinen funktio olisi lisätä kykyä tupakoinnin lopettamiseen (47). rTMS-hoidon kehittämishaasteena on tulevaisuudessa löytää optimaaliset stimulaatioparametrit (mm. stimulaatioalueet aivoissa, frekvenssi ja intensiteetti, pulssien pituus ja aika-aväli pulssien välillä) parhaan mahdollisen hoitotuloksen saamiseksi (46).

rTMS interventiona on osoittautunut keskimäärin turvalliseksi psykoosiin sairastuneilla potilailla. Toisaalta tutkimuspotilaat olivat sairautensa suhteen stabiilissa tilanteessa, joten tuloksista ei tule ilmi, miten sellaiset tutkittavat reagoisivat hoitoon, joilla oirekuva on labiilimpi ja oikean lääkityksen löytäminen sairauden hoitoon on vielä kesken. Jatkossa voisi olla hyödyllistä tehdä tutkimuksia rTMS:n vaikuttavuudesta tupakoinnin lopettamiseksi myös näillä potilailla, sillä tupakasta vieroittautumiselle ei ole massaa yhtä oikeaa ajanjaksoa potilaan elämässä. Lääkkeettömänä interventiona rTMS ei todennäköisesti aiheuta yhteisvaikutuksia menneillään olevan lääkehoidon kanssa, vaikka lääkehoitoa joutuisikin hoidon aikana muuttamaan. Tähän mennessä psykoosiin sairastuneille tehdyissä rTMS-tutkimuksissa ei ole tullut esille psykyenlääkkeiden ja rTMS:n välisiä yhteis- tai haittavaikutuksia (28) (30) (45) (51) (52) (53) (56).

rTMS-hoidon vahvuus tulevaisuudessa on ehdottomasti lääkkeettömyys. Hoito voi tarjota vaihtoehdon tupakoinnin lopettamiseen lääkkeisiin kriittisesti suhtautuville sekä myös niille henkilöille, jotka eivät terveydellisten, lääkeinteraktioiden tai muiden syiden vuoksi pysty käyttämään tupakanvieroituslääkkeitä. Haasteena rTMS-hoidon toteuttamisessa on sen vaatima kallis laitteisto, minkä vuoksi saatavuus voi muodostua hoidon hyödyntämistä rajoittavaksi tekijäksi erityisesti suurien keskusten ulkopuolella (64).

LÄHDELUETTELO

1. World Health Organization. Global Health Risks: Mortality and Burden of Disease Attributable to Selected Major Risks [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2009; [cited 2018 May 6]. Available from: http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GlobalHealthRisks_report_full.pdf
2. Jamal A, Agaku IT, O'Connor E, King BA, Kenemer JB, Neff L. Current Cigarette Smoking Among Adults — United States, 2005–2013. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2014 Nov 28;63(47):1108–12.
3. Vähänen M. Tupakoinnin yhteiskunnalliset kustannukset ja niiden arviointimenetelmät [Internet]. [cited 2018 May 6]. Report No.: Terveystieteiden tutkimuskeskus. Raportti 15/2015. THL 2015. Available from: http://www.julkari.fi/bitstream/handle/10024/126796/URN_ISBN_978-952-302-503-5.pdf?sequence=1
4. PDQ Screening and Prevention Editorial Board. Cigarette Smoking: Health Risks and How to Quit (PDQ®): Health Professional Version. In: PDQ Cancer Information Summaries [Internet]. Bethesda (MD): National Cancer Institute (US); 2002. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK66008/>
5. Jemal A, Thun MJ, Ries LAG, Howe HL, Weir HK, Center MM, et al. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975–2005, Featuring Trends in Lung Cancer, Tobacco Use, and Tobacco Control. *JNCI J Natl Cancer Inst.* 2008 Dec 3;100(23):1672–94.
6. Suvisaari J, Partti K, Perälä J, Viertiö S, Saarni SE, Lönnqvist J, et al. Mortality and its determinants in people with psychotic disorder. *Psychosom Med.* 2013 Jan;75(1):60–7.
7. THL. Tupakkatilasto 2016 [Internet]. Available from: <https://www.thl.fi/fi/tilastot/tilastot-aiheittain/paihteet-ja-riippuvuudet/tupakka>
8. de Leon J, Diaz FJ. A meta-analysis of worldwide studies demonstrates an association between schizophrenia and tobacco smoking behaviors. *Schizophr Res.* 2005 Jul 15;76(2–3):135–57.
9. Hartz SM, Pato CN, Medeiros H, Cavazos-Rehg P, Sobell JL, Knowles JA, et al. Comorbidity of severe psychotic disorders with measures of substance use. *JAMA Psychiatry.* 2014 Mar;71(3):248–54.

10. Lasser K, Boyd JW, Woolhandler S, Himmelstein DU, McCormick D, Bor DH. Smoking and mental illness: A population-based prevalence study. *JAMA*. 2000 Nov 22;284(20):2606–10.
11. Wing VC, Wass CE, Soh DW, George TP. A review of neurobiological vulnerability factors and treatment implications for comorbid tobacco dependence in schizophrenia. *Ann N Y Acad Sci*. 2012 Feb;1248:89–106.
12. Winterer G. Why do patients with schizophrenia smoke? *Curr Opin Psychiatry*. 2010 Mar;23(2):112–9.
13. Williams JM, Ziedonis D. Addressing tobacco among individuals with a mental illness or an addiction. *Addict Behav*. 2004 Aug;29(6):1067–83.
14. Olfson M, Gerhard T, Huang C, Crystal S, Stroup TS. Premature Mortality Among Adults With Schizophrenia in the United States. *JAMA Psychiatry*. 2015 Dec;72(12):1172–81.
15. Räsänen S, Hakko H, Viilo K, Meyer-Rochow VB, Moring J. [Excess mortality among long-stay psychiatric inpatients in Northern Finland--a challenge for health care]. *Duodecim Laaketieteellinen Aikakauskirja*. 2004;120(2):179–80.
16. The relationship between tobacco use and mental disorders : Current Opinion in Psychiatry [Internet]. [cited 2018 Feb 24]. Available from: https://journals.lww.com/co-psychiatry/Abstract/1999/05000/The_relationship_between_tobacco_use_and_mental.8.aspx
17. Addington J. Group treatment for smoking cessation among persons with schizophrenia. *Psychiatr Serv Wash DC*. 1998 Jul;49(7):925–8.
18. Psykiatrit tupakkavalistajina [Internet]. *Lääkärilehti.fi*. [cited 2018 Feb 24]. Available from: <http://www.laakarilehti.fi.pc124152.oulu.fi:8080/tieteessa/terveydenhuoltoartikkelit/psykiatrit-tupakkavalistajina/?public=bb49c416f5f5eac8d37970d253fd83d3>
19. Evins AE, Cather C, Deckersbach T, Freudenreich O, Culhane MA, Olmshipman CM, et al. A double-blind placebo-controlled trial of bupropion sustained-release for smoking cessation in schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol*. 2005 Jun;25(3):218–25.
20. George TP, Vessicchio JC, Sacco KA, Weinberger AH, Dudas MM, Allen TM, et al. A placebo-controlled trial of bupropion combined with nicotine patch for smoking cessation in schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 2008 Jun 1;63(11):1092–6.
21. Williams JM, Anthenelli RM, Morris CD, Treadow J, Thompson JR, Yunis C, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study evaluating the safety and

efficacy of varenicline for smoking cessation in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder. *J Clin Psychiatry*. 2012 May;73(5):654–60.

22. Evins AE, Cather C, Pratt SA, Pachas GN, Hoepfner SS, Goff DC, et al. Maintenance treatment with varenicline for smoking cessation in patients with schizophrenia and bipolar disorder: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2014 Jan 8;311(2):145–54.

23. Baker A, Richmond R, Haile M, Lewin TJ, Carr VJ, Taylor RL, et al. A randomized controlled trial of a smoking cessation intervention among people with a psychotic disorder. *Am J Psychiatry*. 2006 Nov;163(11):1934–42.

24. Gilbody S, Peckham E, Man M-S, Mitchell N, Li J, Becque T, et al. Bespoke smoking cessation for people with severe mental ill health (SCIMITAR): a pilot randomised controlled trial. *Lancet Psychiatry*. 2015 May;2(5):395–402.

25. Tsoi DT, Porwal M, Webster AC. Interventions for smoking cessation and reduction in individuals with schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Feb 28;(2):CD007253.

26. Kishi T, Iwata N. Varenicline for smoking cessation in people with schizophrenia: systematic review and meta-analysis. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2015 Apr;265(3):259–68.

27. Penttilä, M, Tornberg, T, Cook, S. Systematic review and meta-analysis on interventions for smoking cessation in psychosis. Unpublished. 2018;

28. Prikryl R, Ustohal L, Kucerova HP, Kasperek T, Jarkovsky J, Hublova V, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation reduces cigarette consumption in schizophrenia patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2014 Mar 3;49:30–5.

29. Wing VC, Bacher I, Wu BS, Daskalakis ZJ, George TP. High frequency repetitive transcranial magnetic stimulation reduces tobacco craving in schizophrenia. *Schizophr Res*. 2012 Aug;139(1–3):264–6.

30. Huang W, Shen F, Zhang J, Xing B. Effect of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation on Cigarette Smoking in Patients with Schizophrenia. *Shanghai Arch Psychiatry*. 2016 Dec 25;28(6):309–17.

31. Rossini PM, Rossi S. Transcranial magnetic stimulation: diagnostic, therapeutic, and research potential. *Neurology*. 2007 Feb 13;68(7):484–8.

32. Mervaala E, Julkunen P, Määttä S, Könönen M. Transkraniaalinen magneettistimulaatio [Internet]. *Lääkärilehti.fi*. [cited 2018 Feb 25]. Available from: <http://www.laakarilehti.fi/pc124152.oulu.fi:8080/tieteessa/katsausartikkeli/transkraniaalinen-magneettistimulaatio/?public=572fac00b4380b76fecbe773ccac1829>

33. Dell'Osso B, Zanoni S, Ferrucci R, Vergari M, Castellano F, D'Urso N, et al. Transcranial direct current stimulation for the outpatient treatment of poor-responder depressed patients. *Eur Psychiatry*. 2012 Oct 1;27(7):513–7.
34. Nitsche MA, Cohen LG, Wassermann EM, Priori A, Lang N, Antal A, et al. Transcranial direct current stimulation: State of the art 2008. *Brain Stimulat*. 2008 Jul 1;1(3):206–23.
35. He W, Fong P-Y, Leung TWH, Huang Y-Z. Protocols of non-invasive brain stimulation for neuroplasticity induction. *Neurosci Lett* [Internet]. 2018 Feb 21; Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304394018301277>
36. Partanen J, Falck B, Hasan J, Jääntti V, Salmi T, Tolonen U. *Kliininen Neurofysiologia*. 1. painos 2006. Kustannus Oy Duodecim;
37. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Psykiatriyhdistys ry:n asettama työryhmä. *Depressio. Käypä hoito -suositus* [Internet]. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, 2016; [cited 2018 Mar 19]. Available from: <http://www.kaypahoito.fi/web/kh/suositukset/suositus?id=hoi50023>
38. Berlim MT, van den Eynde F, Tovar-Perdomo S, Daskalakis ZJ. Response, remission and drop-out rates following high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for treating major depression: a systematic review and meta-analysis of randomized, double-blind and sham-controlled trials. *Psychol Med*. 2014 Jan;44(2):225–39.
39. Kedzior KK, Reitz SK, Azorina V, Loo C. Durability of the antidepressant effect of the high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in the absence of maintenance treatment in major depression: a systematic review and meta-analysis of 16 double-blind, randomized, sham-controlled trials. *Depress Anxiety*. 2015 Mar;32(3):193–203.
40. Zhang Y, Liang W, Yang S, Dai P, Shen L, Wang C. Repetitive transcranial magnetic stimulation for hallucination in schizophrenia spectrum disorders: A meta-analysis. *Neural Regen Res*. 2013 Oct 5;8(28):2666–76.
41. Shi C, Yu X, Cheung EFC, Shum DHK, Chan RCK. Revisiting the therapeutic effect of rTMS on negative symptoms in schizophrenia: a meta-analysis. *Psychiatry Res*. 2014 Mar 30;215(3):505–13.
42. Dosenovic S, Jelicic Kadic A, Miljanovic M, Biocic M, Boric K, Cavar M, et al. Interventions for Neuropathic Pain: An Overview of Systematic Reviews. *Anesth Analg*. 2017;125(2):643–52.

43. Ren C-L, Zhang G-F, Xia N, Jin C-H, Zhang X-H, Hao J-F, et al. Effect of low-frequency rTMS on aphasia in stroke patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PloS One*. 2014;9(7):e102557.
44. Dionísio A, Duarte IC, Patrício M, Castelo-Branco M. The Use of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Stroke Rehabilitation: A Systematic Review. *J Stroke Cerebrovasc Dis Off J Natl Stroke Assoc*. 2018 Jan;27(1):1–31.
45. Dinur-Klein L, Dannon P, Hadar A, Rosenberg O, Roth Y, Kotler M, et al. Smoking cessation induced by deep repetitive transcranial magnetic stimulation of the prefrontal and insular cortices: a prospective, randomized controlled trial. *Biol Psychiatry*. 2014 Nov 1;76(9):742–9.
46. Yang L-Z, Yang Z, Zhang X. Non-invasive Brain Stimulation for the Treatment of Nicotine Addiction: Potential and Challenges. *Neurosci Bull*. 2016 Sep 2;32(6):550–6.
47. Chang D, Zhang J, Peng W, Shen Z, Gao X, Du Y, et al. Smoking Cessation With 20 Hz Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) Applied to Two Brain Regions: A Pilot Study. *Front Hum Neurosci*. 2018;12:344.
48. Wing VC, Barr MS, Wass CE, Lipsman N, Lozano AM, Daskalakis ZJ, et al. Brain Stimulation Methods to Treat Tobacco Addiction. *Brain Stimul Basic Transl Clin Res Neuromodulation*. 2013 May 1;6(3):221–30.
49. Johann M, Wiegand R, Kharraz A, Bobbe G, Sommer G, Hajak G, et al. [Transcranial magnetic stimulation for nicotine dependence]. *Psychiatr Prax*. 2003 May;30 Suppl 2:S129-131.
50. Eichhammer P, Johann M, Kharraz A, Binder H, Pittrow D, Wodarz N, et al. High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation decreases cigarette smoking. *J Clin Psychiatry*. 2003 Aug;64(8):951–3.
51. Amiaz R, Levy D, Vainiger D, Grunhaus L, Zangen A. Repeated high-frequency transcranial magnetic stimulation over the dorsolateral prefrontal cortex reduces cigarette craving and consumption. *Addict Abingdon Engl*. 2009 Apr;104(4):653–60.
52. Trojak B, Meille V, Achab S, Lalanne L, Poquet H, Ponavoy E, et al. Transcranial Magnetic Stimulation Combined With Nicotine Replacement Therapy for Smoking Cessation: A Randomized Controlled Trial. *Brain Stimulat*. 2015 Dec;8(6):1168–74.
53. Sheffer CE, Bickel WK, Brandon TH, Franck CT, Deen D, Panissidi L, et al. Preventing relapse to smoking with transcranial magnetic stimulation: Feasibility and potential efficacy. *Drug Alcohol Depend*. 2018 01;182:8–18.

54. Isserles M, Shalev AY, Roth Y, Peri T, Kutz I, Zlotnick E, et al. Effectiveness of Deep Transcranial Magnetic Stimulation Combined with a Brief Exposure Procedure in Post-Traumatic Stress Disorder – A Pilot Study. *Brain Stimulat.* 2013 May 1;6(3):377–83.
55. Kozak K, Sharif-Razi M, Morozova M, Gaudette EV, Barr MS, Daskalakis ZJ, et al. Effects of short-term, high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation to bilateral dorsolateral prefrontal cortex on smoking behavior and cognition in patients with schizophrenia and non-psychiatric controls. *Schizophr Res.* 2018 Feb 24;
56. Kamp D, Engelke C, Wobrock T, Kunze B, Wölwer W, Winterer G, et al. Letter to the Editor: Influence of rTMS on smoking in patients with schizophrenia. *Schizophr Res.* 2018 Feb;192:481–4.
57. Wobrock T, Guse B, Cordes J, Wölwer W, Winterer G, Gaebel W, et al. Left prefrontal high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of schizophrenia with predominant negative symptoms: a sham-controlled, randomized multicenter trial. *Biol Psychiatry.* 2015 Jun 1;77(11):979–88.
58. Downs SH, Black N. The feasibility of creating a checklist for the assessment of the methodological quality both of randomised and non-randomised studies of health care interventions. *J Epidemiol Community Health.* 1998 Jun;52(6):377–84.
59. Guyatt G, Rennie, D, Meade, MO, Cook, DJ. Users' guides to the medical literature: essentials of evidence-based clinical practice [Internet]. 2nd ed. McGraw-Hill; 2008. Available from: <http://site.ebrary.com/id/10240674>
60. Piñeiro B, López-Durán A, Del Río EF, Martínez Ú, Brandon TH, Becoña E. Motivation to quit as a predictor of smoking cessation and abstinence maintenance among treated Spanish smokers. *Addict Behav.* 2016 Feb;53:40–5.
61. Huber TJ, Schneider U, Rollnik J. Gender differences in the effect of repetitive transcranial magnetic stimulation in schizophrenia. *Psychiatry Res.* 2003 Aug 30;120(1):103–5.
62. Valentine JC, Pigott TD, Rothstein HR. How Many Studies Do You Need?: A Primer on Statistical Power for Meta-Analysis. *J Educ Behav Stat.* 2010 Apr 1;35(2):215–47.
63. Barr MS, George TP. Deep repetitive transcranial magnetic stimulation for smoking cessation: is going deeper better? *Biol Psychiatry.* 2014 Nov 1;76(9):678–80.
64. Health Quality Ontario. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Treatment-Resistant Depression: An Economic Analysis. *Ont Health Technol Assess Ser.*

2016;16(6):1-51.

Taulukko 3. Meta-analyysiin mukaan otetut tutkimukset

Tekijä, vuosi, maa	Osallistujien lkm, satunnaisesti otettujen lkm	Avohoito- vai osastopotilas, kliininen tila	Interventio	Muut interventiot	Vertailuryhmä	Tulosten ilmoittaminen
Wing et al., 2012, Kanada (*)	15 15	Ei tiedossa, Kliinisesti stabiili skitsofrenia tai skitsoaffektiivinen häiriö	Aktiivinen bilateraalinen rTMS DLPFC:lle, taajuus 20 Hz. Viikot 1-4, 5 hoitoa/vk, yhteensä 20 hoitoa	Viikottainen ryhmäterapia ja nikotiinilaastari 21 mg (viikot 3-9)	Plasebo TMS, lisäksi muut interventiot	Tupakanhimon väheneminen, hengitysilman CO-pitoisuus
Prikryl et al., 2014, Tsekin tasavalta	102 40	Osastopotilaat, Skitsofrenia, vain lieviä psykoottisia oireita tutkimuksen aikana	Aktiivinen rTMS vasemmalle DLPFC:lle, taajuus 10 Hz. 3 viikkoa, yhteensä 15 – 21 hoitoa	-	Plasebo TMS	Poltettujen savukkeiden lukumäärä
Huang et al., 2016, Kiina	440 41	Osastopotilaat, Kliinisesti stabiili skitsofrenia vähintään 6 kk ajan	Aktiivinen rTMS vasemmalle DLPFC:lle, taajuus 10 Hz. 3 viikkoa, yhteensä 21 hoitoa.	-	Plasebo TMS	Poltettujen savukkeiden lukumäärä
Kamp et al., 2018, Saksa	- 67	Avohoitopotilaat, Skitsofreniapotilaat, joilla pääasiassa negatiivisia oireita	Aktiivinen rTMS vasemmalle DLPFC:lle, taajuus 10 Hz. 3 viikkoa, 5 hoitoa/vk	-	Plasebo TMS	Poltettujen savukkeiden lukumäärä

rTMS = repetitive transcranial magnetic stimulation, sarjoittainen transkraniaalinen magneettistimulaatio, sarja-TMS

DLPFC = dorsolateral prefrontal cortex, dorsolateraalinen prefrontaalikorteksi

CO = carbon monoxide, hiilidioksidi

* ei ole mukana meta-analyysissä, ei mittaa poltettujen savukkeiden lukumäärää, taulukossa vertailun vuoksi mukana



**The Cochrane
Public Health Group**

Data Extraction and Assessment Template

Study ID:
First author:
Year of study:

1. General Information

Country of study:

2. Study Eligibility

Study Characteristics		
Type of study (RCT and other trials suitable)	<input type="checkbox"/> Randomised Controlled Trial (RCT) <input type="checkbox"/> Cluster Randomised Controlled Trial (cluster RCT)	<input type="checkbox"/> Other design (specify):
		<i>Does the study design meet the criteria for inclusion?</i> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> → Exclude Unclear <input type="checkbox"/>
	Description in text:	

Participants (diagnosis of schizophrenia or first episode psychosis, at least 70% of the sample or separate results for the subgroup)	Describe the participants included:	
	<i>Do the participants meet the criteria for inclusion?</i>	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> → Exclude Unclear <input type="checkbox"/>
Types of intervention (Any intervention focusing on the smoking cessation)	Focus of the intervention	
	<i>Does the intervention meet the criteria for inclusion?</i>	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> → Exclude Unclear <input type="checkbox"/>
Duration of intervention any	Intervention duration: 9 week support group and after that 12 week intervention group	
Types of outcome measures (smoking cessation/ reduction)	List outcomes:	
	<i>Do the outcome measures meet the criteria for inclusion?</i>	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> → Exclude Unclear <input type="checkbox"/>

Summary of Assessment for Inclusion

Include in review <input type="checkbox"/>		Exclude from review <input type="checkbox"/>	
Request further details? Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	Contact details of authors:		
Notes:			

DO NOT PROCEED IF PAPER EXCLUDED FROM REVIEW

3. Study details

Study intention	Descriptions as stated in the report/paper
Aim of study	
Total study duration and time	

Methods	Descriptions as stated in the report/paper
Total number of intervention groups	
What was the unit of randomisation? Allocation by individuals or cluster/groups	
What was the unit of analysis? Is this the same as the unit of randomisation?	<i>(Yes/No/Unclear)</i>

Results

Participants <i>Include if relevant</i>	Include information for each group (i.e. intervention and controls) under study
<ul style="list-style-type: none"> What percentage of selected individuals agreed to participate? 	
<ul style="list-style-type: none"> Total number randomised (or total pop. at start of study for NRCTs) 	
<ul style="list-style-type: none"> Number allocated to each intervention group (no. of individuals) 	
<ul style="list-style-type: none"> Where there any significant baseline imbalances? 	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Unclear <input type="checkbox"/> Details:
<ul style="list-style-type: none"> Were confounders included in the analysis? What were they? 	

<ul style="list-style-type: none"> • What percentage of patients completed the study? 	
<ul style="list-style-type: none"> • Is the analysis performed by intervention allocation status (intention to treat) rather than the actual intervention received? Have any attempts been made to impute missing data? 	
<ul style="list-style-type: none"> • Age (median, mean and range if possible) 	
<ul style="list-style-type: none"> • Sex 	
<ul style="list-style-type: none"> • Diagnostic criteria 	

Intervention Group 1

(copy and paste table for each Intervention group)

Group name:	<i>(State brief name for this intervention group.)</i>
<ul style="list-style-type: none"> • Content (list the strategies intended and delivered) 	
<ul style="list-style-type: none"> • Co-interventions 	
Duration of intervention	
Duration of follow-up	
Subgroups	<i>Enter a description of any intervention subgroups from this report to be analysed in the review.</i>
Control/comparison (what information is provided about what the control or comparison group received?)	<i>Enter a description of what was provided for the control group, if applicable</i>

Outcomes

(This table is set up for 2 outcome measure to save spaces, copy and paste table as often as required)

Question	Outcome 1	Outcome 2
Outcome definition		

Time points measured		
Time points reported		
Was the outcome confirmed using objective measure?		

Results

Copy and paste the appropriate table for each outcome and subgroup at each timepoint, including baseline

For RCT/CCT

Dichotomous outcome

page/para/fig

Comparison				
Outcome				
Subgroup				
Timepoint				
Results	Intervention		Comparison	
	Events	No. participants	Events	No. participants
No. of missing participants				
Any other results reported				

For RCT/CCT

Continuous outcome

page/para/fig

Comparison		
Outcome		
Subgroup		

Timepoint							
Post-intervention or change from baseline?							
Results	Intervention			Comparison			
	Mean	SD (or other variance)	No. participants	Mean	SD (or other variance)	No. participants	
No. missing participants							

Other relevant information

References to other relevant studies	
Additional notes by review authors	